


Utilização de bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial: revisão de literatura

Use of collagen bio-stimulators in orofacial harmonization: literature review

Uso de bioestimuladores de colágeno en la armonización orofacial: revisión de la literatura

Flávia Ferreira da Silva Garcia 

Hellen Kacia Matias da Silva 

Endereço para correspondência:

Flávia Ferreira da Silva Garcia

Avenida Independência, 532

Centro

76230-000 - Piranhas - Goiás - Brasil

E-mail: flaviafsgarcia@hotmail.com

RECEBIDO: 20.11.2023

MODIFICADO: 23.11.2023

ACEITO: 22.12.2023

RESUMO

O colágeno é a principal proteína responsável por manter a estrutura da pele e sua produção é afetada com o envelhecimento. Os bioestimuladores de colágeno vem sendo cada vez mais utilizados para aumentar a produção de colágeno e suavizar as linhas de expressões faciais, entre eles, o ácido poli-L-láctico e a hidroxiapatita de cálcio. Assim, este estudo tem por objetivo descrever o que a literatura aponta acerca da utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial, especificamente os do tipo ácido poli-L-láctico, hidroxiapatita de cálcio. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, através dos artigos contidos nas bases de dados BVS e PubMed, utilizando como palavras-chave os termos em português e inglês: "colágeno", "bioestimuladores de colágeno", "harmonização orofacial" e "preenchedores dérmicos". Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 16 artigos foram considerados elegíveis para compor este trabalho. A literatura descreve que a eficácia dos bioestimuladores, está associada a técnicas atuais e aplicação bem planejada, tendo como benefícios a neo-

colagênese, efeitos prolongados e melhora da pele.

PALAVRAS-CHAVE: Colágeno. Preenchedores dérmicos. Estética.

ABSTRACT

Collagen is the main protein responsible for maintaining the structure of the skin and its production is affected with aging. Collagen biostimulators are being increasingly used to increase collagen production and smooth facial expression lines, including poly-L-lactic acid and calcium hydroxyapatite. Thus, this study aims to describe what the literature points out about the use of collagen biostimulators in orofacial harmonization, specifically those of the poly-L-lactic acid, calcium hydroxyapatite type. This is an integrative literature review, through articles contained in the BVS and PubMed databases, using the terms in portuguese and english as keywords: "collagen", "collagen biostimulators", "orofacial harmonization" and "dermal fillers." After applying the inclusion and exclusion criteria, 16 articles were considered eligible to compose this work. The literature describes that the effectiveness of biostimulators is associated with current techniques and well-planned application, with benefits such as neocollagenesis, effects prolonged periods and improvement of the skin.

KEYWORDS: Collagen. Dermal fillers. Esthetics.

RESUMEN

El colágeno es la principal proteína responsable de mantener la estructura de la piel y su producción se ve afectada con el envejecimiento. Los bioestimuladores de colágeno se utilizan cada vez más para aumentar la producción de colágeno y suavizar las líneas de expresión facial, incluidos el ácido poli-L-láctico y la hidroxiapatita de calcio. Así, este estudio pretende describir lo que señala la literatura sobre el uso de bioestimuladores de colágeno en la armonización orofacial, específicamente los del tipo ácido poli-L-láctico, hidroxiapatita de calcio. Se trata de una revisión integrativa de la literatura, a través de artículos contenidos en las bases de datos de la BVS y PubMed, utilizando los términos en portugués e inglés como palabras clave: "colágeno", "bioestimuladores de colágeno", "armonización orofacial" y "rellenos dérmicos". criterios de exclusión, 16 artículos fueron considerados elegibles para componer este trabajo. La literatura describe que la efectividad de los bioestimuladores está asociada a técnicas actuales y aplicación bien planificada, con beneficios como neocolagénese, efectos prolongados y mejoría de la piel.

PALABRAS CLAVE: Colágeno. Rellenos dérmicos. Estética.

INTRODUÇÃO

A saúde e beleza da pele são considerados os principais fatores que representam o bem-estar geral e a percepção estética humana¹. O envelhecimento da pele é um processo biológico complexo e influenciado por uma combinação de fatores endógenos e exógenos, entre eles o colágeno².

O colágeno é uma proteína fibrosa de suporte. É encontrado nos ossos, cartilagens, tendões, ligamentos e pele. A produção de colágeno diminui com a idade, contribuindo para o enrugamento e flacidez da pele, sendo, dessa forma, um fator determinante para a preservação da firmeza e elasticidade da pele³.

A beleza sempre foi almejada e importante para os indivíduos, o belo sempre foi admirado pela sociedade⁴. A busca pela satisfação estética aumenta constantemente, por isso a harmonização orofacial está em um momento de grande evidência e tem por objetivo harmonizar a face e os dentes quanto à estética e funcionalidade através de procedimentos estéticos cirúrgicos e não cirúrgicos⁴.

Entre os procedimentos não cirúrgicos permitidos de acordo com a resolução nº 198/2019 do Conselho Federal de Odontologia, o preenchimento facial auxilia na manutenção de uma face mais jovial e natural, bioestimulando colágeno e restaurando volumes e contornos². Os estimuladores de colágeno são os preenchimentos dérmicos de última geração que podem induzir a neocolagênese, ou seja, novas fibras de colágeno⁵.

O uso de bioestimuladores de colágeno tem se mostrado eficaz para suavizar as características da pele decorrente do envelhecimento, promovendo uma melhora significativa na autoestima e qualidade de vida dos pacientes⁶. Dentre os tipos de bioestimuladores, existem atualmente quatro: ácido poli-L-láctico, hidroxiapatita de cálcio, policaprolactona e polimetilmetacrilato⁶.

Os bioestimuladores compostos de ácido poli-L-láctico e hidroxiapatita de cálcio são os mais usados na harmonização orofacial no Brasil e são conhecidos pelos nomes comerciais de Sculptra® ou New-Fill®, Radiesse® e Rennova® Diamond Lido, respectivamente, aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)^{4,7}.

Assim, este trabalho tem por objetivo descrever o que a literatura aponta acerca da utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização oro-

facial, especificamente os do tipo ácido poli-L-láctico, hidroxiapatita de cálcio.

REVISÃO DE LITERATURA

O levantamento bibliográfico para esta revisão de literatura foi realizado através de artigos contidos nas bases de dados BVS e PubMed, utilizando como palavras-chave os termos "colágeno", "bioestimuladores de colágeno", "harmonização orofacial" e "preenchedores dérmicos", no idioma português, e os termos "collagen", "collagen biostimulators", "orofacial harmonization" e "dermal fillers", em inglês.

Os termos foram utilizados de forma individual e em conjunto a fim de identificar o maior número de estudos. O recorte temporal foi estabelecido entre os anos de 2012 e 2022 e os idiomas escolhidos foram português e inglês.

Encontrou-se 233 estudos. Foram incluídos estudos com idiomas português e inglês, artigos originais, estudos de casos, revisões de literatura e meta-análises, monografias, teses e dissertações, que retratavam sobre os bioestimuladores de colágeno. Excluiu-se desta revisão os artigos cujos temas e objetivos divergiam do proposto, artigos repetidos, idiomas diferentes dos escolhidos e ano de publicação inferior a 2012.

Conforme os critérios utilizados, 16 artigos foram considerados elegíveis para compor este trabalho. De forma a atingir o objetivo, todos os estudos foram lidos na íntegra e foi adotado o método de pesquisa exploratório na busca de conhecimento e informações sobre o assunto pesquisado.

Após a leitura, os artigos foram catalogados e destrinchados em uma planilha no software Microsoft Excel® (2010), onde as colunas discriminavam os itens título e ano de publicação, autores, objetivos, método e conclusão. Assim, essa planilha resumida serviu de consulta para este estudo, porém os estudos na íntegra não foram descartados.

Por se tratar de uma busca exploratória, quando oportuno, outros estudos, advindos de referências dos artigos encontrados, foram incluídos durante a

elaboração deste trabalho, a fim de integrar mais fundamentação teórica.

Envelhecimento Facial

O envelhecimento é um processo biológico natural, pelo qual todos os indivíduos estão fadados. O curso normal do envelhecimento acarreta em mudanças fisiológicas e estéticas ao organismo de forma geral. O envelhecimento cutâneo é um processo contínuo, ao qual afeta a função da pele e sua aparência, alterando as características faciais harmoniosas, simétricas e equilibradas encontradas na juventude, impactando não somente a atratividade física, mas também a autoestima⁶.

Trata-se de um processo multifatorial regido por fatores extrínsecos e intrínsecos, que juntos contribuem de forma significativa para as manifestações dos principais sinais de envelhecimento: rugas, manchas, textura, flacidez, sulcos ou queda das pálpebras⁷.

Apesar da variação no estilo de vida e no ambiente, os primeiros sinais tornam-se aparentes entre as idades de 20 e 30 anos. O envelhecimento facial resulta de mudanças cumulativas relacionadas à idade na pele, tecidos moles e esqueleto da face. Suas manifestações refletem os efeitos combinados de gravidade, perda de volume facial, reabsorção óssea progressiva, diminuição da elasticidade do tecido e redistribuição de gordura⁸.

O envelhecimento extrínseco, também chamado de fotoenvelhecimento, se deve à exposição excessiva e repetitiva aos raios ultravioletas (UVA, UVB e luz visível), estimulando a produção de radicais livres. Além disso, fatores como tabagismo, poluição, álcool e hábitos inadequados de alimentação são considerados fatores extrínsecos⁹.

O envelhecimento intrínseco ou cronológico por sua vez, está relacionado aos fatores genéticos e fisiológicos do organismo. Com o passar dos anos, há um declínio das funções fisiológicas, evidenciando uma acentuada redução da renovação celular, déficits hormonais, diminuição de melanócitos, formação das fibras elásticas, estresse oxidativo e redução da principal proteína que sustenta a pele, o colágeno¹⁰.

A Sociedade Brasileira de Dermatologia descreve que o envelhecimento da pele até a meia idade está associado à genética, estilo de vida e aos hábitos alimentares, bem como às funções fisiológicas normais, como a perda progressiva de colágeno¹¹.

Embora o envelhecimento cutâneo parte do processo natural e fisiológico do envelhecimento humano, diversos estudos têm demonstrado que em conjunto com o aumento da expectativa de vida, aumenta a busca da população por meios de intervenção que possam melhorar a aparência e atenuar os sinais¹².

De forma a amenizar as consequências do envelhecimento da pele, muitos têm recorrido a métodos cirúrgicos, clínicos, cosmetológicos e terapias alternativas naturais para diminuir o envelhecimento, em busca de uma aparência com características mais parecidas com a de jovens. Visto que, um rosto jovem, comumente definido como uma mistura de traços harmoniosos, simétricos e equilibrados, provavelmente transmite sentimentos mais positivos¹³.

O tratamento bem-sucedido do envelhecimento facial que atinge resultados atraentes e de aparência natural, tem um impacto positivo substancial na autoimagem de um indivíduo e em como ele é percebido por aqueles com quem tem interações sociais¹⁴.

O Colágeno e o Envelhecimento da Pele

O colágeno é caracterizado por moléculas de proteína compostas de aminoácidos. Ele fornece suporte estrutural para o espaço extracelular dos tecidos conjuntivos. Por sua rigidez e resistência ao alongamento, é a matriz perfeita para pele, tendões, ossos e ligamentos¹⁵.

Em humanos, o colágeno compreende um terço da proteína total, é responsável por três quartos do peso seco da pele e é o componente mais prevalente da matriz extracelular¹⁶. Os homens a proteína em maior proporção do que as mulheres ao longo da vida adulta. Com o aumento da idade, a quantidade, a qualidade e o tipo de colágeno⁸. Em ambos os sexos, com o passar dos anos, o colágeno total da pele e a espessura da pele diminuem⁸.

O colágeno pode ser dividido em vários grupos, dependendo do tipo de estruturas que formam. Existem 28 tipos diferentes de colágeno que foram descobertos, mas, de longe, os mais comuns são os tipos I a IV, com o tipo I compreendendo mais de 90% do colágeno do corpo humano¹⁵.

É considerada a proteína decisiva que determina a fisiologia da pele, mantém a estrutura da pele e possibilita que suas inúmeras funções ocorram, é a matriz extracelular que retém água e proporciona uma pele lisa, firme e forte. A estrutura do colágeno é uma

reminiscência de uma corda. Três cadeias se enrolam formando uma hélice tripla de colágeno. Esses blocos de construção se combinam para formar fibras de colágeno de enorme resistência e força de tração¹⁷.

Fatores externos e internos conduzem o processo fisiológico de envelhecimento da pele associado a um declínio na formação de colágeno. O conteúdo de colágeno da pele jovem e saudável demonstrou exceder 75%. As fibras de colágeno são sintetizadas principalmente pelos fibroblastos nas camadas mais profundas da pele¹⁸.

Como tal, o rejuvenescimento da biomatriz pode ser efetivamente melhorado apenas por meio de um fornecimento de nutrientes suficientes por meio da corrente sanguínea. A formação de colágeno é diminuída na pele madura e a biomatriz da pele começa a entrar em colapso quando o andaime de colágeno perde sua força e estabilidade. Fatores como luz solar, fumo, poluição ambiental, abuso de álcool e deficiência de nutrientes podem acelerar esse processo. A elasticidade diminui e surgem linhas e rugas. Devido à perda de colágeno, a pele fica cada vez mais fina e seca¹⁷.

Bioestimuladores de Colágeno

Na busca incessante para minimizar os efeitos acerca do envelhecimento, os procedimentos minimamente invasivos revolucionaram o tratamento para o rejuvenescimento facial: os preenchedores faciais. Dentre os preenchedores, o bioestimulador de colágeno vem ganhando maior visibilidade e popularidade no mercado dermatológico¹⁹.

Os bioestimuladores de colágeno são substâncias aplicadas à pele que tem por finalidade estimular a produção de novas fibras de colágeno no local. Trata-se de um tratamento minimamente invasivo, com pouco ou nenhum tempo de inatividade. A estimulação de produção de colágeno auxilia na melhora do aspecto da face, minimizando os sinais do tempo, atenuando a flacidez e proporcionando uma pele mais uniforme, o efeito é gradual; os resultados geralmente são visíveis alguns meses após o tratamento inicial e duram até dois anos ou até mais⁴.

São classificados quanto à durabilidade e absorção, existindo ainda os biodegradáveis, aos quais tem sua absorção pelo próprio organismo através de mecanismos de fagocitose, e os semi permanentes que possuem duração entre 18 meses e 5 anos. Nessa

categoria de bioestimuladores de colágeno, temos o ácido poli L-láctico (PLLA) e a hidroxiapatita de cálcio (CaHA)¹⁹.

Ácido Poli-L-láctico

O bioestimulador à base de ácido poli-L-láctico, tendo como nomes comerciais Sculptra® ou New-Fill®, é um polímero sintético injetável dos alfa-hidroxiácidos, de natureza anfifílica, biocompatível, biodegradável e reabsorvível e injetável, que estimula a síntese de colágeno^{4,20}.

O seu mecanismo de ação consiste em estimular a gênese de colágeno através de uma resposta inflamatória localizada. Desse modo, uma resposta imune é instalada na pele a partir da primeira linha de defesa: os macrófagos, linfócitos e fibroblastos. Conforme o PLLA é degradado, ocorre a deposição de fibras de colágeno pelos fibroblastos, resultando em um aumento da espessura dérmica²¹.

O PLLA é degradado por hidrólise, seguido pelo processo de oxidação do ácido láctico, que produz ácido pirúvico. A liberação de CO₂ ocorre na presença de acetil-coenzima A e, conseqüentemente, decomposição em citrato, que é incorporado ao ciclo de Krebs e resulta na formação de CO₂ e água, que podem ser eliminados pela urina, fezes e respirando^{4,22}.

Por mais que o PLLA se configure na classe dos agentes preenchedores, o seu efeito de volume só é observado nos primeiros dois dias. Após esse período, inicia-se a absorção do diluente e, de forma gradual e progressiva, a estimulação de colágeno. Portanto este bioestimulador não tem um efeito imediato²³.

Em um estudo realizado com foco na resposta tecidual em indivíduos que fizeram uso de PLLA, foi identificado, através de biópsias das áreas injetadas, aumento do colágeno tipo I em três e seis meses e nível não significativo do colágeno tipo III. Esse resultado foi considerado positivo, uma vez que o colágeno tipo I está associado à nova formação e o tipo III está ligado à fibrose tecidual²³.

Como vantagens, este produto não necessita de pré-testes, por ser imunologicamente inerte e biocompatível, sendo um preenchedor/bioestimulador semipermanente, com resultados que duram cerca de 24 meses. Além disso, trata-se de uma alternativa de tratamento para pacientes que buscam resultados com aspecto natural^{4,19}.

A injeção de PLLA é aplicada de forma difusa

em áreas de sombras ou côncavas que passaram por perda de gordura devido ao envelhecimento, na tentativa de amenizar a perda de volume. A região do temporal e zigomático são as mais tratadas, seguidas do contorno facial, sulcos nasolabiais, ângulo mandibular, linha do queixo e marionetes^{4,15}.

Os estudos demonstram que algumas áreas da face são mais propensas ao desenvolvimento de efeitos adversos e apontam algumas áreas não indicadas para uso do preenchedor como lábios, região perioral, frontal e periorbitária²⁴⁻²⁵. O pós-procedimento com PLLA pode incluir desconforto, hematomas, edema e eritema no local da injeção, porém são leves e transitórios, ademais, as complicações sistêmicas são muito raras²⁶.

Hidroxiapatita de Cálcio

A hidroxiapatita de cálcio (CaHA) é um bioestimulador de colágeno injetável sintético, conhecido no Brasil pelos nomes Radiesse® e Rennova® Diamond Lido. Sendo a CaHA um agente altamente eficaz para muitas áreas de aumento dos tecidos moles faciais, está associado a um perfil de segurança bem estabelecido²⁷.

O ano de 2013 marcou uma década da tecnologia Radiesse®, que recebeu a aprovação da União Europeia em 2003 para cirurgia plástica e reconstrutiva, incluindo aumento dérmico profundo e de tecidos moles subdérmicos da área facial²⁸.

Nos anos seguintes, a gama de utilizações para CaHA evoluiu juntamente com os desenvolvimentos no campo da medicina estética de uma abordagem bidimensional orientada para a superfície, concentrando-se na remoção de linhas e dobras faciais, para uma abordagem tridimensional que também aborda ambos perda de volume de tecidos moles e duros tanto no rosto como nas mãos²⁹.

A hidroxiapatita de cálcio é um dos preenchedores dérmicos mais bem estudados em todo o mundo e tem sido amplamente utilizado para a correção de linhas e dobras faciais moderadas a graves e para repor o volume perdido²⁹. É composto por 30% de hidroxiapatita de cálcio e 70% gel carreador, e classificado como preenchedor semipermanente, com duração média de 12 a 18 meses, podendo permanecer por até 24 meses em alguns pacientes²⁷. Vários fatores podem influenciar na sua durabilidade, entre eles a idade, movimento dinâmico da área injetada e metabolismo

do paciente²⁷.

O gel carreador solúvel distribui uniformemente as microesferas de CaHA fornecendo correção 1:1 e se dissipa gradualmente deixando as microesferas no local da injeção, onde induzem a neocolagênese por ativação de fibroblastos²⁸. Em um estudo histomorfológico clínico recente, Radiesse® estimulou significativamente a produção de colágeno ao longo de nove meses de acompanhamento²⁸. Desta forma, Radiesse® fornece aumento de volume imediato (volume de reposição) e de longa duração (bioestimulação de colágeno)²⁹.

Os fibroblastos são encontrados em todos os tecidos conjuntivos e acredita-se que as microesferas de CaHA provoca sua ativação e subsequente produção de colágeno, independentemente de ser injetado intradérmicamente ou no nível da junção dermo-subdérmica. Estudos em animais demonstraram que esse novo crescimento de colágeno ocorre quatro semanas após a injeção e continua por pelo menos 12 meses²⁶.

Além disso, um estudo clínico realizado confirmou a longevidade da estimulação do colágeno por CaHA. A correção imediata do volume, bem como a estimulação da deposição de longo prazo de novo colágeno ao redor das microesferas, contribui para uma duração média do efeito de 12 a 18 meses, embora alguns resultados tenham sido observados 24 meses após a injeção²⁹.

As regiões contraindicadas para aplicação deste bioestimulador são a glabella, a área periorbicular e os lábios, devido a formação de nódulos, pois o produto tende a se mover em áreas de extrema mobilidade. Além disso, o uso de CaHA não é indicado associado com tratamentos de preenchedores permanentes, como o silicone e polimetilmetacrilato⁴.

Os efeitos adversos comumente encontrados nos estudos avaliados estão relacionados a hematomas, edema, eritema e dor local, que regredem rapidamente. Outros estudos mostram a formação de nódulos, granulomas e celulite. A técnica adequada, assim como o planejamento bem feito podem evitar grande parte dos efeitos adversos de preenchedores/bioestimuladores de colágeno³⁰.

DISCUSSÃO

Sabe-se que os bioestimuladores de colágeno são uma ótima opção no tratamento para o rejuvenescimento facial, devido à formação de um novo colágeno através de processo inflamatório local e esse mecanismo de ação tem sido estudado por diversos autores²³.

De acordo com o tempo de início de efeito dos bioestimuladores, a literatura aponta que existe uma diferença entre as substâncias. O PLLA não possui um efeito imediato, já a CaHA, PCL e PMMA assim que injetados provocam uma correção imediata, sendo sua dissipação mais lenta que no PLLA, mas todos tem seu efeito alcançado de forma progressiva e gradual²⁰.

A hidroxiapatita de cálcio e o ácido poli-L-láctico são considerados biodegradáveis e semipermanentes, tendo a CaHA o menor tempo de duração quando comparada ao PLLA, em média de 12 a 18 meses, podendo chegar até 24 meses. Segundo os estudos pesquisados, o ácido poli-L-láctico apresenta efeitos mais duráveis, de até 4 anos, sem necessidade de retoques²⁷.

A principal indicação dos produtos é melhorar o aspecto da pele, agindo nas camadas mais profundas, além de devolver os volumes e contornos faciais perdidos, de forma sutil e com aspecto natural, através da bioestimulação de um novo colágeno²⁸.

Assim, é por isso que os produtos não devem ser aplicados diretamente nas rugas, sulcos ou linhas, e sim nas áreas côncavas e com sombras que perderam gordura, buscando um tratamento tridimensional, atuando na perda de volume. Todos os produtos apresentam relatos de resultados favoráveis nos tratamentos cosméticos da face²⁶.

Embora os bioestimuladores de colágeno sejam uma ótima opção para o tratamento de várias áreas da face, os estudos evidenciaram que algumas áreas são mais propensas a efeitos adversos no local da injeção, sendo contraindicadas as regiões periorbicular, periorbital, lábios e glabella, devido grande ação muscular, sendo comum formação de nódulos²⁷.

CONCLUSÃO

Os preenchimentos dérmicos bioestimuladores possuem capacidade de prevenir ou reverter os efeitos decorrentes do envelhecimento. Desse modo, pode-se concluir que a utilização dos bioestimuladores, utilizando as técnicas atuais, bem como um planejamento individualizado, torna-se eficaz na abordagem de protocolos de rejuvenescimento facial, levando a efeitos de longa duração na melhora dos contornos e flacidez facial.

REFERÊNCIAS

1. Zouboulis CC, Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Elewa R, Makrantonaki E. Aesthetic aspects of skin aging, prevention, and local treatment. *Clin Dermatol.* 2019;37(4):365-72.
2. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):308-19.
3. Baroni EDRV, Biondo-Simões MDLP, Auersvald A, Auersvald LA, Montemor Netto MR, Ortolan MCAB, et al. Influence of aging on the quality of the skin of white women: the role of collagen. *Acta Cir Bras.* 2012;27(10):736-40.
4. Lima N, Soares ML. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. *Clin Lab Res Den.* 2020:1-18.
5. Melo F, Nicolau P, Piovano L, Lin SL, Baptista-Fernandes T, King MI, et al. 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;10:431-40.
6. Swift A, Liew S, Weinkle S, Garcia JK, Silberberg MB. The facial aging process from the “inside out”. *Aesthet Surg J.* 2021;41(10):1107-19.
7. Rohrich RJ, Avashia YJ, Savetsky IL. Prediction of facial aging using the facial fat compartments. *Plast Reconstr Surg.* 2021;147(1S-2): 38S-42S.
8. Rodrigues CO, Pacheco CLO, Souza DM, Naves MD, Pacheco RF. Harmonização orofacial no restabelecimento da autoestima: relato de caso. *Aesth Orofacial Sci.* 2022;3(1):19-28.
9. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2126.

10. Tobin Desmond J. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability*. 2017;26(1):37-46.
11. Envelhecimento [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2021 [cited 2021 Dec 19]. Available from: <https://www.sbd.org.br/doencas/envelhecimento>
12. Bombana VB, Zanardo VPS. Uso do colágeno hidrolisado na prevenção do envelhecimento cutâneo. *Perspectiva*. 2019;43(161):101-10.
13. Teixeira MCTV, Franchin ABB, Durso FA, Donati LB, Facin MM, Pedreschi PT. Envelhecimento e rejuvenescimento: um estudo de representação social. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2019;10(1):49-72.
14. Bass LS, Smith S, Busso M, McClaren M. Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for treatment of nasolabial folds: long-term safety and efficacy results. *Aesthet Surg J*. 2010;30(2):235-8.
15. Wu M, Cronin K, Crane JS. Biochemistry, collagen synthesis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507709/#__NBK507709_dtls__
16. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:929-58.
17. Bolke L, Schlippe G, Gerb J, Voss W. A collagen supplement improves skin hydration, elasticity, roughness, and density: results of a randomized, placebo-controlled, blind study. *Nutrients*. 2019;11(10):2494.
18. Barati M, Jabbari M, Navekar R, Farahmand F, Zeinalian R, Salehi-Sahlabadi A, et al. Collagen supplementation for skin health: a mechanistic systematic review. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(11):2820-9.
19. Lotaif SCS. Bioestimuladores de colágeno em combate aos sinais do envelhecimento facial [monograph]. São Paulo: FACSETE; 2021.
20. Flores IC, Gonzalez JLM. Materiales de relleno en dermatología. *Dermatologia CMQ*. 2011;9(4):275-85.
21. Schierle CF, Casas LA. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable Poly-L-Lactic acid for restoration of soft tissue volume. *Aesthet Surg J*. 2011;31(1):95-109.
22. Cunha MG, Santos TC, Rodrigues APLJ, Machado Filho CDAS. Ácido Poli-L-Láctico: um agente bioestimulador. *Surg Cosmet Dermatol*. 2013;5(4):345-50.
23. Goldberg D, Guana A, Volk A, Daro-Kaftan E. Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable Poly-L-Lactic acid. *Dermatol Surg*. 2013;39(6):915-22.
24. Miranda LHS. Ácido Poli-L-Láctico e hidroxiapatita de cálcio: melhores indicações. In: Lyon S, Silva RC. *Dermatologia estética: medicina e cirurgia estética*. Rio de Janeiro: MedBook; 2015.
25. Oliveira CSFP, Silva Almeida TJ, Oliveira Martins L, Sorpreso LATM, Finck NS. Hidroxiapatita de cálcio: uma revisão quanto à eficácia, segurança e imagiologia quando usado como preenchedor e como bioestimulador. *Res Soc Develop*. 2021;10(14):e05101421689.
26. Almeida AT, Figueredo V, Cunha ALG, Casabona G, Faria JRC, Alves EV, et al. Consensus recommendations for the use of hyperdiluted calcium hydroxyapatite (Radiesse) as a face and body biostimulatory agent. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(3):e2160.
27. Cunha MGD, Engracia M, Souza LGD. Bioestimuladores e seus mecanismos de ação. *Surg Cosmet Dermatol*. 2020;12(2):109-17.
28. Amselem M. Radiesse®: a novel rejuvenation treatment for the upper arms. *Clin Cosmet Investig*. 2016;9:9-14.
29. Windhager S, Mitteroecker P, Rupić I, Lauc T, Polašek O, Schaefer K. Facial aging trajectories: a common shape pattern in male and female faces is disrupted after menopause. *Am J Phys Anthropol*. 2019;169(4):678-88.
30. Greco TM, Antunes MB, Yellin SA. Injectable fillers for volume replacement in the aging face. *Facial Plast. Surg*. 2012;28(1):8-20.