

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO

GIOVANA MELLO IGNACIO

BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: MECANISMOS DE AÇÃO E  
INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS

BAURU

2024

GIOVANA MELLO IGNACIO

BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: MECANISMOS DE AÇÃO E  
INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Centro Universitário  
Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> Daniela Barbosa  
Nicolielo.

BAURU

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com  
ISBD

I24b

Ignacio, Giovana Mello

Bioestimuladores de colágeno: mecanismos de ação e  
intercorrências clínicas / Giovana Mello Ignacio. -- 2024.  
32f. : il.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup>M.<sup>a</sup> Daniela Barbosa Nicolielo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina)  
- Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru -  
SP

1. Bioestimuladores de Colágeno. 2. Intcorrências Clínicas. 3.  
Hidroxiapatita De Cálcio. 4. Ácido Poli-L-Lático. 5.  
Policaprolactona. I. Nicolielo, daniela Barbosa. II. Título.

GIOVANA MELLO IGNACIO

BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: MECANISMOS DE AÇÃO E  
INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS.

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Centro Universitário  
Sagrado Coração.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Banca examinadora: Andréa Mendes Figueiredo.

---

Prof.<sup>a</sup> M<sup>a</sup>. Daniela Barbosa Nicolielo  
Centro Universitário Sagrado Coração

---

Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Andréa Mendes Figueiredo  
Centro Universitário Sagrado Coração

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, expresso minha profunda gratidão a Deus, por guiar meus passos e me sustentar durante toda a jornada acadêmica. Sou grata pelas bênçãos concedidas, pelos desafios que me fizeram crescer, e pela inspiração divina que permeou cada etapa deste percurso.

Agradeço à minha orientadora, Professora Mestre Daniela Nicolielo Barbosa seu compromisso e orientação foram essenciais para a concretização deste trabalho. Meus sinceros agradecimentos pelo seu incentivo e pelo apoio durante todo o processo de elaboração desta pesquisa.

Agradeço de coração a todos os professores que contribuíram para o meu desenvolvimento acadêmico ao longo da minha trajetória nesta instituição e aos queridos amigos que fiz durante esta jornada, suas mentorias, ensinamentos e estímulo constante foram fundamentais para o meu crescimento pessoal e profissional, e contribuíram significativamente para a realização deste trabalho de conclusão de curso.

Aos meus pais, Aline Fernanda Mello e Jean Carlo Ignacio, que sempre investiram e incentivaram a minha educação e por não medir esforços para que esse sonho se realizasse e a todos meus familiares e amigos, meu porto seguro e minha fonte inesgotável de amor e apoio, todo o meu reconhecimento e gratidão. Agradeço à minha mãe, irmã, namorado, avós e tios pelo suporte incondicional, encorajamento constante e pela crença em mim, mesmo nos momentos mais desafiadores.

E em especial, à minha querida avó Vera Lucia Soledad Lopez (*in memoriam*), embora você não esteja mais fisicamente entre nós, sua presença continua viva em nossos corações e memórias. Quero expressar minha profunda gratidão por todo o amor, apoio e inspiração que você trouxe à minha vida. Seus ensinamentos e seu amor incondicional moldaram quem sou hoje.

“As batalhas da vida nem sempre são vencidas pelo mais forte ou pelo mais rápido. Mas cedo ou tarde, vencerá aquele que pensa que pode!” (Napoleon Hill, 1937).

## RESUMO

Esta pesquisa tem como objetivo investigar os mecanismos de ação dos bioestimuladores de colágeno, amplamente utilizados em procedimentos estéticos para o rejuvenescimento facial e corporal. Através de uma revisão bibliográfica, foram analisados os principais bioestimuladores injetáveis, como a hidroxiapatita de cálcio, o ácido poli-L-lático e a policaprolactona, abordando suas funções na estimulação da produção de colágeno e os efeitos estéticos resultantes. Além disso, o trabalho explora as intercorrências clínicas associadas a esses procedimentos, destacando complicações como hematomas, edemas e obstruções vasculares. O estudo conclui que, apesar dos benefícios estéticos proporcionados pelos bioestimuladores, é essencial que o profissional tenha conhecimento técnico e siga especificamente os protocolos de segurança para garantir a eficácia do tratamento e minimizar os riscos de complicações associadas à sua utilização.

Palavras-chave: Bioestimuladores de colágeno. Intercorrências clínicas. Hidroxiapatita de cálcio. Ácido poli-L-lático. Policaprolactona.

## **ABSTRACT**

This research aims to investigate the mechanisms of action of collagen biostimulators, widely used in aesthetic procedures for facial and body rejuvenation. Through a literature review, the main injectable biostimulators, such as calcium hydroxyapatite, poly-L-lactic acid, and polycaprolactone, were analyzed, focusing on their role in stimulating collagen production and the resulting aesthetic effects. Additionally, the study explores the clinical complications associated with these procedures, highlighting issues such as bruising, edema, and vascular obstructions. The study concludes that, despite the significant aesthetic benefits provided by biostimulators, it is essential that the responsible professional possesses technical knowledge and follows strict safety protocols to ensure the treatment's effectiveness and minimize the risks of complications.

Keywords: collagen biostimulators; rejuvenation; clinical complications; calcium hydroxyapatite; poly-L-lactic acid; polycaprolactone.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Esquematização das camadas da pele .....	16
Figura 2 – Representação de formação de fibra de colágeno. ....	20
Figura 3 – Distribuição da matriz extracelular no tecido cutâneo. ....	21

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
PCL	Policaprolactona
PLLA	Ácido Poli-L-láctico
CaCH	Hidroxiapatita de Cálcio
CMC	Carboximetilcelulose

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	12
2	OBJETIVO.....	13
2.1	OBJETIVO GERAL.....	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	13
3	METODOLOGIA.....	14
4	REVISÃO DE LITERATURA .....	15
4.1	ANATOMIA DA PELE.....	15
4.1.1	Camadas da pele .....	15
4.1.1.1	Epiderme .....	16
4.1.1.2	Derme.....	16
4.1.1.3	Hipoderme.....	17
4.2	COMPONENTES DA MATRIZ EXTRACELULAR.....	18
4.2.1	Fibroblasto.....	18
4.2.2	Colágeno e elastina.....	18
4.3	ENVELHECIMENTO CUTÂNEO.....	21
4.4	BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO INJETÁVEIS.....	22
4.4.1	Hidroxiapatita de cálcio (CaHA).....	23
4.4.2	Ácido poli-L-lático (PLLA) .....	23
4.4.3	Policaprolactona (PCL).....	25
4.5	INTERCORRÊNCIAS EM BIOESTIMULADORES.....	26
5	CONCLUSÃO.....	29
	REFERÊNCIAS.....	30

## 1 INTRODUÇÃO

A busca por procedimentos estéticos tem se intensificado durante e pós pandemia COVID-19, refletindo a busca contínua por soluções que promovam a melhoria da aparência e da autoestima, mesmo em tempos de incerteza e mudança. É o que aponta uma pesquisa feita em países da América Latina sob encomenda da Merz Aesthetics, companhia de medicina estética parte do Grupo Merz, para entender melhor o comportamento dos latino-americanos em relação aos hábitos de beleza, conforme reportado pela revista Veja (Blandes, 2021).

No Brasil, a pesquisa foi conduzida com uma amostra representativa de 4019 pessoas, com idade a partir de 25 anos, de ambos os gêneros feminino e masculino, abrangendo todas as cinco regiões do país. Os resultados revelaram que 53% dos participantes passaram a buscar por procedimentos faciais injetáveis não cirúrgicos durante o período da pandemia. Esse dado reflete a crescente demanda por intervenções estéticas minimamente invasivas (Blandes, 2021).

A popularização dos bioestimuladores de colágeno acompanha essa tendência, representando uma alternativa atrativa para aqueles que buscam resultados naturais no rejuvenescimento facial e tratamento da flacidez cutânea. Entretanto, é fundamental reconhecer que o aumento da demanda por procedimentos injetáveis pode também coincidir com um aumento nas intercorrências, caso não sejam realizados de maneira apropriada (Jacintho; Vinagre, 2023).

Embora o risco de complicações deste procedimento seja baixo, é essencial que a aplicação de procedimentos injetáveis faciais seja feita de forma responsável e criteriosa. O profissional deve informar o paciente sobre os possíveis riscos envolvidos neste procedimento e estar bem-informado sobre o protocolo terapêutico a ser seguido em caso de intercorrências. Visto que, o conhecimento detalhado dos mecanismos de ação e das intercorrências clínicas dos bioestimuladores de colágeno é fundamental para otimizar a eficácia e garantir a segurança deste tratamento. (Teixeira; Antunes; Gomes, 2023).

## 2 OBJETIVO

### 2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral da presente pesquisa é investigar e compreender os mecanismos de ação dos bioestimuladores de colágeno, bem como identificar e analisar as intercorrências clínicas associadas à sua utilização.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conceituar de modo geral a anatomia da face, os componentes da matriz extracelular e o processo de envelhecimento cutâneo.
- Analisar os mecanismos de ação dos principais bioestimuladores de colágeno.
- Retratar as intercorrências clínicas a partir desse procedimento.

### **3 METODOLOGIA**

Para pesquisa do trabalho foi feita uma revisão bibliográfica abrangente sobre a temática. As pesquisas foram realizadas através livros, monografias e artigos científicos disponíveis nas bases de dados eletrônicos Google Acadêmico, SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (NLM-National Library of Medicine) e BVS (Portal de Revistas Científicas em Ciências e Saúde), bem como livros disponíveis na biblioteca da Universidade Sagrado Coração, Campus Bauru-SP. Os critérios de seleção dos artigos foram a relevância para o tema estudado, além de publicações a partir do ano de 2004; e palavras-chave: “bioestimuladores”, “colágeno”, “envelhecimento”, “rejuvenescimento”, “hidroxiapatita de cálcio”, “ácido polilático” e “policaprolactona”.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 ANATOMIA DA PELE

O tegumento, também conhecido como pele, é um órgão formado por diversos tecidos, que funcionam de forma coordenada. Os tecidos são compostos por células similares que desempenham funções específicas em conjunto e podem ser divididos em tecido epitelial, tecido conjuntivo, tecido muscular e tecido nervoso (Rabeh; Gonçalves, 2013).

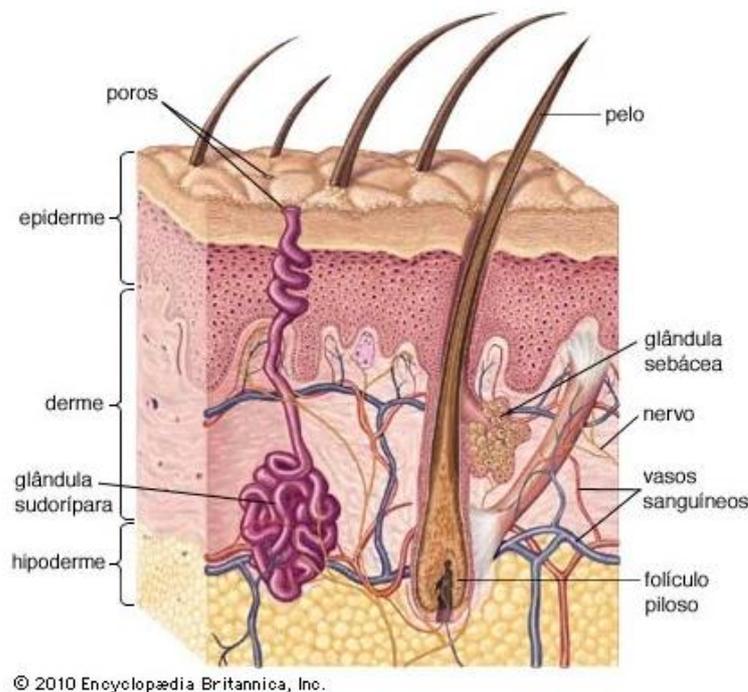
A pele é um órgão que reveste as superfícies externas do corpo, com a função de proteger e isolar o organismo dos efeitos nocivos do ambiente. Ela atua como uma barreira protetora, minimizando a perda de água e eletrólitos, ajudando a regular a temperatura corporal, bloqueando a entrada de agentes nocivos e assegurando a vigilância imunológica (Junior, 2020; Luvizuto; Queiroz, 2019). “Embora represente menos de 15% do peso do corpo, é considerada o maior órgão humano, pois sua extensão corresponde a uma área de 2 m<sup>2</sup> [...]” (Kede; Sabatovich, 2021, p. 1).

A epiderme e a derme são as principais camadas do tecido tegumentar, juntamente com as estruturas anexas que a ajudam desempenhar suas funções. Abaixo delas, conectando-as aos órgãos, encontra-se a hipoderme (ou fáscia subcutânea), composta de tecido conjuntivo frouxo e adiposo. Embora muitos autores não a considerem parte da pele, a hipoderme ainda é estudada dentro do sistema tegumentar (Rabeh; Gonçalves, 2013; Montanari, 2016; Kede; Sabatovich, 2021).

#### 4.1.1 Camadas da pele

A figura a seguir representa uma esquematização das camadas da pele. A epiderme, derme e hipoderme são distintamente delineadas.

**Figura 1 – Esquemática das camadas da pele**



Fonte: Encyclopædia Britannica, Inc. (2010).

#### 4.1.1.1 Epiderme

A epiderme é a camada mais externa da pele, composta por um epitélio de revestimento estratificado e pavimentoso. Ela é formada por diversas camadas de células que se tornam mais achatadas à medida que se aproximam da superfície. Esse tecido epitelial se origina do folheto embrionário ectoderma (Kashiwabara *et al.*, 2016; Kede; Sabatovich, 2021; Luvizuto; Queiroz, 2019).

A epiderme é avascular e organizada em cinco camadas distintas que se unem firmemente: camada basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea. Com exceção das camadas mais profundas, a epiderme é composta por células mortas. Sua principal função é a proteção, atuando como uma barreira seletiva entre o ambiente externo e o tecido conjuntivo subjacente (Rabeh; Gonçalves, 2013; Luvizuto; Queiroz, 2019).

#### 4.1.1.2 Derme

A derme é a segunda e mais profunda camada da pele, sendo também a mais espessa e vascularizada, composta principalmente por tecido conjuntivo. As células

predominantes na derme são os fibroblastos, responsáveis pela produção de grandes quantidades de fibras conjuntivas, como colágeno e elastina, que conferem sustentação, elasticidade e resistência à pele. Com o passar do tempo, essas fibras se tornam progressivamente mais escassas, desaparecendo por volta dos 45 anos. Tanto as fibras colágenas quanto as reticulares são constituídas por colágeno, enquanto as fibras elásticas são compostas por elastina. Além disso, a derme abriga vasos sanguíneos, nervos, músculos eretores do pelo e anexos cutâneos. (Rabeh; Gonçalves, 2013; Kashiwabara *et al.*, 2016; Kede; Sabatovich, 2021; Luvizuto; Queiroz, 2019).

Essa camada tem origem mesodérmica e é dividida em duas partes: a porção papilar e a porção reticular. A derme papilar, que corresponde às papilas dérmicas, é composta por tecido conjuntivo frouxo, enquanto a derme reticular é formada por tecido conjuntivo denso não modelado. (Kede; Sabatovich, 2021; Montanari, 2016).

A camada papilar é a mais interna, situada entre a camada germinativa da epiderme e a camada reticular da derme. Ela contém as papilas, que são terminações nervosas. Nessa camada, há uma quantidade maior de fibroblastos e capilares em comparação com a derme reticular, e as fibras colágenas, compostas principalmente por colágeno do tipo III, são mais finas e não se organizam em feixes. (Junior, 2020; Kede; Sabatovich, 2021).

Já a região reticular é mais densa e possui menos células. Nela, encontram-se feixes bem-organizados de fibras colágenas, fibras elásticas, além de células como macrófagos, linfócitos e mastócitos. Entre as células e fibras, está presente a substância fundamental amorfa, que é rica em ácido hialurônico, proteínas e minerais. (Kashiwabara *et al.*, 2016; Junior, 2020).

#### 4.1.1.3 Hipoderme

A hipoderme é uma camada subcutânea que conecta a derme aos tecidos e órgãos subjacentes. Ela é composta por células adiposas e finos septos de tecido conjuntivo, onde se localizam vasos sanguíneos e nervos. Embora que para a maioria dos autores a hipoderme não seja considerada parte da pele, ela possui grande importância pois atua como um tecido de ligação entre a pele e os demais órgãos e músculos. Sua função inclui proteção mecânica, isolamento térmico e armazenamento de energia na forma de lipídios, além de abrigar um plexo vascular

que nutre a pele. (Rabeh; Gonçalves, 2013; Kede; Sabatovich, 2021; Kashiwabara *et al.*, 2016; Luvizuto; Queiroz, 2019).

## 4.2 COMPONENTES DA MATRIZ EXTRACELULAR

Os tecidos conjuntivos desempenham um papel crucial na manutenção e estruturação do corpo, uma função mecânica que é realizada por um conjunto de moléculas que compõem a matriz extracelular. Esta matriz conecta e integra células e órgãos, oferecendo suporte ao organismo. Ela é composta por diferentes combinações de proteínas fibrosas e substância fundamental. As fibras, principalmente constituídas de colágeno, formam tendões, aponeuroses, cápsulas de órgãos e as membranas que envolvem o sistema nervoso central, conhecidas como meninges. Além disso, essas fibras estruturam as trabéculas e as paredes internas de vários órgãos, formando a parte mais resistente do estroma, o tecido que dá sustentação aos órgãos. As fibras do sistema elástico, por outro lado, possuem diversas características funcionais, podendo conferir tanto resistência quanto elasticidade aos tecidos (Junqueira; Carneiro, 2008).

### 4.2.1 Fibroblasto

Os fibroblastos são células jovens e altamente ativas, responsáveis pela síntese das proteínas colágeno e elastina, além de glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas multiadesivas, que compõem a matriz extracelular. Eles desempenham um papel crucial no processo de cicatrização e na manutenção da integridade do tecido conjuntivo, através da produção dos componentes da matriz extracelular. Essas células podem sofrer alterações em resposta às forças mecânicas a que são submetidas, seja em situações patológicas ou fisiológicas, organizando as fibras colágenas e estando diretamente envolvidas na formação do tecido de granulação. (Silvério; Lopes, 2023; Junqueira; Carneiro, 2008; Junqueira; Carneiro, 2004; Pagnano *et al.* 2008).

### 4.2.2 Colágeno e elastina

O colágeno é uma proteína estável produzida pelos fibroblastos e é essencial para o funcionamento adequado dos tecidos. Esta proteína fibrosa está presente nos tecidos conjuntivos do corpo, como ossos, tendões, cartilagens, veias, pele, dentes,

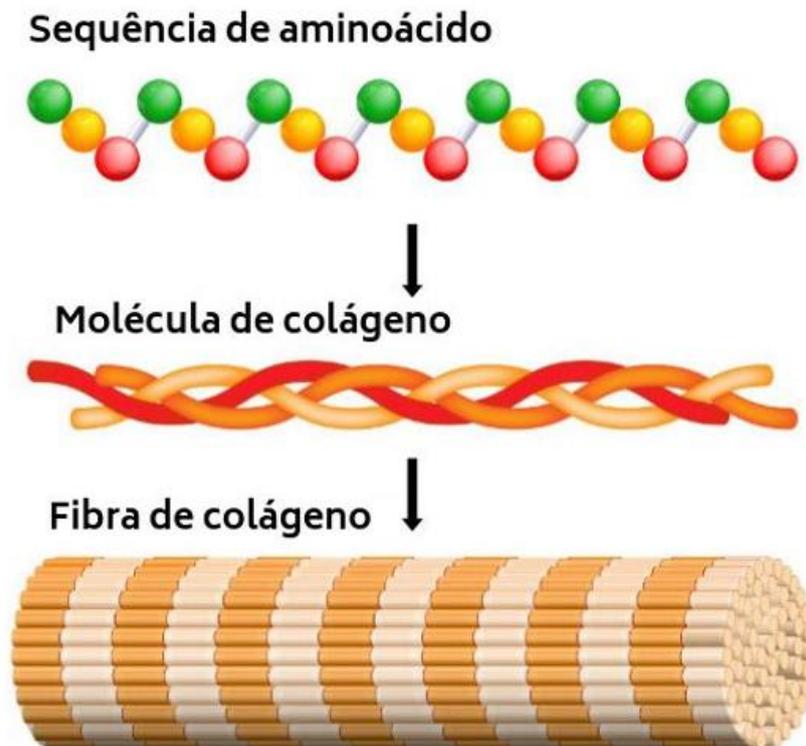
além de ser encontrada nos músculos e na camada córnea dos olhos. (Esteves, 2022; Silva; Penna, 2012).

O colágeno desempenha um papel fundamental na manutenção da estrutura, integridade e saúde dos ossos, articulações, pele, cabelos e na sustentação dos órgãos, representando cerca de 25% de toda a proteína do corpo, com alguns tipos de colágeno sendo mais prevalentes do que outros. A formação do colágeno ocorre principalmente durante o processo de regeneração e desenvolvimento do tecido embrionário. As moléculas de colágeno são inicialmente secretadas pelos fibroblastos na forma de procolágeno solúvel, que é cercado por duas estruturas globulares de peptídeos contendo terminações de nitrogênio (N-) e carbono (C-). (Pereira; Bastos, 2021; Silva; Penna, 2012; Franzen; Santos; Zancanaro, 2013).

A derme humana é constituída predominantemente por colágeno dos tipos I e III, que se associam a fibras extracelulares, representando cerca de 80% e 10% do volume total de colágeno, respectivamente. O colágeno tipo I é o biopolímero mais abundante no corpo humano e desempenha um papel crucial na estrutura e função de vários tecidos. Ele é amplamente utilizado na engenharia de tecidos, pois contribui para a formação de ossos, dentina, tendões, cápsulas de órgãos, córnea, vasos sanguíneos e derme. Além disso, o colágeno tipo I é fundamental na morfogênese e no metabolismo celular, fornecendo propriedades mecânicas e bioquímicas essenciais para o desenvolvimento e manutenção de novos tecidos. O colágeno tipo III, embora seja o segundo mais abundante no corpo, está presente na pele, útero, vasos arteriais e intestino. No entanto, sua produção natural é a primeira a diminuir com o envelhecimento. (Pereira; Bastos, 2021; Silva; Penna, 2012).

Portanto, mais do que ser responsável por estrutura a pele, o colágeno também é importante para os cabelos, unhas músculos, ligamentos e tendões (Pereira; Bastos, 2021). Em seguida há uma representação da fibra de colágeno.

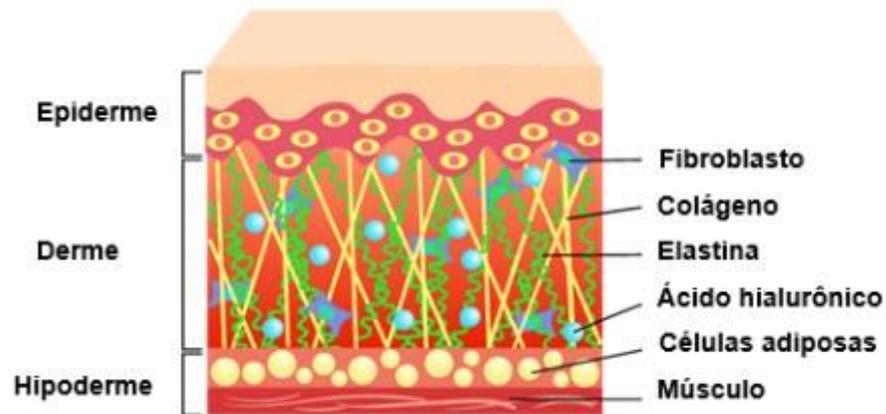
**Figura 2 – Representação de formação de fibra de colágeno.**



Fonte: Biologia Net (2024).

As fibras elásticas, constituídas principalmente pela proteína elastina, desempenham um papel essencial no organismo, similar ao colágeno. Embora ambas as proteínas sejam responsáveis pela sustentação dos tecidos, elas atuam de maneiras diferentes. As fibras de elastina, são mais finas e flexíveis que as de colágeno e permitem que os tecidos dos órgãos mantenham sua elasticidade, retornando à forma original após serem esticados. Essa função destaca a importância da elastina na estruturação das fibras elásticas nos tecidos do corpo humano (Junqueira; Carneiro, 2008; Reis, 2022).

**Figura 3 – Distribuição da matriz extracelular no tecido cutâneo.**



Fonte: Adaptado de Luxfaciem Skin Renew (2024).

### 4.3 ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

O envelhecimento é um processo fisiológico que ocorre ao longo da vida, sendo um fenômeno natural marcado por alterações morfológicas, funcionais, bioquímicas e psicológicas. O envelhecimento da pele resulta da ação de diversos agentes e fenômenos, classificados como intrínsecos e extrínsecos, que levam ao aparecimento de rugas, manchas, mudanças na textura e elasticidade, sulcos, queda da pálpebra superior, entre outras manifestações. (Macena; Hermano; Costa, 2018; Lotaif, 2021).

A pele passa por mudanças ao longo do tempo, influenciada por fatores como variações hormonais e dieta, além de ser diretamente impactada pela exposição ao ambiente, especialmente à radiação ultravioleta (UV). A exposição ao sol e outras agressões externas são as principais responsáveis pelas alterações cutâneas, que se tornam mais perceptíveis a partir dos 30 anos. A face, particularmente, é a área do corpo onde o envelhecimento da pele é mais evidente, devido à presença de numerosos músculos com funções variadas, o que contribui para o surgimento precoce de rugas (Flávio, 2020; Pires, 2022; Fagnan *et al.* 2014).

Do ponto de vista fisiológico, o envelhecimento leva à diminuição dos fibroblastos, do colágeno e da elastina na derme. Essa perda provoca a degeneração das fibras elásticas, reduzindo sua elasticidade. O resultado dessas mudanças é uma significativa redução do colágeno, o que deixa a pele mais rígida e menos flexível. Além disso, com o passar dos anos, há uma diminuição da gordura

facial, o que causa a perda de contornos e volume em várias áreas do rosto, podendo comprometer a sustentação da pele (D'Agostini; Brandão 2022; Fagnan, *et al.* 2014).

Portanto, o envelhecimento é um processo inevitável que, independentemente do sexo, leva à progressiva deterioração da qualidade da pele à medida que a idade avança. Em resposta a isso, muitos homens e mulheres buscam manter uma aparência mais jovem por mais tempo, procurando retardar e/ou suavizar os sinais do envelhecimento por meio de procedimentos estéticos minimamente invasivos. (Fernandes, 2023; Homem, *et al* 2023).

#### 4.4 BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO INJETÁVEIS

Diante da alta procura por procedimentos estéticos minimamente invasivos novas técnicas, produtos e métodos terapêuticos para rejuvenescimento facial estão surgindo de forma constante. Desde que foram introduzidos, os bioestimuladores têm ganhado popularidade, o que aumenta a necessidade de um maior entendimento sobre suas indicações, técnicas de aplicação, resultados esperados e possíveis efeitos adversos. Os bioestimuladores são substâncias que, ao serem injetadas em camadas específicas da pele, estimulam a produção de colágeno, podendo ser usados tanto para volumização quanto para bioestimulação a longo prazo (Pereira; Bastos, 2021).

Os bioestimuladores estimulam a produção natural e biológica de colágeno por meio dos fibroblastos e têm como objetivo melhorar a aparência da pele, atuando até nas camadas mais profundas para restaurar as características que a pele perdeu ao longo do tempo. São materiais biocompatíveis, bioabsorvíveis e biodegradáveis, esses compostos têm durabilidade variada e são absorvidos pelo organismo através de mecanismos fagocitários naturais, sendo considerados semipermanentes, com uma duração que varia entre 18 meses e 4 anos. (Fernandes, 2023; Lotaif, 2021).

Nesta pesquisa, será discutido os mecanismos de ação dos principais bioestimuladores de colágeno: ácido poli-L-láctico (PLLA), hidroxapatita de cálcio (CaHa) e policaprolactona (PCL). Esses preenchedores têm a capacidade de estimular a produção de novo colágeno por meio de uma resposta inflamatória subclínica localizada no corpo do paciente. Cada um desses produtos apresenta

características específicas em relação à composição, ao tempo de início dos efeitos e a durabilidade (Fernandes, 2023).

#### **4.4.1 Hidroxiapatita de cálcio (CaHA)**

A Hidroxiapatita de cálcio (CaHA) atua simultaneamente como bioestimulador e preenchedor. Dessa forma, é recomendada para preencher áreas do rosto que perderam estrutura, assim como regiões corporais, como as mãos, abdômen, glúteos e coxas, para melhorar a qualidade da pele e diminuir a flacidez. Os produtos mais comuns existentes no mercado com CaHA são o Radiesse® (Merz Pharma) e Rennova® Diamond (Inovapharma) aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo comumente utilizados nas regiões mandibular, malares e zigomáticas, nos sulcos nasogeniano e labiomentoniano e na prega mentoniana e contraindicados nas regiões da glabella, lábios e nariz, rugas periorais e linhas periorbitulares (Pereira, Bastos, 2021).

Quanto à sua composição química, a substância é majoritariamente composta por CaHA, com 30% de microesferas sintéticas de hidroxiapatita de cálcio, que possuem forma esférica e tamanho uniforme, variando entre 25 e 45 µm de diâmetro. Os outros 70% consistem em um gel aquoso transportador, formado por carboximetilcelulose de sódio, água estéril e glicerina. Ele é considerado um preenchedor semipermanente, com uma duração média de 12 a 18 meses, podendo, em alguns casos, ser efetivo por até 24 meses. Contudo, essa durabilidade varia de acordo com fatores como a idade do paciente, o movimento da área tratada e o metabolismo individual (Lima, Soares, 2020).

Ao ser aplicado, este bioestimulador oferece uma correção imediata na área tratada. Cerca de três meses após a aplicação, o gel carreador começa a ser gradualmente absorvido, deixando apenas as microesferas, que não só estimulam a formação de fibroblastos e colágeno, mas também atuam como suporte para os novos tecidos formados. Durante esse período, as microesferas são lentamente degradadas em íons de cálcio e fosfato, que são eliminados do corpo através da urina por meio de fagocitose realizada pelos macrófagos (Homem *et al.* 2023).

#### **4.4.2 Ácido poli-L-lático (PLLA)**

O Ácido Poli-L-lático tem como finalidade restaurar a pele e os tecidos subjacentes, ajudando a combater a perda de elasticidade e a flacidez causada pelo envelhecimento. Pode ser aplicado tanto no rosto quanto em outras partes do corpo, como pescoço, colo, braços, abdômen, pernas e glúteos. Além de promover a melhoria dos tecidos e da pele, também atua na correção da espessura e na redefinição dos contornos faciais e corporais. Por outro lado, este produto é contraindicado em inflamações locais, doenças autoimunes ativas, gravidez, histórico de queloides ou cicatrizes hipertróficas e na presença de preenchedores definitivos, além de não poder ser aplicado em áreas como olhos e lábios. Os produtos mais comumente utilizados no mercado à base de ácido poli-L-lático são o Sculptra® e Rennova® Elleva, ambos aprovados pela ANVISA. (Pereira; Bastos, 2021).

O PLLA é um polímero biocompatível e injetável formado por micropartículas biodegradáveis de 40 a 63 µm. Além do ácido poli-L-lático como ingrediente ativo, a formulação inclui carboximetilcelulose de sódio, que facilita a reidratação, e manitol não pirogênico, que contribui para a liofilização das partículas. Este composto é capaz de induzir a neocolagênese através de uma resposta inflamatória subclínica (Fernandes, 2023; Lotaif, 2021).

De acordo com Lima e Soares (2020, p.4) é constatado que,

“[...] Seu mecanismo de ação para estimular a neocolagênese começa com uma resposta inflamatória subclínica localizada. Uma vez injetado, as grandes partículas de PLLA atraem um grande número de macrófagos (que por não conseguirem fagocitar as partículas, unem-se formando outro tipo de célula inflamatória maior, chamada de Célula Gigante Multinuclear), linfócitos e fibroblastos. Uma cápsula é formada em torno de cada microesfera individual à medida que o PLLA é metabolizado, resultando no aumento da deposição das fibras de colágeno pelos fibroblastos, tendo como resultado final um aumento subsequente da espessura dérmica. Após sua aplicação, mudanças são prontamente observáveis, correspondentes ao volume do diluente do produto, no entanto, essas desaparecerão com cerca de dois a três dias, até absorção completa do diluente. Isto acontece devido o PLLA não ser de fato um agente preenchedor, e sim um estimulador de colágeno do

próprio hospedeiro, que tem seu efeito de forma gradual e progressiva, e não imediato [...]”.

O PLLA é vendido em forma de pó liofilizado e precisa ser diluído em 8 a 12 ml de água estéril para utilização, seguido de repouso em temperatura ambiente por pelo menos 24 horas, preferencialmente 48 horas, antes da aplicação. No momento da aplicação, deve-se adicionar 1 a 2 ml de lidocaína ao frasco e misturar bem. A técnica utilizada é a retroinjeção em leque, seguida de massagem vigorosa após a marcação das áreas de segurança e a profundidade da agulha para aplicação do ácido poli-L-lático varia conforme a área tratada (Fernandes, 2023; Pereira; Bastos, 2021).

#### **4.4.3 Policaprolactona (PCL)**

A policaprolactona é um preenchedor que estimula intensamente a produção de colágeno, seu uso permite restaurar o volume nas áreas tratadas durante a aplicação, com a formação de colágeno ocorrendo à medida que o produto é degradado. Este material foi lançado no mercado estético em 2009 e é conhecido comercialmente por ELLANSÉ® (Pereira; Bastos, 2021; Lima; Soares, 2020).

Trata-se de um preenchedor dérmico biocompatível e bioabsorvível. As cadeias de PCL são degradadas por hidrólise das ligações éster, produzindo ácido hidroxicapróico e água, que são metabolizados e rapidamente eliminados do corpo por meio da urina e das fezes (Lima; Soares, 2020).

O ELLANSÉ® é um implante subcutâneo temporário composto por microesferas sintéticas de policaprolactona (PCL), um polímero totalmente biorreabsorvível. Essas microesferas, possuem diâmetro uniforme entre 25 e 50 micrômetros e superfície lisa, são suspensas em um gel transportador aquoso composto por carboximetilcelulose (CMC), glicerina e solução salina tamponada com fosfato. Após a injeção nos tecidos moles, há uma correção instantânea do local devido ao gel transportador de CMC, que é reabsorvido em algumas semanas pelos macrófagos. No entanto, as microesferas de PCL permanecem, estimulando a produção de novo colágeno ao redor delas, substituindo o volume do gel absorvido. Logo, a degradação das microesferas ocorre através da hidrólise das ligações éster, resultando em CO<sub>2</sub> e água, que são completamente eliminados do corpo (Pires, 2022; Lima; Soares, 2020; Pereira; Bastos, 2021).

Portanto, pode-se considerar que o ELLANSÉ aproveita a resposta natural do organismo para encapsular as microesferas de policaprolactona (PCL), promovendo a formação de tecido conjuntivo ao redor delas. Esse processo inflamatório induz a produção de colágeno e devido às propriedades do material, as microesferas são completamente reabsorvidas ao longo do tempo (Pereira; Bastos, 2021).

O produto possui uma viscosidade que proporciona sustentação aos tecidos, ideal para aplicações subcutâneas, o que confere ao ELLANSÉ suas características físicas, essas qualidades fazem dele um implante adequado para o preenchimento de linhas de expressão e aumento de volume dos tecidos moles da pele, sendo eficaz para a volumização específica do local tratado, as técnicas de aplicação do produto variam e depende da área a ser tratada (Freitas, 2021; Pereira; Bastos, 2021).

#### 4.5 INTERCORRÊNCIAS EM BIOESTIMULADORES

Cada procedimento ou recurso terapêutico dentro da estética possui suas indicações e contraindicações, além do risco de gerar reações adversas e intercorrências. Essas intercorrências podem ser causadas por diversos fatores, como negligência profissional, cuidados inadequados do paciente, características específicas do material de preenchimento ou até mesmo a resposta do próprio organismo do paciente. Portanto, é fundamental que os profissionais habilitados para realizar esses procedimentos tenham pleno conhecimento sobre as possíveis complicações dos bioestimuladores e estejam devidamente preparados para lidar com eventuais intercorrências clínicas. (Koh; Lee, 2020; Ribas; Moura, 2021).

Os efeitos adversos mais leves incluem hematomas, equimoses e dor temporária, que geralmente desaparecem após alguns dias. Entretanto, complicações tardias, como o surgimento de pápulas ou nódulos, também podem ocorrer. As complicações mais graves e que exigem tratamento rápido e agressivo envolvem oclusão vascular, que pode resultar em necrose, embolias e até cegueira. Isso acontece quando o produto é injetado diretamente em um vaso sanguíneo ou de forma a comprimir um vaso, levando à isquemia e necrose do tecido ao redor. Esses casos costumam estar relacionados ao uso inadequado do produto, reconstituição incorreta ou injeção em áreas não recomendadas. Além disso, efeitos imediatos como edema, eritema e dor leve são comuns, enquanto, em um período

de curto a médio prazo, podem surgir nódulos, pápulas esbranquiçadas ou reações alérgicas, com aparecimento em até sete dias após o procedimento. (Caetano; Vieira, 2024).

O hematoma é a complicação mais comum e de menor gravidade. Ele muda de cor gradualmente, passando de vinho tinto para vermelho e depois para amarelo. Contusões mais severas podem apresentar uma variedade maior de tonalidades. A principal causa dos hematomas é a ruptura de vasos sanguíneos e a estagnação do sangue e são influenciadas principalmente pelo calibre da agulha. Em alguns casos, os hematomas podem aparecer abaixo do local da injeção, pois o sangue se desloca para regiões inferiores através da camada subcutânea devido à gravidade (Koh; Lee, 2020; Brasil, *et al.*, 2014)

O edema costuma atingir seu pico entre 24 e 48 horas após a aplicação e, em seguida, desaparece espontaneamente. É importante avisar aos pacientes que o edema pode piorar inicialmente, mas não é motivo de preocupação. Além desses processos naturais, uma hemorragia subcutânea extensa pode resultar em edema endurecido. Preenchedores à base de hidróxiapatita de cálcio ou policaprolactona tendem a causar um edema imediato, com possibilidade de durar até 2 horas, tornando essencial o conhecimento sobre o curso natural do edema nesse tipo de tratamento (Koh; Lee, 2020; Kumar; Abbas; Aster, 2013; Brasil, *et al.*, 2014).

O eritema temporário nos primeiros 10 minutos após a injeção é uma reação normal do organismo. No entanto, quando o eritema persiste por mais de 24 horas, isso pode indicar um problema circulatório causado pela compressão do vaso devido ao preenchimento, afetando o fluxo de sangue. A redução da pressão de compressão e o estiramento da pele no local da aplicação podem ajudar a diminuir o eritema. Dessa forma, o eritema pode ser considerado uma compressão leve do vaso. Se a pressão de compressão aumentar, há risco de necrose da pele, por isso é essencial monitorar atentamente a evolução do paciente quando o eritema surgir (Koh; Lee, 2020; Kumar; Abbas; Aster, 2013; Brasil, *et al.*, 2014).

A infecção causada por contaminação de seringa ou agulha durante o uso de bioestimuladores é rara. No entanto, se o kit de injeção estiver contaminado, o material de preenchimento também será afetado, o que pode introduzir uma infecção nos tecidos moles ao perfurar a pele repetidamente com a agulha. Além disso, reações alérgicas podem ocorrer logo após a aplicação do bioestimulador, essas reações podem ser tratadas com o uso de cremes à base de esteroides,

medicamentos esteroides orais e anti-histamínicos, ajudando a aliviar os sintomas e controlar a resposta alérgica (Koh; Lee, 2020; Rodrigues; Santos; Oliveira, 2023).

O granuloma é uma modificação permanente do tecido que se forma após reações repetitivas, tornando-se rígido e sólido. Há diversas causas sugeridas para seu surgimento, como a toxicidade do material de preenchimento (particularmente de agentes reticuladores), além de fatores como osmolaridade, desequilíbrio do pH e impurezas presentes no ácido hialurônico (Koh; Lee, 2020; Lima; Silva, 2023).

A obstrução vascular pode causar tanto efeitos localizados quanto generalizados. Complicações graves, como cegueira e embolia cerebral, podem surgir em casos de obstruções vasculares mais extensas. A obstrução vascular localizada é geralmente provocada pela compressão, e não pela embolia do material de preenchimento. Nesses casos, os vasos principais não costumam ser afetados; em vez disso, são os pequenos vasos e a rede vascular mais superficial, abaixo do tecido subcutâneo, que tendem a sofrer compressão. Quando a obstrução atinge os vasos principais, os sintomas são mais abrangentes e ocorrem nas áreas onde os vasos se ramificam. A oclusão vascular localizada resulta da compressão da rede vascular subcutânea pela injeção do material, enquanto a oclusão vascular extensa acontece quando os vasos principais são bloqueados, seja por compressão ou embolia, afetando vasos mais profundos em comparação com a obstrução localizada. (Maganhin, *et al.*, 2024; Koh; Lee, 2020.)

A necrose, caracterizada como um dano irreversível ao tecido causado por alterações isquêmicas, ocorre quando o mecanismo de defesa natural é comprometido devido à perda de viabilidade tecidual induzida pela falta de fluxo sanguíneo. Em casos de infecção, uma grande área de tecido pode ser destruída por necrose infecciosa. Essa é uma das complicações mais severas relacionadas ao uso de bioestimuladores, podendo resultar em perda significativa de tecido e cicatrizes profundas (Maganhin, *et al.*, 2024; Koh; Lee, 2020).

## 5 CONCLUSÃO

Bioestimuladores de colágeno representam uma ferramenta promissora no campo da estética minimamente invasiva, oferecendo soluções para o rejuvenescimento cutâneo e a melhoria da qualidade da pele. Através de mecanismos que promovem a produção de colágeno, esses procedimentos são obtidos com resultados naturais e duradouros, sendo uma alternativa eficaz ao combate ao envelhecimento. Os resultados indicam que, quando usados de forma adequada e por profissionais capacitados, esses tratamentos oferecem benefícios significativos, como o aumento da produção de colágeno e a melhoria da aparência da pele, com baixo risco de complicações. É importante que o paciente esteja devidamente informado sobre os possíveis riscos e benefícios associados ao tratamento. Esse estudo reforça a importância do conhecimento detalhado dos mecanismos de ação e das intercorrências clínicas, garantindo que o uso desses produtos seja feito de forma responsável e eficaz para atender à demanda crescente por procedimentos estéticos minimamente invasivos.

## REFERÊNCIAS

BRASIL PARADA, Meire; CAZERTA, Camila; JUNQUEIRA MAGALHÃES AFONSO, João Paulo; IOSHIMOTO SHITARA DO NASCIMENTO, Danielle. Manejo de complicações de preenchimento térmico. *Dermatologia Cirúrgica e Cosmética* [en linea]. 2016, 8(4), 342-351[fecha de Consulta 5 de setembro de 2024]. ISSN: 1984-5510. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265549460019>. Acesso em 05 set. 2024.

BLANDES, Simone. Brasileiros passaram a cuidar mais da beleza durante a pandemia. **Saúde: Revista Veja**, [s. l.], 13 dez. 2021. Disponível em: <https://veja.abril.com.br/saude/brasileiros-passaram-a-cuidar-mais-da-beleza-durante-a-pandemia>. Acesso em: 22 abr. 2024.

CAETANO, Maria Eduarda Costa; VIEIRA, Maria Eduarda Domingos. **Principais procedimentos estéticos realizados em jovens e possíveis intercorrências**. 2024. 27 p. Trabalho de Conclusão de Curso (E Bacharel em Ciências Biológicas – Modalidade Médica) - Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO, 2024. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/8132/1/PRINCIPAIS%20PROCEDIMENTOS%20EST%c3%89TICOS%20REALIZADOS%20EM%20JOVENS%20E%20POSS%c3%8dVEIS%20INTERCORR%c3%8aNCIAS.pdf>. Acesso em: 5 set. 2024.

CAMATTA, Cássia Pizzol; BARROSO, Gabriela Pereira. Análise Comparativa e Teórica Entre os Bioestimuladores de Colágeno Injetáveis. Vilha Velha, ES, p. 1-50, 7 mar. 2023. Disponível em: [https://repositorio.ifes.edu.br/bitstream/handle/123456789/2934/TCC\\_Bioestimuladores\\_de\\_%20Col%c3%a1geno\\_Injetaveis.docx.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.ifes.edu.br/bitstream/handle/123456789/2934/TCC_Bioestimuladores_de_%20Col%c3%a1geno_Injetaveis.docx.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 9 maio 2024.

D'AGOSTINI, Maria Luiza Borges Esteves.; BRANDÃO, Byron José Figueiredo. Colágeno e o envelhecimento cutâneo. **BWS Journal (Descontinuada)**, [S. l.], v. 5, p. 1–10, 2022. Disponível em: <https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/161>. Acesso em: 13 ago. 2024.

ESTEVES, Maria Luiza D'Agostini Borges. Colágeno e o Envelhecimento Cutâneo. **BWS Journal**, [s. l.], ed. 5, p. 1-10, 2022. Disponível em: <https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/161/177>. Acesso em: 2 jul. 2024.

FAGNAN, Sandra; LIMA, Ana Tereza; EDNIGTON, Lilian; FERNANDES, Patricia, DANTAS, Magda; BENEVIDES, Alcione Nery; DO NASCIMENTO, Glisemile Dias; GONÇALVES, Hildes Caroline de Matos; MACHADO, Jussara Rosas; FLORES, Marínez Lúcia Boschetti; SILVA, Talita Santos. Envelhecimento cutâneo. **Revista de trabalhos acadêmicos**, v. 7, n. 1, p. 1-23, 2014. Disponível em: [https://web.archive.org/web/20180517155454id\\_/http://www.revista.universo.edu.br/index.php?journal=1reta2&page=article&op=viewFile&path%5B%5D=1464&path%5B%5D=1053](https://web.archive.org/web/20180517155454id_/http://www.revista.universo.edu.br/index.php?journal=1reta2&page=article&op=viewFile&path%5B%5D=1464&path%5B%5D=1053). Acesso em 13 ago. 2024

FERNANDES, Elaine Gomes. Bioestimuladores de colágeno: ácido poli-l-láctico. Hidroxiapatita de cálcio e policaprolactona. **FACSETE**, Uberlândia, MG, p. 1-27, 19 jun. 2023. Disponível em: <https://www.ciodonto.edu.br/monografia/files/original/3f69ff2eb61c320d4187802d2bc4af49.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2024.

FLÁVIO, Altamiro. **Preenchedores Dérmicos para Harmonização Facial**. São Paulo: Napoleão, 2020. 160 p. ISBN 978-85-480-0078-2.

FRANZEN, Jaqueline Maisa; RIBEIRO DOS SANTOS, Juliângela Mariane Schröder.; ZANCANARO, Vilmair. COLÁGENO: UMA ABORDAGEM PARA A ESTÉTICA. **Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 49–61, 2013. DOI: 10.33362/ries.v2i2.161. Disponível em: <https://periodicos.uniarp.edu.br/index.php/ries/article/view/161>. Acesso em: 9 mai. 2024.

Freitas, Gisele Ap. Mendes. Bioestimuladores de colágeno injetáveis: Ácido Poli-l-láctico Hidroxiapatita de cálcio e Policaprolactona/ Gisele Ap. Mendes de Freitas. – 2021. São Paulo, SP. P. 1-12. Disponível em: <https://www.ciodonto.edu.br/monografia/files/original/6b990e89736c2707ed57f6801e4a9b8f.pdf>. Acesso em: 03 set. 2024.

HOMEM, M.; CAMPOS, V.; ARAÚJO, E.; RODRIGUES, F.; SOUZA, L.; NATT, S.; PIRES DE CARVALHO BIANCHI, C. M.; VERDASCA, V. Bioestimuladores Policaprolactona, Ácido poli-láctico e Hidroapatita de cálcio. **REVISTA FAIPE**, v. 13, n. 2, p. p. 13-19, 15 jul. 2023. Disponível em: <https://portal.periodicos.faipe.edu.br/ojs/index.php/rfaipe/article/view/118/121>. Acesso em: 13 ago, 2024.

JACINTHO Giovana Ferreira; VINAGRE, Carmen Guilherme Christiano de Matos (2023). BIOESTIMULADORES AUTÓLOGOS: BONS RESULTADOS COM MAIS SEGURANÇA. *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 2675-6218*, 4(10), e4104228. <https://doi.org/10.47820/recima21.v4i10.4228> . Acesso em 13 ago. 2024.

JUNIOR, Braz José Do Nascimento. **Anatomia Humana: Sistemática Básica**. 1. ed. Petrolina, PE: UNIVASEF, 2020. ISBN 978-65-991384-4-7. Disponível em: <http://www.univasf.edu.br/~tcc/000019/00001906.pdf>. Acesso em: 1 maio 2024.

JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. **Histologia básica** – texto/atlas. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 488p.

JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. **Histologia Básica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. ISBN 978-85-277-1402-0.

KASHIWABARA, Tatiliana Bacelar; KASHIWABARA Ysadora Mayume Bacelar; ROCHA, Lamara Laguardia Valente; BACELAR, Letícia França Fiuza; FRANÇA, Patsy Luciana Valadares Lanza. **Medicina Ambulatorial IV: Com ênfase em dermatologia**. 4. ed. Monte Carlos, MG: Dejan Gráfica e Editora, 2016. 560 p. ISBN

978-85-62090-15-8. Disponível em:

[https://www.researchgate.net/profile/Kashiwabara-Kashiwabara/publication/332762755\\_1\\_-\\_MEDICINA\\_AMBULATORIAL\\_7/links/5cc852044585156cd7bc10ec/1-MEDICINA-AMBULATORIAL-7.pdf#page=13](https://www.researchgate.net/profile/Kashiwabara-Kashiwabara/publication/332762755_1_-_MEDICINA_AMBULATORIAL_7/links/5cc852044585156cd7bc10ec/1-MEDICINA-AMBULATORIAL-7.pdf#page=13). Acesso em: 1 maio 2024.

KEDE, Maria Paulina Villarejo; SABATOVICH, Oleg. **Dermatologia Estética**. 4. ed. Rio de Janeiro, RJ: Atheneu, 2021. ISBN 978-65-5586-294-2. Disponível em: [file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/Sumario\\_Dermatologia\\_Estetica\\_4%C2%AAed.pdf](file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/Sumario_Dermatologia_Estetica_4%C2%AAed.pdf). Acesso em: 1 maio 2024.

KOH, Ik Soo; LEE, Won. **Complicações em preenchimentos**. 1. ed. Nova Odessa, SP: Napoleão - Quintessence, 2020. 124 p. ISBN 978-85-480-0076-8.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K; ASTER, Jon C. **Robbins Patologia Básica**. 9. ed. rev. e atual. [S. l.: s. n.], 2013. ISBN 978-1-4377-1781-5. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/Patologia%20Basica,%209%20ed.%20-%20Robbins.pdf>. Acesso em: 9 set. 2024.

LIMA, Natália Barbosa de; SOARES, Marília de Lima. Utilização de bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. **Pesquisa Clínica e Laboratorial em Odontologia**, São Paulo, Brasil, 2020. [DOI: 10.11606/issn.2357-8041.clrd.2020.165832](https://doi.org/10.11606/issn.2357-8041.clrd.2020.165832). Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/clrd/article/view/165832>. Acesso em: 24 ago. 2024.

LIMA, Tatiana Cunha; SILVA, Thais Bruna Ferreira da. Intercorrências em preenchimentos estéticos: uma revisão sistemática da literatura. **ACiS**, São Paulo, v. 11, n. 6, p. 134-156, 30 nov. 2023. Disponível em: <https://revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ACIS/article/view/2967/1808>. Acesso em: 9 set. 2024.

LOTAIF, Silvana Carla Sipos. BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO EM COMBATE AOS SINAIS DO ENVELHECIMENTO FACIAL. **FACSETE**, São Paulo, p. 1-8, 12 ago. 2021. Disponível em: <https://faculdefacsete.edu.br/monografia/files/original/7f43bd08ccb8475dee2eee30221aa20b.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2024.

LUVIZUTO, Eloá; QUEIROZ, Thallita. **Arquitetura Facial**. 1. ed. Nova Odessa, SP: Napoleão - Quintessence, 2019. 511 p. ISBN 978-85-480-0036-2.

MACENA, Wagner Gonçalves; HERMANO, Lays Oliveira; COSTA, Tainah Cardoso. ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DECORRENTES DO ENVELHECIMENTO. **Revista Mosaicum**, [S. l.], p. 224-236, 1 abr. 2018. Disponível em: [https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/64992526/16\\_ALTERACOES\\_FISIOLOGICAS\\_DECORRENTES\\_DO\\_ENVELHECIMENTO\\_223\\_238-libre.pdf?1605915315=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DAlteracoes\\_fisiologicas\\_decorrentes\\_do\\_e.pdf&Expires=1723594284&Signature=NOYI05Rr1tsvX~dJs9zv-qWFniW9WIMrwnTRfN7pa1Fmc~9eGRknifrcvTH9Z-SmwpT8Xz3TJ-CfVKgFQoQqFM3ZwaB7YQo5r5Cy0fR~VBTNlojll2RvhbVCeukjMXa6-](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/64992526/16_ALTERACOES_FISIOLOGICAS_DECORRENTES_DO_ENVELHECIMENTO_223_238-libre.pdf?1605915315=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DAlteracoes_fisiologicas_decorrentes_do_e.pdf&Expires=1723594284&Signature=NOYI05Rr1tsvX~dJs9zv-qWFniW9WIMrwnTRfN7pa1Fmc~9eGRknifrcvTH9Z-SmwpT8Xz3TJ-CfVKgFQoQqFM3ZwaB7YQo5r5Cy0fR~VBTNlojll2RvhbVCeukjMXa6-)

7nSs3d5yERuApo3ygw40l6zdP1MtcI2C7QGSZq9KEqxxtEbLXMDAZBpuAl5xlylfXOmdZJqGLgt06itgIMBFfvBhrPDfFynnkgZNR5mSaW8W~VhWIRMLTGHe0Xb-luEuhtDWEjoibXCOBA2vMb0scR4B9G2vsvyA4I70~yzLdJuz0YpGsnrbM8Qb0lu48iITeiBZTE8L1SBXD3PLlypVQ\_\_&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA. Acesso em: 13 ago. 2024.

MAGANHIN LUQUETTI, C.; RODRIGO DANIEL ZANONI; CHRISTIANO MONTANO CORRÊA; CARLOS EDUARDO REAL FERNANDES; LETÍCIA MAYUMI GAYARDO ARAI; BIANCA LOPES BARROS; GABRIEL BRAVO CARNEIRO TATAGIBA; GEORGE MOREIRA DE VASCONCELOS FILHO; DÉBORA NERY DINIZ PESSANHA; MIRELE SIQUEIRA NUNES; LUCIANA LEVINHAL DA SILVA; CARLA CRISTINA MAGANHIN. Preenchimento de tecidos moles com injetáveis: visão geral clínica e suas aplicações. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 6, n. 8, p. 5019–5028, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n8p5019-5028. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/3218>. Acesso em: 9 set. 2024.

MONTANARI, Tatiana. Sistema Tegumentar: Funções. *In*: HISTOLOGIA: Texto, atlas e roteiro de aulas práticas. 3. ed. Porto Alegre, RS: Editora da UFMG, 2016. cap. 11, p. 169-174. ISBN 978-85-915646-3-7. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/livrodehisto/pdfs/livrodehisto.pdf>. Acesso em: 1 mai, 2024.

PAGNANO, Leonardo de Oliveira; BARALDI-ARTONI, Silvana Martinez; PACHECO, Maria Rita; DOS SANTOS, Ednair; OLIVEIRA, Daniela; LUI, Jeffrey Frederico. Morfometria de fibroblastos e fibrócitos durante o processo cicatricial na pele de coelhos da raça Nova Zelândia Branco tratados com calêndula. *Ciência Rural*, v. 38, n. 6, p. 1662–1666, set. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/kTGpC6QFGn6bWjhR6x8QdSq/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 24 jun, 2024.

PEREIRA, Priscilla; BASTOS, Ana Furtado. **Manual de Dicas Práticas de Bioestimuladores**: Perguntas mais frequentes Mitos e Verdades. 1. ed. Nova Odessa, SP: Napoleão - Quintessence, 2021. ISBN 978-65-88546-39-0.

PIRES, Aline Tavares. Bioestimulador de Colágeno. **FACSETE**, Uberlândia, MG, p. 1-20, 14 dez. 2022. Disponível em: <https://www.ciodonto.edu.br/monografia/files/original/fcb76901d32f945af659aa3c5df17689.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2024.

RABEH, Soraia Assad Nasbine; GONÇALVES, Marcia Beatriz Berzoti. Avaliação de feridas crônicas na assistência de enfermagem. **Material Complementar: Anatomia e Fisiologia da Pele**, [s. l.], 22 out. 2013. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/1.%20Anatomia%20e%20Fisiologia%20da%20Pele.pdf>. Acesso em: 1 maio 2024.

REIS, Clélia. Tudo sobre colágeno e elastina: o que são, seus benefícios e como estimular a produção na pele. **Bioage**, [S. l.], 9 nov. 2022. Disponível em: <https://blog.bioage.com.br/colageno-e-elastina/#dois>. Acesso em: 30 jul. 2024.

RIBAS, Thais Noable França; MOURA, Juliana Braga Facchinetti. Relatos de profissionais sobre intercorrências em tratamentos estéticos corporais. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 10, n. 16, p. e133101623507, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i16.23507. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23507>. Acesso em: 5 set. 2024.

RODRIGUES SALGADO BENEDITO, Mayara; SANTOS POZZI, Fernanda; OLIVEIRA BERNADINO DA SILVA, Larissa. SUBSTÂNCIAS CONSOLIDADAS PARA BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: FORMA DE AÇÃO, INDICAÇÃO E INTERCORRÊNCIA- REVISÃO LITERÁRIA. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 2675-6218**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. e414191, 2023. DOI: 10.47820/recima21.v4i1.4191. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/4191>. Acesso em: 09 set. 2024

SILVA, Tatiane Ferreira da; PENNA, Ana Lúcia Barretto. Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais. **Rev Inst Adolfo Lutz**, [s. l.], p. 530-539, 27 jun. 2012. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/de826448-c85f-4c33-8638-b0357702f35c/content>. Acesso em: 2 jul. 2024.

SILVÉRIO, Júlia; LOPES, Arthur. Histologia Interativa: **Tecido Conjuntivo**: Unifal. Minas Gerais, 1 maio 2023. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/tecido-conjuntivo/>. Acesso em: 24 jun. 2024.

TEIXEIRA, Raissa Teodoro; ANTUNES, Solange da Silva Oliveira; GOMES, Andressa de Oliveira. Principais intercorrências com injetáveis na estética e o impacto na vida do paciente: uma revisão integrativa. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], 2023. v. 12, n. 5, p. e20712541573, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i5.41573. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/41573>. Acesso em: 13 ago. 2024.

VIEIRA, Dayane Cristine; BENTO, Deise Beppler. **Uniasselvi**. [S. l.]: Uniasselvi, 2015. 185 p. ISBN 978-85-7830-873-5. Disponível em: <https://www.uniasselvi.com.br/extranet/layout/request/trilha/materiais/livro/livro.php?codigo=18813>. Acesso em: 9 maio 2024.