

**BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO VOLTADOS PARA O
REJUVENESCIMENTO FACIAL: DIFERENÇAS ENTRE O ÁCIDO POLI-L-
LÁCTICO E A HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO**

***COLLAGEN BIOSTIMULATORS FOR FACIAL REJUVENATION: DIFFERENCES
BETWEEN POLY-L-LACTIC ACID AND CALCIUM HYDROXYAPATITE***

Luiza Estefani de Oliveira¹

Delena Sarmiento²

RESUMO: Os bioestimuladores de colágeno à base de Ácido Poli-L-Láctico e de Hidroxiapatita de Cálcio estão cada vez mais sendo utilizados em procedimentos estéticos que desejam o rejuvenescimento facial. Existe um problema de ausência de informações comparativas sobre quais são as principais diferenças entre o mecanismo de ação, os resultados esperados e a principal aplicabilidade entre os dois tipos de tratamento. Sendo assim, este trabalho procura identificar e esclarecer de que forma os bioestimuladores agem no processo do envelhecimento cutâneo. O trabalho traz uma abordagem qualitativa e quantitativa cuja classificação dos objetivos metodológicos foi exploratória, de modo que a coleta de dados sobre o tema abordado foi realizada através de publicações embasadas nas plataformas PubMed (NLM- National Library of Medicine) e SciELO (Scientific Electronic Library Online) dos últimos 10 anos. Além disso, serão utilizados como termos de busca os seguintes descritores: Ácido Poli-L-Láctico; Hidroxiapatita de Cálcio e Bioestimuladores de Colágeno. Os resultados obtidos com a pesquisa é que ambos os bioestimuladores não podem ser apontados como um volumizador e preenchedor inteiramente perfeito, de forma que cada um apresenta seus respectivos efeitos adversos e que ambos os mecanismos de ação atuam de maneira similar. Entretanto, os bioestimuladores em questão, oferecem respostas positivas relacionadas aos tipos de colágeno, de forma a contribuir para uma pele com aparência mais jovial e saudável, porém se diferenciam em sua aplicabilidade, o que não dispensa o incentivo a mais estudos com o fim de manter profissionais e pacientes sempre atualizados a respeito do tema.

Palavras-chave: Ácido Poli-L-Láctico; Hidroxiapatita de Cálcio; Bioestimuladores de Colágeno.

ABSTRACT: Collagen biostimulators based on Poly-L-Lactic Acid and Calcium Hydroxyapatite are increasingly being used in aesthetic procedures that involve facial

¹Graduanda do curso de Farmácia do Centro Universitário Salesiano. E-mail: luizaestefany@outlook.com
Cariacica/ ES, Brasil.

² Biomédica Esteta, Professora e Orientadora do Centro Universitário Salesiano. E-mail: delenasar@gmail.com
Cariacica/ ES, Brasil.

rejuvenation. There is a problem of lack of comparative information about the main differences between the mechanism of action, the expected results and the main applicability between the two types of treatment. Therefore, this work seeks to identify and clarify how biostimulators age in the process of skin aging. The work brings a qualitative and quantitative approach whose classification of methodological objectives was exploratory, so that data collection on the topic addressed was carried out through publications based on the platforms PubMed (NLM-National Library of Medicine) and SciELO (Scientific Electronic Library Online) from the last 10 years. In addition, the following descriptors will be used as search terms: Poly-L-Lactic Acid; Calcium Hydroxyapatite and Collagen Biostimulators. The results obtained from the research are that both biostimulators cannot be indicated as a perfectly perfect volumizer and filler, so that each one presents its respective adverse effects and that both mechanisms of action act in a similar way. However, the bio-stimulators in question offer positive responses related to the types of collagen, in order to contribute to a more youthful and healthy-looking skin, but they differ in their applicability, which does not eliminate the need for further studies in order to keep professionals and patients always up to date on the topic.

Keywords: Poly-L-Lactic Acid; Calcium Hydroxyapatite; Collagen Biostimulators.

1. INTRODUÇÃO

A prática do uso de colágeno em variadas localidades do rosto aumentou rapidamente o interesse por procedimentos estéticos, principalmente os que são minimamente invasivos, como os preenchedores faciais injetáveis que revolucionaram o tratamento e o rejuvenescimento do rosto envelhecido (Attenello; Maas, 2015).

Apesar dos resultados satisfatórios para fins estéticos no rejuvenescimento facial, há ausência de informações comparativas sobre as principais diferenças e os resultados esperados na aplicabilidade do Ácido Poli-L-Láctico e da Hidroxiapatita de Cálcio como bioestimuladores de colágeno que atuam contra o envelhecimento facial. São substâncias injetáveis, os bioestimuladores de colágeno, que ativam e estimulam os fibroblastos do corpo para a produção de colágeno, sendo excelentes escolhas para o rejuvenescimento facial, que acontece por meio de um processo inflamatório acarretando a estruturação do colágeno novo, que é tanto bioabsorvível como biocompatível (Ferreira, 2022).

O estudo se mostra relevante devido à pesquisa com finalidade de disponibilizar conhecimento aos profissionais da área da beleza e saúde, como também, para alguns pacientes interessados a respeito das principais diferenças entre os bioestimuladores de colágeno mais utilizados atualmente para fins estéticos no Brasil, a saber, Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) e Ácido Poli-L-Láctico (PLLA).

O uso de bioestimuladores é atualmente uma das melhores alternativas para tratar o envelhecimento cutâneo. Dentre eles destacam-se o Ácido Poli-L-Láctico e a Hidroxiapatita de Cálcio por serem biocompatíveis e bioabsorvíveis, sendo os de potencial utilização como produtos com capacidade de promover a produção de colágeno (Cunha *et al.*, 2020).

Conforme a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), a contagem de procedimentos estéticos executados no país em 2022 aumentou cerca de 390% na comparação com 2021. A procura por esse modelo de tratamento tem crescido de forma espantosa nos últimos anos, e diferentes pessoas vêm preferindo por tratamentos estéticos para melhorar e aperfeiçoar sua aparência (Dutra, 2023).

Uma pele envelhecida contém fibroblastos danificados que perderam sua capacidade de sintetizar colágeno ao passar dos anos quando comparada a uma pele saudável e jovial. Ao passo que envelhecemos, a pele passa a apresentar mudanças, tais como a redução da contagem dos fibroblastos, o que leva à redução da produção de colágeno e variações microvasculares (Bessa, 2022).

O principal objetivo deste estudo é pesquisar e verificar as principais diferenças entre o tratamento facial utilizando os bioestimuladores de colágeno com Ácido Poli-L-Láctico e a Hidroxiapatita de Cálcio em sua aplicabilidade no rejuvenescimento da face.

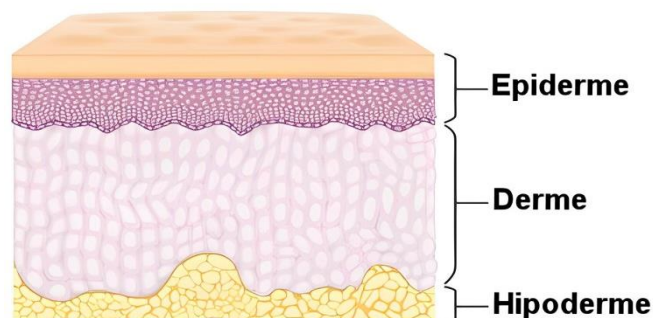
2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PELE

A pele recobre todo o corpo humano, sendo seu maior órgão, e tem como funções básicas garantir que os microrganismos fiquem afastados e manter a temperatura corporal (Wan *et al.*, 2013). Pode-se dizer que qualquer organismo irá envelhecer, sendo este um processo natural, inevitável e irreversível, representando o declínio da estrutura e função corporal. Porém, com o desenvolvimento da ciência, surgiram procedimentos cosméticos que podem retardar o envelhecimento, principalmente quando combinados com uma boa alimentação e atividades físicas (Bessa, 2022).

A estrutura da pele se divide em duas camadas, a derme e a epiderme. A mais superficial e que tem contato direto com a parte exterior recebe o nome de epiderme, formada predominantemente pelos queratinócitos, configurando assim, uma barreira fisiológica protetora contra o ambiente externo, e a derme, camada que se encontra logo a seguir, constituída por um denso tecido conjuntivo e pelos fibroblastos, além disso, ela é bastante vascularizada, possibilitando a acomodação e nutrição da epiderme. Está presente na derme células denominadas fibroblastos, glicosaminoglicanos (GAGs) e fibras de colágeno e elastina, entre outras (Akemy; Hansen; Deuschile, 2022).

Imagem 1 – Camadas e estruturas que formam a pele

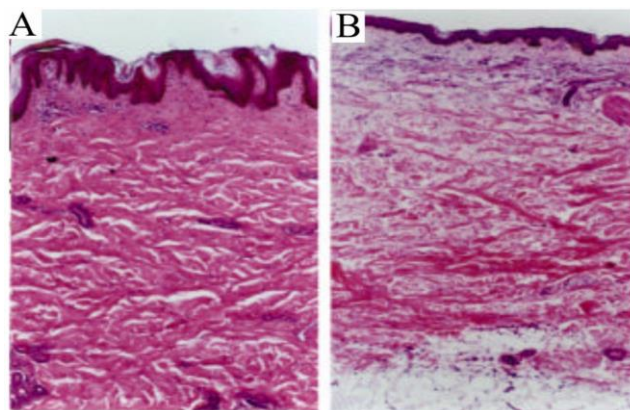


Fonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia (2021)

Segundo Bessa, (apud Hadda *et al.*, 2019) uma pele envelhecida contém fibroblastos danificados que perderam sua capacidade de sintetizar colágeno ao passar dos anos quando comparada a uma pele jovem e saudável. Alterações sofridas pelo organismo ao passar do tempo favorece a diminuição de colágeno o que acaba danificando a pele, fazendo com que ela perca sua elasticidade e conseqüentemente passa a ficar flácida, além de promover a atrofia da derme. Porém, existe uma alternativa popular para o rejuvenescimento facial e corporal, que se dá através do uso de agentes injetáveis como o Ácido Poli-L-Láctico. De modo que o mesmo, consiga gerar uma resposta bioestimuladora para síntese de colágeno que apresenta efeitos terapêuticos que podem durar por até quase dois anos (Bessa, 2022).

A camada basal da derme é a que mais sofre durante o processo de envelhecimento, afetando diretamente na diminuição da capacidade de divisão das células, diminuição da síntese da matriz da pele e no efeito degradador de radicais livres, o que leva à redução da produção de queratinócitos, fibroblastos e melanócitos. Em relação à fisiologia da pele, o envelhecimento é causado pelo encurtamento dos telômeros, que são sequências de DNA cortadas e armazenadas no final de cada cromossomo, que encolhem a cada mitose, chegando a um certo ponto em que as estruturas não estão mais presentes, levando ao desgaste celular. Isso se justifica pelo fato de que a telomerase, enzima responsável pela manutenção dos telômeros, desaparece com o passar dos anos, o que retarda o processo de divisão celular (Zhang; Duan, 2018). Observe a seguir a imagem ilustrando a diferença entre as lâminas, uma com pele idosa e a outra com pele jovem.

Imagem 2 – Diferença entre uma pele idosa (A) e uma pele jovial (B)



Fonte: Oriá, *et al.*; (2003)

2.2 ENVELHECIMENTO

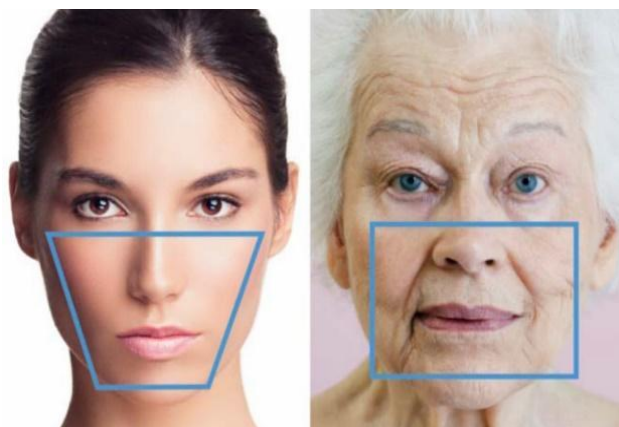
O envelhecimento engloba várias mudanças de origem bioquímica, fisiológica e morfológica que acontecem de maneira progressiva e inevitável com o passar do tempo. Assim como outras estruturas corporais, a pele é diretamente afetada pela passagem do tempo e, com isso, perde volume, elasticidade e viscosidade, favorecendo assim, o aparecimento de rugas pelo rosto. Partindo do contexto em questão, a ação de envelhecer da face pode se dividir em dois diferentes tipos, intrínseco e extrínseco. O envelhecimento intrínseco, também conhecido como

cronológico, pode ser motivado por meio dos fatores genéticos, sendo este, um envelhecimento inevitável e natural ao mesmo tempo (Ruivo, 2014).

O fotoenvelhecimento, também conhecido como envelhecimento extrínseco, é provocado através da exposição de alguns fatores externos, como a falta de exercícios físicos, o uso do cigarro, maus hábitos alimentares, radiação solar e a poluição do ar. Diante disso, o processo natural é acelerado. Além disso, a exposição repetida aos raios ultravioleta (UVA, UVB e luz visível) estimula a produção de radicais livres, que aceleram o envelhecimento (Bessa, 2022).

A literatura faz uma referência a existência de quatro pilares estéticos que estão ligados ao envelhecimento facial, sendo eles, a perda de gordura hipodérmica, a remodelagem óssea, a atividade muscular e o próprio envelhecimento cutâneo, desta forma, essas mudanças quando acontecem acabam influenciando uma à outra gerando um efeito cascata. É natural que o formato e a aparência do rosto se modifiquem ao longo dos anos por decorrência do envelhecimento facial, de modo que, essas alterações nos contornos do rosto são denominadas como quadralização da face. Ao envelhecer o rosto vai ficando parecido com um quadrado e quando na juventude a face apresenta-se com um formato de um trapézio, só que invertido, com forma bem definida (Coimbra; Uribe; Oliveira, 2014).

Imagem 3 – Quadralização da face devido ao envelhecimento



Fonte: Coimbra; Uribe; Oliveira (2014)

Durante o envelhecimento natural, a espessura da derme reduz por conta de mutações e variações estruturais e bioquímicas que ocorrem nas fibras de colágeno e de elastina, assim como, devido aos níveis elevados de colagenase, a síntese de colágeno na pele diminui e sua degradação aumenta. As fibras colágenas remanescentes estão desorganizadas, mais compactas e fragmentadas, e o número e o diâmetro das fibras elásticas são reduzidos. Pode-se dizer que, ao envelhecer o número de mucopolissacarídeos da matriz é reduzido, principalmente o ácido hialurônico, logo, essas mudanças podem afetar negativamente a elasticidade e a flexibilidade da pele e do colágeno. Já a hipoderme mostra um afinamento ocasionado pelo ato de envelhecer, emagrecer ou até mesmo por causa de atividades esportivas de alto desempenho em que acontece diminuição do índice de massa corporal (Haddad *et al.*, 2017).

2.2.1 Flacidez cutânea

A perda da estabilidade cutânea é resultado da flacidez da pele, gerada por meio da oxidação das fibras de colágeno e através dos fatores extrínsecos, como álcool, fumo e sol. Diante disso, a ação muscular acaba por contribuir devido a descida da posição muscular por meio da perda de sustentação, tônus e volume. Assim como, com a perda do volume das reservas de gordura da face e a perda da diminuição da sustentação óssea que precipitam na concavidade do rosto trazendo uma aparência de pele envelhecida (Coimbra; Uribe; Oliveira, 2014).

3.3 COLÁGENO

O colágeno é o componente mais abundante da matriz extracelular da derme, basicamente ele é a proteína decisiva que determina a fisiologia da pele, mantendo assim a sua estrutura e consequentemente permitindo que suas variadas funções sejam desempenhadas. O colágeno é formado por uma estrutura que possui três polipeptídeos helicoidais associados em uma tripla-hélice, de modo que, ambos se combinam para formar as fibrilas de colágeno, que conferem elasticidade, resistência e força à pele. Ademais, ele apresenta um papel importante no processo de cicatrização e regeneração (Akemy; Hansen; Deuschile, 2022). Entretanto, essas alterações resultam no envelhecimento quando o organismo começa um processo degenerativo progressivo, ocorrendo um declínio fisiológico das suas funções com o passar do tempo, o que acarreta alterações na epiderme e na derme, contribuindo no surgimento diversas linhas de expressão, pregas e rugas (Addor, 2015).

3.3.1 Tipos de colágeno

Existem quatro tipos de colágeno, de modo que, o tipo I é o mais predominante, pois este está cerca de 80% presente no organismo. O colágeno do tipo I na maioria das vezes é detectado em áreas que aguentam grandes tensões, cujas áreas estão localizadas nos tendões, na camada da derme, nos ossos e até mesmo na córnea. Entretanto, o colágeno do tipo II é visto em concentrações maiores nas regiões que resistem a maiores pressões, como nos discos intervertebrais e na cartilagem elástica. Enquanto o colágeno tipo III prevalece em maior quantidade na artéria aorta presente no coração, nos pulmões e músculos dos intestinos e no fígado. Contudo, o colágeno tipo IV não se correlaciona com as fibrilas, e este tem como principal função filtrar e sustentar. Ele fica localizado nos rins, na lâmina basal e na cápsula do cristalino (Hadda, *et al.*, 2017).

3.4 BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO

A prática do uso de colágeno em várias regiões da face aumentou rapidamente o interesse em procedimentos estéticos minimamente invasivos como os preenchedores faciais injetáveis que revolucionou o tratamento e o rejuvenescimento da pele já envelhecida. Com isso, o desenvolvimento e as pesquisas de produtos que permitem o preenchimento de tecidos moles têm crescido com o objetivo principal de

refinar produtos para assim poder maximizar a eficácia e minimizar os efeitos adversos (Attenello; Maas, 2015).

Bioestimuladores atuam na produção de colágeno por meio de processo inflamatório que ocorre através da vagarosa degradação do biomaterial resultando na produção de colágeno no tecido, proporcionada pelas propriedades do bioestimulador, peculiaridades do organismo e a técnica utilizada na injeção do produto. No início ocorre a produção de colágeno tipo III e I superficialmente e com o tempo médio de 30 dias, ocorre um processo maior de reticulação desses dois tipos de colágeno na reconstrução da estrutura tecidual. Na presença de um corpo estranho no organismo, o biomaterial é reconhecido e ocorre a esperada resposta inflamatória. O uso de bioestimuladores é atualmente uma das melhores alternativas para tratar o envelhecimento cutâneo. Dentre eles, destacam-se a o Ácido Poli-L-Láctico e a Hidroxiapatita de Cálcio por serem biocompatíveis e biorreabsorvíveis sendo os de potencial utilização como produtos com potencial de estimular a formação de colágeno. Contudo, tem que sempre ser levado em consideração as necessidades e limitações do organismo que incluem idade, gênero, saúde, medicamentos de uso por comorbidades, além do estilo de vida em geral (Cunha *et al.*, 2020). A técnica utilizada nas injeções de bioestimuladores de colágeno usam preferencialmente cânulas, que em comparação ao uso de agulhas são mais seguras devido as agulhas exigirem várias punções proporcionando efeitos colaterais como dor e equimoses, além de não serem longas o suficiente para atingirem locais que exigem aplicações mais profundas como o malar e o zigomático, aumentando assim a probabilidade maior de intercorrências comparado às microcânulas (Nikolis, *et al.*, 2023).

3.4.1 Ácido Poli-L-Láctico

É comercializado em pó desidratado e para ser aplicado, precisa ser diluído em solução fisiológica 0,9% ou em água para injeção. Além disso, é importante comentar que a produção de colágeno do tipo I se dá no início, em média 2 semanas depois da aplicação. Enquanto o produto é degradado com o passar do tempo a resposta inflamatória subclínica diminui, ademais, pode concluir que o PLLA, não só é seguro, como também é imunologicamente inerte e reabsorvível, podendo apresentar resultados agradáveis e previsíveis. O PLLA torna possível uma correção da perda de volume da face com resultados naturais, sutis e duradouros, ele pertence à família dos alfa-hidroxiácidos que foi aprovado no ano de 1999 na Europa e em 2009 nos Estados Unidos como um preenchedor que pode ser indicado em casos em que ocorra perda volumétrica. É válido ressaltar que, na Europa o PLLA ficou conhecido pelo nome comercial New-Fille e nos Estados Unidos foi através do nome Sculptra® O Ácido Poli-L-Láctico é um polímero biocompatível que é derivado do ácido láctico, além disso, sua molécula sintética foi descoberta no Centre National De La Recherche Scientifique (CNRS) em Lyon, França, no ano de 1954 (Filho *et al.*, 2013).

É importante ressaltar que as partículas do PLLA são pequenas o suficiente para serem injetadas através de agulhas 26G, por outro lado, elas acabam sendo grandes demais para atravessarem as paredes de capilares. Ele apresenta como vantagem o fato de não exigir testes de pré-tratamento. Por ser classificado como um preenchedor excelente, além de ser semipermanente e por alcançar resultados que se mantém por aproximadamente 24 meses, o PLLA não necessita de nenhum exame relacionado a

alergias ou armazenamento especial, devendo ser injetado à temperatura ambiente. O Ácido Poli-L-Láctico é indicado para atuar no envelhecimento (Lima; Soares, 2020).

O PLLA não é indicado em casos como infecções, inflamações, gravidez, na existência de preenchedores definitivos ou em com histórico de cicatrizes, sejam elas hipertróficas ou queloides. Embora não seja comum encontrar casos que relatam a presença de reações adversas, alguns sintomas podem surgir após o procedimento estético, como nódulos, hematomas e edemas leves e passageiros. (Haddad *et al.*, 2017). O PLLA alcança até dois anos, gradativamente, em seus efeitos na pele (Cunha *et al.*, 2016).

Atualmente, os pacientes que procuram uma bioestimulação tridimensional ao mesmo tempo que, buscam aspectos mais naturais e sutis podem optar pelo uso do PLL, por ser uma das melhores opções para alcançar uma pele jovem. É válido ressaltar que, não se deve injetar o PLLA diretamente nas rugas, linhas ou sulcos, pois ele tem que ser aplicado de maneira difusa nas áreas com sombras ou côncavas, que já possuem uma redução da gordura hipodérmica cutânea advindo do envelhecimento ou até mesmo em pacientes afetados por hipotrofias relacionadas ao HIV (Filho *et al.*, 2013).

3.4.2 Hidroxiapatita de Cálcio

A CaHA é caracterizada como um mineral natural composta de maneira similar aos ósseos, além disso, ela é considerada biocompatível e biodegradável. O seu mecanismo de ação atua de maneira parecida ao do PLLA, pois este acontece através de uma resposta inflamatória subclínica para realização da neocolagênese, de forma que aconteça de maneira contínua por um determinado tempo com intuito de produzir uma elevação substancial de elastina e colágeno. Ou seja, atua como um preencher e bioestimulador que possui como base microesferas em um carreador de gel que se consiste basicamente em água estéril e glicerina, de modo que, a estrutura do gel é composta pela soma de uma quantidade pequena de carboximetilcelulose aquoso. A Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) é um bioestimulador injetável sintético, a sua forma mais conhecida no Brasil como (Radiesse®), que é seu nome comercial e pelo nome (Renova® Diamond Lido), ambos receberam aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Essas marcas são compostas quimicamente em sua maioria pela CaHA, de modo que, cerca de 30% são compostos por sintéticas microesferas de hidroxiapatita de cálcio, sendo elas esféricas e uniformes, que variam em média de 25 a 45 µm de diâmetro, e cerca de 70% é composta por um gel transportador aquoso, na qual sua composição se dá por carboximetilcelulose de sódio, glicerina e água estéril. O produto é comercializado de forma que seu fornecimento acontece por meio de seringas de 0,8 ml como também as de 1,50 ml, seringas essas que são descartáveis. Recomenda-se pelo fabricante, que o produto seja homogeneizado, sendo essencial a realização da diluição de CaHA junto com a lidocaína e o soro fisiológico 0,9 % (Lima; Soares, 2020).

Há uma correção imediata no local de aplicação quando a CaHA é injetada, na qual o gel carreador passa a se dissipar de maneira progressiva cerca de 2 a 3 meses após o procedimento, permitindo ficar somente as microesferas, as quais não só induzem uma resposta fibroblástica mas também agem induzindo o aparecimento do novo

colágeno, que atuará como uma espécie de arcabouço de para suporte e sustentação para os tecidos novos que se formam (Lima; Soares, 2020).

A Hidroxiapatita de Cálcio ao ser diluída atua como bioestimulador de colágeno. Diante disto, sabe-se que após uma semana que o material é injetado na pele, o gel de carboximetilcelulose passa pelo processo de absorção e um volume neutro líquido surge por meio do processo de neocolagênese. A Hidroxiapatita de Cálcio é degradada em íons de cálcio e de fosfato, sendo eles excretados de forma lenta e gradual pelo corpo, facilitando e trazendo um efeito de volume duradouro por aproximadamente 12 a 18 meses (Oliveira *et al.*, 2021).

A Hidroxiapatita de Cálcio está entre os procedimentos dérmicos mais estudados para correção e exatidão das linhas e dobras faciais, seja em estado moderado ou grave. A Hidroxiapatita de Cálcio é muito usada com o intuito de proporcionar o aumento do volume facial, visto que, ela apresenta um resultado logo de imediato, contendo uma alta viscosidade e elasticidade mediante a introdução do colágeno que tem uma duração de longo prazo. A Radiesse®, nome comercial da CaHA, não se restringe somente na melhora das regiões citadas anteriormente, mas também para correção e acertos de rugas e dobras faciais (Loghem; Yutskoskaya; Werschiler, 2015).

3. METODOLOGIA

Para este trabalho a metodologia adotada foi por meio da realização de uma pesquisa bibliográfica e ao mesmo tempo documental do tipo explicativa e exploratória. Foi realizada uma análise teórica embasada em artigos publicados nas bases de dados PubMed, Saúde (Lilacs) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), revistas acadêmicas especializadas, visando buscar informações sobre tratamentos estéticos com bioestimuladores de colágeno à base de Ácido Poli-L-Láctico e Hidroxiapatita de Cálcio voltados para o rejuvenescimento facial. Além disso, utilizou-se os seguintes descritores buscados: Ácido Poli-L-Láctico, Hidroxiapatita de Cálcio e Bioestimuladores de Colágeno. E como critérios de inclusão foram empregadas os artigos científicos publicados, leis, portarias e normativas governamentais pertinentes ao tema, de 2013 a 2023, em língua portuguesa e inglesa, assim como foram excluídos os fora da data da inclusão e os que não responderam aos objetivos deste trabalho.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Vários estudos têm sugerido uso de bioestimuladores de colágeno para fins estéticos no rejuvenescimento facial devido aos seus bons resultados onde se destacam a Hidroxiapatita de Cálcio e o Ácido Poli-L-Láctico que competem entre si em seus objetivos. Nesse quadro encontram-se sumarizados revistas, literaturas, artigos e publicados com base em dados SciELO, BIREME e MEDLINE selecionados dos últimos 10 anos que destacam o autor, o objetivo, a metodologia, a conclusão e o ano de publicação.

Quadro 1- Sumarização dos artigos

ENTRADA	AUTOR	OBJETIVO	METODOLOGIA	CONCLUSÃO	ANO
1	Ortolan <i>et al.</i> ,	Avaliar como a deficiência de colágeno influencia no envelhecimento da pele em mulheres brancas	Foi feito um estudo em 200 mulheres (em média) especificamente brancas de 40 a 70 anos de idade, que passaram por uma cirurgia estética facial	Foi observado uma queda significativa em sua estrutura quando mulheres brancas alcançam a média de faixa etária de 60 anos. O envelhecimento da pele está atribuído a fatores qualitativos relacionados aos colágenos	2013
2	King, Mitch; Lipsky, Martin	Verificar o benefício da luz intensa pulsada no fotoenvelhecimento	Células humanas previamente expostas aos raios UV e depois por luz intensa pulsada	Raios UVs provocam fotoenvelhecimento e podem ser tratados	2015
3	Antonio <i>et al.</i> ,	Objetiva contribuir na compreensão e na descrição das microcânulas, desde seus diferentes tamanhos disponíveis no mercado e suas descrições	Estudo para comparação entre o uso de agulhas hipodérmicas e microcânulas para execução de preenchimentos dérmicos	A utilização de microcânulas significa uma importante alternativa voltada para a aplicabilidade da técnica em preenchimentos estéticos	2015
4	Kalil <i>et al.</i> ,	Teve como foco o tratamento do queleide baseado na terapia tríplice usando corticosteróides	Quatro sessões mensais, na sequência de aplicação de corticosteróides, laser e toxina botulínica	Os resultados encontrados mostram a eficácia do tratamento do queleide	2016
5	Hadley <i>et al.</i> ,	Investigar para melhorar a resiliência no envelhecimento	Workshop realizado em São Paulo a fim de discutir razões da senescência no envelhecimento	Questões sociais e psicológicas geram estresse que contribuem para o envelhecimento	2017
6	Almeida <i>et al.</i> ,	Protocolar orientações a respeito de bioestimuladores e preenchedores dérmicos	Questionário preenchido por 10 especialistas experientes em bioestimuladores	Entre os 10 especialistas, média de 80% concordaram entre si nas sugestões e	2019

continuação

			e preenchedores dérmicos	orientações protocoladas	
7	Rodriguez, Ruiz; Gorgojo, Martin	Tratar disfunções relacionadas ao excesso de colágeno na pele	Cicatriz queloidiana exposta a tratamento estético	Os resultados obtidos demonstram eficácia no tratamento do queleide	2019
8	Cabral <i>et al.</i> ,	Avaliar os efeitos do PLLA e AH in vitro e in vivo	Para o estudo in vitro, culturas de células de fibroblastos dérmicos humanos foram suplementadas com HA ou PLLA por 24, 48 e 72 horas	Observou-se alta proliferação celular para HA em comparação ao controle de outras células	2020
9	Ayres, Claudia	Este estudo refere-se ao processo de envelhecer da face, tendo como objetivo a discussão a respeito da utilização de bioestimuladores	Utilizou-se dois diferentes tipos de bioestimuladores de colágeno, sendo eles as respectivas marcas: Sculptra® e Radiesse® voltado para o envelhecimento facial	Conclui-se que os dois bioestimuladores de colágeno são materiais excelentes que possuem a capacidade de prevenir ou até mesmo reverter os efeitos do envelhecimento facial	2022
10	Amaral, Vivian de Carvalho	Testar a eficácia no tratamento vulvar pelo uso da HaCA e do PLLA	Pesquisa em 31 mulheres de 30 a 60 para preenchimento vulvar seguindo protocolo com intervalos de 30 dias em cada uma das 3 aplicações	Ainda que, a utilização de bioestimuladores de colágeno em locais não genitais esteja bastante definida, ainda assim, a literatura a respeito do uso de tais produtos rejuvenescedores da vulva ainda é bem escassa	2023

Fonte: Adaptado de kołodziejczak (2021)

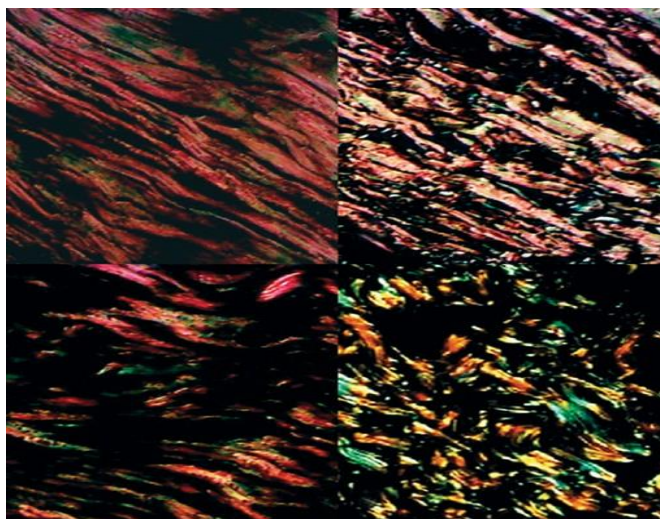
Os destaques dos artigos selecionados no quadro estão voltados para as características dos bioestimuladores de colágeno no tratamento de rejuvenescimento facial, sendo eles a Hidroxiapatita de Cálcio e o Ácido Poli-L-Láctico.

King e Lipsky (2015) em sua pesquisa dizem que a pele pode se apresentar envelhecida antes tempo por vários fatores relacionados aos maus hábitos como a exposição exagerada aos raios UVA e UVB que provocam o fotoenvelhecimento cutâneo.

Diversos fatores, além da idade, podem desencadear o envelhecimento. É o que relata o resultado de uma investigação elaborada por Evan *et al.*, (2015) através de workshop promovido pelo Instituto Nacional do Envelhecimento em agosto do mesmo ano com a intenção de investigar a fim de melhorar a relação desses fatores no envelhecimento. A investigação concluiu que questões sociais, psicológicas, fisiológicas e clínicas geram estresse que, por sua vez, interferem diretamente no equilíbrio da saúde física e mental resultando fatalmente na disfunção de células que nos mantém em equilíbrio orgânico. Quando a fisiologia sofre interferência externa, essa sobrecarga sobre o processo natural pode desencadear patologias com a idade que envelhecem o organismo mais cedo. A pesquisa concluiu que é um processo lento e silencioso, porém que pode e deve ser tratado com mais pesquisas a respeito do tema com intenção de se buscar alternativas para uma vida mais saudável desacelerando, assim, o envelhecimento.

A Revista Brasileira de Cirurgia Plástica fez uma publicação no ano de 2013 uma pesquisa de Ortolan *et al.*, sobre a condição do colágeno em uma média, de 200 mulheres de 40 a 70 anos de idade em que foi observado uma queda significativa em sua estrutura quando mulheres brancas alcançam a média de faixa etária de 60 anos, diminuindo gradativamente com o passar dos anos. A mesma pesquisa concluiu que o envelhecimento da pele está atribuído a fatores qualitativos relacionados aos colágenos I e III.

Imagem 4 – Sequência da desconstrução do colágeno na pele por idade

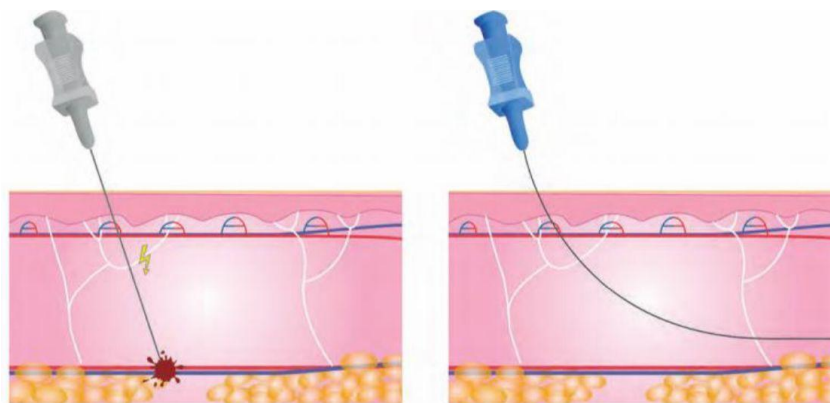


Fonte: Ortolan *et al.*; (2013)

Almeida *et al.*, (2023) reuniu 10 especialistas em São Paulo com vasta experiência em bioestimuladores e preenchimento dérmico em uma conferência para discutir o tema a partir da vivência clínica de cada um no uso de CaHA, onde responderam ao questionário com a finalidade de protocolar sugestões e orientações técnicas de uso para melhor aproveitamento em seus resultados. Esse encontro resultou em informações e orientações importantes quanto ao uso de anestesia no local da introdução do produto através da injeção e também quanto à sua diluição a fim de proporcionar maior conforto relativo à dor que o paciente pode vir a sentir quando o produto atinge a derme profunda.

Outra relevância desse encontro foi a respeito do uso de agulhas e microcânulas. Corroborando com Almeida *et al.*, (2023), Antônio *et al.*, (2015) quanto ao uso de microcânulas preferencialmente. Observaram em estudo a respeito dos diferentes tipos e tamanhos de agulhas e microcânulas, que o uso de agulhas pode atingir vasos e, entre outras intercorrências, podem levar até a cegueira. Por outro lado, confirmaram que microcânulas oferecem maior segurança durante os procedimentos e a probabilidade da ocorrência de erros operacionais é consideravelmente inferior se comparada às agulhas, sendo assim mais confortável e de recuperação rápida de seus possíveis efeitos colaterais, entre eles inchaço.

Figura 5 – Comparação entre o comportamento da agulha e da microcânula ao atingir um vaso



Fonte: Antonio, *et al.*, (2015)

Amaral *et al.*, (2023) dão ênfase à geração de produtos biodegradáveis que promovem resposta inflamatória através da injeção de ativos à base de PLLA e CaHA, provocando uma resposta inflamatória através de mecanismo ação bioestimulante nos fibroblastos ativando a síntese de colágeno, sendo eles, considerados semipermanentes, devido a duração dos bioestimuladores no tecido dérmico serem de longo tempo, porém limitado. É relatado que no ano de 2006 a Radiesse®, nome comercial da Hidroxiapatita de Cálcio, começou a ser comercializada para tratamentos em rugas e dobras faciais nas formas moderada e mais grave, pois não se limita apenas a melhora das regiões da face. O PLLA, comercializado inicialmente com o nome Sculptra®, promove estímulo de colágeno a médio e longo prazo realizando o estímulo da neocolagênese da região em sessões com intervalos de 40 dias, orienta Ayres (2022).

Enquanto Cabral *et al.*, (2020) em pesquisa quantitativa do colágeno I por imunotransferência *in vivo* e *in vitro* pós-tratamento com bioestimulador, observaram que houve inflamação exacerbada observado após 2 meses da aplicação do PLLA promovendo resposta clínica inflamatória resultando na produção maior de colágeno na pele.

Observando as imagens abaixo, pode-se notar que a B em comparação à A apresenta grande diferença na melhora da qualidade e elasticidade da pele considerando que a foto da imagem A foi feita um ano antes da B. Foram realizadas 8 sessões com 2 frascos com intervalo de 6 meses nos últimos 4 anos.

Imagem 6 – Imagem 2 – Antes e depois do tratamento com PLLA em mulher de 68 anos de idade



Fonte: Breithaupt e Fitzgerald (2015)

De acordo com, Ayres (2022) em seu o estudo, compara a durabilidade da CaHa com a do PLLA e relatam que a principal diferença entre os dois tipos de bioestimulador está nas indicações, pois o PLLA apresenta resultados satisfatórios em tratamentos faciais que podem durar 2 anos progredindo para mais. Ao que se refere à Hidroxiapatita de Cálcio, o estudo diz que após ser injetada, o gel de carboximetilcelulose que compõe a CaHA, sofre processo de absorção e criando um volume decorrente do início da formação de colágeno. Então, a CaHA é degradada em íons de cálcio e de fosfato, sendo eles excretados lentamente pelo corpo, propiciando um efeito de volume duradouro por aproximadamente um ano e meio.

Em outro estudo recente visando resultado satisfatório e de melhor acesso financeiro, considerando o alto valor das aplicações de bioestimuladores, Almeida e autores (2023), desenvolvem protocolo associando CaHA, Ácido Hialurônico (AH) e soro sanguíneo (i-PRF) para tratar envelhecimento cutâneo masculino com flacidez e depressões significativas na face aos 53 anos de idade. Nesse caso, a pele foi preparada anteriormente com 65 unidades de toxina botulínica e alcançou resultado surpreendente de harmonização facial.

Imagem 7 - Aplicação do CaHA associado ao AH e iPRF



Fonte: Almeida *et al.*, (2023)

Imagem 8 - Resultado do antes e depois de uma sessão com HaCA combinado com AH e iPRF



Fonte: Almeida *et al.*; (2023)

Apesar desta pesquisa focar em rejuvenescimento facial, outros autores relatam que esses bioestimuladores, também, são indicados para estímulo de colágeno em áreas do corpo com a mesma necessidade que a face. Então, é pertinente citar que Amaral,

(2023) comprovou a eficácia deles em sua pesquisa envolvendo 31 mulheres de 30 a 60 para preenchimento vulvar seguindo protocolo de 3 aplicações com intervalo de 30 dias cada, alcançando ápice do resultado a partir de 90 dias após o procedimento, sendo o maior volume desenvolvido com CaHA. No entanto, ambos apresentaram resultado satisfatório e os mesmos incômodos como vermelhidão e desconforto suave na primeira semana, que se normalizou após esse período. Adverte, também, a respeito da importância da conscientização do paciente em relação a efeitos colaterais tardios, o que favoreceu às expectativas de resultado.

No que se refere ao rejuvenescimento cutâneo, existe uma busca constante por soluções para a falta de colágeno na pele. No entanto, há outra relevância relacionada ao efeito oposto. A elasticidade da pele também está ligada à sua capacidade de regeneração uma vez que a qualidade e quantidade de colágeno envolvidos são determinantes nesse processo, relata Kalil *et al.*, (2016), enquanto Rodrigues *et al.*, (2019) em sua pesquisa em tratamento de quelóide, conclui que, apesar do bom resultado alcançado, se fazem necessários mais estudos para determinar melhores respostas em tratamentos que priorizam o rejuvenescimento facial.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa pesquisa alcançou seu objetivo de comprovar que os bioestimuladores de colágenos são considerados um preenchedor e um volumizador que agem de modo eficaz e ambos possuem mecanismos de ação semelhantes, de forma que cada um apresenta seus respectivos efeitos adversos e que ambos necessitam de uma avaliação cuidadosa da pele para determinar um protocolo responsável. Todavia, tanto a Hidroxiapatita de Cálcio quanto o Ácido Poli-L-Láctico são bioestimuladores que trazem respostas positivas associadas aos tipos de colágeno presentes na pele, de forma a contribuir para um aspecto mais jovem e saudável, porém ambos se diferenciam em sua aplicabilidade.

Por conseguinte, o estudo obteve respostas satisfatórias, ainda assim se faz necessário mais pesquisas a respeito do tema uma vez que a busca por esses procedimentos estéticos tem aumentado e avançado significativamente nas últimas décadas.

REFERÊNCIAS

AKEMY, Rayane Miyashiro; HANSEN, Costa Dinara; DEUSCHLE, Viviane Cecilia Kessler Nunes. **Suplementação de colágeno para envelhecimento cutâneo: uma revisão.** *Biomotriz*, v. 16, n. 1, p. 22–35, 2022. Disponível em: <<https://revistaeletronica.unicruz.edu.br/index.php/biomotriz/article/view/548>>. Acesso em: 24 maio. 2023.

ALMEIDA, Ada Trindade.; FIGUEREDO Vinicius; CUNHA Ana Lúcia Gonzaga.; CASABONA Gabriela; COSTA Faria Joana Ribeiro; ALVES Emerson Vicente; SATO Maurício; BRANCO Adeíza; GUARNIERI Christiane; PALERMO Eliandre. **Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxyapatite (Radiesse) as a Face and Body Biostimulatory Agent.** *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6467620/pdf/gox-7-e2160.pdf>>. Acesso em: 02 nov. 2023

ALMEIDA, Elizandra Paccola Moretto; LEVY, Flávia Mauad; BUZALAF, Marília Afonso Rabelo. “RichBlend” protocol for full-face filling and collagen biostimulation. *RGO, Rev Gaúch Odontol*, 2023; Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1981-86372023001420210069>>. Acesso em: 10 nov. 2023

AMARAL, Vivian de Carvalho. Fios de PDO, hidroxiapatita de cálcio e ácido l-piilático para flacidez vulvar - indicações, técnica e resultados. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, 2023. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265574898007>>. Acesso em 10 nov. 2023.

ANTONIO, Carlos Roberto; ANTONIO, João Roberto; GONÇALVES, Coura Maria Gabriela; FERREIRA, David Estela; TOMÉ, Alves Fernanda; ROLLEMBERG, Ivan. **Microcânulas em dermatologia: especificações.** *Surgical & Cosmetic Dermatology*, vol. 7, núm. 3, 2015, pp. 241- 244 Sociedade Brasileira de Dermatologia, Rio de Janeiro, Brasil. Disponível em: <<http://www.surgicalcosmetic.org.br/details/423/pt-BR>>Acesso em: 24 maio. 2023.

ATTENELLO, Natalie Huang; MAAS, Corey. Injectable fillers: review of material and properties. **Facial Plastic Surgery**, v.31, n.1, 29–34, 2015. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0035-1544924>>. Acesso em: 24 mar. 2023.

AYRES, Claudiane. **Bioestimuladores de colágeno: inovação e rejuvenescimento – uma revisão narrativa da literatura.** Paraná: Editora Atena, 2022. Disponível em: <<https://www.atenaeditora.com.br/catalogo/post/bioestimuladores-de-colageno-inovacao-e-rejuvenescimento-uma-revisao-narrativa-da-literatura>>. Acesso em: 15 out. 2023.

BESSA, Vicente Alberto Lima. The use of poly-L-lactic acid for facial rejuvenation. **Brazilian Journal Of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 4901-4911, 23 mar.

2022. Disponível em:

<<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/45492/pdf>>.

Acesso em: 24 mar. 2023.

BREITHAUPT, Andrew; FITZGERALD, Rebecca. Collagen Stimulators Poly-L-Lactic Acid and Calcium Hydroxyl Apatite. **Facial Plast Surg Clin N Am**, v. 23, p. 459-469. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26505542/>>. Acesso em: 24 maio 2015.

CABRAL, Larissa Rocha Bertelli; TEIXEIRA, Lucas Novaes Teixeira; GIMÉNEZ, Rodrigo Pinto Giménez; DEMASI, Ana Paula Dias; JÚNIOR, Rui Barbosa de Brito; ARAÚJO, Vera Cavalcanti; MARTINEZ, Elizabeth Ferreira. Effect of Hyaluronic Acid and Poly-L-Lactic Acid Dermal Fillers on Collagen Synthesis: An in vitro and in vivo Study. **Clin Cosmet Investig Dermatol**, v.13; p. 701-710, sep. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33061510/>>. Acesso em: 10 nov. 2023.

COIMBRA Daniel Dal'Asta; URIBE, Natalia Calallero; OLIVEIRA Betina Stefanello. "Quadralização facial" no processo do envelhecimento. **Surgical Cosmetic Dermatology**, vol. 6, n. 1, v. 6, n. 1, p. 65-71, 2014. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/2655/265530997015.pdf>>. Acesso em: 24 maio 2023.

CUNHA, Marisa Gonzaga; ENGRACIA, Marcela; SOUZA, Luciana Gasques; FILHO, Carlos D'Apparecida Machado. Bioestimuladores e seus mecanismos de ação. **Surgical Cosmetic Dermatology**. Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, abr-jun. 2020. Disponível em: <<http://www.surgicalcosmetic.org.br/details/771/pt-BR/bioestimuladores-e-seus-mecanismos-de-acao>>. Acesso em: 15 out. 2023.

CUNHA, Marisa Gonzaga; DASA, Francisca; REZENDE, Flávia Cury; FILHO, Carlos D'Apparecida Machado. Aplicação de ácido poli-l-lático para o tratamento da flacidez corporal. **Surg Cosmet Dermatol.**, v. 8, n. 4, p. 322-327, 2016. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/2655/265549460003.pdf>>. Acesso em 15 out. 2023.

HADLEY, Evan; JUCHEL, George; NEWMAN, Anne; ALLORE, Heather; BARTLEY, Jenna; BERGEMAN, Cindy; BLINOV, Michael; COLON-EMERIC, Cathleen; DABHAR, Firdaus; DUGAN, Laura; BASIL, Chhanda Dutta; FERRUCCI, Eldadah Luigi; KIRKLAND, James; KRITCHEVSKY, Stephen; LIPSITZ, Lewis; NADKARNI, Neelesh; REED, May; SCHMADER, Kenneth; SIERRA, Felipe; STUDENSKI, Stephanie; VARADHAN, Ravi; WALSTON, Jeremy; WHITSON, Heather; YUNG, Raymond. Corrigendum to: Report: NIA Workshop on Measures of Physiologic Resiliencies in Human Aging. **Journals of Gerontology: Medical Sciences**, v. 72, n. 7, 980–990. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6001895/>> Acesso em: 15 nov 2023

FILHO, Carlos D'Apparecida Machado; DOS SANTOS, Tereza Cristina; RODRIGUES, Ana Paula Licati Juberto; CUNHA, Marisa Gonzaga. Ácido poli-L-lático: um agente bioestimulador. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 5, n.

4, p. 345-350, 2013. Disponível em:
<<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265530933015>>. Acesso em: 24 mar. 2023.

GARCIA, Rachel Calcagnotto; GARCIA, Adriano Calcagnotto. Uso de microcânulas em tratamentos de restauração do volume facial com ácido poli-L-lático. **Surgical Cosmetic Dermatology**, v. 3, n. 1, p.74-76, 2011. Disponível em:
<<https://www.redalyc.org/pdf/2655/265519582014.pdf>>. Acesso em: 24 maio. 2023.

GURJÃO, Maria Eduarda Fernandes; MACIEL, Panmella Pereira; MACIEL, Patrícia Pereira. Bioestimuladores de colágeno como chave para o gerenciamento do envelhecimento. **Revista Interdisciplinar em Saúde**, v. 10, n., p. 406-420, 12 jun. 2023. Disponível em:
<http://www.interdisciplinaremsaude.com.br/Volume_31/Trabalho_32_2023.pdf>. Acesso em: 15 out. 2023.

HADDAD, Alessandra; KADUNC, Bogdana Victoria; GUARNIERI, Christine; NOVIELLO, Juliana Sarubi; CUNHA, Marisa Gonzaga; PARADA, Meire Brasil. Conceitos atuais no uso do ácido poli-l-láctico para rejuvenescimento facial: revisão e aspectos práticos. **Surg Cosmet Dermatol**, v.9, n.1, p.60-71, 2017. Disponível em:
<http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v9/9_n1_552_pt.pdf>. Acesso em: 24 mar. 2023.

KALIL, Petersen Vitelo; LUIZA, Célia; STELA; Cignachi. Terapia tríplice no tratamento do queleide na face anterior do tórax. **Surg Cosmet Dermatology**, Porto Alegre, v. 8, n.3, p. 274-276. 2016. Disponível em:
<<https://www.redalyc.org/pdf/2655/265548017012.pdf>> Acesso em: 10 nov 2023.

LACOMBE, Victor. Ssculpra: a stimulatory filler. **Facial Plastic Surgery**, vol. 25, p. 9-95, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19415576/>>. Acesso em: 18 jun. 2023.

LIMA, Nátalia Barbosa; SOARES, Marília de Lima. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. **Clinical and Laboratorial Research in Dentistry**, p.1-18, 2020. Disponível em:
<<https://www.revistas.usp.br/clrd/article/view/165832/161325>>. Acesso em: 24 mar. 2023.

LOGHEM, Jani Van; YUTSKOVSKAYA Alexandrovna; WERSCHLER Philipi. "Calcium hydroxylapatite: over a decade of clinical experience." **The Journal of clinical and aesthetic dermatology**, vol. 8, n. 1, p. 38-49, 2015. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4295857/>>. Acesso em: 20 jun. 2023.

KING, Mitch; LIPSKY, Martin. Clinical implications of aging. **Disease-a-Month**, v. 61, n. 11, p. 467-474, 2015. Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011502915001479>>. Acesso em: 12 de nov. de 2023.

OLIVEIRA, Cristiani Sandrelli Ferreira Pacheco; ALMEIDA, Tereza Jacy da Silva; MARTINS, Luciene de Oliveira; SORPRESO, Lara Andréa Torelli Marques; FINCK, Nathalia Silveira. Hidroxiapatita de cálcio: uma revisão quanto à eficácia, segurança e imaginologia quando usado como preenchedor e como bioestimulador. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, 2021. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21689>>. Acesso em: 27 mar. 2023.

ORTOLAN, Morgana Cláudia Aparecida Bergamo; SIMÕES, Maria de Lourdes Pessole Biondo; BARONI, Eloina do Rocio Valenga; AUERSVALD, André; AUERSVALD, Luiz Augusto; NETTO, Mário Rodrigues Montemor; SIMÕES, Rachel Biondo. Influência do envelhecimento na qualidade da pele de mulheres brancas: o papel do colágeno, da densidade de material elástico e da vascularização. **Rev. Bras Cir Plást.** 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1983-51752013000100008>> Acesso em: 08 nov. 2023.

RODRIGUEZ, Ruiz; GORGOJO, Martin. **Integral Facial Management of the Aesthetic Patient: The Skin Age Management Protocol.** National Library of Medicine, Actas dermo-sifiliograficas, v. 110, n. 3, p. 197-205 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30771857/>> Acesso em: 10 nov. 2023.

RUIVO, Adriana Pessoa. **Envelhecimento cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação.** Porto, 2014. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4413/1/PPG_21481.pdf>. Acesso em: 24 mar. 2023.

ORIÁ, Reinaldo; FERREIRA, Francisco Valdeci; SANTANA, Érika; FERNANDES, Mariana; BRITO, Gerly. Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana, utilizando métodos de histo-morfometria e autofluorescência. **Investigação Clínica, Laboratorial e Terapêutica**, v. 78, n. 4. p. 425 – 434. 2003. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abd/a/M35YXMfr8MXyQgrr36h4NMP/?format=pdf>>. Acesso em: 24 maio. 2023.

WAN, Dinah; AMIRLAK, Bardia; ROHRICH, Rod; DAVIS, Kathryn. The Clinical Importance of Fat Compartments in Midfacial Aging. **Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open**, v. 1, p 1-8. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4174112/pdf/gox-1-e92.pdf>>. Acesso em: 22 mar. 2023.

ZHANG, Shoubing.; DUAN, Enkui. Combatendo o Envelhecimento da Pele: O Caminho do Banco ao Lado. **SAGE Journals**, China, p. 1-10. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29692196/>>. Acesso em: 05 nov. 2023.

KOŁODZIEJCZAK, Anna; ROTSZTEJN, Helena. **Efcacy of fractional laser, radiofrequency and IPL rejuvenation of periorbital region.** Lasers Med Sci

(2021). Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10103-021-03329-7>>. Acesso em: 11 nov. 2021.