

# Evidências do Aumento da Neocolagênese Cutânea com Bioestimuladores de Colágeno e Reposição Hormonal Bioidêntica de Estrogênios em Mulheres Menopausadas

*Evidence of Increased Cutaneous Neocollagenesis with Collagen Biostimulators and Bioidentical Estrogen Hormone Replacement in Menopausal Women*

*Evidencia de Aumento de Neocolagênese Cutânea con Bioestimuladores de Colágeno y Reemplazo de Estrógenos con Hormonas Bioidênticas en Mujeres Menopáusicas*

- Rafael de Lima **SANTOS**  
Discente da Graduação em Medicina, Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino, 13870-377 São João da Boa Vista- SP, Brasil  
Docente do Curso de Pós-graduação em Estética Centro Universitário UniMetrocamp – Wyden, 13035-500 Campinas – SP, Brasil  
Biomédico pelo Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal, 13990-000 Espírito Santo do Pinhal – SP, Brasil  
Especialista em Biomedicina Estética pela Faculdade de Ciências da Saúde de São Paulo, 04110-001 São Paulo – SP, Brasil  
<https://orcid.org/0009-0000-1725-9746>
- Raiane Cardanha de **LIMA**  
Discente da Graduação em Medicina, Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino, 13870-377 São João da Boa Vista- SP, Brasil  
<https://orcid.org/0009-0004-0676-2740>
- Wellington Aparecido Farina de **AMORIM**  
Discente da Graduação em Biomedicina pelo Centro Universitário UniMetrocamp – Wyden, 13035-500, Campinas – SP, Brasil  
<https://orcid.org/0009-0009-8808-5208>
- Rodrigo Tavares **MACIEL**  
Biomédico, Especialista em Estética pelo Centro Universitário UniMetrocamp – Wyden, 13035-500 Campinas – SP, Brasil  
<https://orcid.org/0009-0001-4556-581X>
- Kelli de Fátima dos **REIS**  
Discente da Pós-graduação em Biomedicina Estética pelo Centro Universitário UniMetrocamp – Wyden, 13035-500 Campinas – SP, Brasil  
<https://orcid.org/0009-0004-3547-4879>
- Antonio Henrique Soares **TELINI**  
Médico, Ginecologista e Obstetra pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), 13083-970 Campinas SP - Brasil  
Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino, 13870-377 São João da Boa Vista- SP, Brasil  
<https://orcid.org/0000-0001-8524-9478>
- Arthur Camargo **BARBÉRIO**  
Médico e Cirurgião Geral pela Faculdade de Medicina da Universidade de Marília (FAMEMA), 17519-030 Marília- SP, Brasil  
Cirurgião Plástico pelo Hospital Dr. Mário Gatti, 13036-902 Campinas -SP, Brasil  
Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino, 13870-377 São João da Boa Vista- SP, Brasil  
<https://orcid.org/0009-0008-0161-2865>
- Danyelle Cristine **MARINI**  
Doutora em Educação pela Universidade Metodista de Piracicaba, 13400-390 Piracicaba- SP, Brasil  
Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino (UNIFAE), 13870-377 São João da Boa Vista- SP, Brasil  
<https://orcid.org/0000-0003-0700-7603>

## Resumo

A menopausa traz uma série de transformações ao corpo da mulher devido às mudanças hormonais que ocorrem nesse período, afetando especialmente a pele, causando ressecamento, coceira, rugas e flacidez. Atualmente, novas opções de tratamento estético para a pele de mulheres menopausadas estão surgindo. Entre elas, destacam-se a terapia de reposição hormonal bioidêntica, que envolve a reposição de hormônios com estrutura molecular idêntica à dos produzidos pelo corpo humano, e os bioestimuladores de colágeno, substâncias injetáveis que estimulam a produção natural de colágeno na pele, apresentando-se como uma solução. Este estudo é uma revisão integrativa com o objetivo de identificar evidências científicas sobre o uso de bioestimuladores de colágeno e reposição hormonal bioidêntica de estrogênios no aumento de colágeno na pele de mulheres menopausadas. Para a pesquisa, foram utilizadas as plataformas PubMed, ScienceDirect e Google Scholar. O software IBSP SS foi selecionado para a apresentação da análise descritiva dos artigos. Foram encontrados dezessete artigos relacionados ao tema. A conclusão é que não há evidências científicas suficientes para comprovar o aumento da neocolagênese na pele de mulheres menopausadas com o uso de bioestimuladores de colágeno e reposição hormonal bioidêntica de estrogênios.

**Descritores:** Colágeno; Menopausa; Terapia de Reposição Hormonal.

## Abstract

Menopause brings a series of transformations to a woman's body due to hormonal changes that occur during this period, particularly affecting the skin by causing dryness, itching, wrinkles, and sagging. Currently, new aesthetic treatment options for the skin of menopausal women are emerging. Among them, bioidentical hormone replacement therapy, which involves the replacement of hormones with a molecular structure identical to those produced by the human body, and collagen biostimulators, which are injectable substances that stimulate the natural production of collagen in the skin, present themselves as a solution. This study is an integrative review aimed at identifying scientific evidence on the use of collagen biostimulators and bioidentical estrogen hormone replacement in increasing collagen in the skin of menopausal women. For the research, the platforms PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar were used. The IBSP SS software was selected for the presentation of the descriptive analysis of the articles. Seventeen articles related to the topic were found. The conclusion is that there is not enough scientific evidence to prove the increase in neocollagenesis in the skin of menopausal women with collagen biostimulators and bioidentical estrogen hormone replacement.

**Descriptors:** Collagen; Menopause; Hormone Replacement Therapy.

## Resumen

La menopausia trae una serie de transformaciones al cuerpo de la mujer debido a los cambios hormonales que se producen durante este periodo, afectando especialmente a la piel, provocando sequedad, picor, arrugas y flacidez. Actualmente están surgiendo nuevas opciones de tratamiento estético para la piel de la mujer menopáusica. Entre ellas destaca la terapia de reemplazo hormonal bioidêntica, que consiste en la reposición de hormonas con estructura molecular idéntica a las producidas por el cuerpo humano, y los bioestimuladores de colágeno, sustancias inyectables que estimulan la producción natural de colágeno en la piel, presentándose como una solución. Este estudio es una revisión integrativa con el objetivo de identificar evidencia científica sobre el uso de bioestimuladores de colágeno y reemplazo hormonal bioidêntico de estrógenos para aumentar el colágeno en la piel de mujeres menopáusicas. Para la investigación se utilizaron las plataformas PubMed, ScienceDirect y Google Scholar. Se seleccionó el software IBSP SS para presentar el análisis descriptivo de los artículos. Se encontraron diecisiete artículos relacionados con el tema. La conclusión es que no existe suficiente evidencia científica que demuestre el aumento de la neocolagênese en la piel de mujeres menopáusicas con el uso de bioestimuladores de colágeno y reemplazo de hormonas estrogênicas bioidênticas.

**Descritores:** Colágeno; Menopausa; Terapia de Reemplazo de Hormonas.

## INTRODUÇÃO

A menopausa é um momento marcante

para a mulher, pois é nesse período que ocorrem transformações que podem interferir na sua qualidade de vida. Uma dessas transformações é o

efeito que a menopausa pode causar na pele. De acordo com Zoubolis et al.<sup>1</sup>, é durante este período que a pele experimenta sensações como ressecamento, prurido, afinamento, aparecimento de rugas, flacidez, feridas e vascularização reduzida.

Essas alterações, conforme Reus et al.<sup>2</sup>, ocorrem devido às mudanças nos níveis dos hormônios estradiol, LH, FSH, AMH, Inibina B e GnRH, que diminuem o teor de colágeno, a elasticidade e a espessura da pele, prejudicando o órgão como um todo.

Ressalta-se ainda que a perda do hormônio estrogênio também causa impactos, pois implica na perda de água transepidermica, conforme Kamp et al.<sup>3</sup>, causando assim um impacto na pele e suas condições.

Nesse sentido, as terapias de reposição hormonal, especialmente aquelas que utilizam hormônios bioidênticos, ou seja, hormônios com estrutura molecular idêntica aos produzidos pelo ser humano, têm se tornado uma opção para mulheres que desejam melhorar não somente a qualidade da pele, mas todos os sintomas oriundos da menopausa.

De acordo com Arcanjo e Menezes<sup>4</sup>, o conceito que prevalece sobre a utilização de hormônios bioidênticos é que eles se conectam aos receptores químicos presentes na membrana das células de maneira semelhante à ligação estabelecida pelos hormônios endógenos humanos.

Não obstante, ressalta-se que existe uma grande preocupação da comunidade estética sobre este assunto. De acordo com Borda et al.<sup>5</sup>, embora a princípio a terapia de reposição hormonal com hormônios bioidênticos possa se apresentar eficaz em um primeiro momento em relação ao alívio dos sintomas da menopausa, não há evidências científicas suficientes que sustentem essa alegação.

Ainda dentro do que se apresenta como soluções para a pele da mulher na menopausa, estão os bioestimuladores de colágeno, que, de acordo com Fisher et al.<sup>6</sup>, são uma alternativa não cirúrgica para o rejuvenescimento facial.

Os bioestimuladores de colágeno, segundo Bernardo et al.<sup>7</sup>, são substâncias injetáveis usadas em tratamentos estéticos para estimular a produção natural de colágeno na pele, melhorando firmeza, elasticidade e textura. Exemplos incluem ácido poli-L-láctico (Sculptra®) e hidroxipatita de cálcio (Radiesse®). Eles ajudam a suavizar rugas e linhas de expressão.

Portanto, tratamentos compostos por bioestimuladores de colágeno e reposição hormonal bioidêntica de estrogênios poderiam ser uma alternativa eficaz para o aumento de neocolanogênese, isto é, no processo de formação

de novo colágeno no corpo de mulheres menopausadas<sup>6</sup>.

Diante desse contexto, surge o seguinte questionamento: há evidências do aumento da neocolanogênese na pele de mulheres menopausadas com bioestimuladores de colágeno e reposição hormonal bioidêntica de estrogênios?

Assim, a pesquisa tem como objetivo central identificar evidências científicas sobre o uso de bioestimuladores de colágeno e reposição hormonal bioidêntica de estrogênios no aumento de colágeno na pele de mulheres na menopausa.

A justificativa para a escolha deste tema sustenta-se no fato de que o uso de bioestimuladores de colágeno e terapia de reposição hormonal bioidêntica de estrogênios são tratamentos empregados para a melhoria dos sintomas cutâneos associados à menopausa. No entanto, devido à sua contemporaneidade e à escassez de estudos científicos que avaliem sua eficácia a médio e longo prazo, a efetividade desses tratamentos permanece questionável.

Além disso, o tema se torna relevante, uma vez que é evidente a crescente utilização de bioestimuladores de colágeno e terapia hormonal bioidêntica para o tratamento de sintomas cutâneos da menopausa, fazendo-se necessária a reunião de estudos científicos que comprovem a eficácia e a segurança desses tratamentos a médio e longo prazo.

## **MATERIAL E MÉTODO**

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa conduzida de forma independente pelos autores, incluindo estudos clínicos, estudos clínicos descritivos, estudos randomizados, bem como outras revisões, a fim de compreender o tema.

As plataformas de pesquisa selecionadas foram PubMed, ScienceDirect, Medline e Google Acadêmico. A triagem inicial foi feita por meio da busca de artigos utilizando as palavras-chave: bioestimuladores de colágeno, reposição hormonal bioidêntica de estrogênios e terapia de reposição hormonal na menopausa. Todos os títulos de artigos correspondentes foram incluídos para posterior seleção.

Os critérios de inclusão foram: estudos clínicos, estudos descritivos, estudos randomizados e revisões que abordassem a questão da bioestimulação de colágeno, assim como a terapia de reposição hormonal bioidêntica com estrogênios ou ambos os tratamentos de forma conjunta. Também foram incluídas publicações dos últimos 15 anos. O público-alvo da pesquisa foi composto por mulheres na menopausa, com idades entre 45 e 55 anos.

Os critérios de exclusão foram: estudos duplicados, pesquisas incompletas ou que não dessem acesso direto ao conteúdo, bem como

aqueles cuja data de publicação excedia o prazo estipulado, pesquisas que não abordassem nenhum dos estudos ou que não correspondessem ao público-alvo pesquisado.

A análise primária teve como objetivo separar estudos que abordassem a questão da terapia de reposição hormonal bioidêntica de estrogênios e seus efeitos em mulheres menopausadas. A análise secundária teve como objetivo separar estudos e revisões que tratassem da bioestimulação de colágeno em mulheres menopausadas. Importante destacar que não houve critério de escolha do tratamento de bioestimulação de colágeno, mas sim dos resultados que os estudos trouxeram para o público-alvo.

Por fim, buscou-se por estudos que incluíssem as duas abordagens, bem como seus resultados. O software utilizado para a análise descritiva dos dados foi IBM SPSS Statistics, permitindo a seleção e exposição dos dados de forma assertiva.

### RESULTADOS

A presente revisão analisou a associação entre os bioestimuladores de colágeno e a reposição hormonal bioidêntica de estrogênios e o aumento da neocolanogênese na pele de mulheres menopausadas. De maneira específica, a pesquisa se pautou na eficácia desses dois tipos de tratamentos para a pele em mulheres menopausadas.

Em um primeiro momento, a pesquisa buscou selecionar artigos correspondentes às palavras-chave escolhidas nas plataformas PubMed, ScienceDirect, Medline e Google Acadêmico. Assim, 241 documentos foram selecionados, sendo que, em sua maioria, os artigos correspondentes à pesquisa foram da plataforma MedLine, com 86 artigos (35,66%), seguidos do Google Acadêmico, com 83 (34,44%), PubMed, com 47 (19,50%), e ScienceDirect, com 25 (10,37%).

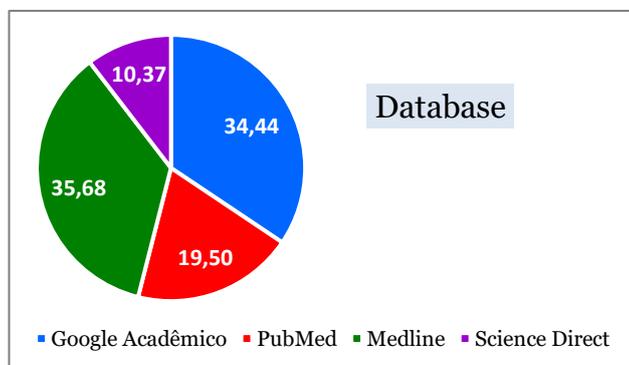


Figura 1 – Porcentagem dos artigos selecionados por Database (Fonte: IBM SPSS Statistics, 2024)

Foram incluídos neste estudo dezesseis artigos de acordo com a questão de pesquisa proposta,

descritores selecionados e combinações entre si e bases de dados, conforme Figura 2.

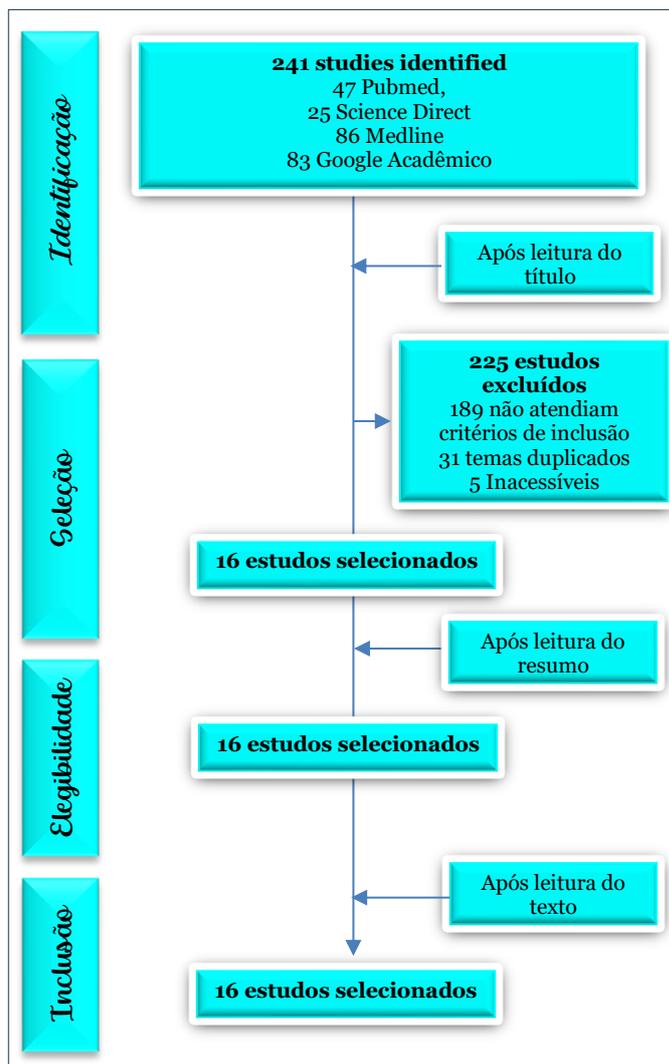


Figura 2: Fluxograma PRISMA (adaptado) do processo de seleção de estudos.

a seleção dos artigos foi realizada com base na análise dos resumos para verificar se as pesquisas correspondiam aos objetivos e atendiam a todos os critérios de inclusão pré-estabelecidos. Nessa etapa, 225 artigos foram excluídos, sendo 84 da plataforma Medline (38,39%), 82 do Google Acadêmico (36,16%), 35 da plataforma PubMed (14,73%) e 24 da ScienceDirect (10,71%).

No que diz respeito aos motivos para a exclusão dos artigos, 189 (83,93%) não atenderam aos critérios de inclusão, não correspondendo ao tema selecionado, à data-limite de publicação ou ao público-alvo estabelecido. Além disso, 31 artigos (13,84%) apresentaram temas repetidos e 5 (2,23%) tiveram seus links indisponíveis, impossibilitando a leitura do resumo.

Ao todo, 16 artigos foram incluídos para a revisão, sendo que 12 deles foram extraídos da plataforma Pubmed, conforme mostra o quadro 2.

Os resultados também indicaram que 70,59% das pesquisas selecionadas eram provenientes da plataforma PubMed, enquanto tanto o Google Acadêmico quanto o Medline corresponderam a 11,76% dos artigos selecionados cada.

No que diz respeito à caracterização dos tipos de estudos selecionados, foram identificados 2 estudos clínicos, 3 estudos randomizados, 2 estudos descritivos e 9 revisões, sendo que estes últimos correspondem a 58,82% do total da pesquisa.

O quadro 1 delimita os autores, anos de publicação e tipos de estudo desta revisão integrativa.

**Quadro 1.** Artigos selecionados

Autor(es)/Ano	Título	Tipo de Estudo
Arcanjo e Menezes <sup>4</sup> , 2020	Reposição hormonal com hormônios bioidênticos e seus efeitos pós-menopausa	Revisão - foram avaliados os efeitos da reposição hormonal com hormônios bioidênticos pós-menopausa por meio de uma revisão literária qualitativa de 4 artigos entre 2010 e 2019. A conclusão é de que o tema é relevante, mas ainda há lacunas sobre os efeitos nos seres humanos
Nogueira e Silva <sup>8</sup> , 2022	Applicability of collagen biostimulators (poly-L-lactic acid and calcium hydroxyapatite) in dermal filler in off-face areas of the body	Revisão - foram avaliadas evidências clínicas do uso de bioestimuladores de colágeno para harmonização corporal por meio de uma revisão integrativa de estudos entre 2012 e 2022. Conclui-se que os resultados são promissores, mas ainda faltam dados científicos sobre seu uso em áreas corporais
Santangelo et al. <sup>9</sup> , 2024	Spotlight on Compounded Bioidentical Hormones	Revisão - avaliou-se a utilidade clínica de hormônios bioidênticos personalizados (CBHT) como alternativa à terapia hormonal convencional, por meio de uma revisão de estudos em bases como MEDLINE e PubMed até junho de 2023. Concluiu-se que é necessário melhorar o conhecimento sobre CBHT para seu uso clínico adequado
Melo et al. <sup>10</sup> , 2017	Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator (Ellansé®).	Revisão - o estudo avaliou as técnicas de injeção do bioestimulador de colágeno PCL (Ellansé®) para aumento de volume e rejuvenescimento, com recomendações de especialistas. A conclusão foi que as diretrizes fornecem um tratamento seguro e eficaz para diferentes áreas da face e mãos, considerando volume e profundidade da aplicação

Fonte: Dados da Pesquisa

**Quadro 1 (continuação).** Artigos selecionados

Autor(es)/Ano	Título	Tipo de Estudo
Rosental et al. <sup>11</sup> , 2020	The role of bioidentical hormone replacement therapy in anti-aging medicine: a review of the literature	Revisão - o uso do bioestimulador de colágeno PCL (Ellansé®) para rejuvenescimento foi avaliado através de recomendações de especialistas. As diretrizes fornecem orientações detalhadas para técnicas de injeção seguras e eficazes em diferentes áreas do rosto e mãos
Borda et al. <sup>5</sup> , 2019	Bioidentical hormone therapy in menopause: relevance in dermatology	Revisão - uma revisão de literatura foi feita sobre a terapia hormonal bioidêntica para uso dermatológico, destacando sua popularidade como alternativa à terapia hormonal convencional e suas alegações de individualização e efeitos antienvhecimento. A conclusão é de que, embora não haja evidências científicas robustas para validar essas alegações, é preciso analisar de forma mais profunda os seus efeitos colaterais
Merzel Sabovick et al. <sup>12</sup> , 2024	A narrative review of existing treatments, controversies, and future perspectives	Revisão - o estudo analisou por meio de uma revisão da literatura as alterações cutâneas associadas à deficiência de estrogênio na menopausa e discutiram opções de tratamento como estrogênio tópico e fitoestrógenos. Concluiu-se que mesmo que essas opções tópicas e um estilo de vida saudável possam ter potencial, ainda faltam dados sobre sua eficácia e segurança, e pesquisas de alta qualidade são necessárias para explorar melhor essas abordagens
Newson e Rymer <sup>13</sup> , 2019	The dangers of compounded bioidentical hormone replacement therapy	Revisão - discutiu-se através do embasamento por revisão da literatura, o impacto da menopausa na qualidade de vida das mulheres e os riscos associados à deficiência de estrogênio, como doenças cardiovasculares e osteoporose. O resultado do estudo indica que apesar da confusão e preocupações sobre a terapia de reposição hormonal (TRH) desde o estudo WHI de 2002, diretrizes baseadas em evidências atuais indicam que os benefícios da TRH geralmente superam os riscos, especialmente para mulheres mais jovens

Fonte: Dados da Pesquisa

**Quadro 1 (continuação).** Artigos selecionados

Autor(es)/Ano	Título	Tipo de Estudo
Lephart e Naftolin <sup>14</sup> , 2022	Factors Influencing Skin Aging and the Important Role of Estrogens and Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)	Revisão - a pesquisa buscou entender sobre o envelhecimento da pele e o papel dos estrogênios e SERMs (moduladores seletivos do receptor de estrogênio) nesse processo. Em resumo, concluiu-se que estrogênios são cruciais para a saúde da pele, e, embora os tratamentos tópicos com estrogênios e isoflavonoides mostrem potencial, mais pesquisas são necessárias para compreender melhor seus efeitos e mecanismos.
Manhães e Botelho <sup>15</sup> , 2023	Conjugation Therapy for Treatment of Facial aging. Use Of polydioxanone Threads and Bioidentical Hormonal Replacement With substances Nanostructured Transdermal via	Estudo Clínico - a pesquisa investigou o uso de fios de polidioxanona (PDO) combinados com terapia de reposição hormonal bioidêntica nanoestruturada em uma paciente perimenopausa com flacidez facial. Após 30 meses, houve redução significativa das rugas e aumento da elasticidade da pele, sugerindo que essa abordagem é promissora para rejuvenescimento facial
Azulay et al. <sup>16</sup> , 2023	Durability of the improvement of collagen I and collagen III with the use of oral isotretinoin in the treatment of photoaging	Estudo Clínico - O estudo avaliou a remodelação cutânea em pacientes que tomaram isotretinoína oral (ISO) 20 mg três vezes por semana durante 12 semanas e 12 semanas após o tratamento. Concluiu-se que a ISO aumentou significativamente as fibras de colágeno I e III durante o tratamento, com efeitos duradouros, possivelmente devido à diminuição da expressão de MMP-9
Silva et al. <sup>17</sup> , 2017	Collagen concentration on the facial skin of postmenopausal women after topical treatment with estradiol and genistein: a randomized double-blind controlled trial	Estudo Clínico Randomizado - A pesquisa comparou os efeitos do estrogênio tópico e da genisteína no colágeno facial de mulheres pós-menopáusicas em um ensaio clínico randomizado. O resultado mostrou que ambos os tratamentos aumentam o colágeno, mas o estrogênio tópico é mais eficaz do que a genisteína, com efeitos estatisticamente significativos. Mais pesquisas são necessárias para avaliar os efeitos sistêmicos potenciais da genisteína

Fonte: Dados da Pesquisa

**Quadro 1 (continuação).** Artigos selecionados

Autor(es)/Ano	Título	Tipo de Estudo
Iftikar et al. <sup>18</sup> , 2011	Use of bioidentical compounded hormones for menopausal concerns: cross-sectional survey in an academic menopause center	Estudo Descritivo - avaliou-se a frequência e experiências com a terapia hormonal composta bioidêntica (BCH) em mulheres com problemas de menopausa. 20% das pacientes que usaram o BCH acreditam que seja mais seguro que a terapia hormonal convencional (CHT), além disso, o alívio dos sintomas sexuais foi mais frequente com BCH. BCH e CHT ofereceram alívio semelhante para outros sintomas da menopausa, e BCH e CCHT podem ter riscos semelhantes
Deleruyelle <sup>19</sup> , 2017	Menopausal Symptom Relief and Side Effects Experienced by Women Using Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy and Synthetic Conjugated Equine Estrogen and/or Progestin Hormone Replacement Therapy	Estudo Descritivo – foram distribuídas 216 pesquisas para mulheres com 35 anos ou mais que estavam saindo ou pegando suas receitas na farmácia. Dessas, 70 respostas foram de mulheres usando terapia de reposição hormonal bioidêntica composta, e 53, mulheres usando terapia de reposição hormonal tradicional. A pesquisa continha 15 perguntas sobre idade, duração da terapia, tipo e formulação da terapia, sintomas antes e um mês após o início, e efeitos colaterais relacionados. Concluiu-se que a terapia de reposição hormonal bioidêntica composta foi considerada por muitas mulheres como alternativa mais segura e eficaz em comparação com a terapia de reposição hormonal tradicional, especialmente para alívio dos sintomas sexuais da menopausa. No entanto, a falta de ensaios clínicos robustos e a percepção de maior segurança com a terapia bioidêntica destacam a necessidade de mais pesquisas para validar sua eficácia e perfil de efeitos colaterais
Rizzo et al. <sup>20</sup> , 2023	Soy Protein Containing Isoflavones Improves Facial Signs of Photoaging and Skin Hydration in Postmenopausal Women: Results of a Prospective Randomized Double-Blind Controlled Trial	Estudo Clínico Randomizado avaliou-se o efeito da suplementação oral com proteína de soja isolada com isoflavonas (SPII) em 44 mulheres pós-menopausa. A suplementação resultou em redução significativa nas rugas faciais intensidade da pigmentação, além de aumento na hidratação da pele. Em comparação com grupo controle que recebeu proteína caseína, o grupo SPII mostrou melhorias notáveis na gravidade das rugas (redução de 5,9% na semana 16 e 7,1% na semana 24) e hidratação da pele (aumento de 39% a 68% nas bochechas)

Fonte: Dados da Pesquisa

Quadro 1 (continuação). Artigos selecionados

Autor(es)/Ano	Título	Tipo de Estudo
Sood et al. <sup>21</sup> , 2013	Bioidentical compounded hormones: A pharmacokinetic evaluation in a randomized clinical trial. Elsevier 2013 74(4) 375-382	Estudo clínico randomizado - O estudo comparou a farmacocinética de preparações hormonais compostas (Bi-est) e convencionais (adesivo de estradiol) em 40 mulheres na pós-menopausa. As doses de Bi-est resultaram em níveis séricos de estrogênio significativamente mais baixos do que o adesivo. Os níveis de progesterona foram comparáveis entre os grupos, e os autores sugerem que mais pesquisas são necessárias para ajustar doses para eficácia equivalente.

Fonte: Dados da Pesquisa

## DISCUSSÃO

A terapia de reposição hormonal com hormônios bioidênticos é um tipo de tratamento recomendado para mulheres que estão no período de menopausa, apresentando-se como um método capaz de reduzir/ reverter os efeitos causados pela redução hormonal neste período. Assim, existem afirmações de que aplicada de forma isolada, também pode trazer benefícios à pacientes menopausadas. Neste sentido, Rosenthal et al.<sup>11</sup> realizaram revisão da literatura buscando entender as implicações da reposição hormonal com hormônios bioidênticos, chegando à conclusão de que nas pesquisas apresentadas, sua segurança e eficácia para a prevenção do envelhecimento da pele foram evidentes,

Existem, no entanto, controvérsias sobre o assunto, como demonstrado na revisão de Merzel Sabovic et al.<sup>12</sup>, na qual os autores destacam que a terapia hormonal bioidêntica com estrogênio pode ter a capacidade de atuar na pele sem efeitos sistêmicos, mas os autores afirmam que não existem dados suficientes que comprovem a sua segurança e eficácia a médio e longo prazo.

Nesse sentido, torna-se evidente que as alegações quantos aos efeitos benéficos do tratamento com hormônios bioidênticos ainda trazem muita insegurança dentro do meio científico, e dentre as afirmações de que não há evidências científicas que sustentem os benefícios de seu uso, Arcanjo e Menezes<sup>4</sup> (2020) apontam que não existem dados confiáveis que confirmem que os hormônios bioidênticos sejam mais eficazes, principalmente combinados com outros tipos de tratamento, como seria o caso de um tratamento realizado a partir de hormônios bioidênticos e bioestimuladores de colágeno.

Newson e Rymer<sup>13</sup> ainda citam os perigos da terapia de reposição hormonal bioidêntica composta, uma vez que, segundo os autores estas

preparações hormonais não são submetidas a testes de segurança, podendo conter, inclusive, elementos como conservantes indesejáveis ou elementos de impurezas do processo, assim como, endotoxinas bacterianas entre outros perigos. Os autores, assim como os supracitados, destacam, ainda, a falta de dados científicos que mostrem a eficácia deste tipo de tratamento.

De acordo com o Consenso Clínico ACOG nº6<sup>22</sup>, de 2023, este tipo de tratamento requer ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, controlados por placebo e acompanhamento a longo prazo.

Em contrapartida, Borda et al.<sup>5</sup> afirmam que o tratamento de reposição hormonal com hormônios bioidênticos apresenta a vantagem de ser individualizado, considerando as necessidades intrínsecas de cada paciente. Contudo, suas afirmações não consideram o fato que existem ainda avanços no que diz respeito a estudos científicos nesse campo.

Importante destacar, no entanto, que apesar de escassos, existem estudos que podem ser considerados para uma análise mais profunda sobre o assunto, no caso Sood et al.<sup>21</sup> que tiveram como objetivo comparar preparações hormonais bioidênticas com preparações hormonais convencionais em mulheres na pós menopausa. Assim, 40 mulheres foram randomizadas para receber um creme de estrogênio composto (Bi-est) com doses variadas + progesterona oral, ou um adesivo convencional de estradiol + progesterona oral, durante 16 dias. Os níveis séricos de hormônios foram medidos em intervalos de tempo e no estado estacionário. Os resultados mostraram que os níveis de estrogênio foram consistentemente mais baixos nas doses de Bi-est comparadas ao adesivo de estradiol, enquanto os níveis de progesterona foram comparáveis entre os grupos. Concluiu-se que as doses atuais de hormônios compostos produzem níveis mais baixos de estrogênio, e mais estudos são necessários para determinar doses equivalentes.

Além disso, uma pesquisa realizada por Iftikhar et al.<sup>18</sup> analisou o alívio dos sintomas da menopausa, incluindo os efeitos na pele, através de terapia de reposição hormonal convencional e o com hormônio bioidêntico (estrogênio, progesterona e testosterona) que foram administrados de forma oral em 184 pacientes, cujo o resultado do alívio dos sintomas foi de 78% vs 33%,  $P < 0,001$  para mulheres que realizaram o uso de hormônios bioidênticos.

Ainda dentro da perspectiva da utilização de hormônios bioidênticos como tratamento para a melhora da pele, Deleryuelle<sup>19</sup> realizou uma pesquisa retrospectiva, analisando produtos com hormônios bioidênticos manipulados com diferentes composições (n=70) em comparação

com aquelas que utilizavam terapia hormonal sintética (n=53), sendo que o resultado mostrou que aquelas que utilizavam produtos manipulados relatavam melhorias na pele e regulação do sono.

Destaca-se, contudo, que os estudos não apresentaram a reposição hormonal bioidêntica combinada a bioestimuladores de colágeno, mas sim, com outros tipos de hormônios. Assim, o que pode ser observado é que a combinação do estrogênio bioidêntico a diferentes elementos pode resultar em resultados diferentes na pele de mulheres menopausadas.

Ainda dentro dessa perspectiva, um estudo de revisão realizado por Santangelo et al.<sup>9</sup> examinou o papel da terapia de reposição hormonal na menopausa, em resposta às preocupações contínuas após o encerramento prematuro do estudo WHI em 2002. O estudo focou na adoção crescente de preparações personalizadas de hormônios esteróides em farmácias de manipulação. A pesquisa incluiu estudos selecionados de bases de dados como MEDLINE, Embase, PubMed e Cochrane, analisando dados relevantes sobre a utilidade clínica da terapia hormonal bioidêntica composta (CBHT). O estudo concluiu que, apesar do interesse crescente, há necessidade de melhorar o conhecimento e a conscientização sobre os hormônios bioidênticos para uma adoção mais ampla na prática clínica, destacando seu potencial para oferecer opções terapêuticas mais adaptadas a cada paciente.

Assim sendo, a reposição hormonal bioidêntica de estrogênios apresenta diferentes resultados de acordo com a combinação de tratamentos, não sendo possível afirmar que, por si só seria a melhor alternativa para a neocolanogênese de mulheres menopausadas.

Portanto, no que tange à combinação de bioestimuladores de colágeno ao tratamento da pele de mulheres menopausadas, é preciso considerar, em primeiro lugar, de forma isolada os efeitos que eles podem trazer. Alguns autores afirmam que eles podem ser uma prática segura e eficaz para o tratamento de firmeza e flacidez da pele, conforme Nogueira e Silva<sup>8</sup> ressaltam em sua revisão sistemática, contudo, este também é um campo que, de acordo com os autores, também requer também mais estudos para uma compressão mais aprofundada sobre o assunto.

Em conformidade com Melo et al.<sup>10</sup> os bioestimuladores de colágeno são uma opção promissora para o rejuvenescimento facial, já que estimulam a produção de colágeno na pele, melhorando a textura, elasticidade e firmeza. Neste sentido, os autores realizaram uma revisão sistemática sobre os diferentes tipos de bioestimuladores de colágeno incluindo ácido hialurônico, hidroxiapatita de cálcio e poli-L-láctico, e avaliou sua eficácia e segurança em diferentes

estudos clínicos. Assim, os resultados mostraram que os bioestimuladores de colágeno são geralmente seguros e eficazes para o tratamento de rugas e flacidez, com resultados visíveis e duradouros. No entanto, o artigo também destaca a importância de escolher o bioestimulador de colágeno adequado para cada paciente, considerando suas necessidades individuais e o tipo de pele.

Silva et al.<sup>17</sup> realizaram um estudo comparando os efeitos do estrogênio tópico e da genisteína na pele facial de mulheres pós-menopáusicas sem terapia hormonal sistêmica. Participaram 30 mulheres, tratadas por 24 semanas, com biópsias pré-auriculares para avaliar o colágeno. Ambos os tratamentos aumentaram o colágeno tipo I e tipo III, sendo o estrogênio mais eficaz. No entanto, é incerto se o uso prolongado de genisteína pode ter efeitos sistêmicos, requerendo mais pesquisas.

Um estudo realizado por Azulay et al.<sup>16</sup> comparou os efeitos da isotretinoína oral (ISO) em baixas doses com ácido retinóico tópico no tratamento do fotoenvelhecimento. Vinte mulheres foram avaliadas em três momentos: antes, durante e após o tratamento. A ISO aumentou significativamente as fibras de colágeno I e III, com redução da enzima MMP-9, indicando uma remodelação duradoura da pele. Concluiu-se que a ISO é eficaz na melhoria da matriz extracelular e pode oferecer benefícios prolongados para o envelhecimento cutâneo.

Corroborando com este estudo, Rizzo et al.<sup>20</sup> investigaram o impacto da proteína isolada de soja com isoflavonas (SPII) no fotoenvelhecimento e nas medidas biofísicas da pele em mulheres na pós-menopausa. Durante 6 meses, em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado, 44 participantes foram divididas entre grupos que receberam proteína caseína ou SPII. Os resultados mostraram que o grupo SPII teve uma redução significativa na gravidade das rugas e na intensidade do pigmento facial, além de um aumento na hidratação da pele. A suplementação com SPII demonstrou benefícios no fotoenvelhecimento e na hidratação da pele.

É possível analisar que os bioestimuladores de colágeno, em sua maioria, podem ter um efeito promissor na pele de mulheres que estão passando pelo período da menopausa, porém, existe uma grande escassez de estudos que evidenciam que a combinação de bioestimuladores de colágeno e a reposição hormonal bioidêntica com estrogênios apresentem resultados. No entanto, apresentamos dois achados interessantes e que podem complementar o estudo.

Manhães e Botelho<sup>15</sup> realizaram um estudo combinando a aplicação de fios de polidioxanona e terapia de reposição hormonal em uma paciente

menopausada, cujo resultado foi avaliado no período de 30 meses e mostrou uma redução significativa de rugas de expressão bem como o aumento da elasticidade facial.

Outro ponto importante que pode evidenciar que a combinação de bioestimuladores de colágeno e a terapia de reposição hormonal bioidêntica, está destacado pelo estudo de Lephart e Naftolin<sup>14</sup>, onde os autores destacam a importância dos estrogênios e dos moduladores seletivos dos receptores de estrogênio na saúde da pele em mulheres menopausadas. Dado o reconhecimento dos estrogênios por sua capacidade de estimular a produção de colágeno e manter a firmeza e elasticidade da pele, a terapia de reposição hormonal bioidêntica pode permitir a síntese do colágeno, sendo este um elemento importante para a eficácia do tratamento.

Algumas limitações devem ser levadas em consideração na revisão integrativa da terapia de reposição hormonal com hormônios bioidênticos. Para começar, a maioria dos estudos analisados tem pequenas amostras e períodos de acompanhamento curtos. Como resultado, é difícil generalizar e avaliar os efeitos a longo prazo, assim como comparações diretas entre os estudos devido à heterogeneidade dos métodos de pesquisa e das formulações hormonais utilizadas. Muitos dos estudos que estão disponíveis são observacionais, e poucos ensaios clínicos randomizados de alta qualidade estão disponíveis. Assim, para validar os resultados e avaliar a eficácia e segurança da terapia a longo prazo, é necessário conduzir mais pesquisas com desenhos mais precisos e amostras maiores. A combinação da terapia hormonal com bioestimuladores de colágeno deve ser o foco de futuras investigações.

## CONCLUSÃO

O resultado da revisão integrativa mostra que ainda existem poucos estudos práticos no que diz respeito ao assunto, sendo que em sua maioria eles estão concentrados em diferentes tipos de revisões, porém, sem muitos avanços práticos.

A presente revisão buscou identificar evidências científicas sobre o uso de bioestimuladores de colágeno e reposição hormonal bioidêntica de estrogênios no aumento de colágeno da pele de mulheres na menopausa, sendo possível concluir de que não existem evidências científicas suficientes para afirmar que a aplicação destes dois tratamentos surtirá resultado.

Destacam-se três pontos importantes diante dessa afirmação: o primeiro, é de que não existe um consenso científico de que a reposição com hormônios bioidênticos seja de fato a melhor alternativa para o tratamento dos sintomas da menopausa.

O segundo ponto, é que de, apesar de que algumas evidências científicas apontem para resultados positivos no tratamento do envelhecimento cutâneo, ainda não existe pouco respaldo no que diz respeito aos seus efeitos a médio e longo prazo.

Por fim, o terceiro ponto mostra que embora já existam pesquisas que busquem avaliar se a combinação de bioestimuladores e terapia de reposição hormonal aumentam a neocolanogênese da pele de mulheres menopausadas, ainda não há estudos suficientes que possam sustentar a afirmação de que apenas a terapia hormonal bioidêntica com estrogênios sem outros hormônios em combinação com os bioestimuladores de colágeno será capaz de trazer resultados satisfatórios.

Assim, tornam-se necessários estudos mais amplos que sejam capazes de trazer respaldos para a afirmação de que essa combinação será satisfatória para o público-alvo em questão.

## REFERÊNCIAS

1. Zouboulis CC, Blume-Peytavi U, Kosmadaki M, Roó E, Vexiau-Robert D, Kerob D, Goldstein SR. Skin, hair and beyond: the impact of menopause. *Climacteric*. 2022;25(5):434-442
2. Reus TL, Brohem CA, Schuck DC, Lorencini M. Revisiting the effects of menopause on the skin: Functional changes, clinical studies, in vitro models and therapeutic alternatives. *Mech Ageing Dev*. 2020;185:111193.
3. Kamp E, Ashraf M, Musbahi E, DeGiovanni C. Menopause, skin and common dermatoses. Part 2: skin disorders. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(12):2117-2122.
4. Arcanjo D, Menezes MR. Reposição hormonal com hormônios bioidênticos e seus efeitos pós-menopausa. *Rev JRG de estudos acadêmicos*. 2020;3:7:657-66.
5. Borda LJ, Wong LL, Tosti A. Bioidentical hormone therapy in menopause: relevance in dermatology. *Dermatol Online J*. 2019;25(1):13030/qt4c20m28z.
6. Fisher SM, Borab Z, Weir D, Rohrich RJ. The emerging role of biostimulators as an adjunct in facial rejuvenation: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2024;92:118-129.
7. Bernardo RTR, Oliveira RCG, Freitas KMS, Albergaria-Barbosa JR, Rizzatti-Barbosa CM. Effect of poly-L-lactic acid and polydioxanone biostimulators on type I and III collagen biosynthesis. *Skin Res Technol*. 2024;30(4):e13681.
8. Nogueira ICC, Silva NCS. da. Applicability of collagen biostimulators (poly-L-lactic acid and calcium hydroxyapatite) in dermal filler in off-face areas of the body. *Res Soc Dev*. 2022;11(8):e4741183118.
9. Santangelo G, Lagana AS, Giannini A, Murina F, Di Dio C, Ruggiero G et al. Spotlight on

- Compounded Bioidentical Hormones. *Gynecol Obstet Invest.* 2024;89(1):31-40.
10. de Melo F, Nicolau P, Piovano L, Lin SL, Baptista-Fernandes T, King MI, Camporese A, Hong K, Khattar MM, Christen MO. Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator (Ellansé®). *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:431-440.
  11. Rosenthal A, Jacoby T, Israilevich R, Moy R. The role of bioidentical hormone replacement therapy in anti-aging medicine: a review of the literature. *Int J Dermatol.* 2020;59(1):23-29.
    - a. Será 5 -Borda LJ, Wong LL, Tosti A. Bioidentical hormone therapy in menopause: relevance in dermatology. *Dermatol Online J.* 2019;25(1):13030/qt4c20m28z.
  12. Merzel Šabović EK, Kocjan T, Zalaudek I. Treatment of menopausal skin - A narrative review of existing treatments, controversies, and future perspectives. *Post Reprod Health.* 2024;30(2):85-94.
  13. Newson L, Rymer J. The dangers of compounded bioidentical hormone replacement therapy. *Br J Gen Pract.* 2019;69(688):540-541.
  14. Lephart ED, Naftolin F. Factors Influencing Skin Aging and the Important Role of Estrogens and Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:1695-1709.
  15. Manhães MS, Botelho MA. Conjugation Therapy for Treatment of Facial aging. Use Of polydioxanone Threads and Bioidentical Hormonal Replacement With substances Nanostructured Transdermal via. *Int J Health Sci.* 2023;3(98): 10.22533/at.ed.1593982328116.
  16. Azulay DR, Bravo BSF, Azulay V, Martins FF, Luiz RR, Cuzzi T et al. Durability of the improvement of collagen I and collagen III with the use of oral isotretinoin in the treatment of photoaging. *Int J Dermatol.* 2023;62(12):1538-1542.
  17. Silva LA, Ferraz Carbonel AA, de Moraes ARB, Simões RS, Sasso GRDS, Goes L, Nunes W, Simões MJ, Patriarca MT. Collagen concentration on the facial skin of postmenopausal women after topical treatment with estradiol and genistein: a randomized double-blind controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(11):845-848.
  18. Iftikhar S, Shuster LT, Johnson RE, Jenkins SM, Wahner-Roedler DL. Use of bioidentical compounded hormones for menopausal concerns: cross-sectional survey in an academic menopause center. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(4):559-65.
  19. Deleruyelle LJ. Menopausal Symptom Relief and Side Effects Experienced by Women Using Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy and Synthetic Conjugated Equine Estrogen and/or Progestin Hormone Replacement Therapy, Part 3. *Int J Pharm Compd.* 2017;21(1):6-16.
  20. Rizzo J, Min M, Adnan S, Afzal N, Maloh J, Chambers CJ et al. Soy Protein Containing Isoflavones Improves Facial Signs of Photoaging and Skin Hydration in Postmenopausal Women: Results of a Prospective Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Nutrients.* 2023;15(19):4113.
  21. Sood R, Warndahl RA, Schroeder DR, Singh RJ, Rhodes DJ, Wahner-Roedler D, Bahn RS, Shuster LT. Bioidentical compounded hormones: a pharmacokinetic evaluation in a randomized clinical trial. *Maturitas.* 2013;74(4):375-82.
  22. *Compounded Bioidentical Menopausal Hormone Therapy.* ACOG Clinical Consensus No. 6. *Obstet Gynecol.* 2023;142(5):1266-1273.

#### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

#### AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

##### **Rafael de Lima Santos**

Discente do Curso de Medicina  
Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino (UNIFAE)  
13870-377 São João da Boa Vista-SP, Brasil

**Submetido em 04/10/2024**

**Aceito em 31/10/2024**