

MODELAGEM *IN SILICO* ADMET DE BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO EMPREGADOS NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Jaísia Lima de Medeiros¹, Edilane Ferreira da Costa Dias², Juliano Carlo Rufino de Freitas³, Rafael Trindade Maia³

¹ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia, Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, Cuité-PB, Brasil.

² Bacharelado em Engenharia de Biotecnologia e Bioprocessos, Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, Sumé-PB, Brasil.

³ Professor Doutor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia, Universidade Federal de Campina Grande- UFCG, Cuité-PB, Brasil.

E-mail para correspondência: jlimademedeiros@yahoo.com

Resumo

A compreensão da relação entre o envelhecimento da face e a perda de colágeno é fundamental para desenvolver abordagens eficientes de rejuvenescimento facial, como a aplicação de bioestimuladores de colágeno em procedimentos estéticos. Nessa perspectiva, o objetivo do presente estudo foi analisar os parâmetros de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade (ADMET) de bioestimuladores de colágeno empregados na harmonização orofacial (HOF). Os aspectos metodológicos dessa pesquisa remetem a um estudo *in silico*. As substâncias encontradas foram listadas de forma sistemática e em seguida suas estruturas foram buscadas na base de dados *PubChem*. Para analisar os parâmetros ADMET foi usado os servidores *SwissADME* e *AdmetSAR*. Observou-se que o ácido poli-L-láctico (PLLA), a hidroxiapatita de cálcio (CaHA), a policaprolactona (PCL) e o polimetilmetacrilato (PMMA) são os principais bioestimuladores de colágeno empregados na HOF. Analisando essas substâncias, percebeu-se que o PLLA, a PCL e o PMMA possuem uma boa solubilidade em água e a PCL e o PMMA apresentam uma boa permeação, enquanto que o PLLA possui um baixo coeficiente de partição. No tocante aos parâmetros de toxicidade, a CaHA e o PMMA apresentaram potencial carcinogênico, evidenciando a importância da monitoração dos pacientes que realiza HOF de forma contínua.

Palavras-chave: modelagem *in silico*, regeneração cutânea da pele, indústria da beleza, colágeno.

Abstract

Understanding the relationship between facial aging and collagen loss is essential for developing effective facial rejuvenation approaches, such as the use of collagen biostimulants in aesthetic procedures. Therefore, the objective of this study was to analyze the absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) parameters of collagen biostimulants used in orofacial harmonization (OF). The methodological aspects of this research refer to an *in silico* study. The substances found were systematically listed, and their structures were then searched in the *PubChem* database. The *SwissADME* and *AdmetSAR* servers were used to analyze the ADMET parameters. Poly-L-lactic acid (PLLA), calcium hydroxyapatite (CaHA), polycaprolactone (PCL), and polymethylmethacrylate (PMMA) were observed to be the main collagen biostimulants used in OF. Analyzing these substances, it was observed that PLLA, PCL, and PMMA have good water solubility, and PCL and

PMMA have good permeation, while PLLA has a low partition coefficient. Regarding toxicity parameters, CaHA and PMMA showed carcinogenic potential, highlighting the importance of continuous monitoring of patients undergoing HOF.

Keywords: *in silico* modeling, skin regeneration, beauty industry, collagen.

1 Introdução

O envelhecimento facial é um processo heterogêneo e multifatorial induzido por vias intrínsecas e extrínsecas. Fatores genéticos e hormonais estão intrinsecamente associados ao envelhecimento inevitável da pele, enquanto fatores ambientais (ex. radiação ultravioleta e poluição) e estilo de vida (ex. tabagismo) estão extrinsecamente associados ao envelhecimento evitável da pele (Kim; Jun; Kang, 2022).

Essas duas vias de envelhecimento facial podem acelerar a degradação do colágeno, uma proteína fundamental para a firmeza e elasticidade da pele, isso resulta em uma pele mais fina, flácida e propensa ao surgimento de rugas e linhas de expressão. Portanto, a compreensão da relação entre o envelhecimento da face, tanto intrínseco quanto extrínseco e a perda de colágeno é fundamental para desenvolver abordagens eficientes para o rejuvenescimento facial, a saber, aplicação de bioestimuladores de colágeno na Harmonização Orofacial (HOF) (Medeiros Júnior; Suguihara; Muknicka, 2023).

A HOF é uma especialidade em ascensão na área da odontologia estética que desempenha um papel significativo no rejuvenescimento facial. Com técnicas inovadoras e avançadas, essa abordagem busca realçar a beleza natural do rosto, promovendo uma aparência mais jovem e equilibrada. O diferencial dessa especialidade está no seu compromisso em oferecer procedimentos com pouco ou nenhum risco ao paciente. Esses procedimentos, quando realizados por profissionais qualificados, podem suavizar rugas, revitalizar a pele, restaurar o volume perdido e proporcionar um contorno facial mais harmonioso, resultando em um rejuvenescimento sutil e natural. Assim, a HOF pode ser uma ferramenta importante para melhorar a autoestima e a confiança, e consequentemente, a qualidade de vida dos pacientes (Sumodjo; Suguihara; Muknicka, 2023).

Nessa conjuntura, a aplicação de bioestimuladores de colágeno tem se destacado como uma abordagem inovadora e promissora no campo da estética. Estes agentes, muitas vezes baseados em substâncias biocompatíveis, têm a capacidade de estimular a produção endógena de colágeno, uma proteína crucial para a saúde e firmeza da pele. Ao contrário de procedimentos invasivos tradicionais, como cirurgias plásticas, os bioestimuladores oferecem uma alternativa minimamente invasiva e de longa duração para tratar a flacidez, rugas e outras preocupações estéticas (Palma; Espinha; Carvalho, 2023).

Ademais, os bioestimuladores de colágeno são substâncias injetadas na derme profunda através das microcânulas com o objetivo de, por meio de um processo inflamatório controlado e subclínica, estimular o colágeno natural da pele. Dessa forma, quando injetados na pele da face, estão amplamente indicados para quem deseja prevenir

ou retardar o envelhecimento facial, combater a flacidez, reestruturar a pele e a espessura dérmica (Soares *et al.*, 2024).

Nessa perspectiva, considerando a busca pelo rejuvenescimento e a demanda contínua por soluções inovadoras para este, é relevante a condução de estudos para a compreensão de seus mecanismos de ação e seus efeitos à estética (Oliveira; Andrade; Lima, 2023), principalmente relacionados com os seus parâmetros de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade (ADMET).

Portanto, o objetivo deste trabalho foi analisar os parâmetros ADMET de bioestimuladores de colágeno empregados na harmonização orofacial, por meio de ferramentas computacionais gratuitas. A justificativa para a realização deste estudo se baseia na crescente demanda por procedimentos estéticos minimamente invasivos e seguros, que proporcionem resultados naturais e duradouros. A aplicação de bioestimuladores de colágeno tem se mostrado uma opção promissora nesse contexto, uma vez que estimula a produção de colágeno endógeno, melhorando a qualidade da pele, suavizando rugas e linhas de expressão, e restaurando o volume facial perdido com o envelhecimento (Medeiros Júnior; Suguihara; Muknicka, 2023).

2 Metodologia

As etapas metodológicas dessa pesquisa remetem a um estudo teórico computacional do tipo *in silico*. Os modelos *in silico* são métodos computacionais que fazem uso de algoritmos matemáticos complexos e que visam a otimização de moléculas com maior potencial terapêutico. Assim, os modernos sistemas computacionais têm permitido a avaliação de propriedades físico-químicas e de características farmacocinéticas, parâmetros nos quais vêm ganhando bastante ênfase durante a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos (Santos Neto, 2023).

Inicialmente foi realizado um amplo levantamento bibliográfico na busca por compostos que tenham apresentado nos estudos alguma evidência de ação indutora de colágeno na pele humana. As substâncias encontradas foram listadas de forma sistemática e de acordo com o grupo químico a que pertencem e em seguida foi realizada buscas no *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), uma base de dados pública de pequenas moléculas.

As substâncias foram identificadas e anotadas em uma farmacoteca com as devidas informações, incluindo o nome, a fórmula molecular, a fórmula estrutural em 2D, a fórmula estrutural em 3D, o peso molecular, o nome IUPAC e o código SMILES.

Para analisar os parâmetros farmacocinéticos e físico-químicos dos bioestimuladores de colágeno empregados na harmonização orofacial, foi usado o servidor *SwissADME*. Essa ferramenta virtual estima a farmacocinética, a semelhança com os fármacos e a compatibilidade química de moléculas pequenas, a partir dos cálculos físico-químicos gerados mediante parâmetros e modelos preditivos introduzidos pela ferramenta. A ferramenta *SwissADME* é disponível gratuitamente no servidor (<http://www.swissadme.ch/>) (Daina; Michielin; Zoete, 2017). As substâncias em formato

SMILES da farmacoteca foram submetidos a este servidor para gerar os parâmetros a serem analisados.

Por meio do servidor *SwissADME* foi possível realizar uma análise de predição das características farmacocinéticas relacionadas com a solubilidade em água e o coeficiente de partição (LogP), nos quais são parâmetros relevantes em formulações farmacêuticas injetáveis. Além disso, foi realizado uma análise, por meio do modelo *BOILED-Egg*, para analisar a capacidade dessas formulações em atravessar a barreira hematoenfática, em função da lipofilicidade e da polaridade aparente (descritas por WLOGP e TPSA, respectivamente).

Se a molécula cair dentro da elipse amarela (ou seja, a gema), a probabilidade de penetração na barreira hematoencefálica é alta. Além disso, os pontos são coloridos em azul se previsto como efluxado ativamente por glicoproteína-P (PGP+) e em vermelho se previsto como não substrato de glicoproteína (PGP-), conforme pode ser visualizado na Figura 1.

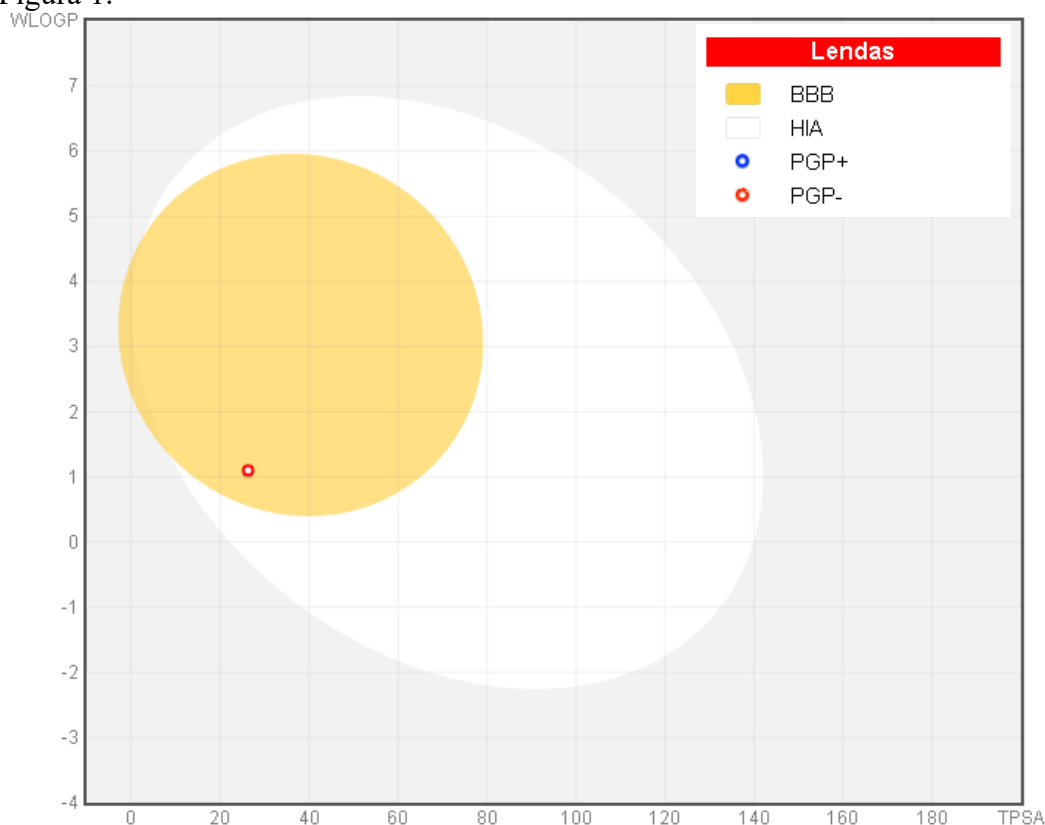


Figura 1: Representação do gráfico BOILED-Egg.

Legenda: WLOGP = lipofilicidade, TPSA = polaridade aparente, BBB = barreira hematoencefálica, HIA = absorção intestinal humana; PGP+ = se liga à P-glicoproteína e PGP- = baixa probabilidade de se ligar à P-glicoproteína. Fonte: Servidor *SwissADME*, 2025.

O servidor *AdmetSAR* (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2>) foi utilizado para a análise da toxicidade teórica atuando na predição do potencial de toxicidade AMES e do potencial de carcinogenicidade.

Este servidor contém mais de 210 mil dados experimentais para 96 mil compostos e 27 modelos computacionais, que fornecem informações químicas e biológicas, além

disso fornecem previsões sobre a possível atividade e ricos dos compostos no organismo humano (Cheng *et al.*, 2012).

3 Resultados e Discussão

Durante as últimas décadas a busca por procedimentos estéticos teve grande aumento, proporcionando efeitos significativos na autoestima das pessoas. De maneira geral, esses procedimentos estéticos baseiam-se em estimular a produção de colágeno como, por exemplo, os bioestimuladores de colágeno. Os bioestimulantes de colágeno são substâncias injetáveis empregados na harmonização orofacial e que são caracterizados por sua longa duração de ação e propriedades que estimulam os fibroblastos a produzirem mais colágeno (Avelar; Reis; Viana, 2022).

Os bioestimuladores são classificados quanto à durabilidade e a absorção pelo organismo, classificando-os como, biodegradáveis, que tem sua absorção pelo próprio organismo, através de mecanismos fagocitários naturais, ou semipermanentes, que possuem duração entre 18 meses e 5 anos. Dentro da categoria de semipermanentes estão o ácido Poli-L-láctico (PLLA), o hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e a policaprolactona (PCL). Também existe o bioestimulador não biodegradável, que não é fagocitado e permanece indefinidamente no organismo. Nessa categoria está o polimetilmetacrilato (PMMA) (Lima; Soares, 2020). No quadro 1 é possível visualizar com detalhes as diferenças e semelhanças desses bioestimuladores de colágenos empregados na harmonização orofacial.

No quadro 2 estão descritas algumas características importantes dos bioestimuladores de colágenos utilizados na harmonização orofacial, incluindo o nome, a fórmula molecular, a fórmula estrutural em 2D, a fórmula estrutural em 3D, o peso molecular, o nome IUPAC e o código SMILES.

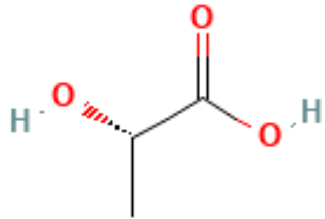
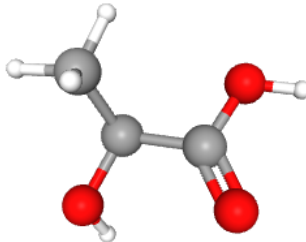
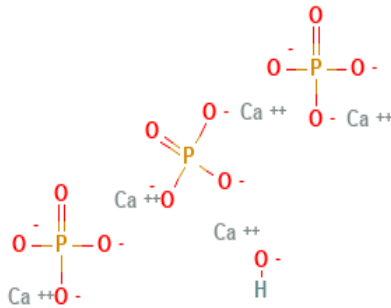
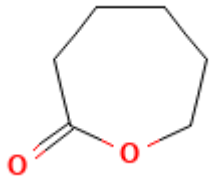
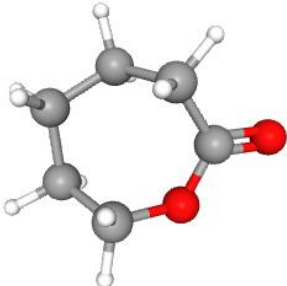
Quadro 1: Comparação dos bioestimuladores de colágenos empregados na harmonização orofacial

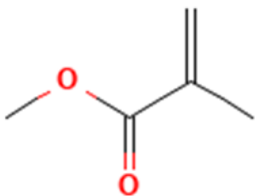
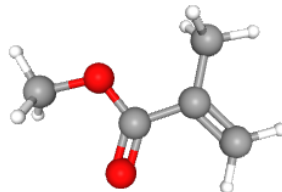
Produto	Classificação	Mecanismo de Ação	Indicações	Contraindicações
Ácido Poli-L-Láctico	Semipermanente	As microesferas que compõem o produto, estimulam a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada, resultando no aumento de fibras colágenas pelos fibroblastos, além disso, também servem como arcabouço para os novos tecidos.	Lipoatrofia facial associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana; Região temporal, malar, sulcos nasolabiais, ângulo mandibular, linha do queixo e correção de linhas de marionetes; Correção de cicatrizes de acne.	Lábios; Região perioral; Região periorbitária; Região frontal; Combinação com preenchedor permanente.
Hidroxiapatita de Cálcio	Semipermanente		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.	Glabela; Área periorbicular; Lábios; Combinação com preenchedor permanente.
Policaprolactona	Semipermanente		Correção de dobras nasolabiais;	Região periórbita (pálpebras, olheiras e “pés de galinha”);

			Áreas superior, média e inferior da face.	Glabela; Lábios.
Polimetilmetacrilato	Permanente	As microesferas que compõem o produto, estimulam a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada, resultando no aumento de fibras colágenas pelos fibroblastos, além disso essas servem como arcabouço para os novos tecidos. A diferença é que as microesferas não são degradadas pelo organismo.	Dobras nasolabiais; Correção de cicatrizes de acne; Defeitos dérmicos de tecidos moles e ósseos; Lipoatrofia facial associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana.	Lábios; Região periorbicular; Portadores de Hepatite C.

Fonte: Adaptado de Lima; Soares, 2020.

Quadro 2: Características importantes dos bioestimuladores de colágenos empregados na harmonização orofacial

Produto (Nome IUPAC)	Fórmula Molecular	Fórmula Estrutural (2D)	Fórmula Estrutural (3D)	Peso Molecular	Código SMILES
Ácido Poli-L-lático (Ácido (2S)- 2-hidroxipropanóico)	C ₃ H ₆ O ₃			90.08 g/mol	C[C@@H](C(=O)O)O
Hidroxiapatita de Cálcio (Hidróxido de Pentacálcio; Trifosfato)	Ca ₅ HO ₁₃ P ₃		-	502.3 g/mol	[OH-].[O-]P(=O)([O-])[O-].[O-]P(=O)([O-])[O-].[O-]P(=O)([O-])[O-].[Ca+2].[Ca+2].[Ca+2].[Ca+2].[Ca+2]
Policaprolactona (Oxepan-2-ona)	C ₆ H ₁₀ O ₂			114.14 g/mol	C1CCC(=O)OCC1

Polimetilmetacrilato (Metil-2-metilprop-2-enoato)	C ₅ H ₈ O ₂			100.12 g/mol	CC(=C)C(=O)OC
---	--	---	---	-----------------	---------------

Fonte: *PubChem*, 2025.

As formulações farmacêuticas injetáveis, como os bioestimulantes de colágeno empregados na harmonização facial, não dependem de absorção no trato gastrointestinal, o que as torna um método direto de administração (Goodman & Gilman, 2012). Para a sua farmacocinética, a solubilidade em água e o coeficiente de partição (LogP) são parâmetros relevantes, pois analisa como a substância interage com o meio biológico e se distribui nos tecidos após a administração da solução injetável (Savjani; Gajjar; Savjani, 2012).

A solubilidade em água é um dos parâmetros importantes para atingir a concentração desejada do fármaco na circulação sistêmica para desencadear a resposta farmacológica necessária. Além disso, medicamentos pouco solúveis em água geralmente requerem altas doses para atingir concentrações plasmáticas terapêuticas e a baixa solubilidade aquosa é o principal problema encontrado no desenvolvimento de formulações de novas entidades químicas (Savjani; Gajjar; Savjani, 2012).

O coeficiente de partição é a medida da lipofilicidade de um fármaco e uma indicação de sua capacidade de atravessar as membranas celulares e afeta seu comportamento farmacocinético, como a permeação e a biodisponibilidade. Nesse sentido, o coeficiente de partição é a razão entre a concentração da substância em uma fase orgânica (lipídica) e em uma fase aquosa em equilíbrio, sendo o LogP mais usado para quantificar essa característica, para uma boa distribuição o valor de LogP deve ser em torno de -1 a +3 (Mansoor; Mahabadi, 2023; Kaur *et al.*, 2018).

Dessa forma, os dados relacionados a solubilidade em água e o coeficiente de partição dos bioestimuladores de colágeno empregados na harmonização facial, pode ser observado na tabela 1.

Tabela 1: Parâmetros farmacocinéticos e físico-químicos dos bioestimuladores de colágeno utilizados na harmonização orofacial

Bioestimuladores de colágenos	Log S	Log P
Ácido Poli-L-láctico	Altamente solúvel	-0,02
Hidroxiapatita de Cálcio	-	-
Policaprolactona	Muito solúvel	1,53
Polimetilmetacrilato	Muito solúvel	1,83

Legenda: Log S = Solubilidade em água e Log P = Coeficiente de partição. Fonte: Servidor SwissADME (2025)

Diante do exposto na tabela 1, os bioestimuladores de colágeno empregados na harmonização orofacial PLLA, PCL e PMMA possuem uma boa solubilidade em água e quanto ao parâmetro de lipofilicidade a PCL e o PMMA apresentam uma boa permeação, enquanto o PLLA possui um baixo coeficiente de partição. Analisando os mesmos parâmetros para o composto CaHA, observou-se que essa substância possui um alto peso molecular (502.3 g/mol) e não foi gerado resultados para os outros parâmetros avaliados.

Nesse contexto, observa-se a importância da análise dos parâmetros de solubilidade em água e a lipofilicidade de bioestimuladores de colágeno, tendo em vista que essa análise permite prever como essas substâncias atuam no organismo (Mak *et al.*, 2022). Esses achados são fundamentais para analisar as implicações clínicas do uso dessas substâncias em procedimentos de HOF, pois a alta solubilidade e permeação da PCL e do PMMA não é um aspecto positivo, tendo em vista que a HOF é um procedimento local e não sistêmico, assim o uso de forma contínua e a longo prazo pode ser prejudicial, visto que esses produtos podem migrar para todos outros tecidos e desempenharem uma ação maléfica.

Com relação a CaHA, devido ao seu elevado peso molecular, não apresenta uma boa solubilidade em água e, também, não apresenta uma boa lipofilicidade. Deste modo, uma estratégia interessante seria a utilização dessa substância em uma forma farmacêutica de uso tópico como cremes, géis, pomadas e pastas, a depender das características físico-químicas (ponto de fusão, ponto de ebulição, pH) que irá definir a forma farmacêutica de uso tópico mais indicada para o bioestimulador de CaHA.

Além disso, dentre os métodos da química medicinal utilizados para a gênese de novos fármacos, os processos de modificação molecular são largamente utilizados pela indústria farmacêutica. Esses processos partem de uma substância definida como protótipo e, a partir dela, realiza-se modificações estruturais simples ou complexas, com o objetivo de identificar o grupamento farmacofórico, sendo este o grupo químico presente essencial para atividade farmacológica do fármaco (Aver; Kreutz; Suyenaga, 2015).

O modelo *BOILED-Egg* trata-se de uma previsão da penetração do cérebro, em função da lipofilicidade e da polaridade aparente, descritas por WLOGP e TPSA, respectivamente. Os dados referentes a análise de BOILED-Egg estão relatados na tabela 2.

Tabela 2: Previsão da penetração no cérebro dos bioestimuladores de colágeno utilizados na harmonização orofacial

Bioestimuladores de colágenos	Penetração do Cérebro	P-gp (PGP +)	P-gp (PGP-)
Ácido Poli-L-láctico	-	-	Sim
Hidroxiapatita de Cálcio	-	-	-
Policaprolactona	Sim	-	Sim
Polimetilmetacrilato	Sim	-	Sim

Legenda: Se a molécula cair dentro da elipse amarela (ou seja, a gema), a probabilidade de penetração na barreira hematoencefálica é alta. os pontos são coloridos em azul se previsto como efluxado ativamente por P-gp (PGP +) e em vermelho se previsto como não substrato de P-gp (PGP-). Fonte: Servidor *SwissADME* (2025)

Conforme verificado na tabela 2, a PCL e o PMMA conseguem atravessar a barreira hematoencefálica e o fato dessas substâncias não se ligarem a glicoproteína-P facilita esse processo. O ácido PLLA não consegue atravessar a barreira hematoencefálica e não se liga a glicoproteína-P. Para o hidroxiapatita de cálcio não foi gerado resultados.

Assim, a capacidade da PCL e do PMMA de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) representa um risco potencial e não um benefício desejável, visto que o objetivo da HOF é manter os efeitos localizados das formulações farmacêuticas injetáveis e não que essas formulações consigam atravessar a BHE e afetem, de forma negativa, o sistema nervoso central (SNC).

Nesse contexto, os medicamentos que atravessam a BHE livremente são possivelmente os melhores para minimizar ou debelar manifestações no SNC, no entanto, aqueles que são classificados como de passagem de forma reduzida ou nula são considerados mais seguros quando se trata de efeitos no SNC, visto que o ideal seja que o fármaco não atravesse a BHE tão facilmente, uma vez que essa travessia pode ocasionar o aparecimento de efeitos e manifestações no SNC (Felice *et al.*, 2020) Neste sentido, só é interessante o fármaco ultrapassar a BHE se o objetivo deste for tratar algum problema neurológico (Pinheiro *et al.*, 2022).

Ademais, a glicoproteína-P, por ser uma bomba de efluxo unidirecional transmembrana que usa Adenosina Trifosfato (ATP) para transportar ativamente substâncias para fora da célula contra seus gradientes de concentração, controla a taxa de absorção celular de substâncias estranhas, sua distribuição, bem como sua eliminação, possuindo, assim, a capacidade de influenciar diretamente as propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) de fármacos, afetando tanto a eficácia quanto a biodisponibilidade (Juvalle *et al.*, 2022).

Nesse contexto, a PCL, o PMMA e o PLLA apresentam uma baixa afinidade pela glicoproteína-P, permanecendo por mais tempo nas células e/ou tecidos, o que aumenta a sua concentração e, conseqüentemente, a sua biodisponibilidade no local de ação desejado.

Na tabela 3 é possível visualizar os parâmetros de toxicidade dos bioestimuladores de colágeno empregados na harmonização orofacial, no que diz respeito a toxicidade AMES e a carcinogenicidade.

Tabela 3: Parâmetros de toxicidade dos bioestimuladores de colágeno empregados na harmonização orofacial

Bioestimuladores de colágenos	Toxicidade AMES	Carcinogenicidade
Ácido Poli-L-láctico	Não AMES Tóxico (0,9407)	Não carcinogênicos (0,5587)
Hidroxiapatita de Cálcio	Não AMES Tóxico (0,9042)	Carcinogênicos (0,6184)
Policaprolactona	Não AMES Tóxico (0,9133)	Não carcinogênicos (0,8917)
Polimetilmetacrilato	Não AMES Tóxico (0,9035)	Carcinogênicos (0,6304)

Fonte: Servidor admetSAR (2025)

Com relação a análise da toxicidade AMES nenhum dos compostos indutores de colágeno apresentam potencial mutagênico. A análise da toxicidade AMES *in silico* refere-se à utilização de simulações computacionais para prever o potencial de um composto químico em causar mutações genéticas, como as avaliadas no teste de Ames. Este teste utiliza bactérias *Salmonella typhimurium* para identificar a capacidade de um composto de induzir mutações reversas, o que pode indicar um potencial tóxico para organismos vivos (Pinheiro et al., 2022).

No tocante aos agentes carcinogênicos, observa-se que o PLLA e a PCL não apresentam potencial carcinogênico e a CaHA e o PMMA apresentam potencial carcinogênico. Os agentes carcinogênicos analisados de forma *in silico* refere-se ao estudo e investigação de substâncias que podem causar câncer utilizando métodos de simulação computacional, essa abordagem *in silico* permite analisar e prever os efeitos carcinogênicos de substâncias químicas, sem a necessidade de realizar experimentos em animais ou humanos.

O achado de potencial carcinogênico para CaHA e PMMA é preocupante, tendo em vista que essas substâncias são utilizadas de forma contínua na HOF, dessa forma é necessária uma investigação mais profunda sobre a segurança a longo prazo e a monitorização de pacientes que são submetidos a esse procedimento estético de forma frequente.

4 Conclusão

Com base nos achados do presente trabalho, observou-se que o PLLA, a PCL e o PMMA possuem uma boa solubilidade em água e quanto ao parâmetro de lipofilicidade a PCL e o PMMA apresentam uma boa permeação, enquanto o PLLA possui um baixo coeficiente de partição. Analisando os mesmos parâmetros para o CaHA, observou-se que essa substância possui um alto peso molecular e não foi gerado resultados para os outros parâmetros avaliados.

No tocante aos parâmetros de toxicidade, nenhuma das substâncias indutoras de colágeno apresentam potencial mutagênico, no entanto, a CaHA e o PMMA apresentaram potencial carcinogênico, evidenciando a importância da monitoração do paciente que realiza HOF de forma contínua.

Adicionalmente, sugere-se a realização de mais estudos neste âmbito, para se conhecer de forma mais aprofundada os parâmetros ADMET de bioestimuladores de colágeno empregados na harmonização orofacial.

5 Referências

AVELAR, I. L.; REIS, T. A.; VIANA, H. C.. Bioestimuladores de Colágeno Injetáveis Utilizados na Harmonização Orofacial. **Scientia Generalis**, v. 3, n. 2, p. 257-267. 2022. Disponível em: <http://scientiageneralis.com.br/index.php/SG/article/view/450/361>.

Acesso em: 06 maio 2025.

AVER, G. M.; KREUTZ, O. C.; SUYENAGA, E. S. Métodos de Obtenção de Fármacos Sob a Óptica da Química Medicinal. **Revista Conhecimento Online**, a. 7, v. 2, 2015. Disponível em:

<https://periodicos.feevale.br/seer/index.php/revistaconhecimentoonline/article/download/150/1583/0>. Acessado em: 06 jun. 2025.

CHENG, F. *et al.* Admetsar: A Comprehensive Source And Free Tool For Assessment Of Chemical ADMET Properties. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v.52, v.11, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23092397/>. Acessado em: 29 abr. 2025.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: A Free Web Tool To Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness And Medicinal Chemistry Friendliness Of Small Molecules. **Scientific Reports**, v.7, n. 42717, 2017. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/srep42717>. Acessado em: 29 abr. 2025.

FELICE, F. G. de *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. **Trends in Neurosciences**, v.43, n.6, p.355-357, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32359765/>. Acesso em: 01 set. 2025.

GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred; BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith M.D. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

JUVALE, I. I. A. *et al.* P-glycoprotein: new insights into structure, physiological function, regulation and alterations in disease. **Heliyon**, v.8, n.6, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9249865/>. Acessado em: 03 jun. 2025.

KAUR, Gaganjot *et al.* Chapter 15 - Oral controlled and sustained drug delivery systems: Concepts, advances, preclinical, and clinical status. **Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems**, p. 567-626, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978012813689800015X>. Acesso em: 01 set. 2025.

KIM, J. C.; PARK, T. J.; KANG, H. Y. Skin-Aging Pigmentation: Who Is the Real Enemy?. **Cells**, v. 11, n. 16, p.2541, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/16/2541>. Acessado em: 23 abr. 2025.

LIMA, N. B.; SOARES, M. L. Utilização dos Bioestimuladores de Colágeno na Harmonização Orofacial. **Clinical and Laboratorial Research in Dentistry**, p.1-18, 2020. Disponível: <https://www.revistas.usp.br/clrd/article/download/165832/161325>. Acessado em: 06 maio 2025.

MAK, K. K. *et al.* ADMET in Cosmetics: An Essential Tool for the Development of Safe and Effective Products. **Cosmetics**, v. 9, n. 2, p. 45, 2022. Disponível em: <https://medium.com/@santuchal/admet-an-essential-component-in-drug-discovery-and-development-f503a5aae5dd>. Acessado em: 23 abr. 2025.

MANSOOR, Asad; MAHABADI, Navid. Volume of Distribution. StatPearls [Internet], 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545280/>. Acesso em: 29 ago. 2025.

MEDEIROS JÚNIOR, J. C.; SUGUIHARA, R. T.; MUKNICKA, D. P. Bioestimuladores de Colágeno na Harmonização Orofacial. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 7, e19912742716, 2023. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/42716/34512/452077>. Acessado em: 23 abr. 2025.

OLIVEIRA, C. R.; ANDRADE, J. F.; LIMA, S. L. Avaliação dos Bioestimuladores de Colágeno no Rejuvenescimento Facial. **Ciências da Saúde**, v. 27, e. 128, 2023. Disponível em: <https://revistaft.com.br/avaliacao-dos-bioestimuladores-de-colageno-no-rejuvenescimento-facial/>. Acessado em: 29 abr. 2025.

PALMA, A. L. R.; ESPINHA, M. N.; CARVALHO, S. P. A. Bioestimuladores de Colágeno: Aplicações na Estética. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 6, p. 29628-29645, 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/download/65124/46601/159335>. Acessado em: 29 abr. 2025.

PINHEIRO, R. B. S. *et al.* Análise in silico do perfil farmacocinético e toxicológico do complexo tioglicolato de Zinco II [Zn(ATG)₂(OH₂)₂]. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, e44711629430, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/29430/25385/335656>. Acessado em: 04 jun. 2025.

SANTOS NETO, W. L. Estudos **In Silico de Isocumarinas Sintéticas como Inibidores da Diidrofolato Redutase com Potencial Atividade Antimalarial**. 2023. 49 f. Monografia (Graduação em Química) – Instituto de Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, 2023. Disponível em: <https://www.repositorio.ufal.br/handle/123456789/11763>. Acessado em: 29 abr. 2025.

SAVJANI, Ketan T.; GAJJAR, Anuradha K.; SAVJANI, Jignasa K. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. **ISRN Pharmaceutics**, 2012. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3399483/>. Acesso em: 29 ago. 2025.

SOARES, A. P. S. S. *et al.* Avaliação do Efeito do Bioestimulador de Colágeno à Base de PLLA Através da US da Face: Relato de Caso. **Revista Eletrônica Estácio Recife**, v.10, n.1, 2024. Disponível em: <https://reer.emnuvens.com.br/reer/article/view/774/412>. Acessado em: 29 abr. 2025.

SUMODJO, P. R. P. A.; SUGUIHARA, R. T.; MUKNICKA, D. P. O Envelhecimento Facial e a Harmonização Orofacial – Uma Revisão Narrativa da Literatura. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 5, e15312541591, 2023. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/41591/33799/442673>. Acessado em: 29 abr. 2025.