

**COMPARAÇÃO DOS BIOESTIMULADORES ÁCIDO POLILÁTICO (PLLA) E A
HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO (CAHA): MECANISMOS DE AÇÃO E IMPACTO
NA PRODUÇÃO DE COLÁGENO**

**COMPARISON OF BIOSTIMULATORS POLY-L-LACTIC ACID (PLLA) AND
CALCIUM HYDROXYAPATITE (CAHA): MECHANISMS OF ACTION AND
IMPACT ON COLLAGEN PRODUCTION**

¹ Felipe Henrique Neves Chamon

² Eddy Daniel Escobedo Fonseca

³ Lívia Andrade Alves

⁴ Antônio Celio de Oliveira Junior

⁵ Luiz Fernando Rodrigues Coimbra

⁶ Rafael Silva Gama

⁷ Lourimar Viana do Nascimento Franco de Sousa

⁸ Thalisson Artur Ribeiro Gomides

⁹ Elaine Carlos Scherrer

RESUMO

Com o crescente uso da Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) e do Ácido Polilático (PLLA) na estética, esta revisão, baseada em dados do PubMed, Scopus e Google Acadêmico, busca atualizar o conhecimento sobre seus mecanismos de ação, resposta imunológica e impacto na produção de colágeno. A CaHA proporciona volume imediato e estimula a síntese de colágeno ao longo do tempo, enquanto o PLLA atua gradualmente por meio de uma resposta inflamatória controlada. Apesar dos benefícios, ainda há lacunas no entendimento desses processos.

¹ Discente do curso de Medicina pela Universidade Vale do Rio Doce (UNIVALE).
E-mail: felipe.chamon@univale.br.

² Discente do curso de Medicina pela Universidade Vale do Rio Doce (UNIVALE).
E-mail: eddydaniel@univale.br.

³ Discente do curso de Medicina pela Universidade Vale do Rio Doce (UNIVALE).
E-mail: livia@univale.br.

⁴ Discente do curso de Medicina pela Universidade Vale do Rio Doce (UNIVALE).
E-mail: antoniocelio@univale.br.

⁵ Discente do curso de Medicina pela Universidade Vale do Rio Doce (UNIVALE).
E-mail: luizfernando@univale.br.

⁶ Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).
E-mail: rafael@univale.br.

⁷ Doutora em Ciências Biológicas (Microbiologia) pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
E-mail: lourimar@univale.br.

⁸ Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).
E-mail: thalisson.gomides@univale.br.

⁹ Doutora em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).
E-mail: elaine.ramos@univale.br.

Pesquisas futuras devem aprimorar sua aplicação clínica, garantindo maior previsibilidade, durabilidade e segurança nos resultados.

Palavras-chave: Colágeno. Ácido Polilático. Hidroxiapatita de Cálcio. Fator de crescimento transformador beta.

ABSTRACT

With the increasing use of Calcium Hydroxyapatite (CaHA) and Polylactic Acid (PLLA) in aesthetics, this review, based on data from PubMed, Scopus and Google Scholar, seeks to update knowledge about their mechanisms of action, immune response and impact on collagen production. CaHA provides immediate volume and stimulates collagen synthesis over time, while PLLA acts gradually through a controlled inflammatory response. Despite the benefits, there are still gaps in the understanding of these processes. Future research should improve their clinical application, ensuring greater predictability, durability and safety in the results.

Keywords: Collagen; Polylactic Acid; Calcium Hydroxyapatite; Transforming growth factor beta.

1 INTRODUÇÃO

Os preenchedores injetáveis, como o Ácido Polilático (PLLA) e a Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA), desempenham um papel vital na medicina estética ao promover a produção de colágeno para restaurar o volume e melhorar a qualidade da pele. O PLLA é um polímero biocompatível e biodegradável que estimula a síntese de colágeno ao longo do tempo, resultando em um aumento do volume de modo duradouro.¹ Por outro lado, a CaHA melhora o volume de maneira mais imediata, sendo gradualmente substituída por colágeno nativo à medida que as microesferas de CaHA se degradam.² No entanto, esses preenchedores diferem significativamente em seus mecanismos biológicos e na forma como interagem com a pele. Este artigo explora como cada preenchedor funciona, passo a passo, desde a resposta inflamatória até o processo de degradação, e destaca como eles previnem a superprodução de colágeno.

Neste sentido, esse artigo se propõe a elencar dados referentes ao mecanismo de ação, resposta imunológica e consequente ativação e inibição da expressão gênica para a regulação da produção do colágeno, riscos e benefícios dos principais bioestimuladores de colágeno, como o Ácido Polilático (PLLA) e a Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA).

2 MÉTODO

A seleção de artigos foi realizada em julho de 2024 para elencar dados referentes a ação dos bioestimuladores, Ácido Polilático (PLLA) e a Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA), na expressão do colágeno na matriz extracelular da derme humana. Por meio de bases de dados PubMed, Scopus e Google Acadêmico, no período dos últimos 30 anos, com as palavras-chave: “Collagen”, “Polylactic acid”, “Calcium hydroxyapatite”, “Transforming growth factor beta”.

Os critérios de inclusão dos artigos foram estarem presentes as palavras-chave pesquisadas, terem sido publicados no período dos últimos 24 anos, além de publicados em Inglês ou Português. Sendo no total compilados 21 artigos para leitura completa e análise do texto.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Ácido Polilático (PLLA)

Quando o PLLA é injetado, o sistema imune o reconhece como uma substância estranha, desencadeando uma resposta inflamatória leve. Células imunológicas, como macrófagos e neutrófilos, são recrutadas para o local da injeção, onde iniciam um processo de encapsulação e degradação do PLLA³. Essa resposta inflamatória é fundamental para a ativação de fibroblastos, que são responsáveis pela produção de colágeno, resultando na melhora do volume da pele ao longo do tempo.^{3,4,5} A interação entre as células imunes e os fibroblastos é crucial para a regeneração do tecido e a síntese de colágeno tipo I, que ocorre gradualmente após a injeção.^{2,6}

O fator de crescimento transformador beta (TGF- β) liberado pelos macrófagos ativa os fibroblastos, que são essenciais para a produção de colágeno. Sob a influência de fatores de crescimento, como o Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF) e o Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF), esses fibroblastos migram, proliferam e se diferenciam em miofibroblastos.⁷ Essa ativação e diferenciação são cruciais para a formação de uma matriz extracelular rica em colágeno, contribuindo para a reparação e regeneração do tecido.^{1,8}

A ação do TGF- β envolve uma complexa cascata de sinalização nos fibroblastos. O TGF- β se liga a receptores específicos de TGF- β nos fibroblastos, ativando as proteínas SMAD. Essas proteínas formam um complexo com a SMAD4 e translocam para o núcleo, onde o complexo SMAD inicia a transcrição dos genes de colágeno, como o COL1A1, que codifica o colágeno tipo I.⁹ O TGF- β também desempenha um papel crucial na redução da atividade das

metaloproteinases da matriz (MMPs), o que diminui a degradação e assegura uma deposição sustentada de colágeno na matriz extracelular.¹

Os fibroblastos ativados sintetizam colágeno tipo I e tipo III, que são essenciais para a formação da matriz extracelular. A matriz extracelular desempenha um papel crucial na melhoria da qualidade, textura e estrutura da pele, proporcionando um suporte duradouro.^{1, 10}

O PLLA se degrada lentamente pela mesma via metabólica que o ácido lático, promovendo uma produção gradual de colágeno ao longo de vários meses. Mesmo após a completa metabolização do preenchimento, o colágeno recém-sintetizado permanece na pele, oferecendo suporte estrutural.²

Os mecanismos que regulam a produção de colágeno e previnem sua superprodução envolvem a interação complexa entre fatores de crescimento, como o TGF- β , e a atividade das MMPs. O TGF- β é um potente estimulador da síntese de colágeno, promovendo a proliferação e a diferenciação dos fibroblastos. No entanto, ele também desempenha um papel crucial na modulação da atividade das MMPs, que são responsáveis pela degradação do colágeno e de outros componentes da matriz extracelular. A presença de inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs) ajuda a equilibrar essa dinâmica, garantindo que a degradação do colágeno ocorra em um ritmo que corresponda à sua produção. Assim, a ativação controlada do TGF- β , juntamente com a regulação das MMPs e TIMPs, assegura que a produção de colágeno seja mantida em níveis adequados, evitando a formação de áreas de fibrose e outras complicações associadas ao acúmulo excessivo de colágeno na matriz extracelular.^{1, 11}

As ceramidas são lipídios essenciais que ajudam a manter a hidratação da pele e a integridade da barreira cutânea, criando um ambiente ideal para a atividade dos fibroblastos. Elas atuam como mediadores bioativos que podem modular a proliferação, a diferenciação e a produção de colágeno pelos fibroblastos¹². Quando os fibroblastos são expostos a ceramidas, ocorre a ativação de várias vias de sinalização, incluindo as cascatas de proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), que envolvem ERK1/2 e p38. Essas vias são cruciais para a regulação da expressão de genes relacionados à matriz extracelular, como o colágeno tipo I. Além disso, as ceramidas podem influenciar a resposta inflamatória e a homeostase da matriz, ajudando a equilibrar a produção e a degradação de colágeno. Assim, as ceramidas não apenas contribuem para a integridade da barreira cutânea, mas também desempenham um papel ativo na modulação da atividade dos fibroblastos, promovendo a saúde e a regeneração dos tecidos.¹³

As integrinas são receptores transmembrana essenciais que desempenham um papel crucial na sinalização celular dos fibroblastos, mediando a interação entre as células e a matriz extracelular. Elas são compostas por subunidades alfa e beta, formando heterodímeros que

reconhecem e se ligam a componentes da matriz extracelular, como colágeno e fibronectina. Essa ligação não apenas proporciona ancoragem mecânica, mas também ativa vias de sinalização intracelular que regulam a proliferação, a migração e a diferenciação dos fibroblastos. A ativação das integrinas desencadeia cascatas de sinalização, incluindo a ativação de quinases como a quinase ligada à integrina (ILK) e a MAPK, que são fundamentais para a síntese de colágeno e a resposta a estímulos mecânicos. Além disso, as integrinas desempenham um papel importante na modulação da resposta inflamatória e na cicatrização de feridas, facilitando a comunicação entre os fibroblastos e outros tipos celulares no microambiente tecidual. Dessa forma, as integrinas são vitais para a manutenção da homeostase da pele e para a regulação da matriz extracelular.⁷

3.2 Hidroxapatita de Cálcio (CaHA)

A injeção de hidroxapatita de cálcio (CaHA) gera um estresse mecânico nos tecidos, o que mimetiza uma lesão e desencadeia uma resposta de cicatrização. Essa resposta inflamatória inicial é caracterizada pela ativação de células do sistema imunológico, como macrófagos e fibroblastos, que desempenham papéis cruciais na reparação tecidual. Estudos demonstram que, após a injeção de CaHA, os macrófagos respondem liberando citocinas e fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento fibroblástico (FGF). Esses mediadores são fundamentais para a iniciação do processo de reparo, promovendo a migração e a proliferação celular, além de estimular a produção de matriz extracelular. A ativação dessas vias de sinalização não apenas facilita a cicatrização, mas também contribui para a regeneração do tecido, criando um ambiente propício para a formação de colágeno e a reestruturação da matriz extracelular, o que é essencial para a integridade e funcionalidade do tecido afetado. Assim, os estudos indicam que o modo de ação da CaHA segue uma via mais regenerativa, enquanto a PLLA segue uma resposta inflamatória mais típica de corpo estranho.³

O estresse mecânico gerado pela aplicação do material nos tecidos não apenas simula uma lesão, mas também atua como um sinal que ativa as células residentes, incluindo os fibroblastos. Esses fibroblastos, uma vez recrutados para o local da injúria, começam a proliferar e a sintetizar componentes da matriz extracelular, como colágeno, em especial o tipo I e III, que são fundamentais para a reparação tecidual.¹⁴

Além do estresse mecânico, estudos indicam que a CaHA pode modular a proliferação celular por meio da liberação de fatores de crescimento, como o PDGF e o FGF, desempenha um papel crucial na ativação dos fibroblastos.¹⁵ Esses fatores de crescimento promovem a

migração dos fibroblastos para a área afetada e estimulam sua atividade metabólica, resultando em um aumento na produção de colágeno e na formação de uma matriz extracelular organizada.^{14, 16}

A via de MAPK é fundamental na regulação de várias funções celulares, incluindo a proliferação, diferenciação e produção de matriz extracelular, como o colágeno. Estudos demonstram que a ativação de subfamílias de MAPK, como ERKs e p38, está envolvida na resposta celular a fatores de crescimento e estímulos mecânicos, influenciando a expressão de colágeno em fibroblastos.^{17, 18} Essa via pode ser ativada por fatores de crescimento, como o PDGF e o FGF, assim induzindo a ativação da via MAPK em fibroblastos dérmicos, promovendo a síntese de colágeno e a remodelação do tecido.¹⁸

A injeção de CaHA está associada ao aumento da expressão de genes como o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e Smad2, que são fundamentais para a proliferação celular e a sinalização do TGF- β , resultando em um aumento na produção de colágeno.^{11, 14} Além disso, a CaHA pode influenciar a migração e a atividade dos fibroblastos, promovendo um ambiente propício para a formação de novo colágeno, o que é essencial para a cicatrização e a regeneração da pele.^{14, 18} Esses efeitos demonstram como a CaHA não apenas atua como um preenchedor, mas também como um agente bioestimulador que potencializa a resposta regenerativa do tecido dérmico.

A deposição de colágeno a longo prazo e a degradação do preenchimento são processos interligados que ocorrem após a aplicação da CaHA. Inicialmente, o gel de carboximetilcelulose presente na formulação de CaHA proporciona um aumento de volume imediato, que é crucial para a correção estética instantânea. À medida que esse gel se dissolve, a produção de colágeno pelos fibroblastos é estimulada, permitindo que o volume seja mantido ao longo do tempo. As microesferas de CaHA permanecem no tecido, continuando a induzir a formação de colágeno por vários meses, o que não apenas sustenta a volumização inicial, mas também melhora a qualidade da pele e a estrutura do tecido subjacente. Estudos indicam também que durante a degradação da CaHA há a liberação de íons de cálcio que atua como um sinal biológico que ativa as vias de sinalização celular, levando à proliferação e diferenciação dos fibroblastos.^{19, 20} Esse efeito prolongado de estimulação da síntese de colágeno é fundamental para a eficácia do CaHA como um agente de rejuvenescimento, promovendo uma regeneração tecidual que vai além da simples correção volumétrica.^{14, 21}

Embora não tenham sido encontrados estudos que falem diretamente sobre o papel da CaHA sobre as integrinas, a interação entre as integrinas e o TGF- β sugere uma relação importante. Ao promover a síntese de colágeno e a formação de novos vasos sanguíneos, a

CaHA pode indiretamente afetar a atividade das integrinas, potencializando sua função na comunicação celular e na remodelação da matriz.¹⁴ Essa dinâmica pode, por sua vez, impactar a função das ceramidas na pele, contribuindo para a manutenção da integridade cutânea e a promoção de um ambiente propício à regeneração. Portanto, a combinação dos efeitos da CaHA e das integrinas pode ser crucial para otimizar os resultados em tratamentos estéticos e na recuperação da pele.

3.3 Comparação Entre o PLLA e a CaHA

A hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e o ácido polilático (PLLA) são dois preenchedores dérmicos amplamente utilizados na medicina estética, cada um com características e mecanismos de ação distintos, mas que compartilham algumas semelhanças. Ambos são biocompatíveis e biodegradáveis, o que os torna opções seguras para procedimentos estéticos. Tanto a CaHA quanto o PLLA são projetados para estimular a produção de colágeno, contribuindo para a melhoria da elasticidade e da firmeza da pele ao longo do tempo. No entanto, enquanto a CaHA atua como um preenchedor imediato, proporcionando resultados instantâneos devido à sua estrutura de micropartículas, o PLLA requer um período de tempo mais longo para que os efeitos se tornem visíveis, uma vez que sua ação se baseia na estimulação gradual da síntese de colágeno pelo organismo.²

Uma das principais diferenças entre os dois é a duração dos resultados. A CaHA pode levar de 12 a 18 meses para ser degradada, enquanto o PLLA pode persistir por até 24 meses, dependendo da resposta individual do paciente e do número de sessões de tratamento realizadas, garantindo um efeito preenchedor mais duradouro. Além disso, a CaHA é frequentemente utilizada para volumização e contorno imediato, enquanto o PLLA é mais indicado para a restauração de volume facial e a correção de flacidez ao longo do tempo por estimulação da produção do colágeno, exigindo múltiplas sessões para alcançar o resultado desejado.²

Em termos de mecanismo de ação, a CaHA é reconhecida por sua capacidade de promover a neoformação de colágeno e a angiogênese através de interações diretas com fibroblastos.³ Estudos demonstraram que as micropartículas de CaHA não apenas fornecem volume imediato, mas também induzem uma resposta inflamatória controlada que resulta na produção de colágeno e na melhoria da qualidade da pele ao longo do tempo.³ Por outro lado, o PLLA estimula a produção de colágeno por meio da ativação de vias de sinalização celular, como a via do fator de crescimento transformador beta (TGF- β), que desempenha um papel crucial na regeneração da pele e na homeostase do colágeno.¹⁴ O PLLA provoca uma resposta inflamatória subclínica que leva à síntese gradual de colágeno, resultando em um efeito

volumizador que se torna mais evidente ao longo do tempo, após múltiplas sessões de tratamento.^{3, 14}

Essa diferença nos mecanismos de ação pode levar a variações nos resultados clínicos e na resposta do paciente, tornando a escolha entre CaHA e PLLA dependente das necessidades específicas de cada indivíduo e dos objetivos do tratamento. A compreensão dessas diferenças é essencial para que os profissionais de saúde possam personalizar as abordagens terapêuticas e otimizar os resultados estéticos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dada a crescente utilização da Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) e do Ácido Polilático (PLLA) em procedimentos estéticos, é essencial entender suas distintas características e mecanismos de ação. A CaHA proporciona um efeito volumizador imediato, ao mesmo tempo que estimula a produção de colágeno ao longo do tempo, contribuindo para a melhoria da qualidade da pele. Por outro lado, o PLLA atua de maneira mais gradual, promovendo a produção de colágeno através de uma resposta inflamatória controlada, resultando em um aumento de volume que se torna evidente após algumas semanas ou meses.

No entanto, ainda existem lacunas no entendimento do mecanismo de ação tanto da CaHA quanto do PLLA. Assim, é fundamental que pesquisas futuras se concentrem em aprofundar a compreensão dos mecanismos de ação de ambos os materiais e em avaliar sua durabilidade, a fim de otimizar seu uso em procedimentos estéticos e garantir resultados satisfatórios e duradouros para os pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Zhu W, Dong C. Poly-L-Lactic acid increases collagen gene expression and synthesis in cultured dermal fibroblast (Hs68) through the TGF- β /Smad pathway. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(4):1213-9.
2. Fitzgerald R, Bass LM, Goldberg DJ, Graivier MH, Lorenc ZP. Physiochemical characteristics of poly-L-lactic acid (PLLA). *Aesthet Surg J.* 2018;38(Suppl 1):S13-7.
3. Nowag B, Schäfer D, Hengl T, Corduff N, Goldie K. Biostimulating fillers and induction of inflammatory pathways: A preclinical investigation of macrophage response to calcium hydroxylapatite and poly-L-lactic acid. *J Cosmet Dermatol.* 2024;23(1):99-106.

4. 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. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(11):e37506.
5. Vleggaar D, Fitzgerald R, Lorenc ZP. Composition and mechanism of action of poly-L-lactic acid in soft tissue augmentation. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(4 Suppl):S29-31.
6. Boraldi F, Lofaro FD, Bonacorsi S, Mazzilli A, Garcia-Fernandez M, Quaglino D. The role of fibroblasts in skin homeostasis and repair. *Biomedicines*. 2024;12(7):1586.
7. Boo S, Dagnino L. Integrins as modulators of transforming growth factor beta signaling in dermal fibroblasts during skin regeneration after injury. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(5):238-46.
8. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J*. 2004;18(7):816-27.
9. Kimoto K, Nakatsuka K, Matsuo N, Yoshioka H. p38 MAPK mediates the expression of type I collagen induced by TGF- β 2 in human retinal pigment epithelial cells ARPE-19. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(7):2431-7.
10. 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;43(10):1063-90.
11. Varani J, Dame MK, Rittie L, Fligel SE, Kang S, Fisher GJ, et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am J Pathol*. 2006;168(6):1861-8.
12. Sugahara Y, Komorisono M, Kuwajima M, Yoshikawa S, Yoshida S, Maeda K. Anti-skin-aging effects of human ceramides via collagen and fibrillin expression in dermal fibroblasts. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2022;86(9):1240-6
13. Uchida Y, Park K. Ceramides in skin health and disease: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(6):853-66.
14. Kim SA, Kim HS, Jung JW, Suh SI, Ryoo YW. Poly-L-lactic acid increases collagen gene expression and synthesis in cultured dermal fibroblast (Hs68) through the p38 MAPK pathway. *Ann Dermatol*. 2019;31(1):97-100.
15. 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. *Front Med*. 2023;10:1195934.
16. Sato M, Shegogue D, Gore EA, Smith EA, Trojanowska M, McDermott PJ. Role of p38 MAPK in transforming growth factor β stimulation of collagen production by scleroderma and healthy dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 2002;118(4):704-11.

17. Reunanen N, Foschi M, Han J, Kähäri VM. Activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 inhibits type I collagen expression by human skin fibroblasts. *J Biol Chem*. 2000;275(44):34634-9.
18. Endo H, Utani A, Shinkai H. Activation of p38 MAPK suppresses matrix metalloproteinase-1 gene expression induced by platelet-derived growth factor. *Arch Dermatol Res*. 2003;294:552-8.
19. Van Loghem J. Calcium Hydroxylapatite in Regenerative Aesthetics: Mechanistic Insights and Mode of Action. *Aesthetic Surg J*. 2024; sjae196.
20. De Almeida AT, Figueredo V, da Cunha ALG, Casabona G, de Faria JRC, Alves EV, et al. Consensus recommendations for the use of hyperdiluted calcium hydroxyapatite (Radiesse) as a face and body biostimulatory agent. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(3):e2160.
21. 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;22(2):426-32