



SILMARA SIQUEIRA

**BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO E SEUS BENEFÍCIOS CONTRA OS SINAIS DO
ENVELHECIMENTO FACIAL**

SÃO JOSÉ DOS CAMPOS - SP

2022

SILMARA SIQUEIRA

**BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO E SEUS BENEFÍCIOS CONTRA OS SINAIS DO
ENVELHECIMENTO FACIAL**

Monografia apresentada ao Programa de pós-graduação em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas, para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientador: Prof^a. Dra. Lidia Dantas

SÃO JOSÉ DOS CAMPOS - SP

2022

SUMÁRIO

| | |
|----------------------------|----|
| Introdução..... | 6 |
| Revisão da Literatura..... | 7 |
| Método | 12 |
| Discussão..... | 12 |
| Conclusão..... | 13 |
| Referência | 14 |

BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO E SEUS BENEFÍCIOS CONTRA OS SINAIS DO ENVELHECIMENTO FACIAL

Collagen biostimulators and their benefits against the signs of facial aging

Silmara Siqueira

Resumo

A cada dia as pessoas procuram por procedimentos que sejam capazes de proporcionar bem-estar, com o objetivo de obter uma pele bem cuidada, um dos motivos é a rapidez no tratamento e o custo acessível. Os procedimentos a base de colágeno são capazes de oferecer os resultados esperados que são a firmeza da pele, elasticidade e a sustentação. Os bioestimuladores de colágeno denominados como ácido poli-lático (PLLA), hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e a policaprolactona (PCL) são compreendidos como polímeros injetáveis capazes de estimular a produção de colágeno, causando inflamações que fazem com que os fibroblastos produzam colágeno combatendo assim os sinais do envelhecimento. O objetivo desse trabalho é avaliar e compreender na literatura a atuação de bioestimuladores de colágeno na pele para combater o envelhecimento. O trabalho é baseado na revisão de literatura, por meio da qual se consta que os bioestimuladores atuam como restauradores e atenuadores dos efeitos do tempo e outras imperfeições na face, assim, melhorando os aspectos da pele, proporcionando a apresentação exterior de rejuvenescimento, além de atuar como preenchedor facial.

Palavras-chave: Ácido poli-l-lático (PLL A), Hidroxiapatita de cálcio (CaHA), Policaprolactona (PCL), colágeno, bioestimuladores, rejuvenescimento.

Abstract

Every day people look for procedures that are able to provide well-being, with the aim of obtaining a well-groomed skin, one of the reasons is the speed of treatment and the affordable cost. Collagen-based procedures are able to offer the expected results that are skin firmness, elasticity and support. Collagen biostimulators known as poly-lactic acid (PLLA), calcium hydroxyapatite (CaHA) and polycaprolactone (PCL) are understood as injectable polymers capable of stimulating collagen production, causing inflammation that causes fibroblasts to produce collagen, fighting so the signs of aging. The objective of this work is to evaluate and understand in the literature the performance of collagen biostimulators in the skin to combat aging in orofacial harmonization procedures. The work is based on a literature review, through which it appears that biostimulators act as restorers and attenuators of the effects of time and other imperfections on the face, thus, improving the skin's aspects, providing the external presentation of rejuvenation, in addition to act as a facial filler.

Keywords: Poly-l-lactic acid (PLL A), Calcium hydroxyapatite (CaHA), Polycaprolactone (PCL), collagen, biostimulators, rejuvenation.

1 Introdução

A cada dia as pessoas procuram por procedimentos que sejam capazes de proporcionar bem estar, com o objetivo de obter uma pele bem cuidada, um dos motivos é a rapidez no tratamento e o custo acessível (FERREIRA, et al., 2020).

A pele é o maior órgão do corpo humano, é responsável por cerca de 16% do peso corporal e possui a principal função, isolar as estruturas internas do ambiente externo e é constituída de três camadas: epiderme, derme e hipoderme. (DOMANSKY,.; BORGES, 2012).

O envelhecimento da pele é um efeito extremamente normal, faz parte da fisiologia natural da pele, tende a surgir a partir de certa idade, além de ser um fator progressivo e degenerativo. É importante destacar que alguns fatores extrínsecos e intrínsecos contribuem com esse processo. (BARBARA ECOS et.al., 2017).

A ciência sub classificou esse processo em fator extrínseco ou externo ou intrínseco ou cronológico. O envelhecimento extrínseco está diretamente ligado a fatores externo, ou seja exposição solar, poluição, uso do cigarro, bebidas alcoólicas, estresse, uso de drogas, pouca ou nenhuma atividade física, uma alimentação deficiente e outros cuidados diários que podem causar o desgaste natural da pele. No envelhecimento intrínseco também chamados de fotoenvelhecimento, estão relacionados à segunda camada da pele que é a derme, no qual aos poucos o colágeno e outros componentes da matriz celular vão diminuindo de quantidade. A cútis começa a perder densidade e espessura, a partir disso, a pele começa a ganhar aspecto de flacidez cutânea, e os principais sinais de envelhecimento são rugas, manchas, alterações da textura. Esses fatores estão relacionados as alterações genéticas e de idade, com o passar dos anos ocorre o declínio de funções vitais corporais, redução celular, redução de hormônios, minimização de melanócitos, deformação de fibras elásticas e diminuição de colágeno que se refere a principal proteína que sustenta a pele; sem o colágeno propicia uma pele mais fina, contendo rugas, linhas e flacidez.

Atualmente existe procedimentos que são eficazes, que diminuem e retardam o processo de senescência (envelhecimento fisiológico), como aplicação de substâncias, que influenciam diretamente na circulação superficial local, melhorando e auxiliando na nutrição e tônus muscular, o que possibilita uma melhora na aparência geral da pele, ajudando a retardar o envelhecimento cutâneo (BATINGA, 2009; SANTOS, 2011).

Os bioestimuladores de colágeno, são procedimentos que tem o objetivo de estimular a produção de colágeno (neocolagênese) através da aplicação de um material, que causa uma resposta inflamatória na derme, ativando os fibroblastos a produzirem colágeno novamente e preencher áreas lipoatróficas (BASS et al, 2010).

2 Revisão da literatura

2.1 ANATOMIA DA PELE

A pele é um órgão que reveste a superfície do corpo, tendo em média 2m² e sendo considerada o maior órgão do corpo humano, sendo constituída por três camadas: epiderme, derme e hipoderme. (BERNARDO et AL., 2019).

Epiderme é a camada mais externa da pele constituída de células epiteliais achatadas sobrepostas, consideradas de dentro para fora, sendo dispostas em: germinativa ou basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea. A epiderme é vascular e sua principal função é a proteção contra os agentes externos. Está camada é composta por vários tipos de células, algumas delas são: queratinócitos, melancólicos, células de Langherans, dentre outras (DOMANSKY et al., 2012).

A segunda camada é a derme sendo um pouco mais profunda, essa camada é rica em fibras de colágeno e elastina. Capaz de promover a sustentação da epiderme e participar nos processos fisiológicos e patológicos. Na derme estão presentes os anexos cutâneos como glândulas sebáceas e sudoríparas, pelos e unhas (TASSINARY, 2019).

Entre a epiderme e a derme está presente a lâmina dermo-epidérmica, essa lâmina é produzida pela camada basal, sendo a sua função servir de barreira e filtro de nutrientes, entre as camadas (FRANCESECHINI, 1994).

A última camada é a hipodérmica ou conhecida como tecido celular subcutâneo, sendo considerada um órgão endócrino, constituída por adipócitos, com função de armazenar reservas energéticas, proteção contra choque e o modelamento corpóreo (TASSINARY, 2019)

2.2 COLÁGENO

O colágeno é um tipo de proteína fibrosa formada por três cadeiras de polipeptídicas, com mais de 1000 tipos de aminoácido, que se entrelaçam formando uma tripla-hélice, o colágeno existe em abundância representando cerca de 25-30% das proteínas totais do organismo, e alguns tipos de colágeno estão em maior quantidade que outros. Dentre todos os tipos de colágeno, o que existe em maior quantidade é do tipo I, que representa cerca de 80% de todo o colágeno existente no organismo (KEDE; SABATOVICH, 2009).

Colágeno do tipo I: Dentre todos os tipos de colágeno já descoberto, o colágeno tipo I chama bastante atenção devido a sua quantidade, ele aparece em tendões, cartilagem fibrosa, tecido conjuntivo frouxo comum, tecido conjuntivo denso, ele é sempre formado por feixes e fibras, ou seja, está presente nos ossos, tendões e pele. Ele é sempre principalmente responsável pela manutenção da resistência nos ossos. (SENA, 2004).

Colágeno do tipo II: Este tipo de colágeno é sintetizado pelos condrócitos e aparece na cartilagem hialina e na elástica. Sua forma é parecida com o tipo I, mas possui menor diâmetro. Está presente nos olhos, cartilagens e discos intervertebrais, sendo responsável pela saúde das cartilagens e articulações (KEDE; SABATOVICH, 2009).

Colágeno do tipo III: O colágeno do tipo III é facilmente encontrado em músculo liso, artérias, fígado e útero. Este tipo trabalha em conjunto com o colágeno tipo I, auxiliando no desenvolvimento e manutenção da pele, bem como, atuando no reparo e tratamento de lesões nestes locais (SEM, 2004).

Colágeno do tipo IV: Este colágeno é presente em locais de grande resistência as tensões, como nos ossos, que necessitam de uma estrutura compatível, com a sua função de sustentação, também se associa ao colágeno tipo I para a saúde da pele e cabelos. (KEDE; SABATOVICH, 2009).

2.3. TIPOS DE BIOESTIMULADORES

Os bioestimuladores são classificados de acordo com sua durabilidade e absorção no organismo. Os **biodegradáveis** são absorvidos pelo próprio organismo, por meio do processo de fagocitose, no entanto, sua duração é em torno de dezoito meses a cinco anos. Alguns

exemplos são os ácidos Poli-L-láctico (PLLA), hidroxiapatita de cálcio (CaHA), e a policaprolactona (PCL). Ainda, o bioestimulador designado como não biodegradáveis, o polimetilmetacrilato (PMMA) é outro bioestimulador bastante utilizado pelos profissionais durante procedimentos antienvhecimento, no entanto, a sua absorção é inversa, ou seja, permanece de forma definitiva no organismo humano. (MIRANDA, 2015).

O Ácido Poli-L-Láctico (PLLA) é um bioestimulador apresentado na forma injetável, atua estimulando a produção de colágeno. É um polímero sintético e a sua produção se dá a partir do processo de fermentação do açúcar proveniente do milho. O seu mecanismo de ação se dá início por meio da resposta inflamatória, pois dessa forma estimula a neocolagênase que é a produção de novas fibras de colágeno no tecido cutâneo (FLORES; GONZÁLEZ, 2011). É importante destacar que a quantidade do produto e a duração do tratamento é individual, ou seja, leva-se em consideração as necessidades do paciente. Pacientes mais jovens por apresentarem menos lesões na pele, o tratamento é mais rápido. As sessões devem ter um intervalo que varia de quatro a seis semanas entre uma sessão e outra, o que faz com que efeitos indesejáveis sejam evitados. Ácido Poli-L-Láctico (PLLA) atua nas camadas da pele de forma gradual e progressiva, diferente de outros bioestimuladores no qual o efeito é imediato. Os resultados tendem a permanecer em média dois anos (MIRANDA, 2015). De acordo com RENDON (2012), o efeito antienvhecimento do PLLA pode permanecer por até quatro anos em alguns pacientes sem que seja necessário retocar o procedimento. Pode se dizer que está diretamente ligado a algumas características (sexo, idade, tipo de pele e alimentação).

A Hidroxiapatita de cálcio (CaHA) é um bioestimulador injetável, capaz de induzir uma resposta fibroblástica, e a partir disso, a formação de colágeno. Suas principais indicações são preenchimento dos locais que necessitam reparo e aumento de volume. Esse produto é semipermanente, geralmente possui uma duração de doze a dezoito meses, no entanto depende de alguns fatores: idade, metabolismo, etc. É biodegradável o próprio organismo absorve e elimina por meio de fagocitose. A hidroxiapatita de cálcio já está no mercado dermatológico a mais de vinte anos (HADDAD, Et.al, 2017). Para que o efeito seja satisfatório é interessante destacar que a aplicação dessa substância deve ser realizada na camada intermediária da pele, ou seja, derme média ou profunda. Quando aplicada na epiderme pode causar nódulos. Não é recomendado que em uma única sessão o profissional utilize grande quantidade do produto, uma vez que os resultados serão de forma gradual. O profissional deve fazer um plano de acompanhamento de acordo com os resultados

apresentados pelo paciente, pois os resultados serão alcançados aos poucos. Em relação aos efeitos adversos do procedimento, pode-se dizer que são mínimos, edema no local, dor e eritema, esses efeitos estão relacionados a aplicação da injeção (MIRANDA, 2015).

A Policaprolactona, uma indicação pouco conhecida dessa substância é a capacidade de corrigir as cicatrizes da pele deixadas pela acne (MELO, et al., 2017). A Policaprolactona em relação aos bioestimuladores de colágeno citados anteriormente, pode-se dizer que a policaprolactona é um tratamento recente, que surgiu no ano de 2009. Também é uma técnica injetável, esse procedimento possui durabilidade de um, dois, três ou quatro anos, isso irá depender do tipo de versão comercializada. Assim como alguns bioestimuladores, a policaprolactona tem a capacidade de reparar as lesões que precisam de preenchimento nas áreas nasolabiais, testa e das mãos (MACHADO FILHO et., 2013).

Como diversas outras substâncias, esta não deve ser utilizadas em todos os casos, sua aplicação é contraindicada em pacientes que apresentam alergias graves (choque anafilático) e pacientes que fazem uso de anti-inflamatórios esteroidais. Além disso, não devem ser aplicadas em locais como em pálpebras, olheiras e “pés de galinha”, pois, pode ocorrer isquemia no local, provocando lesões nos lábios e olhos. Existe também uma limitação quanto a quantidade de produto aplicado em cada área da face e sua reaplicação somente pode ser realizada após três meses (MIRANDA, 2015).

O Polimetilmetacrilato é capaz de formar colágeno a partir do estímulo do processo inflamatório. O que diferencia dos demais bioestimuladores já citados, é que o polimetilmetacrilato é permanente e não biodegradável. A quantidade utilizada do produto, bem como o número de sessões irá depender das características da pele de cada paciente. Nos casos em que é necessário realizar retoques, é necessário que o profissional realize com cautela, devendo realizar a cada seis semanas (MELO, et AL., 2017). No que diz respeito a contraindicação, alguns autores não são favoráveis a aplicação do polimetilmetacrilato nas regiões próximas aos olhos e também dos lábios, sendo justificada pela possível formação de nódulos nesse locais. (FRANZEN et al., 2013).

É importante ressaltar que esses procedimentos citados agem nas camadas mais profundas da pele, para manter o efeito natural, esses quatro produtos não são aplicados diretamente nas áreas afetadas, a sua aplicação é nas áreas conhecidas como côncavas. Todos os quatro bioestimuladores citados acima apresentam eficácia nos tratamentos antienvhecimento (BRAVO, et al., 2015).

Diante do exposto, os bioestimuladores de colágeno citados são excelentes preferências de tratamento que possuem ação antienvhecimento. Pode-se dizer que a principal indicação desses produtos é restabelecer uma pele mais jovem, pois agem nas camadas mais profundas do tecido. Esses produtos não são aplicados diretamente na pele do paciente, e sim nas áreas côncavas (COIMBRA, et al., 2014).

Outros procedimentos também são utilizados para a reposição de colágeno perdido, tais como o ácido ascórbico, tacoferol, micrountura, ultrassom microfocado, preenchimento utilizando ácido hialurônico, e o uso oral de colágeno (BRAVO, et al., 2015).

Faz-se relevante destacar que essas substâncias possuem efeitos extremamente desejáveis no que diz respeito a retardar o envelhecimento cutâneo, no entanto, não pode deixar de citar os efeitos colaterais no organismo. O polimetilmetacrilato é o que apresenta maiores efeitos colaterais indesejáveis. Esse fato pode ser justificável levando-se em consideração que essa substância possui seus efeitos benéficos de forma duradoura, logo, seus efeitos adversos também ficarão por mais tempo no organismo (LIMA; SOARES., 2020). É importante destacar que é contraindicado o uso de mais de um bioestimulador permanente ou silicone, pois corre o risco de formar granulomas (BRAVO, ET AL., 2015). Dentro dessa perspectiva, o objetivo do presente trabalho foi compilar evidências científicas, acerca do uso dos bioestimuladores de colágeno e seus efeitos no envelhecimento da pele.

2.4. MECANISMO DE AÇÃO

Após a injeção do material bioestimulador, o veículo do material é absorvido gradativamente, e o componente principal permanece (GRAIVIER, 2007).

O mecanismo de ação consiste na estimulação de fibroblastos, que respondem devido a uma inflamação tecidual (FILHO, 2013). Ou seja, a resposta histiocítica e fibroblástica local consegue estimular a produção de colágeno (principalmente tipo I) em volta das micropartículas (GRAIVIERL 2007).

A produção de colágeno é aumentada gradativamente e constantemente preenchendo as áreas lipotróficas ao longo de semana ou meses (VLEGGAR, 2004).

Método

O trabalho trata-se de uma revisão da literatura, ao qual foram selecionados nas bases de dados Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde LILACS), foram obtidos através de pesquisas de palavras-chave relacionados ao assunto, como, Ácido poli-L-lático (PLL A), Hidroxiapatita de cálcio (CaHA), Policaprolactona (PCL), colágeno, bioestimuladores e rejuvenescimento.

Discussão

O colágeno é a proteína mais importante produzida pelo nosso organismo, corresponde a cerca de 40% das proteínas produzidas pelo organismo humano. É fibrosa e a sua função estrutural, dá sustentação, resistência e elasticidade a nossa pele. Em torno dos dezoito anos de idade a quantidade dessa proteína começa a diminuir. Quando chega aos quarenta anos de idade, a pessoa pode perder até 1% do colágeno por ano, e quando chega aos oitenta e cinco anos a perda já é considerada, ficando apenas 25% colágeno no organismo, conforme estudos ZANGUE e SANTELLI, (2015).

MIRANDA (2015), AGUIAR (2018), BARBARA ECOS (2017) concordam que as consequências do envelhecimento atingem a saúde psicológica, pois é uma questão que está diretamente ligada à auto-estima. Sendo assim, tanto homens e principalmente as mulheres querem apresentar uma aparência cada dia mais jovem. Sabe-se que a aparência ainda é uma batalha a ser enfrentada no meio social. Dessa forma, existe muita procura por tratamentos que são capazes de retardar o envelhecimento, principalmente por pessoas do sexo feminino e que o envelhecimento da pele é decorrente de diferentes agentes e fenômenos, classificados de extrínsecos e intrínsecos, fazendo surgir rugas, manchas, mudanças em sua textura e outras manifestações decorrentes. Os sinais do envelhecimento intrínseco, cutâneo ou cronológico ocorrem gradualmente com o passar da vida do indivíduo, cujo início ocorre aproximadamente aos vinte anos de idade, pois nesta idade o organismo passa a dispor de complicações para a renovação celular e na produção de colágeno. Dessa forma os tecidos do corpo humano passam a sofrer diferentes danos, inclusive a pele que se sujeita a maior degeneração.

Segundo BASS (2010), MIRANDA (2015) e RENDON (2012) nas últimas décadas os preenchedores faciais têm sido um importante tratamento de linhas de expressão e rugas, um dos objetivos é a reparação da perda de volume, bem como o aumento da pele envelhecida. Dentre os mais variados tipos de preenchedores faciais, os bioestimuladores estão a cada dia ganhando espaço na área da estética, pois eles agem de forma ativa nas camadas mais profundas da pele, como a derme e o tecido subcutâneo, melhorando a sua aparência, hidratação, elasticidade, garantindo um efeito bastante satisfatório.

COIMBRA, et al., (2014) e BRAVO, et al., (2015) concordam que os bioestimuladores de colágeno são uma alternativa eficaz para o tratamento dos efeitos do tempo proporcionados na pele facial, considerando que proporcionam novos colágenos por meio de processos inflamatórios localizados.

Conclusão

Conclui-se que o uso dos bioestimuladores de colágeno denota ser eficaz para retardar as características ocorridas com a idade, causando uma melhoria física e emocional. A aplicação na pele viabiliza a remediação da flacidez cutânea e rugas pela ampliação gradual do volume do tecido. Igualmente torna-se importante atestar que os bioestimuladores promovem ações inflamatórias na qual obtém a formação de um novo colágeno, então resulta em proveitos para a pele do indivíduo. Assim obtendo sucesso estético facial e atingindo satisfação e bem-estar do paciente.

REFERÊNCIAS

1. DOMANSKY, CR; BORGES, LE. Manual **para prevenção de lesões de pele. Recomendações baseadas em evidências**. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2012.
2. BARBARA, E.C.O; BRITO, V.S.C; ROCHA, W.R.S; PAULA, M.R. Uso da micripuntura no tratamento de rugas. **Revista Fisioterapia Brasil**, São Paulo, v18, n.4, 2017.
3. ZANGUE, V; SANTELLI, g.m.m. **Influência da suplementação com colágeno hidrolisado no metabolismo da matriz extracelular e proliferação de fibroblastos dérmicos humanos derivados de áreas fotoprotegida e fotoexposta, cultivados em monocamada e equivalente dérmico. 2015.**
4. AGUIAR, A; CAMARGO, BV; BOUSFIELD, A.B.S. **Envelhecimento e Prática de Rejuvenescimento** : Estudo de Representações Sociais. *Revista Psicologia: Ciência e Profissão*, Brasília , v.38, n.3, p 494-506, 2018.
5. MIRANDA, L.H.S. ácido poli-L-lático e hidroxiapatita de cálcio: melhores indicações. **In; Lyon S, Silva RC. Dermatologia estética: medicina e cirurgia estética.** p.267- 80. Rio de Janeiro; 2015.
6. FLORES, I.C; GONZÁLEZ, J.L.M. Materiales de relleno em dermatologia.**Dermatologia CMQ**, v.9, n.4, p. 275- 283, 2011.
7. RENDON, M.Resultados estéticos em longo prazo com acido acido poli-l-lático injetável observações e recomendações práticas com base na experiência ao longo de 5 anos. **J Cosmet Dermatol**, v. 11, n.2, p. 93-100, 2012.
8. HADDAD, A; KADUNK, B.V, GUARNIERI, C; NOVIELLO, J,S; CUNHA, M.G;PARADA,M.B. Conceitos atuais no uso do ácido poli-l-lático para rejuvenescimento facial; revisão e aspectos práticos. **Surgical e Cosmetic Dermatology**, v.9, n.1, p. 60-71, 2017. Et.al, 2017).
9. MELO F;et al., Recomendações para aumento de volume e rejuvenescimento do rosto e das mãos com o estulador de colágeno á base de policaprolactona de nova geração **Clin Cosmet Investing Dermatol**, v 8, n.10, p. 431-440, 2017.
10. FRANZEN, J.M; SANTOS, J.L.M. S.R; ZANCANARO, V. **Colágeno: uma abordagem para a estética.** *Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde*. V.2, n.2, p. 49-61, 2013.

11. BRAVO, B.S.F; AZULAY, D.B; LUIZ, R.G; LACERDA, C.A.M; CUZZI, T; AZULAY, M.M. Isotretinoia oral no fotoenvelhecimento: evidência histológica objetiva de eficácia e durabilidade. **Associação Brasileira de dermatologia**, v.90, n.4, p. 478-486, 2015.
12. COIMBRA, D.D; URIBE, N.C; OLIVEIRA, B.S. Quadralização facial, no processo do envelhecimento. **Surgical e Cosmetic Dermatology**, v.6, n.1, p 65-71, 2015.
13. LIMA, N.B; SOARES, M.L. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização facial. **Clin Lab Res Den**, p.1-18, 2020).
14. ORTOLAN, Influência do envelhecimento na qualidade da pele de mulheres brancas: o papel do colágeno. Da densidade de material elástico e da vascularização. **Revista Bras.Cir Plást.** 2013.
15. MARTINS; FERREIRA; SILVA. Ação dos bioestimuladores ácido poli-l-lactico, hidroxiapatita de cálcio e policaprolactona no rejuvenescimento cutâneo. **Revista NBC – vol.11, nº 22, 2021.**
16. OLIVEIRA; ALMEIDA; MARTINS; SORPESO; FINCK. Hidroxiapatita de cálcio: eficácia e imunologia quando usado como preenchedor e como bioestimulador. **Research, Society and development**, v.10, n14, 2021.
17. MACHADO; RODRIGUES; CUNHA; SANTOS, Ácido poli-l-láctico: um agente bioestimulador. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, vol.5 , nº 4, 2013.
18. LIMA NB; SOARES ML; Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. **Clinical and laboratorial research in dentistry** , 1-18 , 2020
19. CUNHA MG, ENGRACIA M, SOUZA LG, MACHADO FILHO CD, Bioestimuladores e seu mecanismo de ação, **Surg Cosmet Dermatol**, v12, n 2, 2020.
20. **Revista Aesthetic Orofacial Science**, Bioestimuladores de colágeno utilizados no tratamento do envelhecimento da derme. AHOF vol 01, n.01,

