



FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

HELLEN MAYSA GONÇALVES DA SILVA

**ANÁLISE DOS BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO POPULARMENTE
UTILIZADOS NO REJUVENESCIMENTO FACIAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

JOÃO PESSOA

2023

HELLEN MAYSIA GONÇALVES DA SILVA

**ANÁLISE DOS BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO POPULARMENTE
UTILIZADOS NO REJUVENESCIMENTO FACIAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdades Nova Esperança
– FACENE, como exigência para a
obtenção do Título de Bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Elisana Afonso de Moura Pires

JOÃO PESSOA

2023

S58a

Silva, Hellen Maysa Gonçalves da

Análise dos bioestimuladores de colágeno popularmente utilizados no rejuvenescimento facial: uma revisão integrativa / Hellen Maysa Gonçalves da Silva. – João Pessoa, 2023.

20f.; il.

Orientadora: Prof^ª. D^ª. Elisana Afonso de Moura Pires.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) –
Faculdade Nova Esperança - FACENE

HELLEN MAYSA GONÇALVES DA SILVA

**ANÁLISE DOS BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO POPULARMENTE
UTILIZADOS NO REJUVENESCIMENTO FACIAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pela aluna Hellen Maysa Gonçalves Da Silva do curso de bacharelado em farmácia, tendo obtido o conceito de _____, conforme a apreciação da banca examinadora constituída pelos professores:

Aprovado(a) em: _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Elisana Afonso de Moura Pires
Orientadora (FACENE)

Prof^ª. Me. Josiane Silva de Oliveira (FACENE)

Prof. Dr. Fernando José de Lima Ramos Junior (FACENE)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos.....	11
---	----

LISTA DE TABELA E GRÁFICO

Gráfico 1 – Bioestimuladores X Quantidade de Artigos	12
Quadro 1 – Síntese dos artigos incluídos na revisão	13

LISTA DE ABREVIACOES

Ácido hialurônico (AH)

Ácido poli-L-glicólico (PLGA)

Ácido poli-l-láctico (PLLA)

Asiaticosídeo (ATS)

Carboximetilcelulose (CMC)

Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS)

Excerpta Médica Database by Elsevier (EMBASE)

Hidroxiapatita de cálcio (HaCa)

Hidróxido de magnésio (HM)

National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed)

Óxido de zinco (OZ)

Polidioxanona (PDO)

Prolicaprolactona (PCL)

SciVerse Scopus (Scopus)

Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta Analyses (PRISMA)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 METODOLOGIA.....	9
3 RESULTADOS	10
4 DISCUSSÃO.....	15
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
REFERÊNCIAS	19

ANÁLISE DOS BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO POPULARMENTE UTILIZADOS NO REJUVENESCIMENTO FACIAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ANALYSIS OF COLLAGEN BIOSTIMULATORS POPULARLY USED IN FACIAL REJUVENATION: AN INTEGRATIVE REVIEW

Hellen Maysa Gonçalves Da Silva¹
Elisana Afonso de Moura Pires²

RESUMO

O envelhecimento, como um processo natural, afeta todos os seres humanos, e seus efeitos são particularmente evidentes na pele. O colágeno é a principal fibra da pele sintetizada pelos fibroblastos, cuja função principal é a de promover a sustentação e firmeza da pele. Desta maneira, alterações na síntese do colágeno e na sua estrutura, como também a deficiência no organismo, pode levar a uma falha do desenvolvimento da firmeza, elasticidade e hidratação da pele. Surgiram então os bioestimuladores de colágeno como uma abordagem promissora para combater os sinais do envelhecimento. Desta forma, a presente pesquisa teve como objetivo identificar as substâncias popularmente utilizadas como bioestimuladores de colágeno para a promoção do rejuvenescimento facial. Uma revisão integrativa da literatura foi realizada por meio da pesquisa nas bases de dados Embase®, Scopus® e PubMed®, utilizando os seguintes descritores: bioestimuladores de colágeno (*collagen biostimulators*) e rejuvenescimento facial (*facial rejuvenation*), combinados pelo operador booleano “E” (“AND”), com limite temporal de 2018 a 2023, e respondendo a seguinte pergunta norteadora “Quais os bioestimuladores de colágeno apresentam uma melhor eficácia e segurança para uso no rejuvenescimento facial?”. Um total de 435 artigos foram encontrados, cuja aplicação dos critérios de inclusão e exclusão resultou em um total de 12 artigos incluídos no estudo. Entre as substâncias encontradas nos artigos, destacou-se o ácido poli-l-láctico (PLLA), prolícaprolactona (PCL) e polidioxanona (PDO), como as mais estudadas. Além destes foram encontrados a hidroxiapatita de cálcio (HaCa) e o ácido hialurônico (AH), como bioestimuladores de colágeno promissores. A presente revisão ressalta a importância dos bioestimuladores de colágeno no contexto do rejuvenescimento facial, fornecendo uma visão abrangente sobre as opções mais utilizadas, além de promover avanços na área e enriquecer o entendimento sobre esses bioestimuladores e seu papel na prática clínica do rejuvenescimento facial.

Palavras-chave: Envelhecimento cutâneo. Rejuvenescimento facial. Colágeno.

ABSTRACT

Aging, as a natural process, affects all human beings, and its effects are particularly evident on the skin. Collagen is the main skin fiber synthesized by fibroblasts, whose main function is to promote skin support and firmness. In this way, changes in collagen synthesis and its structure, as well as a deficiency in the body, can lead to a failure in the development of firmness, elasticity and hydration of the skin. Collagen biostimulators then emerged as a promising approach to combating the signs of aging. Therefore, the present research aimed to identify the substances popularly used as collagen biostimulators to promote facial rejuvenation. An

integrative review of the literature was carried out by searching the Embase®, Scopus® and PubMed® databases, using the following descriptors: collagen biostimulators and facial rejuvenation, combined by the Boolean operator “E”, with a time limit of 2018 to 2023, and answering the following guiding question “Which collagen biostimulators have the best efficacy and safety for use in facial rejuvenation?”. A total of 435 articles were found, whose application of the inclusion and exclusion criteria resulted in a total of 12 articles included in the study. Among the substances found in the articles, poly-L-lactic acid (PLLA), polycaprolactone (PCL) and polydioxanone (PDO) stood out as the most studied. In addition to these, calcium hydroxyapatite (HaCa) and hyaluronic acid (HA) were found as promising collagen biostimulators. This review highlights the importance of collagen biostimulators in the context of facial rejuvenation, providing a comprehensive view of the most used options, in addition to promoting advances in the area and enriching the understanding of these biostimulators and their role in the clinical practice of facial rejuvenation.

Keywords: Skin aging. Facial rejuvenation. Collagen.

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas o ser humano está cada vez mais preocupado em alcançar seu potencial de beleza, pois a aparência física ao passar dos anos vai se modificando devido as alterações biológicas, físicas, psicoemocionais e químicas que ocasionam o envelhecimento. O envelhecimento como um processo natural, afeta todos os seres humanos, e seus efeitos são particularmente evidentes na pele, principalmente na região facial, devido as diversas alterações cutâneas que afetam a estrutura da pele¹.

As alterações estruturais da pele ocasionam a diminuição da densidade do colágeno, o que leva a uma redução da espessura dérmica. Além disso, as fibras de colágeno presentes na pele tornam-se cada vez mais fragmentadas, apresentando fibras mais curtas e menos organizadas, devido ao aumento das metaloproteinases, enzimas responsáveis pela degradação do colágeno, e a síntese de novos componentes da matriz extracelular pelos fibroblastos fica mais lenta, de forma que não ocorre uma substituição adequada da matriz degradada. A elastina, presente na camada dérmica, perde a integridade e passa a não alcançar a junção dermoepidérmica. Essa perda global de elasticidade e força leva à flacidez e ao aparecimento de rugas, sulcos e a perda de volume².

Os sinais do envelhecimento possuem origem multifatorial, podendo ser causados por ação de fatores genéticos, exposição solar crônica, tabagismo, alcoolismo, estresse emocional, repercussão de doenças cutâneas e sistêmicas, entre outros, que levam ao desgaste da pele. As alterações cutâneas tem um impacto significativo na autoestima e na qualidade de vida das pessoas, levando muitos indivíduos a buscar procedimentos ou formulações cosméticas de

rejuvenescimento facial para atenuar os sinais do envelhecimento. A ação de rejuvenescimento por tratamentos preventivos e paliativos, aludem em um conjunto de ações que visam evitar e reduzir o aparecimento dos sinais de envelhecimento cutâneo³.

Entre os diversos procedimentos preventivos e/ou paliativos empregados na prevenção ao envelhecimento cutâneo assim como em seu retrocesso, surgiram os bioestimuladores de colágeno. Essas substâncias possuem como finalidade o aprimoramento da aparência da pele, agindo nas camadas mais profundas para recuperar as qualidades e especificidades que a pele perdeu no decorrer do tempo, por intermédio da estimulação da produção de colágeno pelo organismo. O colágeno é uma molécula sintetizada pelos fibroblastos, célula presente na camada dérmica da pele, organizada em fibras, cuja função principal é a de promover a sustentação e firmeza da pele, juntamente com a elastina⁴.

Os bioestimuladores são classificados quanto a durabilidade e a absorção pelo organismo em bioabsorvíveis e biocompatíveis, cujo mecanismo de ação ocorre através de mecanismos fagocitários naturais, e semipermanentes, com duração entre 18 meses e 4 anos. São aplicados na pele de forma minimamente invasiva, em pontos específicos da face. Além disso, há diferentes tipos, como o ácido polilático e a hidroxipatita de cálcio. Com a aplicação das substâncias, a pele retoma a produção das fibras de elastina e do próprio colágeno, auxiliando na sustentação da face e em uma aparência mais jovial, naturalmente⁵.

Desta forma, devido a ampla procura por procedimentos estéticos que promovam o rejuvenescimento facial, reduzindo os sinais do envelhecimento, os bioestimuladores de colágeno ganharam o mercado da saúde e da estética e estão sendo bastante procurados. Entretanto, é necessário conhecer o seu mecanismo de ação, seus efeitos no organismo e possíveis contraindicações. Com isto, o presente projeto de pesquisa teve por objetivo promover uma análise comparativa das substâncias utilizadas como bioestimuladores de colágeno com relação ao mecanismo de ação, seus efeitos no organismo e possíveis contraindicações, buscando responder a seguinte pergunta norteadora “Quais os bioestimuladores de colágeno apresentam uma melhor eficácia e segurança para uso no rejuvenescimento facial?”

2 METODOLOGIA

A presente pesquisa foi desenvolvida por meio de uma revisão integrativa da literatura, em que foram reunidos conhecimentos a respeito do tema, e ao final da pesquisa foi respondida

a seguinte pergunta norteadora: “Quais os bioestimuladores de colágeno apresentam uma melhor eficácia e segurança para uso no rejuvenescimento facial?”

A busca e seleção dos artigos foi realizada nas bases de dados Embase®, Scopus® e PubMed®, no período de agosto a outubro de 2023, através da combinação dos seguintes descritores: Bioestimuladores de colágeno (*collagen biostimulators*) e Rejuvenescimento facial (*facial rejuvenation*). Para relacionar os termos da pesquisa e facilitar o objetivo de estudo foi aplicado o seguinte operador booleano: “AND”.

Foram considerados elegíveis para o estudo artigos que avaliaram o mecanismo de ação dos bioestimuladores de colágeno, seus efeitos colaterais e contraindicação, artigos disponibilizados na íntegra publicados nos últimos cinco anos (2018 – 2023) nos idiomas inglês e português. Como critério de exclusão não foram considerados os estudos que discordaram da temática proposta (levando-se em consideração a relevância, metodologia, qualidade dos resultados e argumentos, avaliação e impacto dos resultados e conclusões), artigos de revisão, artigos pagos, monografias, teses, dissertações e resumos.

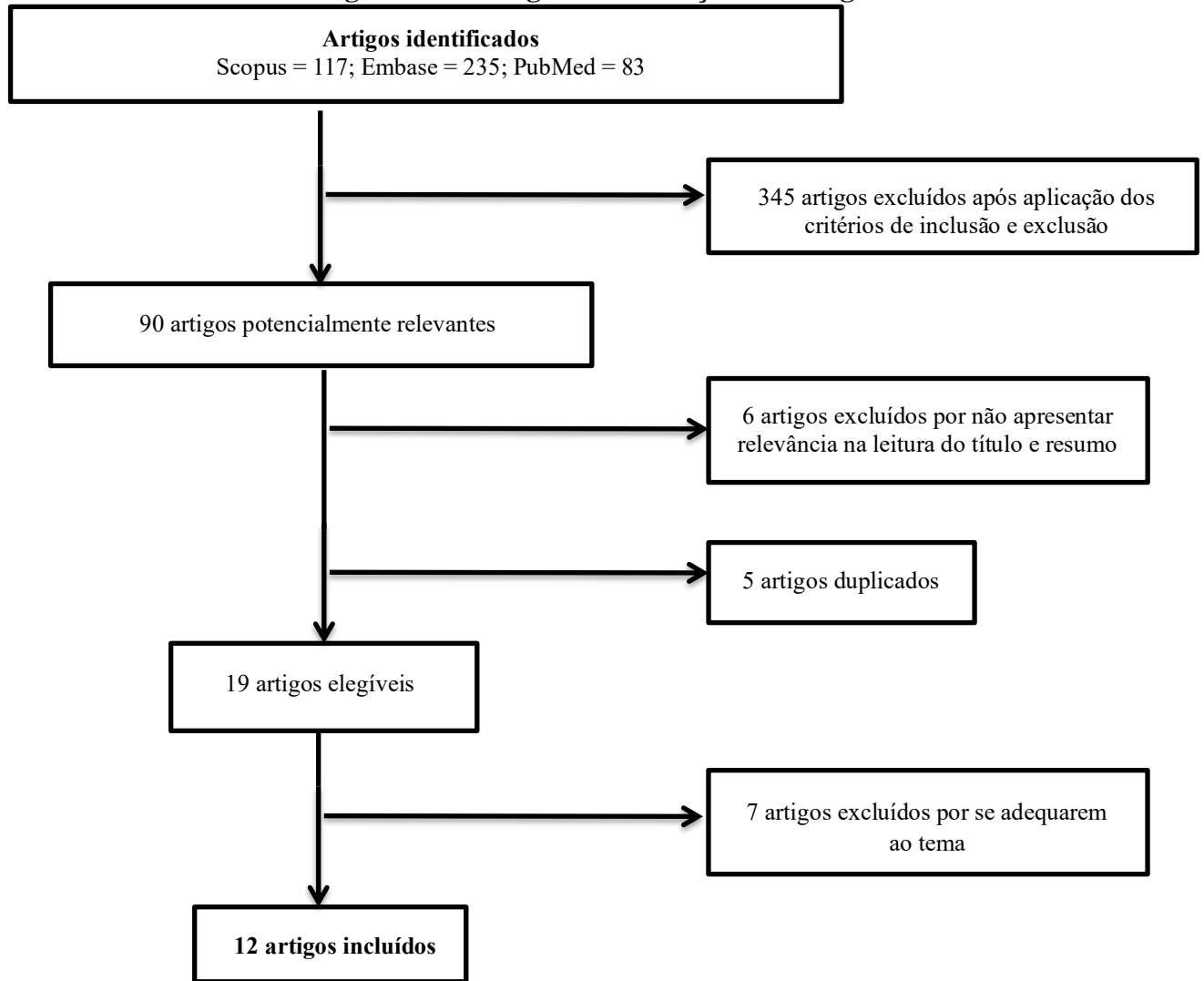
Diante disso, o processo de organização e seleção dos artigos originais incluídos neste estudo seguiram o protocolo prisma guidelines, dividido nas etapas de identificação (artigos que foram encontrados após a busca pelos descritores), aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, seleção dos artigos (artigos que foram avaliados após a leitura do título e resumo), elegibilidade (artigos avaliados na íntegra) e etapa de inclusão (artigos inclusos na apresentação dos resultados e discussão).

Após a seleção e leitura na íntegra dos artigos os resultados foram analisados com o uso de estatística simples por porcentagem, sob a forma de gráficos, tabelas, quadros e discutidos a luz da literatura.

3 RESULTADOS

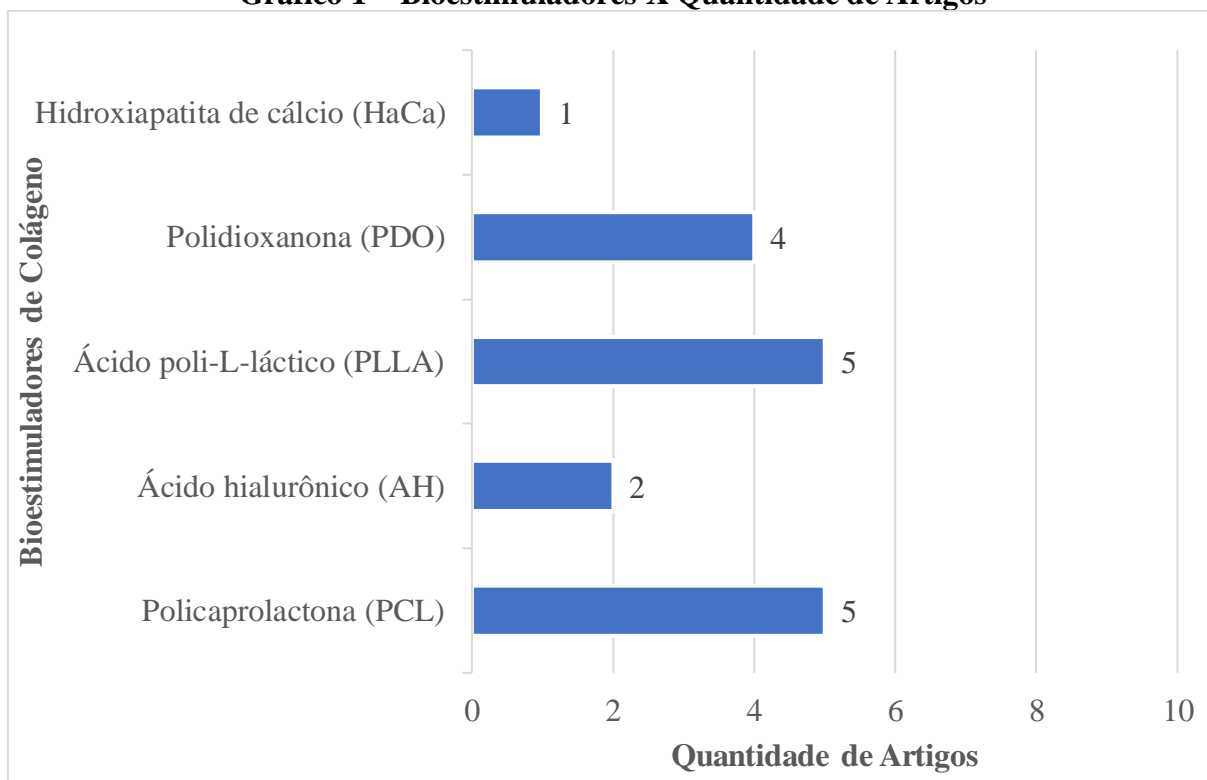
Após a busca nas bases de dados com os descritores utilizados, foram identificados um total de 435 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão e resultou em um quantitativo de 90 artigos. Logo depois, foi realizada a triagem de títulos e resumos mais relevantes (etapa de seleção), além da exclusão dos artigos duplicados e dos que não foram possíveis serem acessados, e um total de 18 artigos foram submetidos a revisão completa do texto (etapa de elegibilidade). Dessa forma, 12 artigos originais de pesquisa foram totalizados na etapa de inclusão, sendo 2 artigos da base de dados PubMed, 4 artigos da Embase®, e 6 artigos da Scopus®, conforme a figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: Autora, 2023

O gráfico 1 mostra a relação dos bioestimuladores de colágeno encontrados nos artigos, e o quantitativo de artigos para cada bioestimulador. Algumas substâncias foram encontradas nos mesmos artigos, por esta razão a quantidade de artigos no gráfico aparenta ser superior a quantidade de artigos incluída no estudo. Além disso, com base no gráfico 1, observa-se que as substâncias ácido poli-L-láctico (PLLA), prolicaprolactona (PCL) e polidioxanona (PDO), foram as mais estudadas.

Gráfico 1 – Bioestimuladores X Quantidade de Artigos

Fonte: Autora, 2023.

No quadro 1, estão descritos de forma geral, as características dos artigos incluídos na revisão, divididas em: autor/ano, tipo de estudo realizado no artigo, o bioestimulador estudado e os principais resultados da pesquisa.

Quadro 1 – Síntese dos artigos incluídos na revisão

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	BIOESTIMULADOR DE COLÁGENO	PRINCIPAIS RESULTADOS
ANGELO-KHATTAR, 2022 ⁶	Análise retrospectiva	Policaprolactona (PCL-1)	O preenchimento à base de PCL demonstrou ter efeitos volumizadores sustentados de pelo menos 2 anos de duração, com clara evidência de aumento de volume além do volume injetado, em todos os casos estudados.
CABRAL et al., 2020 ⁷	Estudo comparativo	Ácido hialurônico (AH) Ácido poli-L-láctico (PLLA)	O AH foi distribuído de forma esparsa e nenhum processo inflamatório foi observado em nenhum dos momentos avaliados. Além disso, induziu a formação de colágeno tipo I e promoveu aumento na proliferação celular. O PLLA promoveu diminuição <i>in vitro</i> da proliferação e viabilidade celular, observada principalmente após 72 h, e provocou reação inflamatória
GOLDBERG, 2020 ⁸	Estudo prospectivo, unicêntrico, aberto	Suturas absorvíveis com ácido poli-L-láctico (PLLA) e polímero glicólico (PLGA)	O PLLA/PLGA que compõe os cones e o monofilamento estimularam o colágeno, proporcionando revolumização ao longo dos meses
KAPICIOGLU et al., 2019 ⁹	Estudo comparativo	Fio de polidioxanona (PDO) Fio de ácido poli-L-láctico (PLLA)	Estrutura de colágeno aumentada e melhor organizada, dissolução completa dos fios, aumento da espessura da derme e do número de fibroblastos
KHAN et al, 2021 ¹⁰	Estudo comparativo prospectivo unicêntrico	Fio de Polidioxanona (PDO)	São eficazes no rejuvenescimento da pele envelhecida, na retração de tecidos moles e na sustentação, apresentando menos complicações
KIM, 2019 ¹¹	Estudo prospectivo	Policaprolactona (PCL-2)	A injeção de PCL – 2 estimulou a neocolagênese, a neolastinogênese e a neovascularização, bem como o espessamento dérmico. Além disso, seu tempo duração foi de 4 anos.
KIM et al., 2023 ¹²	Ensaio clínico	Fio de Polidioxanona (PDO) revestido com hidróxido de magnésio (HM), óxido de zinco (OZ) e um asiaticosídeo (ATS)	Este fio exibiu excelente biocompatibilidade, capacidade de regenerar a pele através da síntese de colágeno e efeitos antiinflamatórios e angiogênicos, não induziram danos

			significativos aos tecidos e resposta a corpo estranho. Além disso, estimularam a síntese não inflamatória de colágeno.
KWON et al., 2019 ¹³	Estudo comparativo	Polidioxanona (PDO) Poli-ácido láctico (PLLA) Policaprolactona (PCL)	O PDO apresentou neocolagênese e resposta inflamatória semelhantes ao preenchimento de PLLA e PCL, além de melhor biodegradabilidade e resultou em diminuição significativa na rugosidade da superfície da pele
LIN, CHRISTEN, 2020 ¹⁴	Análise retrospectiva	Policaprolactona	A taxa de complicações do preenchimento à base de PCL foi baixa e as complicações foram de natureza leve. O edema mais duradouro estava associado a um maior volume de injeção e o edema malar estava relacionado à compressão linfática.
SHIN et al., 2019 ¹⁵	Ensaio Clínico	Microesferas de policaprolactona (PCL) revestidas com hidróxido de magnésio (HM)	O HM foi capaz de neutralizar os produtos ácidos da degradação do PCL, além disso possibilitou o ganho de propriedade cicatrizante, redução da resposta inflamatória e recuperação da geração de colágeno
SOUZA et al., 2023 ¹⁶	Estudo comparativo	Polidioxanona (PDO) Poli-ácido láctico (PLLA)	Os resultados mostraram aumento significativo na produção de colágeno por ambos os grupos
URDIALES-GÁLVEZ, 2023 ¹⁷	Ensaio Clínico	Ácido hialurônico (AH) + hidroxiapatita de cálcio (HaCa) - (HArmonyCa™)	O preenchimento pré-misturado de AH/HaCa (HArmonyCa™) demonstrou propriedades volumizadoras, teve um efeito lifting e tensor na pele, visível ao longo do período de acompanhamento de 6 meses e aumento da viscoelasticidade da área tratada ao longo do acompanhamento do estudo. Além disso, o perfil de segurança foi bom.

Fonte: Autora, 2023

4 DISCUSSÃO

Os bioestimuladores de colágeno exercem seu efeito estético promovendo a formação de um novo colágeno (neocolagênese). Estas substâncias agem através da estimulação dos fibroblastos do corpo, por meio de uma resposta inflamatória tecidual localizada, ou seja, uma resposta histiocítica e fibroblástica local consegue estimular a neocolagênese¹⁸.

Entre a gama de bioestimuladores existentes, os mais utilizados são os classificados em produtos biodegradáveis de ácido hialurônico ou hialuronanos e polímeros biodegradáveis estimuladores de colágeno, visto que os preenchimentos permanentes não biodegradáveis possuem um potencial para induzir complicações a longo prazo e irreversíveis, e estão associados a granulomas persistentes tardios, às vezes muitos anos após a implantação. Exemplos desse tipo de preenchimento são os de poliacrilamida, polimetilmetacrilato e silicone⁶.

Entre os estudos selecionados foram encontrados os preenchimentos a base de policaprolactona (PCL) e seus subtipos, ácido poli-L-láctico (PLLA), além da polidioxanona (PDO) e a hidroxiapatita de cálcio (HaCa), classificados em biodegradáveis estimuladores de colágeno, além do ácido hialurônico (AH), classificado em produto biodegradável de ácido hialurônico ou hialuronano.

A policaprolactona (PCL) é composta por microesferas redondas e lisas de PCL (30% em volume) suspensas homogeneamente em gel aquoso de carboximetilcelulose (CMC) (70% em volume), e existe nos subtipos PCL-1 e PCL-2, cuja diferença está no comprimento da cadeia (peso molecular) do polímero. Em estudo realizado, foi verificado a longevidade do PCL através de um sistema de imagem 3D. Nessa análise retrospectiva, 9 mulheres participaram do estudo, não tinham sido submetidas a nenhum procedimento estético anterior e receberam uma única dose de PCL. Nenhum evento adverso foi relatado. Observaram que a injeção de PCL apresenta efeito imediato devido a presença de CMC, como também um claro aumento de volume com o tempo, dois anos após a implantação⁶.

Corroborando com o estudo anterior, uma análise prospectiva realizada através de biópsias em 13 pacientes, com intervalo de tempo de 1 e 4 anos, que receberam uma única dose de PCL, relatou o aumento da espessura dérmica durante esse período. Além disso também foram encontrados ao redor das partículas de PCL, muitos fibroblastos, células gigantes, novos capilares, novo colágeno e fibras elásticas, indicando que o PCL age por meio da neocolagênese, a neoelastinogênese e a neovascularização¹¹.

Uma análise retrospectiva analisou um tratamento com PCL em 780 pacientes, durante 1 ano, e classificou as complicações em eventos de início precoce (ocorrendo até 2 semanas após o tratamento) e eventos de início tardio (ocorrendo >2 semanas a anos após o tratamento). Como esperado, inchaço/edema e hematomas foram as reações menores relatadas com mais frequência. Nenhuma complicação intravascular, nódulos/granuloma ou infecção foi observada durante o estudo de longo prazo. Além disso, os autores sugeriram as complicações podem ser evitadas, desde que na hora da aplicação sejam considerados as modalidades de injeção, a área a ser injetada, o volume de injeção e a profundidade da injeção¹⁴.

As complicações relatadas podem ser evitadas, e o potencial de estimulação do colágeno pode ser aumentado, com uma nova microesfera polimérica de PCL contendo hidróxido de magnésio (HM), utilizada como preenchedor dérmico funcional, relatada em um ensaio clínico *in vitro*. No ensaio clínico, o hidróxido de magnésio foi capaz de neutralizar os produtos de degradação ácida do PCL, diminuindo a inflamação além de promover ganho de propriedade cicatrizante e recuperação da geração de colágeno¹⁵.

Além da Policaprolactona (PCL), outro bioestimulador de colágeno bastante utilizado é a Polidioxanona (PDO), que apresentara características de biodegradabilidade, biocompatibilidade e processo de degradação relativamente lento (de seis a oito meses). Seus efeitos são devido aos produtos de degradação que estimulam a formação de colágeno, aumentam a elasticidade da pele, diminuem a gordura subcutânea e melhoram o tom da pele. Devido a larga utilização, várias formas dos fios de PDO foram surgindo. Desta forma um estudo comparativo entre os fios Ncog, e a combinação de Ncog e Nfix foi realizado, para estimar o efeito do lifting do fio PDO. Os fios Ncog estimulam a formação de colágeno apenas ao longo do eixo dos fios e cria linhas de suspensão ao longo dos vetores de tração, formando estruturas de suspensões sem pontos de ancoragem. Já os fios Nfix (roscas), dão o efeito “*stack nesting*”, resultando na fixação sobreposta do tecido, além de serem mais espessos. Por fim, os resultados demonstraram que ambos os fios são eficazes no rejuvenescimento da pele envelhecida, na retração de tecidos moles e na sustentação, apresentando menos complicações¹⁰.

Assim como em um estudo realizado com a policaprolactona, um estudo utilizou o hidróxido de magnésio (HM) para revestir os fios de PDO, bem como o óxido de zinco (OZ) e um asiaticosídeo, foram revestidas na superfície do fio PDO. O óxido de zinco e o asiaticosídeo possuem ação cicatrizante, além de atuarem na indução da síntese de colágeno. Desta forma, através de ensaios clínicos *in vitro* e *in vivo*, foram observados que o fio de PDO desenvolvido exibiu excelente biocompatibilidade, demonstrou capacidade de regenerar a pele através da

síntese de colágeno e efeitos antiinflamatórios e angiogênicos, como também não induziram danos significativos aos tecidos e resposta a corpo estranho¹².

O ácido poli-L-láctico (PLLA), é um polihidroxiácido biodegradável e biocompatível que não aumenta a pele diretamente, mas tem um efeito indireto devido à neocolagênese, e duração de cerca de 2 anos. Quando injetado no tecido, as partículas de PLLA se degradam com o tempo, e são substituídas pelo colágeno⁶. A ação do ácido poli-L-láctico já é bem estabelecida, assim como a capacidade do ácido glicólico em reverter sinais do envelhecimento. Desta forma, um estudo realizou a análise de uma nova mistura de PLLA com um polímero de ácido glicólico, o ácido poli-L-glicólico (PLGA) na capacidade de estimulação do colágeno. Os resultados mostraram que a deposição de colágeno foi significativa durante 270 dias, fornecendo suporte de que o PLLA/PLGA possui uma boa ação bioestimuladora de colágeno⁸.

Dois estudos realizaram uma análise comparativa dos bioestimuladores ácido poli-L-láctico (PLLA) e o polidioxanona (PDO)⁹ e um estudo comparou o ácido poli-L-láctico (PLLA), polidioxanona (PDO) e a policaprolactona (PCL)¹³.

Com relação ao PLLA e ao PDO, um estudo verificou *in vitro* a capacidade da polidioxanona em induzir a produção de colágeno e comparou com a indução promovida pelo PLLA, em fibroblastos humanos. Os resultados mostraram um aumento significativo na produção de colágeno das 24h às 48h tanto no grupo com polidioxanona quanto no grupo com PLLA¹⁶. No outro estudo que também comparou a polidioxanona e o PLLA, foram verificadas as alterações histológicas no tecido e a eficácia das duas substâncias através da coloração com hematoxilina e eosina. E de acordo com os resultados obtidos ambas as substâncias foram eficazes no rejuvenescimento facial, aumentaram a espessura da derme e estimularam a produção de colágeno, sem diferenças significativas⁹. Outro estudo, que comparou os três bioestimuladores, ácido poli-L-láctico (PLLA), polidioxanona (PDO) e a policaprolactona (PCL), inventou a eficácia das substâncias. Com relação a indução de resposta inflamatória e a neocolagênese, as três substâncias apresentaram respostas semelhantes. Entretanto o PDO apresentou melhor biodegradabilidade do que o PLLA e PCL, e houve uma diminuição estatisticamente significativa na rugosidade da superfície da pele após a injeção de PDO¹³.

Além do PDO, PCL e do PLLA, outro estudo demonstrou a eficácia do ácido hialurônico (AH) + hidroxiapatita de cálcio (HaCa) - (HARmonyCa™), como bioestimulador de colágeno, avaliando os resultados estéticos e de segurança através de ultrassom, imagens de elastografia e fotografias 2D e 3D. Os resultados demonstraram propriedades volumizadoras ótimas, bem como um efeito lifting e tensor na pele visível ao longo do período de acompanhamento de 6 meses e aumento da viscoelasticidade da área tratada. Com relação ao perfil de segurança, os

resultados foram bons, sem o surgimento de eventos adversos inesperados ou graves relacionados ao tratamento¹⁷. O ácido hialurônico também foi estudado em uma análise comparativa com o ácido poli-L-láctico. Através de testes *in vitro* e *in vivo* foram observados que o ácido hialurônico promoveu maior proliferação celular e alto teor de colágeno tipo I, em comparação com o PLLA⁷.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados apresentados, os produtos biodegradáveis de ácido hialurônico e os polímeros biodegradáveis, como a policaprolactona (PCL), a polidioxanona (PDO), o ácido poli-L-láctico (PLLA) e a hidroxiapatita de cálcio (HaCa), se destacam como opções populares de bioestimuladores de colágeno, além das associações com outras moléculas, como o hidróxido de magnésio. Oferecem benefícios significativos, como uma resposta eficaz de neocolagênese, além de serem considerados mais seguros em comparação com preenchimentos permanentes não biodegradáveis.

As evidências apresentadas indicam que a escolha adequada do bioestimulador deve levar em consideração suas propriedades específicas e a resposta individual do paciente, sendo crucial para alcançar resultados estéticos satisfatórios com segurança a longo prazo. Além disso, o papel do farmacêutico é de suma importância, pois é o profissional responsável por conhecer as formulações, a farmacologia, possíveis interações e as potenciais complicações desses bioestimuladores, garantindo a escolha e orientação adequada aos pacientes e profissionais, como também a qualidade dos produtos.

A presente revisão ressalta a importância dos bioestimuladores de colágeno no contexto do rejuvenescimento facial, fornecendo uma visão abrangente sobre as opções mais utilizadas. Novos estudos também são necessários para o melhor entendimento sobre o mecanismo de ação dos bioestimuladores, além de promover avanços na área e enriquecer o entendimento sobre esses bioestimuladores e seu papel na prática clínica do rejuvenescimento facial.

REFERÊNCIAS

1. Andrade RC. Rejuvenescimento facial e as “novas” tecnologias. *Dialog. em Saúd.* 2020;2(1):103-116.
2. Papaiordanou F, Oliveira GP, Hexsel D, Vattimo AC. A. Colágeno e pele: da estrutura às evidências de sua suplementação oral. *Surgical & Cosmetic Dermatology.* 2022;14:e20220110.
3. Dantas SFIM, Lopes FP, Pinto ISVN, Lira MR. As eficácias a curto e longo prazo do preenchimento com ácido hialurônico no rejuvenescimento facial. *Saúde & Ciência em Ação – Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde.* 2019;5(1):63-81.
4. Lotaif SCS. Bioestimuladores de colágeno em combate aos sinais do envelhecimento facial; Monografia de Especialização. Faculdade Sete Lagoas. 2021.
5. Matiolo S. Bioestimuladores de Colágeno [Internet]. 2023. Disponível em: <https://drasheilamatiolo.com.br/tratamento/bioestimuladores-de-colageno/>
6. Angelo-Khattar M. Objective Assessment of the Long-Term Volumizing Action of a Polycaprolactone-Based Filler. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;28;15:2895-2901.
7. Cabral LRB, Teixeira LN, Gimenez RP, Demasi APD, de Brito Junior RB, de Araújo VC, Martinez EF. 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.* 2020;29;13:701-710.
8. Goldberg DJ. Stimulation of collagenesis by poly-L-lactic acid (PLLA) and -glycolide polymer (PLGA)-containing absorbable suspension suture and parallel sustained clinical benefit. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(5):1172-1178.
9. Kapicioğlu Y, Gül M, Saraç G, Yiğitcan B, Gözükar H. Comparison of Antiaging Effects on Rat Skin of Cog Thread and Poly-L-Lactic Acid Thread. *Dermatol Surg.* 2019;45(3):438-445.
10. Khan G, Ahn KH, Kim SY, Park E. Combined press cog type and cog PDO threads in comparison with the cog PDO threads in facial rejuvenation. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(10):3294-3298.
11. Kim JS. Changes in Dermal Thickness in Biopsy Study of Histologic Findings After a Single Injection of Polycaprolactone-Based Filler into the Dermis. *Aesthet Surg J.* 2019;13;39(12):NP484-NP494.
12. Kim DM, Baek SW, Park JM, Kim DS, Lee S, Lee JK, Park CG, Han DK. Multifunctional PDO Thread Coated with Mg(OH)₂/ZnO Nanoparticles and Asiaticoside for Improved Facial Lifting. *Pharmaceutics.* 2023;28;15(9):2220.
13. Kwon TR, Han SW, Yeo IK, Kim JH, Kim JM, Hong JY, Lee BC, Lee SE, Moon HS, Kwon HJ, Kim BJ. Biostimulatory effects of polydioxanone, poly-d, l lactic acid, and polycaprolactone fillers in mouse model. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(4):1002-1008.

14. Lin SL, Christen MO. Polycaprolactone-based dermal filler complications: A retrospective study of 1111 treatments. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(8):1907-1914.
15. Shin SW, Jang YD, Ko KW, Kang EY, Han JH, Bedair TM, Kim IH, Son TI, Park W, Han DK. PCL microspheres containing magnesium hydroxide for dermal filler with enhanced physicochemical and biological performances. *J. of Ind. and Engin. Chemist.* 2019;80:854–861.
16. Souza EJ, Barbosa JRA, Tambeli CH, Parada CA, Canales GT, Souza MBC, Oliveira RCG, Barbosa CMR. Polydioxanone powder induces collagen synthesis in fibroblast culture? – A pilot study. *Aest. Med.* 2023;9(2):e2023007.
17. Urdiales-Gálvez F, Braz A, Cavallini M. Facial rejuvenation with the new hybrid filler HArmonyCa™: Clinical and aesthetic outcomes assessed by 2D and 3D photographs, ultrasound, and elastography. *J Cosmet Dermatol.* 2023 Aug;22(8):2186-2197.