BIOESTIMULADORES FACIAIS NA MEDICINA ESTÉTICA: MECANISMOS DE NEOCOLAGÊNESE, APLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVAS REGENERATIVAS

FACIAL BIOSTIMULATORS IN AESTHETIC MEDICINE: NEOCOLLAGENESIS MECHANISMS, CLINICAL APPLICATIONS AND REGENERATIVE PERSPECTIVES

BIOESTIMULADORES FACIALES EN MEDICINA ESTÉTICA: MECANISMOS DE NEOCOLAGÉNESIS, APLICACIONES CLÍNICAS Y PERSPECTIVAS REGENERATIVAS

10.56238/IIMedCientifica-056

Daniela Aparecida de Sousa Ribeiro Rivas
Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV), Campus Luziânia
E-mail: daniela-aparecida-sousa@hotmail.com

Marcos Antonio de Amorim
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV), Campus Luziânia
E-mail: martony.ma@hotmail.com

Priscila Iauara Santa Cruz Lemos
Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV), Campus Luziânia
E-mail: priiauara@gmail.com

Marcella Borges de Almeida
Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV), Campus Luziânia
E-mail: marcella112011@gmail.com

Fernanda Bernardes de Godoi
Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV), Campus Luziânia
E-mail: fernandabgodoi@icloud.com

Larissa Maria Carneiro de Melo
Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV), Campus Luziânia
E-mail: larissamcm.br@gmail.br

Marcello Lopes Silva Júnior
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV), Campus Goiânia
E-mail: marcellgtio16@gmail.com

Bernardo Tolentino Costa
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV), Campus Goiânia
E-mail: bernardo.t.costa@gmail.com

Ana Laura Almeida Rodovalho
Graduanda em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)
E-mail: analaurarodovalho03@gmail.com

Renan Saldanha de Oliveira Melo
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV), Campus Goiânia
E-mail: renansaldanha.2006@gmail.com

Arthur de Prado Lopes Oliveira
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Federal de Goiás (UFG)
E-mail: arthurdeprado@hotmail.com

Aline de França Mangueira
Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário Estácio do Pantanal
E-mail: farmaline20@gmail.com

Bianca Dória Piovezan
Graduada em Medicina
Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT)
E-mail: bianca.doria.med@gmail.com

RESUMO
Introdução: O envelhecimento facial envolve alterações cutâneas, adiposas, musculares e ósseas, com redução progressiva de colágeno e perda da qualidade da pele. Nesse contexto, os bioestimuladores têm se destacado por induzirem neocolagênese e remodelamento dérmico. Objetivo: Analisar os mecanismos de ação, as aplicações clínicas, a eficácia, a segurança e as perspectivas regenerativas do ácido poli-L-láctico (PLLA) e da hidroxiapatita de cálcio (CaHA). Metodologia: Revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde, incluindo publicações entre 2021 e 2026. Foram identificados 687 registros, dos quais 21 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e compuseram a síntese final. Resultados: Os estudos demonstraram que o PLLA e a CaHA promovem ativação fibroblástica,

neocolagênese e remodelamento da matriz extracelular. O PLLA apresentou resposta gradual e prolongada, enquanto a CaHA associou suporte estrutural inicial à bioestimulação progressiva. Predominaram eventos adversos locais e transitórios, embora complicações raras tenham sido descritas. Conclusão: O PLLA e a CaHA são alternativas eficazes e seguras para o rejuvenescimento facial, com características complementares e potencial de aplicação na estética regenerativa. Contudo, a heterogeneidade dos estudos reforça a necessidade de pesquisas clínicas padronizadas e com seguimento prolongado.

Palavras-chave: Bioestimuladores de Colágeno. Ácido Poli-L-láctico. Hidroxiapatita de Cálcio. Neocolagênese. Rejuvenescimento Facial.

ABSTRACT

Introduction: Facial aging involves cutaneous, adipose, muscular, and bone alterations, with progressive collagen reduction and loss of skin quality. In this context, biostimulators have stood out for inducing neocollagenesis and dermal remodeling. Objective: To analyze the mechanisms of action, clinical applications, efficacy, safety, and regenerative perspectives of poly-L-lactic acid (PLLA) and calcium hydroxyapatite (CaHA). Methodology: Integrative literature review of a descriptive nature and qualitative approach, conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, and Virtual Health Library databases, including publications between 2021 and 2026. A total of 687 records were identified, of which 21 studies met the eligibility criteria and composed the final synthesis. Results: The studies demonstrated that PLLA and CaHA promote fibroblastic activation, neocollagenesis, and extracellular matrix remodeling. PLLA showed a gradual and prolonged response, while CaHA combined initial structural support with progressive biostimulation. Local and transient adverse events predominated, although rare complications were described. Conclusion: PLLA and CaHA are effective and safe alternatives for facial rejuvenation, with complementary characteristics and potential application in regenerative aesthetics. However, the heterogeneity of the studies reinforces the need for standardized clinical research with prolonged follow-up.

Keywords: Collagen Biostimulators. Poly-L-lactic Acid. Calcium Hydroxyapatite. Neocollagenesis. Facial Rejuvenation.

RESUMEN

Introducción: El envejecimiento facial implica cambios cutáneos, adiposos, musculares y óseos, con reducción progresiva de colágeno y pérdida de calidad de la piel. En este contexto, los bioestimuladores se han destacado por inducir neocolagénesis y remodelación dérmica. Objetivo: Analizar los mecanismos de acción, las aplicaciones clínicas, la eficacia, la seguridad y las perspectivas regenerativas del ácido poli-L-láctico (PLLA) y la hidroxiapatita de calcio (CaHA). Metodología: Revisión integrativa de la literatura, de carácter descriptivo y enfoque cualitativo, realizada en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus y Biblioteca Virtual en Salud, incluyendo publicaciones entre 2021 y 2026. Se identificaron 687 registros, de los cuales 21 estudios cumplieron los criterios de elegibilidad y compusieron la síntesis final. Resultados: Los estudios demostraron que el PLLA y la CaHA promueven la activación fibroblástica, neocolagénesis y remodelación de la matriz extracelular. El PLLA presentó una respuesta gradual y prolongada, mientras que la CaHA asoció soporte estructural inicial a bioestimulación progresiva. Predominaron los eventos adversos locales y transitorios, aunque se describieron complicaciones raras. Conclusión: El PLLA y la CaHA son alternativas eficaces y seguras para el rejuvenecimiento facial, con características complementarias y potencial de aplicación

en la estética regenerativa. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios refuerza la necesidad de investigaciones clínicas estandarizadas y con seguimiento prolongado.

Palabras clave: Bioestimuladores de Colágeno. Ácido Poli-L-láctico. Hidroxiapatita de Calcio. Neocolagénesis. Rejuvenecimiento Facial.



1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento facial é um processo multifatorial e progressivo, resultante da interação entre fatores intrínsecos e extrínsecos (FISHER *et al.*, 2024; LIU *et al.*, 2025). Entre os fatores intrínsecos, destacam-se a senescência celular, a redução da síntese de colágeno e elastina e as alterações hormonais, enquanto a exposição solar crônica, o tabagismo, a poluição e o estresse oxidativo representam importantes componentes extrínsecos. Essas modificações afetam simultaneamente a pele, o tecido adiposo, a musculatura, os ligamentos de sustentação e as estruturas ósseas, ocasionando perda de volume, redução da elasticidade, flacidez, formação de rugas e alteração dos contornos faciais (DEVRIES *et al.*, 2026; LIU *et al.*, 2025).

Nesse contexto, a medicina estética tem direcionado crescente atenção às intervenções minimamente invasivas capazes de proporcionar resultados graduais, naturais e duradouros. Entre essas abordagens, destacam-se os bioestimuladores de colágeno, materiais injetáveis que, além de produzirem efeitos estruturais variáveis, estimulam respostas celulares relacionadas à neocolagênese e ao remodelamento da matriz extracelular. Dessa forma, diferenciam-se dos preenchedores convencionais predominantemente volumizadores, pois sua ação clínica depende, em grande parte, da resposta biológica induzida no tecido tratado (FISHER *et al.*, 2024; DEVRIES *et al.*, 2026).

Entre os principais bioestimuladores utilizados na região facial, destacam-se o ácido poli-L-láctico (PLLA) e a hidroxiapatita de cálcio (CaHA). O PLLA é um polímero sintético, biodegradável e biocompatível, inicialmente empregado para correção da lipoatrofia facial associada ao vírus da imunodeficiência humana. Posteriormente, sua utilização foi ampliada para o rejuvenescimento facial, em razão de sua capacidade de desencadear uma resposta inflamatória subclínica e controlada, acompanhada por recrutamento celular, modulação da atividade macrofágica, ativação de fibroblastos e produção progressiva de componentes da matriz extracelular (HAYKAL *et al.*, 2025).

A ação do PLLA não se restringe à reposição imediata de volume, uma vez que seus resultados dependem do remodelamento tecidual desenvolvido ao longo das semanas seguintes à aplicação. Estudos clínicos e histológicos demonstram melhora da espessura dérmica, da elasticidade, da textura, das rugas e do volume facial, com efeitos progressivos e potencialmente prolongados. Determinadas pesquisas descreveram manutenção dos resultados por até 25 meses, embora essa duração possa variar conforme o produto utilizado, o número de sessões, a técnica de aplicação, a região tratada e as características individuais do paciente (SIGNORI *et al.*, 2024; FERREIRA *et al.*, 2026).

A CaHA, por sua vez, é constituída por microesferas de hidroxiapatita de cálcio suspensas em um gel carreador. Inicialmente, o gel contribui para o suporte e para a correção volumétrica da região tratada. Posteriormente, com sua reabsorção, as microesferas funcionam temporariamente como uma estrutura de sustentação para a atividade fibroblástica e para a deposição de novos componentes da matriz extracelular. Essa combinação entre efeito estrutural imediato e bioestimulação progressiva confere à CaHA aplicabilidade tanto na reposição volumétrica e na definição dos contornos faciais quanto em técnicas diluídas ou hiperdiluídas, voltadas principalmente à melhora da flacidez e da qualidade cutânea (HUANG; MA; GUO, 2026).

As evidências disponíveis indicam que PLLA e CaHA podem promover melhora da elasticidade, das rugas, da espessura dérmica, do volume e do contorno facial. Entretanto, os agentes apresentam características distintas quanto à composição, ao mecanismo de ação, ao início da resposta e à duração clínica. Enquanto o PLLA está predominantemente associado a uma resposta gradual e prolongada, a CaHA combina suporte estrutural inicial com estímulo progressivo da matriz dérmica, apresentando resultados descritos por aproximadamente 12 a 18 meses (FERREIRA *et al.*, 2026).

Além dos efeitos clínicos, investigações moleculares e histológicas têm ampliado a compreensão sobre a atuação desses materiais. A resposta induzida pelos bioestimuladores pode envolver não apenas produção de colágeno, mas também modulação inflamatória, angiogênese, reorganização das fibras elásticas e alterações em vias relacionadas ao metabolismo e à diferenciação celular. Estudos identificaram participação de mediadores como PPARG, VEGFA, BGLAP e IL-6, além de uma assinatura gênica associada à diferenciação e à regeneração de adipócitos após a utilização do PLLA (TOLENTINO *et al.*, 2026; WAIBEL *et al.*, 2024).

O uso combinado de diferentes bioestimuladores também tem sido investigado. Evidências histomorfométricas preliminares sugerem que a associação entre PLLA e CaHA pode produzir maior compactação das fibras colágenas e aumento mais expressivo da matriz extracelular quando comparada à utilização isolada desses agentes. Contudo, esses resultados foram obtidos em estudo piloto conduzido em tecido abdominal, não podendo ser diretamente extrapolados para a região facial. Dessa forma, ainda são necessários ensaios clínicos controlados que avaliem a efetividade, a segurança, a sequência de aplicação e os intervalos adequados entre os produtos (GONÇALVES *et al.*, 2026).

De maneira geral, o PLLA e a CaHA apresentam perfil de segurança favorável, com predominância de eventos adversos locais e transitórios, como dor, edema, eritema, equimose e formação de nódulos. Contudo, complicações menos frequentes e potencialmente graves, incluindo

infecção, reações inflamatórias persistentes, necrose cutânea e comprometimento vascular, também são descritas. A ocorrência desses eventos reforça a importância do conhecimento anatômico, da seleção adequada dos pacientes, da escolha correta do plano de aplicação e do domínio técnico do profissional (FERREIRA *et al.*, 2026; LIU *et al.*, 2025; MYERS *et al.*, 2026).

Apesar da crescente utilização desses agentes, a literatura ainda apresenta importantes limitações. Os estudos diferem quanto às formulações, diluições, volumes aplicados, número de sessões, regiões anatômicas, períodos de acompanhamento e instrumentos utilizados para mensuração dos resultados. Também permanecem lacunas relacionadas à comparação direta entre PLLA e CaHA, à padronização dos protocolos, à duração dos efeitos e à frequência real dos eventos adversos.

Diante disso, torna-se relevante reunir e analisar criticamente as evidências científicas recentes sobre os mecanismos de neocolagênese, as aplicações clínicas, a eficácia, a durabilidade, a segurança e as perspectivas regenerativas do PLLA e da CaHA no rejuvenescimento facial. Essa síntese poderá contribuir para uma prática estética mais individualizada, segura e fundamentada em evidências, além de auxiliar na identificação das limitações atuais e das prioridades para futuras pesquisas.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de reunir e sintetizar as evidências científicas relacionadas aos mecanismos de neocolagênese, às aplicações clínicas, à eficácia, à segurança e às perspectivas regenerativas dos bioestimuladores faciais, com ênfase no ácido poli-L-láctico (PLLA) e na hidroxiapatita de cálcio (CaHA).

A revisão integrativa foi escolhida por permitir a inclusão de diferentes delineamentos metodológicos, como ensaios clínicos, estudos observacionais, pesquisas histológicas e moleculares, revisões sistemáticas, meta-análises e revisões narrativas, possibilitando uma compreensão ampla do tema.

2.2 QUESTÃO NORTEADORA

A revisão foi conduzida a partir da seguinte questão norteadora:

Quais evidências científicas publicadas entre 2021 e 2026 descrevem os mecanismos de neocolagênese, as aplicações clínicas, a eficácia, a durabilidade, a segurança e as perspectivas regenerativas do PLLA e da CaHA no rejuvenescimento facial?

2.3 FONTES DE INFORMAÇÃO E PERÍODO DA BUSCA

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram consideradas publicações divulgadas entre janeiro de 2021 e junho de 2026, nos idiomas português, inglês ou espanhol. O recorte temporal foi definido com o propósito de reunir evidências recentes sobre a evolução dos bioestimuladores faciais e suas aplicações na medicina estética.

2.4 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

As estratégias foram elaboradas a partir de descritores controlados e termos livres relacionados ao PLLA, à CaHA, ao rejuvenescimento facial, à neocolagênese e ao remodelamento dérmico. Os termos foram combinados pelos operadores booleanos AND e OR, com adaptações conforme as características de cada base.

Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos que atenderam aos seguintes critérios:

- publicação entre janeiro de 2021 e junho de 2026;
- texto em português, inglês ou espanhol;
- disponibilidade do texto completo;
- abordagem do PLLA ou da CaHA no contexto da medicina estética;
- investigação de aplicações faciais ou de mecanismos diretamente relacionados à bioestimulação dérmica;
- apresentação de dados sobre mecanismos de ação, neocolagênese, eficácia clínica, durabilidade, segurança, eventos adversos ou perspectivas regenerativas;
- ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos histológicos, histomorfométricos ou moleculares, revisões sistemáticas, meta-análises e revisões narrativas com contribuição relevante para o tema.

2.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- registros duplicados;
- artigos publicados fora do período estabelecido;
- protocolos de estudos sem resultados;
- cartas ao editor, editoriais, comentários e resumos de congressos;
- estudos exclusivamente animais;
- publicações relacionadas exclusivamente à odontologia ou à regeneração óssea;
- estudos sobre fios de sustentação ou suturas de PLLA;
- estudos exclusivamente corporais sem relação com a bioestimulação facial;
- trabalhos que não apresentaram dados específicos sobre PLLA ou CaHA;
- publicações sem relação com rejuvenescimento facial, neocolagênese ou remodelamento dérmico.

2.6 SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Após a realização das buscas, os registros foram avaliados inicialmente pela leitura dos títulos e resumos. Em seguida, as publicações potencialmente relevantes foram analisadas na íntegra, considerando os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

Foram priorizados artigos com relação direta com os objetivos do estudo e que apresentaram informações sobre mecanismos biológicos, resultados clínicos, duração dos efeitos, técnicas de aplicação, satisfação dos pacientes ou eventos adversos.

Ao final do processo de seleção, 21 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e compuseram a amostra da revisão integrativa. Além desses, duas publicações foram utilizadas exclusivamente como referências complementares: o protocolo de Honnef *et al.* (2026), empregado para contextualização da investigação dos eventos adversos, e a revisão de Kyriazidis *et al.* (2024), utilizada para comparação contextual do perfil de segurança com os preenchedores de ácido hialurônico.

2.7 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os dados foram organizados em uma planilha padronizada contendo:

- autor e ano de publicação;

- país de realização;
- delineamento do estudo;
- características da amostra ou modelo experimental;
- bioestimulador avaliado;
- técnica ou região de aplicação;
- período de acompanhamento;
- mecanismos biológicos investigados;
- desfechos clínicos;
- duração dos resultados;
- satisfação dos pacientes;
- eventos adversos;
- principais achados;
- limitações apresentadas pelos autores.

2.8 ANÁLISE E SÍNTESE DOS DADOS

Os dados foram analisados de forma descritiva e qualitativa. Em razão da heterogeneidade dos delineamentos, técnicas de aplicação, períodos de acompanhamento e desfechos avaliados, não foi realizada meta-análise própria.

Os resultados foram organizados nos seguintes eixos temáticos:

1. mecanismos de neocolagênese e remodelamento dérmico;
2. aplicações clínicas do PLLA e da CaHA;
3. eficácia e durabilidade dos efeitos;
4. uso combinado dos bioestimuladores;
5. perfil de segurança e eventos adversos;
6. perspectivas relacionadas à estética regenerativa;
7. limitações e lacunas das evidências disponíveis.

Os estudos primários e secundários foram apresentados separadamente sempre que necessário, evitando que resultados provenientes de revisões fossem interpretados como observações clínicas independentes.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar, com base nas evidências científicas disponíveis, os mecanismos biológicos de neocolagênese induzidos pelos principais bioestimuladores faciais, suas aplicações clínicas na medicina estética e suas perspectivas no contexto da medicina regenerativa.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

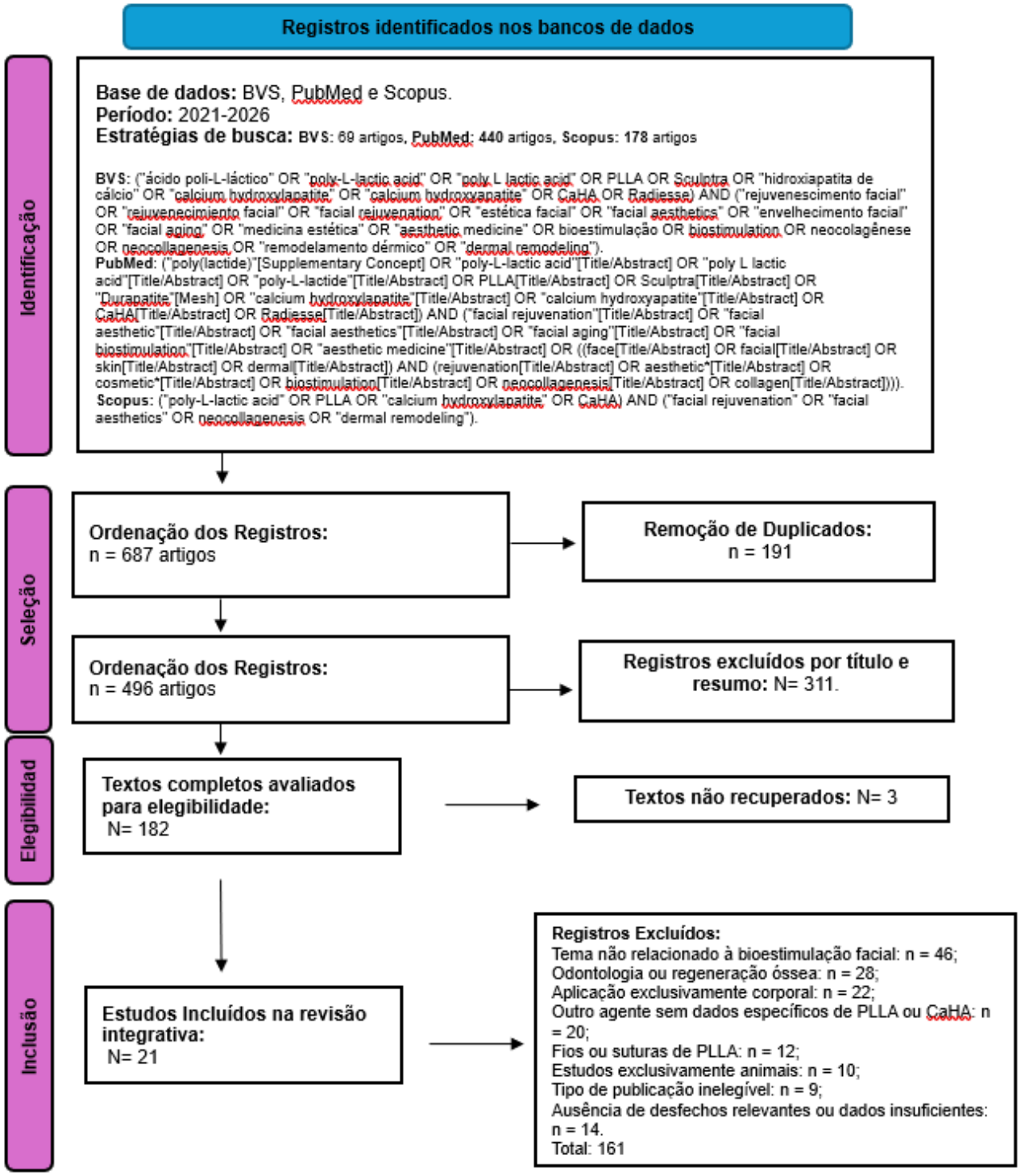
- Descrever os mecanismos de neocolagênese induzidos pelos principais bioestimuladores faciais.
- Comparar a eficácia, a durabilidade e as características clínicas do ácido poli-L-láctico e da hidroxiapatita de cálcio.
- Identificar as principais indicações, técnicas de aplicação e critérios de seleção dos pacientes.
- Avaliar o perfil de segurança e os principais eventos adversos relacionados ao uso desses materiais.
- Analisar o uso combinado dos bioestimuladores com outras terapias estéticas.
- Discutir suas perspectivas na medicina regenerativa e no rejuvenescimento facial.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

As buscas realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde identificaram 687 registros, sendo 440 provenientes do PubMed/MEDLINE, 178 da Scopus e 69 da BVS. Após a remoção de 191 duplicatas, 496 registros foram submetidos à triagem por títulos e resumos, dos quais 311 foram excluídos. Foram buscadas 185 publicações para leitura integral, sendo três não recuperadas. Das 182 publicações avaliadas na íntegra, 161 foram excluídas por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Ao final, 21 estudos compuseram a amostra da revisão integrativa, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA 2020 do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão das publicações.



Fonte: elaborado pelos autores (2026).

Tabela 1. Caracterização dos 21 estudos incluídos na revisão integrativa.

Autor/ano	*Delineamento*	*Amostra ou modelo*	*Agente e contexto*	*Seguimento*	*Principais resultados*	*Limitações e função no trabalho*
Arruda et al., 2024	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e com análise histológica	10 mulheres saudáveis	PLLA versus solução salina; três sessões faciais com intervalo de quatro semanas	18 semanas após o tratamento	O PLLA melhorou rugas, textura, eritema, poros e avaliação estética. A histologia demonstrou maior remodelamento, angiogênese e menor fragmentação das fibras elásticas. Não ocorreram eventos adversos relacionados ao tratamento.	Amostra reduzida, estudo unicêntrico e seguimento relativamente curto. Evidência clínica e histológica primária.
Arruda et al., 2026	Estudo prospectivo, unicêntrico e aberto	Número não informado no resumo consultado	PLLA aplicado em dois planos para perda de volume temporal	Avaliações nas semanas 4, 8, 12 e 16	Houve aumento significativo do volume temporal e melhora da elasticidade a partir da oitava semana. Os eventos adversos foram mínimos e autolimitados.	Ausência de grupo comparador, amostra não especificada no resumo e curto acompanhamento. Evidência clínica primária sobre técnica temporal.
DeVries et al., 2026	Revisão narrativa	Literatura publicada	HA, CaHA, PLLA, PCL, gordura autóloga e PMMA; indicações e técnicas faciais	Não se aplica	CaHA, PLLA e PCL associaram efeitos volumétricos e bioestimuladores. A revisão destacou seleção individualizada, aplicação em camadas e conhecimento anatômico para redução das complicações.	Não apresenta busca sistemática nem estimativa quantitativa. Apoio para aplicações clínicas, técnicas e segurança.
Durkin et al., 2021	Estudo prospectivo, comparativo e unicêntrico	17 pacientes	3 mL de CaHA com lidocaína versus HA VYC-20L no terço médio facial	Dias 1, 7, 30, 90, 180 e 365	A CaHA apresentou maior proporção de pacientes "muito melhorados" nos dias 90, 180 e 360, além de maior durabilidade e melhor relação custo-resultado.	Amostra pequena, estudo unicêntrico e ausência de cegamento integral. Evidência clínica comparativa sobre CaHA.
Ferreira et al., 2026	Revisão sistemática	14 estudos	PLLA e CaHA em tratamentos estéticos faciais	Variável; até 25 meses para PLLA	Ambos melhoraram elasticidade, rugas e volume facial. Os efeitos do PLLA permaneceram por até 25 meses e os da CaHA por 12 a 18 meses. Predominaram dor e edema; houve um caso de necrose por compressão com CaHA.	Heterogeneidade entre produtos, técnicas e desfechos. Síntese central de eficácia, duração e segurança.
Fisher et al., 2024	Revisão sistemática	45 artigos incluídos após triagem de 464 registros	PRP, PRF, PLLA e CaHA no rejuvenescimento facial	Variável	Os bioestimuladores apresentaram potencial como alternativas ou adjuvantes às técnicas convencionais, induzindo alterações fisiológicas relacionadas ao envelhecimento facial.	Inclusão de diferentes classes de tratamento e escassez de dados clínicos quantificáveis. Contextualização ampla dos bioestimuladores.
Gonçalves et al., 2026	Estudo piloto histomorfométrico	Tecidos tratados e não tratados de pacientes submetidos à	PLLA, CaHA e associação PLLA + CaHA	60 e 120 dias	O uso isolado aumentou os feixes de colágeno e reduziu espaços intersticiais. A	Estudo piloto, amostra pequena e tecido abdominal, sem avaliação clínica facial

		abdominoplastia; número não informado no resumo acessível			combinação produziu maior compactação e aumento expressivo da matriz extracelular, especialmente nos primeiros 60 dias.	direta. Evidência histológica preliminar da combinação.
Haddad et al., 2022	Revisão narrativa	Literatura disponível	PLLA, CaHA, PCL e ácido hialurônico	Não se aplica	Diferentes preenchedores podem induzir neocolagênese por resposta controlada a corpo estranho, embora com intensidades e mecanismos distintos.	Revisão breve, sem busca sistemática e com poucos estudos comparativos diretos. Fundamentação do conceito de espectro bioestimulatório.
Haykal et al., 2025	Revisão narrativa temática	Literatura da última década	PLLA em aplicações faciais e corporais	Não se aplica	O PLLA foi associado à polarização de macrófagos M2, sinalização por TGF-β1, ativação de fibroblastos, produção de matriz extracelular e possíveis efeitos sobre o tecido adiposo.	Não apresenta síntese quantitativa ou comparação controlada. Apoio aos mecanismos e às perspectivas regenerativas.
Hong e Park, 2025	Estudo prospectivo, unicêntrico e de braço único	15 participantes com deficiência volumétrica moderada do terço médio	CaHA para volumização e melhora da qualidade cutânea	2, 4 e 24 semanas	Houve melhora sustentada do volume, hidratação, função de barreira e elasticidade. A satisfação permaneceu elevada durante o acompanhamento.	Amostra reduzida, ausência de grupo comparador e seguimento de 24 semanas. Evidência clínica primária sobre ação volumizadora e cutânea da CaHA.
Huang, Ma e Guo, 2026	Revisão narrativa	Literatura publicada até 2025	CaHA isolada e formulações compostas com ácido hialurônico	Não se aplica	A CaHA promove sustentação imediata e estímulo fibroblástico, com produção de colágeno e melhora prolongada da qualidade, do volume e do contorno facial.	Ausência de síntese quantitativa e possibilidade de heterogeneidade entre formulações. Apoio para mecanismos e aplicações da CaHA.
Liu et al., 2025	Revisão integrativa	Estudos publicados entre 1999 e 2024; quantidade não informada	HA, PCL, CaHA, PLLA e outros preenchedores faciais	Não se aplica	Descreveu mecanismos, indicações, duração, técnicas e complicações. Destacou oclusão vascular, nódulos, necrose e comprometimento visual como eventos graves possíveis.	Escopo amplo, ausência do número de estudos incluídos e heterogeneidade dos materiais. Apoio para aplicações e estratégias de segurança.
Myers et al., 2026	Estudo descritivo de farmacovigilância	146 notificações únicas, totalizando 222 eventos	PLLA; banco de dados MAUDE/FDA entre 2020 e 2025	Período das notificações de cinco anos	Nódulos ou irregularidades representaram 38,7%; hipersensibilidade, 12,2%; infecção, 11,3%; e edema/enduração, 9,9%. Eventos vasculares graves corresponderam a 5,4%.	Subnotificação, ausência do denominador total de procedimentos e informações incompletas sobre técnica e diluição. Evidência de segurança pós-comercialização.
Petrone et al., 2025	Estudo clínico prospectivo de braço único	32 pacientes de 35 a 59 anos	CaHA diluída, produto STIIM, para rejuvenescimento facial	120 e 360 dias	Aos 120 dias, 85% relataram melhora e a ultrassonografia mostrou aumento de 51% da espessura dérmica na subamostra. Aos 360 dias, 75% ainda referiam benefícios.	Ausência de grupo controle, amostra reduzida e possíveis conflitos de interesse relacionados ao produto. Evidência clínica sobre CaHA diluída.

					Não houve eventos adversos graves.	
Ponzo et al., 2026	Ensaio clínico prospectivo, controlado, *split-face* e cego para avaliadores	95 pacientes	Três sessões de PLLA em uma hemiface versus solução salina na outra	12 meses	Houve melhora significativa das rugas e do volume em todas as subunidades avaliadas; 82,1% melhoraram pelo menos um grau. Não ocorreram granulomas, nódulos tardios ou eventos vasculares.	Avaliou uma formulação específica de PLLA; resultados podem não ser generalizáveis a todas as apresentações. Evidência clínica controlada robusta. (PubMed)
Ramirez, Scherz e Leprince, 2024	Estudo piloto prospectivo	12 mulheres	Ultrassom microfocado superficial seguido de CaHA diluída 1:1 na face inferior	24 semanas	Houve redução significativa da profundidade das rugas e da irregularidade cutânea. Todos os participantes estavam satisfeitos ou muito satisfeitos a partir da 12ª semana. Não ocorreram eventos inesperados.	Amostra pequena, ausência de controle e associação de duas intervenções, impedindo isolar o efeito da CaHA. Evidência sobre terapia combinada.
Signori et al., 2024	Revisão sistemática	11 ensaios clínicos randomizados selecionados entre 1.467 registros	PLLA no envelhecimento facial e na lipoatrofia	Até 25 meses	Foram observadas melhora da espessura, elasticidade, qualidade cutânea, lipoatrofia e satisfação. Os eventos adversos foram leves ou moderados, incluindo equimoses, hematomas, edema e nódulos.	Cinco dos 11 estudos apresentaram alto risco de viés; a qualidade global da evidência foi considerada baixa. Síntese específica sobre PLLA.
Smith et al., 2025	Revisão sistemática e meta-análise	25 estudos observacionais incluídos após triagem de 197 artigos	PLLA, CaHA e PCL	Variável	A satisfação agrupada foi de 91%. Os eventos agrupados incluíram dor em 92%, equimose em 22%, edema em 5%, eritema em 16% e nódulos em 5%.	Heterogeneidade estatística elevada, com I^2 superior a 85% em diversos desfechos, e inclusão de diferentes agentes e regiões. Síntese quantitativa de eficácia, satisfação e segurança.
Tolentino et al., 2026	Estudo experimental *in vitro*, análise de expressão gênica e modelagem molecular	Fibroblastos e células epiteliais; análise de 14 genes	CaHA, PLLA e PCL	Não se aplica	A CaHA interagiu com PPARG e VEGFA; o PLLA aumentou VEGFA em fibroblastos e reduziu a migração celular nos ensaios de *scratch*. Cada agente apresentou resposta molecular distinta.	Modelo experimental sem avaliação clínica; os resultados não permitem inferir diretamente eficácia ou duração em pacientes. Evidência mecanística.
Waibel et al., 2024	Estudo randomizado molecular, com análise comparativa de RNA	21 participantes	PLLA versus CaHA em rugas dos sulcos nasolabiais	Estudo de 13 semanas; biópsias no início e no dia 90	O PLLA apresentou assinatura gênica associada à diferenciação e regeneração de adipócitos, não observada com a CaHA, sugerindo mecanismo regenerativo adicional.	Amostra pequena, desfecho molecular intermediário e possível influência industrial. Evidência translacional sobre mecanismos distintos.

Zhang et al., 2025	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado e cego para avaliadores	331 participantes	PLLA versus ácido hialurônico para perda de volume do terço médio	1, 6 e 12 meses	O PLLA apresentou resposta de 90,57%, contra 51,01% com HA. Aos 12 meses, manteve melhores resultados em volume, GAIS e satisfação. As reações locais foram discretamente mais frequentes, mas desapareceram em um a três dias.	Avaliou formulação específica e população predominantemente chinesa. Evidência clínica comparativa de maior porte.

Fonte: Fonte autoral, 2026.

4.2 EFICÁCIA CLÍNICA E DURABILIDADE DOS EFEITOS

As evidências clínicas primárias reforçaram os resultados favoráveis do PLLA na correção da perda volumétrica facial. Em ensaio multicêntrico, randomizado e controlado com 331 participantes, Zhang *et al.* (2025) compararam o PLLA ao ácido hialurônico na correção da perda de volume e dos defeitos de contorno do terço médio. A taxa de resposta pela escala de volume facial foi de 90,57% no grupo PLLA e de 51,01% no grupo tratado com ácido hialurônico, correspondendo a uma diferença de 39,56 pontos percentuais. O PLLA também apresentou resultados superiores nas avaliações realizadas por investigadores aos seis meses.

Ponzo *et al.* (2026) avaliaram 95 pacientes em um estudo prospectivo, controlado, split-face e cego para o avaliador. Foram realizadas três sessões de PLLA em uma hemiface e aplicação de solução salina na hemiface contralateral. Após 12 meses, 82,1% dos participantes apresentaram melhora de pelo menos um grau na escala de gravidade das rugas do lado tratado, acompanhada por melhora volumétrica tridimensional e elevada satisfação. Não foram observados granulomas ou nódulos de início tardio.

Na região temporal, Arruda *et al.* (2026) identificaram aumento significativo do volume e melhora da elasticidade cutânea a partir da oitava semana após aplicações seriadas de PLLA em dois planos anatômicos. Os eventos adversos foram mínimos, autolimitados e relacionados principalmente ao local da aplicação.

Os estudos com CaHA também demonstraram efeitos clínicos favoráveis e sustentados. Em acompanhamento de 32 pacientes submetidos à aplicação facial de CaHA diluída, Petrone *et al.* (2025) observaram melhora estética em 85% dos participantes aos 120 dias. A ultrassonografia demonstrou aumento de 51% da espessura dérmica na amostra avaliada, e 75% dos pacientes ainda relataram benefícios após 360 dias. Não foram registrados eventos adversos graves.

Hong e Park (2025) avaliaram 15 participantes tratados com CaHA no terço médio da face. Houve redução significativa da deficiência volumétrica nas semanas 2, 4 e 24, associada à melhora da hidratação, da elasticidade e da função de barreira cutânea. A perda transepidérmica de água diminuiu nas semanas 4 e 24, enquanto os parâmetros de elasticidade permaneceram superiores aos valores basais ao final do acompanhamento.

Em estudo prospectivo comparativo, Durkin *et al.* (2021) observaram maior durabilidade da CaHA em relação ao ácido hialurônico VYC-20L no tratamento do terço médio da face. Aos 360 dias, 89% dos pacientes tratados com CaHA foram classificados como "muito melhorados", em comparação com 37,5% daqueles que receberam o preenchedor de ácido hialurônico.

4.3 MECANISMOS DE NEOCOLAGÊNESE E REMODELAMENTO DÉRMICO

Além das evidências moleculares já identificadas, estudos clínicos com análise histológica forneceram suporte direto para a ação bioestimuladora do PLLA. Arruda *et al.* (2024) avaliaram dez mulheres em um estudo randomizado e controlado por solução salina. Após três sessões e acompanhamento de 18 semanas, o grupo tratado com PLLA apresentou melhora significativa das rugas, do eritema, do tamanho dos poros e da textura cutânea.

A análise histológica demonstrou maior remodelamento tecidual, aumento da angiogênese e redução da fragmentação das fibras elásticas nas áreas tratadas com PLLA. Esses achados indicaram que a melhora clínica não decorreu apenas da reposição volumétrica, mas também de alterações estruturais e vasculares no tecido. Não foram registrados eventos adversos relacionados ao tratamento.

Os achados clínicos relacionados à CaHA também demonstraram atuação além do suporte estrutural. No estudo de Hong e Park (2025), a melhora objetiva da elasticidade, da hidratação e da perda transepidérmica de água foi mantida por 24 semanas, indicando alterações funcionais da pele associadas à aplicação do material. Entretanto, como o estudo incluiu apenas 15 participantes, seus resultados necessitam de confirmação em amostras maiores.

4.4 APLICAÇÕES CLÍNICAS E TÉCNICAS DE UTILIZAÇÃO

Os estudos primários ampliaram as indicações clínicas documentadas para o PLLA. Zhang *et al.* (2025) investigaram sua utilização na correção da perda volumétrica e dos defeitos de contorno do terço médio da face, enquanto Ponzo *et al.* (2026) avaliaram aplicações padronizadas nas regiões

malar, zigomática e mandibular. Arruda *et al.* (2026) demonstraram resultados favoráveis na região temporal por meio de técnica em dois planos.

Para a CaHA, as aplicações incluíram volumização do terço médio, melhora da qualidade cutânea e tratamento da flacidez da face inferior. Hong e Park (2025) demonstraram ação simultaneamente volumizadora e bioestimuladora, enquanto Petrone *et al.* (2025) utilizaram formulação diluída com acompanhamento ultrassonográfico da espessura dérmica.

Ramirez, Scherz e Leprince (2024) avaliaram o tratamento combinado com ultrassom microfocado superficial e CaHA diluída em uma única sessão. Os 12 participantes apresentaram redução significativa da profundidade das rugas e das irregularidades da pele da face inferior ao longo de 24 semanas. A partir da 12ª semana, todos foram classificados como satisfeitos ou muito satisfeitos, sem eventos adversos inesperados.

Esses resultados demonstraram que a escolha da técnica variou conforme o objetivo clínico. Formulações menos diluídas foram direcionadas à reposição volumétrica e ao contorno, enquanto as formulações diluídas ou hiperdiluídas foram empregadas predominantemente para melhorar flacidez, elasticidade e qualidade cutânea.

5 DISCUSSÃO

Os achados desta revisão demonstram que o ácido poli-L-láctico (PLLA) e a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) ocupam posição relevante entre os procedimentos minimamente invasivos destinados ao rejuvenescimento facial. De maneira geral, os estudos analisados evidenciaram melhora da qualidade cutânea, da elasticidade, da espessura dérmica, das rugas, do volume e do contorno facial. Entretanto, PLLA e CaHA apresentam propriedades físico-químicas, mecanismos biológicos, formas de utilização e tempos de resposta distintos, o que impede que sejam compreendidos como produtos equivalentes ou diretamente intercambiáveis.

A revisão sistemática de Fisher *et al.* (2024) demonstrou que os bioestimuladores têm sido progressivamente incorporados à prática estética como alternativas ou adjuvantes aos preenchedores convencionais. DeVries *et al.* (2026) e Liu *et al.* (2025) também destacaram que a escolha do produto deve considerar o padrão de envelhecimento, a espessura cutânea, a perda volumétrica, a região anatômica, o resultado pretendido e o perfil de segurança. Assim, a decisão terapêutica não deve se basear exclusivamente na duração esperada do produto, mas na correspondência entre suas características e as necessidades clínicas do paciente.

5.1 MECANISMOS DE NEOCOLAGÊNESE E REMODELAMENTO TECIDUAL

A atuação do PLLA e da CaHA está relacionada à indução de uma resposta tecidual controlada, seguida de ativação fibroblástica, produção de colágeno e reorganização da matriz extracelular. Essa resposta permite que os efeitos clínicos ocorram de forma progressiva, diferenciando esses materiais dos preenchedores cuja ação é predominantemente volumétrica e imediata.

O PLLA é constituído por partículas biodegradáveis que desencadeiam uma resposta inflamatória subclínica, com recrutamento de células do sistema imune, modulação de macrófagos, liberação de mediadores e ativação dos fibroblastos. Haykal *et al.* (2025) descreveram que esse processo pode envolver polarização macrofágica, sinalização por TGF-β1 e deposição gradual de componentes da matriz extracelular. A resposta não se restringe, portanto, ao preenchimento mecânico do espaço tratado, sendo dependente da interação biológica entre as partículas e o tecido receptor.

As evidências histológicas de Arruda *et al.* (2024) reforçaram esse mecanismo. Após o tratamento com PLLA, foram identificados maior remodelamento tecidual, aumento da angiogênese e redução da fragmentação das fibras elásticas, acompanhados de melhora clínica das rugas, da textura e de outros parâmetros cutâneos. Esses achados demonstram que a resposta ao PLLA envolve alterações estruturais além da produção isolada de colágeno.

Em nível molecular, Tolentino *et al.* (2026) identificaram a participação de mediadores como PPARG, VEGFA, BGLAP e IL-6 na resposta celular aos bioestimuladores. A expressão diferenciada desses mediadores sugere que os efeitos do PLLA e da CaHA podem envolver vias relacionadas à angiogênese, ao metabolismo celular, à modulação inflamatória e à diferenciação tecidual. Entretanto, como esses resultados derivaram de modelos experimentais, sua relação direta com os desfechos clínicos e com a duração dos tratamentos ainda precisa ser esclarecida.

Waibel *et al.* (2024), por meio de análise comparativa de sequenciamento de RNA, identificaram após a aplicação de PLLA uma assinatura gênica associada à diferenciação e à regeneração de adipócitos, não observada com a CaHA. Esse resultado amplia a compreensão do mecanismo do PLLA e sugere uma possível influência sobre o tecido adiposo, além da neocolagênese. Contudo, a presença de alterações moleculares não permite afirmar, isoladamente, que ocorra regeneração completa do tecido facial ou que esse mecanismo determine superioridade clínica do PLLA.

A CaHA, por sua vez, combina efeito estrutural inicial e bioestimulação progressiva. Suas microesferas, suspensas em um gel carreador, proporcionam suporte mecânico logo após a aplicação. Com a reabsorção do gel, as partículas permanecem temporariamente como estrutura de sustentação para a atividade fibroblástica e para a deposição de componentes da matriz extracelular. Huang, Ma e Guo (2026) destacaram que essa característica permite empregar a CaHA tanto na reposição volumétrica e definição de contornos quanto em protocolos diluídos, direcionados à flacidez e à qualidade cutânea.

Haddad *et al.* (2022) demonstraram que a neocolagênese não constitui uma propriedade absolutamente exclusiva do PLLA e da CaHA. Materiais como policaprolactona e determinadas formulações de ácido hialurônico também podem induzir algum grau de resposta fibroblástica. No entanto, PLLA e CaHA apresentam atuação mais diretamente relacionada ao remodelamento dérmico, enquanto o ácido hialurônico permanece predominantemente associado à hidratação e à reposição volumétrica.

Dessa forma, os resultados sustentam a compreensão da bioestimulação como um espectro de efeitos volumétricos, mecânicos e biológicos. Os diferentes materiais podem apresentar essas ações em proporções variadas, e não como categorias totalmente separadas.

5.2 EFICÁCIA CLÍNICA E DURABILIDADE

Os estudos incluídos demonstraram resultados favoráveis do PLLA e da CaHA, embora a magnitude e a duração dos efeitos tenham variado entre as pesquisas. Na revisão sistemática de Ferreira *et al.* (2026), os dois agentes promoveram melhora da elasticidade, das rugas e do volume facial. Os efeitos relacionados ao PLLA foram descritos por até 25 meses, enquanto a CaHA apresentou resultados mantidos entre 12 e 18 meses.

Em relação especificamente ao PLLA, Signori *et al.* (2024) identificaram melhora da espessura dérmica, da elasticidade, da qualidade cutânea e das avaliações estéticas. Entretanto, parte dos estudos incluídos apresentou risco elevado de viés, o que reduz a certeza das estimativas de duração e eficácia. Assim, a manutenção dos resultados por até 25 meses deve ser compreendida como o maior período observado em determinadas pesquisas, e não como duração garantida para todos os pacientes.

As evidências clínicas primárias acrescentadas à revisão reforçaram os resultados favoráveis. Zhang *et al.* (2025), em ensaio multicêntrico randomizado com 331 participantes, observaram taxa de resposta de 90,57% no grupo tratado com PLLA, em comparação com 51,01% entre os pacientes que

receberam ácido hialurônico para correção da perda volumétrica do terço médio facial. O PLLA também apresentou manutenção dos resultados ao longo do acompanhamento, demonstrando potencial para correção volumétrica progressiva e duradoura.

Apesar da superioridade encontrada nesse estudo, o resultado não deve ser generalizado para todas as formulações ou situações clínicas. Foram comparados produtos específicos, com protocolos definidos e população predominantemente chinesa. Além disso, ácido hialurônico e PLLA possuem mecanismos e padrões temporais de resposta diferentes, de modo que uma avaliação realizada em determinado momento pode favorecer o produto cuja ação seja mais compatível com aquele período.

Ponzo *et al.* (2026) também demonstraram resultados clínicos favoráveis em estudo prospectivo, controlado e do tipo *split-face*, no qual uma hemiface recebeu PLLA e a outra solução salina. Após 12 meses, 82,1% dos pacientes apresentaram melhora de pelo menos um grau nas rugas do lado tratado, acompanhada de aumento volumétrico e elevada satisfação. O delineamento *split-face* constitui um aspecto metodológico relevante, pois reduz a influência de diferenças individuais relacionadas ao envelhecimento e à qualidade cutânea.

Na região temporal, Arruda *et al.* (2026) observaram melhora volumétrica e aumento da elasticidade após a utilização do PLLA em diferentes planos anatômicos. Os resultados começaram a se tornar mais evidentes a partir da oitava semana, comportamento compatível com o mecanismo gradual do produto. Esse padrão deve ser explicado ao paciente antes do tratamento, uma vez que o PLLA não proporciona necessariamente a mesma percepção de correção imediata observada com alguns preenchedores.

Os resultados relativos à CaHA também demonstraram eficácia clínica. Petrone *et al.* (2025), em estudo com 32 pacientes, identificaram melhora estética em 85% dos participantes aos 120 dias. A avaliação ultrassonográfica demonstrou aumento da espessura dérmica na amostra analisada, e 75% dos pacientes ainda relatavam benefícios após 360 dias. Esses achados relacionam a percepção clínica a uma modificação estrutural mensurável, embora a ausência de grupo controle limite a atribuição exclusiva dos resultados à intervenção.

Hong e Park (2025) observaram que a CaHA promoveu melhora do volume do terço médio, da elasticidade, da hidratação e da função de barreira da pele. Os resultados demonstram que sua ação não se restringe à sustentação mecânica, podendo incluir melhora de propriedades funcionais cutâneas. Entretanto, a pequena amostra e o acompanhamento de 24 semanas restringem a generalização dos resultados.

Durkin *et al.* (2021) compararam a CaHA com o ácido hialurônico VYC-20L no rejuvenescimento do terço médio facial. Aos 360 dias, 89% dos pacientes tratados com CaHA foram classificados como muito melhorados, em comparação com 37,5% dos que receberam ácido hialurônico. Apesar de sugerir maior durabilidade da CaHA no protocolo estudado, a amostra foi pequena, e os resultados não devem ser interpretados como superioridade universal sobre todos os preenchedores de ácido hialurônico.

A meta-análise de Smith *et al.* (2025), que reuniu pesquisas sobre PLLA, CaHA e policaprolactona, estimou satisfação agrupada de 91%. Esse resultado demonstra percepção predominantemente positiva dos pacientes, mas deve ser interpretado considerando a elevada heterogeneidade dos produtos, das regiões tratadas, dos instrumentos de avaliação e dos períodos de acompanhamento. Além disso, satisfação constitui desfecho subjetivo, influenciado pelas expectativas, pelo número de sessões, pelo custo, pelo grau de correção e pela relação entre profissional e paciente.

Portanto, as evidências indicam que PLLA e CaHA podem promover resultados clínicos relevantes e duradouros. Entretanto, ainda não é possível afirmar a superioridade de um sobre o outro, pois não foram identificados ensaios clínicos amplos que comparassem diretamente ambos os produtos utilizando a mesma população, técnica, região facial e período de avaliação.

5.3 APLICAÇÕES CLÍNICAS E INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO

As diferenças entre PLLA e CaHA influenciam diretamente suas aplicações clínicas. O PLLA apresenta ação gradual e difusa, sendo particularmente utilizado em pacientes com perda volumétrica, redução da espessura dérmica e flacidez distribuída. Os estudos analisaram sua utilização no terço médio, na região temporal, nas áreas malares, zigomáticas e mandibulares, com resultados dependentes da correta reconstituição, do plano anatômico e da distribuição uniforme das partículas.

DeVries *et al.* (2026) destacaram que a aplicação dos bioestimuladores deve respeitar as características anatômicas de cada região e ser adaptada à espessura cutânea e ao objetivo terapêutico. A utilização de um mesmo volume ou técnica em diferentes pacientes pode produzir respostas distintas, uma vez que o envelhecimento facial envolve alterações variáveis na pele, nos compartimentos adiposos, nos ligamentos e no esqueleto facial.

A CaHA apresenta maior versatilidade quanto à concentração utilizada. Em formulações não diluídas ou pouco diluídas, pode proporcionar projeção, sustentação e definição de contornos. Quando diluída ou hiperdiluída, é direcionada principalmente à melhora da flacidez e da qualidade da pele,

com menor intenção volumizadora. Huang, Ma e Guo (2026) e Liu *et al.* (2025) ressaltaram que a diluição, o plano de aplicação e a região tratada modificam substancialmente o comportamento clínico do produto.

Ramirez, Scherz e Leprince (2024) avaliaram a associação entre ultrassom microfocado e CaHA diluída para tratamento da face inferior. Os participantes apresentaram melhora das rugas e das irregularidades cutâneas, além de elevada satisfação. Entretanto, como as duas intervenções foram realizadas no mesmo protocolo e não houve grupo controle, não é possível determinar qual parcela do benefício decorreu da CaHA, do ultrassom ou da interação entre as técnicas.

Esse resultado evidencia uma tendência da medicina estética contemporânea: a utilização de tratamentos combinados para abordar simultaneamente diferentes componentes do envelhecimento. Contudo, protocolos associados devem ser avaliados com cautela, pois a adição de intervenções pode aumentar custos, desconforto e possibilidade de complicações, sem que exista necessariamente comprovação de superioridade em relação aos tratamentos isolados.

A individualização do tratamento deve considerar o grau de flacidez, a distribuição da perda volumétrica, a espessura da pele, a região anatômica, as expectativas, o tempo disponível para aparecimento dos resultados e a disposição do paciente para realizar sessões seriadas. O alinhamento de expectativas é particularmente relevante com o PLLA, devido à resposta progressiva, e com a CaHA, em razão das diferentes possibilidades de concentração e efeito clínico.

5.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE PLLA E CaHA

O estudo histomorfométrico de Gonçalves *et al.* (2026) demonstrou que a associação entre PLLA e CaHA produziu maior compactação das fibras colágenas e aumento mais expressivo do conteúdo da matriz extracelular do que o uso isolado. O conteúdo matricial aumentou em até 1.000% nos primeiros 60 dias, seguido de progressão mais discreta até 120 dias.

Esse resultado sugere potencial complementaridade entre os agentes, uma vez que o PLLA e a CaHA desencadeiam respostas celulares e estruturais parcialmente distintas. Entretanto, o achado não é suficiente para estabelecer superioridade clínica da combinação. O estudo apresentou caráter piloto, amostra reduzida e foi conduzido em tecido abdominal de pacientes submetidos à abdominoplastia, e não em tecido facial.

A extrapolação para a face deve ser cuidadosa, pois existem diferenças de espessura cutânea, vascularização, mobilidade, musculatura e distribuição do tecido adiposo. Além disso, uma alteração

histológica mais intensa não necessariamente corresponde a melhor resultado estético ou menor risco de complicações.

Não foram identificados ensaios clínicos faciais de grande porte comparando o uso combinado de PLLA e CaHA com cada produto isoladamente. Também permanecem indefinidos o intervalo ideal entre as aplicações, a sequência dos agentes, as regiões mais adequadas e os perfis de pacientes que poderiam obter maior benefício. Dessa forma, a associação deve ser compreendida como estratégia promissora, mas ainda não suficientemente padronizada para recomendação rotineira.

5.5 SEGURANÇA E EVENTOS ADVERSOS

De maneira geral, os estudos demonstraram predomínio de eventos adversos locais, transitórios e de intensidade leve a moderada. Dor, edema, eritema, equimose, hematoma, endurecimento e formação de nódulos foram as manifestações mais frequentemente relatadas.

Na meta-análise de Smith *et al.* (2025), a dor apresentou elevada proporção agrupada, seguida por equimose, eritema, edema e nódulos. Entretanto, os intervalos de confiança foram amplos e a heterogeneidade estatística foi elevada. Isso indica que as frequências variaram substancialmente conforme o produto, a técnica, a região tratada, a definição do evento e a forma de coleta das informações.

Signori *et al.* (2024) também identificaram predomínio de manifestações leves ou moderadas nos estudos sobre PLLA. Nos ensaios de Arruda *et al.* (2024), Zhang *et al.* (2025), Ponzo *et al.* (2026) e Arruda *et al.* (2026), os eventos relacionados ao procedimento foram ausentes, leves ou autolimitados. Ponzo *et al.* (2026), particularmente, não identificaram granulomas, nódulos tardios ou eventos vasculares durante os 12 meses de acompanhamento.

Nos estudos sobre CaHA, Petrone *et al.* (2025), Hong e Park (2025), Durkin *et al.* (2021) e Ramirez, Scherz e Leprince (2024) também relataram perfil predominantemente favorável, sem ocorrência expressiva de complicações graves nas respectivas amostras. Entretanto, estudos clínicos pequenos possuem baixo poder para identificar eventos raros, como necrose ou comprometimento visual.

Ferreira *et al.* (2026) identificaram um caso de necrose por compressão associado à CaHA. Esse evento demonstra que, embora incomuns, complicações graves podem ocorrer e não devem ser ignoradas na avaliação do risco.

A análise de farmacovigilância conduzida por Myers *et al.* (2026) identificou 146 notificações únicas relacionadas ao PLLA, correspondentes a 222 eventos adversos. Nódulos e irregularidades palpáveis representaram 38,7% das notificações, seguidos por hipersensibilidade, infecção e edema ou endurecimento. Eventos vasculares graves, incluindo necrose cutânea e comprometimento visual, corresponderam a 5,4% dos eventos registrados.

Esses percentuais não representam a incidência das complicações entre todos os pacientes tratados. Os bancos de farmacovigilância dependem de notificações espontâneas, estão sujeitos à subnotificação e não fornecem um denominador correspondente ao número total de procedimentos. Além disso, frequentemente não apresentam informações completas sobre produto, diluição, técnica, profissional responsável e condição clínica do paciente.

Liu *et al.* (2025) ressaltaram que a prevenção de complicações depende do conhecimento anatômico, da escolha correta do plano de aplicação, do controle do volume, do reconhecimento das regiões de maior risco vascular e da identificação precoce dos sinais de eventos adversos. A experiência do profissional e o cumprimento das características técnicas de cada produto são fundamentais, pois PLLA e CaHA não apresentam reversibilidade imediata semelhante à obtida com a hialuronidase nos preenchedores de ácido hialurônico.

A revisão de Kyriazidis *et al.* (2024), embora dedicada ao ácido hialurônico, demonstrou que preenchedores convencionais também estão associados a reações locais e, raramente, a complicações graves. Essa referência permite contextualizar que o risco não é exclusivo dos bioestimuladores. Contudo, as diferenças entre os produtos e os métodos dos estudos impedem concluir que seus perfis de segurança sejam equivalentes.

O protocolo publicado por Honnef *et al.* (2026) demonstra que a frequência e a natureza dos eventos adversos dos bioestimuladores ainda demandam investigação mais sistematizada. Por não apresentar resultados finais, esse estudo não permite estimar riscos, mas reforça a existência de lacunas na padronização e na notificação das complicações.

5.6 PERSPECTIVAS DA ESTÉTICA REGENERATIVA

Os resultados analisados ampliam a concepção dos bioestimuladores como agentes capazes de modificar progressivamente o ambiente tecidual. A estimulação de colágeno permanece como mecanismo central, mas os estudos também identificaram alterações relacionadas à angiogênese, às fibras elásticas, ao metabolismo celular, à atividade inflamatória e à diferenciação adipocitária.

Fisher *et al.* (2024) observaram que os bioestimuladores têm sido inseridos em um movimento mais amplo da estética regenerativa, no qual o objetivo não se limita à correção imediata dos sinais de envelhecimento, mas inclui a melhora gradual da qualidade dos tecidos. Haykal *et al.* (2025), Waibel *et al.* (2024) e Tolentino *et al.* (2026) forneceram suporte mecanístico para essa interpretação ao demonstrarem respostas celulares e moleculares que ultrapassam a reposição volumétrica.

Entretanto, o termo "regenerativo" deve ser empregado com cautela. A demonstração de aumento de colágeno, alteração na expressão gênica ou melhora de parâmetros cutâneos não significa necessariamente restauração integral da arquitetura e da função de um tecido jovem. Grande parte das evidências atuais utiliza desfechos intermediários, como histologia, expressão molecular, ultrassonografia ou avaliações clínicas de curto prazo.

O avanço da estética regenerativa dependerá da demonstração de que essas alterações resultam em benefícios clínicos duradouros, reprodutíveis e superiores aos obtidos com abordagens convencionais. Também será necessário compreender como idade, sexo, qualidade da pele, exposição solar, tabagismo, comorbidades e características individuais influenciam a resposta aos biomateriais.

5.7 LIMITAÇÕES DAS EVIDÊNCIAS E IMPLICAÇÕES PARA PESQUISAS FUTURAS

A interpretação dos resultados deve considerar a heterogeneidade metodológica das referências utilizadas. Os estudos apresentaram diferenças quanto ao desenho, à população, ao produto, à formulação, à diluição, ao volume aplicado, ao número de sessões, ao plano anatômico, à região tratada, ao tempo de acompanhamento e aos instrumentos de avaliação.

Parte das evidências foi proveniente de revisões sistemáticas que podem ter incluído estudos primários também analisados individualmente nesta revisão integrativa. Essa sobreposição pode aumentar a representação de determinados achados e deve ser considerada durante a interpretação da síntese.

Também foram incluídos estudos experimentais, histológicos e moleculares que contribuem para a compreensão dos mecanismos, mas não permitem estimar diretamente eficácia ou segurança clínica. Gonçalves *et al.* (2026), Tolentino *et al.* (2026) e Waibel *et al.* (2024), por exemplo, apresentaram resultados relevantes sobre remodelamento e expressão molecular, mas seus achados não substituem ensaios clínicos controlados com desfechos centrados nos pacientes.

Algumas pesquisas clínicas apresentaram amostras reduzidas, ausência de grupo comparador ou seguimento limitado. Além disso, escalas fotográficas, satisfação, medidas tridimensionais,

ultrassonografia e avaliações histológicas representam desfechos diferentes e não podem ser comparados diretamente.

A presença de revisões narrativas e integrativas também amplia a contextualização clínica, mas não oferece o mesmo nível de controle metodológico das revisões sistemáticas. Do mesmo modo, as notificações de farmacovigilância são importantes para reconhecer possíveis complicações, porém não permitem calcular incidência ou estabelecer relações causais definitivas.

Não foi possível determinar a superioridade clínica entre PLLA e CaHA. Os principais estudos comparativos analisaram cada bioestimulador em relação ao ácido hialurônico, à solução salina ou a outros tratamentos, e não compararam diretamente PLLA e CaHA sob condições equivalentes.

Futuros estudos devem priorizar ensaios clínicos randomizados, multicêntricos e com amostras maiores, utilizando protocolos padronizados e períodos prolongados de acompanhamento. É necessário definir desfechos objetivos e comparáveis, como espessura dérmica, elasticidade, volume tridimensional, duração do efeito, satisfação e incidência de eventos adversos.

Também são necessários estudos que comparem diretamente PLLA e CaHA, avaliem diferentes diluições e planos de aplicação e determinem a relação entre dose, número de sessões e resposta clínica. A investigação dos protocolos combinados deve esclarecer o sequenciamento das intervenções, o intervalo entre procedimentos e a existência de benefício adicional em relação ao tratamento isolado.

Em síntese, as evidências disponíveis sustentam resultados favoráveis do PLLA e da CaHA no rejuvenescimento facial, mas demonstram que esses agentes possuem propriedades e indicações distintas. O PLLA caracteriza-se por resposta gradual, difusa e prolongada, enquanto a CaHA associa sustentação inicial a bioestimulação progressiva e apresenta comportamento variável conforme sua diluição. A escolha entre os produtos deve ser individualizada, fundamentada no conhecimento anatômico, nas características do paciente, nos objetivos terapêuticos e nas limitações das evidências disponíveis.

6 CONCLUSÃO

Os achados desta revisão demonstram que os bioestimuladores faciais, especialmente o ácido poli-L-láctico (PLLA) e a hidroxiapatita de cálcio (CaHA), representam alternativas eficazes para o rejuvenescimento facial, promovendo neocolagênese, remodelamento da matriz extracelular e melhora progressiva da qualidade cutânea.

Embora ambos estimulem a atividade fibroblástica e a produção de colágeno, apresentam características distintas. O PLLA está associado a uma resposta gradual e prolongada, com efeitos clínicos que podem permanecer por até 25 meses. A CaHA, por sua vez, combina suporte estrutural inicial com bioestimulação progressiva, apresentando resultados mantidos entre 12 e 18 meses. Evidências histomorfométricas preliminares também sugerem que a associação entre esses agentes pode potencializar o remodelamento dérmico, embora sejam necessários estudos clínicos mais robustos para confirmar sua superioridade e definir protocolos de aplicação.

De modo geral, os bioestimuladores apresentaram perfil de segurança favorável, com predominância de eventos adversos locais, leves e transitórios. Entretanto, a possibilidade de formação de nódulos, reações inflamatórias e complicações vasculares reforça a necessidade de adequada seleção dos pacientes, conhecimento anatômico e domínio técnico durante a aplicação.

Os resultados também indicam que a distinção entre preenchedores e bioestimuladores não é absoluta, uma vez que diferentes materiais injetáveis podem apresentar efeitos volumétricos e biológicos em intensidades variadas. Nesse contexto, o PLLA e a CaHA destacam-se por sua atuação predominantemente bioestimuladora, ampliando as possibilidades de abordagens voltadas à estética regenerativa e à melhora gradual da estrutura dérmica.

Contudo, a heterogeneidade dos protocolos, dos métodos de avaliação e dos períodos de acompanhamento, associada à presença de estudos experimentais e amostras reduzidas, limita a comparação direta entre os produtos e a generalização dos resultados. Assim, são necessários ensaios clínicos randomizados, multicêntricos e com seguimento prolongado, utilizando desfechos padronizados, para estabelecer protocolos mais seguros e definir com maior precisão as indicações, associações e diferenças clínicas entre os bioestimuladores faciais.

REFERÊNCIAS

ARRUDA, S.; PRIETO, V.; SHEA, C.; SWEARINGEN, A.; ELMADANY, Z.; SADICK, N. S. A clinical histology study evaluating the biostimulatory activity longevity of injectable poly-L-lactic acid for facial rejuvenation. Journal of Drugs in Dermatology, v. 23, n. 9, p. 729–734, 2024. DOI: 10.36849/JDD.8057.

ARRUDA, S.; SWEARINGEN, A.; ELMADANY, Z.; GHANBARI, J.; SADICK, N. S. Prospective single-site open-label study assessing safety and efficacy of poly-L-lactic acid for temple volume loss. Journal of Drugs in Dermatology, v. 25, n. 1, p. 43–47, 2026. DOI: 10.36849/JDD.9501.

DEVRIES, A.; CHAUDRY, A.; LAM, W.; LAWSON, A.; NESTOR, M. S. Injectable fillers and collagen stimulators for facial aesthetics: products, indications, techniques, and complications. The Journal of Craniofacial Surgery, 2026. Publicação antecipada on-line. DOI: 10.1097/SCS.0000000000013183.

DURKIN, A.; LACKEY, A.; TRANCHILLA, A.; POLING, M.; GLASSMAN, G.; WOLTJEN, N. Single-center, prospective comparison of calcium hydroxylapatite and Vycross-20L in midface rejuvenation: efficacy and patient-perceived value. Journal of Cosmetic Dermatology, v. 20, n. 2, p. 442–450, 2021. DOI: 10.1111/jocd.13881.

FERREIRA, A. C. M.; SILVA, L. R.; ESPASANDIN, I. *et al.* Efficacy, durability, and safety of collagen biostimulators based on poly-L-lactic acid (PLLA) and calcium hydroxyapatite (CaHA) in the face: a systematic review. Aesthetic Plastic Surgery, v. 50, n. 3, p. 1291–1300, 2026. DOI: 10.1007/s00266-025-05412-8.

FISHER, S. M.; BORAB, Z.; WEIR, D.; ROHRICH, R. J. The emerging role of biostimulators as an adjunct in facial rejuvenation: a systematic review. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, v. 92, p. 118–129, 2024. DOI: 10.1016/j.bjps.2024.02.069.

GONÇALVES, P. I. R. O.; PEDRINI, F.; BARROS, I. R. S. *et al.* Pilot histomorphometric study of combined use of poly-L-lactic acid and calcium hydroxyapatite to improve dermis remodeling. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, v. 114, n. 7, e70124, 2026. DOI: 10.1002/jbm.b.70124.

HADDAD, S.; GALADARI, H.; PATIL, A.; GOLDUST, M.; AL SALAM, S.; GUIDA, S. Evaluation of the biostimulatory effects and the level of neocollagenesis of dermal fillers: a review. International Journal of Dermatology, v. 61, n. 10, p. 1284–1288, 2022. DOI: 10.1111/ijd.16229.

HAYKAL, D.; HADDAD, A.; CARTIER, H.; AVELAR, L. Poly-L-lactic acid in aesthetic dermatology: a decade beyond volume restoration toward regenerative biostimulation. Aesthetic Surgery Journal, v. 45, n. 10, p. 1065–1072, 2025. DOI: 10.1093/asj/sjaf121.

HONG, J. Y.; PARK, K. Y. Dual benefits of calcium hydroxyapatite filler: a prospective study on midface volume restoration and skin quality enhancement. Journal of Cosmetic Dermatology, v. 24, n. 6, e70265, 2025. DOI: 10.1111/jocd.70265.

HONNEF, L. R.; COELHO, M. S.; DIAS DE OLIVEIRA, J. M. *et al.* Proportion of adverse events of injectable collagen biostimulators after facial aesthetic treatment: a systematic review protocol. Journal of Clinical Medicine, v. 15, n. 9, art. 3182, 2026. DOI: 10.3390/jcm15093182.

HUANG, Y.; MA, X.; GUO, J. Calcium hydroxylapatite for facial rejuvenation: properties, mechanisms, and clinical applications. Tissue Engineering Part B: Reviews, 2026. Publicação antecipada on-line. DOI: 10.1177/19373368261451012.

KYRIAZIDIS, I.; SPYROPOULOU, G. A.; ZAMBACOS, G. *et al.* Adverse events associated with hyaluronic acid filler injection for non-surgical facial aesthetics: a systematic review of high-level evidence studies. Aesthetic Plastic Surgery, v. 48, n. 4, p. 719–741, 2024. DOI: 10.1007/s00266-023-03465-1.

LIU, J.; GAO, M.; HU, H. *et al.* Facial injectable fillers in aesthetic medicine: clinical applications and safety strategies. Medical Science Monitor, v. 31, e949944, 2025. DOI: 10.12659/MSM.949944.

MYERS, B.; CHOU, M.; DO, H. K.; WANNER, M.; AVRAM, M. Poly-L-lactic acid safety over the past 5 years: analysis of US Food and Drug Administration database reports (2020–2025). Dermatologic Surgery, 2026. Publicação antecipada on-line. DOI: 10.1097/DSS.0000000000005264.

PETRONE, G.; LEÃO, C.; MORAIS, D.; DUCATI, E.; KASAI, M.; VIANA, R. Clinical evaluation of an innovative CaHA bio-stimulator in facial rejuvenation: 1 year follow-up. Journal of Cosmetic Dermatology, v. 24, n. 5, e70210, 2025. DOI: 10.1111/jocd.70210.

PONZO, M.; LOMBARDI, M.; AVVEDIMENTO, S.; D'ALESSIO, F. M.; CAVALLINI, M.; SANTORELLI, A. Efficacy and safety of poly-L-lactic acid for midface rejuvenation: a 12-month split-face controlled evaluation with 3D imaging and patient-reported outcomes. Aesthetic Surgery Journal, v. 46, n. 6, p. 663–671, 2026. DOI: 10.1093/asj/sjag039.

RAMIREZ, S.; SCHERZ, G.; LEPRINCE, R. Pilot study: single-depth superficial ultrasound with subdermal injections of diluted calcium hydroxylapatite for improving lower face skin quality. Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open, v. 12, n. 10, e6210, 2024. DOI: 10.1097/GOX.0000000000006210.

SIGNORI, R.; BARBOSA, A. P.; CEZAR-DOS-SANTOS, F. *et al.* Efficacy and safety of poly-L-lactic acid in facial aesthetics: a systematic review. Polymers, v. 16, n. 18, art. 2564, 2024. DOI: 10.3390/polym16182564.

SMITH, L.; RAHMATI, M.; PIZZOL, D. *et al.* Biostimulants in aesthetic medicine: a systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and patient satisfaction. Aesthetic Surgery Journal, v. 45, n. 12, p. 1278–1284, 2025. DOI: 10.1093/asj/sjaf142.

TOLENTINO, J. C.; BATISTA DE PAULA, A. M.; PEREIRA QUEIROZ, L. D. R. *et al.* PPARG, VEGFA, BGLAP, and IL6 are key molecular regulators in skin regeneration. Biochemical and Biophysical Research Communications, v. 797, art. 153187, 2026. DOI: 10.1016/j.bbrc.2025.153187.

WAIBEL, J.; ZIEGLER, M.; NGUYEN, T. Q. *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, v. 50, n. 11S, p. S166–S171, 2024. DOI: 10.1097/DSS.0000000000004425.

ZHANG, Y.; ZHANG, X.; GAO, X. *et al.* Efficacy and safety of poly-L-lactic acid for correction of midfacial volume loss and contour defects: a prospective, multicenter, randomized, parallel-controlled, evaluator-blinded, superiority trial. Journal of Cosmetic Dermatology, v. 24, n. 7, e70230, 2025. DOI: 10.1111/jocd.70230.