



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

UTILIZAÇÃO DE BIOESTIMULADORES DE COLAGÉNIO NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL – REVISÃO NARRATIVA

[Use of collagen biostimulators in orofacial harmonisation - narrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Soraia Cristiana Pereira Paulino

Orientadores:

Doutora Teresa Sequeira

Doutora Augusta Silveira

Setembro, 2025

UTILIZAÇÃO DE BIOESTIMULADORES DE COLAGÉNIO NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL – REVISÃO NARRATIVA

[Use of collagen biostimulators in orofacial harmonisation - narrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Soraia Cristiana Pereira Paulino

Orientadores:

Doutora Teresa Sequeira

Doutora Augusta Silveira

Setembro, 2025

Aos meus Pais,

Rosa e Fernando, pilares da minha formação como ser humano, dedico não só esta monografia como todo o trabalho realizado até aqui. É na vossa força de vontade, perseverança onde me inspiro para conseguir alcançar tudo aquilo que ambiciono. São as pessoas mais resilientes e trabalhadoras que conheço e que sempre me incentivaram a dar o melhor de mim em tudo aquilo a que me proponho. Sou imensamente feliz por ter o vosso amor, apoio e carinho, e por saber que poderei sempre contar com os vossos abraços e aconchego.

À minha avó Rosa e à minha tia/madrinha Natália,

Por sempre acreditarem em mim. Sei que este seria um dia muito feliz para ambas. Obrigada por todo o orgulho que sempre demonstraram por mim.

“Tudo vale a pena quando a alma não é pequena.”

(Fernando Pessoa)

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Doutora Teresa Sequeira pela partilha de conhecimento, orientação e rigor científico, assim como, por todos os ensinamentos que me transmitiu ao longo dos anos. Muito obrigada por toda a dedicação, disponibilidade, simpatia, incentivo, profissionalismo e compreensão.

À minha co-orientadora, Professora Doutora Augusta Silveira, pela competência científica, colaboração, disponibilidade e compreensão e pelo total auxílio em todos os momentos.

A todos os professores que transmitiram os seus valiosos conhecimentos que levarei para toda a minha vida profissional, a minha gratidão e admiração.

À minha família, cujo apoio e carinho foram fundamentais em todo o meu percurso. Agradeço do fundo do coração ao meu pai, à minha mãe, meu irmão e à minha avó Violinda, pelo amor, dedicação e confiança que sempre depositaram em mim. Muito obrigada pelo encorajamento nos momentos mais difíceis, por acreditarem sempre em mim e pelos ensinamentos que, desde sempre, partilham comigo e que tem o objetivo de me fazer crescer enquanto pessoa e profissional. Nunca serão suficientes as palavras para transmitir tudo aquilo a que vos sou grata. Espero que saibam como foram determinantes na pessoa que me tornei. Amo-vos imensamente e jamais conseguirei retribuir tudo o que fizeram. Obrigada!

Gostaria de expressar um agradecimento muito especial à minha mãe. Sem dúvida, tenho a sorte de ter uma das melhores mães do mundo. É difícil encontrar palavras que expressem plenamente a minha gratidão por tudo o que fizeste e continuas a fazer por mim. Agradeço-te imensamente por estares sempre ao meu lado, em todas as circunstâncias, oferecendo-me o teu amor incondicional e apoio constante. A tua presença foi um pilar fundamental durante toda esta jornada, proporcionando-me força e inspiração. Sou verdadeiramente grata por ter uma mãe tão extraordinária como tu, e por tudo o que fizeste para tornar esta caminhada possível.

Às minhas amigas de sempre, que estiveram sempre ao meu lado, oferecendo apoio emocional, motivação e momentos de descontração. A vossa amizade e compreensão foram essenciais para superar os desafios ao longo do percurso académico. Agradeço-vos por todas as conversas inspiradoras, pelo ombro amigo nas horas difíceis e pelos momentos de alegria que partilhámos. O vosso apoio incondicional deu-me força nos

momentos de dúvida e incentivou-me a continuar. Cada uma de vocês, com o vosso carinho e incentivo, tornou esta jornada mais leve e significativa. Agradeço, do fundo do coração, pela vossa presença constante e por acreditarem em mim, mesmo quando eu duvidava de mim mesma. Estou-vos eternamente grata.

À minha binómia, Andreia F., companheira desde o primeiro dia. Guardarei para sempre com muito carinho todos os momentos ao longo destes anos. Juntas crescemos, aprendemos e enfrentamos todos os desafios que esta jornada nos trouxe.

A todos os meus amigos que nesta casa fiz, mas em especial, à Luísa, Daniela, Beatriz, Bruna, Andreia L., Margarida e Joana, as quais tive o privilégio de conhecer durante o curso, pelos momentos de alegria e companheirismo partilhados ao longo deste percurso. Pela verdadeira amizade e por todas as palavras reconfortantes que me transmitiram nos momentos mais precisos. Sou muito grata por vos ter na minha vida e por todas as memórias inesquecíveis que construímos juntas.

À clínica onde estagiei, pelo acolhimento caloroso e pela oportunidade de aprender e crescer profissionalmente. Agradeço a todos os profissionais que partilharam os seus conhecimentos e me guiaram durante esta jornada. A vossa dedicação e empenho foram fundamentais para o meu desenvolvimento. Foi realmente uma honra ter tido essa oportunidade. Guardarei para sempre com muito carinho todos vocês.

Às amigas recentes, Dra. Sueli, Jéssica Francisco, Inês, Magda, Adriana, Dr. Evaldo, Bruno, Leila, Telma e Vanessa, que se tornaram rapidamente imprescindíveis. A vossa companhia e apoio foram uma agradável surpresa nesta caminhada. Agradeço-vos pelos momentos que partilhámos, pelo companheirismo e pelo constante apoio. Sinto-me verdadeiramente sortuda por a vida nos ter cruzado. A vossa presença trouxe uma nova energia e alegria ao meu dia-a-dia, tornando esta jornada mais enriquecedora e gratificante. Obrigada por tudo!

À Vitória, pela forma incansável como se mostrou disponível, pelo incentivo e pela força transmitida nos momentos determinantes deste percurso. A tua presença, sempre atenta e pronta a apoiar nos momentos certos, tornou este caminho mais leve e suportável. Fica o meu sincero agradecimento.

A todos os que de forma direta ou indireta, contribuíram para a concretização desta etapa da minha formação académica.

À Universidade Fernando Pessoa.

A todos, o meu muito obrigado!

Resumo

A harmonização orofacial tem ganho crescente relevância nos últimos anos, afirmando-se como uma abordagem minimamente invasiva centrada na melhoria da estética facial e no rejuvenescimento global da expressão. Entre as várias técnicas disponíveis, a utilização de bioestimuladores de colagénio tem-se destacado como uma alternativa eficaz para a remodelação dos tecidos faciais e melhoria sustentada da qualidade da pele.

O colagénio é uma proteína estrutural essencial, determinante para a firmeza, elasticidade e integridade da derme. Com o avanço da idade, ocorre uma redução progressiva da sua síntese endógena, o que se traduz em perda de volume, flacidez e alterações da textura cutânea.

Neste contexto, bioestimuladores como a hidroxiapatite de cálcio, o ácido poli-L-láctico e a policaprolactona promovem a neossíntese de colagénio, através de mecanismos distintos, com efeitos graduais e duradouros. Cada composto possui indicações clínicas próprias, diferentes perfis de segurança e aplicações específicas consoante os objetivos estéticos pretendidos.

Esta revisão narrativa analisa criticamente o papel dos principais bioestimuladores utilizados na harmonização orofacial, com ênfase na sua eficácia, indicações e contra-indicações. A pesquisa bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed, B-on e ScienceDirect, utilizando os descritores “Collagen”, “Calcium Hydroxyapatite”, “Poly-L-lactic Acid”, “Polycaprolactone”, “Biostimulators” e “Orofacial Harmonization”, com preferência por artigos publicados entre 2017 e 2025.

A hidroxiapatite de cálcio distingue-se por oferecer um efeito volumizador imediato, aliado à estimulação colagénica sustentada. O ácido poli-L-láctico induz uma resposta progressiva, promovendo colagénio novo ao longo do tempo. Já a policaprolactona associa o efeito preenchedor inicial a uma bioestimulação prolongada, com resultados visíveis e duradouros.

Conclui-se que os bioestimuladores de colagénio são ferramentas versáteis e eficazes na harmonização orofacial, contribuindo para um rejuvenescimento natural, seguro e personalizado. A escolha do bioestimulador deve, no entanto, ser individualizada, baseada numa avaliação clínica rigorosa, conhecimento anatómico aprofundado e definição clara dos objetivos terapêuticos.

Palavras-chave: Harmonização Orofacial; Bioestimuladores de Colagénio; Hidroxiapatite de Cálcio (CaHA); Ácido Poli-L-Láctico (PLLA); Policaprolactona (PCL); Rejuvenescimento Facial.

Abstract

Orofacial harmonization has gained increasing relevance in recent years, emerging as a minimally invasive approach focused on enhancing facial aesthetics and achieving overall facial rejuvenation. Among the various available techniques, the use of collagen biostimulators has stood out as an effective alternative for tissue remodeling and long-term skin quality improvement.

Collagen is a key structural protein, essential for maintaining dermal firmness, elasticity, and integrity. With aging, there is a progressive decline in endogenous collagen synthesis, leading to volume loss, skin laxity, and textural changes.

In this context, biostimulators such as calcium hydroxyapatite, poly-L-lactic acid, and polycaprolactone act by inducing neocollagenesis through distinct mechanisms, providing gradual and long-lasting effects. Each compound presents specific clinical indications, safety profiles, and treatment applications depending on the aesthetic goals.

This narrative review critically analyses the role of the main biostimulators used in orofacial harmonization, with emphasis on their effectiveness, clinical indications, and contraindications. A bibliographic search was conducted using PubMed, B-on, and ScienceDirect databases, with the descriptors “Collagen”, “Calcium Hydroxyapatite”, “Poly-L-lactic Acid”, “Polycaprolactone”, “Biostimulators”, and “Orofacial Harmonization”, prioritizing studies published between 2017 and 2025.

Calcium hydroxyapatite stands out for providing immediate volumizing effects while promoting sustained collagen stimulation. Poly-L-lactic acid induces a gradual response, stimulating new collagen formation over time. Polycaprolactone combines an initial filling effect with prolonged biostimulation, yielding visible and lasting results.

In conclusion, collagen biostimulators represent versatile and effective tools in orofacial harmonization, offering a safe and personalized approach to facial rejuvenation. However, product selection must be carefully individualized based on thorough clinical assessment, anatomical knowledge, and clearly defined therapeutic goals.

Keywords: Orofacial Harmonization; Collagen Biostimulators; Calcium Hydroxyapatite (CaHA); Poly-L-lactic Acid (PLLA); Polycaprolactone (PCL); Facial Rejuvenation.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO	1
II. DESENVOLVIMENTO	3
1. Material e método	3
2. Pele e envelhecimento facial	5
3. Colagénio e síntese de colagénio.....	7
4. Bioestimuladores de colagénio	11
4.1 Hidroxiapatite de cálcio, CaHA	13
4.2 Ácido poli-L-láctico, PLLA	14
4.3 Policaprolactona, PCL	15
4.4 Comparação dos bioestimuladores.....	16
5. Indicações e contraindicações	19
6. Perspetiva clínica.....	21
III. DISCUSSÃO	27
1. Abordagem Terapêutica e Considerações Essenciais.....	27
2. Limitações do Estudo e Perspetivas Futuras.....	31
IV. CONCLUSÃO.....	33
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. <i>Comparação entre os principais bioestimuladores de colagénio utilizados em Harmonização Orofacial</i>	18
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS

CaHA– Hidroxiapatite de cálcio

CMC– Carboximetilcelulose

G - Gauge

HOF– Harmonização Orofacial

IA - Inteligência artificial

IL - Interleucina

IGF-I - Fator de crescimento semelhante à insulina

MEC– Matriz extracelular

mL – Mililitro

MMPs - metaloproteinases de matriz

M-CSF - fator estimulador de colónias de macrófagos

PAR2– Protease Activated Receptor 2

PCL– Policaprolactona

PDGF– Fator de crescimento derivado de plaquetas

PLLA - Ácido poli-L-láctico

TGFβ – Fator de crescimento transformador beta

TNFα– Fator de necrose tumoral

μm– Micrómetro

I. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a medicina dentária tem ampliado o seu campo de intervenção, incorporando procedimentos estéticos que visam melhorar a harmonia orofacial e o bem-estar dos pacientes. A harmonização orofacial (HOF) destaca-se como uma abordagem inovadora, utilizando técnicas minimamente invasivas para promover o equilíbrio estético da face e o seu rejuvenescimento. Entre essas técnicas, a utilização de bioestimuladores de colagénio tem-se tornado uma prática cada vez mais frequente, devido à sua capacidade de estimular a produção endógena de colagénio, melhorando a firmeza e elasticidade da pele. Este processo permite não só atenuar sinais visíveis de envelhecimento, como rugas e flacidez, mas também restaurar o volume perdido com o envelhecimento, contribuindo para uma aparência mais jovem e natural (Cavalcanti et al, 2017; Papazian et al., 2018; Cunha et al., 2020; Oliveira et al., 2021).

O colagénio é uma proteína estrutural fundamental que desempenha um papel essencial na manutenção da integridade da pele e tecidos subjacentes. No entanto, e porque a produção de colagénio diminui com o avançar da idade, surgem alterações faciais que comprometem a estética e funcionalidade do rosto. Para mitigar esses efeitos, vários tipos de bioestimuladores de colagénio, como a hidroxiapatite de cálcio (CaHA), o ácido poli-L-láctico (PLLA) e a policaprolactona (PCL), têm sido utilizados com sucesso em procedimentos de HOF. Estes agentes, com propriedades distintas, proporcionam soluções personalizadas para diferentes graus de envelhecimento e necessidades estéticas, oferecendo resultados duradouros e eficazes (Yutskovskaya & Kogan, 2017; Cunha et al., 2020; Ham et al., 2024).

Esta revisão narrativa tem como objetivo analisar o papel dos bioestimuladores de colagénio - CaHA, PLLA e PCL - amplamente utilizados no contexto da HOF com ênfase no seu mecanismo, eficácia clínica, indicações e contra-indicações .

II. DESENVOLVIMENTO

A pele, o maior órgão do corpo humano, desempenha diversas funções cruciais, sendo notável a sua contribuição na preservação do equilíbrio hídrico corporal, na defesa contra danos externos e na regulação térmica. Histologicamente, a pele é composta por dois tecidos, epitelial e conjuntivo, organizados em duas camadas - epiderme e derme (Agarwal & Krishnamurthy, 2024).

A epiderme é formada por um epitélio estratificado pavimentoso, composto por cinco estratos, sendo o mais superficial queratinizado. Os queratinócitos constituem a população celular mais abundante, acompanhados pela presença de células de Langerhans, melanócitos e células de Merkel. Composta por tecido epitelial, a epiderme é naturalmente avascular, dependendo do tecido conjuntivo subjacente - derme - para suporte metabólico. Qualquer alteração neste tecido tem naturalmente impacto em todo o órgão (Arda et al, 2014; Vandiver & Hogan, 2020; Yousef et al, 2024).

1. Material e método

Para a elaboração desta revisão narrativa, procedeu-se à análise crítica da literatura científica disponível sobre a utilização de bioestimuladores de colagénio em HOF, com o objetivo de reunir e sintetizar as evidências mais atuais e relevantes sobre a temática em estudo. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados eletrónicas PubMed, B-on e Science Direct.

Foram utilizadas as seguintes palavras-chave, isoladamente ou combinadas com operadores booleanos (AND, OR): “Collagen”, “Poly-L-lactic Acid (PLLA)”, “Calcium Hydroxyapatite (CaHA)”, “Polycaprolactone (PCL)”, “Biostimulators” e “Orofacial Harmonization”.

Foram incluídos estudos publicados preferencialmente entre 2017 e 2025, redigidos em inglês ou português, que abordassem aspetos clínicos, histológicos ou fisiológicos associados à aplicação de bioestimuladores de colagénio na HOF. Foram considerados ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas, revisões narrativas e estudos de caso que fornecessem dados relevantes sobre os mecanismos de ação, eficácia e segurança dos bioestimuladores.

Foram excluídos artigos duplicados, publicações com dados incompletos ou sem acesso ao texto integral, bem como estudos que não se relacionassem diretamente com a área da HOF ou com bioestimuladores de colagénio. Para esta revisão, foram selecionadas 104 referências bibliográficas.

Parte do planeamento, estruturação e redação preliminar deste trabalho de revisão narrativa contou com o apoio de inteligência artificial (IA) generativa, nomeadamente o modelo linguístico ChatGPT (versão GPT-4.5), desenvolvido pela OpenAI. A IA foi utilizada exclusivamente como ferramenta auxiliar, tendo contribuído para a organização da informação e sugestão de estrutura textual. Todas as decisões metodológicas, a análise crítica da literatura, a seleção dos estudos incluídos e a redação final foram da responsabilidade do autor, sob supervisão científica. O uso da IA foi conduzido de forma ética, transparente e em conformidade com os princípios de integridade académica.

2. Pele e envelhecimento facial

A derme está organizada em duas camadas, sendo estas a derme papilar e a derme reticular. A derme papilar é constituída por um tecido conjuntivo laxo que facilita a difusão de oxigénio e de nutrientes até às células epiteliais, enquanto a derme reticular, mais profunda, é formada por um tecido conjuntivo denso irregular, caracterizado por uma matriz extracelular (MEC) rica em feixes de colagénio e fibras elásticas. Esta matriz é formada e mantida pelas células mais abundantes da derme - os fibroblastos - e confere força mecânica, resistência e flexibilidade à pele. A camada mais profunda da derme, está em continuidade com a hipoderme, também formada por tecido conjuntivo, onde prevalece a presença de tecido adiposo unilocular (Arda et al, 2014; Vandiver & Hogan, 2020; Yousef et al, 2024).

O envelhecimento é um processo natural e complexo que, ao longo do tempo, envolve alterações estruturais, bioquímicas e celulares responsáveis por mudanças fisiológicas graduais. Esta transformação resulta de fatores intrínsecos - de natureza endógena e cronológica que levam à diminuição da capacidade regenerativa das células - assim como de fatores extrínsecos - de origem ambiental, entre os quais se destacam a radiação solar (fotoenvelhecimento) e o tabagismo. Ao longo do processo de envelhecimento da pele, associada a uma diminuição progressiva das funções celulares, verifica-se uma redução da síntese de colagénio e elastina, reduzindo assim a sua natural renovação. Com o envelhecimento, a degradação do colagénio começa a exceder a sua síntese, resultando numa perda líquida dessa proteína estrutural. Para além da diminuição da síntese de colagénio, verifica-se um aumento na sua degradação (Lopez et al., 2019; Quan, 2023). Como consequência, observa-se uma perda de elasticidade e de firmeza da pele, o que, juntamente com a redução do tónus muscular, favorece a formação de linhas e rugas, conferindo uma aparência envelhecida (Li et al., 2022).

A face é frequentemente um dos locais mais evidentes no organismo onde os primeiros sinais de envelhecimento se manifestam. Isso ocorre essencialmente devido à exposição constante aos elementos ambientais (como por exemplo o Sol, que provoca o fotoenvelhecimento) bem como aos movimentos repetitivos dos músculos faciais ao longo do tempo. Ainda, observa-se uma perda de volume facial decorrente do envelhecimento, fenómeno complexo e que envolve tanto a remodelação do esqueleto

craniofacial como a diminuição da gordura facial. O esqueleto craniofacial serve como estrutura para todos os tecidos moles que compõem a face, influenciando diretamente a sua forma e seu contorno ao longo do tempo. Estas mudanças drásticas no volume do esqueleto craniofacial exercem um impacto substancial na estrutura e na estética facial, o que pode afetar os seus componentes de maneira significativa (Li et al., 2022).

Assim, envelhecimento facial é um processo elaborado e multidimensional, condicionado por uma variedade de fatores que contribuem para as alterações fisiológicas e estruturais observadas ao longo do tempo. Deste modo, é fundamental que os profissionais de HOF possuam um conhecimento aprofundado sobre os mecanismos do envelhecimento facial, permitindo-lhes então adotar estratégias adequadas para melhorar a simetria facial, restaurar o volume perdido, atenuar as rugas e as linhas de expressão, melhorando assim o aspeto visual da pele. Esta abordagem gradual e subtil contribui para a aceitação social confortável das mudanças faciais, promovendo não apenas melhorias estéticas, mas também o bem-estar psicológico dos pacientes e sua confiança social. Consultas sequenciais com a finalidade de dar tempo ao rearranjo dos tecidos da face e tratamentos personalizados, permitem que o rejuvenescimento facial seja percebido de forma natural, melhorando a autoestima e a qualidade de vida dos pacientes, ao mesmo tempo que respeitam as características individuais de cada rosto (Cohen et al., 2022; Sumodjo et al., 2023; Velazco de Maldonado et al., 2020).

Observa-se que a redução da abundância de colagénio ocorre gradualmente ao longo da idade adulta, com uma diminuição constante entre os 18 e os 29 anos e uma perda média de cerca de 1% por ano após os 40 anos. De forma geral, a partir dos 80 anos, a produção de colagénio pode apresentar uma redução de até 75% em comparação com a de adultos jovens (Lopez et al., 2019; Quan, 2023). A redução efectiva de colagénio é exacerbada pelo aumento de enzimas que o degradam, as metaloproteinases de matriz (MMPs). Assim, a capacidade efectiva do organismo manter o colagénio diminui, particularmente na derme, onde a integridade estrutural do colagénio é fundamental para a manutenção da firmeza da pele (He et al., 2023; Natari et al., 2020).

3. Colagénio e síntese de colagénio

No Homem, o colagénio representa aproximadamente 25 a 30% da proteína total, sendo, por isso, a proteína mais abundante no corpo humano. Esta elevada proporção justifica-se pelo seu papel essencial como componente estrutural de diversas estruturas/orgãos que integram tecidos conjuntivos, incluindo a pele, tendões, ligamentos, cartilagens, ossos, vasos sanguíneos e membranas basais. Especificamente na pele, o colagénio corresponde a cerca de 75 a 80% da proteína total em termos de peso seco, contribuindo de forma decisiva para a sua integridade estrutural, firmeza e elasticidade (Haq et al., 2019; Shoulders & Raines, 2009). Como função principal, destaca-se a resistência à tensão e elasticidade que confere aos tecidos (Hennet, 2019; Soroushanova et al., 2019).

O termo "colagénio" inclui na realidade uma ampla família de 28 glicoproteínas codificadas por 46 genes no genoma humano (Hennet, 2019; Soroushanova et al., 2019). Estas glicoproteínas possuem uma estrutura altamente complexa e organizada. São compostas por três cadeias polipeptídicas formando uma estrutura helicoidal tripla, também conhecida por tripla hélice. Cada cadeia polipeptídica é designada de cadeia alfa (α). A sequência específica de aminoácidos nas cadeias de colagénio (estrutura primária) é marcada pela presença regular de três aminoácidos: glicina (33%), prolina (aproximadamente 15%) e hidroxiprolina (22%). A glicina desempenha um papel crucial na estrutura do colagénio, uma vez que é essencial para permitir a compactação adequada das cadeias na tripla hélice, enquanto a prolina e hidroxiprolina contribuem para a estabilidade estrutural do colagénio, uma vez que ajudam a formar as ligações cruzadas necessárias para manter a estrutura tridimensional (Lin et al., 2019; Lopez et al., 2019).

As três cadeias polipeptídicas do colagénio organizam-se numa tripla hélice levógira, cuja estabilidade é conferida por numerosas ligações de hidrogénio intermoleculares, característica da sua estrutura secundária (Shoulders & Raines, 2009). Para além desta organização helicoidal, as interações entre os resíduos laterais das cadeias, incluindo forças hidrofóbicas, ligações iónicas e de Van der Waals, contribuem para a conformação tridimensional global da molécula, correspondente à sua estrutura terciária, essencial para a sua estabilidade mecânica e função biológica (Fratzl, 2008). Em ambas as extremidades da molécula de colagénio encontram-se os propeptídeos terminais, que regulam a formação e organização das fibrilas (Ricard-Blum, 2011). Através da associação

ordenada de múltiplas moléculas, formam-se estruturas supramoleculares complexas, a estrutura quaternária, fundamentais para a resistência e integridade da matriz extracelular (Kadler et al., 2007).

A síntese do colagénio, particularmente ativa nos fibroblastos, ocorre sob a forma do seu precursor solúvel, o procolagénio. Este é apenas secretado para a MEC após a correta formação da tripla hélice, o que assegura a sua estabilidade estrutural (Shoulders & Raines, 2009). Uma vez na MEC, o procolagénio é convertido em colagénio insolúvel através da clivagem enzimática dos propeptídeos terminais pelas enzimas procolagénio N-proteinase e C-proteinase, originando extremidades não helicoidais designadas por telopéptidos (Kadler et al., 2007). Estes segmentos desempenham um papel fundamental no alinhamento e organização das moléculas de colagénio em fibrilas, que por sua vez se agrupam em feixes supramoleculares. Esta organização confere ao colagénio a resistência e flexibilidade necessárias à integridade tecidual, com ligações cruzadas entre fibrilas a proporcionar a força mecânica capaz de suportar elevadas cargas (Lin et al., 2019; Lopez et al., 2019; Ricard-Blum, 2011; Soroushanova et al., 2019).

A estrutura tridimensional característica da tripla hélice do colagénio permite-lhe interagir com diversas proteínas, incluindo recetores de superfície expressos por diferentes tipos celulares. Um conjunto estruturalmente diverso de recetores transmembranares reconhece especificamente esta conformação. Helicoidal destacando-se as integrinas, os recetores do domínio discoidina (DDR1 e DDR2) e a glicoproteína VI (GPVI) (Siadat & Ruberti, 2023). Estes recetores de colagénio regulam uma ampla gama de processos biológicos, como a adesão e migração celular, a hemostasia e a resposta imunológica. Assim, para além da sua função estrutural nos tecidos conjuntivos, o colagénio participa ativamente no controlo de múltiplas funções celulares, incluindo proliferação, diferenciação e morfogénese (Nyström & Bruckner-Tuderman, 2019).

Os colagénios tipo I e tipo III são os mais abundantes na pele, localizando-se sobretudo na camada dérmica (Aziz et al., 2016; Tong et al., 2025). O colagénio tipo I, produzido maioritariamente pelos fibroblastos, representa cerca de 80% do colagénio cutâneo, conferindo resistência mecânica à MEC. Os fibroblastos produzem também elastina, cuja associação ao colagénio contribui para a elasticidade e flexibilidade da pele (Mehta-Ambalal, 2016; Reilly & Lozano, 2021). Estas propriedades deterioram-se progressivamente com o envelhecimento cutâneo, devido à redução da fibrilação do

colagénio, o que compromete a adesão dos fibroblastos e, por consequência, diminui a sua capacidade de síntese de colagénio conduzindo a alterações estruturais e funcionais (Cui et al., 2021; Nanashima et al., 2018). Para além dos tipos I e III, os colagénios tipo V, VI, VII e XI também estão presentes na pele, embora em quantidades variáveis e com funções específicas na organização da matriz (Aziz et al., 2016; Tong et al., 2025). O colagénio tipo III é particularmente relevante durante o desenvolvimento fetal, representando cerca de 50% do colagénio da pele nessa fase, mas reduz-se para menos de 20% na pele adulta. Embora também esteja presente em órgãos internos, a sua principal distribuição localiza-se na derme e na parede da artéria aorta (Bächinger et al., 2010; Weedon, 2010).

A produção de colagénio é um processo contínuo e fundamental que ocorre ao longo de toda a vida. Existem, no entanto, dois momentos em que a sua síntese é particularmente intensa: durante o desenvolvimento embrionário e no processo de regeneração tecidual. Durante desenvolvimento embrionário, o colagénio desempenha um papel crucial na formação e estruturação dos tecidos, garantindo a integridade dos ossos, pele, tendões e diversos tecidos conjuntivos. Durante esta fase, a produção de colagénio é intensificada para suportar o rápido crescimento dos tecidos e para assegurar a formação saudável da estrutura corporal. As fibras de colagénio tipo I, II e III são predominantes nesta etapa, fornecendo resistência e elasticidade aos tecidos embrionários. O segundo momento de intensa produção de colagénio ocorre durante o processo de regeneração tecidual, em resposta a danos nos tecidos. Quando ocorre uma lesão, os fibroblastos são ativados para sintetizar colagénio, formando uma matriz temporária de suporte necessária à cicatrização. Ao longo da cicatrização, essa matriz inicial é remodelada, com o colagénio tipo III a ser substituído por colagénio tipo I, conferindo maior resistência e estabilidade ao tecido reparado (Haq, 2019; Lopez et al., 2019; Ray et al., 2021; Soroushanova et al., 2019).

Com o envelhecimento, ocorre um desequilíbrio no ciclo síntese-degradação, com a degradação de colagénio a superar a sua síntese. Esse declínio é atribuído à redução da atividade dos fibroblastos e dos precursores moleculares necessários à produção de colagénio. Além disso, a produção de fatores de crescimento, como o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), que regula o processo de síntese, diminui com a idade. Paralelamente, a atividade das enzimas MMPs, responsáveis pela degradação do

colagénio, aumenta, o que resulta numa diminuição da abundância de colagénio nos tecidos. Este desequilíbrio conduz a uma perda de elasticidade e firmeza da pele, bem como a alterações estruturais que contribuem para os sinais visíveis de envelhecimento, como rugas e flacidez (Haq, 2019; Lopez et al., 2019; Natari et al., 2020; Ray et al., 2021; Sorushanova et al., 2019; Tong et al., 2025).

Diversas moléculas endógenas são conhecidas por estimular a síntese de colagénio, desempenhando papéis essenciais na manutenção da integridade tecidual. Entre estas, destaca-se o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), que promove diretamente a síntese de colagénio e favorece a reparação dos tecidos. A interleucina-13 (IL-13) contribui para a formação de colagénio no contexto de respostas imunitárias e inflamatórias. A interleucina-6 (IL-6), embora classicamente associada à inflamação, também pode estimular a síntese de colagénio em determinados contextos fisiológicos. O fator estimulador de colónias de macrófagos (M-CSF) e a interleucina-34 (IL-34), ambos envolvidos na regulação e diferenciação de macrófagos, podem indiretamente influenciar a produção de colagénio. O fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- β 1) destaca-se como uma das moléculas mais relevantes neste processo, ao regular ativamente a síntese de colagénio e a remodelação da MEC (Natari et al., 2020; Ray et al., 2021).

Além destes mediadores, a vitamina C (ácido ascórbico) é indispensável para a etapa final da síntese de colagénio. Atua como cofator da enzima prolil-4-hidroxilase, responsável pela hidroxilação dos resíduos de prolina nas cadeias polipeptídicas. Esta modificação, que ocorre após a tradução, é essencial para a estabilização da tripla hélice característica do colagénio. A vitamina C mantém o ferro da enzima no seu estado reduzido (Fe^{2+}), condição necessária para a sua atividade catalítica. A deficiência de vitamina C compromete assim este processo, afetando negativamente a qualidade e quantidade de colagénio produzido (Boo, 2022).

4. Bioestimuladores de Colagénio

No contexto da HOF, a bioestimulação refere-se ao processo de ativação das funções biológicas naturais do organismo, com o objetivo de promover a regeneração celular, a síntese de colagénio e a reparação tecidual. Esta produção de colagénio pode ser desencadeada por uma resposta inflamatória controlada, induzida pela introdução de um biomaterial exógeno, o bioestimulador. Durante o processo de degradação lenta do biomaterial, os fibroblastos são ativados a aumentar a síntese de colagénio, culminando na deposição de novas fibras na MEC. Esta resposta é particularmente valorizada na HOF, onde se procura atenuar os sinais de envelhecimento de forma subtil e natural, respeitando a individualidade anatómica do rosto (Ham et al., 2024; Yutskovskaya & Kogan, 2017). Ao contrário dos preenchedores volumizadores, cuja ação é imediata, os bioestimuladores atuam de forma gradual e mais duradoura, promovendo rejuvenescimento estrutural ao longo do tempo (Lima & Soares, 2020). A intensidade e qualidade dessa resposta são condicionadas por múltiplos fatores, incluindo as propriedades físico-químicas do biomaterial, as características individuais do paciente e a técnica de aplicação (Cunha et al., 2020).

Do ponto de vista biológico, os bioestimuladores são substâncias biocompatíveis e, idealmente, biodegradáveis. Ao serem reconhecidos pelo organismo como materiais inócuos, não desencadeiam respostas imunológicas adversas nem efeitos tóxicos relevantes. A sua degradação ocorre por mecanismos endógenos, como a ação de enzimas ou fagocitose, e, quando esse processo é completo, consideram-se biomateriais biodegradáveis, como o PLLA, o CaHA e a PCL. Por oposição, bioestimuladores não biodegradáveis, como o polimetilmetacrilato, mantêm-se indefinidamente no organismo, podendo estar associados a maior risco de efeitos adversos, razão pela qual não serão abordados neste trabalho (Lima & Soares, 2020).

A biocompatibilidade dos bioestimuladores depende de múltiplos fatores físico-químicos, tais como a composição química, o tamanho e forma das partículas, a estrutura superficial, a tensão e carga elétrica da superfície, e os ângulos de contacto. Estes fatores determinam a intensidade da interação entre o material e o tecido hospedeiro, podendo influenciar a intensidade da resposta inflamatória e a probabilidade de reações adversas (Karakullukcu, 2023). Por exemplo, partículas com superfícies porosas ou irregulares

tendem a desencadear respostas inflamatórias mais marcadas, enquanto superfícies lisas e regulares são geralmente encapsuladas por tecido fibroso, sendo reconhecidas como corpo estranho. Esta resposta é mediada por recetores como o PAR2 (Protease-Activated Receptor 2), associado à regulação da inflamação aguda e à proliferação celular (Morhenn, 2002). Além disso, microesferas com diâmetros entre 25 e 50 μm são geralmente fagocitadas por macrófagos, desencadeando a libertação de citocinas inflamatórias como o TNF- α e a IL-1, enquanto partículas de maior dimensão tendem a escapar à fagocitose (Motta & Duek, 2006; Nicolau, 2007).

Após a injeção do biomaterial, mesmo que mínima, ocorre uma resposta tecidual inicial, mediada pela libertação de plaquetas na MEC. Estas libertam fatores hemostáticos e quimioestáticos, responsáveis por atrair fibroblastos, neutrófilos e monócitos circulantes (Bessa, 2022; Cunha et al., 2020). A partir de cerca de duas horas depois, inicia-se a fase inflamatória, marcada pela formação de edema, resultante da libertação de histamina pelos mastócitos (Zdolsek et al., 2007). Monócitos e células T helper 2 migram para o local e os monócitos diferenciam-se em macrófagos, que por sua vez libertam fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e fator de crescimento transformador beta (TGF- β). Estas moléculas promovem a migração e ativação de fibroblastos. Quando o biomaterial não pode ser fagocitado, os macrófagos fundem-se sob a influência da IL-4 e IL-13, formando células gigantes de corpo estranho. Alternativamente, os macrófagos produzem fatores pró-fibróticos como o TGF- β 1 e o PDGF, que estimulam a produção de colagénio e a formação de uma cápsula fibrosa que passa a envolver o material (Cunha et al., 2020).

Ao longo da última década, os bioestimuladores ganharam crescente destaque pelas suas aplicações em procedimentos estéticos minimamente invasivos. Atuam nas camadas profundas da derme, promovendo neocolagénese e melhorando a aparência, hidratação, firmeza e maleabilidade da pele, ao mesmo tempo que contribuem para o restabelecimento do volume facial (Lima & Soares, 2020; Melo et al., 2017). A bioestimulação é uma estratégia progressiva e segura, amplamente utilizada em protocolos de rejuvenescimento facial. Embora outras abordagens também estimulem a síntese de colagénio, como dispositivos de energia (laser, luz pulsada), microagulhamento, terapias com plasma rico em plaquetas ou mais recentemente a aplicação de exossomas de diversas origens, o presente trabalho centra-se nos

bioestimuladores à base de CaHA (hidroxiapatite de cálcio), PLLA (ácido poli-L-láctico) e PCL (policaprolactona), devido à sua ampla utilização clínica, segurança e eficácia comprovada (Ray et al., 2021; Soroushanova et al., 2019).

Os bioestimuladores CaHA, PLLA e PCL são amplamente utilizados em HOF, não apenas na correção dos efeitos do envelhecimento, mas também na recuperação do contorno facial, preenchimento de sulcos dérmicos, correção de assimetrias, cicatrizes, rugas e flacidez cutânea (Pereira et al., 2022). A sua principal vantagem é a ação localizada, previsível e temporária, sem dispersão sistémica ou interferência metabólica significativa. Atuam estimulando a neocolagénese nas camadas profundas da pele, restaurando a firmeza, elasticidade e qualidade cutânea (Lima & Soares, 2020; Mehta-Ambalal, 2016). Dada a sua eficácia, segurança e resultados naturais e duradouros, estes bioestimuladores representam uma das opções mais valorizadas em medicina dentária estética no contexto da HOF (Ray et al., 2021; Soroushanova et al., 2019).

4.1 Hidroxiapatite de cálcio, CaHA

A CaHA é um bioestimulador amplamente utilizado na medicina estética e reconstrutiva, distinguindo-se pela sua elevada biocompatibilidade, capacidade de integração tecidular e ação eficaz na indução da neocolagénese. A sua composição, microesferas sintéticas de cálcio e fosfato, reproduz a estrutura da hidroxiapatite natural presente nos tecidos mineralizados humanos (osso, cimento, dentina e esmalte), o que facilita a sua aceitação pelo organismo e torna o material especialmente relevante no contexto da medicina dentária (Pereira et al., 2022).

Apresenta-se sob a forma de um gel injectável composto por 30% de microesferas de CaHA (25-45 µm de diâmetro), dispersas numa matriz veicular composta por 70% de gel, uma solução estéril de água, glicerina e carboximetilcelulose de sódio. Este gel atua como suporte temporário ao preenchimento inicial e como meio de transporte das partículas bioestimuladoras (Guo, 2023; Moradi, 2019; Yutskovskaya & Kogan, 2017).

Após a sua injeção, a CaHA promove efeito clínico duplo: 1) um efeito imediato, conferido pelo gel portador, que preenche temporariamente o tecido e 2) um efeito tardio e prolongado, decorrente da estimulação sustentada dos fibroblastos, ativados pela resposta inflamatória controlada gerada pelas microesferas. Estes fibroblastos passam a

produzir novo colagénio (sobretudo tipo I), promovendo a firmeza e elasticidade dos tecidos (Avelar et al., 2022).

À medida que o gel portador é reabsorvido, geralmente em poucas semanas, permanecem apenas as microesferas, que continuam a estimular a síntese de colagénio durante meses. A remodelação tecidual induzida pode manter-se entre 12 a 18 meses, dependendo de fatores individuais como idade, metabolismo e estilo de vida (Paula, 2021).

O plano de aplicação ideal situa-se na derme profunda ou hipoderme superficial, evitando a injeção em planos muito superficiais, o que poderia causar irregularidades ou formação de nódulos visíveis (Pereira et al., 2022). As suas propriedades reológicas, elevada viscosidade e elasticidade, conferem-lhe excelente capacidade de moldagem tridimensional, adequada para redefinir o contorno facial, nomeadamente em áreas como mandíbula, mento e sulcos periorais (Silva, 2022a).

4.2 Ácido poli-L-láctico, PLLA

O PLLA é um polímero sintético biodegradável amplamente utilizado na medicina estética como bioestimulador de colagénio. Inicialmente introduzido na medicina como material para suturas reabsorvíveis, o PLLA foi posteriormente adaptado para aplicações subcutâneas devido à sua comprovada capacidade de estimular neocolagénese de forma progressiva e duradoura (Park et al., 2020). A sua composição baseia-se no ácido láctico, um monómero naturalmente presente no metabolismo humano, o que contribui para a sua excelente biocompatibilidade e degradação segura por hidrólise, sem provocar toxicidade (Pereira et al., 2022; Salles et al., 2018).

Ao ser injetado nos tecidos, o PLLA não exerce efeito preenchedor imediato. Em vez disso, as suas microesferas (geralmente com 40 a 63 µm de diâmetro) induzem uma resposta inflamatória controlada promovendo a fagocitose das microesferas pelos macrófagos dérmicos e estimulando os fibroblastos a sintetizarem colagénio tipo I ao longo de várias semanas (Avelar & Cazerta, 2018; Bessa, 2022). A biodegradação do polímero ocorre de forma lenta e previsível, permitindo que a formação de colagénio se processe de forma progressiva, com resultados clínicos visíveis entre a 4.^a e a 6.^a semana após a aplicação, e duração estimada entre 18 a 24 meses (Fabi & Sundaram, 2012; Guo et al, 2023; Salles et al., 2018; Silva, 2022a). Esta forma de estimulação resulta no aprimoramento da textura cutânea, no aumento gradual do volume e no acréscimo da espessura dérmica através da remodelação dos tecidos (Silva, 2022a).

O PLLA apresenta-se sob a forma de pó liofilizado, que deve ser reconstituído com solução estéril antes da aplicação. A formulação líquida obtida permite a distribuição homogénea do produto na hipoderme ou na derme profunda, evitando a formação de nódulos ou irregularidades (Chacur & Biesman, 2021). A técnica de injeção, a agitação correta do produto e o volume de diluição são fatores críticos para a eficácia e segurança do procedimento. As propriedades do PLLA fazem deste bioestimulador uma excelente opção terapêutica em HOF, sobretudo quando o objetivo é promover rejuvenescimento facial gradual, com manutenção da naturalidade e simetria. As principais zonas de aplicação incluem a região temporal, malar, mandibular, mentoniana e pré-auricular, áreas frequentemente afetadas por perda de volume e elasticidade associadas ao envelhecimento (Goldie et al., 2021; Salles et al., 2018).

4.3 Policaprolactona, PCL

A PCL é um polímero sintético amplamente utilizado em dispositivos médicos devido à sua elevada biocompatibilidade e biodegradabilidade. A sua aplicação em medicina estética é relativamente recente, tendo demonstrado eficácia como bioestimulador de colagénio com propriedades preenchedoras (Guo et al., 2023; Kim et al., 2025). A formulação injetável é composta por 30% de microesferas de PCL, com diâmetros entre 25 e 50 μm , suspensas num gel carregador de carboximetilcelulose (CMC), que representa os restantes 70% (Guo et al., 2023).

A PCL distingue-se por proporcionar efeito imediato e prolongado: o gel veicular de CMC garante o preenchimento volumétrico inicial, enquanto as microesferas de PCL desencadeiam a produção sustentada de colagénio tipo I, conferindo resultados duradouros. Uma das suas particularidades é a possibilidade de ajustar a duração do efeito bioestimulador através da modulação do comprimento da cadeia polimérica ou do peso molecular. Estas variações afetam a taxa de degradação hidrolítica da PCL, permitindo que a sua ação se prolongue entre 1 a 4 anos, consoante a formulação utilizada (Kim et al., 2025; Qureshi et al., 2025; Silva, 2022a).

Durante a aplicação em tecidos moles, observa-se um efeito corretor imediato, análogo ao do CaHA, mas transitório. Nas semanas seguintes, o gel carregador é absorvido pelos macrófagos, enquanto as microesferas de PCL permanecem no local, induzindo a neocolagénese. Estas partículas, suspensas de forma uniforme no gel, mantêm a estrutura

e promovem a síntese de novas fibras de colagénio, substituindo gradualmente o volume perdido. A ação bioestimuladora prolonga-se por vários meses, com resultados estáveis e progressivos, em paralelo com a degradação controlada do polímero (Pereira et al., 2022; Qureshi et al., 2025).

A PCL é fornecida sob a forma de gel estéril, pronto a usar, livre de componentes animais ou bacterianos, o que dispensa testes de alergia prévios. O processo de esterilização durante a produção garante elevados padrões de segurança, minimizando o risco de infeções ou reações adversas (Pereira et al., 2022).

A versatilidade da PCL permite a sua aplicação tanto no plano subcutâneo, visando a bioestimulação dérmica, como no plano supraperiostal, para estruturação facial profunda. A sua coesão favorece a moldagem precisa das áreas tratadas, podendo ser aplicada em todas as regiões da face: terço superior (frontal e temporal), terço médio (malar, submalar, pré-auricular, nariz, sulco nasolabial) e terço inferior (comissura labial, sulco labiomentoniano, latero-mentoniana, mento, ângulo e linha mandibular) (Pereira et al., 2022).

4.4 Comparação dos bioestimuladores

Os bioestimuladores dérmicos CaHA, PLLA e PCL têm vindo a assumir um papel central nas estratégias de rejuvenescimento e HOF, promovendo a síntese de colagénio de forma progressiva, segura e minimamente invasiva. Embora partilhem o mesmo objetivo terapêutico, a neocolagénese induzida por uma resposta inflamatória controlada, distinguem-se pela composição, propriedades reológicas, tempo de degradação e perfil clínico (Cunha et al., 2020; Kim et al., 2025).

A CaHA é constituída por microesferas minerais de 25 a 45 µm suspensas num gel de CMC, que proporciona preenchimento imediato e facilita a distribuição uniforme das partículas (Pereira et al., 2022; Yutskovskaya & Kogan, 2017). À medida que o gel é absorvido, as microesferas permanecem ativas, induzindo a produção de colagénio tipo I através da ativação dos fibroblastos por mediadores como o TGF-β1 e o PDGF (Martins et al., 2021). Os efeitos clínicos da CaHA são visíveis nas primeiras semanas e podem manter-se por 12 a 18 meses (Avelar et al., 2022).

O PLLA apresenta-se sob a forma de pó liofilizado, que requer reconstituição antes da aplicação. Após a injeção, não proporciona volume imediato, mas promove uma

estimulação fibroblástica progressiva, com produção de colagénio tipo I entre a 4.^a e a 6.^a semana (Fabi & Sundaram, 2012; Salles et al., 2018). A sua degradação lenta resulta numa duração clínica de 18 a 24 meses, sendo indicado para flacidez dérmica e volumização gradual (Chacur & Biesman, 2021).

A PCL combina as vantagens de ambos os anteriores: o gel de CMC proporciona efeito preenchedor imediato, enquanto as microesferas de PCL (25-50 µm) induzem a formação de colagénio ao longo de 1 a 4 anos, dependendo do peso molecular e comprimento da cadeia polimérica (Guo et al., 2023; Qureshi et al., 2025). A sua coesão e moldabilidade tornam-na especialmente útil em tratamentos estruturais profundos, como contorno mandibular e região mentoniana (Kim et al., 2025; Romeo et al., 2020).

Na prática da Medicina Dentária Estética, estes bioestimuladores são cada vez mais utilizados como complemento à reabilitação funcional, contribuindo para o suporte labial, preenchimento perioral, redefinição do terço inferior da face e melhoria da elasticidade cutânea, aspetos frequentemente comprometidos por perda dentária, reabsorção óssea ou envelhecimento (Cunha et al., 2020; Pereira et al., 2022).

A **Tabela 1** apresenta uma análise comparativa entre três bioestimuladores amplamente utilizados na prática clínica: CaHA, PLLA e PCL. São discriminadas as principais características físico-químicas, modo de apresentação, comportamento clínico imediato e a longo prazo, tipo de colagénio induzido, tempo de duração dos efeitos e indicações principais no contexto da HOF. Destaca-se que, embora os três materiais compartilhem a capacidade de induzir neocolagénese via resposta inflamatória controlada, apresentam diferenças marcadas na forma de administração, perfil de resposta clínica e tempo de biodegradação.

Tabela 1. *Comparação entre os principais bioestimuladores de colagénio utilizados em Harmonização Orofacial*

Característica	CaHA	PLLA	PCL
Composição	Hidroxiapatite de cálcio	Polímero de ácido L-láctico	Policaprolactona
Forma de apresentação	Gel com microesferas	Pó liofilizado (reconstituível)	Gel com microesferas
Diâmetro das partículas	25–45 µm	40–63 µm	25–50 µm
Plano de aplicação ideal	Derme profunda/hipoderme	Derme profunda / hipoderme	Hipoderme (regiões estruturais)
Efeito imediato	Sim (gel portador)	Não	Sim (gel portador)
Início da bioestimulação	1–2 semanas	4–6 semanas	2–4 semanas
Duração estimada	12–18 meses	18–24 meses	24–30 meses
Tipo de colagénio induzido	Tipo I	Tipo I	Tipo I
Reabsorção	Completa	Completa	Completa
Risco de nódulos superficiais	Moderado (em plano superficial)	Baixo (com técnica adequada)	Baixo
Principais indicações em HOF	Suporte labial, contorno mandibular	Rejuvenescimento gradual, flacidez	Estrutura facial, sulcos profundos

5. Indicações e contraindicações

As recomendações primordiais relativamente ao uso da CaHA são, principalmente, para a correção de áreas corporais que necessitam de reparação ou aumento de volume. A aplicação deste gel semi-permanente exibe uma longevidade aproximada de 12 a 18 meses, variando consoante o metabolismo, a faixa etária e a região anatómica de administração (Silva, 2022a).

A CaHA pode ser utilizada em diferentes diluições, influenciando as suas indicações. Na forma não diluída ou levemente diluída, é ideal para injeção profunda, proporcionando volume imediato e remodelação. Já na forma diluída ou hiperdiluída, exerce exclusivamente efeito bioestimulador (Goldie et al., 2018; Perlingeiro, 2022). As principais áreas de aplicação incluem o terço médio e inferior da face: pregas nasolabiais, linhas de marionete, comissura labial, contorno e ângulo mandibular, regiões malar, submalar e temporal (Baspeyras et al., 2017; Graivier et al., 2007; Perlingeiro, 2022).

No entanto, certas regiões anatómicas são consideradas de risco pela proximidade com estruturas vasculares importantes, como a região temporal (artéria temporal), glabella (artéria supratroclear), região nasal (artéria nasal dorsal) e periorbicular (artéria angular). A injeção acidental intravascular nestas áreas pode causar complicações graves, como necrose ou amaurose. A aplicação nos lábios também é contraindicada devido à elevada mobilidade da região, que pode levar à migração do material injetado (Bardini et al., 2021; Mattos et al., 2022; Oliveira et al., 2021; Urdiales-Gálvez et al., 2018;).

As complicações mais frequentes incluem edema, hematomas, eritema e dor local, geralmente autolimitadas. Em casos mais graves, podem surgir nódulos, granulomas, celulite ou necrose, os quais podem ser prevenidos com técnica adequada (Pereira et al., 2022).

A CaHA é contraindicada em doentes com hipersensibilidade aos seus componentes, em gestantes, lactantes, pacientes com inflamação ativa no local de aplicação, portadores de colagenoses ou doenças autoimunes, distúrbios da coagulação ou utilizadores de anticoagulantes, bem como em áreas previamente tratadas com preenchedores permanentes (Haddad et al., 2017; Liu et al., 2019; Motta, 2022; Oliveira et al., 2021; Perlingeiro, 2022; Troczinski et al., 2024).

O PLLA é indicado para o tratamento da flacidez e perda de volume facial, rugas profundas e cicatrizes atróficas, incluindo aquelas causadas por acne. Pode ser aplicado na face (exceto regiões de musculatura hiperdinâmica), pescoço, colo e mãos, sendo também eficaz em casos de lipoatrofia facial associada a imunodeficiências (Avelar & Cazerta, 2018; Li et al., 2022; Tong et al., 2025).

As contraindicações do PLLA incluem aplicação nos lábios, região perioral, periorbicular e frontal. Deve ser evitado em pacientes tratados com preenchedores permanentes, utilizadores de anticoagulantes, aspirina, óleo de peixe ou vitamina E, bem como em gestantes, lactantes, fumadores frequentes e pacientes imunossuprimidos (Guo et al., 2023; Silva, 2022a; Stanger et al., 2012).

Os efeitos adversos associados ao PLLA incluem contusões, edema, nódulos e inflamações nodulares. A aplicação correta e a massagem adequada da área tratada são essenciais para evitar a formação de nódulos (Lima & Soares, 2020; Pereira et al., 2022).

A PCL é utilizada para restaurar volume e contorno facial, sendo indicada para regiões como têmporas, sobrancelhas, linha mandibular, queixo e sulcos nasolabiais. Tal como os demais bioestimuladores, é contraindicada em lábios, glabella, pálpebras e áreas previamente tratadas com preenchedores permanentes (Christen & Vercesi, 2020; Kim et al., 2025; Lima & Soares, 2020; Lin, 2018).

Efeitos adversos incluem edema, hematomas, dor e, raramente, granulomas ou nódulos. A escolha do bioestimulador deve respeitar as características individuais de cada paciente, bem como as contraindicações específicas, para assegurar um procedimento seguro e eficaz (Kadouch, 2017; Oliveira et al., 2021; Perlingeiro, 2022).

6. Perspetiva clínica

O uso de bioestimuladores tem implicações práticas significativas, que assentam fortemente na seleção da técnica de aplicação para a otimização dos resultados e para a minimização dos efeitos adversos resultantes da aplicação do produto (Haddad et al., 2017). Vários estudos confirmam a sua eficácia e o seu bom perfil de segurança, uma vez que estes são biocompatíveis, biorreabsorvíveis e biodegradáveis (Melo et al., 2017). Para alcançar os resultados desejados e garantir a segurança do paciente, é fundamental utilizar técnicas de aplicação adequadas e específicas para cada tipo de bioestimulador (Palm et al., 2021).

A CaHA apresenta dupla funcionalidade, podendo ser utilizada de forma concentrada ou diluída. Na sua forma concentrada, constitui um produto viscoelástico adequado para injeção profunda, proporcionando correção imediata de volume. Já na sua forma diluída ou hiperdiluída, é indicada para o rejuvenescimento cutâneo. A diluição é obtida através da adição de lidocaína e/ou solução salina, utilizando uma seringa Luer-Lock, e deve ser preparada imediatamente antes da aplicação para evitar a rápida separação da solução. Diversas diluições podem ser realizadas, variando de 2 mL a 12 mL, dependendo do objetivo do tratamento, da região a ser tratada, da espessura cutânea do paciente e do grau de flacidez tecidual. Consoante a área a tratar, a CaHA pode ser injetada através da técnica de retroinjeção linear, que envolve dois a quatro pontos de entrada por hemiface com cânulas de calibre 22G ou 25G, ou pela técnica pontual, que consiste na aplicação em múltiplos pontos com agulhas de calibre 27-30G. A aplicação no plano supraperiosteal geralmente envolve a injeção em bolus, seguida de massagem ou moldagem para otimizar o resultado desejado. (Goldie et al., 2018; Kim, 2019; Martins et al., 2021; Perlingeiro, 2022).

O ácido poli-L-láctico (PLLA) é fornecido sob a forma de um pó liofilizado num recipiente esterilizado (Bravo & Carvalho, 2021). A reconstituição do conteúdo do frasco deve ser realizada gradualmente, utilizando 7 a 8 mL de água estéril, podendo adicionar-se 1-2 mL de lidocaína. Após a adição dos líquidos, e sem agitar vigorosamente, o produto deve repousar entre 24 a 72 horas à temperatura ambiente, não excedendo os 30°C, antes da sua aplicação (Avelar & Cazerta, 2018; Haddad et al., 2017; Liu et al, 2019).

Imediatamente antes da utilização e durante a aplicação, o produto requer uma agitação suave para assegurar uma homogeneização adequada (Haddad et al., 2017).

A aplicação do PLLA varia em profundidade e quantidade, dependendo da área a ser tratada. Geralmente, recomenda-se não exceder um volume total de 8 a 10 mL por sessão, o que tipicamente corresponde a 1 a 2 frascos do produto reconstituído. A utilização do PLLA reconstituído neste volume está associada a um perfil de segurança favorável, com uma baixa incidência de efeitos adversos. O volume total a ser injetado deve ser cuidadosamente ajustado às necessidades individuais do paciente e às características específicas da região a tratar, garantindo um procedimento seguro e eficaz (Palm et al., 2021).

No caso de reabsorção óssea, a abordagem de aplicação por depósito é considerada a mais adequada, sendo injetado 0,1 a 0,3 mL por centímetro quadrado na forma de pequenos bólus no plano supraperiosteal, utilizando agulhas de calibre 24G $\frac{3}{4}$. A agulha deve ser inserida na pele num ângulo de 90°; ao alcançar o periósteo, realiza-se a manobra de refluxo para evitar o potencial risco de injeção intravascular, especialmente na área do terço médio e na área temporal. Para a correção da perda de gordura, o PLLA é aplicado na camada subcutânea, sendo recomendado o uso de cânulas de calibre 21G a 23G, com a de maior calibre utilizada para criar o pertuito prévio. A técnica de retroinjeção em leque é empregada, envolvendo a injeção retrógrada de maneira gradual e uniforme a partir de um único ponto de entrada, visando cobrir áreas extensas como a região pré-auricular e malar. Durante esse procedimento, deposita-se lentamente uma quantidade de 0,2 mL por centímetro quadrado, mantendo a seringa paralela à superfície cutânea durante a aplicação. Para evitar a superficialização do produto, o procedimento deve ser interrompido quando três quartos da cânula estiverem visíveis, prevenindo assim a formação de pápulas e nódulos indesejados. Quando o objetivo é combater a flacidez, a técnica utilizada é a retroinjeção linear, com a injeção de 0,02-0,05 mL por trajeto no plano subdérmico com agulhas de calibre 24G a 26G num ângulo de 30° a 45° (Avelar & Cazerta, 2018; Bastos & Pereira, 2021; Bessa, 2022; Haddad et al., 2017; Liu et al., 2019).

A correta reconstituição do produto facilita a injeção e minimiza riscos, prevenindo o bloqueio da agulha e o surgimento de pápulas e nódulos. Para otimizar a aplicação do PLLA, recomenda-se aquecer o produto até atingir uma temperatura semelhante à

corporal antes da injeção. Este aquecimento facilita a injeção e assegura uma dispersão completa do produto, a qual é garantida pela massagem da área tratada após a aplicação (Bessa, 2022; Haddad et al., 2017). Ao contrário da CaHA, o PLLA exige massagem frequente da área tratada para evitar a formação de nódulos irregulares. Os pacientes são, portanto, instruídos sobre a “regra dos 5s: massajar as áreas injetadas durante 5 minutos, 5 vezes por dia, durante 5 dias” (Liu et al, 2019).

A PCL é fornecida numa seringa estéril de 1 mL que pode ser combinada com lidocaína a 2%, de forma a melhor gerir a dor. Para isso, deve ser utilizado um conector LuerLock para fazer a correta homogeneização (Lima e Soares, 2020). Há uma grande variedade de técnicas de injeção documentadas - e a seleção é determinada principalmente pela área específica que necessita de tratamento, da predileção do profissional de saúde qualificado e das diretrizes para uma injeção segura. Existem duas abordagens distintas relativamente aos planos de aplicação do produto: a PCL pode ser injetada no plano subcutâneo ou num plano mais profundo - supraperiosteal. A quantidade de produto injetado varia consoante a zona a ser tratada. Podem ser utilizadas diferentes técnicas de aplicação dependendo da região e do resultado pretendido (Christen & Vercesi, 2020; Lin & Christen, 2020). A injeção na camada supraperiosteal é muitas vezes realizada por punção vertical com agulhas 27 G de 13mm. A injeção em bolus exige doses reduzidas, inferiores a 0,2 mL or centímetro quadrado, para evitar tensão desnecessária. A técnica de rosqueamento linear, em leque são as mais recomendadas para injeções subcutâneas, utilizando 0,05 a 0,1 mL. Várias cânulas de diferentes calibres podem ser utilizadas (Goodwin, 2018; Lin, 2018; Lin & Christen, 2020; Melo et al., 2017). A utilização desta é, para muitos, a mais indicada, pois vários estudos demonstram que a sua utilização origina menos desconforto, edema, hematomas e vermelhidão comparativamente ao uso da agulha (Pavicic et al., 2017; Van Loghem et al, 2017).

A aplicação de bioestimuladores tem a capacidade de promover uma melhor qualidade e densidade da pele, além de potenciar a recuperação dos volumes e contornos faciais perdidos, a redução de rugas e marcas de expressão, contribuindo para combater a flacidez cutânea causada pelo envelhecimento (Silva et al., 2022).

Antes de selecionar o bioestimulador, é crucial obter uma história clínica detalhada, assegurando-se de perguntar ao paciente sobre procedimentos de preenchimento prévios,

incluindo datas e quaisquer reações adversas. A observação e palpação da face são fundamentais, pois permitem determinar as alterações estruturais presentes e, assim, definir o plano de tratamento ideal. Deve-se sempre considerar a motivação e as expectativas do paciente, esclarecendo-o quanto aos resultados possíveis de alcançar. Finalmente, após todos os esclarecimentos sobre os benefícios e riscos da abordagem, o paciente deve assinar o consentimento informado (Haddad et al., 2017; Melo et al., 2017).

O planeamento e a individualização são essenciais para o sucesso do tratamento. É importante marcar as áreas a serem tratadas com o paciente sentado. Adicionalmente, deve ser realizada a antissepsia da pele com clorexidina a 2% para prevenir complicações infecciosas pós-procedimento. Para atenuar a dor ou desconforto, pode ser utilizado anestésico tópico 30 minutos antes da aplicação, lidocaína na formulação do produto e gelo, que pode ser aplicado antes e depois da injeção, reduzindo a formação de equimoses no pós-intervenção (Sherman, 2006).

Os resultados proporcionados pelo PLLA geralmente permanecem visíveis, em média, cerca de 24 meses (Haddad et al., 2017; Lee et al., 2025). No entanto, a PCL oferece uma durabilidade superior devido às suas diferentes formulações. A PCL é disponibilizada em quatro versões distintas - Ellansé-S, Ellansé-M, Ellansé-L e Ellansé-E - com durações esperadas que variam de 1, 2, 3 e 4 anos, respetivamente. Esta variabilidade permite aos profissionais escolher o produto mais adequado com base nas necessidades específicas e nas expectativas dos pacientes. Estes quatro diferentes tipos de preenchedores são diferenciados pelo comprimento das cadeias poliméricas microsferas e pelo número de ligações éster. Quanto maior o comprimento das cadeias poliméricas e o número de ligações éster, mais tempo o produto leva a ser biodegradado pelo organismo, resultando numa longevidade mais longa. A longevidade dos efeitos dos preenchedores está intimamente ligada ao comprimento da cadeia do polímero inicial e ao tempo necessário para sua bioreabsorção pelo organismo. Em termos gerais, a durabilidade mais longa dos produtos com PCL é atribuída ao seu processo de bioreabsorção mais lento e à estrutura mais estável da cadeia do polímero, que proporciona um efeito prolongado e gradual no rejuvenescimento da pele (Goodwin, 2018; Kim et al., 2025; Melo et al., 2017). Além de todos os bioestimuladores promoverem a produção de novo colágeno, a PCL proporciona um efeito volumizador imediato após a injeção nos tecidos moles. Este efeito volumizador é semelhante ao que ocorre quando injetado com a CaHA não diluída ou

levemente diluída. O volume criado com a CaHA é temporário, uma vez que o gel transportador é gradualmente reabsorvido pelo organismo. Todavia, todos os preenchedores alcançam seu efeito de forma progressiva e gradual, com resultados que se desenvolvem ao longo do tempo (Goldie et al., 2018; Perlingeiro, 2022; Qureshi et al., 2025). Cada sessão de tratamento impulsiona a produção de colágeno. A eficácia do tratamento é influenciada pela concentração e pelo volume do produto utilizado, que deve ser adaptado às necessidades individuais de cada paciente. Os resultados podem não ser imediatos e podem levar semanas para se tornarem evidentes, pois o procedimento é gradual e a resposta biológica deve ser monitorizada. É crucial respeitar intervalos de pelo menos quatro semanas entre as aplicações para evitar uma hipercorreção indesejada (Urdiales-Gálvez et al., 2018).

A durabilidade dos efeitos é principalmente influenciada pelas características individuais de cada paciente, como idade, sexo, qualidade da pele, fototipo e dieta (Lima & Soares, 2020). As injeções subsequentes continuam a estimular a resposta tecidual, promovendo a deposição de mais MEC e colagénio, o que contribui para alcançar o resultado desejado: o rejuvenescimento cutâneo (Cunha et al., 2020).

Após a aplicação, é fundamental verificar a simetria facial (Sherman, 2006). Depois de cada aplicação, bem como no final do procedimento, a região tratada deve ser suavemente massajada para garantir a distribuição homogênea do produto e, conseqüentemente, melhores resultados. Recomenda-se ao paciente manter o rosto limpo e sem maquiagem, evitando a exposição solar, calor intenso, natação e ingestão de álcool nas primeiras 24 horas (Melo et al., 2017).

Os três bioestimuladores referidos são considerados seguros e bem tolerados. Contudo, após a aplicação, pode ocorrer algum desconforto, bem como o aparecimento de hematomas, eritema ou edemas locais, que geralmente se resolvem espontaneamente após alguns dias (Bardini et al., 2021; Goldie et al., 2018; Kadouch, 2017; Lin & Christen, 2020; Melo et al., 2017; Sickles et al., 2022; Tong et al., 2025).

Cada tipo de bioestimulador de colagénio exige uma técnica de aplicação específica, que deve ser adaptada às suas características próprias e às necessidades individuais de cada paciente. A escolha da técnica adequada, a preparação cuidadosa do produto e o seguimento das recomendações pós-aplicação são cruciais para garantir resultados

eficazes e seguros. A contínua evolução das técnicas e a adesão às melhores práticas são essenciais para maximizar os benefícios dos tratamentos, ao mesmo tempo que se minimizam as possíveis complicações.

III. DISCUSSÃO

1. Abordagem Terapêutica e Considerações Essenciais

Os avanços nos tratamentos minimamente invasivos, como os bioestimuladores de colagénio, têm revolucionado as abordagens da HOF, orientadas para a atenuação dos sinais do envelhecimento. Atualmente, é enfatizada a importância da integração funcional e estética da cavidade oral com as demais estruturas craniofaciais, refletindo uma abordagem mais abrangente e integrada do processo de envelhecimento (Cavalcanti et al., 2017; Garbin et al., 2019).

A HOF permite restaurar volumes e contornos faciais perdidos, promovendo o equilíbrio estético e funcional. Integra uma série de abordagens que visam alcançar uma harmonia facial individualizada, realçando a beleza natural de forma sutil e respeitando a expressão do paciente (Tedesco, 2019).

Os bioestimuladores de colagénio representam uma escolha altamente eficaz no arsenal terapêutico para o rejuvenescimento facial. As suas propriedades físico-químicas e biológicas únicas permitem estimular de maneira eficiente a produção de novo colagénio, proteína responsável pela firmeza e elasticidade da pele, através de um processo inflamatório subclínico, localizado. Estes produtos exercem ação nas camadas dérmicas mais profundas, promovendo uma melhoria da textura, hidratação e elasticidade cutâneas, ao mesmo tempo que restauram volumes e contornos faciais perdidos. A sua aplicação não se destina especificamente ao preenchimento de rugas ou sulcos, mas sim a áreas com perda de gordura ou concavidades, permitindo um tratamento tridimensional e natural (Cunha et al., 2020; Moraes Machado et al., 2025).

É importante salientar que os resultados não são obtidos de forma imediata. O efeito destes bioestimuladores manifesta-se de forma gradual e progressiva. O seu objetivo não é o preenchimento imediato, mas a estimulação dos fibroblastos para aumentar a síntese de colagénio endógeno (Freitas, 2021).

Relativamente à longevidade dos resultados, esta varia conforme o bioestimulador utilizado. A CaHA tem menor tempo de duração (cerca de 12 a 18 meses), enquanto o PLLA e a PCL apresentam maior longevidade, variável conforme a formulação e o peso molecular do produto utilizado. A persistência dos efeitos também depende de fatores

individuais como metabolismo, idade, estado de saúde geral e estilo de vida, os quais influenciam a absorção do produto e a resposta do organismo à estimulação de colagénio (Martins et al., 2021; Silva et al., 2022; Waibel et al., 2025).

A escolha entre estes bioestimuladores depende das necessidades específicas do paciente e dos resultados pretendidos, sendo essencial discutir estas opções com um profissional de saúde qualificado (Palm et al., 2021).

Segundo a *U.S. Food and Drug Administration* (2023), o uso de bioestimuladores é desaconselhado em indivíduos com menos de 22 anos, gestantes e lactantes. Devem também ser evitados em pacientes com histórico de reações alérgicas graves, hipersensibilidade aos componentes do produto, inflamação ativa ou infeção próxima da área de aplicação e em indivíduos com distúrbios hemorrágicos (Beauvais & Ferneini, 2020; Urdiales-Gálvez et al., 2018).

Embora sejam, em geral, seguros e bem tolerados, os bioestimuladores podem provocar reações adversas, que podem ser imediatas, tardias ou retardadas. As complicações mais comuns incluem edema, dor, hematomas e eritema no local da injeção, geralmente com resolução espontânea. Contudo, nódulos, granulomas, celulite e necrose são possíveis, embora menos frequentes. Uma complicação rara, mas grave, é o comprometimento vascular, que pode levar a isquemia e necrose, exigindo intervenção imediata (Bravo & Carvalho, 2021; Lee et al., 2025; Witmanowski & Błochowiak, 2020).

A aplicação em regiões com grande mobilidade muscular, como olhos, lábios e região perioral, é desaconselhada, devido ao risco acrescido de formação de nódulos. O mesmo se aplica à glabella, pela elevada vascularização local. Também não é recomendada a combinação com preenchedores permanentes ou silicone, dado o risco aumentado de granulomas (Magalhães, 2021; Mattos et al., 2022).

Independentemente da técnica escolhida, é imprescindível conhecer em detalhe a anatomia facial e os fatores associados ao envelhecimento, de forma a planear a terapia rejuvenadora mais adequada. As complicações associadas aos bioestimuladores não podem ser resolvidas, como no caso do ácido hialurónico, por aplicação de enzimas líticas, o que torna ainda mais importante o domínio técnico e o uso criterioso destes produtos (Surek, 2019; Trinh et al., 2022).

Os bioestimuladores representam uma abordagem moderna e eficaz na redução dos sinais de envelhecimento, contribuindo para a melhoria da autoimagem, autoestima e qualidade de vida dos pacientes (Tedesco, 2019). Estes tratamentos são cada vez mais procurados por indivíduos que desejam não só melhorar a aparência física, mas também aumentar a sua autoconfiança e bem-estar psicológico (Paula, 2021; Silva, 2022b).

No mundo contemporâneo, onde a imagem pessoal é frequentemente associada ao valor individual, os bioestimuladores de colagénio têm impacto direto na forma como os pacientes se percebem. No entanto, é essencial que estas intervenções sejam acompanhadas de uma reflexão crítica e ética. A promoção intensiva destes procedimentos pela indústria estética pode induzir expectativas irreais e contribuir para desigualdades de acesso, dada a sua natureza dispendiosa (Prato et al., 2024; Rodgers et al., 2024).

Cabe ao profissional de saúde assegurar uma comunicação clara e completa sobre os riscos e benefícios, bem como avaliar as motivações do paciente. O suporte psicológico, quando necessário, deve ser incentivado. Estes tratamentos devem ser realizados por profissionais qualificados e experientes, com base numa avaliação rigorosa e personalizada, garantindo intervenções seguras, eficazes e eticamente responsáveis (Papazian et al., 2018; Rodrigues et al., 2022).

2. Limitações do Estudo e Perspetivas Futuras

Esta revisão narrativa procurou reunir e sintetizar o conhecimento atual sobre a utilização de bioestimuladores de colagénio na HOF, com particular enfoque nos compostos mais frequentemente utilizados: CaHA, PLLA e PCL. No entanto, importa reconhecer algumas limitações inerentes à natureza metodológica do presente trabalho.

Desde logo, por se tratar de uma revisão narrativa, não foram adotados critérios sistemáticos de seleção e avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, o que pode introduzir algum viés na interpretação dos dados. A heterogeneidade dos estudos disponíveis, com variações quanto às populações, metodologias, formulações comerciais e protocolos de aplicação, dificulta a uniformização das conclusões e impede a meta-análise dos resultados.

Além disso, grande parte da literatura disponível nesta área provém de estudos observacionais, relatos de caso ou ensaios clínicos com amostras reduzidas, frequentemente patrocinados pela indústria, o que limita a robustez das evidências. Verifica-se, ainda, uma escassez de estudos de longa duração e de investigações com grupos controlo adequados que permitam aferir com maior rigor a eficácia comparativa e a segurança a longo prazo destes bioestimuladores.

Face a estas limitações, torna-se evidente a necessidade de mais estudos clínicos bem delineados, randomizados e controlados, que permitam validar a eficácia dos bioestimuladores em diferentes contextos anatómicos e populacionais, bem como caracterizar os perfis de resposta individual e as potenciais complicações. A investigação futura deverá também explorar a aplicação destes biomateriais em áreas adjacentes à Medicina Dentária, nomeadamente na reabilitação orofacial, em reconstruções pós-cirúrgicas e em contextos de envelhecimento facial associado à perda dentária ou à reabsorção óssea alveolar.

A incorporação da HOF na prática da Medicina Dentária exige, portanto, um compromisso contínuo com a atualização científica e o cumprimento rigoroso dos princípios éticos e de segurança, de forma a assegurar intervenções estéticas eficazes, responsáveis e humanizadas.

IV. CONCLUSÃO

A evolução da HOF tem vindo a integrar, de forma crescente, os avanços da biotecnologia e da medicina regenerativa. Neste contexto, os bioestimuladores de colagénio representam uma abordagem promissora e refinada, que alia resultados estéticos progressivos à preservação da naturalidade facial, com risco relativamente baixo e aplicabilidade crescente em Medicina Dentária.

O domínio desta terapêutica requer não apenas competência técnica, mas também um olhar clínico atento à individualidade de cada paciente, respeitando os limites anatómicos, funcionais e éticos de cada intervenção. O conhecimento detalhado sobre os mecanismos de ação, indicações, contraindicações e possíveis complicações é fundamental para garantir procedimentos seguros e com resultados previsíveis.

Paralelamente, é imperativo que os profissionais da área da Medicina Dentária que pretendam integrar a HOF na sua prática clínica, estejam munidos de formação específica e atualizada, com enfoque na evidência científica e em princípios de segurança do doente.

Por fim, o uso de bioestimuladores deve ser compreendido como parte de um plano terapêutico mais amplo, centrado no bem-estar global do paciente, onde estética, função e saúde emocional coexistem. O compromisso com a ética, a informação transparente e a humanização dos cuidados devem permanecer pilares fundamentais na prática clínica que integra a estética orofacial à Medicina Dentária.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agarwal, S. & Krishnamurthy, K. (2024). Histology, skin. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
- Arda, O., Göksügür, N. & Tüzün, Y. (2014). Basic histological structure and functions of facial skin. *Clinics in Dermatology*, 32(1), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.05.021>
- Avelar, I. L., Reis, T. A., & Viana, H. C. (2022). Bioestimuladores de colágeno injetáveis utilizados na harmonização orofacial. *Scientia Generalis*, 3(2), 257–267. <http://scientiageneralis.com.br/index.php/SG/article/view/450>
- Avelar, L. E. & Cazerta, C. (2018). The improvement of the skin quality with the use of PLLA. *Journal of Dermatology & Cosmetology*, 2(2), 101–102. <https://doi.org/10.1111/jocd.12447>
- Aziz, J., Shezali, H., Radzi, Z., Yahya, N. A., Abu Kassim, N. H., Czernuska, J., & Rahman, M. T. (2016). Molecular mechanisms of stress-responsive changes in collagen and elastin networks in skin. *Skin Pharmacology and Physiology*, 29(4), 190–203. <https://doi.org/10.1159/000447017>
- Bächinger, H. P., Mizuno, K., Vranka, J. A., & Boudko, S. P. (2010). 5.16 - Collagen formation and structure. In H.-W. (Ben) Liu & L. Mander (Eds.), *Comprehensive Natural Products II* (pp.469–530). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008045382-8.00698-5>
- Bardini, A. V. S. L., Alves, G. B., & Pizzol, N. D. (2021). Anafilaxia ao ácido poli-L-láctico. *Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia*, 5(3), 291–294. <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20210045>
- Baspeyras, M., Dallara, J. M., Cartier, H., Charavel, M. H., & Dumas, L. (2017). Restoring jawline contour with calcium hydroxylapatite: A prospective, observational study. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 16(3), 342–347. <https://doi.org/10.1111/jocd.12335>
- Bastos, A. F. & Pereira, P. (2021). Bioestimuladores. In napoleão (Ed.) *Manual de dicas práticas de bioestimuladores – perguntas mais frequentes, mitos e verdades*. (1ªed., pp. 34–35).
- Beauvais, D. & Ferneini, E. M. (2020). Complications and litigation associated with injectable facial fillers: A cross-sectional study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 78(1), 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.08.003>
- Bessa, V. A. L. (2022). O uso do ácido poli-L-láctico para rejuvenescimento facial. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(2), 4901–4911. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n2-077>
- Boo, Y. C. (2022). Ascorbic acid (vitamin C) as a cosmeceutical to increase dermal collagen for skin antiaging purposes: emerging combination therapies. In *Antioxidants*. (Vol. 11, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox11091663>
- Bravo, B. S. F. & Carvalho, R. de M. (2021). Safety in immediate reconstitution of poly-l-lactic acid for facial biostimulation treatment. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 20(5), 1435–1438. <https://doi.org/10.1111/jocd.13597>
- Cavalcanti, A. N., Azevedo, J. F. & Mathias, P. (2017). Harmonização orofacial: a Odontologia além do sorriso. *Journal of Dentistry & Public Health*, 8, 35. <https://doi.org/10.17267/2596-3368dentistry.v8i2.1454>
- Chacur, R., & Biesman, B. S. (2021). Poly-L-lactic acid (PLLA): An evidence-based review of efficacy, safety, and best practices. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 14(4), 32–40.
- Christen, M. O., & Vercesi, F. (2020). Polycaprolactone: how a well-known and futuristic polymer has become an innovative collagen-stimulator in esthetics. In *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* (Vol. 13, pp. 31–48). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CCID.S229054>
- Cohen, J. L., Rivkin, A., Dayan, S., Shamban, A., Philip Werschler, W., Teller, C. F., Kaminer, M. S., Sykes, J. M., Weinkle, S. H., & Garcia, J. K. (2022). Multimodal facial aesthetic treatment on the appearance of aging, social confidence, and psychological well-being: Harmony Study. *Aesthetic Surgery Journal*, 42(2), 115–124. <https://doi.org/10.1093/asj/sjab114>

- Cui, Y., Wang, F., Voorhees, J. J., & Fisher, G. J. (2021). Rejuvenation of aged human skin by injection of cross-linked hyaluronic acid. *Plastic and reconstructive surgery*, 147(12), 43-49. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33347074/>
- Cunha, M. G., Engracia, M., de Souza, L. G., & Filho, C. D. A. M. (2020). Biostimulators and their mechanisms of action. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, 12(2), 109–117. <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20201221424>
- Fabi, S. G., & Sundaram, H. (2012). The potential of poly-L-lactic acid in aesthetic dermatology. *Dermatologic Surgery*, 38(11), 1768–1776. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02521.x>
- Fratzl, P. (2008). Collagen: Structure and mechanics. *Springer Science & Business Media*. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-73906-9>
- Freitas, G. A. R. M. de. (2021). *Bioestimuladores de colágeno injetáveis: ácido poli-l-lático, hidroxiapatita de cálcio e policaprolactona* [Monografia não publicada, Faculdade Facsete]. Repositório da Faculdade Facsete. <https://faculadefacsete.edu.br/monografia/items/show/3846>
- Garbin, A. J. I., Wakayama, B., Saliba, T. A., & Garbin, C. A. S. (2019). Harmonização orofacial e suas implicações na odontologia. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research-BJSCR*, 27(2), 116–122. <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>
- Goldie, K., Oh, D., & Kim, Y. J. (2021). Poly-L-lactic acid as a facial volumizer and skin quality agent: Long-term clinical experience. *Aesthetic Surgery Journal*, 41(9), NP1025–NP1034. <https://doi.org/10.1093/asj/sjab118>
- Goldie, K., Peeters, W., Alghoul, M., Butterwick, K., Casabona, G., Chao, Y. Y. Y., Costa, J., Eviatar, J., Fabi, S. G., Lupo, M., Sattler, G., Waldorf, H., Yutskovskaya, Y., & Lorenc, P. (2018). Global Consensus Guidelines for the Injection of Diluted and Hyperdiluted Calcium Hydroxylapatite for Skin Tightening. *Dermatologic Surgery*, 44(1), S32–S41. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001685>
- Goodwin, P. (2018). Collagen stimulation with a range of polycaprolactone dermal fillers. *Journal of Aesthetic Nursing*, 7(Sup2), 22–28. <https://doi.org/10.12968/joan.2018.7.sup2.22>
- Graivier, M. H., Bass, L. S., Busso, M., Jasin, M. E., Narins, R. S., & Tzikas, T. L. (2007). Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for correction of the mid- and lower face: Consensus recommendations. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 120(6). <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000285109.34527.b9>
- Guo, J., Fang, W., & Wang, F. (2023). Injectable fillers: current status, physicochemical properties, function mechanism, and perspectives. *RSC Advances*. Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d3ra04321e>
- Haddad, A., Kadunc, B. V., Guarnieri, C., Noviello, J. S., da Cunha, M. G., & Parada, M. B. (2017). Conceitos atuais no uso do ácido poli-l-lático para rejuvenescimento facial: Revisão e aspectos práticos. *Surgical and Cosmetic Dermatology*. Sociedade Brasileira de Dermatologia 1. <https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.201791952>
- Ham, S. Y., Pyo, M. J., Kang, M., Kim, Y. S., Lee, D. H., Chung, J. H., & Lee, S. T. (2024). HSP47 Increases the Expression of Type I Collagen in Fibroblasts through IRE1 α Activation, XBP1 Splicing, and Nuclear Translocation of β -Catenin. *Cells*, 13(6). <https://doi.org/10.3390/cells13060527>
- Haq, F., Ahmed, N., & Qasim, M. (2019). Comparative genomic analysis of collagen gene diversity. *3 Biotech*, 9(3). <https://doi.org/10.1007/s13205-019-1616-9>
- He, T., Fisher, G. J., Kim, A. J., & Quan, T. (2023). Age-related changes in dermal collagen physical properties in human skin. *PLoS ONE*, 18(12 December). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292791>
- Hennet, T. (2019). Collagen glycosylation. *Current Opinion in Structural Biology*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2019.01.015>
- Kadler, K. E., Baldock, C., Bella, J., & Boot-Handford, R. P. (2007). Collagens at a glance. *Journal of Cell Science*, 120(12), 1955-1958. <https://doi.org/10.1242/jcs.03453>

- Kadouch, J. A. (2017). Calcium hydroxylapatite: A review on safety and complications. *Journal of Cosmetic Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jocd.12326>
- Karakullukcu, A. B., Taban, E., & Ojo, O. O. (2023). Biocompatibility of biomaterials and test methods: A review. *Materialpruefung/Materials Testing*. Walter de Gruyter GmbH. <https://doi.org/10.1515/mt-2022-0195>
- Kim, J. (2019). Multilayered injection of calcium hydroxylapatite filler on ischial soft tissue to rejuvenate the previous phase of chronic sitting pressure sore. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 12, 771–784. <https://doi.org/10.2147/CCID.S212599>
- Kim, J. S., Sung, J. H., Kwon, D. Y., Park, J. E., Cho, H., & Yoon, H. S. (2025). Biodegradability and efficacy of porous polycaprolactone microsphere dermal filler for fine lines. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 24(4). <https://doi.org/10.1111/jocd.70156>
- Lee, S., Moon, H. W., Lee, S. J., & Cho, J. C. (2025). Development and characterization of pegylated poly d,l-lactic acid nanoparticles for skin rejuvenation. *Nanomaterials*, 15(6). <https://doi.org/10.3390/nano15060470>
- Li, K., Meng, F., Li, Y. R., Tian, Y., Chen, H., Jia, Q., Cai, H., & Jiang, H. B. (2022). Application of Nonsurgical Modalities in Improving Facial Aging. *International Journal of Dentistry*. Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2022/8332631>
- Lima, N. B. de, & Soares, M. D. L. (2020). Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. *Clinical and Laboratorial Research in Dentistry*. <https://doi.org/10.11606/issn.2357-8041.clrd.2020.165832>
- Lin, K., Zhang, D., Macedo, M. H., Cui, W., Sarmiento, B., & Shen, G. (2019). Advanced Collagen-Based Biomaterials for Regenerative Biomedicine. *Advanced Functional Materials*. Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/adfm.201804943>
- Lin, S. L. (2018). Polycaprolactone facial volume restoration of a 46-year-old Asian women: A case report. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 17(3), 328–332. <https://doi.org/10.1111/jocd.12482>
- Lin, S. L., & Christen, M. O. (2020). Polycaprolactone-based dermal filler complications: A retrospective study of 1111 treatments. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(8), 1907–1914. <https://doi.org/10.1111/jocd.13518>
- Liu, M. H., Beynet, D. P., & Gharavi, N. M. (2019). Overview of Deep Dermal Fillers. *Facial Plastic Surgery*. Thieme Medical Publishers, Inc. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688843>
- Lopez, A. L., Penaloza, A. M., Juarez, V. M. M., Torres, A. V., Zeugolis, D. I., & Alvarez, G. A. (2019). Hydrolyzed Collagen-Sources and Applications. *Molecules*, 24(1), 1–16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31703345/>
- Magalhães, E. S. M. (2021). *Complicações com bioestimuladores injetáveis* [Monografia não publicada, Faculdade Facsete]. Repositório da Faculdade Facsete. <https://faculdadefacsete.edu.br/monografia/items/show/3845>
- Martins, M.M., Martins, N.M., Rossi Ferreira, G., & de Oliveira Silva, R. (2021). Ação dos bioestimuladores ácido poli-l-láctico, hidroxiapatita de cálcio e policaprolactona no rejuvenecimento cutâneo. *Revista NBC*, 11(22), 76–92.
- Mattos, M. V. B., Monteiro, M. de O., Campos, N. M., Silva, B. L. W., Voltolini, T. M., Caixeta, C. B., Cotote, A. O. B., Siqueira, L. M., Carvalho Neto, E. A., & Mota, A. J. M. (2022). Atualizações sobre as zonas de perigo anatómicas para injeção facial de preenchedores de tecido moles. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(5), 20694–20706. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n5-232>
- Mehta-Ambalal S. R. (2016). Neocollagenesis and Neoelastinogenesis: From the Laboratory to the Clinic. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, 9(3), 145–151. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.191645>
- Melo, F., Nicolau, P., Piovano, L., Lin, S. L., Baptista-Fernandes, T., King, M. I., Camporese, A., Hong, K., Khattar, M. M., & Christen, M. O. (2017). Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen

- stimulator (Ellansé®). *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 10, 431–440. <https://doi.org/10.2147/CCID.S145195>
- Moradi, A., Shirazi, A., & David, R. (2019). Nonsurgical Chin and Jawline Augmentation Using Calcium Hydroxylapatite and Hyaluronic Acid Fillers. *Facial plastic surgery : FPS*, 35(2), 140–148. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683854>
- Moraes Machado, G., Maurmann, N., Rago, L., Padilha Silveira, R., Pranke, P., Marisa Rizzatti-Barbosa, C., & Camara Brew, M. (2025). Characterization and in vitro evaluation of injectable collagen biostimulators journal of cell science and regenerative medicine. *J Cell Sci Regenerative Med*, 1(1), 1–11. <https://urfpublishers.com/journal/cell-science-regenerative-medicine>
- Morhenn, V. B., Lemperle, G., & Gallo, R. L. (2002). Phagocytosis of different particulate dermal filler substances by human macrophages and skin cells. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery*, 28(6), 484–490. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2002.01273.x>
- Motta, A. C. & Duck, E. A. R. (2006). Síntese, caracterização e degradação “in vitro” do poli(L-ácido láctico-co-ácido glicólico), PLGA. *Matéria (Rio de Janeiro)*, 11(3), 340–350. <https://doi.org/10.1590/S1517-70762006000300024>
- Motta, T. F. B. (2022). *Abordagem da Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) como material preenchedor e bioestimulador de colágeno em terço superior da face* [Monografia não publicada, Faculdade Facsete]. Repositório da Faculdade Facsete. <https://faculadefacsete.edu.br/monografia/items/show/6834>
- Nanashima, N., Horie, K., Maeda, H., Tomisawa, T., Kitajima, M., & Nakamura, T. (2018). Blackcurrant anthocyanins increase the levels of collagen, elastin, and hyaluronic acid in human skin fibroblasts and ovariectomized rats. *Nutrients*, 10(4), 495. <https://doi.org/10.3390/nu10040495>
- Natari, S., Kim, K. E., Ryu, S. I., Park, J. H., & Kim, I. H. (2020). Device-induced neocollagenesis: profibrotic response or true neocollagenesis?. *Lasers in surgery and medicine*, 52(10), 1010–1019. <https://doi.org/10.1002/lsm.23258>
- Nicolau P. J. (2007). Long-lasting and permanent fillers: biomaterial influence over host tissue response. *Plastic and reconstructive surgery*, 119(7), 2271–2286. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000260710.30934.a1>
- Nyström, A., & Bruckner-Tuderman, L. (2019). Matrix molecules and skin biology. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 89, 136–146. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.07.025>
- Oliveira, C. S. F. P. de, Almeida, T. J. da S., Martins, L. de O., Sorpreso, L. A. T. M., & Finck, N. S. (2021). Hidroxiapatita de cálcio: uma revisão quanto à eficácia, segurança e imagiologia quando usado como preenchedor e como bioestimulador. *Research, Society and Development*, 10(14). <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i14.21689>
- Palm, M., Mayoral, F., Rajani, A., Goldman, M. P., Fabi, S., Espinoza, L., Andriopoulos, B., & Harper, J. (2021). Chart review presenting safety of injectable plla used with alternative reconstitution volume for facial treatments. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 20(1), 118–122. <https://doi.org/10.36849/JDD.5631>
- Papazian, M. F., Silva, L. M. da, Crepaldi, A. A., Crepaldi, M. L. S., & Aguiar, A. P. (2018). Principais aspectos dos preenchedores faciais. *Revista Faipe*, 8(1), 101–116.
- Park, T. H., Seo, S. W., Kim, J. K., & Chang, C. H. (2020). Clinical experience with injectable poly-L-lactic acid for facial volume restoration in Asian patients. *Archives of Plastic Surgery*, 47(5), 424–430. <https://doi.org/10.5999/aps.2020.00234>
- Paula, O. G. A. DE. (2021). *Correção imediata e sustentada do mento, ângulo mandíbula e dobras nasolabiais por volumização através de bioestimulação à base de policaprolactona (ellansé)* [Monografia não publicada, Faculdade Facsete]. Repositório da Faculdade Facsete. <https://faculadefacsete.edu.br/monografia/items/show/5364>
- Pavicic, T., Frank, K., Erlbacher, K., Neuner, R., Targosinski, S., Schenck, T., Gotkin, R. H., & Cotofana, S. (2017). Precision in Dermal Filling: A Comparison Between Needle and Cannula When Using Soft Tissue Fillers. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 16(9), 866–872.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915281/>

- Pereira, I. R., Batista, B., Vieira, D. G., & Alavarse, V. (2022). *Bioestimulador de colágeno injetáveis associados com ultraformer III e criofrequência body health* [Monografia não publicado, Universidade São Judas Tadeu]. Repositório Universitário da Ânima. <https://pt.scribd.com/document/661766501/Tcc-Bio-Mc10>
- Perlingeiro, A. (2022). Hidroxiapatita de cálcio. In napoleão (Ed.), *Esculpindo faces bioestimuladores* (1ª, pp. 170–181).
- Prato, E. B., Cartier, H., Margara, A., Molina, B., Tateo, A., Grimolizzi, F., & Spagnolo, A. G. (2024). The ethical foundations of patient-centered care in aesthetic medicine. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*, 19(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s13010-024-00151-1>
- Quan T. (2023). Human skin aging and the anti-aging properties of retinol. *Biomolecules*, 13(11), 1614. <https://doi.org/10.3390/biom13111614>
- Qureshi, K. I., Vercesi, F., & Qureshi, H. F. (2025). Rhinomodelation with polycarpolactone—a safer and effective solution for the future. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 24(2). <https://doi.org/10.1111/jocd.70001>
- Ray, S., Adelnia, H., & Ta, H. T. (2021). Collagen and the effect of poly-l-lactic acid based materials on its synthesis. *Biomaterials Science*, 9(17), 5714–5731. <https://doi.org/10.1039/D1BM00516B>
- Reilly, D. M., & Lozano, J. (2021). Skin collagen through the lifestages: importance for skin health and beauty. *Plastic and Aesthetic Research*. <https://doi.org/10.20517/2347-9264.2020.153>
- Ricard-Blum, S. (2011). The collagen family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(1), a004978. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004978>
- Rodgers, R. F., Hewett, R. C., & Laveway, K. (2024). Sociocultural pressures and engagement with cosmetic products and procedures in adult women. *Body Image*, 49, 101701. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2024.101701>
- Rodrigues, C. de O., Pacheco, C. L. de O., Souza, D. M. de ., Naves, M. D. ., & Fernandes Pacheco, R. (2022). Harmonização Orofacial no restabelecimento da autoestima: relato de caso. *Aesthetic Orofacial Science*, 3(1), 19–28. <https://doi.org/10.51670/aos.v3i1.102>
- Romeo, M., Benanti, E., & Maggiulli, F. (2020). Policaprolactona na remodelação tridimensional da face. *Journal of Clinical Aesthetic Research*, 11(4), 65–71.
- Salles, A. G., Lotierzo, P. H., Gimenez, R. P., & Bagatin, E. (2018). Poly-L-lactic acid in facial rejuvenation: Literature review and update. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 10(3), 236–242. <https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.201810312>
- Sherman, R. N. (2006). Sculptra: the new three-dimensional filler. *Clinics in Plastic Surgery*, 33(4), 539–550. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2006.09.001>
- Shoulders, M. D. & Raines, R. T. (2009). Collagen structure and stability. *Annual Review of Biochemistry*, 78, 929–958. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833>
- Siadat, S. M. & Ruberti, J. W. (2023). Mechanochemistry of collagen. *Acta Biomaterialia*, 163, 50–62. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.01.025>
- Sickles, C. K., Nassereddin, A., Patel, P., & Gross, G. P. (2022). Poly-l-lactic acid. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507871/>
- Silva, G. R. (2022a). *A utilização dos bioestimuladores de colágeno associados a harmonização facial e corporal* [Dissertação de mestrado não publicada, Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz].
- Silva, K. (2022b). *A utoestima bem-estar após procedimentos estéticos* [Dissertação de mestrado não publicada, Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz]
- Silva, L. C. B. F. da, Andrade, C. B. de & Almeida, A. R. dos S. (2022). Bioestimuladores de colágeno: sculptra e radiesse. *International journal of science dentistry*, 87–88. <http://www.periodicos.uff.br/index>

- Sorushanova, A., Delgado, L. M., Wu, Z., Shologu, N., Kshirsagar, A., Raghunath, R., Mullen, A. M., Bayon, Y., Pandit, A., Raghunath, M., & Zeugolis, D. I. (2019). The collagen suprafamily: from biosynthesis to advanced biomaterial development. *Advanced Materials*, *31*(1), 1801651. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adma.201801651>
- Stanger, M. J., Thompson, L. A., Young, A. J., & Lieberman, H. R. (2012). Anticoagulant activity of select dietary supplements. *Nutrition reviews*, *70*(2), 107–117. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00444.x>
- Sumodjo, P. R. P. A., Suguihara, R. T., & Muknicka, D. P. (2023). O envelhecimento facial e a harmonização orofacial – uma revisão narrativa da literatura. *Research, Society and Development*, *12*(5). <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i5.41591>
- Surek, C. C. (2019). Facial anatomy for filler injection: the superficial musculoaponeurotic system (SMAS) is not just for facelifting. *Clinics in Plastic Surgery*. *46*(4), 603–612. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2019.06.007>
- Tedesco, A. (2019). *Harmonização Facial - a nova face da odontologia*. Napoleão.
- Tong, M., Zhou, X., Zhong, J., Qu, D., Chen, W., Chen, C., Wang, Y., Liu, Y., Li, S., Xiao, Y., Wang, N., Guo, C., Xie, Q., & Xiong, S. (2025). In vivo evaluation of the anti-skin-ageing bioactivity of a recombinant dual humanised collagen and poly-L-lactic acid. *Bioengineering*, *12*(5), 510. <https://doi.org/10.3390/bioengineering12050510>
- Trinh, L. N., Grond, S. E., & Gupta, A. (2022). dermal fillers for tear trough rejuvenation: a systematic review. *Facial plastic surgery : FPS*, *38*(3), 228–239. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731348>
- Trocinski, A. P., Castro, F. V. de, Santos, E. L. dos, & Silva, G. M. M. R. (2024). O uso da hidroxiapatita de cálcio como bioestimulador de colágeno na biomedicina estética: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, *6*(5), 1289–1312. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n5p1289-1312>
- Urdiales-Gálvez, F., Delgado, N. E., Figueiredo, V., Lajo-Plaza, J. V., Mira, M., Moreno, A., Ortiz-Martí, F., Del Rio-Reyes, R., Romero-Álvarez, N., Del Cueto, S. R., Segurado, M. A., & Rebenaque, C. V. (2018). Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations. *Aesthetic Plastic Surgery*, *42*(2), 498–510. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-1063-0>
- U.S. Food and Drug Administration. (2023, Junho 7). *Dermal fillers (soft tissue fillers)*. <https://www.fda.gov/medical-devices/aesthetic-cosmetic-devices/dermal-fillers-soft-tissue-fillers>
- Van Loghem, J.A., Humzah, D. & Kerscher, M. (2017). Cannula Versus Sharp Needle for Placement of Soft Tissue Fillers: An Observational Cadaver Study. *Aesthetic Surgery Journal*, *38*(1), 73–88. <https://doi.org/10.1093/asj/sjw220>
- Vandiver, A. R., & Hogan, S. R. (2020). Aging skin and non-surgical procedures: a basic science overview. *Plastic and Aesthetic Research*, *7*. <https://doi.org/10.20517/2347-9264.2020.159>
- Velazco de Maldonado, G. J., Suárez-Vega, D. V., García-Guevara, V., & Miller-Kobisher, B. (2020). Innovative paradigm in aesthetics medicine: proposal for diagnostic morphological geometric by thirds, semiology in clinical applied to aging facial. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, *13*(2), 112–123. https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_116_19
- Waibel, J., Nguyen, T. Q., Le, J. H. T. D., Qureshi, A., Ziegler, M., Widgerow, A., & Meckfessel, M. (2025). Gene analysis of biostimulators: poly-L-lactic acid triggers regeneration while calcium hydroxylapatite induces inflammation upon facial injection. *Journal of Drugs in Dermatology*, *24*(1), 34–40. <https://doi.org/10.36849/JDD.8464>
- Weedon, D. (2010). Disorders of collagen. In D. Weedon (Ed.), *Weedon's Skin Pathology* (3., pp. 303–329.). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3485-5.00012-7>
- Witmanowski, H., & Błochowiak, K. (2020). Another face of dermal fillers. *Postępy Dermatologii i alergologii*, *37*(5), 651–659. <https://doi.org/10.5114/ada.2019.82859>
- Yousef, H., Alhaji, M., Fakoya, A. O., & Sharma, S. (2024). Anatomy, Skin (integument), epidermis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262154>

- Yutskovskaya, Y. A., & Kogan, E. A. (2017). Improved neocollagenesis and skin mechanical properties after injection of diluted calcium hydroxylapatite in the neck and décolletage:a pilot study. *Journal of Drugs in Dermatology : JDD*, 16(1), 68–74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28095536/>
- Zdolsek, J., Eaton, J. W., & Tang, L. (2007). Histamine release and fibrinogen adsorption mediate acute inflammatory responses to biomaterial implants in humans. *Journal of translational medicine*, 5, 31. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-5-31>