

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO - GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

BIOESTIMULADORES NO REJUVENESCIMENTO FACIAL

Josilene Aquino de Araújo¹

Bruno Silva Milagres²

RESUMO

O presente trabalho aborda sucintamente o processo de envelhecimento facial, bem como suas principais causas e os danos ocasionados cronologicamente na linha do tempo, de certa forma destacar os ativos presentes no mercado estético como os bioestimuladores de colágeno que são preenchedores faciais, que tem como finalidade estímulo de colágeno através de uma resposta inflamatória no processo da necolâgenase, sendo injetado de forma subclínica e localizada agindo nas camadas mais profunda da pele; sua composição é considerada segura por possuírem características biocompatíveis, biodegradáveis e semipermanentes, com efeitos adversos mínimos resultando no tratamento de linhas de expressão, na volumização facial e no rejuvenescimento da pele, proporcionando firmeza, elasticidade e sustentação dos tecidos tratados, deixando uma pele viçosa, saudável e mais jovem.

Palavra-chave: bioestimuladores; envelhecimento; fotoenvelhecimento; tratamentos estéticos faciais e corporais.

ABSTRACT

The present work succinctly addresses the process of facial aging, as well as its main causes and the damage caused chronologically in the timeline, in a way highlighting the assets present in the aesthetic market such as collagen biostimulators that are facial fillers, whose purpose is to collagen stimulation through an inflammatory response in the process of necolagenase, being injected subclinically and localized acting in the deepest layers of the skin; their composition is considered safe because they have biocompatible, biodegradable and semi-permanent characteristics, with minimal adverse effects resulting in the treatment of expression lines, facial volumization and skin rejuvenation, providing firmness, elasticity and support to the treated tissues, leaving a vibrant skin, healthy and younger.

Keywords: biostimulators; facial aging; photoaging; facial aesthetic treatment.

1 INTRODUÇÃO

A pele sendo o maior órgão do corpo humano e apresenta várias e importantes funções visto que, fornece uma barreira contra o ambiente externo, protege o corpo de microrganismos, atua como órgão sensorial, regula a temperatura, controla a produção de vitamina D3, entre outras. Além das funções fisiológicas, a pele tem um importante papel na

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB

² Professor do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB

comunicação do indivíduo com o ambiente externo, uma vez que reveste todo o corpo (TESTON; NARDINO; PIVATO, 2010).

Apesar de suas inúmeras funções a pele passa por um processo de envelhecimento que englobam diversas alterações de origem morfológica, fisiológica e bioquímica que ocorrem de modo progressivo e inevitável ao longo do tempo (TESTON; NARDINO; PIVATO, 2010). O envelhecimento cutâneo ocorre devido a eventos como: diminuição da capacidade de divisão celular, redução na síntese da matriz dérmica, ação degradante dos radicais livres e aumento de enzimas capazes de destruir colágeno, tais alterações fisiológicas, acabam modificando a aparência da pele, que com o processo de envelhecimento, se torna menos viçosa, perde volume e elasticidade, favorecendo o aparecimento de rugas. Além dos eventos fisiológicos que compõe o envelhecimento cronológico chamados de fatores intrínsecos, temos também fatores extrínsecos, como: tabaco, radiação solar, poluição e hábitos de vida que atuam da mesma forma influenciando no envelhecimento cutâneo (RUIVO, 2014).

Observa-se que uma pele de aparência mais jovem, firme e hidratada tem sido a busca de homens e mulheres que desejam retardar ou amenizar os efeitos do envelhecimento cutâneo. Neste contexto, produtos injetáveis como toxina botulínica, bioestimuladores de colágeno, dentre outros, foram desenvolvidos com objetivo de minimizar os sinais de envelhecimento e revitalizar a pele desgastada. A importância desses ativos para o antienvelhecimento não está ligada apenas a estética, mas também para uma qualidade de vida, como o melhoramento da elasticidade, hidratação, nutrição dos tecidos adjacentes (BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

Contudo imagem corporal é definida como uma concepção multidimensional, que demonstra como as pessoas pensam, sentem e se portam em relação aos seus atributos físicos, e isso está diretamente relacionado à autoestima (MATA *et al.*, 2021). Já a autoestima é definida como a forma que o indivíduo se conhece e se relaciona com o próprio corpo. A imagem física de um indivíduo é uma representação mental de acordo com sua perspectiva e expectativa, não restrita a sensações e pensamentos, mas ao aspecto de seu próprio corpo (SALOMÃO; SILVA; SANTOS, 2021).

Durante a juventude no auge da produção de colágeno, a face apresenta forma de um trapézio invertido. Contudo, o processo de envelhecimento natural causa mudanças nos contornos do rosto, que tende a tornar-se um quadrado, com um aspecto de derretimento. O processo de quadralização facial, como é conhecido, é explicado com base nos quatro pilares principais do envelhecimento: flacidez cutânea, ação muscular depressora, diminuição volumétrica dos compartimentos de gordura e perda da sustentação profunda em virtude do remodelamento ósseo (COIMBRA; URIBE; OLIVEIRA, 2014).

O envelhecimento é um processo natural e inevitável que acontece por diversos fatores, um deles é o processo intrínseco ou naturais por influência genética. Gradualmente, ocorre um declínio das funções vitais do corpo, incluindo alterações nas fibras elásticas, deficiências hormonais, diminuição dos melanócitos e redução da renovação celular. Além disso, há uma diminuição na síntese da principal proteína responsável pela sustentação da pele, resultando em uma pele mais delicada, fina e com o surgimento de rugas e linhas de expressão. Esse acontecimento ocorre em todas as pessoas, e está totalmente relacionado com a passagem do tempo (LIMA; SOARES, 2020).

Desta forma, a estética tem como meta alcançar cada vez mais a certificação e a importância dos procedimentos para aqueles que buscam qualidade de vida no fator

envelhecimento oferecendo conhecimento dos produtos presentes no mercado da estética como os bioestimuladores de colágeno que proporciona a reestruturação da pele trazendo não somente a beleza, mas o bem-estar e qualidade de vida (RUIVO, 2014). O objetivo do trabalho é conhecer através da leitura científica os bioestimuladores da pele como Ácido Poli-L-Lático, Hidroxiapatita de cálcio e Policaprolactona de uso facial e corporal que estão presentes no mercado da estética bem como seu mecanismo de ação.

2 MÉTODOS

A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão bibliográfica no formato narrativo, através de publicações amplas, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual. Foram utilizados artigos e periódicos publicados entre 2003 a 2023 nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), EUA - PubMed, Google Acadêmico - *Scholar Google*, utilizando como busca, palavras-chave: Colágeno; Bioestimuladores; Preenchedores; Envelhecimento; com seus termos correspondentes em português e inglês. Os parâmetros de inclusão integram pesquisas originais que avaliaram ou discutiram sobre os bioestimuladores dérmicos com capacidade de amenizar, bem como retardar o processo de envelhecimento facial.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Pele

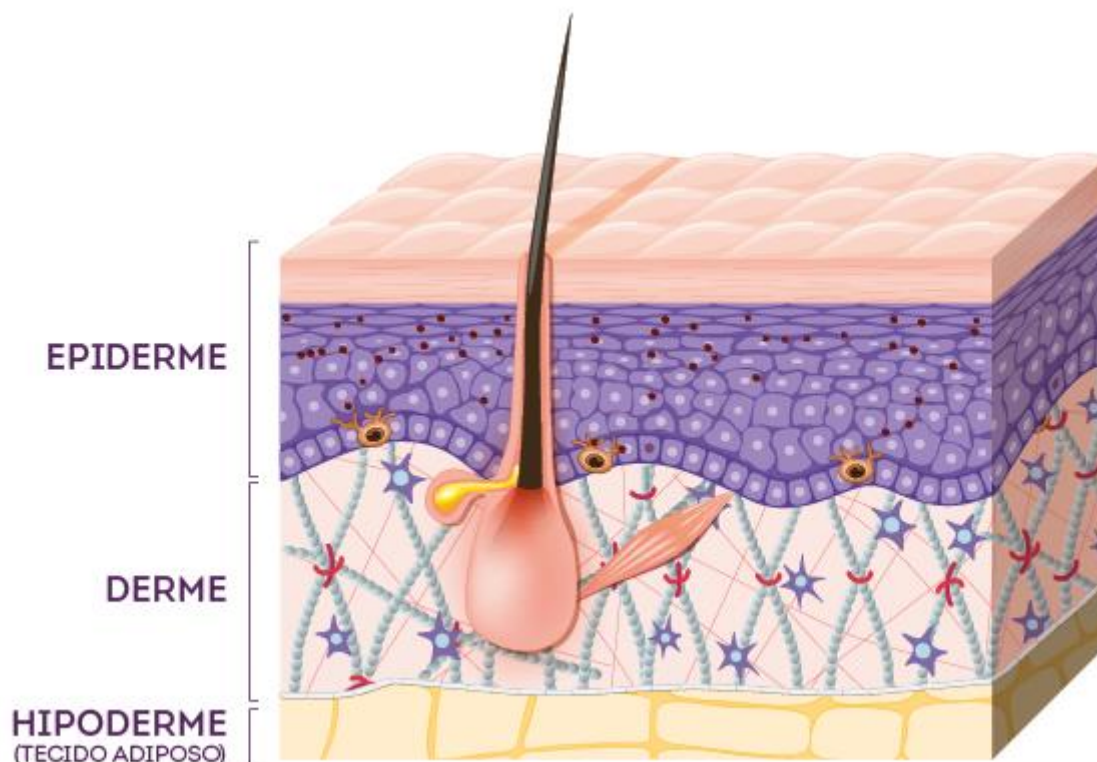
A pele é o revestimento externo do corpo humano, tornando-se o maior órgão, cuja principal função é a interface dinâmica para manutenção da homeostasia, funcionando como barreira física entre o ambiente e o meio interno. Impede desaparecimento fluídos corpóreos essenciais, prevenindo desequilíbrios hidroeletrólíticos, protegendo contra a desidratação e atuando na regulação do calor. Reduz a penetração de micro-organismos patogênicos, produtos químicos e quantidades excessivas de radiação ultravioleta, protegendo contracorrentes elétricas e forças mecânicas. Além disso, tem também funções nervosas que detectam estímulos táteis, vibratórios, pressóricos, térmicos, dolorosos e pruriginosos (RUIVO, 2014).

A pele é constituída por três camadas (Figura 1). A camada mais superficial, denominada epiderme, recobre a superfície do corpo. O epitélio é do tipo estratificado pavimentoso queratinizado, sendo que as células mais abundantes nesta região são os queratinócitos. Já a derme, localizada imediatamente sob a epiderme, é um tecido conjuntivo que contém, vasos sanguíneos, terminações nervosas, órgãos sensoriais e glândulas. As principais células da derme são os fibroblastos. A terceira camada (hipoderme) é descrita como o tecido subcutâneo e por vezes não é colocada como uma camada da pele. É constituída por tecido conjuntivo frouxo, rico em fibras e em células adiposas. A gordura armazenada nos compartimentos adiposos do tecido subcutâneo constitui reserva de energia, dá sustentação à pele e atua como isolante térmico (ROHRICH; AVASHIA; SAVETSKY, 2021).

A pele consiste em uma barreira eficaz, porém pode ser atravessada por substâncias pequenas, se estas forem lipofílicas com propriedades de penetração no estrato córneo, caso

estas também sejam hidrofílicas, permitem uma difusão profunda na pele (SOUZA, 2003). A penetração é o processo pelo qual os ativos cosméticos e dermatológicos, atravessam a camada do estrato córneo, enquanto a permeação é quando o ativo passa pela epiderme e alcança a derme (BABY, 2007).

Figura 1 – Estrutura da pele, caracterizando as três camadas que a constitui: Epiderme, Derme e Hipoderme



Fonte: Blog extratos da terra (2020).³

3.2 Envelhecimento

O envelhecimento é um fenômeno natural e muitos indivíduos buscam constantemente meios que proporcionem o rejuvenescimento, contribuindo, assim, para uma melhor qualidade de vida e bem-estar (JASKI; LOTÉRIO; SILVA, 2014). O envelhecimento pode ocorrer em razão de fatores intrínsecos ou extrínsecos, de modo que em ambos o mecanismo envolve a produção de radicais livres (PUJOL, 2011).

O fator intrínseco, também conhecido como cronoenvelhecimento, é um processo de envelhecimento cronológico natural, caracterizado pelo déficit das atribuições vitais do corpo, com taxas reduzidas de renovação celular, respostas imunológicas ineficientes e demais implicações do funcionamento normal do corpo. Em consequência a essas alterações, a estrutura celular do organismo torna-se mais vulnerável modificando a transcrição genética de diversas proteínas, enzimas, moléculas de DNA, que ficam com déficit em suas funções. Concerne de um envelhecimento natural, previsível e inevitável, causado pelo tempo de vida,

³ Disponível em: <https://blog.extratostaterra.com.br/estrutura-e-funcao-da-pele-explicacao-tecnica/>

evoluindo de forma lenta, suave e gradual. Sendo assim, não causam danos tão evidentes quanto o envelhecimento extrínseco (KEDE; SABATOVICH, 2009).

Contudo fator extrínseco também conhecido como fotoenvelhecimento caracteriza-se por fatores externos, como exposições excessivas à ação dos raios ultravioletas, que ativam a formação de radicais livres, bem como a poluição, fumo e álcool; com isso a pele apresenta de forma precocemente envelhecida. Os fatores extrínsecos são mais lesivos e agressivos do que o cronoenvelhecimento. A exposição excessiva à radiação solar provoca danos à estrutura da pele, causando enrugamento e envelhecimento prematuro, além de vários efeitos prejudiciais à saúde, como alteração na pigmentação da pele, hiperplasia de glândulas sebáceas, flacidez tecidual acentuada, mas a causa principal é a incidência de neoplasia pré-maligna e maligna, que vem crescendo nas últimas décadas (KEDE; SABATOVICH, 2009).

No decorrer de toda a vida, observamos o resultado da interação de mudanças que ocorrem no esqueleto facial, ligamentos, músculos, tecidos adiposos e pele. Essas mudanças ocorrem em cada estrutura mencionada em ritmos diferentes. O normalmente o primeiro a ser observado são os compartilhamento de gordura que sofrem mudanças substanciais, contribuindo de forma relevante para o envelhecimento cronológico; as alterações ósseas também sofre por mudanças, modificando o formato facial que conseqüentemente levam a alterações na origem e inserção dos músculos da face bem como as estruturas dos ligamentos e gorduras adjacentes. Os três sinais principais são perda de volume, flacidez e alterações na aparência da pele (PERLINGEIRO, 2022).

Na parte superior da face, as linhas de expressão podem se tornar mais proeminentes com sinais de sobranceiras ptóticas e pálpebras superiores caídas, além da formação de bolsas na área dos olhos. No meio da face, a junção pálpbro-malar pode se tornar alongada, com evidência de flacidez na região. As dobras nasolabiais podem se tornar mais proeminentes e a região central da face pode sofrer perda acentuada de volume. Na parte inferior, a flacidez do tecido pode se tornar mais evidente e a papada pode se formar no decorrer linha da mandíbula, contribuindo para a sua irregularidade. Estas mudanças nas propriedades mecânicas são o resultado da qualidade, abundância e distribuição dos principais componentes dérmicos que influenciam na elasticidade, turgidez e resiliência da pele como por exemplo as fibras de colágeno, elastina e ácido hialurônico. A fragmentação destas fibras resulta em uma diminuição da produção de colágeno, levando à diminuição geral da qualidade da pele (PERLINGEIRO, 2022).

3.3 Colágeno

O colágeno é a proteína mais abundante do organismo, compondo cerca de 25 a 30% de toda proteína corporal. Possui propriedades naturais como baixa resposta imunológica e baixa toxicidade, promove o crescimento celular e a reconstrução de estruturas celulares. Sendo assim, possui capacidade de produzir fibras de colágenas bastante elásticas e com propriedades hidratantes para a pele (GONÇALVES *et al.*, 2015).

Com o avanço da idade e o passar dos anos, a produção de colágeno diminui gradativamente, as fibras elásticas tornam-se deformadas e menos flexíveis. O suporte estrutural determinado pela derme vai se perdendo, tornando a pele menos elástica, mais fina e menos hábil para resistir a alterações mecânicas (COUTO; NICOLAU, 2007).

A demanda de colágeno no corpo pode sofrer algumas alterações, principalmente ligadas ao envelhecimento e à má alimentação. A carência de vitaminas e nutrientes contribui para a deficiência da síntese de colágeno. As vitaminas promovem importante papel para um bom desenvolvimento celular, bem como proteção da epiderme e a derme contra estresse oxidativo, bem com a estimulação dos fibroblastos para sintetizar colágeno e elastina e promoção da hidratação tecidual (PERLINGEIRO, 2022).

Durante os primeiros anos até a puberdade, essas deficiências ou alterações do colágeno não são tão visíveis e praticamente não mostram evidências no organismo, mas a deficiência de colágeno constante evidencia-se quando se entra na fase da maturidade, fase em que há uma possibilidade maior de sofrer fraturas com frequência, onde a rotina diária se torna mais cansativa, a alimentação não supre as necessidades do organismo. É também nessa etapa da vida que começam a aparecer as rugas, pois a pele não tem mais a mesma elasticidade de antes (SANTOS, 2007).

Podemos constatar, que o corpo humano apresenta diferentes tipos de colágeno que variam em sua origem, composição, morfologia e função, classificados em torno 28 tipos de colágeno espalhados de forma distintas e funcional. A derme humana é composta pelo colágeno tipo I e III associados em fibras extracelulares representando cerca de 80% e 10% do volume total de colágeno, já o colágeno tipo II está presente nas estruturas das cartilagens e articulações (PEREIRA; FURTADO, 2021; PERLINGEIRO, 2022).

Colágeno tipo I (colágeno maduro) - O mais abundante entre os tipos de colágeno é encontrado nos tendões, na cartilagem fibrosa, no tecido conjuntivo frouxo comum e no tecido conjuntivo denso. Este tipo de colágeno forma fibrilas longas espessas que, organizadas, dão grande resistência aos tendões. Dessa maneira, proporciona suporte para a elasticidade da pele e melhora a saúde das juntas (MATA *et al.*, 2021).

O tipo II de colágeno é produzido pelos condrócitos e aparece na cartilagem hialina e na elástica. Sua forma é semelhante ao tipo I, mas possui menor diâmetro. Está presente nos olhos, cartilagem e discos intervertebrais. Assim, o tipo II é uma ótima solução para problemas nas cartilagens e articulações. Entre elas, a artrite, em que o colágeno tipo II ajuda em sua recomposição (KEDE; SABATOVICH, 2009).

O colágeno tipo III é sintetizado pelos fibroblastos, pelos adipócitos e pelas células de Schwann (no sistema nervoso periférico), proporcionando fibras curtas e finas que normalmente são encontradas em tecidos que possuem um certo grau de elasticidade, como pele, músculos, fâscias e ligamentos. É mais comumente encontrado em tecidos moles, como vasos sanguíneos, derme e fâscia. Todavia, esse tipo de colágeno é o primeiro a diminuir sua produção natural no corpo. Porém, quando produzido em excesso pode ocasionar fibrose tecidual, quando o tecido for danificado. Através da suplementação alimentar pode repor as quantidades ideais para o bom funcionamento do organismo (MATA *et al.*, 2021).

3.4 Colágeno oral

Em virtude do aumento da expectativa de vida, o envelhecimento cutâneo tem sido extensamente estudado com objetivo de reduzir seus efeitos, disponibilizando o uso de nutrientes e os compostos bioativos de alimentos que possuem capacidade de modular

funções celulares e moleculares da pele. Tem sido proposto vários tratamentos, sendo um deles o uso de colágeno hidrolisado (SUBBIAH, 2010).

A suplementação oral de colágeno na Dermatologia permanece um tema controverso devido à falta de controle regulatório de qualidade e quantidade de ingredientes no mercado de suplementos, bem como à escassez de artigos científicos sobre o tema. Todavia, o interesse dos pesquisadores neste assunto vem crescendo ao longo dos anos (PAPAIORDANOU *et al.*, 2022).

A gelatina, o colágeno hidrolisado e os peptídeos bioativos de colágeno são utilizados para suplementação oral. O colágeno pode ser extraído do tecido conectivo de diferentes formas; quando desnaturadas pelo calor, o colágeno forma gelatina e, após nova hidrólise enzimática, é produzido o colágeno hidrolisado (CH), composto de peptídeos de diferentes comprimentos. O CH tem um peso molecular menor que o da gelatina, é mais hidrossolúvel e não endurece em ar ambiente, permitindo que possa ser formulado em líquidos para consumo oral. Esta proteína de baixo peso molecular tem sido amplamente utilizada devido à sua boa biocompatibilidade, excelente degradabilidade e fraca antigenicidade. O CH pode ser novamente hidrolisado em peptídeos bioativos de colágeno, incluindo dipeptídeos e tripeptídeos, que são resistentes à hidrólise por peptidases e a enzimas hidrolíticas sistêmicas. O colágeno hidrolisado atravessa a barreira intestinal e atinge a circulação sanguínea. Estes peptídeos são digeridos, absorvidos e transportados para a circulação sistêmica como peptídeos no intestino delgado. Estudos de biodisponibilidade em humanos demonstram que dipeptídeos e tripeptídeos podem ser detectados na circulação sistêmica após a ingestão oral. Em complementação, estudos *in vitro* demonstraram que a ingestão oral de CH induz a colagênese em nível de transcrição de mRNA e translação protéica, promovendo atividade antioxidante e produzindo fibrilas de colágeno mais firmes (PAPAIORDANOU *et al.*, 2022).

As evidências disponíveis até o momento mostram que a suplementação com colágeno oral pode ter um papel adjuvante no tratamento de melhora da elasticidade da pele, redução de rugas na região dos olhos, melhora da celulite, melhora da hidratação cutânea, melhora dos quadros de dermatite atópica e dermatites de contato alérgicas, melhora da fragilidade e aumento no crescimento das unhas, dentre outros. Os estudos demonstraram também que, em pacientes saudáveis, o uso do colágeno oral é seguro mesmo em doses mais altas, sem relatos de evento adverso relacionado ao seu uso. A satisfação dos pacientes com o tratamento também tem demonstrado bons resultados nos estudos disponíveis (PORFÍRIO; FANARO, 2016).

Todavia, a eficiência do colágeno oral permanece controversa devido à falta de estudos controlados em larga escala e com metodologia reconhecida (PAPAIORDANOU *et al.*, 2022).

4 BIOESTIMULADORES

A compreensão do envelhecimento facial era até pouco tempo limitados a uma visão bidimensional, onde os tratamentos eram focados diretamente na redução de rugas e sulcos. Com a experiência na condução dos tratamentos e o aprimoramento do conhecimento anatômico da face, esse conceito foi mudando e passou a se ter uma visão tridimensional, que reconhece como sinais de envelhecimento não somente a perda do volume do tecido

tegumentar e as rugas de expressão, mas também as perdas volumétricas secundárias, a remodelação óssea e a redistribuição da gordura facial (PEREIRA; FURTADO, 2021).

Perante os estudos acerca das possibilidades de tratamento para o rejuvenescimento da facial, os procedimentos minimamente invasivos ganharam bastante espaço na área da estética. Com isso, os preenchedores dérmicos passaram a ser utilizados não apenas para tratar rugas e linhas finas como também para trabalhar na questão de estruturação e volumização da face. Dentre esses preenchedores, os bioestimuladores de colágeno conquistaram grande visibilidade no mercado atual por agirem de forma eficiente nas camadas mais internas da pele estimulando a neocolagênase e devolvendo o volume facial perdido (DAVIES; MIRON, 2021).

Os bioestimuladores podem ser classificados com base na sua duração e absorção pelo organismo. Existem os biodegradáveis e semipermanentes, que são absorvidos naturalmente pelo organismo por meio de mecanismos fagocitários, e possuem uma duração média de 12 a 24 meses. Exemplos desses bioestimuladores incluem o ácido Poli-L-Láctico (PLLA), a Hidroxiapatita de cálcio (CaHa) e a Policaprolactona (PCL). Já os não biodegradáveis e permanentes são aqueles que não são absorvidos ou fagocitados pelo organismo e permanecem indefinidamente. Um exemplo é o Polimetilmetacrilato (PMMA) (MIRANDA, 2015).

4.1 Bioestimuladores Biodegradáveis e semipermanente

Os bioestimuladores de colágeno biodegradáveis são substâncias utilizadas para estimular a produção natural de colágeno na pele. Esses produtos são compostos por componentes biocompatíveis que são gradualmente absorvidos pelo organismo, sem causar danos. Ao serem injetados na pele, eles ativam os fibroblastos, células responsáveis pela produção de colágeno, promovendo a regeneração e melhoria da qualidade da pele. Essa abordagem invasiva tem se mostrado uma opção eficaz no tratamento de rugas, flacidez e perda de volume facial, proporcionando resultados naturais e duradouros. Os bioestimuladores semipermanentes são produtos utilizados para estimular a produção de colágeno na pele com efeitos mais duradouros. Eles são compostos por substâncias biocompatíveis que são injetadas na pele, ativando os fibroblastos e promovendo a regeneração do colágeno ao longo do tempo. Diferentemente dos bioestimuladores temporários, que são gradualmente absorvidos pelo organismo, os semipermanentes apresentam uma maior persistência, proporcionando resultados que podem durar de um a dois anos, dependendo do produto utilizado. Essa opção tem sido cada vez mais procurada para o tratamento de rugas profundas, flacidez e perda de volume, oferecendo um rejuvenescimento mais duradouro e natural (LIMA; SOARES, 2020).

4.2 Bioestimuladores não-biodegradável e permanente

Os bioestimuladores de colágeno não biodegradáveis são compostos por microesferas ou partículas sólidas que são injetadas na pele. Essas partículas atuam como estímulos para a produção de colágeno, promovendo o rejuvenescimento e o aumento da firmeza da pele. No entanto, é importante destacar que o uso de bioestimuladores de colágeno não

biodegradáveis requer cuidados e deve ser realizado por profissionais especializados. Esses produtos podem apresentar riscos e efeitos colaterais se não forem aplicados corretamente. Uma das principais preocupações com os bioestimuladores de colágeno não biodegradáveis é a possibilidade de complicações a longo prazo. Como esses produtos permanecem na pele, há o risco de reações inflamatórias crônicas, granulomas (nódulos inflamatórios) e irregularidades na textura da pele. Por esse motivo, é fundamental que o procedimento seja realizado por um médico capacitado, que avalie cuidadosamente os riscos e benefícios antes de utilizar esses produtos (BESERRA; SIQUEIRA; PEIXOTO, 2023).

Bioestimuladores de colágeno permanentes são substâncias utilizadas na área da dermatologia e estética com o objetivo de estimular a produção de colágeno na pele de forma duradoura. Ao contrário dos bioestimuladores de colágeno temporários, que são gradualmente absorvidos pelo organismo, os permanentes são projetados para permanecer na pele por longos períodos de tempo. Esses bioestimuladores permanentes são geralmente compostos por materiais sintéticos, como microesferas de polimetilmetacrilato (PMMA). Essas partículas são injetadas na pele, onde atuam como estímulos para a produção contínua de colágeno, promovendo a melhoria da textura, firmeza e elasticidade da pele (BESERRA; SIQUEIRA; PEIXOTO, 2023).

4.3 Hidroxiapatita de cálcio - CaHa

Marcas Comerciais: Biocrystal®, Cientific®, Crystalys®, Diamond®, Radiesse®

A hidroxiapatita de cálcio é um composto sintético em forma de microesferas suspensas em gel aquoso. É um bioestimulador, substância injetável que estimula o nosso organismo a produzir colágeno, proteína responsável pela sustentação e firmeza da pele (LIMA; SOARES, 2020)

Trata-se de um implante subcutâneo que é semissólido, coesivo, reabsorvível, livre de látex, estéril e biocompatível. Possui uma consistência semissólida e é composto por microesferas sintéticas, consistindo em 30% de hidroxiapatita de cálcio, que são esféricas e uniformes, com um diâmetro estimado entre 25 e 45 micrômetros. Além disso, o implante contém 70% de um gel transportador aquoso, composto por carboximetilcelulose de sódio, água estéril e glicerina. Essas microesferas suspensas em um gel têm a função de estimular a produção de colágeno e elastina na região a ser tratada. O resultado desejado é a restauração duradoura dos tecidos moles faciais através da bioestimulação do colágeno nas camadas profundas e subdérmica da pele (PERLINGEIRO, 2022).

4.3.1 Mecanismo de ação

As microesferas de hidroxiapatita de cálcio formam uma estrutura de um esqueleto, suportando o crescimento interno de fibroblastos, que gradualmente depositam componentes da matriz extracelular, ancorando-as e guiando o crescimento interno dos tecidos moles. Na primeira fase, o gel carreador distribui uniformemente as microesferas no local da injeção e fornece uma correção do volume imediata. Durante a segunda fase, o gel se dissipa gradualmente, deixando as microesferas no local da injeção, onde estimulam a produção de colágeno endógeno e fibroblastos dérmicos (PERLINGEIRO, 2022).

A absorção do medicamento pelo corpo ocorre em um período de 1 a 3 meses. Após esse tempo, permanecem apenas as microesferas, que estimulam os fibroblastos a produzir uma nova rede de colágeno, atuando como uma estrutura de suporte para tecidos recém-formados. Cerca de 9 a 12 meses depois, as partículas de CaHa são degradadas pelo organismo através da fagocitose realizada pelos macrófagos. Esses macrófagos decompõem as microesferas em íons de cálcio e fosfato, que são então eliminados pelo sistema renal (LIMA; SOARES, 2020).

Devido à sua produção natural no organismo humano, especialmente nos dentes e ossos, a CaHA é reconhecida como um produto biocompatível, com um elevado nível de segurança. Isso se deve à baixa resposta inflamatória resultante da superfície lisa e do tamanho regular das micropartículas. Além disso, a CaHA possui alta viscoelasticidade, o que significa que o material preenchedor permanece no local da aplicação sem migrar para áreas adjacentes. É classificado como um preenchedor semipermanente, com uma duração média de 12 a 18 meses. Em alguns pacientes, pode ser observado por até 24 meses. Contudo, a duração do efeito varia de acordo com diversos fatores, tais como idade, movimento dinâmico da região injetada e metabolismo do paciente (LIMA; SOARES, 2020).

No entanto, os estudos realizados pelos autores mostraram um aumento de 50% na espessura da pele após vários meses da aplicação. Esse aumento foi mantido em 91% dos indivíduos durante o período de avaliação de 18 meses. Esse processo proporciona uma maior sustentação e preenchimento dérmico, com efeitos que duram mais de 18 meses, resultando em uma melhora significativa da flacidez e um aumento na espessura dérmica (CAMPOS, 2008).

4.3.2 Apresentação comercial

Com mais de duas décadas de utilização na área médica, a hidroxiapatita de cálcio é disponibilizada no mercado em seringas descartáveis de 0,8 ml e 1,5 ml, prontas para uso. Não é necessário nenhum manuseio especial, apenas é recomendada a homogeneização do produto de acordo com as instruções do fabricante (LIMA; SOARES, 2020).

O implante injetável deve ser armazenado a uma temperatura ambiente controlada entre, ao abrigo 15° C e 32° C de luz. Deve-se evitar a temperatura elevada, pois a mesma desnatura as microesferas da CaHa. Não congelar (PERLINGEIRO, 2022).

A diluição do produto pode ser ajustada de acordo com a espessura da pele do indivíduo e o grau de flacidez do tecido, a fim de garantir uma aplicação suave. Quando utilizado sem diluição ou com uma diluição leve, o produto proporciona uma correção imediata, seguida gradualmente pela formação de tecido por meio de neocolagênese, produção de elastina, angiogênese e proliferação celular. Por outro lado, quando utilizado nas formas líquida ou hiperdiluída, a hidroxiapatita tem um efeito volumizador mínimo ou ausente devido à dispersão do gel de carboximetilcelulose. Isso permite a remodelação tecidual de longo prazo pelas microesferas de CaHa, além de possibilitar a injeção mais superficial para rejuvenescimento dérmico e tratamento de áreas maiores (LIMA; SOARES, 2020).

4.4 Ácido poli-l-lático - PLLA

Marcas Comerciais: Sculptra®, Elleva®

O PLLA originalmente foi desenvolvido na Europa como New-Fill, é um polímero sintético da família dos ácidos alfa-hidróxidos composto por micropartículas biodegradáveis, biocompatíveis injetável, semipermanente, estéril, não pirogênico, que restaura o volume e estimula gradualmente a neogênese do colágeno (PERLINGEIRO, 2022).

Esse polímero sintético é fabricado por meio da fermentação do açúcar extraído do milho. Consiste em micropartículas de PLLA, com diâmetro de 40-63 µm, sendo o componente ativo do produto. O carboximetilcelulose de sódio está presente como agente de suspensão, garantindo uma distribuição uniforme das partículas e conferindo à suspensão a consistência adequada para a injeção após a reconstituição. O manitol, por sua vez, é um agente de massa não pirogênico, que aumenta a solubilidade do produto durante o processo de reconstituição (LIMA; SOARES, 2020).

As micropartículas de PLLA são aptos a estimular a inflamação subclínica do hospedeiro, que por sua vez proporciona a síntese de colágeno. Ao longo do tratamento, a deposição controlada e gradual fornece um resultado de aparência natural, tão desejado (PERLINGEIRO, 2022).

4.4.1 Mecanismo de ação

O processo de estimulação da neocolagênese se inicia através de uma resposta inflamatória local subclínica, como parte do mecanismo de ação. Quando injetadas na camada subcutânea, as micropartículas de PLLA recrutam um grande número de macrófagos. Como esses macrófagos não conseguem fagocitar as partículas, eles se unem para formar células inflamatórias maiores chamadas de Células Gigantes Multinucleadas. Além disso, os linfócitos e fibroblastos também são atraídos para a área. Conforme o metabolismo do PLLA ocorre, ocorre a formação de um revestimento ao redor de cada microesfera individual. Isso resulta em um aumento na deposição de fibras de colágeno pelos fibroblastos e, conseqüentemente, no aumento da espessura dérmica (LIMA; SOARES, 2020).

Após a aplicação, são observadas alterações imediatas relacionadas ao volume do diluente do produto. No entanto, essas alterações desaparecerão dentro de dois a três dias, à medida que o diluente for completamente absorvido. Isso ocorre porque o PLLA não atua como um agente preenchedor, mas sim como um estimulador de colágeno do próprio organismo hospedeiro. Seu efeito é gradual e progressivo, não sendo imediato (LIMA; SOARES, 2020).

A produção de colágeno tipo I começa cerca de 10 dias após a aplicação e continua durante o período que varia de 8 a 24 meses, enquanto o produto é degradado a resposta inflamatória subclínica esmaece. Em 3 semanas as micropartículas são encapsuladas e em 1 mês após a injeção as micropartículas de PLLA são circundadas por mastócitos, macrófagos, células de corpo estranho e linfócitos. Aos 3 meses, a redução da resposta inflamatória é indicada pela diminuição do número de células. Nesse momento, uma elevação do número de fibras de colágeno também é aparente. No decorrer de 9 meses as micropartículas são totalmente degradadas através de hidrólise não enzimática em monômeros de ácido láctico que são metabolizados em dióxido de carbono (CO₂) e água (H₂O), ou incorporados a glicose, podendo sua eliminação ser feita pela respiração, urina e fezes. No entanto, permanece um

aumento da deposição de colágeno produzido pelo fibroblasto, com o conseqüente aumento da espessura dérmica (PERLINGEIRO, 2022).

Com o intuito de avaliar a resposta tecidual em indivíduos submetidos ao tratamento com PLLA, foi criado um estudo que analisou a formação de colágeno tipo I e tipo III, bem como a reação inflamatória, por meio de biópsias das áreas injetadas. Os resultados revelaram um aumento estatisticamente significativo no nível médio de colágeno tipo I ao longo do tempo, começando em 21,2% e alcançando 35,3% aos 3 meses e 33,7% aos 6 meses. Por outro lado, o aumento no colágeno tipo III não consumiu significância estatística. Esse resultado é considerado positivo, uma vez que o colágeno tipo I está associado à neocolagênese, ou seja, à produção de novas fibras de colágeno, enquanto o colágeno tipo III está relacionado ao processo de fibrose tecidual, que envolve o excesso de produção de colágeno e outros componentes da matriz extracelular durante o processo de cicatrização. Estudos indicam que esse efeito pode persistir por até 3 anos (LIMA; SOARES, 2020).

4.4.1 Apresentação comercial

Comercialmente, o produto é disponibilizado como um pó liofilizado, livre de partículas de água, acondicionado em um frasco estéril de vidro transparente. O frasco possui um anel de alumínio em uma das extremidades, que é hermeticamente selado por uma rolha de borracha e coberto por uma tampa removível. Cada frasco contém Ácido poli-L-Lático, Carmelose Sódica ou Carboximetilcelulose e Manitol não-pirogênico, os quais necessitam de reidratação antes da injeção. Após a reconstituição, é importante manter o produto em repouso por um período de 24 a 72 horas, em temperatura ambiente, e agitá-lo vigorosamente antes da aplicação (LIMA; SOARES, 2020).

4.5 Policaprolactona - PCL

Marcas Comerciais: Ellansé®

O estimulador de colágeno policaprolactona surgiu na Holanda, através da empresa Sinclair Pharmaceuticals, trazendo a proposta de um produto reabsorvível inovador. Seu uso oferece correção imediata e sustentação por volumização através de bioestimulação, com efeito prolongado de diferentes durações, é um polímero biocompatível, biodegradável, poliéster alifático que pertence ao grupo alfa hidroxilado. É constituído de 30% de microesferas redondas de PCL regulares com superfície lisa suspensas em um gel carreador de carboximetilcelulose (CMC), responsável pelo efeito imediato de volumização. As microesferas de PCL têm 25-50 µm de tamanho e, portanto, são protegidas contra fagocitose (PERLINGEIRO, 2022).

4.5.1 Mecanismo de ação

O Policaprolactona são totalmente esféricos, perfeitamente lisos e idealmente adaptado para uso em tratamentos estéticos. A biodegradação e bioreabsorção do PCL ocorrem via hidrólise das ligações éster, levando aos produtos finais CO₂ e H₂O que são

totalmente eliminados do corpo. O mecanismo de ação da PCL baseia-se na sua capacidade de ser gradualmente degradada pelo organismo de 6-8 semanas, fornecendo um suporte estrutural temporário para o tecido enquanto estimula a formação de novo colágeno, no processo de degradação as as microesferas de PCL funcionam como uma matriz que ajuda a estimular a resposta inflamatória local. A presença das microesferas de PCL desencadeia uma resposta inflamatória controlada, atraindo macrófagos e fibroblastos para a área tratada. Os macrófagos fagocitam as microesferas de PCL, promovendo sua degradação, enquanto os fibroblastos são ativados para produzir novo colágeno (BESERRA; SIQUEIRA; PEIXOTO, 2023) .

4.5.2 Apresentação comercial

O Ellansé apresenta quatro versões disponíveis: Ellansé-S (curto, versão S), Ellansé-M (médio, versão M), Ellansé-L (longa, versão L) e Ellansé-E (extra-longa, versão E) com longevidade in vivo esperada de 1, 2, 3 e 4 anos, respectivamente (duração para as versões L e E são com base na extrapolação de dados clínicos, versões S e M e comportamento de degradação de PCL conhecido). A duração de ação depende do comprimento da cadeia de polímero inicial e no momento da bioreabsorção total do produto. A longa duração de ação torna este produto ideal aos pacientes que buscam resultados duradouros (LIMA; SOARES, 2020).

4.6 Polimetilmetacrilato - PMMA

Marcas comerciais: Linnea Safe[®] , Biossimetric[®], ArteFill[®]

O polimetilmetacrilato (PMMA) é um polímero sintético utilizado em diversos campos da medicina desde 1945. Foi desenvolvido na Alemanha há mais de 20 anos, era comercializado como ArtePlas[®], após alguns anos teve sua fórmula alterada sendo apresentado como Artecoll[®] de segunda geração, que logo foi retirado do mercado devido a elevados índices de granuloma, por conter microesferas com diâmetro menor que 20 μm , que provocam uma resposta inflamatória de corpo estranho, formando nódulos permanentes nos pacientes implantados, sendo assim foi reprovado pela FDA. Na atualidade, o PMMA passou por uma reformulação de sua fórmula, consistindo em microesferas sintéticas com diâmetro de 30-50 μm suspensas em um gel carreador. Esse gel pode ser à base de colágeno bovino, carboximetilcelulose ou hialuronato de sódio. Essa nova versão, comercializada como ArteFill[®], é considerada de terceira geração (BESERRA; SIQUEIRA; PEIXOTO, 2023).

4.6.1 Mecanismo de ação

O polimetilmetacrilato (PMMA) é um produto biocompatível que atua como um bioestimulador de colágeno. Suas microesferas possuem características morfológicas uniformes, sendo redondas e lisas. Quando são injetadas nas camadas dérmicas, as microesferas de PMMA desempenham o papel de suporte estrutural, criando um ambiente favorável para a formação de colágeno. O gel transportador do PMMA é gradualmente absorvido pelo organismo ao longo de 1 a 3 meses, enquanto as microesferas permanecem

no local da aplicação. Essas microesferas desencadeiam uma resposta inflamatória controlada, que, por sua vez, estimula a ativação dos fibroblastos. Ao longo do tempo, o colágeno recém-sintetizado se deposita ao redor das microesferas de PMMA, resultando em um aumento gradual da espessura e volume da pele tratada. Esse processo de neocolagênese promove melhorias na textura, firmeza e aparência geral da pele, proporcionando resultados duradouros permanente (LIMA; SOARES, 2020).

É importante ressaltar que o PMMA deve ser utilizado com cuidado e por profissionais experientes, seguindo todas as recomendações de segurança e orientações específicas do fabricante (PERLINGEIRO, 2022).

4.6.2 Apresentação comercial

Atualmente existem duas marcas que possuem o registro da ANVISA que são comercializados no Brasil a (Linnea Safe)[®] e (Biossimetric)[®]. Cada frasco contém uma quantidade específica de PMMA, sendo a dosagem indicada para o uso médico. Antes da aplicação, o PMMA precisa passar pelo processo de reconstituição, que envolve a adição de um diluente apropriado, conforme as instruções do fabricante. Após a reconstituição, o PMMA pode ser injetado por meio de seringas descartáveis, facilitando a administração precisa do produto. É importante seguir as orientações de armazenamento, manuseio e preparo do PMMA, garantindo a qualidade e a segurança durante o uso clínico (PERLINGEIRO, 2022).

Tabela 1 - Comparação dos preenchedores dérmicos Bioestimuladores.

Produto	Classificação	Mecanismo de ação	Indicação	Contra Indicação
Ácido Poli-L-Lático - PLLA	Semipermanente	As microesferas que compõem o produto estimulam a neocolagênese a partir de uma resposta	Lipoatrofia facial associada ao vírus da imunodeficiência humana; Região temporal, malar, sulcos nasolabiais, ângulo mandibular, linha do queixo e correção de linhas de marionete; correção de cicatrizes de acne;	Lábios; Região perioral; Região periorbitária; Região frontal; Combinação com preenchedor permanente;

<p>Hidroxiapatita de Cálcio - CaHa</p>	<p>Semipermanente</p>	<p>inflamatória subclínica localizada, resultando no aumento de fibras colágenas pelos fibroblastos, além disso, também servem como arcabouço para novos tecidos.</p>	<p>Lipoatrofia facial associada ao vírus da imunodeficiência humana; Área nasal, comissura labial, rugas peribucais, malar/zigomático, contorno mandibular; Região temporal, terço médio da face, prega mentoniana, mento; Correção de cicatrizes de acne.</p>	<p>Glabela; Área periorbitais; Lábios; Combinação com preenchedor permanente;</p>
<p>Policaprolactona - PCL</p>	<p>Semipermanente</p>		<p>Correção de dobras nasolabiais; Áreas superior, média e inferior da face.</p>	<p>Região periórbita (pálpebras, olheiras e “pés de galinha”); Glabela; Lábios;</p>
<p>Polimetilmetacrilato - PMMA</p>	<p>Permanente</p>	<p>As microesferas que compõem o produto estimulam a neocolageneses a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada, resultando no aumento de fibras colágenas pelos fibroblastos, além disso essas servem como arcabouço para</p>	<p>Dobras nasolabiais; correção de cicatrizes de acne; defeitos dérmicos de tecidos moles e ósseos; lipoatrofia facial associada ao vírus da imunodeficiência humana;</p>	<p>Lábios; Região periorbicular; Portadores de hepatite C.</p>

		novos tecidos. A diferença é que as microesferas não são degradadas pelo organismo.		
--	--	---	--	--

Fonte: elaboração própria baseado em Lima e Soares (2020)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidencia-se que bioestimuladores de colágeno presentes no mercado estético são excelentes compostos com capacidade de prevenir e reverter os efeitos do processo de envelhecimento facial, devido à habilidade de preencher e estimular novos colágenos, trazendo a firmeza, a elasticidade e a sustentação da pele, sendo materiais sintéticos seguros por possuírem características como biocompatibilidade, biodegradação e produção de efeitos adversos mínimos, com resultados satisfatório a longo prazo. Salienta-se que para um resultado satisfatório o procedimento deve ser realizado por profissionais capacitados com emprego de técnica correta, respeitando a individualidade biológica de cada paciente.

REFERÊNCIAS

BABY, A. R. **Avaliação in vitro da permeabilidade cutânea da rotina em emulsões cosméticas**. 2007. Tese (Doutorado em Farmácia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

BERNARDO, A. F. C.; SANTOS, K. dos; SILVA, D. P. P. Alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. **Revista Saúde em foco**, v. 1, n. 11, p. 1221-1233, 2019.

BESERRA, M. S.; SIQUEIRA, L. M. S.; PEIXOTO, F. B. Implicações do uso de bioestimuladores de colágeno no tratamento da face. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 1, 2023. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/11560>. Acesso em: 14 jun. 2023.

CAMPOS, D. M. **Produção e caracterização de colágeno tipo I e de compósitos hidroxiapatita colágeno para regeneração óssea**. 2008. Dissertação (Mestrado em Engenharia) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

COIMBRA, D. D. U.; URIBE, N. C.; OLIVEIRA, B. S. Quadralização facial no processo do envelhecimento. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 6, p. 65-71, 2014. Disponível em: <http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/318/-Facial-squaring--in-theaging-process>. Acesso em: 14 jun. 2023.

COUTO, J. P. A.; NICOLAU, R. A. Estudo do envelhecimento da derme e epiderme: revisão bibliográfica. *In: ENCONTRO LATINO AMERICANO DE PÓS-GRADUAÇÃO*, 7., 2007. **Anais [...]**. São Paulo: Universidade do Vale do Paraíba, 2007.

DAVIES, C.; MIRON, R. J. **PRF na Estética facial**. Nova Odessa – SP: Ed. Napoleão, 2021.

GONÇALVES, R. *et al.* Benefícios da ingestão de colágeno para o organismo humano. **Revista Eclesiástica Brasileira**, São Paulo, v. 8, n. 2, p. 190-207, 2015.

JASKI, M.; LOTÉRIO, N.; SILVA, D. **A ação de alguns antioxidantes no processo de envelhecimento cutâneo**. 2014. TCC (Graduação em Cosmetologia e Estética) - Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Balneário Camboriú, 2014.

KEDE, M. M. P. V.; SABATOVICH, O. **Dermatologia estética**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

LIMA, N. B.; SOARES, M. L. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. **Clinical and Laboratorial Research in Dentistry**, p. 1-18, 2020.

MATA, C. *et al.* **Bioestimuladores de colágeno no rejuvenescimento facial**. 2021. TCC (Graduação em Biomedicina) - Sociedade Educacional de Santa Catarina, Joinville, 2021. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/21413>. Acesso em: 3 jun. 2023.

MIRANDA, L. H. S. Ácido poli-L-lático e hidroxiapatita de cálcio: melhores indicações. *In: LYON, S.; SILVA, R. C. Dermatologia estética: medicina e cirurgia estética*. Rio de Janeiro: MedBook, 2015. p. 267-280.

PAPAIORDANOU, Francine *et al.* Colágeno e pele: da estrutura às evidências de sua suplementação oral. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 14, 2022.

PEREIRA, P.; FURTADO, B. A. **Manual de dicas práticas de bioestimuladores: perguntas mais frequentes mitos e verdades**. Nova Odessa-SP: Editora Napoleão, 2021.

PERLINGEIRO, A. **Esculpindo faces: bioestimuladores: gerenciando com ciência & arte o processo de envelhecimento facial**. Nova Odessa- SP: Editora Napoleão, 2022.

PORFÍRIO, Elisângela; FANARO, Gustavo Bernardes. Suplementação com colágeno como terapia complementar na prevenção e tratamento de osteoporose e osteoartrite: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, p. 153-164, 2016.

PUJOL, A. P. **Nutrição aplicada à estética**. Rio de Janeiro: Editora Rúbio, 2011.

ROHRICH, R. J.; AVASHIA, Y. J.; SAVETSKY, I. L. Previsão do envelhecimento facial usando os compartimentos de gordura facial. **Cirurgia Plástica e Reconstrutiva**, v. 147, n. 1, p. 38S-42S, 2021.

RUIVO, A. P. **Envelhecimento cutâneo**: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação. 2014. Dissertação (Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

SALOMÃO, A. C. M.; SILVA, L. L. O.; SANTOS, J. R. Benefícios dos procedimentos estéticos melhorando a autoestima. **Investigação, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, n. 16, p. 1-7, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/24308>. Acesso em: 11 maio 2023.

SANTOS, M. P. O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. **Nutrição em Pauta**, jul./ago. 2007. Disponível em: http://www.nutricaoempauta.com.br/lista_artigo.php?cod=591. Acesso em: 25 maio 2023.

SOUZA, V. M. **Ativos dermatológicos**. São Paulo: Tecnopress, 2003. v. 1.

SUBBIAH, M. T. R. Aplicação da nutrigenômica na saúde da pele: nutracêutico ou cosmecêutico?. **O Jornal de dermatologia clínica e estética**, v. 3, n. 11, p. 44, 2010.

TESTON, A. P.; NARDINO, D.; PIVATO, L. Envelhecimento cutâneo: teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. **Revista Uningá Review**, v. 1, n. 1, jan. 2010.