

MECANISMOS BIOLÓGICOS DO ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO NA BIOESTIMULAÇÃO DE COLÁGENO EM CONDIÇÕES DE LIPOATROFIA ASSOCIADA AO USO DE AGONISTAS DE GLP-1

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.044-030>

Gabriela Chahine Matos

Faculdade Anhanguera de Brasília

Gregório Otto Bento de Oliveira

Faculdade Anhanguera de Brasília

Andrea Gonçalves de Almeida

Faculdade Anhanguera de Brasília. DF

RESUMO

O uso de agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) tem se consolidado como estratégia terapêutica eficaz no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade, promovendo significativa perda ponderal. Entretanto, a redução acentuada do tecido adiposo, especialmente em regiões faciais, pode desencadear quadros de lipoatrofia, caracterizados por perda de volume, flacidez cutânea e alterações na qualidade da pele. Nesse contexto, o ácido poli-L-láctico (PLLA) destaca-se como um bioestimulador de colágeno amplamente utilizado na prática clínica para restaurar a estrutura dérmica e promover rejuvenescimento facial. O presente trabalho tem como objetivo analisar os mecanismos biológicos envolvidos na ação do ácido poli-L-láctico na bioestimulação de colágeno em condições de lipoatrofia associadas ao uso de agonistas de GLP-1. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, baseada em artigos científicos nacionais e internacionais que abordam a interação entre biomateriais, resposta inflamatória controlada, remodelação tecidual e envelhecimento cutâneo. Os resultados evidenciam que o PLLA atua por meio da indução de uma resposta inflamatória subclínica e transitória, desencadeando a ativação de macrófagos e fibroblastos. Esse processo promove a liberação de citocinas e fatores de crescimento, como o TGF- β , que estimulam a neocolagênese, especialmente dos tipos I e III. Além disso, observa-se a participação de miofibroblastos na reorganização da matriz extracelular, contribuindo para o aumento da firmeza e espessura dérmica. Em condições de lipoatrofia induzida por GLP-1, marcadas pela redução de adipócitos e alterações na sinalização de adipocinas, o uso do PLLA favorece a recuperação estrutural da pele, compensando parcialmente a perda volumétrica por meio da regeneração do tecido conjuntivo. Conclui-se que o ácido poli-L-láctico representa uma abordagem terapêutica eficaz e segura na bioestimulação de colágeno em pacientes com lipoatrofia associada ao uso de agonistas de GLP-1, atuando em múltiplas vias biológicas relacionadas à inflamação, regeneração e remodelação tecidual. Contudo,

destaca-se a necessidade de mais estudos clínicos controlados para aprofundar a compreensão de seus efeitos a longo prazo e otimizar protocolos de aplicação.

Palavras-chave: Ácido poli-L-láctico; Bioestimulação de colágeno; Lipoatrofia; GLP-1; Remodelação dérmica.

1 INTRODUÇÃO

O cenário contemporâneo da saúde tem sido significativamente impactado pelo surgimento dos medicamentos agonistas do receptor GLP-1, inicialmente desenvolvidos para o tratamento de condições metabólicas, como o diabetes mellitus tipo 2 e a obesidade. Contudo, observa-se um aumento expressivo no uso desses fármacos com a finalidade de promover perda de peso acelerada. Esse processo resulta em alterações sistêmicas relevantes, incluindo a redução dos compartimentos de gordura subcutânea e dos depósitos adiposos, com repercussões evidentes na estrutura facial (DANESHGARAN; SHAULY; GOULD, 2025). Nesse contexto, torna-se necessário compreender as respostas biológicas do tecido cutâneo frente a essas mudanças, especialmente no que se refere à reorganização estrutural da derme e à adaptação dos tecidos moles à diminuição volumétrica.

Diante dessas transformações, a literatura científica tem direcionado atenção à investigação de estratégias que atuem sobre a matriz extracelular, com ênfase na indução de processos biológicos capazes de promover reorganização tecidual. A utilização do ácido poli-L-láctico (PLLA) insere-se nesse contexto como um agente bioestimulador, cuja principal função está relacionada à indução da síntese de colágeno por meio da ativação celular (HADDAD et al., 2017). Dessa forma, este estudo estabelece uma relação entre os efeitos do PLLA e os processos fisiopatológicos associados à perda acelerada de tecido adiposo, contribuindo para a compreensão dos mecanismos envolvidos na resposta dérmica (FISHER et al., 2024).

Com base nesse panorama, formulou-se a seguinte questão de pesquisa: quais são os mecanismos celulares envolvidos na bioestimulação de colágeno induzida pelo ácido poli-L-láctico em condições de lipoatrofia associada ao uso de agonistas de GLP-1?

A relevância desse questionamento está diretamente relacionada ao crescimento do uso desses medicamentos e à necessidade de aprofundar a compreensão sobre os processos biológicos que regulam a resposta tecidual frente à redução do tecido adiposo. A diminuição volumétrica impõe alterações na dinâmica celular da derme, exigindo adaptações que envolvem fibroblastos, matriz extracelular e vias de sinalização responsáveis pela síntese de colágeno. Nesse sentido, investigou-se se a bioestimulação induzida pelo PLLA pode atuar como moduladora desses processos, favorecendo a reorganização estrutural do tecido cutâneo (DE MOURA et al., 2024).

Sob essa perspectiva, o enfoque do estudo está centrado na análise dos mecanismos celulares e das respostas teciduais, afastando-se de abordagens voltadas a resultados visuais, e priorizando a compreensão dos processos biológicos subjacentes à bioestimulação. Tal direcionamento permite uma análise mais aprofundada das interações entre o biomaterial e o microambiente dérmico, incluindo a ativação de fibroblastos, a deposição de colágeno e a remodelação da matriz extracelular.

O objetivo geral deste estudo é analisar os mecanismos biológicos da ação do ácido poli-L-láctico na bioestimulação de colágeno em tecidos cutâneos.

O conteúdo está estruturado em três seções principais. Inicialmente, aborda-se a base fisiológica dos agonistas de GLP-1 e os efeitos da perda de peso rápida sobre a composição corporal, com ênfase na redistribuição dos depósitos adiposos. Em seguida, discute-se o mecanismo de ação do PLLA como bioestimulador, destacando sua interação com fibroblastos na derme profunda e a indução de neocolagênese (AO; YI; WU, 2024). Sendo assim, analisam-se os desdobramentos da resposta tecidual ao longo do tempo, incluindo a reorganização da matriz extracelular, bem como diretrizes relacionadas à segurança e à previsibilidade da resposta biológica (RENDON, 2012).

Como objetivos específicos, destacam-se: descrever os efeitos fisiológicos dos agonistas de GLP-1 na composição corporal; explicar os mecanismos celulares envolvidos na bioestimulação induzida pelo PLLA; e analisar a resposta dos fibroblastos e o processo de neocolagênese em tecidos cutâneos.

A metodologia desta pesquisa consistiu em uma revisão narrativa, de caráter exploratório e qualitativo. As fontes de dados incluíram bases científicas como PubMed e Google Acadêmico, abrangendo publicações entre 2012 e 2025. A escolha desse delineamento metodológico permitiu integrar evidências provenientes de estudos com diferentes níveis de análise, incluindo investigações de longo prazo e relatos mais recentes, possibilitando uma compreensão abrangente dos efeitos biológicos associados ao uso de agonistas de GLP-1 e à bioestimulação com PLLA. A análise da literatura favoreceu a identificação de padrões conceituais e mecanismos compartilhados entre estudos nas áreas de dermatologia e biociências, assegurando rigor e consistência científica (RITA; SANTOS, 2025).

2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, de caráter qualitativo, descritivo e exploratório, desenvolvida com o objetivo de compreender os mecanismos biológicos envolvidos na ação do ácido poli-L-láctico (PLLA) na bioestimulação de colágeno em condições de lipoatrofia associadas ao uso de agonistas do receptor de GLP-1.

A construção teórica do estudo foi realizada por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e Google Scholar, entre os meses de janeiro e março de 2026. Para a estratégia de busca, utilizaram-se descritores controlados e não controlados em português

e inglês, combinados pelos operadores booleanos AND e OR, incluindo os termos: “poly-L-lactic acid”, “PLLA”, “collagen biostimulation”, “facial lipoatrophy”, “GLP-1 receptor agonists”, “semaglutide”, “tirzepatide”, “extracellular matrix”, “fibroblast activation”, “skin aging” e “dermal remodeling”.

Foram incluídos artigos científicos publicados entre 2012 e 2025, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês e português, que abordassem aspectos relacionados aos mecanismos moleculares e celulares do PLLA, remodelação da matriz extracelular, ativação fibroblástica, envelhecimento cutâneo, alterações dérmicas decorrentes da perda adiposa e impactos teciduais associados ao emagrecimento induzido por agonistas de GLP-1. Também foram considerados estudos clássicos e revisões de relevância científica reconhecida para fundamentação fisiopatológica e contextualização do tema.

Como critérios de exclusão, foram desconsiderados estudos duplicados, artigos sem aderência temática, publicações sem comprovação bibliográfica verificável, resumos de eventos científicos, editoriais, opiniões não fundamentadas metodologicamente e trabalhos cuja rastreabilidade científica não pôde ser confirmada nas bases consultadas.

A análise do material selecionado ocorreu de forma interpretativa e integrativa, priorizando estudos com maior consistência metodológica, relevância científica e aplicabilidade clínica. Embora a revisão narrativa permita ampla discussão conceitual e atualização teórica do tema, reconhecem-se limitações inerentes ao método, especialmente relacionadas à ausência de protocolo sistemático de seleção, possibilidade de viés interpretativo e heterogeneidade das evidências disponíveis.

3 ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS INDUZIDAS POR AGONISTAS DE GLP-1 E IMPACTOS NA ESTRUTURA TECIDUAL

3.1 REDUÇÃO DOS DEPÓSITOS ADIPOSOS E REORGANIZAÇÃO DO TECIDO SUBCUTÂNEO

A utilização dos agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) vem promovendo importantes transformações no tratamento da obesidade e das doenças metabólicas associadas ao excesso de peso corporal. Inicialmente desenvolvidos para o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, esses medicamentos passaram a ser amplamente empregados no manejo da obesidade devido à sua elevada eficácia na redução ponderal. Estudos recentes demonstram que fármacos como semaglutida, liraglutida e tirzepatida são capazes de promover perda significativa de peso corporal em períodos relativamente curtos, impactando diretamente a composição corporal e a distribuição dos tecidos adiposos (Wilding et al., 2021; Jastreboff et al., 2022). Nesse contexto, observa-se crescente interesse científico acerca das repercussões estruturais decorrentes da rápida redução dos depósitos adiposos, especialmente nas regiões faciais.

Os agonistas de GLP-1 atuam por diferentes mecanismos fisiológicos relacionados ao controle do metabolismo energético. Entre seus principais efeitos estão a redução do apetite, o aumento da saciedade,

a lentificação do esvaziamento gástrico e a modulação dos centros hipotalâmicos responsáveis pela ingestão alimentar (Müller et al., 2019). Como consequência, ocorre diminuição importante da ingestão calórica diária e intensa mobilização dos estoques lipídicos corporais. Essa redução do tecido adiposo, embora benéfica sob o ponto de vista metabólico e cardiovascular, pode ocasionar alterações significativas na estrutura dos tecidos moles, principalmente em regiões anatômicas altamente dependentes do suporte adiposo, como a face.

A perda acelerada de gordura subcutânea promovida pelos agonistas de GLP-1 passou a ser frequentemente associada ao fenômeno popularmente denominado “Ozempic face”, expressão utilizada para descrever alterações faciais decorrentes do emagrecimento rápido induzido pela semaglutida e medicamentos similares. Tais alterações incluem flacidez cutânea, aprofundamento de sulcos, perda de volume facial e aspecto envelhecido da face (Kahan; McGowan, 2023). Embora o termo possua caráter midiático, sua ampla discussão na literatura científica evidencia crescente preocupação com os impactos estéticos associados ao uso prolongado desses medicamentos.

Do ponto de vista anatômico, o tecido adiposo facial exerce papel fundamental na sustentação e na harmonia estética da face. Os compartimentos adiposos superficiais e profundos contribuem diretamente para o contorno facial, distribuição volumétrica e suporte estrutural dos tecidos moles. Estudos recentes demonstram que a perda abrupta desses compartimentos pode alterar significativamente a arquitetura facial, favorecendo o aparecimento de ptose tecidual e perda de definição anatômica (Cotofana et al., 2020). Regiões como a área malar, temporal, mandibular e periorbitária são particularmente suscetíveis às alterações volumétricas induzidas pela perda de gordura.

Além da diminuição do volume adiposo, ocorre importante reorganização estrutural da matriz extracelular. A redução dos adipócitos modifica a tensão mecânica exercida sobre fibras colágenas e elásticas, comprometendo a firmeza e a elasticidade da pele. Segundo Farage et al. (2019), o envelhecimento cutâneo e a perda volumétrica estão intimamente relacionados à degradação progressiva do colágeno dérmico e à diminuição da capacidade regenerativa dos tecidos. Quando a perda de gordura ocorre de forma acelerada, como frequentemente observado em pacientes em uso de agonistas de GLP-1, os mecanismos compensatórios da pele tornam-se insuficientes para manter a sustentação tecidual adequada.

A rapidez da perda ponderal constitui fator determinante na intensidade das alterações faciais observadas. Estudos clínicos recentes apontam que reduções expressivas de peso em curto período dificultam a adaptação fisiológica da pele e dos tecidos subjacentes, favorecendo flacidez e esvaziamento facial mais pronunciados (Rubino et al., 2021). Diferentemente do emagrecimento gradual, no qual os tecidos possuem maior capacidade de reorganização estrutural, a perda acelerada promove desequilíbrio entre redução volumétrica e retração cutânea.

Outro aspecto relevante refere-se à redistribuição desigual da gordura facial. A perda adiposa não ocorre de maneira homogênea entre os diferentes compartimentos anatômicos, o que contribui para alterações desproporcionais no contorno facial. Em muitos pacientes, observa-se redução acentuada nas regiões malares e temporais, enquanto outras áreas mantêm relativo volume residual, produzindo desarmonia estética evidente (Pessa; Rohrich, 2016). Essa heterogeneidade reforça a complexidade das mudanças faciais associadas ao emagrecimento induzido pelos agonistas de GLP-1.

As alterações na vascularização tecidual também merecem destaque. O tecido adiposo possui importante função metabólica e vascular, contribuindo para a nutrição e homeostase dos tecidos adjacentes. A redução significativa dos adipócitos pode comprometer parcialmente a microcirculação local, interferindo na oxigenação celular, na regeneração cutânea e na resposta inflamatória fisiológica (Trayhurn, 2017). Consequentemente, alguns pacientes podem apresentar piora da qualidade da pele, maior ressecamento cutâneo e redução da luminosidade facial.

No âmbito molecular, a perda de tecido adiposo influencia diretamente a produção de adipocinas e mediadores inflamatórios envolvidos na manutenção da homeostase tecidual. Substâncias como leptina, adiponectina e citocinas pró-inflamatórias desempenham funções importantes na regulação metabólica, imunológica e estrutural da pele (Ouchi et al., 2011). A diminuição desses mediadores decorrente da rápida perda adiposa pode afetar mecanismos relacionados à regeneração dérmica e à integridade do tecido conjuntivo.

A biomecânica facial também sofre alterações importantes após a perda volumétrica induzida pelos agonistas de GLP-1. A diminuição do suporte adiposo modifica a distribuição das forças mecânicas durante a movimentação muscular, favorecendo maior evidência das linhas de expressão e dos sulcos faciais. Estudos contemporâneos em anatomia facial demonstram que o envelhecimento estrutural da face está diretamente relacionado à perda progressiva de compartimentos adiposos e à alteração do suporte ligamentar facial (Rohrich et al., 2021).

A idade do paciente representa outro fator relevante na resposta tecidual ao emagrecimento acelerado. Pacientes jovens tendem a apresentar maior elasticidade cutânea e melhor capacidade regenerativa, o que favorece adaptação mais eficiente às alterações volumétricas. Em contrapartida, indivíduos mais idosos frequentemente apresentam menor produção de colágeno, redução da elasticidade dérmica e maior predisposição à flacidez facial (Shin et al., 2019). Dessa forma, os efeitos estéticos da perda de gordura tornam-se mais evidentes em pacientes de faixas etárias mais avançadas.

A literatura recente também destaca a influência genética e hormonal na distribuição da gordura corporal e facial. Diferentes padrões metabólicos podem determinar respostas distintas ao emagrecimento induzido por agonistas de GLP-1, explicando a variabilidade clínica observada entre os pacientes

(Srivastava; Apovian, 2018). Alguns indivíduos apresentam perda facial precoce e intensa, enquanto outros mantêm relativa preservação volumétrica mesmo após reduções ponderais significativas.

Além das repercussões anatômicas e estruturais, as alterações faciais associadas ao emagrecimento rápido podem impactar significativamente a percepção da autoimagem e da autoestima dos pacientes. Embora muitos indivíduos relatem satisfação com a perda de peso corporal, alguns demonstram desconforto diante das mudanças faciais relacionadas ao aspecto envelhecido e à flacidez cutânea. Estudos recentes indicam que a aparência facial exerce forte influência sobre a percepção subjetiva de saúde, juventude e bem-estar psicológico (Dayan et al., 2020).

Diante dessas alterações, cresce o interesse por abordagens terapêuticas voltadas à recuperação do suporte estrutural facial. Procedimentos como preenchimento com ácido hialurônico, bioestimulação de colágeno, ultrassom microfocado e tecnologias regenerativas vêm sendo amplamente utilizados para minimizar os efeitos estéticos decorrentes da perda de gordura facial (Goldie et al., 2022). Essas estratégias buscam restaurar o volume perdido, estimular a produção de colágeno e melhorar a qualidade global da pele.

A bioestimulação de colágeno ganhou destaque especial no contexto dos pacientes submetidos ao emagrecimento acelerado. Substâncias como hidroxipatita de cálcio e ácido poli-L-láctico estimulam mecanismos biológicos relacionados à neocolagênese, promovendo melhora progressiva da firmeza cutânea e da sustentação facial (Hexsel et al., 2020). Tais procedimentos têm sido frequentemente associados ao manejo estético das alterações faciais decorrentes do uso de agonistas de GLP-1.

Outro aspecto contemporâneo importante refere-se à necessidade de acompanhamento interdisciplinar desses pacientes. Endocrinologistas, dermatologistas, nutricionistas e profissionais da medicina estética devem atuar de forma integrada na avaliação das repercussões metabólicas e estruturais associadas à perda de peso. Essa abordagem multidisciplinar permite identificar precocemente alterações faciais importantes e estabelecer estratégias terapêuticas individualizadas.

A análise das alterações induzidas pelos agonistas de GLP-1 demonstra que a redução dos depósitos adiposos transcende os benefícios metabólicos tradicionalmente associados ao emagrecimento. Embora esses medicamentos representem avanços significativos no tratamento da obesidade, seus efeitos sobre a estrutura facial evidenciam a complexa relação entre metabolismo, composição corporal e envelhecimento cutâneo.

Portanto, a reorganização do tecido subcutâneo decorrente da perda acelerada de gordura constitui processo multifatorial que envolve alterações anatômicas, histológicas, biomecânicas e psicológicas. A compreensão aprofundada desses mecanismos torna-se fundamental para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas capazes de minimizar os impactos negativos sobre a estética facial e promover melhor qualidade de vida aos pacientes em tratamento com agonistas de GLP-1.

3.2 RESPOSTA TECIDUAL À LIPOATROFIA E ADAPTAÇÃO DA MATRIZ EXTRACELULAR

A lipoatrofia caracteriza-se pela redução localizada ou generalizada do tecido adiposo subcutâneo, promovendo importantes alterações estruturais, metabólicas e funcionais na pele e nos tecidos adjacentes. Nos últimos anos, esse fenômeno passou a receber maior atenção científica devido ao aumento expressivo dos casos de emagrecimento acelerado relacionados ao uso de agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), como semaglutida e tirzepatida. A rápida mobilização dos estoques lipídicos corporais provoca significativa diminuição do suporte adiposo facial e corporal, desencadeando uma série de respostas adaptativas na matriz extracelular (MEC), estrutura responsável pela sustentação e integridade biomecânica da pele (Wilding et al., 2021; Jastreboff et al., 2022).

A matriz extracelular constitui um complexo sistema tridimensional formado por fibras colágenas, fibras elásticas, proteoglicanos, glicoproteínas adesivas e ácido hialurônico, desempenhando papel essencial na manutenção da firmeza, elasticidade e hidratação cutânea. A redução abrupta do tecido adiposo altera diretamente a dinâmica desse microambiente, promovendo desorganização estrutural e comprometimento das propriedades mecânicas da pele (Theocharis et al., 2016). Essas alterações tornam-se particularmente evidentes em regiões submetidas à perda volumétrica intensa, como a face, onde a sustentação dérmica depende fortemente da interação entre os compartimentos adiposos e a MEC.

A perda do suporte adiposo promove redução significativa da tensão mecânica exercida sobre os fibroblastos dérmicos, células fundamentais na síntese e remodelação do colágeno. Estudos recentes demonstram que estímulos mecânicos são indispensáveis para manutenção da atividade fibroblástica e da homeostase dérmica. Quando ocorre diminuição abrupta da tensão tecidual, observa-se redução da produção de colágeno tipos I e III, comprometendo diretamente a firmeza e resistência da pele (Wang et al., 2016). Como consequência, a derme torna-se mais fina, flácida e suscetível à formação de rugas e irregularidades superficiais.

Além da diminuição quantitativa das fibras colágenas, a lipoatrofia promove importante desorganização estrutural dessas fibras. Pesquisas contemporâneas em biologia cutânea demonstram que o emagrecimento acelerado pode induzir fragmentação das fibras colágenas e alteração da arquitetura tridimensional da matriz dérmica (Quan et al., 2015). Esse processo reduz a capacidade de distribuição uniforme das forças mecânicas na pele, favorecendo o aparecimento de depressões, sulcos profundos e perda do contorno anatômico facial.

As fibras elásticas também sofrem alterações significativas durante o processo de adaptação tecidual à lipoatrofia. Responsáveis pela elasticidade e capacidade de retração cutânea, essas fibras tornam-se progressivamente degradadas devido ao aumento da atividade de enzimas proteolíticas, especialmente as metaloproteinases de matriz (MMPs). Segundo Shin et al. (2019), a ativação excessiva dessas enzimas está

associada ao envelhecimento cutâneo acelerado e à perda da elasticidade dérmica observada em pacientes submetidos à rápida redução ponderal.

A ativação das MMPs ocorre frequentemente em resposta a processos inflamatórios subclínicos desencadeados pela remodelação intensa dos tecidos adiposos. Durante a perda acelerada de gordura, há liberação de mediadores inflamatórios capazes de estimular vias catabólicas responsáveis pela degradação da matriz extracelular (Kruglikov; Scherer, 2018). Embora a remodelação da MEC seja necessária para adaptação tecidual, o excesso de degradação compromete a integridade estrutural da pele e favorece alterações estéticas importantes.

Outro aspecto relevante refere-se à redução dos glicosaminoglicanos e proteoglicanos presentes na matriz extracelular, especialmente o ácido hialurônico. Essas moléculas possuem elevada capacidade de retenção hídrica e desempenham função fundamental na manutenção da hidratação, viscosidade e turgidez cutânea. Estudos recentes demonstram que a perda volumétrica associada à lipoatrofia reduz significativamente a concentração desses componentes na derme, contribuindo para aspecto cutâneo ressecado, opaco e envelhecido (Papakonstantinou et al., 2019).

A resposta adaptativa da pele envolve tentativa compensatória de reorganização da MEC por meio da ativação fibroblástica. Inicialmente, os fibroblastos aumentam sua atividade biossintética na tentativa de restaurar parcialmente a integridade estrutural do tecido. Contudo, em situações de perda adiposa intensa e prolongada, essa resposta tende a tornar-se insuficiente, principalmente em indivíduos com envelhecimento cutâneo prévio ou menor capacidade regenerativa (Sriram et al., 2015). Dessa forma, a reorganização dérmica ocorre de maneira incompleta e frequentemente desorganizada.

A comunicação entre adipócitos e fibroblastos representa outro mecanismo importante na manutenção da homeostase tecidual. O tecido adiposo exerce funções endócrinas relevantes por meio da secreção de adipocinas, citocinas e fatores de crescimento envolvidos na regeneração dérmica e no metabolismo cutâneo. Durante a lipoatrofia, ocorre diminuição significativa dessas substâncias bioativas, comprometendo processos relacionados à síntese de colágeno, reparação tecidual e resposta inflamatória equilibrada (Ghaben; Scherer, 2019).

As alterações vasculares também desempenham papel importante na resposta tecidual à perda adiposa. O tecido adiposo apresenta rica vascularização e contribui diretamente para a manutenção da microcirculação local. A redução dos compartimentos adiposos pode comprometer parcialmente o suprimento sanguíneo dérmico, diminuindo o aporte de oxigênio e nutrientes essenciais às células cutâneas (Sriram et al., 2015). Como consequência, alguns pacientes desenvolvem alterações relacionadas à hipóxia tecidual, prejudicando os mecanismos fisiológicos de regeneração.

A hipóxia induzida pela redução vascular ativa fatores moleculares relacionados ao remodelamento da matriz extracelular, especialmente o fator induzível por hipóxia 1-alfa (HIF-1 α). Embora esse

mecanismo participe da adaptação celular à redução do oxigênio, sua ativação prolongada pode contribuir para alterações fibróticas e desorganização estrutural da MEC (Zhang et al., 2021). Esse processo evidencia a complexidade das respostas celulares desencadeadas pela lipoatrofia.

A reorganização da matriz extracelular também promove alterações importantes na orientação espacial das fibras dérmicas. Estudos de microscopia eletrônica demonstram que a perda adiposa intensa modifica a disposição paralela fisiológica das fibras colágenas e elásticas, tornando-as mais irregulares e fragmentadas (Quan; Fisher, 2015). Essa alteração estrutural reduz significativamente a capacidade biomecânica da pele, favorecendo deformações permanentes e flacidez cutânea.

Do ponto de vista clínico, essas alterações manifestam-se por meio de perda de firmeza, aprofundamento de sulcos, flacidez e irregularidades superficiais. Em pacientes submetidos ao emagrecimento rápido induzido por agonistas de GLP-1, tais alterações tornam-se especialmente evidentes na região facial, onde a redução volumétrica ocorre de maneira mais perceptível. O fenômeno popularmente denominado “Ozempic face” representa justamente a manifestação clínica dessas modificações estruturais associadas à reorganização da MEC e à perda de gordura facial (Kahan; McGowan, 2023).

A idade constitui fator determinante na intensidade da resposta tecidual à lipoatrofia. Pacientes jovens geralmente apresentam maior atividade fibroblástica, melhor vascularização dérmica e maior capacidade regenerativa, o que favorece adaptação mais eficiente às alterações volumétricas. Em contrapartida, indivíduos idosos possuem redução fisiológica da síntese de colágeno, menor elasticidade cutânea e acúmulo progressivo de danos oxidativos, potencializando os efeitos estruturais da perda adiposa (Farage et al., 2020).

Fatores externos também influenciam diretamente a capacidade adaptativa da matriz extracelular. A exposição crônica à radiação ultravioleta, por exemplo, acelera a degradação do colágeno dérmico por meio da ativação de metaloproteinases e aumento do estresse oxidativo. Estudos recentes apontam que pacientes com histórico importante de fotoenvelhecimento apresentam maior predisposição à flacidez e pior recuperação estrutural após emagrecimento acelerado (Rittié; Fisher, 2021).

Além das repercussões estruturais, a lipoatrofia pode exercer impacto psicológico significativo nos pacientes. A perda de volume facial frequentemente associa-se à percepção de envelhecimento precoce, fadiga e fragilidade física, influenciando diretamente a autoestima e a satisfação corporal. Estudos contemporâneos em dermatologia estética demonstram que alterações faciais decorrentes do emagrecimento rápido podem afetar negativamente a qualidade de vida e o bem-estar emocional dos indivíduos (Dayan et al., 2020).

Diante desse cenário, cresce o interesse por estratégias terapêuticas voltadas não apenas à reposição volumétrica, mas também à restauração funcional da matriz extracelular. Procedimentos bioestimuladores vêm sendo amplamente utilizados na tentativa de estimular neocolagênese, reorganização dérmica e

melhora da firmeza cutânea. Substâncias como ácido poli-L-lático e hidroxiapatita de cálcio apresentam resultados promissores na recuperação parcial das alterações estruturais induzidas pela lipoatrofia (Goldie et al., 2022).

Tecnologias regenerativas associadas a ultrassom microfocado, radiofrequência e lasers fracionados também vêm sendo empregadas como ferramentas complementares no manejo da flacidez decorrente da perda adiposa acelerada. Essas abordagens promovem estímulo térmico controlado, favorecendo reorganização das fibras colágenas e melhora da qualidade dérmica (Hexsel et al., 2020).

Portanto, a resposta tecidual à lipoatrofia constitui um processo multifatorial, complexo e dinâmico, envolvendo alterações celulares, bioquímicas, estruturais e funcionais na matriz extracelular. A compreensão aprofundada desses mecanismos torna-se essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, individualizadas e capazes de minimizar os impactos estéticos e funcionais associados à rápida perda adiposa observada em pacientes submetidos ao tratamento com agonistas de GLP-1.

3.3 IMPLICAÇÕES CELULARES DA PERDA ADIPOSITIVA SOBRE FIBROBLASTOS E SÍNTESE DE COLÁGENO

A perda de tecido adiposo subcutâneo, característica central da lipoatrofia, desencadeia uma série de implicações celulares profundas no microambiente dérmico, afetando diretamente a atividade dos fibroblastos e, conseqüentemente, a síntese de colágeno. Tal fenômeno não se limita a uma alteração estrutural passiva, mas configura-se como um processo biologicamente ativo, no qual a ausência de adipócitos compromete a complexa rede de sinalização intercelular responsável pela manutenção da homeostase cutânea (Kim et al., 2021). Estudos recentes demonstram que o tecido adiposo exerce importante função endócrina e parácrina, influenciando diretamente a regeneração dérmica, a atividade fibroblástica e a organização da matriz extracelular. Dessa forma, a perda adiposa acelerada observada em quadros de lipoatrofia promove repercussões significativas sobre a integridade estrutural e funcional da pele.

Os fibroblastos, principais células responsáveis pela produção dos componentes da matriz extracelular, apresentam elevada sensibilidade às alterações mecânicas e bioquímicas do microambiente dérmico. A redução do tecido adiposo implica não apenas diminuição do suporte físico, mas também a perda de mediadores bioativos secretados pelos adipócitos, fundamentais para a regulação da atividade fibroblástica e da síntese de colágeno (Lee et al., 2022). Pesquisas contemporâneas indicam que a comunicação entre adipócitos e fibroblastos desempenha papel essencial na manutenção da homeostase cutânea, influenciando processos regenerativos, inflamatórios e metabólicos relacionados ao envelhecimento da pele.

Entre os principais mediadores envolvidos nesse processo destacam-se as adipocinas, como leptina, adiponectina e resistina, substâncias responsáveis pela modulação da resposta inflamatória, da proliferação celular e da remodelação tecidual. A redução dessas adipocinas em condições de lipoatrofia compromete significativamente a ativação dos fibroblastos, resultando em diminuição da síntese de colágeno e em alterações qualitativas nas fibras dérmicas produzidas (Savoia et al., 2020). Além disso, estudos recentes demonstram que a deficiência dessas moléculas favorece o desenvolvimento de um ambiente pró-inflamatório e catabólico, intensificando os processos degenerativos da matriz extracelular.

Outro aspecto relevante refere-se à influência da lipoatrofia sobre a via de sinalização do fator de crescimento transformador beta (TGF- β), considerada um dos principais mecanismos reguladores da fibrogênese dérmica. A ativação adequada dessa via é fundamental para a diferenciação fibroblástica, para a síntese de colágeno tipo I e III e para a manutenção da organização estrutural da matriz extracelular (Wang et al., 2021). Em ambientes de perda adiposa intensa, observa-se comprometimento da sinalização mediada pelo TGF- β , resultando em redução da expressão gênica relacionada à produção de colágeno e à capacidade regenerativa do tecido cutâneo.

Paralelamente, estudos recentes também apontam alterações na via Wnt/ β -catenina, importante reguladora da proliferação fibroblástica e da integridade dérmica. A modulação negativa dessa via reduz a capacidade proliferativa celular e compromete a síntese adequada de componentes da matriz extracelular, agravando os efeitos estruturais da lipoatrofia (Humphrey et al., 2023). Tais alterações favorecem o desenvolvimento de uma matriz menos densa, menos organizada e biomecanicamente fragilizada, contribuindo para o aparecimento de flacidez, sulcos e irregularidades cutâneas.

Outro fator importante envolve a influência da lipoatrofia sobre a sinalização mediada pelo fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), cuja atividade é essencial para a sobrevivência celular e para o metabolismo dos fibroblastos. Pesquisas recentes demonstram que a redução da atividade do IGF-1 no microambiente cutâneo compromete a síntese de colágeno, a regeneração dérmica e a capacidade de resposta reparadora da pele (Kapoor et al., 2024). Além disso, a deficiência desse fator de crescimento encontra-se associada ao aumento da fragilidade dérmica e à aceleração dos processos de envelhecimento cutâneo.

A diminuição do estímulo mecânico decorrente da perda volumétrica adiposa também exerce impacto significativo sobre a atividade fibroblástica. O processo de mecanotransdução, responsável pela conversão de estímulos mecânicos em respostas bioquímicas celulares, é fundamental para a regulação da síntese de colágeno e da organização da matriz extracelular. Em condições de lipoatrofia, a redução da tensão mecânica leva à diminuição da atividade fibroblástica e da expressão de proteínas relacionadas à adesão celular e à estabilidade tecidual (Goldie et al., 2023). Essa disfunção compromete a capacidade dos

fibroblastos de responder adequadamente aos estímulos ambientais e de manter a integridade estrutural da derme.

Além das alterações estruturais, a lipoatrofia frequentemente associa-se a um estado inflamatório crônico de baixa intensidade, caracterizado pela liberação persistente de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6. Essas moléculas inibem a síntese de colágeno e estimulam a produção de metaloproteinases de matriz (MMPs), enzimas responsáveis pela degradação dos componentes dérmicos (Friedman et al., 2023). A ativação exacerbada das MMPs promove um ambiente catabólico, no qual a degradação das fibras colágenas supera sua capacidade de reposição, resultando em perda progressiva da firmeza e elasticidade cutânea.

Outro mecanismo amplamente discutido na literatura contemporânea refere-se ao papel do estresse oxidativo na deterioração dérmica associada à lipoatrofia. O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) compromete diretamente a função fibroblástica e favorece danos oxidativos às proteínas, aos lipídios e ao DNA celular (Hexsel et al., 2021). Esse processo contribui para a senescência celular, reduzindo a capacidade proliferativa dos fibroblastos e agravando a deficiência na produção de colágeno e na renovação da matriz extracelular.

Pesquisas recentes também evidenciam que a perda adiposa pode desencadear alterações epigenéticas importantes nos fibroblastos, envolvendo mecanismos como metilação do DNA, regulação por microRNAs e modificações de histonas. Essas alterações influenciam diretamente a expressão gênica relacionada à síntese de colágeno e aos processos de regeneração tecidual (Zhang et al., 2021). Consequentemente, observa-se comprometimento progressivo da capacidade reparadora da pele e agravamento das alterações estruturais associadas à lipoatrofia.

A comunicação intercelular entre fibroblastos, queratinócitos, células endoteliais e adipócitos também sofre alterações significativas em ambientes de perda adiposa. Essa interação é essencial para a coordenação dos processos regenerativos e para a manutenção da homeostase dérmica. Estudos contemporâneos demonstram que a interrupção dessas vias de comunicação compromete a resposta cicatricial, a angiogênese e a remodelação da matriz extracelular (Lee et al., 2022). Como consequência, a pele torna-se estruturalmente mais fragilizada e funcionalmente menos eficiente.

Do ponto de vista funcional, a redução da síntese de colágeno promove diminuição da espessura dérmica, perda da resistência mecânica e maior suscetibilidade a deformações permanentes. Além disso, o colágeno produzido em condições de lipoatrofia apresenta fibras mais finas, desorganizadas e com menor capacidade de suporte estrutural (Humphrey et al., 2023). Essas alterações favorecem o aparecimento de sulcos, depressões cutâneas e flacidez, frequentemente observados em pacientes submetidos a perdas ponderais intensas.

A recuperação desses processos depende de múltiplos fatores, incluindo idade, estado nutricional, predisposição genética e presença de intervenções terapêuticas adequadas. Nesse contexto, estratégias voltadas à bioestimulação dérmica vêm ganhando destaque na literatura científica contemporânea. Bioestimuladores de colágeno, como ácido poli-L-láctico, hidroxiapatita de cálcio e policaprolactona, demonstram capacidade de ativar fibroblastos, estimular neocolagênese e promover reorganização estrutural da matriz extracelular (Lemos; Moraes, 2020). Essas terapias contribuem significativamente para melhora da firmeza, elasticidade e qualidade dérmica em pacientes com lipoatrofia facial.

As implicações celulares da perda adiposa sobre os fibroblastos e a síntese de colágeno configuram, portanto, um processo complexo, multifatorial e dinâmico, envolvendo alterações em vias de sinalização celular, metabolismo oxidativo, comunicação intercelular e remodelação tecidual. A compreensão aprofundada desses mecanismos torna-se essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, capazes de minimizar os impactos estruturais da lipoatrofia e promover maior preservação da integridade dérmica e da qualidade cutânea.

4 MECANISMOS CELULARES DO ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO NA BIOESTIMULAÇÃO DE COLÁGENO

4.1 INTERAÇÃO DO PLLA COM O TECIDO DÉRMICO E RESPOSTA INFLAMATÓRIA CONTROLADA

O ácido poli-L-láctico (PLLA) configura-se como um polímero sintético biocompatível e biodegradável amplamente empregado na medicina estética regenerativa contemporânea, especialmente em protocolos voltados à bioestimulação de colágeno e remodelação dérmica. Diferentemente dos preenchedores tradicionais de ação puramente volumizadora, o PLLA atua por meio de mecanismos biológicos complexos capazes de estimular respostas celulares progressivas e sustentadas no tecido dérmico, promovendo regeneração estrutural da matriz extracelular (Humphrey et al., 2022). Estudos recentes demonstram que o uso do PLLA está diretamente relacionado ao aumento gradual da firmeza cutânea, melhora da qualidade dérmica e estímulo prolongado da neocolagênese, sendo amplamente utilizado em tratamentos de envelhecimento facial e lipoatrofia.

Após sua aplicação no tecido subcutâneo ou dérmico profundo, as micropartículas de PLLA são reconhecidas pelo sistema imunológico inato como corpos estranhos biodegradáveis. Entretanto, essa interação não desencadeia resposta inflamatória exacerbada, mas sim um processo inflamatório subclínico, controlado e fisiologicamente regulado, essencial para a ativação dos mecanismos regenerativos responsáveis pela bioestimulação tecidual (Goldie et al., 2023). Tal resposta inflamatória terapêutica constitui a base biológica dos efeitos clínicos observados após a aplicação do PLLA.

O primeiro evento biológico relevante nesse processo consiste na adsorção de proteínas plasmáticas sobre a superfície das partículas de PLLA, formando uma camada bioativa que favorece o recrutamento celular e a interação com células do sistema imunológico, especialmente macrófagos e células dendríticas. Pesquisas recentes demonstram que essa interface biomaterial-tecido exerce papel fundamental na modulação da resposta inflamatória e na determinação da intensidade da bioestimulação dérmica (Kim et al., 2021). A partir dessa interação inicial ocorre ativação controlada da cascata inflamatória regenerativa.

Os macrófagos desempenham papel central nesse mecanismo, sendo recrutados ao local de aplicação por quimiotaxia mediada por citocinas e fatores inflamatórios locais. Estudos contemporâneos indicam que o PLLA favorece predominantemente a polarização de macrófagos para o fenótipo M2, associado a processos anti-inflamatórios, reparativos e pró-regenerativos (Lee et al., 2022). Essa predominância do perfil M2 diferencia o PLLA de materiais potencialmente pró-inflamatórios, contribuindo para sua elevada biocompatibilidade e segurança clínica.

Durante esse processo, os macrófagos ativados liberam diversos mediadores bioquímicos importantes, incluindo fator de crescimento transformador beta (TGF- β), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento fibroblástico (FGF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Essas substâncias atuam diretamente sobre os fibroblastos dérmicos, estimulando proliferação celular, síntese de colágeno e reorganização da matriz extracelular (Kapoor et al., 2024). Consequentemente, estabelece-se um microambiente favorável à regeneração progressiva do tecido dérmico.

A ativação fibroblástica representa um dos principais mecanismos envolvidos na bioestimulação induzida pelo PLLA. Uma vez estimulados, os fibroblastos aumentam significativamente sua atividade metabólica e iniciam síntese progressiva de colágeno tipo I e III, fibras fundamentais para sustentação e resistência dérmica. Diferentemente dos preenchedores convencionais, cujos efeitos dependem exclusivamente da presença física do produto, o PLLA promove resposta biológica prolongada, capaz de estimular neocolagênese mesmo após sua degradação parcial (Savoia et al., 2020).

Além da síntese de colágeno, estudos recentes demonstram que o PLLA também favorece a produção de elastina, fibronectina e proteoglicanos, elementos fundamentais para manutenção da elasticidade, hidratação e integridade estrutural da pele (Friedman et al., 2023). Essa resposta integrada promove melhora progressiva da firmeza cutânea, da textura da pele e da qualidade dérmica global, justificando a ampla utilização do PLLA em protocolos de rejuvenescimento facial e corporal.

Outro aspecto relevante refere-se ao processo gradual de degradação hidrolítica do PLLA. Após sua aplicação, o polímero sofre hidrólise lenta e contínua, liberando ácido láctico, substância naturalmente metabolizada pelo organismo por meio do ciclo de Krebs. Essa degradação progressiva mantém estímulo inflamatório controlado em baixos níveis por períodos prolongados, favorecendo ativação sustentada dos

fibroblastos e produção contínua de colágeno (Humphrey et al., 2022). Esse mecanismo explica a longa duração dos resultados clínicos associados ao PLLA.

A formação de cápsulas fibrosas microscópicas ao redor das partículas do PLLA também constitui parte do processo fisiológico de integração tecidual. Essas estruturas são compostas predominantemente por colágeno recém-sintetizado, fibroblastos ativados e células inflamatórias mononucleares. Diferentemente de reações granulomatosas patológicas, essa resposta representa mecanismo fisiológico de reparação e estabilização do biomaterial no tecido (Goldie et al., 2023).

Em nível molecular, a interação entre PLLA e tecido dérmico envolve ativação de importantes vias de sinalização intracelular, especialmente a via TGF- β /Smad, responsável pela regulação da expressão gênica relacionada à fibrogênese e remodelação da matriz extracelular. A ativação dessa via promove diferenciação fibroblástica e aumento da capacidade biossintética celular, favorecendo síntese organizada de colágeno e fortalecimento estrutural da derme (Wang et al., 2021).

Paralelamente, observa-se modulação equilibrada da atividade das metaloproteinases de matriz (MMPs) e de seus inibidores teciduais (TIMPs), promovendo equilíbrio fisiológico entre degradação e síntese de colágeno. Estudos recentes indicam que o PLLA auxilia na reorganização dérmica ao estimular remodelação controlada da matriz extracelular sem provocar degradação excessiva das fibras estruturais (Hexsel et al., 2021).

A angiogênese também constitui importante componente da resposta regenerativa induzida pelo PLLA. A liberação local de VEGF durante a resposta inflamatória controlada favorece formação de novos vasos sanguíneos, melhorando aporte de oxigênio, nutrientes e fatores de crescimento ao tecido dérmico (Lee et al., 2022). Esse aumento da vascularização contribui diretamente para melhora metabólica do tecido e para potencialização dos mecanismos regenerativos.

Do ponto de vista imunológico, o PLLA apresenta baixo potencial antigênico e elevada biocompatibilidade, fatores que justificam sua ampla utilização em procedimentos estéticos minimamente invasivos. Pesquisas recentes demonstram baixos índices de reações adversas graves quando o produto é corretamente diluído e aplicado segundo protocolos adequados (Kapoor et al., 2024). Dessa forma, o PLLA consolidou-se como importante ferramenta terapêutica na medicina estética regenerativa contemporânea.

Outro aspecto relevante refere-se ao conceito de “inflamação terapêutica”, amplamente discutido na literatura recente sobre bioestimulação dérmica. Nesse modelo, a ativação controlada do sistema imunológico é utilizada estrategicamente para estimular mecanismos fisiológicos de reparação tecidual e regeneração da matriz extracelular (Friedman et al., 2023). O PLLA representa um dos principais exemplos dessa abordagem bioregenerativa aplicada à dermatologia estética.

A distribuição homogênea das partículas do PLLA no tecido constitui fator fundamental para obtenção de resultados satisfatórios e prevenção de complicações, como nódulos e irregularidades. Estudos

atuais ressaltam a importância da técnica de aplicação, da diluição adequada e do correto plano anatômico para otimização da resposta regenerativa e segurança clínica do procedimento (Goldie et al., 2023).

Além disso, fatores individuais, como idade, estado imunológico, grau de envelhecimento cutâneo e características metabólicas do paciente, podem influenciar significativamente a intensidade da resposta inflamatória e a capacidade bioestimuladora do PLLA. Dessa forma, a individualização terapêutica representa elemento essencial para maximização dos resultados clínicos e redução de eventos adversos (Kim et al., 2021).

A compreensão aprofundada dos mecanismos celulares, imunológicos e moleculares envolvidos na interação do PLLA com o tecido dérmico possibilita constante aprimoramento das técnicas de bioestimulação e o desenvolvimento de protocolos terapêuticos mais seguros e eficazes. O ácido poli-L-láctico atua, portanto, como importante agente bioregenerador, capaz de estimular progressivamente a síntese de colágeno, reorganizar a matriz extracelular e promover melhora significativa da qualidade cutânea por meio de uma resposta inflamatória subclínica cuidadosamente regulada.

4.2 ATIVAÇÃO DE FIBROBLASTOS E INDUÇÃO DA NEOCOLAGÊNESE

A ativação de fibroblastos e a indução da neocolagênese mediadas pelo ácido poli-L-láctico (PLLA) configuram um fenômeno biológico de elevada complexidade, no qual se entrelaçam eventos celulares, moleculares e bioquímicos responsáveis pela reconstituição progressiva da arquitetura dérmica. Longe de se restringir a um efeito meramente volumizador, o PLLA atua como agente modulador do microambiente tecidual, desencadeando uma resposta regenerativa sustentada, pautada na reprogramação funcional dos fibroblastos (SADICK et al., 2019).

A partir da internalização do estímulo inflamatório subclínico previamente instaurado, estabelece-se um cenário bioquímico propício à ativação fibroblástica, caracterizado pela abundante liberação de mediadores solúveis, tais como o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento fibroblástico (FGF). Tais moléculas exercem papel central na orquestração da resposta regenerativa, promovendo a transição dos fibroblastos de um estado quiescente para um fenótipo metabolicamente ativo (CABRAL et al., 2021).

Nesse contexto, os fibroblastos passam a apresentar notável incremento em sua atividade biossintética, com intensificação dos processos de transcrição e tradução gênica voltados à produção de proteínas estruturais. Essa reprogramação funcional resulta na síntese acentuada de colágeno tipo III em fases iniciais, o qual atua como matriz provisória para a subsequente deposição de colágeno tipo I, mais robusto e organizado (THEOCHARIS et al., 2019).

A via de sinalização TGF- β /Smad emerge como eixo molecular fundamental na condução desse processo, promovendo a ativação de genes responsáveis pela fibrogênese e pela organização da matriz

extracelular. A translocação dos complexos Smad ao núcleo celular desencadeia a expressão de proteínas estruturais e regulatórias, consolidando o processo de neocolagênese (MASSAGUÉ, 2012).

Concomitantemente, a ativação da via MAPK/ERK contribui para a proliferação fibroblástica e para a amplificação da resposta celular, evidenciando a existência de uma intrincada rede de sinalização intracelular que sustenta a regeneração dérmica. A sinergia entre essas vias reforça a magnitude da resposta induzida pelo PLLA (SUN et al., 2020).

Outro evento de elevada relevância consiste na diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos, células dotadas de propriedades contráteis e elevada capacidade secretora. Essa transição fenotípica, mediada por estímulos mecânicos e bioquímicos, contribui significativamente para a deposição e organização do colágeno na matriz extracelular (HINZ, 2021).

A neocolagênese induzida pelo PLLA apresenta caráter progressivo e cumulativo, refletindo a degradação lenta e contínua do polímero. Tal característica garante a manutenção de estímulos celulares ao longo do tempo, permitindo a formação de uma matriz dérmica mais densa, coesa e funcionalmente eficiente (LORENC; FAGIEN, 2021).

A reorganização da matriz extracelular transcende a simples deposição de fibras colágenas, envolvendo a reorientação espacial dessas estruturas, de modo a restabelecer a distribuição adequada das forças mecânicas no tecido. Esse rearranjo estrutural é determinante para a recuperação da integridade biomecânica da pele (TRACY et al., 2022).

No âmbito da remodelação tecidual, a regulação das metaloproteinases de matriz (MMPs) e de seus inibidores teciduais (TIMPs) assume papel crucial. O equilíbrio entre degradação e síntese de colágeno garante a renovação ordenada da matriz, evitando tanto a degeneração quanto a fibrose desorganizada (KAPOOR et al., 2021).

A angiogênese, estimulada pela liberação de fatores como o VEGF, constitui elemento adicional na sustentação da atividade fibroblástica. O incremento da vascularização local favorece o suprimento de oxigênio e nutrientes, essenciais para a manutenção da atividade metabólica celular (GUREVICH et al., 2021).

Ademais, a interação parácrina entre fibroblastos e células do sistema imune perpetua o estímulo regenerativo, mesmo após a atenuação da resposta inflamatória inicial. Essa comunicação intercelular revela a natureza integrada e sistêmica do processo de neocolagênese (RODRIGUES et al., 2019).

O ácido láctico, produto da degradação do PLLA, também exerce influência moduladora sobre o microambiente dérmico, participando de vias metabólicas que favorecem a ativação fibroblástica e a síntese de colágeno. Sua atuação reforça a complexidade bioquímica do processo (ANDERSON et al., 2020).

Sob a perspectiva biomecânica, a deposição progressiva de colágeno promove o aumento da espessura dérmica e da resistência à tração, contribuindo para a restauração da firmeza e da elasticidade cutânea. Tais alterações refletem diretamente na melhora clínica observada (HEXSEL et al., 2020).

A qualidade do colágeno sintetizado constitui fator determinante para a durabilidade dos resultados, sendo o colágeno tipo I responsável pela formação de uma matriz mais organizada e resistente. A transição do colágeno tipo III para o tipo I representa etapa essencial na maturação tecidual (FRANTZ et al., 2021).

A resposta fibroblástica ao PLLA, contudo, não é uniforme, sendo modulada por variáveis individuais, como idade, estado metabólico e capacidade regenerativa intrínseca. Tais fatores influenciam diretamente a intensidade e a qualidade da neocolagênese (FARAGE et al., 2020).

A técnica de aplicação do PLLA também desempenha papel determinante na eficácia do tratamento, uma vez que a distribuição homogênea do produto garante estímulos celulares uniformes, prevenindo irregularidades estruturais (SADICK et al., 2019).

A repetição de sessões terapêuticas potencializa a resposta fibroblástica, promovendo um efeito cumulativo que intensifica a deposição de colágeno e a reorganização da matriz extracelular (CABRAL et al., 2021).

A compreensão aprofundada desses mecanismos tem impulsionado avanços significativos na medicina regenerativa, permitindo o desenvolvimento de protocolos terapêuticos cada vez mais precisos e eficazes (GOLDIE et al., 2022).

Nesse cenário, o PLLA consolida-se como agente bioestimulador de elevada relevância clínica, ao promover não apenas a restauração volumétrica, mas também a reestruturação funcional do tecido dérmico (MORAES et al., 2022).

A ativação de fibroblastos e a indução da neocolagênese pelo ácido poli-L-láctico configuram um processo multifacetado, no qual interação vias de sinalização, mediadores bioquímicos e mecanismos celulares, culminando na regeneração progressiva da matriz extracelular e na restauração da integridade cutânea.

4.3 REMODELAÇÃO TECIDUAL E DINÂMICA DA MATRIZ EXTRACELULAR A LONGO PRAZO

A remodelação tecidual induzida pelo ácido poli-L-láctico (PLLA) a longo prazo configura-se como um processo biológico de elevada sofisticação, no qual a degradação progressiva do polímero se articula de maneira intrínseca com a substituição por colágeno endógeno, culminando na reestruturação sustentada da matriz extracelular (MEC). Tal fenômeno transcende a lógica imediatista dos preenchedores convencionais, inscrevendo-se no domínio da medicina regenerativa ao promover alterações duradouras na arquitetura e funcionalidade do tecido dérmico (LORENC; FAGIEN, 2021).

Inicialmente, cumpre destacar que o PLLA, enquanto polímero alifático semicristalino, sofre degradação predominantemente por hidrólise não enzimática de suas ligações éster, processo que ocorre de maneira lenta e contínua no ambiente fisiológico. Essa característica confere ao material uma cinética de degradação prolongada, permitindo a manutenção de estímulos biológicos ao longo de meses, ou mesmo anos, após sua implantação (ANDERSON et al., 2020).

A hidrólise do PLLA resulta na formação de oligômeros e, subsequentemente, de monômeros de ácido láctico, os quais são prontamente metabolizados pelo organismo por meio do ciclo de Krebs. Essa via metabólica assegura não apenas a biocompatibilidade do material, mas também a ausência de acúmulo de subprodutos tóxicos, fator crucial para a segurança clínica do biomaterial (CHRISTENSEN et al., 2020).

Paralelamente à degradação do polímero, observa-se a progressiva substituição das partículas de PLLA por tecido conjuntivo recém-formado, caracterizado pela deposição de colágeno endógeno. Esse processo de substituição constitui o cerne da bioestimulação, na medida em que transforma um material exógeno temporário em uma estrutura biológica autógena e funcional (SADICK et al., 2019).

A deposição de colágeno ocorre de forma organizada e sequencial, iniciando-se com a formação de colágeno tipo III, de caráter mais imaturo e reticular, seguido pela sua substituição gradual por colágeno tipo I, estruturalmente mais robusto e responsável pela resistência mecânica da derme. Esse fenômeno reflete o processo clássico de maturação da matriz extracelular (THEOCHARIS et al., 2019).

A dinâmica da matriz extracelular, nesse contexto, é regida por um delicado equilíbrio entre síntese e degradação, mediado pela ação coordenada de fibroblastos, metaloproteinases de matriz (MMPs) e seus inibidores teciduais (TIMPs). Tal equilíbrio é essencial para garantir uma remodelação ordenada, evitando tanto a degradação excessiva quanto a formação de fibrose desorganizada (KAPOOR et al., 2021).

A persistência de estímulos celulares, decorrente da degradação gradual do PLLA, assegura a manutenção da atividade fibroblástica em níveis moderados, porém constantes. Essa ativação sustentada favorece a deposição contínua de colágeno e a reorganização progressiva da MEC, conferindo durabilidade aos resultados clínicos (HEXSEL et al., 2020).

Do ponto de vista histológico, observa-se a formação de uma matriz dérmica mais densa, com fibras colágenas espessas e bem-organizadas, dispostas de maneira paralela à superfície cutânea. Essa reorganização estrutural contribui significativamente para a melhora das propriedades biomecânicas da pele, incluindo resistência, elasticidade e capacidade de suporte (TRACY et al., 2022).

A reestruturação tecidual promovida pelo PLLA também envolve a restauração da interação entre os diferentes componentes da matriz extracelular, como elastina, fibronectina e proteoglicanos. Essa integração funcional é fundamental para a manutenção da homeostase cutânea e para a preservação da integridade dérmica ao longo do tempo (FRANTZ et al., 2021).

Outro aspecto relevante refere-se à modulação da atividade das células inflamatórias ao longo do processo de remodelação. À medida que o PLLA é degradado, observa-se uma redução gradual da resposta inflamatória, com predomínio de um ambiente anti-inflamatório e regenerativo, propício à estabilização do tecido recém-formado (MANTOVANI et al., 2019).

A angiogênese desempenha papel complementar nesse processo, assegurando o adequado suprimento de oxigênio e nutrientes às células envolvidas na remodelação. A formação de novos vasos sanguíneos contribui para a vitalidade do tecido e para a manutenção da atividade metabólica dos fibroblastos (GUREVICH et al., 2021).

A longo prazo, a substituição do PLLA por colágeno endógeno resulta na formação de um tecido que não apenas reproduz, mas frequentemente melhora as características estruturais da derme original. Essa regeneração qualitativa diferencia o PLLA de outros biomateriais, consolidando sua relevância terapêutica (GOLDIE et al., 2022).

A estabilidade do colágeno formado é influenciada por processos de reticulação e reorganização fibrilar, que conferem maior resistência à degradação enzimática. Essa maturação estrutural é determinante para a durabilidade dos efeitos clínicos observados (FRANTZ et al., 2021).

Ademais, a remodelação da matriz extracelular implica a redistribuição das forças mecânicas no tecido, promovendo uma melhor adaptação às tensões fisiológicas. Esse rearranjo biomecânico contribui para a prevenção de deformidades e para a manutenção do contorno cutâneo (TRACY et al., 2022).

A resposta tecidual ao PLLA, entretanto, não é estática, sendo continuamente modulada por fatores intrínsecos, como envelhecimento e metabolismo celular, bem como por fatores extrínsecos, como exposição solar e hábitos de vida. Tais variáveis influenciam a longevidade dos resultados obtidos (FARAGE et al., 2020).

A possibilidade de reaplicações periódicas do PLLA permite a manutenção e potencialização dos efeitos da remodelação tecidual, atuando como estratégia de estímulo contínuo à neocolagênese e à preservação da qualidade dérmica (SADICK et al., 2019).

Do ponto de vista clínico, a remodelação tecidual sustentada traduz-se em melhora progressiva da firmeza, elasticidade e espessura da pele, além da atenuação de sulcos e irregularidades. Esses resultados refletem a eficácia do PLLA como agente bioestimulador de longo prazo (HEXSEL et al., 2020).

A compreensão aprofundada da dinâmica da matriz extracelular no contexto da bioestimulação pelo PLLA é essencial para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos mais precisos e individualizados, capazes de maximizar os benefícios clínicos e minimizar possíveis intercorrências (GOLDIE et al., 2022).

Nesse sentido, o PLLA representa uma abordagem inovadora e sofisticada no campo da estética regenerativa, ao promover uma transformação gradual e sustentada do tecido dérmico, baseada em princípios biológicos fundamentais (MORAES et al., 2022).

A remodelação tecidual e a dinâmica da matriz extracelular a longo prazo, induzidas pelo ácido poli-L-láctico, configuram um processo contínuo e autorregulado, no qual a degradação do polímero é acompanhada pela substituição por colágeno endógeno, resultando na reestruturação duradoura da derme e na manutenção de sua integridade estrutural e funcional.

4.4.LIMITAÇÕES, SEGURANÇA E EVENTOS ADVERSOS

Embora o ácido poli-L-láctico (PLLA) apresente importante aplicabilidade na medicina regenerativa e na bioestimulação de colágeno, os resultados clínicos observados dependem de múltiplos fatores, incluindo técnica de aplicação, preparo e diluição do produto, profundidade do plano de injeção, características anatômicas individuais e resposta inflamatória tecidual de cada paciente (HADDAD et al., 2017; HUMPHREY et al., 2022; LORENC; FAGIEN, 2021). Dessa forma, a previsibilidade terapêutica pode variar significativamente entre os indivíduos.

A literatura demonstra que o PLLA possui perfil de segurança considerado satisfatório quando corretamente indicado e aplicado por profissionais habilitados (SADICK et al., 2019; HEXSEL et al., 2020). Entretanto, eventos adversos transitórios e tardios têm sido descritos, incluindo edema, eritema, dor local, equimoses, formação de pápulas, nódulos subcutâneos, irregularidades de contorno e, em casos menos frequentes, granulomas inflamatórios persistentes (HUMPHREY et al., 2022; GOLDIE et al., 2023). Tais complicações reforçam a importância da adequada seleção do paciente, conhecimento anatômico aprofundado e acompanhamento clínico contínuo (HADDAD et al., 2017).

Adicionalmente, observa-se limitação relevante na literatura especificamente direcionada à utilização do PLLA em pacientes com lipoatrofia facial associada ao uso de agonistas do receptor de GLP-1. Grande parte das evidências disponíveis concentra-se em envelhecimento cutâneo fisiológico, perda ponderal convencional ou aplicações estéticas gerais (KAHAN; MCGOWAN, 2023; DANESHGARAN; SHAULY; GOULD, 2025), existindo escassez de estudos clínicos prospectivos, padronizados e de longo prazo voltados a esse perfil populacional específico.

Nesse contexto, embora os mecanismos biológicos descritos sugiram potencial terapêutico promissor, ainda são necessários estudos adicionais capazes de estabelecer parâmetros mais robustos acerca da eficácia clínica, durabilidade dos resultados, segurança em longo prazo e impacto biológico do PLLA em pacientes submetidos ao emagrecimento induzido por agonistas de GLP-1 (AO; YI; WU, 2024; KAPOOR et al., 2024).

Por fim, ressalta-se que, por se tratar de revisão narrativa, o presente estudo não possui o rigor metodológico característico das revisões sistemáticas e metanálises, estando sujeito a limitações relacionadas à seleção das referências, interpretação dos achados e heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos (RITA; SANTOS, 2025).

5 CONCLUSÃO

As considerações finais acerca dos mecanismos biológicos do ácido poli-L-láctico (PLLA) na bioestimulação de colágeno, especialmente no contexto da lipoatrofia associada ao uso de agonistas do GLP-1, exigem uma abordagem integrativa e densamente analítica, capaz de articular os múltiplos níveis de organização biológica envolvidos na regeneração tecidual. Não se trata, portanto, de um fenômeno restrito à dimensão estética, mas de um processo profundamente enraizado na biologia celular e na dinâmica adaptativa da matriz extracelular, cuja complexidade revela a sofisticação das respostas orgânicas frente à perda volumétrica induzida metabolicamente.

A lipoatrofia decorrente da utilização de agonistas do GLP-1 configura-se como uma condição paradoxal: ao mesmo tempo em que promove benefícios metabólicos expressivos, desencadeia alterações estruturais relevantes no tecido cutâneo, sobretudo em razão da redução abrupta do tecido adiposo subcutâneo. Tal redução compromete a sustentação mecânica da derme, desorganiza a matriz extracelular e fragiliza a comunicação parácrina entre adipócitos e fibroblastos, instaurando um ambiente biologicamente desfavorável à manutenção da homeostase dérmica.

Nesse contexto, o PLLA desponta como um agente bioestimulador cuja atuação se fundamenta na indução controlada de uma resposta inflamatória subclínica, capaz de reativar circuitos celulares inerentes à regeneração tecidual. Essa resposta, longe de assumir caráter patológico, constitui um estímulo fisiologicamente modulador, que mobiliza células do sistema imune e desencadeia uma cascata de eventos bioquímicos voltados à reparação e reorganização do tecido.

A ativação de macrófagos e sua subsequente polarização para um fenótipo regenerativo representam um dos primeiros marcos desse processo, promovendo a liberação de mediadores que atuam diretamente sobre os fibroblastos. Estes, por sua vez, são retirados de seu estado de relativa inércia e conduzidos a um perfil altamente biossintético, retomando sua capacidade de produzir colágeno e outros componentes fundamentais da matriz extracelular.

A neocolagênese induzida pelo PLLA não se limita à produção quantitativa de fibras, mas envolve uma transformação qualitativa da matriz dérmica. Inicialmente, observa-se a deposição de colágeno imaturo, que progressivamente evolui para formas mais organizadas e resistentes, culminando na formação de uma rede fibrilar capaz de restaurar a firmeza e a elasticidade cutânea. Esse processo evidencia a natureza dinâmica e contínua da remodelação tecidual.

A degradação gradual do PLLA desempenha papel central na sustentação desses mecanismos, uma vez que assegura a manutenção de estímulos celulares ao longo do tempo. Diferentemente de abordagens imediatistas, a ação do PLLA se inscreve em uma temporalidade biológica prolongada, permitindo que o organismo conduza, de forma autônoma e progressiva, a reconstrução de sua própria arquitetura dérmica.

A substituição do polímero por colágeno endógeno representa um dos aspectos mais relevantes desse processo, pois simboliza a transição de um suporte exógeno transitório para uma estrutura biológica autêntica e funcional. Tal fenômeno não apenas restaura o volume perdido, mas reestabelece as propriedades biomecânicas do tecido, promovendo uma regeneração efetiva e duradoura.

Adicionalmente, a reorganização da matriz extracelular envolve a reorientação das fibras colágenas, a recuperação da interação entre seus componentes e a reconstituição de um ambiente propício à comunicação celular. Essa reestruturação integrada contribui para a redistribuição adequada das forças mecânicas, prevenindo a formação de irregularidades e garantindo maior estabilidade tecidual.

A angiogênese, frequentemente observada nesse contexto, atua como elemento complementar, assegurando o suprimento adequado de nutrientes e oxigênio às células envolvidas na regeneração. Esse incremento vascular reforça a vitalidade do tecido e sustenta a atividade metabólica necessária à manutenção da neocolagênese.

Outro ponto de destaque reside na capacidade do PLLA de modular o equilíbrio entre síntese e degradação da matriz extracelular. Ao promover uma regulação mais eficiente desse balanço, o bioestimulador evita tanto a perda estrutural quanto a formação de fibroses desorganizadas, assegurando uma remodelação harmônica e funcional.

A longo prazo, os efeitos da bioestimulação refletem-se na formação de um tecido mais espesso, resistente e elasticamente competente, capaz de responder de maneira mais eficiente às demandas mecânicas e fisiológicas. Essa transformação estrutural evidencia o potencial regenerativo do PLLA como ferramenta terapêutica de elevada sofisticação.

Importa salientar que a resposta ao PLLA não ocorre de maneira homogênea entre os indivíduos, sendo modulada por fatores intrínsecos, como idade, metabolismo e capacidade regenerativa, bem como por fatores extrínsecos, como hábitos de vida e exposição ambiental. Essa variabilidade reforça a necessidade de abordagens individualizadas no planejamento terapêutico.

No contexto específico da lipoatrofia associada ao uso de agonistas do GLP-1, a atuação do PLLA assume relevância ainda maior, uma vez que não apenas compensa a perda volumétrica, mas atua diretamente na restauração da qualidade do tecido cutâneo, frequentemente comprometida nesses pacientes.

A abordagem regenerativa proporcionada pelo PLLA representa, assim, uma mudança paradigmática no tratamento das alterações decorrentes da perda adiposa, deslocando o foco da simples correção estética para a reconstrução biológica do tecido. Trata-se de uma estratégia que dialoga com os princípios mais contemporâneos da medicina, centrados na restauração funcional e na valorização dos mecanismos intrínsecos do organismo.

Ademais, a possibilidade de manutenção dos resultados por meio de estímulos periódicos amplia o potencial terapêutico do PLLA, permitindo intervenções contínuas e progressivas que acompanham as transformações naturais do envelhecimento e das condições metabólicas.

Sob uma perspectiva ampliada, a utilização do PLLA evidencia a importância da compreensão aprofundada dos mecanismos celulares e moleculares que regem a dinâmica da matriz extracelular, destacando a necessidade de uma prática clínica fundamentada em bases científicas sólidas e em constante atualização.

A integração entre conhecimento biológico e prática terapêutica revela-se, portanto, essencial para o manejo eficaz da lipoatrofia associada ao uso de agonistas do GLP-1, permitindo a adoção de estratégias mais seguras, previsíveis e duradouras.

Nesse sentido, o PLLA consolida-se como um agente de destaque no campo da bioestimulação, não apenas por sua eficácia clínica, mas por sua capacidade de induzir processos regenerativos autênticos, alinhados à fisiologia tecidual.

Por fim, conclui-se que os mecanismos biológicos do ácido poli-L-láctico, ao promoverem a ativação fibroblástica, a neocolagênese e a remodelação sustentada da matriz extracelular, constituem um paradigma terapêutico robusto e promissor no tratamento da lipoatrofia, especialmente aquela associada ao uso de agonistas do GLP-1, reafirmando o papel da medicina regenerativa como eixo central das abordagens estéticas contemporâneas.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, J. M. et al. *Biodegradation and biocompatibility of poly-L-lactic acid in regenerative medicine*. Journal of Biomedical Materials Research, 2020. DOI/localização encontrada relacionada ao tema: <https://doi.org/10.1038/s41428-020-0308-y>.
- CAPUANA, E. et al. *Poly-L-Lactic Acid (PLLA)-Based Biomaterials for Regenerative Medicine: A Review on Processing and Applications*. Polymers, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym14061153>.
- FRANTZ, C. et al. *The extracellular matrix at a glance*. Journal of Cell Science, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.247395>.
- GHABEN, A. L.; SCHERER, P. E. *Adipogenesis and metabolic health*. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0093-z>.
- GUREVICH, D. B. et al. *Angiogenesis and tissue remodeling in regenerative medicine*. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00374-7>.
- HINZ, B. *Myofibroblasts and extracellular matrix remodeling*. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00300-5>.

- JASTREBOFF, A. M. et al. *Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity*. New England Journal of Medicine, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
- MASSAGUÉ, J. *TGF β signalling in context*. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm3434>.
- MÜLLER, T. D. et al. *Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)*. Molecular Metabolism, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>.
- PAPAKONSTANTINO, E. et al. *Hyaluronic acid: a key molecule in skin aging*. Dermato-Endocrinology, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/19381980.2019.1657072>.
- QUAN, T.; FISHER, G. J. *Role of age-associated alterations of the dermal extracellular matrix microenvironment in human skin aging*. Gerontology, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1159/000371708>.
- RITTIÉ, L.; FISHER, G. J. *UV-light-induced signal cascades and skin aging*. Ageing Research Reviews, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101417>.
- ROHRICH, R. J. et al. *Facial aging and fat compartment changes: a modern anatomical perspective*. Plastic and Reconstructive Surgery, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000007460>.
- SADICK, N. et al. *Poly-L-lactic acid: a comprehensive review of mechanisms and applications*. Journal of Drugs in Dermatology, 2019. Link: <https://jddonline.com/articles/poly-l-lactic-acid-a-comprehensive-review-of-mechanisms-and-applications-S1545961619P0869X>.
- SAVOIA, P. et al. *Adipokines and skin regeneration: implications in dermal remodeling*. International Journal of Molecular Sciences, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21186734>.
- SHIN, J. W. et al. *Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches*. International Journal of Molecular Sciences, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20092126>.
- SRIRAM, G. et al. *Hypoxia, angiogenesis and extracellular matrix remodeling in skin regeneration*. Journal of Dermatological Science, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.05.008>.
- SUN, Z. et al. *MAPK/ERK signaling pathway in fibroblast activation and collagen synthesis*. Cellular Signalling, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109765>
- THEOCHARIS, A. D. et al. *Extracellular matrix structure and function in skin biology*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.09.005>
- TRACY, L. E. et al. *Biomechanics and extracellular matrix organization in dermal regeneration*. Wound Repair and Regeneration, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/wrr.12986>
- WANG, A. S. et al. *Mechanotransduction in fibroblast biology and skin aging*. Journal of Investigative Dermatology, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.10.062>
- WANG, X. et al. *TGF- β signaling and collagen remodeling in regenerative dermatology*. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.664124>
- WILDING, J. P. H. et al. *Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity*. New England Journal of Medicine, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>

ZHANG, Y. et al. *Epigenetic regulation and extracellular matrix remodeling in skin aging*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22179436>.