



# BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO NA ESTÉTICA REGENERATIVA: ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO (PLLA) E HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO (CAHA) NO REJUVENESCIMENTO FACIAL

Maíra Grossi Fernandes Martins<sup>1</sup>; Natércia Sandra de Sá e Castro Rodrigues<sup>1</sup>;  
Gabriela Gouvêa Valeriano Rahme<sup>1</sup>; Maura Soares da Silva de Oliveira<sup>1</sup>; Fernanda Santos Mendes<sup>2,A</sup>

<sup>1</sup>Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário Newton Paiva Wyden, Belo Horizonte-MG

<sup>2</sup>Orientadora e professora do curso de Biomedicina do Centro Universitário Newton Paiva Wyden, Belo Horizonte-MG

## RESUMO

**Introdução:** O envelhecimento cutâneo resulta da degradação progressiva da matriz extracelular e da diminuição da atividade dos fibroblastos, culminando em rugas, flacidez e perda de volume facial. Dentro da estética regenerativa, os bioestimuladores de colágeno Ácido Poli-L-Láctico (PLLA) e Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) destacam-se por sua capacidade de promover neocolagenese e melhorar a qualidade da pele.

**Objetivo:** Este estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas sobre os mecanismos de ação, indicações clínicas, eficácia e segurança desses dois biomateriais através do tratamento de rejuvenescimento facial dentro da prática da estética regenerativa. **Materiais e Métodos:** Trata-se de revisão com a finalidade de selecionar de forma sistemática, ordenada e abrangente os principais estudos e as evidências científicas encontradas sobre a temática escolhida. **Discussão:** Os estudos apontam que o Poli-L-Láctico (PLLA) atua de forma gradual, estimulando fibroblastos por meio de inflamação subclínica controlada, enquanto a Hidroxiapatita de cálcio (CaHA) oferece volumização imediata e bioestimulação com menor resposta inflamatória. Ambos demonstram boa segurança e eficácia, porém diferem quanto ao tempo de ação, propriedades físicas e indicações específicas. **Conclusão:** Tanto o Ácido Poli-L-Láctico (PLLA) quanto a Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) são alternativas eficazes no rejuvenescimento facial e a escolha entre eles deve considerar os objetivos terapêuticos, a anatomia tratada e o perfil individual do paciente, embora ainda haja necessidade de estudos comparativos mais robustos.

**Palavras-chave:** harmonização facial, bioestimulador colágeno, estética regenerativa.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cutaneous aging results from the progressive degradation of the extracellular matrix and the reduction of fibroblast activity, culminating in wrinkles, skin laxity, and facial volume loss. Within regenerative aesthetics, the collagen biostimulators Poly-L-Lactic Acid (PLLA) and Calcium Hydroxylapatite (CaHA) stand out for their ability to promote neocollagenesis and improve

<sup>A</sup>Autor correspondente: Fernanda Santos Mendes – E-mail: fernandaasantosm@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7717-7398>

skin quality. **Objective:** This study aimed to analyze scientific evidence regarding the mechanisms of action, clinical indications, efficacy, and safety of these two biomaterials through facial rejuvenation treatments within regenerative aesthetic practice.

**Materials and Methods:** This is a review designed to systematically, orderly, and comprehensively select the main studies and scientific evidence available on the chosen theme. **Discussion:** The studies indicate that Poly-L-Lactic Acid (PLLA) acts gradually, stimulating fibroblasts through controlled subclinical inflammation, whereas Calcium Hydroxylapatite (CaHA) provides immediate volumization and biostimulation with a lower inflammatory response. Both demonstrate good safety and efficacy profiles, but differ in duration of action, physical properties, and specific clinical indications. **Conclusion:** Both Poly-L-Lactic Acid (PLLA) and Calcium Hydroxylapatite (CaHA) are effective alternatives for facial rejuvenation, and the choice between them should consider therapeutic objectives, the treated anatomy, and the individual patient profile. However, more robust comparative studies are still needed.

**Keywords:** facial harmonization, collagen biostimulator, regenerative aesthetics.

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento cutâneo é um processo inevitável, decorrente de vários fatores biológicos, que se caracteriza pela perda progressiva da integridade da pele e suas funções, como o aparecimento das rugas, da flacidez e da perda de volume facial. (1) A matriz extracelular é degradada progressivamente, levando a diminuição da funcionalidade dos fibroblastos e consequentemente na produção da elastina e colágeno, proteínas fundamentais para a estrutura dérmica. (2)

O processo de envelhecimento da pele decorre da interação entre fatores intrínsecos e extrínsecos. Entre os fatores intrínsecos destacam-se o envelhecimento cronológico, predisposição genética, alterações hormonais, metabolismo celular e redução da capacidade imunológica, que ocasiona a diminuição natural da produção de colágeno e elastina. (3) Já os fatores extrínsecos, decorrem da ação cumulativa de agentes ambientais, como: a exposição à radiação ultravioleta (UV), poluição, má-alimentação, tabagismo e hábitos ruins, que geram espécies reativas de oxigênio (EROs) e consequentemente a inflamação cutânea, levando à degradação das fibras de sustentação e à formação de rugas, flacidez e manchas. (4)

A busca por conter ou retardar o envelhecimento cutâneo propiciou a evolução de diversas técnicas antienvhecimento como procedimentos estéticos invasivos e não invasivos que garantam segurança e eficácia. (5) Uma pesquisa global conduzida pela Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética (ISAPS) relatou que mais de 18,8 milhões de procedimentos estéticos não cirúrgicos foram realizados em 2022, sendo os injetáveis responsáveis por 13,8 milhões desses procedimentos. (6) Outro estudo realizado por Ramirez e colaboradores (7), identificou que os pacientes que prosseguem com tratamentos faciais não invasivos expressam um objetivo de rejuvenescimento natural, com expectativas mais realistas e por isso com potencial de maior probabilidade de atingir os resultados estéticos desejados.

Dentro desse cenário de crescente demanda, uma nova estética vem surgindo com uma abordagem regenerativa, onde se busca, um tratamento para corrigir imperfeições aparentes como: rugas, poros, firmeza e elasticidade da pele, mas também

estimular a regeneração fisiológica e funcional tecidual para obter um tecido mais jovem e saudável (8). Nessa abordagem, encontram-se os bioestimuladores de colágeno injetáveis, dentre os mais utilizados destacam-se o Ácido Poli-L-Láctico (PLLA) e a Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) que estimulam os fibroblastos a produzirem o colágeno tecidual. (9)

Diante da ampla procura desses produtos, torna-se necessária a verificação quanto a validade das duas vias como alternativa para tratamento de rejuvenescimento facial dentro da prática da Estética Regenerativa.

O presente estudo tem por objetivo analisar as evidências científicas dos bioestimuladores de colágeno Ácido Poli-L-Láctico (PLLA) e Hidroxiapatita de cálcio (CaHA) como tratamento de rejuvenescimento facial, dentro da estética regenerativa, considerando-se os mecanismos de ação, as diferenças clínicas relevantes, a segurança e sua eficácia.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O artigo de revisão é um modelo de pesquisa que tem por objetivo reunir múltiplas publicações de estudo sobre um tema específico e assim, analisar e interpretar obtendo uma visão ampla do conhecimento. Desde modo, esse tipo de estudo é fundamental para contextualizar o problema de pesquisa, fundamentar novas investigações e orientar o desenvolvimento de trabalhos científicos de forma consistente e embasada. (10)

Com a finalidade de desenvolver a exposta revisão bibliográfica foram realizadas as seguintes etapas: elaboração do questionamento; definição dos critérios de inclusão e exclusão do estudo; delimitação das informações a serem retiradas dos artigos selecionados; categorização dos estudos incluídos; interpretação dos resultados e apresentação da revisão.

Como forma de orientação para o estudo, formulou-se a seguinte questão: Os bioestimuladores de colágeno Poli-L-Láctico (PLLA) e Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) são alternativas eficazes e seguras como tratamento de rejuvenescimento facial dentro da estética regenerativa?

Os critérios de inclusão dos artigos foram: texto disponível na íntegra; artigos divulgados no período de 2017 a 2025; publicações

no idioma português e inglês. Foram excluídos os materiais não disponíveis gratuitamente, fora do espaço amostral, trabalhos que não se relacionavam à temática e artigos repetidos.

Os dados foram coletados em setembro de 2025, nas seguintes bases de dados eletrônicas: SCIELO, PUBMED e BVS. Para a pesquisa dos artigos foram empregados os seguintes termos: “harmonização facial”, “bioestimulador colágeno”, “estética regenerativa”.

### Considerações Éticas

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, sem envolvimento de seres humanos ou coleta de dados primários. Assim, conforme as diretrizes da Resolução CNS nº 510/2016, pesquisas que utilizam exclusivamente informações disponíveis publicamente, já divulgadas em meios científicos e sem identificação direta de participantes, **não necessitam de submissão ou análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)**. Portanto, não houve necessidade de obtenção de certificado de aprovação ética para a realização desta revisão.

## RESULTADOS

Busca realizada nas bases PubMed, SciELO e BVS identificou inicialmente 288 artigos relacionados ao uso dos bioestimuladores de colágeno Ácido Poli-L-Láctico (PLLA) e Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) no rejuvenescimento facial na estética regenerativa. Após a triagem dos títulos, 232 estudos foram excluídos, resultando em 56 artigos para leitura das introduções e conclusões. Dessa segunda etapa, 17 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Assim, 39 artigos permaneceram para compor o final desta revisão.

A revisão dos 39 artigos selecionados permitiu identificar um conjunto consistente de informações sobre o uso do Ácido Poli-L-Láctico (PLLA) e da Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) no rejuvenescimento facial e na estética regenerativa. De modo geral, os estudos analisados descrevem que ambos os biomateriais possuem capacidade de estimular colágeno, porém com respostas clínicas e biológicas distintas.

Entre os estudos achados referentes ao PLLA, foi demonstrado o aumento progressivo da espessura dérmica ao longo do acompanhamento. Outra pesquisa francesa, onde 40 pacientes possuíam lipodistrofia, observou-se entre 2 a 6 meses um aumento da espessura da pele após a aplicação do PLLA, utilizando um equipamento de software de fotografia digital<sup>(11)</sup> Nos Estados Unidos, verificou-se o aumento de 54,9% da espessura da pele dos pacientes no decorrer de 12 meses, reforçando o padrão de espessamento gradual descrito na literatura.<sup>(12)</sup>

Em relação à hidroxiapatita de cálcio (CaHA), os estudos também demonstram resultados clínicos relevantes. Amaral e colaboradores<sup>(13)</sup>, em um estudo onde havia 36 participantes, observaram por 90 dias a melhora da flacidez, do contorno facial e do posicionamento dos tecidos, e também a elevação da sobrancelha, realce das regiões zigomático-malares e redução de

sulcos faciais.

Outro achado comparou a expressão gênica após a aplicação de PLLA e CaHA no sulco nasolabial, evidenciando que apenas o PLLA modulou genes relacionados à regeneração de adipócitos, enquanto a CaHA não demonstrou esse efeito. Esse dado complementa a compreensão dos mecanismos pelos quais cada biomaterial atua no tecido facial.<sup>(14)</sup>

De forma conjunta, os estudos reunidos nessa revisão mostram que tanto o PLLA quanto a CaHA apresentam resultados clínicos positivos no rejuvenescimento facial, embora por vias e com características diferentes. Os achados apresentados nesta seção reúnem, de forma clara e objetiva, as principais evidências encontradas na literatura. Esses resultados oferecem uma base sólida para aprofundar a análise na discussão, permitindo compreender com mais precisão como cada biomaterial se comporta e contribui para o rejuvenescimento facial.

## REFERENCIAL TEÓRICO

### Colágeno: aspectos gerais

O colágeno é uma proteína estrutural que representa aproximadamente 30% de todas as proteínas do organismo, sendo componente essencial da pele, tendões, ossos e vasos sanguíneos. Sua função é fundamental para a manutenção da firmeza, elasticidade e resistência tecidual, além de desempenhar papel determinante na cicatrização e na integridade da matriz extracelular.<sup>(15)</sup> A partir da terceira década de vida, observa-se redução contínua de sua síntese, podendo atingir uma diminuição de até 75% em indivíduos idosos. Esse declínio repercute em alterações morfológicas e funcionais, incluindo flacidez, formação de rugas e perda do volume facial.<sup>(16)</sup>

### Considerações gerais acerca dos Bioestimuladores de Colágeno CaHA e PLLA

Os bioestimuladores de colágeno são substâncias biocompatíveis e bioabsorvíveis, conforme sua interação com os tecidos biológicos, o que auxilia na compreensão da sua ação e função.<sup>(9)</sup> A hidroxiapatita de cálcio (CaHA) integra-se aos tecidos e estimula a produção de colágeno e elastina por meio da formação de uma matriz extracelular regeneradora, possuindo ação bioativa. O ácido poli-L-láctico (PLLA) induz uma resposta dos fibroblastos, promovendo neocolagênese e melhorando a firmeza e elasticidade da pele.<sup>(17)</sup>

O PLLA (Sculptra® adquiriu maior repercussão), desde 1999 possui aprovação para uso estético, liberado primeiramente na Europa.<sup>(18)</sup> Em 2004, o PLLA foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da lipoatrofia facial em pacientes com HIV e, em 2009, passou a ser utilizado amplamente em procedimentos estéticos em indivíduos saudáveis.<sup>(19)</sup> Considerado um procedimento injetável minimamente invasivo administrado por microcânulas, indicado para redução de rugas, correção de flacidez e restauração volumétrica.<sup>(20)</sup>

No caso da Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA), é comercializada com mais repercussão como Radiesse®, também age como bioestimulador regenerativo com natureza de uma biocerâmica. (21) As biocerâmicas são definidas como materiais sintéticos inorgânicos projetados para interagir com sistemas biológicos. Esses materiais possuem excelente biocompatibilidade, bioatividade, osteocondutividade e potencial para promover o reparo e a regeneração de tecidos. (22) Revisões e narrativas indicam que as injeções de CaHA melhoram significativamente os resultados estéticos em áreas faciais. (23) Ambos bioestimuladores, apesar de usados no rejuvenescimento facial, possuem formas distintas de mecanismos de ação. (14)

## DISCUSSÃO

A análise dos biomateriais PLLA e CaHA evidencia que, embora ambos atuem como bioestimuladores de colágeno, apresentam propriedades físico-químicas, mecanismos de ação e respostas teciduais distintas, o que determina indicações específicas e diferentes perfis de atuação clínica. (24) O PLLA, por ser um polímero sintético biocompatível, é fornecido de forma liofilizada, composto por micropartículas de 40 a 66 µm, manitol e croscarmellose, elementos que contribuem para sua reconstituição adequada e desempenho clínico. (25) Segundo Siqueira (20), o tamanho das partículas impede fagocitose imediata pelos macrófagos, desencadeando uma resposta inflamatória controlada, essencial para o processo de bioestimulação.

Seguindo essa premissa, Nonhoff e colaboradores (26) reforçam que o PLLA atua como bioestimulador de resposta gradual, sendo reconhecido como corpo estranho e induzindo inflamação subclínica com recrutamento de células imunes e fibroblastos. Seu processo de degradação por hidrólise gera ácido láctico, CO<sub>2</sub> e água, que são eliminados fisiologicamente. (27) Além da estimulação dérmica, estudos recentes ampliam a compreensão de seu potencial de regeneração do compartimento adiposo facial. (14), o que explica a deposição de colágeno tipo III e I, com pico em meses subsequentes à aplicação. (28)

Em contraponto, a CaHA consiste em microesferas de cálcio e fosfato biodegradáveis e biocompatíveis, sem toxicidade local ou sistêmica, apresentando-se em partículas com macroporosidade (10–500 µm), que facilita a angiogênese e crescimento de tecido conjuntivo, ou microporosas (2–5 µm), que não permitem esses processos. (9). Suas propriedades reológicas, de alta elasticidade, viscosidade e coesividade, conferem desempenho superior em sustentação e estabilidade no plano de aplicação. (29)

Enquanto o PLLA atua predominantemente por estímulo inflamatório controlado, a CaHA tem mecanismo centrado em mecanotransdução, no qual microesferas uniformes de 25–45 µm ativam fibroblastos a sintetizar colágeno I e III, elastina e proteoglicanos, com mínima ativação imunológica. (30) Sua maior circularidade também está associada a menor resposta inflamatória. (31) O gel carreador promove volumização imediata, enquanto as microesferas atuam como arcabouço para a deposição ordenada de colágeno após sua reabsorção, resultando

em ação combinada de preenchimento e bioestimulação. (32)

A literatura científica dos últimos anos tem aprofundado a compreensão da eficácia clínica de ambos os biomateriais em diferentes contextos. No rejuvenescimento facial, o uso do PLLA é consolidado há mais de 18 anos, com diversos ensaios clínicos demonstrando aumento de espessura dérmica e melhoria progressiva da qualidade cutânea. (33)

Um estudo realizado na França por Lafaurie e colaboradores (11), incluiu 40 pacientes com lipodistrofia, utilizou um software de fotografia digital, no qual foi identificado o aumento da espessura da pele do decorrer de 2 a 6 meses após a aplicação da injeção de PLLA. Outro estudo realizado por Jabbar e colaboradores (12), nos Estados Unidos, acompanhou por 12 meses pacientes que receberam a aplicação do PLLA e verificou, por meio de um parquímetro, um aumento de 54,9% da espessura dérmica.

Amaral e colaboradores (13) realizaram, no Brasil, um estudo utilizando a hidroxiapatita de cálcio para rejuvenescimento facial, onde incluiu 36 participantes, sendo 33 mulheres e 3 homens com idade entre 37 e 68 anos. Após 90 dias do tratamento, verificou-se melhorias gerais na flacidez da pele e no contorno facial. Além disso, observou-se a restauração do posicionamento global dos tecidos faciais com melhor posicionamento da sobrelinha, realce dos pontos de redensificação das camadas zigomático-malares e atenuação dos sulcos nasolabial, mentual e labiomental, com elevação significativa da comissura labial.

O estudo feito por Waibel e seus colaboradores (14) comparou a expressão gênica após aplicação de ácido poli-L-láctico (PLLA) e hidroxiapatita de cálcio (CaHA) no tratamento para rugas do sulco nasolabial. A análise demonstrou que a regulação gênica entre os dois produtos é diferente, uma vez que o PLLA se correlaciona exclusivamente com genes envolvidos na regeneração de adipócitos, o CaHA não afetou esses genes. Esses achados sugerem que o PLLA tem potencial mecanismo de ação regenerativa por meio de seu papel na modulação da função dos adipócitos.

No campo técnico, o modo de preparo e reconstituição dos produtos influencia diretamente sua eficácia e segurança. De acordo com Palm e colaboradores (34) o Sculptra® (PLLA), em seu protocolo tradicional, é usado na forma de uma suspensão que é reconstituída a partir da adição de água para injeção ao pó liofilizado, resultando em volume total de 5mL após a reconstituição. Dentro do mesmo protocolo é previsto o tempo necessário de espera de 48 a 72 horas para que o produto fique hidratado antes de sua aplicação. Os mesmos autores apontam que, na prática clínica, o volume utilizado para reconstituir aumentou gradualmente, passando a ser usado em combinação com a lidocaína. Dessa forma, tornando-se o volume final de 9mL, sendo composto por 8mL de água para injeção e 1mL de lidocaína, seguidos de agitação vigorosa por cerca de 1 minuto e uso imediato. Vasconcelos-Berg e colaboradores (35) apontam que a reconstituição imediata de PLLA tem sido objeto de estudos recentes que comparam segurança e ocorrência de nódulos com os protocolos tradicionais e que tais estudos não demonstraram

aumento consistente de eventos adversos com reconstituição imediata.

A respeito da hidroxiapatita de cálcio (Radiesse®) autores como Goldie e colaboradores(36) demonstram que a técnica de reconstituição deve ser realizada com solução salina 0,9%, utilizando duas seringas conectadas por Luer-Lock e misturadas por no mínimo 20 movimentos de vai-e-vem para garantir a homogeneidade. Segundo estudo mencionado por McCarthy e colaboradores(37) a CaHA é um produto versátil que permite ao profissional modular o grau de diluição, sendo que diluições abaixo de 1:1 priorizam a volumização e acima assumem comportamento fluido, aumentando a dispersabilidade. Os mesmos autores informam que quanto mais diluído, mais o produto se aproxima de um fluido uniforme, sendo ideal para a bioestimulação ampla em regiões cuja pele seja fina e flácida cumprindo o objetivo de bioestimular sem volumizar. No mesmo sentido, para Waibel e colaboradores(14), o recurso de modular a diluição amplia mais a segurança e aplicabilidade do material, permitindo personalizar o grau de volumização e a profundidade de atuação.

Ao comparar segurança e perfil de eventos adversos, ambos demonstram excelente tolerabilidade quando utilizados por profissionais habilitados(25). Entretanto, o PLLA requer rigor técnico, sobretudo quanto à profundidade de aplicação e à massagem pós-procedimento, para reduzir o risco de pápulas e nódulos tardios, especialmente em casos de diluição inadequada ou aplicação superficial(28). Já a CaHA apresenta, predominantemente, reações adversas leves e transitórias, como edema, eritema e equimose, que se resolvem em poucos dias.(32) Conforme Ferreira e colaboradores(38), nódulos são incomuns e geralmente associados a técnica inadequada, e não ao produto.

A durabilidade dos efeitos também se diferencia entre os biomateriais: o PLLA apresenta resultados progressivos e duradouros, podendo ultrapassar 24 meses.(25), enquanto a CaHA combina efeito imediato e estímulo colagênico com duração de 12 a 18 meses, chegando a 24 meses em alguns casos(39). Essa distinção permite ao profissional selecionar o material de acordo com o objetivo terapêutico, intensidade do estímulo desejado e perfil de resposta do paciente.

Dessa forma, inseridos no contexto da estética regenerativa, abordagem que se baseia na capacidade de modular as respostas imunológicas e os processos naturais de cicatrização para promover reparação dos tecidos para a indução de colágeno, o PLLA e a CaHA configuram-se ferramentas centrais na estética regenerativa contemporânea, pois ambos estimulam o processo biológico de reparação tecidual e restauração funcional da matriz dérmica.

Assim, a escolha clínica deve ser baseada nos objetivos terapêuticos: enquanto a CaHA oferece resultados imediatos e estímulo colagênico precoce, o PLLA promove remodelação gradual, progressiva e duradoura da matriz extracelular. A decisão deve ser individualizada, considerando a anatomia, a área de aplicação e as expectativas do paciente. Ademais, a técnica de aplicação e a comunicação profissional-paciente são determinantes para o sucesso terapêutico.

Apesar dos avanços significativos, ainda há carência de

ensaios clínicos randomizados comparativos diretos entre CaHA e PLLA. Pesquisas futuras devem priorizar protocolos padronizados, análises histológicas e métodos de imagem, como ultrassonografia, a fim de aprimorar o entendimento do comportamento tecidual e das especificidades de cada substância.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yi KH. Anatomy of Facial Aging and the Necessity of Multilayer Rejuvenation. *Journal of Craniofacial Surgery Open*. 2025 Jun;3(2).
2. Fisher GJ, Wang B, Cui Y, Shi M, Zhao Y, Quan T, et al. Skin aging from the perspective of dermal fibroblasts: the interplay between the adaptation to the extracellular matrix microenvironment and cell autonomous processes. Vol. 17, *Journal of Cell Communication and Signaling*. Springer Science and Business Media B.V.; 2023. p. 523–9.
3. Hussein RS, Bin Dayel S, Abahussein O, El-Sherbiny AA. Influences on Skin and Intrinsic Aging: Biological, Environmental, and Therapeutic Insights. Vol. 24, *Journal of Cosmetic Dermatology*. John Wiley and Sons Inc; 2025.
4. Naharro-Rodriguez J, Bacci S, Hernandez-Bule ML, Perez-Gonzalez A, Fernandez-Guarino M. Decoding Skin Aging: A Review of Mechanisms, Markers, and Modern Therapies. Vol. 12, *Cosmetics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.
5. Rashid Y, Estela-Fernandez C, Sardar A, Deowan D, Safdar OM, Issimdar IA, et al. Advances in Anti-aging Procedures: A Comprehensive Review of Surgical and Non-surgical Rejuvenation Techniques. *Cureus*. 2025 Sep. 19;
6. Procedimentos estéticos se aproximam de 35 milhões em 2023 [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://www.isaps.org/discover/about-isaps/global-statistics/global-survey-2023-full-report-and-press-releases/>
7. Ramirez SPB, Scherz G, Smith H. Characteristics of patients seeking and proceeding with non-surgical facial aesthetic procedures. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:197–207.
8. Goldie K, Chernoff G, Corduff N, Davies O, van Loghem J, Viscomi B. Consensus Agreements on Regenerative Aesthetics: A Focus on Regenerative Biostimulation with Calcium Hydroxylapatite. *Dermatologic Surgery*. 2024 Nov 1;50(11):S172–6.
9. da Cunha MG, Engracia M, de Souza LG, Filho CDAM. Biostimulators and their mechanisms of action. *Surgical and Cosmetic Dermatology*. 2020;12(2):109–17.
10. Revisión Bibliográfica M DE, Augusta Souto de Oliveira A. MÉTODOS DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA NOS ESTUDOS CIENTÍFICOS METHODS OF BIBLIOGRAPHIC REVIEW IN SCIENTIFIC STUDIES Livia Teixeira Canuto Cavalcante1 \*.
11. Lafaurie M, Dolivo M, Girard PM, May T, Bouchaud O, Carbonnel E, et al. Polylactic acid vs. polyacrylamide hydrogel for treatment of facial lipoatrophy: A randomized controlled trial [Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS) 132 SMILE]. *HIV Med*. 2013 Aug;14(7):410–20.
12. Jabbar A, Arruda S, Sadick N. Off Face Usage of Poly-L-Lactic Acid for Body Rejuvenation. *J Drugs Dermatol*. 2017 May



1;16(5):489–94.

13. Amaral VM, Ramos HHA, Cavallieri FA, Muniz M, Muzy G, de Almeida AT. An Innovative Treatment Using Calcium Hydroxyapatite for Non-Surgical Facial Rejuvenation: The Vectorial-Lift Technique. *Aesthetic Plast Surg*. 2024 Sep 7;48(17):3206–15.

14. Waibel J, Ziegler M, Nguyen TQ, Le JHTD, Qureshi A, Widgerow A, et al. Comparative Bulk RNA-Seq Analysis of Poly-L-Lactic Acid Versus Calcium Hydroxylapatite Reveals a Novel, Adipocyte-Mediated Regenerative Mechanism of Action Unique to PLLA. *Dermatologic Surgery*. 2024 Nov 1;50(11):S166–71.

15. Wang S, Li F, Feng X, Feng M, Niu X, Jiang X, et al. Promoting collagen synthesis: a viable strategy to combat skin ageing. Vol. 40, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. Taylor and Francis Ltd.; 2025.

16. Seabra A de MN, Silva DP da. Bioestimulador de colágeno na harmonização facial: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*. 2022 Nov 1;11(14):e426111435713.

17. do Nascimento M, Henrique da Luz Barbosa C, Raybolt dos Santos Almeida A. Tissue Integration an Cellular Response to Collagen Biostimulators in Orofacial Harmonization: An Integrative Review. 2025;

18. Haddad A, Avelar L, Fabi SG, Sarubi J, Somenek M, Coimbra DD, et al. Injectable Poly-L-Lactic Acid for Body Aesthetic Treatments: An International Consensus on Evidence Assessment and Practical Recommendations. Vol. 49, *Aesthetic Plastic Surgery*. Springer; 2025. p. 1507–17.

19. Cao Q, Chen J, Zhang Z, Xiong Y, Ma J, Sun W, et al. Faster efficacy and reduced nodule occurrence with PLLA (poly-L-lactic acid) porous microspheres. *Front Bioeng Biotechnol*. 2025;13.

20. Siqueira S. BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO E SEUS BENEFÍCIOS CONTRA OS SINAIS DO ENVELHECIMENTO FACIAL [Internet]. 2022 [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://rdta.facsete.edu.br/monografia/files/original/a5b8cdb6a87c913598d23556910508c8.pdf>

21. Aguilera SB, McCarthy A, Khalifian S, Lorenc ZP, Goldie K, Chernoff WG. The Role of Calcium Hydroxylapatite (Radiesse) as a Regenerative Aesthetic Treatment: A Narrative Review. *Aesthet Surg J*. 2023 Oct 1;43(10):1063–90.

22. SURANA P, DHULL KS, ARYA A, SAMREEN S, RAJAN M, PARIHAR AS. Bio-ceramics application in Dentistry. 2024; Available from: <https://publicationethics.org/>.

23. Amiri M, Meçani R, Niehot CD, Phillips T, Kolb J, Daughtry H, et al. Skin regeneration-related mechanisms of Calcium Hydroxylapatite (CaHA): a systematic review. 2023; Available from: <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/WY49V>

24. Corduff N, Goldie K, Lin F, Lowe S, Siew TW, Vachiramon V, et al. The Evolving Field of Regenerative Aesthetics: A Review and Case Series. *Cureus*. 2025 Jul 14;

25. Lima NB de, Soares MDL. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. *Clinical and Laboratorial Research in Dentistry*. 2020 Jun 16;

26. Nonhoff M, Puetzler J, Hasselmann J, Fobker M, Gosheger G, Schulze M. The Potential for Foreign Body Reaction of Implanted Poly-L-Lactic Acid: A Systematic Review. Vol. 16, *Polymers*.

Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.

27. Haddad A, Kadunc BV, Guarnieri C, Noviello JS, da Cunha MG, Parada MB. Conceitos atuais no uso do ácido poli-L-láctico para rejuvenescimento facial: Revisão e aspectos práticos. Vol. 9, *Surgical and Cosmetic Dermatology*. Sociedade Brasileira de Dermatologia 1; 2017. p. 60–71.

28. GARCIA FF da S, SILVA HKM da S. Utilização de bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial: revisão literatura. *J Multidiscipl Dent*. 2023;

29. Luiz LAR, Suguihara RT, Muknicka DP. Hidroxiapatita de cálcio na harmonização orofacial: uma revisão narrativa da literatura. *Research, Society and Development*. 2023 Jul 9;12(7):e2712742498.

30. Nowag B, Casabona G, Kippenberger S, Zöller N, Hengl T. Calcium hydroxylapatite microspheres activate fibroblasts through direct contact to stimulate neocollagenesis. *J Cosmet Dermatol*. 2023 Feb 1;22(2):426–32.

31. McCarthy AD, Hartmann C, Durkin A, Shahriar S, Khalifian S, Xie J. A morphological analysis of calcium hydroxylapatite and poly-L-lactic acid biostimulator particles. *Skin Research and Technology*. 2024 Jun 1;30(6).

32. Honda AP, Kirschner R, Angeletti P. Bioestimuladores de colágeno: Estudo comparativo entre hidroxiapatita de cálcio x ácido poli-L-láctico. *E-Acadêmica*. 2025 Aug 14;6(2):e1062647.

33. Ao YJ, Yi Y, Wu GH. Application of PLLA (Poly-L-Lactic acid) for rejuvenation and reproduction of facial cutaneous tissue in aesthetics: A review. Vol. 103, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2024. p. E37506.

34. Melanie Palm MD MBA, Flor Mayoral MD, Anil Rajani MD, Mitchel P, Goldman MD, Sabrina Fabi MD, et al. Journal of Drugs in Dermatology . 2020. Chart Review Presenting Safety of Injectable PLLA Used with Alternative Reconstitution Volume for Facial Treatments.

35. Vasconcelos-Berg R, Real J, Wenz F, Avelar LET. Safety of the Immediate Reconstitution of Poly-L-Lactic Acid for Facial and Body Treatment—A Multicenter Retrospective Study. *J Cosmet Dermatol*. 2024 Dec 17;23(12):3918–23.

36. Goldie K, Peeters W, Alghoul M, Butterwick K, Casabona G, Chao YYY, et al. Global Consensus Guidelines for the Injection of Diluted and Hyperdiluted Calcium Hydroxylapatite for Skin Tightening. *Dermatologic Surgery*. 2018 Nov 1;44(1):S32–41.

37. McCarthy AD, Soares DJ, Chandawarkar A, El-Banna R, De Lima Faria GE, Hagedorn N. Comparative Rheology of Hyaluronic Acid Fillers, Poly-L-lactic Acid, and Varying Dilutions of Calcium Hydroxylapatite. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2024 Aug 15;12(8):e6068.

38. Ferreira LPMV, Pantoja RB, Rosa RP da. Comparativo de efeitos de diferentes bioestimuladores de colágeno biodegradáveis. *REVISTA DELOS* [Internet]. 2025 Nov 7;18(74):e7326. Available from: <https://ojs.revistadelos.com/ojs/index.php/delos/article/view/7326>

39. ALMEIDA EPM de, LEVY FM, BUZALAF MAR. “RichBlend” protocol for full-face filling and collagen biostimulation. *RGO - Revista Gaúcha de Odontologia*. 2023;71.