



CURSO DE BIOMEDICINA

ANA CAROLINA BEHLING SANTINI

USO DE NOVAS TERAPIAS NA ESTÉTICA REGENERATIVA

**Sinop/MT
2026**



CURSO DE BIOMEDICINA

ANA CAROLINA BEHLING SANTINI

USO DE NOVAS TERAPIAS NA ESTÉTICA REGENERATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso II, apresentado à Banca Avaliadora do Departamento de Biomedicina, do Centro Universitário de Sinop - UNIFASIPE, como requisito parcial obtenção do título de bacharel em biomedicina.

Orientador: Profa. Me. Silmara Aparecida Bonani de Oliveira

ANA CAROLINA BEHLING SANTINI

USO DE NOVAS TERAPIAS NA ESTÉTICA REGENERATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina – do Centro Universitário Fasipe - UNIFASIFE como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

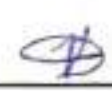
Aprovado em 23/06/2026.



Me. Silmara Aparecida Bonani de Oliveira
Professora Orientadora
Departamento de Biomedicina - UNIFASIFE



Me. Ludimylla Lins Gondim dos Santos
Professora avaliadora
Departamento de Biomedicina - UNIFASIFE



Esp. Kátia da Silva Batista
Professora Avaliadora
Departamento de Biomedicina - UNIFASIFE



Me. Silmara Aparecida Bonani de Oliveira
Coordenadora do Curso de Biomedicina
Departamento de Biomedicina - UNIFASIFE

Sinop-MT
2026

SANTINI, Ana Carolina Behling. **Uso de novas terapias na estética regenerativa**. 2026. 50 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso Graduação em Biomedicina – Centro Universitário Fasipe – UNIFASIPE, Sinop/MT, 2026.

RESUMO

O envelhecimento cutâneo constitui um processo biológico complexo e multifatorial, desencadeado pela interação sinérgica entre fatores intrínsecos e extrínsecos, culminando na fragmentação do colágeno, elastose e degradação qualitativa da matriz extracelular (MEC). Diante disso, a estética regenerativa emerge como uma evolução disruptiva, migrando de abordagens meramente volumétricas e corretivas para estratégias de orientação biológica que visam restaurar a funcionalidade e a homeostase tecidual por meio de vias endógenas. O presente estudo teve como objetivo geral analisar a aplicabilidade, os mecanismos de ação, a eficácia e as limitações das novas terapias aplicadas à estética regenerativa, destacando suas contribuições para o rejuvenescimento e bem-estar psicossocial dos pacientes. Metodologicamente, realizou-se uma revisão de literatura exploratória com abordagem qualitativa, cujos dados foram coletados entre o segundo semestre de 2025 e o primeiro semestre de 2026 em bases científicas como PubMed, SciELO, BVS e Oxford Academic, selecionando artigos publicados entre 2016 e 2026. Os resultados evidenciam que os bioestimuladores particulados (PLLA, PDLLA, CaHA e PCL) agem como arcabouços bioativos que induzem uma resposta imune inata controlada, recrutamento de macrófagos e consequente neocolagênese estruturada, caracterizando uma remodelação reparadora funcional. Em contrapartida, o ácido hialurônico atua essencialmente como um modulador biológico transitório do microambiente dérmico. Os fios de polidioxanona (PDO) promovem remodelação mecano-biológica focal via mecanotransdução, ao passo que os biorregeneradores biológicos como exossomos, polinucleotídeos (PDRN) e plasma rico em plaquetas (PRP), representam terapias baseadas em sinalização celular que regulam a inflamação, o estresse oxidativo e a angiogênese, embora enfrentem desafios na padronização de protocolos clínicos. Conclui-se que a consolidação da estética regenerativa requer rigor científico e precisão conceitual, sendo fundamental o papel do biomédico esteta na aplicação ética, segura e personalizada dessas tecnologias emergentes.

Palavras-chave: Estética regenerativa; Envelhecimento cutâneo; Exossomos; Plasma rico em plaquetas; Polinucleotídeos.

SANTINI, Ana Carolina Behling. **Use of new therapies in regenerative aesthetics**. 2026. 50 pages. Course Completion Work Bachelor's Degree in Biomedicine – Centro Universitário Fasipe – UNIFASIPE, Sinop/MT, 2026.

ABSTRACT

Skin aging is a complex and multifactorial biological process triggered by the synergistic interaction between intrinsic and extrinsic factors, culminating in collagen fragmentation, elastosis, and qualitative degradation of the extracellular matrix (ECM). In this scenario, regenerative aesthetics emerges as a disruptive evolution, shifting from merely volumetric and corrective approaches to biologically oriented strategies aimed at restoring tissue functionality and homeostasis through endogenous pathways. This study aimed to analyze the applicability, mechanisms of action, efficacy, and limitations of new therapies applied to regenerative aesthetics, highlighting their contributions to the rejuvenation and psychosocial well-being of patients. Methodologically, an exploratory literature review with a qualitative approach was conducted. Data collection occurred between the second semester of 2025 and the first semester of 2026 across scientific databases such as PubMed, SciELO, BVS, and Oxford Academic, screening articles published between 2016 and 2026. The results demonstrate that particulate biostimulators (PLLA, PDLLA, CaHA, and PCL) act as bioactive scaffolds that induce a controlled innate immune response, macrophage recruitment, and subsequent structured neocollagenesis, featuring a functional reparative remodeling. In contrast, hyaluronic acid acts essentially as a transient biological modulator of the dermal microenvironment. Polydioxanone (PDO) threads promote focal mechano-biological remodeling via mechanotransduction, whereas biological bioregenerators as exosomes, polynucleotides (PDRN), and platelet-rich plasma (PRP), represent cell-signaling therapies that regulate inflammation, oxidative stress, and angiogenesis, despite facing hurdles in clinical protocol standardization. It is concluded that the consolidation of regenerative aesthetics requires scientific rigor and conceptual accuracy, underscoring the critical role of the aesthetic biomedical professional in the ethical, safe, and customized application of these emerging technologies.

Keywords: Regenerative aesthetics; Skin aging; Exosomes; Platelet-rich plasma; Polynucleotides.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação de GLOGAU	22
Quadro 2 – Principais alterações estruturais no envelhecimento cutâneo	23
Quadro 3 – Intervenções regenerativas na estética	25
Quadro 4 – Implicações clínicas e considerações práticas de intervenções regenerativas.....	27

LISTA DE SIGLAS

AGEs – Glicação avançada
AH – Ácido hialurônico
CaHA – Hidroxiapatita de cálcio
DNA – Ácido desoxirribonucleico
GAGs – Glicosaminoglicanos
GH – Hormônio do crescimento
JDE – Junção dermoepidérmica
MEC – Matriz extracelular
MMPs – Metalproteinases
PCL - Policaprolactona
PDLLA – Poli-d-l-láctico
PDO – Fios de polidioxanona
PDRN – Polidesoxirribonucleótido
PLLA – Poli-l-láctico
PN - Polinucleotídeos
PRP – Plasma rico em plaquetas
SASP – Secretório associado a senescência
TEWL – Transepidérmica
UV/UVB – ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 Problematização	9
1.2 Justificativa.....	10
1.3 Objetivos	11
1.3.1 Geral.....	11
1.3.2 Específicos	11
1.4 Procedimentos metodológicos	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Pele.....	13
2.1.1 Epiderme	14
2.1.2 Derme.....	16
2.2 Envelhecimento	16
2.2.1 Tecido conjuntivo	17
2.2.1.1 Colágeno	18
2.2.1.2 Elastina.....	18
2.2.2 Principais causas do envelhecimento.....	19
2.2.3 Categorização do envelhecimento	22
2.2.4 Alterações estruturais e funcionais do envelhecimento.....	22
2.3 Terapias regenerativas	24
2.3.1 Bioestimuladores de colágeno e remodelação imediata	24
2.3.2 Ácido Hialurônico, <i>skinboosters</i> e modulação de microambiente.....	26
2.3.3 Biomateriais à base de fios e mecanotransdução	26
2.3.4 Agente biorregenerativos e regeneração baseada em sinalização	26
2.3.5 Integração dos compartimentos dérmico e hipodérmico	27
2.4 Regeneração na medicina estética.....	28
2.5 O papel do biomédico na estética regenerativa	37
CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

1 INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, representando cerca de 20% do peso corporal quando somada ao tecido subcutâneo. Apresenta uma variedade de funções como barreira e proteção, termorregulação, função reparadora e de secreção e excreção. Por ser o órgão mais externo do organismo é por ela que são apresentadas as marcas de envelhecimento pois é nela que os agentes externos como o sol, a poeira e o vento promovem suas ações (Silva *et al.*, 2024).

Quanto a sua organização histológica, é formada por duas camadas principais, a Epiderme que é a camada mais superficial não possui vascularização e é subdividida em quatro camadas: Estrato córneo, Estrato granuloso, Estrato espinhoso e Estrato basal. A derme que é a camada intermediária e é composta por fibras de colágeno e elastina, ajuda a sustentar a epiderme. Ela é subdividida em derme papilar que possui grande quantidade de fibroblastos formadores do colágeno tipo III, possuindo fibras finas que não se agrupam em feixes, chamada de tecido conjuntivo frouxo. E a derme reticular que possui uma quantidade considerável de colágeno tipo I e fibras elásticas em diferentes sentidos, tornando-a uma camada mais densa (Bulla *et al.*, 2025; Silva *et al.*, 2023).

A face é a parte do corpo que mais evidencia o envelhecimento cutâneo principalmente por ser a porção do corpo humano que está mais exposta, juntamente com o pescoço e mãos, recebendo assim mais agressões do meio ambiente. Considerado um fator extrínseco, o mais agressivo, causado por uma série de fatores externos, ou seja, que não são próprios do corpo humano, mas que conseguem causar alterações tanto internas quanto externas, como a exposição aos raios ultravioletas, tabagismo e má alimentação. Os fatores intrínsecos do envelhecimento são inevitáveis, pois envolvem o desgaste natural do corpo e os aspectos genéticos. Dentre esses, a idade se destaca como o principal determinante do envelhecimento intrínseco (Gomes *et al.*, 2025).

O envelhecimento da pele resulta de processos intrínsecos e extrínsecos que, apesar de suas causas diferentes, se interconectam. Esses fenômenos causam alterações celulares e moleculares, como inflamação crônica e diminuição da capacidade de reparo, levando à perda de firmeza e hidratação. Várias teorias explicam essas mudanças, incluindo o estresse oxidativo, o encurtamento dos

telômeros e a glicação, junto com o enfoque na inflamação crônica e na redução hormonal. Além disso, fatores como disfunção mitocondrial e alterações na microbiota também contribuem para a deterioração da pele (Grillo *et al.*, 2025).

A manutenção dos cuidados diários da pele é fundamental para adiar os impactos negativos do envelhecimento. Com o aumento da demanda por tratamentos que restauram a aparência saudável e jovem da pele, além do interesse por métodos seguros e menos invasivos, a área da Biomedicina estética tem se expandido. À medida que a ciência avança na compreensão biológica do envelhecimento da pele, diversas estratégias para mitigar, retardar e prevenir esses sinais têm sido criadas ao longo do tempo e continuam a ser desenvolvidas (Terra *et al.*, 2022).

A estética regenerativa por meio dos biorregeneradores tem trazido ótimos resultados, como O Plasma Rico em Plaquetas (PRP) que é considerado um dos avanços significativos na terapia regenerativa, aplicando-se em diversas áreas, incluindo a estética. A aplicação do PRP tem o potencial de aprimorar o rejuvenescimento em intervenções estéticas, graças à sua habilidade de promover a regeneração celular e aumentar a produção de colágeno. Os exossomos é um exemplo de que nos últimos anos têm despertado grande interesse por sua possível aplicação terapêutica no rejuvenescimento da pele. Outro exemplo é o Polidesoxirribonucleotídeo (PDRN) que favorece a regeneração das células, acelera o processo de cicatrização e promove a renovação dos tecidos, destacando-se como uma alternativa promissora em tratamentos estéticos modernos (Dal’Forno-Dini *et al.*, 2024; Gadelha *et al.*, 2024; Khan *et al.*, 2022).

1.1 Problemática

Nas últimas décadas, observa-se um crescimento expressivo na procura por tratamentos estéticos minimamente invasivos, impulsionado por fatores socioculturais, avanços tecnológicos e maior valorização da aparência física. Uma pesquisa de avaliação de imagem e beleza global patrocinada pela Allergan revelou que a preocupação com sinais de envelhecimento, como linhas de expressão, manchas, flacidez e qualidade da pele, é altamente prevalente, especialmente entre pessoas de 30 a 45 anos que desejam uma pele bonita, uniforme e macia. Porém a apreensão em não apresentar uma aparência natural era grande, como medo da dor, efeitos colaterais e agulhas serem um problema (Fabi *et al.*, 2021).

Uma pesquisa realizada em 2017, pela Sociedade Americana de Cirurgia Dermatológica mostrou que o interesse por tratamentos estéticos, principalmente os minimamente invasivos, aumentou de 30% para 70% desde 2013. Os motivos que levam as pessoas a buscar esses procedimentos vão além da vaidade, abrangendo questões emocionais e psicológicas que afetam sua qualidade de vida. A maioria dos participantes revelou que busca fortalecer a autoestima e lidar com inseguranças sociais, sendo que 69,5% apontaram essa necessidade. A pesquisa envolveu uma amostra diversificada de pacientes de diferentes regiões e contextos, evidenciando que a melhora estética pode ajudar no tratamento de problemas físicos e emocionais (Maisel *et al.*, 2018).

O envelhecimento provoca mudanças na estrutura facial, levando a preocupações sobre a aparência, especialmente no rosto, em geral, pode resultar em consequências psicossociais negativas, que variam de pensamentos e sentimentos, como vergonha, constrangimento, ansiedade e à percepção de discriminação social. Pessoas afetadas relatam sentir-se ignoradas ou "invisíveis" devido ao envelhecimento (Cohen *et al.*, 2021). Diante desse cenário, e tudo o que foi abordado acima, apresenta resultados satisfatórios na Biomedicina Estética?

1.2 Justificativa

A crescente busca por tratamentos estéticos minimamente invasivos e com resultados naturais, impulsionou o desenvolvimento da estética regenerativa, um campo inovador que utiliza princípios da medicina regenerativa para restaurar a estrutura e função dos tecidos, promovendo rejuvenescimento e melhora da qualidade da pele. Diferente das abordagens tradicionais, as novas terapias, como, exossomos, polinucleotídeos (PDRNs), plasma rico em plaquetas (PRP) e derivados, atuam estimulando mecanismos biológicos endógenos, favorecendo a regeneração tecidual, induzindo a proliferação celular, produção de colágeno e elastina e a restauração da homeostase cutânea (Santos *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2024; Costa *et al.*, 2025).

A relevância dessas terapias se evidencia pelo aumento significativo da demanda por procedimentos que vão além da simples correção estética, buscando resultados duradouros, seguros e com menor tempo de recuperação. Estudos apontam que a população interessada em tratamentos regenerativos abrange não apenas adultos mais velhos, mas também jovens adultos, refletindo uma tendência de “rejuvenescimento” e prevenção do envelhecimento cutâneo precoce. Além disso, a

aplicação de terapias regenerativas pode contribuir para a melhora do bem-estar psicológico, autoestima e qualidade de vida, aspectos fundamentais na prática da estética contemporânea (Trovato *et al.*, 2024; Lippi *et al.*, 2024).

Embora ainda haja a necessidade de mais estudos clínicos robustos, a literatura destaca o potencial dessas terapias para redefinir os padrões da medicina estética, tornando-se um campo promissor e de grande impacto social, atendendo as demandas atuais da sociedade, promovendo inovação científica e contribuindo para a saúde e bem-estar dos indivíduos.

1.3. Objetivos

1.3.1. Geral

Analisar a aplicabilidade e os benefícios das novas terapias utilizadas na estética regenerativa, destacando sua relevância para a promoção do rejuvenescimento e da saúde cutânea, seus mecanismos de ação, eficácia e contribuições para a saúde e bem-estar dos pacientes.

1.3.2. Específicos

- Identificar as principais causas do envelhecimento
- Investigar os principais tipos de terapias inovadoras aplicadas na estética regenerativa.
- Avaliar os resultados clínicos e científicos disponíveis sobre a eficácia das novas abordagens terapêuticas em procedimentos estéticos regenerativos.
- Identificar os riscos, limitações e contraindicações associados ao uso dessas novas terapias.
- Verificar a regulamentação e os critérios éticos que envolvem a utilização dessas terapias no contexto estético.

1.4. Procedimentos metodológicos

A Metodologia utilizada para o desenvolvimento desse trabalho foi uma Revisão de literatura, exploratória com abordagem qualitativa. A revisão bibliográfica qualifica-se como fonte essencial de informações, constituída por livros e artigos, a qual desempenha um importante papel para a formação do conhecimento, tanto no âmbito intelectual quanto no cultural. Destaca-se diante os demais métodos, por

compilar saberes de diferentes obras, fornece ao leitor recursos valiosos para a elaboração de pesquisas futuras. A pesquisa exploratória baseia-se na formulação de um problema, para uma investigação exata ou para a criação de hipótese, com isso aumenta o conhecimento do pesquisador (Hempel, 2020).

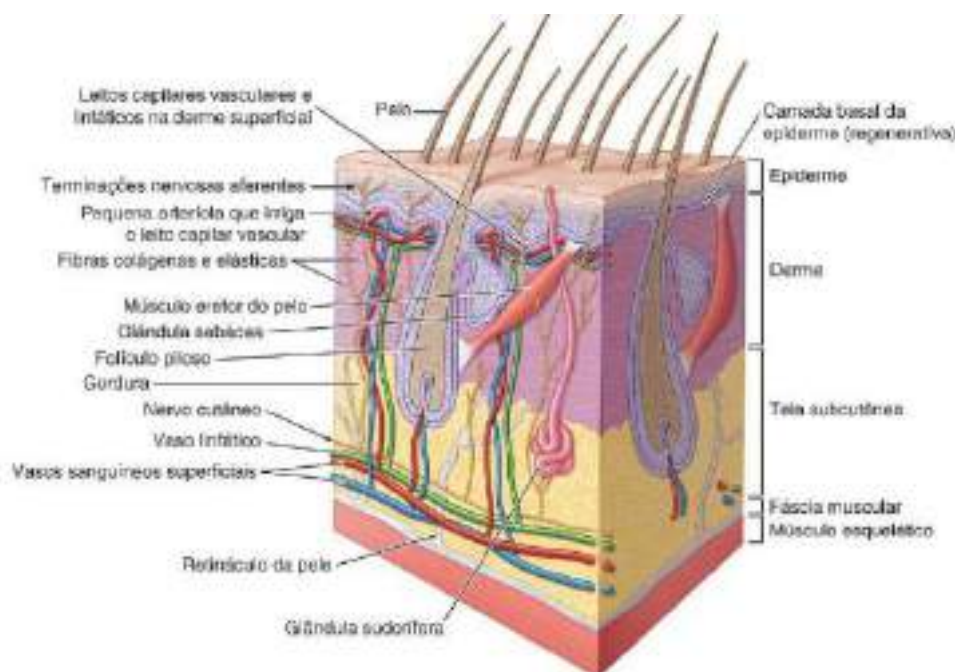
A coleta de dados ocorreu no segundo semestre de 2025 e primeiro semestre de 2026. A pesquisa foi conduzida por meio do acesso online ao google acadêmico, o qual foi utilizado como ferramenta para chegar nos bancos de dados científicos como, Biblioteca Virtual da USP, *National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Oxford Academic*, entre os anos de 2016 a 2026. O idioma utilizado foi português e o inglês. A busca dentro da revisão bibliográfica se deu através da pesquisa das principais palavra-chaves: “estética regenerativa, envelhecimento cutâneo, exossomos, plasma rico em plaquetas (PRP), polinucleotídeos (PDRNs)”.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, conforme figura 1, composta por duas camadas principais: epiderme e derme cada uma com estrutura e funções distintas essenciais para a proteção, homeostase e interação com o ambiente. A interação entre as camadas é fundamental para a integridade, regeneração e função da pele (Yousef *et al.*, 2024).

Figura 1: A pele e algumas de suas estruturas especializadas.



Fonte: (Moore, 2018).

Alterações estruturais em qualquer camada podem comprometer a barreira cutânea, a cicatrização e a resposta imunológica, além de impactar a estética e a saúde geral. Sua compreensão é fundamental para a prática clínica, pesquisa em dermatologia e desenvolvimento de terapias inovadoras, sendo indispensável para o avanço da medicina regenerativa e estética (Quan, 2023).

A pele possui relevância biológica que vai muito além de sua definição clássica que é ser a barreira. Representa uma interface dinâmica entre o ambiente externo e o meio fisiológico, integrando as funções estruturais, imunológicas,

metabólicas e endócrinas, todas essenciais para a homeostase e a adaptação dos tecidos. Suas camadas se comunicam por meio de mediadores bioquímicos, forças mecânicas e de sinalização imunológica. Desta forma, a regeneração não pode ser atribuída à atividade de uma única célula ou da camada de tecido, porém surge como interação coordenada entre queratinócitos, fibroblastos, células endoteliais, adipócitos e das células imunes (Barbosa; Dourado, 2025).

2.1.1 Epiderme

A epiderme é a camada mais superficial, formada por tecido epitelial estratificado pavimentoso, avascular, composta principalmente por queratinócitos, além de melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel, figura 2. Estruturalmente, a epiderme é dividida em cinco subcamadas (de dentro para fora): estrato basal, espinhoso, granuloso, lúcido (presente apenas em regiões de pele espessa, como palmas e plantas) e córneo (Gomes *et al.*, 2023).

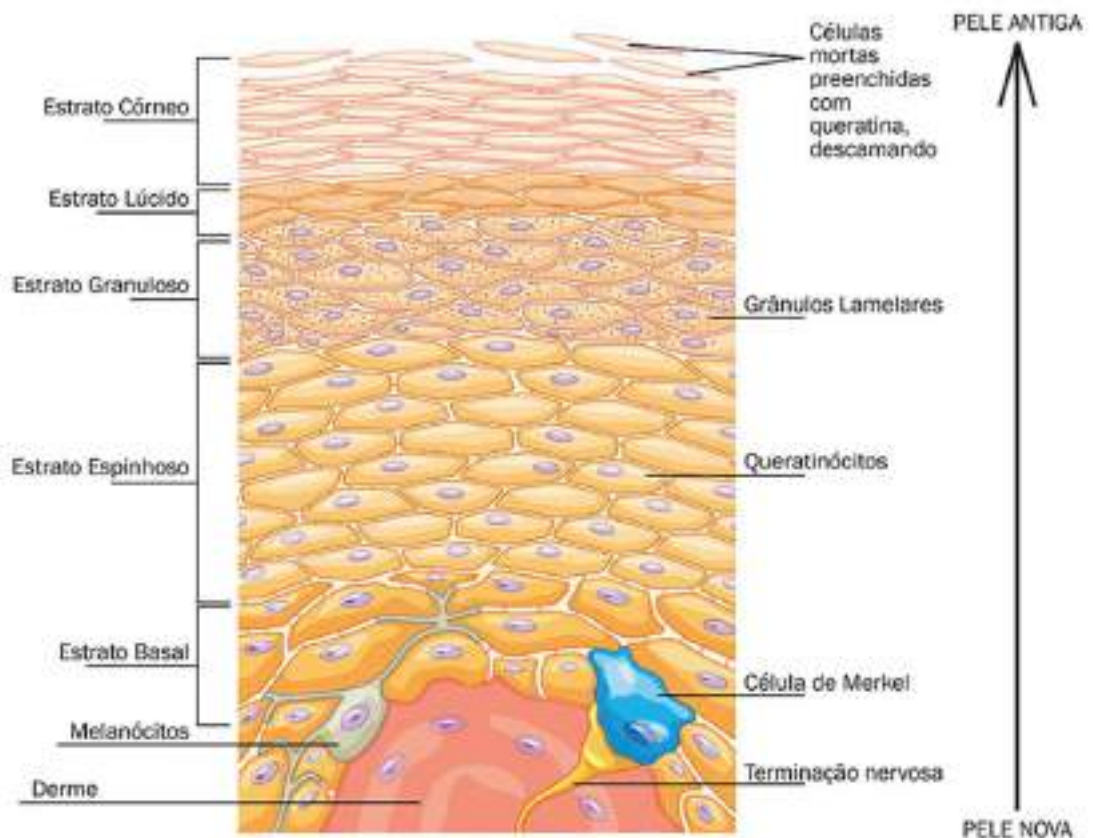
O estrato basal é a camada mais profunda da epiderme, composta por uma única fileira de células cúbicas ou colunares, contém células-tronco mitoticamente ativas, responsáveis pela renovação contínua da epiderme. Os queratinócitos produzem queratina, proteína fundamental para a barreira cutânea e impermeabilidade, além de participarem da síntese de vitamina D sob exposição à radiação UVB. Os melanócitos, derivados da crista neural, produzem melanina, pigmento que protege contra radiação ultravioleta, sendo transferida para os queratinócitos vizinhos. As células de Langerhans atuam na defesa imunológica, apresentando antígenos, enquanto as células de Merkel funcionam como mecanorreceptores para o tato fino, especialmente em áreas como polpas digitais. (Yousef *et al.*, 2024).

O estrato espinhoso se localiza logo acima do estrato basal e é formado por 8 a 10 camadas de células poliédricas, conhecidas como “células espinhosas” devido às projeções citoplasmáticas (espinhos) que se conectam por desmossomos, conferindo resistência mecânica ao tecido. Nessa camada, os queratinócitos começam a sintetizar queratina e há presença de células de Langerhans, que desempenham papel importante na defesa imunológica da pele. O estrato espinhoso é essencial para a coesão e integridade estrutural da epiderme (He *et al.*, 2021).

O estrato granuloso é composto por 3 a 5 camadas de células achatadas, esta camada é caracterizada pela presença de grânulos de querato-hialina (ricos em filagrina) e grânulos lamelares (ricos em lipídios). Os grânulos de querato-hialina promovem a agregação das fibras de queratina, enquanto os grânulos lamelares liberam lipídios no espaço extracelular, formando uma barreira impermeável à água. O estrato granuloso marca o início do processo de morte celular programada (corneoptose), preparando as células para se tornarem corneócitos (Freeman; Sonthalia, 2020; Matsui, 2023).

O estrato lúcido é uma camada de transição entre a camada granular e a camada córnea, composta por múltiplas camadas de queratinócitos mortos que possuem contornos pouco definidos. Alguns pesquisadores se referem a essa camada como camada brilhante ou camada transparente. As células desse estrato contêm filamentos de queratina e eleidina. Ele é encontrado exclusivamente nas áreas de pele mais espessas, como as palmas das mãos e as solas dos pés, não estando presente em regiões com pele fina (Faveni, 2025).

Figura 2: representação esquemática das camadas da epiderme



Fonte: Adaptado de Ricci *et al.* (2024).

O estrato córneo, camada mais externa, é composto por células mortas (corneócitos) ricas em queratina e lipídios, formando uma barreira física e química contra agentes externos e perda de água. A epiderme também abriga mecanismos antimicrobianos, como peptídeos e lipídios, e apresenta pH ácido, limitando a proliferação de microrganismos (Szalay *et al.*, 2023).

2.1.2 Derme

A derme situa-se abaixo da epiderme, sendo composta por tecido conjuntivo rico em fibras colágenas (principalmente colágeno tipo I) e elásticas, além de matriz extracelular com proteoglicanos e ácido hialurônico, que conferem resistência, elasticidade e hidratação à pele. Divide-se em duas regiões: camada papilar (superficial, com tecido conjuntivo frouxo e papilas dérmicas que se interdigitam com a epiderme) e camada reticular (profunda, com tecido conjuntivo denso e feixes espessos de colágeno). A derme abriga vasos sanguíneos, linfáticos, terminações nervosas, folículos pilosos, glândulas sudoríparas e sebáceas, sendo responsável pela nutrição da epiderme, termorregulação, sensibilidade e cicatrização (Qizi, 2024).

Os fibroblastos são as principais células da derme, responsáveis pela síntese e remodelação da matriz extracelular. Alterações na composição da matriz, como redução de colágeno e elastina, estão associadas ao envelhecimento intrínseco e extrínseco (fotoenvelhecimento), levando à perda de firmeza, elasticidade e surgimento de rugas (McCabe *et al.*, 2020). A derme também contém subpopulações de fibroblastos com perfis moleculares distintos, especialmente na junção dermo-hipodérmica, que influenciam a organização e regeneração tecidual (Haydont *et al.*, 2020).

2.2 Envelhecimento

O envelhecimento envolve modificações em todos os sistemas do corpo, com destaque para a redução da capacidade de regeneração celular, alterações na matriz extracelular, diminuição da síntese de colágeno e elastina, e aumento do estresse oxidativo. Essas mudanças afetam especialmente a pele, que apresenta perda de elasticidade, firmeza, hidratação e surgimento de rugas, devido à diminuição das fibras colágenas, elásticas e glicosaminoglicanos. O processo pode ser classificado em envelhecimento intrínseco, determinado geneticamente, e extrínseco, relacionado

a fatores ambientais como radiação ultravioleta, poluição e hábitos de vida (Sanches *et al.*, 2021; França *et al.*, 2023).

Além disso, o envelhecimento está associado à redução da massa muscular, densidade óssea, A pele torna-se mais fina, seca, com menor elasticidade e maior propensão a rugas, devido à diminuição do colágeno, elastina e hidratação, há atrofia de órgãos, redução do número de neurônios, diminuição da capacidade pulmonar e alterações cardiovasculares, como enrijecimento dos vasos sanguíneos e um declínio do sistema imunológico. (Teixeira, 2018).

2.2.1 Tecido conjuntivo

O tecido conjuntivo é caracterizado por uma matriz extracelular abundante, composta principalmente por proteínas como colágeno, elastina, proteoglicanos e glicoproteínas. A composição e proporção desses componentes variam conforme o tipo de tecido conjuntivo (ex: cartilagem, tendão, osso, tecido adiposo), influenciando suas propriedades físicas e bioquímicas. O colágeno é o principal componente estrutural, conferindo resistência e integridade, enquanto as fibras elásticas proporcionam elasticidade e as fibras reticulares formam redes de sustentação (Mckee *et al.*, 2019; Theocharis *et al.*, 2019; Karamanos *et al.*, 2021).

O tecido conjuntivo pode ser classificado em frouxo, denso e especializado. O tecido frouxo atua no preenchimento de espaços e suporte de órgãos, enquanto o tecido denso forma estruturas como tendões e ligamentos, com alta densidade de fibras colágenas. Os tecidos conjuntivos especializados incluem cartilagem, osso, sangue e tecido adiposo. Estudos recentes utilizaram técnicas de imagem e reconstrução digital para mapear a distribuição e propriedades do tecido conjuntivo em diferentes regiões do corpo, destacando a importância da orientação das fibras de colágeno para a biomecânica tecidual (Stark; Sartori, 2025).

Os fibroblastos são as principais células do tecido conjuntivo, responsáveis pela síntese e manutenção da matriz extracelular, produzem colágeno, elastina, fibronectina, proteoglicanos e outras glicoproteínas, essenciais para a estrutura, reparo e homeostase tecidual. Estudos recentes revelam que fibroblastos são altamente heterogêneos, apresentando subpopulações com funções e perfis moleculares distintos, dependendo do órgão, localização anatômica e microambiente. Essa diversidade é fundamental para a adaptação funcional dos tecidos e para a resposta a diferentes estímulos fisiológicos e patológicos, o que

influencia processos como inflamação, fibrose, envelhecimento e até progressão tumoral (Lendahl *et al.*, 2022; Plikus *et al.*, 2021; Shaw *et al.*, 2020).

Além de sustentação, o tecido conjuntivo participa ativamente na regeneração e reparo tecidual. Estratégias recentes em engenharia de tecidos buscam mimetizar as propriedades do tecido conjuntivo nativo, utilizando biomateriais para promover a regeneração de cartilagem, tendão e pele. A interação entre tecido conjuntivo e outros tecidos, como o muscular, é fundamental para o desenvolvimento, manutenção e regeneração do sistema musculoesquelético. (Freedman; Mooney., 2019; Fan *et al.*, 2022; Ning *et al.*, 2023; Nassari *et al.*, 2017; Purslow, 2020).

2.2.1.1 Colágeno

O colágeno é a proteína mais abundante do corpo humano, com pelo menos 28 tipos identificados. Sua estrutura básica é uma tripla hélice formada por cadeias polipeptídicas ricas em glicina, prolina e hidroxiprolina, o que garante estabilidade e resistência. O tipo I é predominante em pele, ossos, tendões e vasos, enquanto o tipo II é típico de cartilagem e o tipo III está presente em fibras reticulares e matriz pericelular (Naomi *et al.*, 2021; Amirrah *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2020).

O colágeno confere alta resistência à tração, sendo essencial para a integridade estrutural de tecidos como ossos, tendões e cartilagem. Ele também regula processos celulares como proliferação, migração e diferenciação por meio de interações com receptores de superfície celular. A montagem das fibrilas de colágeno é altamente regulada, envolvendo modificações pós-traducionais (hidroxilação, glicosilação) e formação de ligações cruzadas, fundamentais para a estabilidade da matriz extracelular (Sun *et al.*, 2025; Amirrah *et al.*, 2022).

Alterações na síntese, estrutura ou organização do colágeno estão associadas a doenças como osteogênese imperfeita, fibrose e artrite. Avanços em biotecnologia permitiram a produção de colágeno recombinante para aplicações em engenharia de tecidos, cicatrização e regeneração óssea, devido à sua biocompatibilidade e baixa imunogenicidade (Selvaraj *et al.*, 2024; Antonio *et al.*, 2020).

2.2.1.2 Elastina

A elastina é a principal proteína das fibras elásticas, composta por cadeias de tropoelastina que se associam e se entrelaçam por ligações cruzadas covalentes,

formando uma rede altamente resiliente. Sua composição é rica em aminoácidos hidrofóbicos (glicina, valina, alanina, prolina), o que confere flexibilidade e insolubilidade (Vindin *et al.*, 2019; Depenveiller *et al.*, 2024).

A elastina proporciona elasticidade, baixo módulo de elasticidade e alta extensibilidade, permitindo que tecidos como pele, pulmões e vasos sanguíneos suportem ciclos repetidos de estiramento e relaxamento sem perda de função. Sua durabilidade é notável, com meia-vida estimada em até 70 anos, devido à alta resistência à degradação (Ozsvar *et al.*, 2021).

A quantidade e organização das fibras elásticas variam conforme o órgão, sendo abundantes em artérias, pulmões e pele. A degradação ou mutações na elastina estão associadas a doenças como cutis laxa, arteriosclerose e envelhecimento cutâneo. Além disso, fragmentos de elastina (elastocinas) podem atuar como sinalizadores em processos inflamatórios e de remodelação tecidual (Trębacz; Barzycka, 2023).

2.2.2 Principais causas do envelhecimento

O envelhecimento cutâneo está intrinsecamente associado à redução na síntese dos componentes da matriz extracelular (MEC) e/ou ao aumento de sua degradação. Fisiologicamente, projeta-se que por volta dos 25 anos de idade, o indivíduo experimente um declínio progressivo e natural nos constituintes da MEC. No entanto, a ação de agentes extrínsecos, como a radiação solar (raios ultravioletas) e a poluição, acelera significativamente este processo, resultando na manifestação precoce de sinais como rugas e lassidão tecidual (Lubov *et al.*, 2021).

Trata-se, portanto, de um processo multifatorial que resulta em diferentes fenótipos clínicos, histológicos e funcionais. Esses fenótipos refletem tanto fatores intrínsecos, os quais estão relacionados à genética, metabólico e ao tempo, quanto extrínsecos que surgem principalmente a questões ambientais, como exposição solar e poluição, e comportamentais (Shin *et al.*, 2019).

O mecanismo de indução extrínseca do envelhecimento cutâneo ocorre frequentemente pela geração de Espécies Reativas de Oxigênio. Tais substâncias promovem um desequilíbrio na homeostase do tecido, o que, por sua vez, desencadeia múltiplas reações celulares que culminam na degradação ou danificação de diversos componentes estruturais (Ho; Dreesen, 2021).

A classificação dos fenótipos do envelhecimento cutâneo é fundamental para compreender as manifestações clínicas, orientar estratégias preventivas e terapêuticas, e identificar riscos associados, como o desenvolvimento de neoplasias cutâneas, visto que, os fatores de risco e vias moleculares contribuem para as alterações cutâneas associadas à idade são diversos (Lubov *et al.*, 2021).

O envelhecimento é um processo cronológico e intrínseco que se manifesta naturalmente, este processo consiste na diminuição progressiva da funcionalidade celular e tecidual. Embora a progressão da idade biológica seja inerente à espécie, a sua manifestação e o ritmo de declínio funcional são intrinsecamente ligados à individualidade, fatores como a predisposição genética e o estilo de vida exercem uma influência direta na forma como o organismo responde ao longo do tempo (Shin *et al.*, 2019).

Em relação aos fatores genéticos, envelhecimento intrínseco, as características inerentes são difíceis de serem mitigadas, uma vez que sua expressão tende a se manifestar com o decorrer do tempo. Por outro lado, os fatores ambientais, envelhecimento extrínseco, estes envolvem a exposição a agentes que catalisam o envelhecimento, tais como a radiação solar, hábitos de má nutrição e o tabagismo, entre outros, os quais podem ser controlados e prevenidos em grande parte. A gestão e a evitação destes fatores extrínsecos constituem, portanto, pontos para retardar o processo (Ho; Dreesen, 2021).

Outro fator proeminente no processo, constitui-se pelas variações endócrinas, as quais exercem impacto sobre a funcionalidade da maioria dos órgãos. A diminuição na concentração de hormônios resulta na perda de diversas funções fisiológicas, como a redução na síntese de melatonina, que induz a uma desregulação do ciclo circadiano, o que acarreta a privação do sono e a alteração do estado de alerta. Consequentemente, provoca estresse oxidativo decorrente da produção exacerbada de Espécies Reativas de Oxigênio e subsequente ativação das Metaloproteinases de Matriz, o excesso dessa atividade, por sua vez, culmina em uma degradação desordenada das fibras de colágeno (Cole *et al.*, 2018).

Níveis reduzidos de hormônios sexuais, como o estrogênio, resultam em uma diminuição significativa da vascularização dérmica, bem como na redução da síntese de colágeno e no consequente aumento da sua degradação. Adicionalmente, o hormônio do crescimento (GH) exerce uma influência direta no envelhecimento

cutâneo, sendo que a sua diminuição promove a perda de massa muscular esquelética e o desenvolvimento de fragilidade física (Lubov *et al.*, 2021).

Entre os principais agentes extrínsecos indutores do envelhecimento precoce, a radiação solar destaca-se como um fator na degradação das fibras de colágeno. Embora a exposição solar confira benefícios essenciais ao organismo, como a síntese de Vitamina D e a prevenção de certas patologias, a exposição excessiva e crônica acarreta prejuízos significativos à saúde, incluindo o risco de carcinogênese cutânea e o desenvolvimento de fotoenvelhecimento (Cole *et al.*, 2018).

O fotoenvelhecimento é induzido pela exposição à radiação ultravioleta (UV), a qual provoca diversas alterações patológicas no tegumento, manifestadas clinicamente pelo surgimento de discromias (manchas), rugas e lassidão dérmica. O aparecimento de rugas e flacidez é primariamente atribuído à perda de fibras de colágeno e fibras elásticas na Matriz Extracelular, o grau de severidade deste envelhecimento é comumente avaliado por uma ferramenta padronizada e amplamente empregada na área da harmonização facial, a Classificação de GLOGAU (Alam *et al.*, 2018).

Ocorre ainda no processo de envelhecimento, a telomerase que é responsável por manter o comprimento dos telômeros, protegendo as células contra o envelhecimento precoce. Com o avanço da idade, a atividade da telomerase diminui, levando ao encurtamento dos telômeros, ocasionando assim a redução da capacidade regenerativa dos fibroblastos e o aumento do envelhecimento celular. Isso resulta em menor produção de colágeno, perda de elasticidade e maior suscetibilidade a danos ambientais, acelerando o envelhecimento da pele, fatores como estresse oxidativo e inflamação também aceleram o encurtamento dos telômeros (Xu *et al.*, 2023).

A glicação é uma reação não enzimática entre açúcares e proteínas, lipídios ou DNA, levando à formação dos produtos finais da glicação avançada (AGEs). Esses compostos se acumulam na pele com o tempo, especialmente sob exposição a fatores externos como radiação UV e dietas ricas em açúcares, sendo assim, alteram a estrutura do colágeno e da elastina, promovem inflamação via receptores RAGE e aumentam o estresse oxidativo, resultando em rugas, perda de elasticidade, descoloração e inflamação crônica (Denham, 2023).

O envelhecimento altera profundamente o microambiente finamente regulado, desta forma, seja intrínseco ou extrínseco, conduzem à fragmentação progressiva das fibras de colágeno, à desorganização das redes elásticas, ao aumento da atividade

das metaloproteinases da matriz e a um declínio na capacidade biossintética dos fibroblastos. Alterando assim não apenas na redução do colágeno, mas também a uma perturbação qualitativa da arquitetura da matriz e da comunicação célula-matriz, resultando em uma mecânnotransdução prejudicada e uma capacidade de resposta regenerativa reduzida (Biosmal *et al.*, 2020).

2.2.3 Categorização do envelhecimento

A Classificação de Glogau é um sistema que categoriza o grau de fotoenvelhecimento, correlacionando a faixa etária com as alterações clínicas observáveis na pele, conforme descrito no quadro 1 (Csekes; Racková, 2021).

Quadro 1 – Classificação de GLOGAU

GRAU	IDADE TÍPICA	SEVERIDADE	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
I	20-30 anos	Leve (precoces)	Ausência de rugas ou linhas mínimas. Alterações pigmentares sutis.
II	30–40 anos	Moderado	Surgimento de queratoses discretas. Linhas de expressão paralelas ao sorriso (rugos dinâmicas).
III	50–60 anos	Avançado	Rugas visíveis em repouso (estáticas). Presença de lentigos senis (manchas) e telangiectasias (vasos visíveis).
IV	> 60 anos	Grave	Pele acentuadamente enrugada e flácida (atrofia dérmica). Aspecto acinzentado (hiperceratose). Risco elevado de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas.

Fonte: Adaptado de Csekes; Racková (2021).

A pele constitui um órgão de relevância fundamental para a fisiologia humana, desempenhando um papel importante na proteção do organismo contra os agentes extrínsecos. Contudo, é submetida a um processo de senescência fisiológica que ocorre naturalmente ao longo da vida do indivíduo, porém, este processo é acelerado pelo aumento da produção de Espécies Reativas de Oxigênio. Embora sejam diversos os agentes, a exposição à radiação solar configura-se como um dos principais fatores (Lubov *et al.*, 2021).

2.2.4 Alterações estruturais e funcionais do envelhecimento

Por ser um processo multifatorial, no qual envolve fatores intrínsecos e extrínsecos, estes influenciam na promoção de mudanças profundas tanto na estrutura conforme quadro 2, quanto na função da pele, afetando sua integridade, aparência e capacidade de defesa. Sendo que, as mudanças visíveis na pele

envelhecida são uma consequência direta da desorganização arquitetônica em todas as suas camadas (Lee; Hong; Kim, 2021).

Resultando em uma pele envelhecida que é mecanicamente frágil e biologicamente menos adaptável, o que favorece em uma reparação ineficiente ou ainda em uma remodelação fibrótica, em vez de restauração da estrutura e da função do tecido nativo (Eming; Wynn, Martin, 2017).

Quadro 2 - Principais Alterações Estruturais no Envelhecimento Cutâneo

Alteração Estrutural	Descrição e Mecanismos Científicos Principais
Atrofia Epidérmica	Afinamento da epiderme. Causado pela redução na taxa de proliferação dos queratinócitos basais, diminuindo o <i>turnover</i> celular (Quan, 2023).
Achatamento da Junção Dermoepidérmica (JDE)	Perda do padrão ondulado (retração das papilas dérmicas). Reduz a área de contato entre derme e epiderme, comprometendo a nutrição e a adesão mecânica (Roig-Rosello; Rousselle, 2020).
Senescência Dérmica (Fibroblastos)	Redução do número e função dos fibroblastos. Fibroblastos senescentes param de sintetizar colágeno novo e adotam o Fenótipo Secretório Associado à Senescência (SASP), liberando MMPs e citocinas inflamatórias (Lee; Hong; Kim, 2021).
Fragmentação do Colágeno	Desorganização e degradação das fibras de colágeno (Tipo I e III). Causada pelo aumento das Metaloproteinases (MMPs) e pela glicação (formação de AGEs), que enrijece as fibras (He <i>et al.</i> , 2023).
Alterações Elásticas (Elastose)	Degradação das fibras elásticas (elastina e fibrilina). No fotoenvelhecimento, ocorre a <i>elastose solar</i> : acúmulo de material elastótico desorganizado e não funcional (He <i>et al.</i> , 2023).
Diminuição da Vascularização	Rarefação dos plexos vasculares dérmicos. Reduz a densidade de capilares, diminuindo o aporte de oxigênio e nutrientes, o que causa palidez e prejudica a cicatrização (Agrawal; Hu; Bollag, 2023).
Degradação da Matriz Extracelular (MEC)	Perda da "substância fundamental". Redução drástica dos Glicosaminoglicanos (GAGs), principalmente do Ácido Hialurônico (AH), levando à perda de turgor, hidratação e volume (He <i>et al.</i> , 2023).

Fonte: Própria (2025).

As mudanças estruturais resultam em um grave comprometimento da fisiologia cutânea, que por ser um processo biológico complexo e inevitável, é ditado por uma interação sinérgica entre os fatores, clinicamente, manifesta-se como rugas, flacidez, xerose e perda de elasticidade, essas mudanças são o resultado de alterações profundas na homeostase tecidual, afetando a epiderme, a derme e a junção dermoepidérmica (Lee; Hong; Kim, 2021).

Dentre as alterações que ocorrem, as principais são a disfunção da barreira cutânea, a qual corresponde no comprometimento da função da barreira (xerose senil), provoca ainda a redução na síntese de lipídios essenciais (ceramidas), o que aumenta significativamente a perda de água transepidérmica (TEWL) (Agrawal; Hu; Bollag, 2023).

O Comprometimento da Cicatrização se manifesta pelo reparo tecidual deficiente e lento, fruto da baixa proliferação de queratinócitos e fibroblastos, e da vascularização inadequada, conforme Blair *et al.* (2020). Estruturalmente, a Perda de Elasticidade e Resiliência resulta da degradação proteica, notadamente a glicação do colágeno e a elastose da elastina, reduzindo a capacidade da pele de retornar à sua forma original (He *et al.*, 2023).

2.3 Terapias regenerativas

A regeneração da pele é um processo biológico complexo e de multinível que envolve a remodelação da matriz extracelular (MEC), a regulação imunitária, a angiogênese e as interações coordenadas entre os compartimentos dérmicos e hipodérmicos. Sendo considerada como um fenômeno ativo, biologicamente orientado, ao invés de uma de lesão tecidual ou intervenção estética (Biosmal *et al.*, 2020).

No centro deste processo a MEC funciona como suporte estrutural e como plataforma de sinalização dinâmica capaz de regular o comportamento dos fibroblastos, o recrutamento das células imunitárias e as respostas vasculares. Os mecanismos biológicos envolvidos são a remodelação da MEC, a resposta inflamatória controlada, a angiogênese, a mecanotransdução e a sinalização dermo-hipodérmica e fibroblastos (Barbosa, 2026).

Estudos apontam que o envelhecimento intrínseco e extrínseco da pele fragmenta o colágeno, desorganizam a elastina e reduzem a capacidade de resposta dos fibroblastos, levando a uma mecanotransdução prejudicada e a redução da reorganização da MEC. Tais alterações comprometem não apenas a biodinâmica dérmica, mas também as vias de sinalização, essenciais para a remodelação tecidual eficaz, fornecendo a justificativa biológica para intervenções regenerativas que visam a restauração da matriz, em vez de simples reposição de volume (Biosmal *et al.*, 2020).

2.3.1 Bioestimuladores de colágeno e remodelação mediada

Os bioestimuladores de colágeno particulados, incluindo o ácido poli-L-láctico (PLLA), o ácido poli-D-L-láctico (PDLLA), a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e a policaprolactona (PCL), estão associados à indução de neocolagênese e à remodelação progressiva da MEC, através de uma cascata inflamatória controlada.

Eles atuam como arcabouços temporários, pois iniciam a resposta imunitária inata caracterizada pelo recrutamento de macrófagos, seguido pela ativação de fibroblastos e pela deposição de colágeno recém-sintetizado, predominantemente dos tipos I e III (Zhu; Dong, 2022).

Estudos clínicos e experimentais indicam que o PLLA, apresentou degradação gradual do polímero acompanhada por deposição sustentada de colágeno, espessamento dérmico e melhoria na qualidade dos tecidos, deixando resultados clínicos mais evidentes ao longo do tempo ao invés de logo após a aplicação. Apresenta ainda, diferenças à cristalinidade do polímero e à cinética de degradação, que influencia o perfil temporal da indução de colágeno (Dutra Alves *et al.*, 2025).

Os injetáveis à base de CaHA são descritos como indutores de resposta inflamatória robusta, mas controlada, em torno de microesferas de cálcio, levando à deposição organizada de colágeno e ao reforço dérmico sem reação excessiva de corpo estranho. Os preenchimentos de PCL são associados a uma remodelação prolongada da MEC e a efeitos regenerativos duradouros, atribuídos a uma degradação mais lenta e à estimulação mecânica sustentada dos tecidos circundantes, o quadro 3 apresenta uma comparação dos bioestimuladores particulados, seus mecanismos, tipos de evidência e as aplicações clínicas (Barbosa, 2026).

Quadro 3 – Intervenções regenerativas na estética

Intervenção	Categoria	Mecanismo de ação	Tipo de estudo	Resultado
Ácido polilático (PLLA)	Colágeno particulado por arcabouço	Inflamação induzida; recrutamento de macrófagos; ativação de fibroblastos	Experimental, histológico, clínico	Neocolagênese progressiva; espessamento dérmico; reorganização da MEC
Ácido polid-l-láctico (PDLA)	Colágeno particulado	Semelhante ao PLLA com cinética de degradação distinta	Experimental, Clínica colágeno	Indução sustentada de remodelarização a longo prazo
Hidroxiapatita de cálcio (CaHA) induzida por microesferas	Colágeno particulado	Ativação dos fibroblastos; suporte angiogênico	Histológica, clínica de colágeno	Deposição organizada; reforço dérmico
Policaprolactona (PCL) estrutura de suporte	Colágeno de longa duração	Presença prolongada da estimulação mecânica sustentada	Experimental, clínico duradoura	Remodelação
Preenchimento de ácido hialurônico	Modulador biomecânico injetável	Hidratação; suporte viscoelástico; mecanotransdução	Revisões clínicas e narrativas	Melhora da elasticidade e função da MEC
Skinboosters (AH intradérmico)	Terapia de qualidade de pele	Hidratação da MEC; estimulação dos fibroblastos através de estímulos mecânicos	Clínicas, experimentais	Melhoria da textura, luminosidade e elasticidade
Fios de polidioxanona (PDO)	Estrutura baseada em fio	Tensão meânica; mecanotransdução; inflamação localizada	Experimental, histológica, clínico	Aumento da densidade de colágeno, angiogênese
Polinucleótidos (PN)	Biorregenerador biológico	Sinalização purinérgica; migração de fibroblastos	Modulação experimental e clínica	Modulação de MEC, angiogênese
Polidesoxirribonucleótido (PDRN)	Biorregenerador biológico	Receptor A2A da adenosina; sinalização anti-sinais anti-inflamatória	Experimental, clínico	Reparação tecidual; inflamação resolução
Exossomos	Biorregenerador sem células	Transferência de proteínas, lipídios e miRNA	Experimental	Regeneração dérmica, melhoria do fotoenvelhecimento

Fonte: Adaptado Barbosa, 2026.

2.3.2 Ácido hialurônico, *skinboosters* e modulação do microambiente

Os injetáveis e *skinboosters* à base de hialurônico (AH) são moduladores do microambiente dérmico, em vez de impulsionadores primários de neocolagênese. Promove melhorias na hidratação, elasticidade e textura da superfície da pele após a administração intradérmica ou superficial de AH, refletindo no aumento da hidratação da MEC e das propriedades viscoelásticas (Biosmal *et al.*, 2020).

O AH influencia o comportamento dos fibroblastos por meio de vias de mecanotransdução e mediadas por receptores, enquanto seus produtos de degradação podem estimular ainda mais a renovação da matriz. Quando utilizado como *skinbooster*, o AH melhora os parâmetros de qualidade da pele, em vez de correção volumétrica, posicionando estas intervenções como componentes de apoio no processo de biorremodelação do tecido (Barbosa, 2020).

2.3.3 Biomateriais à base de fios e mecanotransdução

Os fios de polidioxanona (PDO) exercem efeitos regenerativos por meio da ação combinada da tensão mecânica e da remodelação tecidual mediada biologicamente. Estudos experimentais, histológicos e clínicos demonstram aumento da densidade de colágeno, ativação de fibroblastos e angiogênese ao longo da trajetória dos fios implantados, com estes efeitos a persistirem para além da reabsorção do polímero (Cunha *et al.*, 2020).

A mecanotransdução surgiu como um mecanismo central, através do qual as forças mecânicas geradas pela colocação dos fios são convertidas em sinais bioquímicos que promovem a remodelação da MEC e repostas vasculares. Os fios de PDO podem ser utilizados tanto para o *lifting* mecânico quanto como ferramenta biologicamente ativas para a regeneração de tecidos (Barbosa, 2020).

2.3.4 Agentes biorregenerativos e regeneração baseada em sinalização

Os agentes biorregenerativos, incluindo polinucleótidos, polidesoxirribonucleótido (PDRN) e vesículas extracelulares ou Exossomos, atuam como sinalizadores biológicos em vez de formar uma estrutura de suporte. Em estudos experimentais e clínicos ocorreram o aumento da angiogênese, migração de fibroblastos e da modulação das respostas inflamatórias após a administração de PN e PDRN, frequentemente associados à sinalização purinérgica e à ativação dos receptores A2A da adenosina (Veronesi *et al.*, 2017).

As vesículas extracelulares e os exossomos são caracterizados como regeneradores emergentes sem células, capazes de modular a inflamação, o stress oxidativo e a comunicação intercelular através da transferência de proteínas, lipídios e microARN. Age melhorando a regeneração dérmica e os parâmetros do fotoenvelhecimento, porém com uma heterogeneidade substancial nas fontes das vesículas, nos métodos de isolamento e nas estratégias de dosagem (Rani; Ritter, 2016).

2.3.5 Integração dos compartimentos dérmico e hipodérmico

A hipoderme possui papel ativo na regeneração da pele, alguns experimentos mostraram que o tecido adiposo contribuiu para os processos regenerativos por meio da sinalização parácrina, modulação imunitária e apoio à função dos fibroblastos. As intervenções foram capazes de influenciar tanto a remodelação da MEC dérmica como a biologia hipodérmica, as quais são associadas a melhorias mais sustentadas na qualidade, elasticidade e comportamento biomecânico dos tecidos. As implicações clínicas deste mecanismo regenerativo integrado aparecem no quadro 2 (Corduff *et al.*, 2025).

Quadro 4 - Implicações clínicas e considerações práticas de intervenções regenerativas

Domínio Clínico	Principais conclusões	Implicações práticas
Conceito de regeneração	A regeneração envolve a remodelação da MEC, modulação imunitária e suporte vascular	Os tratamentos devem visar a restauração biológica, em vez de apenas a correção volumétrica
Melhoria da qualidade dos tecidos	Os resultados relativos à qualidade da pele estão correlacionados com organização da matriz e hidratação	A combinação de bioestimuladores e terapias para a qualidade da pele pode melhorar os resultados
Longevidade dos resultados	A duração do efeito depende da persistência da estrutura de suporte e da cinética de remodelação	A seleção do produto deve considerar o perfil de degradação e a longevidade desejada
Perfil de segurança	A inflamação controlada é essencial para a regeneração	A correção excessiva e a resposta inflamatória excessiva devem ser evitadas
Terapias combinadas	Mecanismos regenerativos diferentes são complementares	Os protocolos sequenciais ou combinados podem produzir efeitos sinérgicos
Seleção de paciente	O grau de envelhecimento e a qualidade dos tecidos influenciam os resultados	O planejamento individualizado do tratamento é essencial
Aplicação clínica futura	As estratégias de sinalização biológica estão a expandir-se	Necessidade de protocolos padronizados e avaliação dos resultados a longo prazo

Fonte: Adaptado Barbosa, 2026.

2.4 Regeneração na medicina estética

Na medicina estética, o termo regenerativo reflete a profunda transformação, passou de uma abordagem predominantemente corretiva e volumétrica para estratégias de orientação biológica destinada a restaurar a qualidade, a função e a adaptabilidade a longo prazo dos tecidos. Sendo considerada legítima e apoiada pelos avanços na ciência dos biomateriais, na biologia da MEC, na imunologia dos tecidos e na mecanobiologia. No entanto, a expansão do termo ocorreu rapidamente, antes mesmo da maturação conceitual necessária, o que levou à uma sobreposição semântica entre a regeneração, a reparação, a remodelação e a bioestimulação (Eming; Wynn; Martin, 2017).

Do ponto de vista biológico, a regeneração implica a restituição completa da arquitetura tecidual, da composição celular e da função, de modo que fique indistinguível do tecido nativo antes da lesão. Em organismos adultos, particularmente em tecidos complexos como a pele humana, esta forma de regeneração morfogênética é excepcional. O processo que predomina após a lesão ou intervenção é o reparo, caracterizado pela remodelação da MEC, reorganizando o colágeno, as alterações biomecânicas e a recuperação funcional parcial. Ignorar essa restrição biológica contribui para a banalização do conceito de regeneração que é equiparado à mera indução de neocolagênese ou o aumento da espessura dérmica (Barbosa, 2026).

Sendo assim, o conceito de Tonnad *et al* (2026), representa um marco relevante ao propor uma redefinição da regeneração na medicina estética com base em mecanismos e função, em vez de critérios morfológicos. Nesta estrutura, a regeneração deve ser entendida como a restauração sustentada da função tecidual, da organização da MEC, do comportamento biomecânico e da sinalização biológica por meio da ativação de vias regenerativas endógenas, mesmo quando a restituição histológica completa não é alcançada. Esta definição desloca o foco da avaliação da estética visual imediata para a biologia tecidual, introduzindo um padrão de responsabilidade científica essencial para a evolução da área (Tonnad *et al.*, 2026).

A MEC é considerada como o principal regulador da regeneração cutânea, longe de ser uma estrutura passiva, ela constitui uma plataforma de sinalização dinâmica que rege a adesão celular, a migração, a diferenciação, a angiogênese, a modulação imunitária e a mecanotransdução. Na pele, o fenótipo e a atividade dos fibroblastos são fortemente modulados pela composição, organização e rigidez da

matriz, consequentemente, as alterações da MEC afetam diretamente a capacidade regenerativa do tecido volume (Biosmal *et al.*, 2020).

O envelhecimento da pele, seja intrínseco ou extrínseco, é caracterizado pela fragmentação do colágeno, desorganização das fibras elásticas, redução dos glicosaminoglicanos e perturbação da arquitetura tridimensional da matriz. Essas alterações prejudicam a mecanotransdução, resultando na perda de sinais mecânicos necessários para manter a atividade dos fibroblastos, na redução da síntese de colágeno e no aumento da expressão das metaloproteinases da matriz. As intervenções são capazes de restaurar parcialmente a organização da MEC e a integridade biomecânica, reativando circuitos regenerativos, mesmo na ausência de uma regeneração morfogenética completa (Barbosa, 2020).

Outro eixo da regeneração é a resposta imunitária, pois a regeneração tecidual não ocorre na ausência de inflamação, pelo contrário, depende de uma fase inflamatória inicialmente controlada, seguida de uma resolução eficiente. Os macrófagos desempenham um papel central neste processo e podem adotar fenótipos pró-regenerativos ou pró-fibróticos, dependendo do estímulo, do microambiente e da duração da exposição (Eming; Wynn; Martin, 2017).

Os biomateriais injetáveis interagem inevitavelmente como sistema imunitário inato, provocando respostas de corpo estranho de intensidade variável. A qualidade desta resposta é decisiva para os resultados biológicos, a inflamação excessiva ou persistente favorece a encapsulação fibrosa e a perda funcional, enquanto uma resposta modulada apoia a remodelação construtiva e a reorganização da MEC. A mera presença de neocolagênese não pode ser interpretada como regeneração se for acompanhada por um perfil inflamatório desorganizado ou crônico (Martins, Lach, Mouthuy, 2019).

A mecanotransdução integra a biologia da MEC, a imunologia e o comportamento celular. As forças mecânicas geradas pelo alongamento dos tecidos, pelo preenchimento volumétrico ou pela tração dos fios são convertidas em sinais bioquímicos que regulam a proliferação celular, a angiogênese e a remodelação da matriz. Este princípio explica por que intervenções tradicionalmente consideradas estruturais podem provocar efeitos biológicos duradouros (Biosmal *et al.*, 2020).

Além disso, a regeneração da pele não pode ser compreendida isoladamente ao nível da derme. O tecido adiposo subcutâneo atua como um órgão endócrino e imunológico, produzindo adipocinas, citocinas e fatores angiogênicos que influenciam

diretamente o comportamento da derme. As interações entre a derme e a hipoderme parecem ser determinantes para a durabilidade e a qualidade dos resultados regenerativos, embora esta dimensão continue a ser pouco explorada na literatura clínica (Widgerow, 2024).

Já os bioestimuladores particulados representam o ramo mais exaustivamente caracterizado da chamada estética regenerativa porque, ao contrário dos preenchimentos puramente volumétricos, funcionam como arcabouços bioativos temporários capazes de desencadear uma sequência relativamente previsível de eventos: resposta imunitária inata regulada, recrutamento e organização de macrófagos e células gigantes de corpos estranhos, ativação de fibroblastos, deposição de matriz e remodelação progressiva. Ainda assim, o que é frequentemente descrito como regeneração na prática corresponde, na maioria dos casos a uma remodelação reparadora funcional, considerada uma melhoria sustentada nos parâmetros estruturais e biomecânicos sem a restituição completa da arquitetura cutânea nativa, particularmente das estruturas anexiais e dos padrões fibrilares originais (Ferreira *et al.*, 2025).

Um ponto importante é que as respostas dos tecidos às partículas não são exclusivamente dérmicas. A pele funciona como uma unidade integrada dermo-hipodérmica, algumas pesquisas indicam que a hipoderme, particularmente, o tecido adiposo subcutâneo participa ativamente na homeostase, reparação e qualidade da pele através de mecanismos endócrinos, parácrino e imunometabólicos. O tecido adiposo dérmico é entendido não apenas como um reservatório mecânico, mas como um companheiro dinâmico que influencia a inflamação, a regeneração folicular, a defesa antimicrobiana e o comportamento do nicho dérmico por meio de sinais lipídicos e citocinas, que ajudam a explicar por que intervenções que alteram a matriz e o microambiente também pode afetar a espessura e o comportamento subcutâneo (Widgerow, 2024).

As comparações entre os biostimuladores particulados devem considerar três dimensões, sendo a primeira a natureza do estímulo (químico/biocue, mecânico e inflamatório), a segunda era o perfil temporal da degradação e da resposta tecidual, e por fim a qualidade/arquitetura do tecido recém-formado e a sua integração com o comportamento subcutâneo (Tonnad *et al.*, 2026).

O PLLA continua a ser o bioestimulador com o conjunto mais consistente de evidências clínicas e histológicas em humanos para a neocolagênese progressiva,

espessamento e remodelação dentro da uma janela de resposta prolongada, em consonância com o seu perfil de degradação e o caráter cumulativo das sessões de tratamento. Para além da quantidade de colágeno, é importante salientar que o determinante crítico é a qualidade e a organização, se o tecido evolui para uma remodelação construtiva com biomecânica melhorada ou se tende para um padrão mais desorganizado e menos funcional. Evidências mecânicas adicionais sugerem que os polilactídeos podem modular vias relacionadas ao estresse oxidativo e à preservação da matriz, o que é biologicamente plausível em tecidos envelhecidos, onde o estresse oxidativo e a fragmentação do colágeno perpetuam a disfunção dos fibroblastos (Oh *et al.*, 2023).

O PDLLA partilha do princípio da estrutura de suporte e a estimulação inflamatória controlada, mas apresenta particularidades físico-químicas que afetam a cinética de degradação, as interações das células imunitárias e, potencialmente, o padrão de deposição da matriz. O interesse contemporâneo pelo PDLLA deriva, em parte, da tentativa de obter respostas biológicas com perfis temporais específicos e integração tecidual favorável, no entanto, em comparação ao PLLA, permanece uma menor densidade de dados histológicos padronizados e menos estudos longitudinais com desfechos objetivos comparáveis entre populações e técnicas. Isso cria um cenário em que plausibilidade biológica é alta, mas o peso probatório ainda depende da consolidação metodológica (Amiri *et al.*, 2023).

Já o CaHA ocupa uma posição singular porque combina suporte imediato com estimulação de remodelação mediada por microesferas, mecanicamente funciona como uma plataforma que para a deposição de matriz e sinalização local, com evidências de melhoria nos parâmetros dérmicos, apresenta ainda espessamento tecidual mensurável e alterações compatíveis com a melhora funcional. Para Tonnad *et al.* (2026), a neocolagênese em torno de um material particulado não equivale automaticamente à restauração do tecido original, trata-se de remodelação reparadora, potencialmente regenerativa em um sentido funcional, mas não morfogenética. A solidez clínica do CaHA é forte para indicações específicas, mas se evitar ir além da histologia e da biologia (Tonnad *et al.*, 2026).

O PCL é uma estrutura de suporte mais persistente, com estimulação mecânico-biológica prolongada e potencial para uma remodelação mais duradoura, coerente com seu perfil de degradação. Parte de seu efeito clínico envolve a reorganização do microambiente e o apoio estrutural, com repercussões na interface

dermo-hipodérmica. Ainda assim, o PCL possui limitação típica das tecnologias emergentes (Adel *et al.*, 2025).

Para saber o que é mais regenerativo entre as partículas, depende de como a regeneração é definida e de quais as dimensões probatórias que são priorizadas. Se adotar a perspectiva da regeneração funcional promove a melhoria sustentada no comportamento biomecânico, espessura e qualidade da matriz com integração tecidual, o PLLA oferece vantagem ao combinar longa experiência clínica, suporte histológico/longitudinal mais forte e coerência temporal da remodelação (Hong *et al.*, 2021).

O CaHA apresenta remodelação com ganhos funcionais, porém requer precisão e cautela na regeneração total, já o PCL a remodelação é prolongada e com efeitos significativos, que incluem espessura do tecido e a qualidade estrutural, mas a maturidade comparativa é limitada. O PDLLA, além ser biologicamente plausível, vem sendo usado cada vez mais clinicamente, porém requer mais estudos padronizados e comparativos para ser considerado como mais utilizado. Em caso de se considerar o que é mais regenerativo, analisando ser mais duradouro, o PLLA se destaca, já se for considerado a capacidade de modular o microambiente ao CaHA e o PCL se destacam e competem (Lampridou; Cavallini; Christopoulos, 2025).

A comparação entre os procedimentos deve ser ampliada, incorporando o compartimento subcutâneo como componente ativo do fenômeno regenerativo. A biologia cutânea e adiposa, aponta que os adipócitos, as células estromais e a arquitetura do tecido adiposo influenciam diretamente a vascularização, a inflamação e comportamento dérmico, com implicações para a qualidade da pele e a durabilidade dos resultados. Estudos apontam para mecanismos através dos quais as intervenções podem aumentar a espessura e o suporte não só da derme, mas também dos compartimentos subcutâneos, que são clinicamente relevantes na flacidez e no envelhecimento estrutural. Deste modo, abordagens que promovem uma remodelação construtiva com melhor integração dermo-hipodérmica são mais consistentes com a regeneração funcional do que aquelas que se limitam a gerar volume temporário ou efeitos superficiais (Liu *et al.*, 2025).

De um modo geral, a estética regenerativa baseada em biomateriais particulados é mais coerente quando reconhece explicitamente que os seus efeitos refletem, em grande parte, a remodelação reparadora funcional e que a regeneratividade depende menos da rotulagem e mais da demonstração objetiva de

melhoria biomecânica, integração na matriz e, idealmente, impacto na unidade dérmico-hipodérmica com inflamação controlada e resolução eficaz (Tonnad *et al.*, 2026).

O ácido hialurônico (AH) é o biomaterial injetável amplamente estudado na medicina estética contemporânea, com alto nível de evidência clínica que sustenta melhorias na hidratação, elasticidade, viscoelasticidade e textura da pele. Ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões narrativas mostram consistentemente benefícios mensuráveis na qualidade da pele, particularmente quando o AH é administrado por via intradérmica em formulações de baixa densidade ou como *skin boosters* (Biosmal *et al.*, 2020).

Biologicamente, o AH exerce os seus efeitos predominantemente através da modulação do microambiente dérmico. A sua elevada capacidade higroscópica contribui para a restauração do conteúdo de água intersticial, a melhoria da difusão de nutrientes e a otimização do comportamento biomecânico dos tecidos. Além disso, as interações do AH com receptores celulares, tais como o CD44 e o RHAMM, influenciam indiretamente a atividade dos fibroblastos, a migração celular e a reorganização transitória da matriz extracelular (Barbosa, 2026).

O AH pode modular a mecanotransdução ao restaurar a tensão mecânica local, reativando vias intracelulares relacionadas com a síntese de colágeno em fibroblastos senescentes. No entanto, este estímulo é fundamentalmente indireto e depende da presença física do material, não estando associado à ativação sustentada de vias regenerativas endógenas ou à reorganização estrutural profunda da MEC (Biosmal *et al.*, 2020).

Assim, embora existam relatos de uma modesta indução secundária de colágeno com o AH, particularmente relacionada com microtraumatismos causados por agulhas e alterações no microambiente mecânico, O AH não é apontado como um impulsor da regeneração tecidual, seja no sentido funcional ou estrutural. Os seus efeitos são transitórios, diretamente ligados à degradação enzimática do polímero e à perda progressiva do suporte biomecânico (Barbosa, 2026).

Portanto, sob uma perspectiva conceitualmente rigorosa, o AH deve ser classificado como um modulador biológico do microambiente cutâneo, em vez de um agente regenerativo. O seu papel clínico mais relevante reside na otimização do terreno biológico, preparando o tecido para responder de forma mais eficiente a intervenções com maior potencial de remodelação funcional, tais como

bioestimuladores particulados ou terapias baseadas em sinalização (Biosmal *et al.*, 2020).

Os fios de polidioxanona (PDO) representam uma abordagem distinta na estética regenerativa, baseada predominantemente na mecanotransdução. A inserção dos fios gera estímulos mecânicos locais associados a uma resposta inflamatória controlada que culmina na ativação de fibroblastos, deposição de colágeno e angiogênese ao longo da trajetória do fio (Barbosa, 2026).

Biologicamente, aumentam a densidade de colágeno e uma reorganização localizada da matriz extracelular em áreas adjacentes aos fios, bem como um aumento da vascularização, sugerindo um ambiente favorável à remodelação tecidual. No entanto, ao contrário dos bioestimuladores injetáveis, o estímulo biológico proporcionado pelos fios é altamente localizado e fortemente dependente de fatores técnicos, tais como a profundidade de inserção, o vetor de tração, o número de fios, a tensão aplicada e as características biomecânicas pré-existentes do tecido (Yoon *et al.*, 2019).

Esta dependência técnica introduz uma variabilidade considerável nos resultados clínicos e limita a reprodutibilidade entre estudos. Além disso, os parâmetros de avaliação relatados privilegiam frequentemente os efeitos de *lifting* ou suporte, em vez de métricas funcionais ou regenerativas mais profundas (Barbosa, 2026).

De um ponto de vista biológico, os fios de PDO promovem uma remodelação mecano-biológica localizada, com impacto funcional restrito à área tratada. Não há evidências convincentes de ativação sistêmica de vias regenerativas, reorganização global da MEC ou integração consistente com a biologia da unidade dérmico-hipodérmica. Assim, embora os fios de PDO possam contribuir para a melhoria funcional focal e a qualidade local dos tecidos, não devem ser interpretados como agentes regenerativos abrangentes, mas sim como ferramentas adjuvantes no âmbito de estratégias combinadas profundas (Barbosa, 2026).

A estética regenerativa avança com o uso de terapias inovadoras que visam a estimulação dos mecanismos naturais de reparo da pele. As abordagens mais promissoras incluem os exossomos, o PDRN e o PRP. Os exossomos, vesículas extracelulares, promovem a síntese de colágeno, angiogênese e modulação inflamatória, sendo aplicados em rejuvenescimento e alopecia (Aryal, 2025).

O PDRN, fragmento de DNA, estimula a angiogênese e possui efeitos anti-inflamatórios, utilizado em tratamentos anti-idade e queda de cabelo, embora necessite de mais estudos robustos. Já o PRP, rico em fatores de crescimento obtidos do sangue autólogo, favorece a regeneração tecidual, sendo amplamente empregado no rejuvenescimento facial e na restauração capilar. Apesar do potencial e dos resultados positivos iniciais, a padronização dos protocolos e a validação científica de longo prazo representam os principais desafios para a consolidação dessas terapias na prática clínica (Estupiñan; Ly; Goldberg, 2025).

Os biorregeneradores biológicos, incluindo polinucleótidos, polidesoxirribonucleótidos (PDRN) e vesículas extracelulares, representam a abordagem mais conceitualmente alinhada com a regeneração num sentido biológico, uma vez que atuam diretamente nas vias de sinalização celular, na modulação imunitária e na reparação dos tecidos sem dependerem principalmente de arcabouços ou estímulos mecânicos (Veronesi *et al.*, 2017).

O PDRN tem sido amplamente investigado em modelos de reparação de tecidos, demonstrando atividade através da ativação do receptor A2A da adenosina, com subsequente promoção da angiogênese, migração de fibroblastos, aumento da síntese de colágeno e modulação das respostas inflamatórias. Estes mecanismos são biologicamente coerentes com os processos regenerativos, particularmente no que diz respeito à resolução inflamatória e à restauração da homeostase tecidual (Squadrito *et al.*, 2017).

No entanto, apesar desta coerência mecânica, as evidências clínicas na área da estética continuam a ser limitadas. Os estudos disponíveis envolvem frequentemente amostras pequenas, formulações heterogêneas, protocolos variáveis e desfechos predominantemente subjetivos ou de curto prazo. Portanto, embora os resultados iniciais sejam promissores, a literatura ainda não permite conclusões definitivas sobre a magnitude, durabilidade ou previsibilidade dos efeitos regenerativos em seres humanos (Biosmal *et al.*, 2020).

As vesículas extracelulares, particularmente os exossomos, representam o conceito mais próximo da verdadeira regeneração discutido na literatura atual. Ao transferir proteínas, lipídios e microRNAs, estas estruturas podem modular diretamente as vias celulares, epigenéticas e imunológicas envolvidas na regeneração dos tecidos. Estudos experimentais demonstram efeitos relevantes na angiogênese,

na redução do stress oxidativo e na modulação da inflamação (Phinney; Pittenger, 2017).

No entanto, a transposição clínica enfrenta obstáculos substanciais. A ausência de padronização no que diz respeito à fonte celular, métodos de isolamento, caracterização molecular, dose e vias de administração gera uma profunda heterogeneidade entre os estudos, comprometendo a reprodutibilidade, a segurança e a comparabilidade. Assim, apesar da significativa promessa biológica, as abordagens baseadas em vesículas extracelulares devem, atualmente, ser consideradas como ferramentas experimentais ou translacionais, em vez de terapias regenerativas clinicamente consolidadas (Barbosa, 2026).

A avaliação crítica da literatura revela lacunas estruturais importantes. Persistem definições inconsistentes de regeneração, já os parâmetros funcionais padronizados continuam escassos, pois existem poucos estudos comparativos diretos entre biomateriais e a biologia da unidade dérmico-hipodérmica não foi suficientemente incorporada nos modelos de investigação. Muitos estudos dão prioridade resultados estéticos imediatos, negligenciando parâmetros como organização da MEC, comportamento biomecânico, vascularização e resolução imunitária (Widgerow, 2024).

O avanço da estética regenerativa requer métricas mais sofisticadas, capazes de captar a restauração funcional e biológica, em vez de apenas a melhoria visual. Estudos longitudinais, análises histológicas padronizadas e uma integração mais estreita entre a biologia básica e a prática clínica serão decisivos para a consolidação da área. De um ponto de vista clínico, os bioestimuladores particulados representam atualmente a aplicação mais defensável quando descritos como agentes de remodelação funcional sustentada. O AH continua a ser indispensável como modulador do microambiente, os fios de PDO como ferramentas mecânico-biológicas complementares e os biorregeneradores biológicos como estratégias promissoras que ainda requerem uma validação rigorosa (Barbosa, 2026).

A consolidação da estética regenerativa depende menos da expansão indiscriminada da terminologia e mais do alinhamento entre a biologia, a evidência científica e a comunicação ética. Só assim o conceito de regeneração poderá evoluir de retórica aspiracional para uma prática clínica com base científica (Biosmal *et al.*, 2020).

A regeneração na medicina estética deve ser entendida como um processo funcional, impulsionado biologicamente, em vez de uma simples consequência da correção volumétrica ou da neocolagênese isolada. As evidências atuais apoiam uma mudança de paradigma no sentido de intervenções que modulam a matriz extracelular, a mecanotransdução, o equilíbrio imunitário e as interações dérmico-hipodérmicas para promover melhorias sustentadas na qualidade e função dos tecidos. Neste contexto, os bioestimuladores particulados representam as ferramentas com maior fundamentação biológica para a remodelação funcional a longo prazo, particularmente quando os seus efeitos são descritos com precisão conceptual, em vez de alegações regenerativas exageradas (Barbosa, 2026).

As novas terapias se mostram promissoras, com perfil de segurança aceitável, porém ainda faltam dados a longo prazo, pois as pesquisas sobre estas terapias e que apresentam resultados são de curto prazo. Alguns dos riscos que aparecem são de infecções e erupções cutâneas, especialmente com o PRP e os exossomos. As maiores limitações estão relacionadas com a variação no preparo, falta de padronização, dados escassos e resultado sobre a eficácia em períodos maiores de tempo. O uso deve ser feito com cautela e em ambientes que sejam regulados, com consentimento esclarecido e com seguimento rigoroso (Alves *et al.*, 2025).

Em geral, a importância da responsabilidade biológica e da precisão conceitual na estética regenerativa. A regeneração deve ser enquadrada pelos mecanismos, durabilidade e integração funcional, especialmente na unidade dérmico-hipodérmica em vez de meramente por resultados morfológicos transitórios. Clinicamente, a abordagem mais responsável reside na combinação de modalidades com base nos seus verdadeiros papéis biológicos, alinhando as estratégias terapêuticas com a fisiologia dos tecidos e a evidência, em vez de narrativas de marketing. O futuro da estética regenerativa dependerá de uma integração mais profunda entre a biologia básica e a prática clínica, garantindo que as alegações regenerativas tenham fundamento científico, sejam comunicadas de forma ética e sejam clinicamente significativas científica (Biosmal *et al.*, 2020).

2.5 O papel do biomédico na estética regenerativa

A biomedicina estética cresceu como área que une conhecimento biomédico, tecnologia e procedimentos minimamente invasivos para promoção de saúde, bem-estar e rejuvenescimento. Paralelamente, a estética vem incorporando princípios

de medicina regenerativa para não só “disfarçar”, mas modular biologicamente o envelhecimento da pele (Trindade *et al.*, 2020).

A Biomedicina Estética é descrita como área consolidada, com base em resoluções do CFBM (197/2011, 241/2014) que definem competências e exigências de qualificação. Procedimentos não invasivos citados são a eletroterapia, laserterapia, carboxiterapia, radiofrequência e peelings químicos. Neste sentido, o profissional biomédico esteta é habilitado para procedimentos faciais minimamente invasivos visando reduzir de forma segura sinais do envelhecimento e tratar disfunções corporais e faciais (Da Silva; Gutierrez, 2025).

Boas práticas de segurança do paciente em conjunto ao domínio técnico resultam em baixo risco de complicações, desde que haja acompanhamento adequado por um profissional formado e qualificado. Existe carência de protocolos específicos como OMS para estética, e ênfase na necessidade de formação contínua e competências para manejo de intercorrências como edema, equimoses, oclusão vascular, entre outros (Trindade *et al.*, 2020).

Na biomedicina estética facial, são usados peelings químicos, laser, radiofrequência e preenchedores dérmicos para rejuvenescimento com foco em resultados personalizados, efetivos e seguros. As abordagens para rejuvenescimento usados na biomedicina estética são as não invasivas e físicas, as quais possuem como objetivo melhorar a textura, a flacidez e as manchas, por meio de Laser, radiofrequência e peelings. Já as abordagens injetáveis na estética, buscam melhorar o volume, o contorno, e o estímulo dérmico, por meio de preenchedores e carboxiterapia. Para a abordagem da estética regenerativa, que busca modular a biologia do envelhecimento, são usados os PRPs e biomateriais (Da Silva; Gutierrez, 2025).

A regeneração é descrita como processo multinível que envolve remodelação de matriz extracelular, modulação imune, mecanotransdução e integração derme–hipoderme, indo além de aumento de volume ou espessura dérmica. Muitos autores alertam para evitar usar “regenerativo” apenas como marketing, a maioria das intervenções promove reparo e remodelação, não regeneração plena. Na estética contemporânea, discute-se fortemente a centralidade da ética e do cuidado centrado no paciente, dada a natureza eletiva dos procedimentos e a força de pressões sociais e de mercado (Trindade *et al.*, 2020).

É recomendado que profissionais, incluindo biomédicos estetas permitidos adotem uma comunicação honesta sobre o alcance real de técnicas regenerativas, priorize a segurança, o manejo de complicações e o bem-estar psicológico, bem como a atualização contínua sobre evidências e limites dos tratamentos (Da Silva; Gutierrez, 2025).

Neste sentido, biomédicos estetas, quando habilitados, atuam principalmente com procedimentos minimamente invasivos como laser, radiofrequência, peelings, carboxiterapia e injetáveis, com foco em rejuvenescimento, bem-estar e baixa taxa de complicações quando seguem boas práticas e formação adequada. No campo da regeneração do envelhecimento, a atuação se volta a modular fibroblastos, matriz extracelular e resposta imune por meio de biomateriais, PRP/PRF e tecnologias de energia como lasers, que podem induzir remodelação profunda e até mudanças epigenéticas associadas à reparação cutânea. Contudo, muitos procedimentos promovem sobretudo reparo/remodelação, que as abordagens verdadeiramente regenerativas ainda estão em evolução, e que o uso responsável dessas técnicas exige base científica sólida, padronização, ética e foco na segurança do paciente (Trindade *et al.*, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No que se refere às principais causas do envelhecimento, confirmou-se que este constitui um processo biológico complexo e multifatorial, decorrente da interação sinérgica entre fatores intrínsecos e extrínsecos. Os determinantes intrínsecos englobam o desgaste cronológico natural e genético, o encurtamento dos telômeros, o stresse oxidativo, a disfunção mitocondrial, a redução hormonal e o processo de glicação avançada (AGEs). Por sua vez, os fatores extrínsecos derivam de agressões ambientais com protagonismo para a radiação ultravioleta, além do tabagismo e de uma má alimentação. No nível biológico, essas causas culminam na diminuição da capacidade de resposta dos fibroblastos, no estabelecimento de uma inflamação crônica e na fragmentação do colágeno e desorganização da elastina, gerando a degradação qualitativa da matriz extracelular (MEC) e a perda da firmeza e hidratação da pele.

Adicionalmente, as terapias baseadas em sinalização biológica representadas pelos exossomos, polinucleotídeos (PDRN) e plasma rico em plaquetas (PRP), despontam como a vanguarda do conceito de regeneração no âmbito celular. Ao atuarem em vias moleculares específicas (como os receptores A2A da adenosina no caso do PDRN ou a transferência epigenética de microARNs via exossomos), essas abordagens modulam respostas imunológicas, mitigam o estresse oxidativo e estimulam a angiogênese. No entanto, evidenciou-se que a transposição dessas terapias para a prática clínica consolidada ainda enfrenta lacunas metodológicas importantes, requerendo a padronização rigorosa de protocolos, doses e métodos de isolamento celular para assegurar a reprodutibilidade e previsibilidade dos resultados.

Ao avaliar os resultados clínicos e científicos sobre a eficácia, conclui-se que estas abordagens terapêuticas exibem resultados iniciais francamente positivos no rejuvenescimento facial, na melhoria da qualidade da pele e na aceleração da cicatrização. Contudo, identificou-se uma importante lacuna na literatura quanto a dados robustos a longo prazo. Grande parte das evidências atuais provém de estudos de curto prazo que priorizam desfechos estéticos e visuais imediatos, sem as métricas longitudinais de restauração biológica profunda, tais como a organização sustentada da MEC e o comportamento biomecânico do tecido. Por conseguinte, abordagens

avanzadas como as baseadas em exossomos devem ser interpretadas, na atualidade, como ferramentas translacionais ou experimentais em evolução, e não como terapias totalmente consolidadas.

Em relação ao domínio dos riscos, limitações e contraindicações, constatou-se que, embora as terapias apresentem um perfil de segurança global aceitável, existem riscos documentados de curto prazo, como infecções locais e erupções cutâneas, associados especialmente ao uso de PRP e exossomos. A principal limitação reside na acentuada heterogeneidade e variabilidade dos resultados clínicos, motivada pela escassez de padronização nos protocolos de preparo, fontes celulares, métodos de isolamento, dosagens e vias de administração, o que compromete a reprodutibilidade universal e a comparabilidade dos dados científicos.

Por fim, no que concerne à regulamentação e aos critérios éticos, o estudo reitera que a prática em estética regenerativa deve ser rigidamente balizada pelos princípios da bioética e da segurança do paciente. Devido à natureza eletiva dos procedimentos e às fortes pressões de mercado, torna-se imperativo que o profissional adote uma comunicação honesta e transparente sobre os limites biológicos e o alcance real das técnicas, mitigando alegações comerciais exageradas ou enganosas. Do ponto de vista regulatório nacional, a atuação profissional encontra-se solidamente resguardada pelas resoluções do Conselho Federal de Biomedicina (CFBM nº 197/2011 e 241/2014), que cancelam as competências do biomédico esteta habilitado para a execução de procedimentos minimamente invasivos, exigindo constante qualificação, atualização científica e competência técnica rigorosa para o manejo seguro de eventuais intercorrências.

REFERÊNCIAS

ADEL, Noury *et al.* Skin Wound Healing Following Injecting Hyaluronic Acid Rejuvenating Complex, Polycaprolactone, or Combination Therapy: An Experimental Study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, vol. 24, n. 5, 2025.

AGRAWAL, Rashi; HU, Anne; BOLLAG, Wendy. The Skin and Inflamm-Aging. **Biology**, vol. 12, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37997995/>. Acesso em: 24/09/2025.

ALAM, Murad *et al.* Effect of Platelet-Rich Plasma Injection for Rejuvenation of Photoaged Facial Skin: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Dermatology**, vol. 154, num. 12, p. 1447-1452, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30419125/>. Acesso em: 15/07/2025.

ALVES, Nathalia Silva Dutra *et al.* Advances in regenerative medicine-based approaches for skin regeneration and rejuvenation. **Front. Bioeng. Biotechnol.**, vo.13, 2025.

AMIRRAH, Ibrahim N *et al.* A Comprehensive Review on Collagen Type I Development of Biomaterials for Tissue Engineering: From Biosynthesis to Bioscaffold. **Biomedicines**, vol. 10, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/9/2307>. Acesso em: 25/06/2025.

ANTONIO, James San *et al.* Collagen Structure-Function Mapping Informs Applications for Regenerative Medicine. **Bioengineering**, vol. 8, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33383610/>. Acesso em: 18/08/2025.

ARYAL, Susmita. Exosome-Based Therapies in Dermatology. **Aesthetic Plast Surg.**, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40779041/>. Acesso em: 26/09/2025.

BARBOSA, Antony de Paula. Regeneration in Aesthetic Medicine: Mechanisms, Evidence, and Clinical Boundaries. **Journal of Cosmetic Dermatology**, vol. 25, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.70669>. Acesso em: 05/05/2026

BARBOSA, Antony de Paula; DOURADO, Mauricio R. Structure-Property-Activity Relationship (SPAR) of Polylactic Acid-Based Collagem Biostimulating Fills: An interrogative overview. **International Journal of Nano and Biomaterials**, vol. 11, n. 2, 2025.

BLAIR, Michael *et al.* Skin Structure–Function Relationships and the Wound Healing Response to Intrinsic Aging. **Advances in wound care**, vol. 9, num. 3, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31993254/>. Acesso em: 20/10/2025.

BOISMAL, Françoise *et al.* Villissement cutané – Physiopathologie et thérapies innovantes. **Médecine, Sciences**, vol. 36, n. 12, p. 1163-1172, 2020.

BULLA, Maria Clara Neves; CORTEZ, Natália de Sá; GORNY, Márcia Freire dos reis. A influência dos hormônios sexuais na pele feminina: um estudo para a prática da estética facial. **RCMOS – Revista Científica Multidisciplinar O Saber**, 2025. Disponível em: <https://submissoesrevistarcmos.com.br/rcmos/article/view/980>. Acesso em: 28/08/2025.

COLE, Megan *et al.* Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging. **Journal of Cell Communication and Signaling**, vol. 12, num. 1, p. 35-43, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29455303/>. Acesso em: 15/11/2025.

COHEN, Joel *et al.* Multimodal Facial Aesthetic Treatment on the Appearance of Aging, Social Confidence, and Psychological Well-being: HARMONY Study. **Aesthetic Surgery Journal**, 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/article/42/2/NP115/6159694?login=false>. Acesso em: 11/08/2025.

CSEKES, Erika; RAČKOVÁ, Lucia. Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 22, num. 23, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34884444/>. Acesso em: 26/07/2025.

CUNHA, Marisa Gonzaga da *et al.* Bioestimuladores e seus mecanismos de ação. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, vol. 12, núm. 2, Abril-Junho, pp. 109-117, 2020.

CORDUFF, Niamh *et al.* The evolving field of regenerative aesthetics: A review and case series. **Cureus**, vol 17, n. 7, 2025.

DA COSTA SANCHES, Suellen; SILVA-JÚNIOR, José Otávio Carréra; RIBEIRO-COSTA, Roseane Maria. O uso dos óleos vegetais na prevenção do envelhecimento da pele. **Research, Society and Development**, vol. 10, num. 1, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11941/10720>. Acesso em: 19/10/2025.

DA SILVA, Carlos Alberto *et al.* **Uma abordagem anatomofisiologica da pele**. Editota científica, 2023.

DA SILVA, Gabriel Cândido; GUTIERRES, Landerson Laife. (2025). O papel do biomédico na avaliação e aplicação de procedimentos estéticos não invasivos. **Revista ft - Ciências da Saúde**, Volume 29, 2025.

DAL'FORNO-DINI, Taciana *et al.* Explorando a realidade dos exossomos na Dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2025. Disponível em: <https://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-explorando-realidade-dos-exossomos-na-articulo-S266627522400239X>. Acesso em: 20/11/2025.

DEPENVEILLER, Camille *et al.* Structural and physical basis for the elasticity of elastin. **Q Rev Biophys**, vol. 57, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38501287/>. Acesso em: 26/06/2025.

DENHAM, Joshua. Canonical and extra-telomeric functions of telomerase: Implications for healthy ageing conferred by endurance training. **Aging Cell**, vol. 22, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37041671/>. Acesso em: 17/09/2025.

DUTRA ALVES, Nathalia Silva *et al.* Advances in regenerative medicine-based approaches for skin regeneration and rejuvenation. **Front. Bioeng. Biotechnol**, vol. 13, 2025.,

EMING, Sabine A.; WYNN, Thomas A.; MARTIN, Paul. Inflammation and Metabolism in Tissue Repair and Regeneration. **Science**, vol. 356, n. 6342, p. 1026-1030, 2017.

ESTUPIÑAN, Blanca; LY, Karen; GOLDBERG, David. Adipose Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Versus Platelet-Rich Plasma Treatment for Photoaged Facial Skin: An Investigator-Blinded, Split-Face, Non-Inferiority Trial. **J Cosmet Dermatol**, vol. 24, num. 5, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40414798/>. Acesso em: 19/09/2025.

FABI, Sabrina *et al.* Facial Aesthetic Priorities and Concerns: A Physician and Patient Perception Global Survey. **Aesthetic Surgery Journal**, 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/article/42/4/NP218/6385749?login=false>. Acesso em: 15/10/2025.

FAN, Jingzhi *et al.* A Review of Recent Advances in Natural Polymer-Based Scaffolds for Musculoskeletal Tissue Engineering. **Polymers**, vol. 14, num. 10, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35631979/>. Acesso em: 06/10/2025.

FAVENI. **Apostila de anatomia, fisiologia e bioquímica da pele e anexos cutâneos**. Curso de Pós-Graduação Lato Sensu. Núcleo de Pós-Graduação e Extensão - FAVENI. 2025. Disponível em: http://admin.institutoalfa.com.br/_materialaluno/matdidatico70820.pdf. Acesso em: 29/08/2025.

FERREIRA, Alan Cristian Marinho *et al.* Efficacy, durability, and safety of collagen bioestimators based on Poly-L-Lactic Acid (PLLA) and calcium Hydroxyapatite (CaHA) in the face: a systematic review. **Aesthetic Plastic Surgery**, vol. 50, p. 1291-1300, 2025.

FRANÇA, Andressa Branquinho *et al.* Benefits of hydrolyzed collagen type 1 supplementation on skin health. **Health and Society**, num. 2, p. 05-33, 2023. Disponível em: <https://www.periodicojs.com.br/index.php/hs/article/view/1285>. Acesso em: 15/11/2025.

FREEDMAN, Benjamin; MOONEY, David. Biomaterials to Mimic and Heal Connective Tissues. **Advanced Material**, vol. 31, num. 19, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30908806/>. Acesso em: 10/10/2025.

FREEMAN, Caleb; SONTALIA, Sidharth. Histology, Keratohyalin Granules. 2020

Matsui, T. Epidermal Barrier Development via Corneoptosis: A Unique Form of Cell Death in Stratum Granulosum Cells. **Journal of Developmental Biology**, vol. 11, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725734/>. Acesso em: 10/09/2025.

GADELHA, Diana Queiroz *et al.* A utilização de plasma rico em plaquetas como potencializador do rejuvenescimento facial em procedimentos estéticos. **Revista foco**, vol. 17, num. 11, 2024. Disponível em: <https://ojs.focopublicacoes.com.br/foco/article/view/6806>. Acesso em: 06/11/2025.

GARCIA, Marcela Engracia; DA CUNHA, Marisa Gonzaga; DA SILVA PINHAL, Maria Aparecida. Hyaluronic Acid and Its Use for Skin Rejuvenation. **Dermatology Research and Reports**, vol. 2, num. 2, 2023. Disponível em: https://bioesscientia.com/uploads/articles/1700663400Galley_Proof-Hyaluronic_Acid_and_Its_Use_for_Skin_Rejuvenation.pdf. Acesso em: 28/09/2025.

GOLD, Michael *et al.* Promoting a healthy skin barrier using skin care in people with mature skin xerosis. **Journal of Drugs in Dermatology**, vol 23, n. 1, p. 1253-1259, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38206142/>. Acesso em: 24/08/2025.

GOMES, Gustavo Furstaci *et al.* A importância do sistema tegumentar na Harmonização Ortofacial para Cirurgias Dentistas. **e-Acadêmica**, vol. 4, n. 3, 2023. Disponível em: <https://eacademica.org/eacademica/article/view/514>. Acesso em: 15/11/2025.

GOMES, Julia Grathiewa Gonçalves; ARANHA, Ana Laura Facundes; SILVA, Patrícia Arantes. Gerenciamento do envelhecimento da pele: revisão de literatura. **JNT Facit Business and Technology Journal**, vol. 2, num. 62, 2025. Disponível em: <https://revistas.faculdefacit.edu.br/index.php/JNT/article/view/3496>. Acesso em: 24/10/2025.

GRILLO, Ana Carolina Angelini *et al.* Mecanismos do Envelhecimento Cutâneo: Revisão das Principais Teorias. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, 2025. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/5483>. Acesso em: 26/06/2025.

HAYDONT, Valérie *et al.* Fibroblasts from the Human Skin Dermo-Hypodermal Junction are Distinct from Dermal Papillary and Reticular Fibroblasts and from Mesenchymal Stem Cells and Exhibit a Specific Molecular Profile Related to Extracellular Matrix Organization and Modeling. **Cells**, vol. 9., num. 2, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32033496/>. Acesso em: 18/10/2025.

HE, Tianyuan *et al.* Age-related changes in dermal collagen physical properties in human skin. **PLoS ONE**, vol. 18, num. 12, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38064445/>. Acesso em: 15/11/2025.

HE, Yue *et al.* The application of hand-foot-combined-usage in learning the structure of epidermis. **Skin Research and Technology**, vol. 28, p. 173-175, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34420237/>. Acesso em: 28/09/2025.

HO, Chin Yee; DREESEN, Oliver. Faces of cellular senescence in skin aging. **Mechanisms of Ageing and Development**, vol. 198, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34166688/>. Acesso em: 19/08/2025.

HONG, Ji Yeon *et al.* In Vivo Evaluation of Novel Particle-Free Polycaprolactone Fillers for Safety, Degradation, and Neocollagenesis in a Rat Model. **Dermatologic Therapy**, vol. 34, no. 2, 2021.

KARAMANOS, Nikos *et al.* A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. **The FEBS Journal**, vol. 288, 2021. Disponível em: <https://hal.science/hal-04998836v1/file/KaramanosFEBSJ2021.pdf>. Acesso em: 29/09/2025.

KHAN, Aawrish *et al.* Polydeoxyribonucleotide: A promising skin anti-aging agent. **Chinese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery**, vol. 4, p. 187-193, 2022. Disponível em: <https://sbt.com.br/wp-content/uploads/2024/07/1-s2.0-S2096691122000723-main.pdf>. Acesso em: 18/10/2025.

LAMPRIDOU, Smaragda; CAVALLINI, Sian Basset Maurizio; CHRISTOPOULOS, George. The Effectiveness of Polynucleotides in Esthetic Medicine: A Systematic Review, **Journal of Cosmetic Dermatology**, vol.24, n. 2, 2025.

LEE, Hyunji; HONG, Yongjun; KIM, Miri. Structural and Functional Changes and Possible Molecular Mechanisms in Aged Skin. **Int. J. Mol. Sci.**, vol. 22, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34830368/>. Acesso em: 06/11/2025.

LEND AHL, Urban; MUHL, Lars; BETSHOLTZ, Christer. Identification, discrimination and heterogeneity of fibroblasts. **Nature Communications**, vol. 13, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35701396/>. Acesso em: 12/10/2025.

LIU, Shuo *et al.* Enhancement of Fat Septa: Polycaprolactone (PCL) Microspheres Boost Collagen Production in Subcutaneous Adipose Tissue. **Aesthetic Surgery Journal**, vol. 45, n. 5, p. 514-524, 2025.

LUBOV, Janet *et al.* The Impact of the Circadian Clock on Skin Physiology and Cancer Development. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 22, num. 11, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34204077/>. Acesso em: 04/11/2025.

MAISEL, Amanda *et al.* Self-reported Patient Motivations for Seeking Cosmetic Procedures. **JAMA Dermatology**, vol. 154, num. 10, p. 1167-1174, 2018. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2696640>. Acesso em: 10/09/2025.

MARTINS, Joana; LACH, Antonina; MOUTHUY, Pierre-Alexis. Polydioxanone implants: a systematic review on safety and performance in patients. **Journal of Biomaterial Applications**, vol. 34, n. 7, 2019.

MCCABE, Maxwell *et al.* Alterations in extracellular matrix composition during aging and photoaging of the skin. **Matrix Biology Plus**, vol. 17, num. 8, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33543036/>. Acesso em: 15/10/2025.

MCKEE, Turney *et al.* Extracellular matrix composition of connective tissues: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, vol. 9, num. 10542, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-46896-0>. Acesso em: 19/09/2025.

MOORE, Keith L.; AGUR, Anne M. R.; DALLEY, Arthur F. **Anatomia com orientação clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

NAOMI, Ruth; RIDZUAN, Pauzi Muhd; BAHARI, Hasnah. Current Insights into Collagen Type I. **Polymers**, vol. 13, num. 6, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34451183/>. Acesso em: 10/10/2025.

NASSARI, Sonya *et al.* Non-myogenic Contribution to Muscle Development and Homeostasis: The Role of Connective Tissues. **Front. Cell Dev. Biol**, vol. 5, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28386539/>. Acesso em: 18/10/2025.

NING, Chao *et al.* Recent advances in tendon tissue engineering strategy. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, vol. 11, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2023.1115312/full>. Acesso em: 19/09/2025.

OH, Seyeon *et al.* Poly-D, L-Lactic acid filler increases extracellular matrix by modulating macrophages and adipose-derived stem cells in aged animal skin. **Antioxidants**, vol. 12, n. 6, p. 1204, 2023.

OZSVAR, Jazmin *et al.* Tropoelastin and Elastin Assembly. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, vol. 9, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2021.643110/full>. Acesso em: 20/10/2025.

PHINNEY, Donalde; PITTENGER, Mark. Concise Review: MSC-Derived Exosomes for Cell-Free Therapy. **Stem Cells**, vol. 35, n. 4, p. 851-858, 2017.

PLIKUS, Maksim *et al.* Fibroblasts: Origins, definitions, and functions in health and disease. **Cell**, vol. 184, num. 15, p. 3852-3872, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297930/>. Acesso em: 17/10/2025.

PURSLOW, Peter. The Structure and Role of Intramuscular Connective Tissue in Muscle Function. **Frontiers in Physiology**, vol. 11, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2020.00495/full>. Acesso em: 20/11/2025.

QUAN, Taihao. Molecular insights of human skin epidermal and dermal aging. **J Dermatol Sci.**, vol. 112, num. 2, p. 48-53, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37661473/>. Acesso em: 18/09/2025.

QIZI, Shavkatxonova Marjona Fayzullo. Main characteristics of the skin dermis. **European Journal of Medical Genetics and Clinical Biology**, vol. 1, num. 9, 2024. Disponível em: <https://repository.antispubmed.com/artikel/3407/main-characteristics-of-the-skin-dermis>. Acesso em: 15/10/2025.

RANI, Sweta; RITTER, Thomas. The Exosome: A Naturally Secreted Nanoparticle and Its Application to Wound Healing. **Advanced Material**, vol. 28, n. 27, p. 5542-5552, 2016.

RICCI, Agnese *et al.* Lipid Nanovesicles for Antioxidant Delivery in Skin: Liposomes, Ufasomes, Ethosomes, and Niosomes. **Antioxidants**, vol. 13, num. 12, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/13/12/1516>. Acesso em: 06/11/2025.

ROIG-ROSELLO, Eva; ROUSSELLE, Patricia. The Human Epidermal Basement Membrane: A Shaped and Cell Instructive Platform That Aging Slowly Alters. **Biomolecules**, vol. 10, num. 12, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/10/12/1607>. Acesso em: 15/11/2025.

SELVARAJ, Vimalraj. Type 1 collagen: Synthesis, structure and key functions in bone mineralization. **Differentiation; research in biological diversity**, vol. 136, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38437764/>. Acesso em: 12/10/2025.

SHAW, Tanya *et al.* Dissecting Fibroblast Heterogeneity in Health and Fibrotic Disease. **Current Rheumatology Reports**, vol. 22, num. 8, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11926-020-00903-w>. Acesso em: 10/10/2025.

SHIN, Jung-Won *et al.* Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 20, num. 9, 2019. Disponível em: <https://www.periodicos.capes.gov.br/index.php/acervo/buscaador.html?task=detalhes&id=W2940564657>. Acesso em: 17/09/2025.

SILVA, Natan Cordeiro da *et al.* Morfofisiologia da pele e o processo de envelhecimento cutâneo. **REAS - Revista Eletrônica Acervo Saúde**, Vol. 24, n.4, 2024. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/16051>. Acesso em: 20/10/2025.

SQUADRITO, Francesco *et al.* Pharmacological Activity and Clinical Use of PDRN. **Frontiers in Pharmacology**, vol. 8, 2017.

STARK, Heiko; SARTORI, Julian. The distribution of connective tissue in humans – Reconstruction and classification. **bioRxiv.**, 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12606229/>. Acesso em: 15/10/2025.

SUN, Wenli *et al.* Advances in Molecular Function and Recombinant Expression of Human Collagen. **Pharmaceuticals**, vol. 18, num. 3, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40143206/>. Acesso em: 10/10/2025.

SZALAY, Sara; WERTZ, Philip. Protective Barriers Provided by the Epidermis. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 24, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/4/3145>. Acesso em: 20/09/2025.

TEIXEIRA, Solange Maria. O Envelhecimento e as Reformas no Sistema de Seguridade Social no Brasil Contemporâneo / Aging and Reforms in the Social Security System in Contemporary Brazil. **Textos & Contextos** (Porto Alegre), vol. 17, num. 1, p. 126-137, 2018. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/fass/article/view/27635>. Acesso em: 25/10/2025.

TERRA, Maria Pereira et al. **O uso do plasma rico em plaquetas (PRP) no rejuvenescimento facial**. Research, Society and Development, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article/download/31626/28979/383871>. Acesso em: 24/09/2025.

THEOCHARIS, Achilleas; MANOU, Dimitra; KARAMANOS, Nikos. The extracellular matrix as a multitasking player in disease. **The FEBS Journal**, vol. 286, num. 15, 2019. Disponível em: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/febs.14818>. Acesso em: 15/09/2025.

TONNAD, Patrick et al. Clarification of the concept of “regeneration” in the context of calcium hydroxylapatite and its promotion in regenerative aesthetics. **Aesthetic Surgery Journal**, Vol. 46, n. 1, Janeiro 2026.

TREBACZ, Hanna; BARZYCKA, Angelika. Mechanical Properties and Functions of Elastin: An Overview. **Biomolecules**, vol. 13, num. 3, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/13/3>. Acesso em: 21/09/2025.

TRINDADE, Adriana Pereira et al. Perfil do Biomédico esteta e a segurança do paciente em procedimentos estéticos: uma revisão integrativa. **REAS / EJCH**, Vol.12, n. 10, 2020.

VERONESI, Francesca et al. Polydeoxyribonucleotides (PDRNs) From Skin to Musculoskeletal Tissue Regeneration via Adenosine A2A Receptor Involvement. **Journal of Cellular Physiology**, vol 232, n. 9, p. 2299-2307, 2017.

VINDIN, Howard; MITHIEUX, Suzanne; WEISS, Anthony. Elastin architecture. **Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology**, vol. 84, p. 4-16, 2019. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/31301399>. Acesso em: 25/11/2025.

WANG, Chao et al. Type III Collagen is a Key Regulator of the Collagen Fibrillar Structure and Biomechanics of Articular Cartilage and Meniscus. **Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology**, 2020. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/31301399>. Acesso em: 28/10/2025.

WIDGEROW, Alan. Adipose tissue, regeneration, and skin health: the next regenerative frontier. **Aesthetic Surgery Journal Open Forum**, vol 6, 2024.

XU, Kuishai *et al.* Effects of advanced glycation end products (AGEs) on the differentiation potential of primary stem cells: a systematic review. **Stem Cell Research & Therapy**, vol. 14, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11703976/>. Acesso em: 17/09/2025.

YOON, Jung Hyun *et al.* Tissue Changes Over Time After Polydioxanone Thread Insertion: An Animal Study With Pigs. **Journal of Cosmetic Dermatology**, vol.18, n. 3, p. 885-891, 2019.

YOUSEF, Hani *et al.* Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. **StatPearls Publishing**, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>. Acesso em: 25/09/2025.

ZIMOCH, Jakub *et al.* Bio-engineering a prevascularized human tri-layered skin substitute containing a hypodermis. **Acta biomaterialia**, vol. 15, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34303011/>. Acesso em: 27/08/2025.

ZHU, Wenqing; DONG, Chengzhi. Poly-L-lactic acid increases collagen gene expression and synthesis in cultured dermal fibroblast (Hs68) through the TGF- β /Smad pathway. **Journal of Cosmetic Dermatology**, vol. 22, p. 1213-1219, 2022.