



DANIELE ALBUQUERQUE ARROYO VARGAS

**O USO DO ÁCIDO HIALURÔNICO COMO  
PREENCHEDOR E BIOESTIMULADOR EM TERAPIAS DE  
CORREÇÃO ESTÉTICA**

---

DANIELE ALBUQUERQUE ARROYO VARGAS

**O USO DO ÁCIDO HIALURÔNICO COMO  
PREENCHEDOR E BIOESTIMULADOR EM TERAPIAS DE  
CORREÇÃO ESTÉTICA**

Projeto apresentado a Instituição Anhanguera Uniderp, como requisito parcial para a obtenção do título de graduado em Biomedicina.

Orientadora: Paola Cavalin

DANIELE ALBUQUERQUE ARROYO VARGAS

**O USO DO ÁCIDO HIALURÔNICO COMO PREENCHEDOR E  
BIOESTIMULADOR EM TERAPIAS DE CORREÇÃO ESTÉTICA**

Projeto apresentado a Instituição Anhanguera Uniderp, como requisito parcial para a obtenção do título de graduado em Biomedicina.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof(a). Titulação Nome do Professor(a)

---

Prof(a). Titulação Nome do Professor(a)

---

Prof(a). Titulação Nome do Professor(a)

Campo Grande, 02 de março de 2021.

Dedico este trabalho ao meu marido e aos meus filhos, que me incentivaram e me apoiaram durante o decorrer do curso, inclusive na reta final, ao desenvolver este trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ter me concedido mais essa oportunidade e por ter me dado forças e fé nos momentos mais difíceis, que se mostraram verdadeiros desafios de carreira e de vida. Em especial, agradeço a orientadora Larissa Lugo, que me incentivou durante o curso, sendo minha professora de várias outras matérias no decorrer do curso, e que me proporcionou uma experiência e visão diferente de outras áreas do curso.

*“O essencial é estar bem consigo mesmo. Padrão de beleza é você se sentir bem e ter autoestima. E, se for para mudar, mude pela única pessoa que vale a pena: você.” Jô Soares*

VARGAS, Daniele A. Arroyo. **O uso do ácido hialurônico como preenchedor e bioestimulador em terapias de correção estética**, 2021. 42 fl. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Uniderp Anhanguera, Campo Grande-MS, 2021.

## RESUMO

Os preenchedores dérmicos são utilizados para corrigir e restaurar estruturas teciduais que oferecem sustentação a pele e contornos originais e/ou estéticos da face. O estudo apresenta dados históricos sobre a introdução de vários produtos na descoberta do uso de preenchedores com finalidade estética de correção de deformidades, e informações sobre a evolução das substâncias desenvolvidas com essa finalidade, sempre na busca de que apresentassem maior segurança, eficácia e compatibilidade. Explica brevemente o processo de envelhecimento cutâneo, classifica estruturalmente e detalha as reações químicas fundamentais que especificam o desenvolvimento do AH. E classifica os tipos de preenchedores de ácido hialurônico de acordo com a afinidade tecidual da pele, levando em consideração a aplicação, o subtipo do material e o objetivo estético. Mas, sobretudo, relata os efeitos da aplicação e também destaca a importância e o sucesso da descoberta do preenchedor ideal, considerado reversível, com alto índice de biocompatibilidade e baixo risco de rejeição e/ou reações adversas. Muito usado atualmente, o ácido hialurônico (AH), possui propriedades biocompatíveis, que permite um resultado seguro e confiável, podendo ser “desconstruído” em caso de erros na aplicação.

**Palavras-chave:** Preenchedor. Bioestimulador. Colágeno. Pele. Ácido hialurônico.

VARGAS, Daniele A. Arroyo. **The use of hyaluronic acid as a filler and biostimulator in aesthetic correction therapies**, 2021. 42 fl. Graduation Conclusion Work (Graduation in Biomedicine) – Uniderp Anhanguera University, Campo Grande-MS, 2021.

## **ABSTRACT**

Dermal fillers are used to correct and restore tissue structures that offer support to the skin and original and / or aesthetic contours of the face.. The study presents historical data on the introduction of various products in the discovery of the use of fillers for aesthetic purposes of correcting deformities, and information on the evolution of substances developed for this purpose, always in the search for them to present greater safety, efficacy and compatibility. It briefly explains the skin aging process, structurally classifies and details the fundamental chemical reactions that specify the development of HA. And it classifies the types of hyaluronic acid fillers according to the tissue affinity of the skin, taking into account the type of application, the subtype of the material and the aesthetic purpose. But, above all, it reports the effects of the application and also highlights the importance and success of the discovery of the ideal filler, considered reversible, with a high index of biocompatibility and low risk of rejection and / or adverse reactions. Currently widely used, hyaluronic acid (HA), has biocompatible properties, which allows a safe and reliable result, and can be “deconstructed” in case of errors in the application.

**Keywords:** Filler. Biostimulator. Collagen. Skin. Hyaluronic acid.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Características ideais.....	15
<b>Tabela 2</b> – Evolução dos preenchedores a base de colágeno.....	20

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AH	ÁCIDO HIALURÔNICO
CaHA	HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO
CMC	CARBOXIMETILCELULOSE
EAs	EVENTOS ADVERSOS
FDA	<i>FOOD AND DRUG ADMINISTRATION</i>
GRAS	<i>GENERALLY RECOGNIZED AS SAFE</i>
ISTB	INFORMATIVO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TOXINA BOTULÍNICA E IMPLANTES FACIAIS
PLC	POLICAPROLACTONA
PLLA	ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO
PMMA	POLIMETILMETACRILATO

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. TIPOS DE PREENCHEDORES E BIOESTIMULADORES FACIAIS.....	15
3. REJUVENESCIMENTO E INTERAÇÃO COM A PELE .....	27
4. APLICAÇÃO E INDICAÇÕES DE ACORDO COM TIPOS DE AH .....	34
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
REFERÊNCIAS.....	38

## 1. INTRODUÇÃO

Existem vários tipos de preenchedores faciais, que se diferenciam conforme sua estrutura química. Suas opções variam de acordo com sua composição, seu peso molecular e conforme suas ligações de hidrogênio (afinidade com a água), embora as opções de preenchedores com ácido hialurônico (AH) sejam considerados de mais alta eficácia clínica comprovada e maior segurança no uso injetável. O AH é reconhecido como um preenchedor dérmico temporário com grande sucesso de reposição de volume e alta capacidade de restabelecimento dos contornos faciais, devido a aspectos relacionados aos efeitos biológicos extremamente similares as estruturas originais da pele. Trata-se de um dissacarídeo glicosaminoglicano, que é composto por unidades alternadas do ácido D-glucorônico e N-acetil-D-glucosamina. O AH possui um pH fisiológico, que está presente como um sal de sódio, sendo parte da matriz extracelular dos muitos tecidos humanos, inclusive a pele. Além disso, ele também é um polímero solúvel que é rapidamente eliminado quando injetado na derme normal, sendo reabsorvido e excretado pelas vias naturais do organismo.

Com o passar do tempo a pele perde suas estruturas de composição através de um processo biológico natural, de forma complexa e contínua, sofrendo influências de fatores intrínsecos e extrínsecos. A simetria facial fica comprometida pela diminuição do seu contorno e harmonia visual, com conseqüente surgimento de rugas, sulcos e depressões (pitose facial). Principalmente por isso, cada vez mais, o aumento da expectativa de vida e a filosofia de valorização da longevidade tem atraído profissionais para a área de estética que promovam o bem-estar e a capacidade de se manter saudável, com a aparência jovial, retardando ao máximo intervenções cirúrgicas complexas e arriscadas. E os tratamentos alternativos que visam combater os efeitos do envelhecimento cutâneo acompanham essa tendência com o uso disseminado de substâncias biocompatíveis, desenvolvidas em laboratórios a partir de alta tecnologia sintetizante e produzidos em larga escala, para serem utilizados em procedimentos simples e rápidos, com alta eficácia e segurança, além de poucos efeitos colaterais.

O principal âmbito abordado no projeto retomou acerca dos possíveis resultados obtidos com determinados preenchedores disponíveis no mercado, desde o seu surgimento, e quais tipos de AH são mais indicados, levando em consideração

suas formulações químicas estruturais e o comportamento dessas substâncias em termos de afinidade fisiológica, segurança e durabilidade.

Quais são os possíveis efeitos esperados com determinados preenchedores e tipos de AH, de acordo com suas especificidades?

O presente estudo abordou os vários tipos de preenchedores faciais existentes no mercado desde a descoberta desse tipo de terapia, de forma experimental, registrando seus avanços, suas intercorrências e descoberta de alternativas, até chegar a um consenso sobre a substância ideal, que oferece menores riscos de reações adversas e maior segurança com eficácia, destacando de forma aprofundada o AH. Que, apesar de ser uma excelente opção para restaurar a estética facial e combater os sinais de envelhecimento cutâneo, o AH possui resultados temporários e codependentes de outros fatores. Assim, foi explanado sobre os tipos de ácido hialurônico existentes, e foi avaliado qual é a melhor indicação de cada composto em detrimento da finalidade estética, de acordo com suas especificidades químicas e estruturais (densidade, viscosidade, afinidade molecular), levando em consideração detalhes técnicos da aplicação, tais como os métodos de aplicação indicados para determinados tipos de AH, visando melhores resultados, tais como a compatibilidade e o prolongamento da duração do resultado do tratamento.

Outro objetivo do projeto foi destacar a importância sobre as especificações dos tipos de ácido hialurônico para indicação de suas aplicações, de forma discriminada, na determinação do tipo de preenchedor facial a ser aplicado afim de otimizar os resultados e duração do tratamento. Certos aspectos químicos e estruturais de extrema importância devem ser levados em consideração ao identificar o objetivo de cada aplicação.

Preenchedores faciais de AH são uma forma de terapia estética de prevenção e reposição em casos de perda de compartimentos de gordura faciais que servem como sustentação da fisionomia individual de cada pessoa. Através de técnicas consideradas pouco invasivas, o ácido hialurônico vem sendo empregado como uma alternativa sustentável a cirurgias plásticas complexas e arriscadas, sendo aplicado tanto com o intuito de dar volume e preencher, restaurando os contornos faciais, podendo também ser usado como bioestimulador através do estímulo tissular da síntese de colágeno e elastina, este último utilizado como substância ativa na

prevenção da perda de volume ou como potencializador de uma aplicação volumizadora.

O presente trabalho trata de uma pesquisa qualitativa e descritiva do tema preenchedores e bioestimuladores faciais, com estudo teórico e embasamento literário de autores considerados referência no assunto abordado e material de pesquisa com embasamento científico publicado nos últimos vinte anos, para manter um cronograma completo da história do surgimento e informação sobre evolução no tema abordado, já que este é considerado um tema com rápido e inúmeros avanços científicos na área. A metodologia de pesquisa foi desenvolvida com base em fontes literárias, artigos científicos, revisões literárias, sites de referência em pesquisa, trabalhos acadêmicos e revistas reconhecidas do meio científico que possuem conteúdo relacionado a revisão bibliográfica proposta.

As palavras-chave utilizadas no trabalho foram: preenchedores, ácido hialurônico (AH), pele, flacidez, volume.

## 2. TIPOS DE PREENCHEDORES E BIOESTIMULADORES FACIAIS

Os produtos para preenchimento devem possuir algumas características para ser usados com segurança, incluindo origem não-animal, biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixo risco de reação alérgica, não ser permanente e apresentar baixa incidência de efeitos colaterais, como edema, infecções, migração e reações tissulares (SILVA; CARDOSO, 2013).

A história do aumento de tecidos moles data de 1893, quando Neuber, primeiramente, tentou usar transferência de gordura autóloga para preenchimento tecidual. Ele utilizou blocos de gordura livre retirados dos braços para reconstruir defeitos faciais deprimidos (SANDOVAL; AYRES, 2018).

De acordo com Daher *et al.*, 2018, o preenchimento de partes moles é uma alternativa para pacientes que procuram rejuvenescimento facial com mínimo tempo de inatividade. Para pacientes jovens, essa talvez seja a modalidade ideal, enquanto para pacientes mais velhos, a combinação de preenchimento e cirurgia se mostre mais efetiva. Até hoje o preenchedor ideal não foi encontrado e não houve consenso sobre as formas ideais desse (Quadro 1).

**Quadro 1 – Características ideais do preenchedor**

<b>Não tóxico</b>	<b>Produz mudança natural e perceptível</b>
<b>Biocompatível</b>	<b>Tempo mínimo de inatividade.</b>
<b>Duradouro</b>	<b>Previsível.</b>
<b>Reversível</b>	<b>Funciona bem conforme o indivíduo envelhece.</b>
<b>Autólogo</b>	<b>Não perceptível ao toque.</b>
<b>Fácil de usar</b>	<b>Seguro.</b>

Fonte: DAHER (2018, p.170).

São muitos os tipos de preenchedores disponíveis no mercado. A história dos preenchedores começou no fim do século XIX, logo após a descoberta da seringa, por Alexander Wood, quando agentes químicos foram usados para aumento facial. Apesar da indicação do uso de agentes injetáveis ser direcionada para o aumento de tecido mole na correção de deformidades graves, acabaram sendo utilizados para finalidades cosméticas (SANDOVAL; AYRES, 2018).

Os produtos para preenchimento devem possuir algumas características para ser usados com segurança, incluindo origem não-animal, biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixo risco de reação alérgica, não ser permanente e apresentar baixa incidência de efeitos colaterais, como edema, infecções, migração e reações tissulares (SILVA;CARDOSO, 2013).

O uso inescrupuloso dos bioinjetáveis no passado, com sofrimento e deformidades graves por parte dos pacientes, levou a comunidade médica a desacreditar este método, o que contribuiu para o atraso para os avanços no campo da cirurgia cosmética (SANDOVAL; AYRES, 2018).

## 2.1 PARAFINA

O primeiro agente preenchedor injetável foi a parafina em 1.899, que, logo depois, foi rejeitada (1914) por apresentar complicações graves, como migração do material para outras regiões do corpo, embolização e formação de granuloma (SANDOVAL; AYRES, 2018).

A história do preenchimento facial se inicia em 1830, quando o químico alemão Karl Ludwig, em 1830, descobriu a parafina. Dispondo desse material, em 1899, Gersuny, um austríaco, fez o primeiro relato do uso da substância com finalidade estética, quando criou uma prótese testicular para um paciente que havia sido tratado com orquiectomia devido à tuberculose. Daí em diante a parafina passou a ser amplamente utilizada nas rinomodelações, até que em 1912 surgiu uma lista das complicações que o uso desse material poderia gerar, sendo então abandonado para fins cosméticos (DAHER *et al.*, 2019).

A parafina foi entusiasticamente utilizada pela comunidade médica em 1900 e tornou-se o tratamento de escolha para preenchimento nasal. Entretanto, em 1902, Eckstein, o qual utilizou parafina injetável em mais de 2 mil casos de deformidades palatal e facial, observou que ela podia embolizar para o pulmão e induzir a formação de tecido conjuntivo que, histologicamente, lembrava um lipoma inflamado (SANDOVAL; AYRES, 2018).

De acordo com Sandoval e Ayres (2018), em 1906, Heidingsfeld confirmou a primeira descrição histopatológica de parafina para descrever as reações inflamatórias crônica e tardia (reação granulomatosa de corpo estranho resultante da

injeção de parafina), traduzida histologicamente por uma reação granulomatosa com células gigantes circundando espaços cavernosos, dando ao tecido uma aparência de “queijo suíço”.

Em 1911, Kolle relatou sequelas associadas à injeção de parafina, que descreveu como inflamação, infecção, embolismo e placas amareladas cutâneas no local da injeção. As complicações tardias do uso da parafina começaram a surgir por volta de 1914 (Primeira Guerra Mundial), e seu uso, no mundo ocidental, abandonado pela comunidade médica (SANDOVAL; AYRES, 2018).

## 2.2 GORDURA AUTÓLOGA

O enxerto de tecido adiposo foi inicialmente desenvolvido no final do século XIX para reconstruções faciais (DAHER *et al.*, 2019). Neuber foi o primeiro a usar a gordura autóloga como um agente de aumento de tecido em 1893. Ele utilizou blocos de gordura livre coletados a partir dos braços para reconstrução de defeitos faciais (SANDOVAL; AYRES, 2018).

Porém, esse método só se tornou popular em 1982, após Illouz descrever o uso de cânulas para aspiração à vácuo e a enxertia do produto aspirado. Várias técnicas já foram propostas desde então e essa modalidade de enxertia continua sendo amplamente estudada e utilizada pelos cirurgiões plásticos nos preenchimentos faciais e em outras áreas do corpo (DAHER *et al.*, 2019).

Em 1950, Peer publicou uma série de experimentos usando enxerto de gordura livre, nos quais 50% da gordura permaneceram viáveis até 1 ano. Contudo, a perda total do volume do enxerto transplantado de gordura levou muitos a questionarem sua eficácia. Além disso, durante esse período, silicone e parafina eram agentes populares para aumento de tecido (SANDOVAL; AYRES, 2018).

Gormley e Eremia (1990), usaram determinação volumétrica para estudar a longevidade da injeção de gordura e notaram resultados inconsistentes, com somente 44% dos pacientes mantendo 30% da correção por 1 ano. Contudo, ocorreu um bom resultado em 6 meses.

Relatos de Fischer e Fischer (2002), descrevem a fase moderna de transplante de gordura, como iniciada no fim de 1970, quando houve a extração de gordura com cellusuctiotome.

Por meio do trabalho de numerosos cirurgiões plásticos e dermatologistas, um consenso pareceu ter ocorrido: coxas, nádegas e abdome seriam regiões ideais para coleta de adipócitos, e essa gordura aspirada injetada através de microcânulas poderia ser utilizada para corrigir defeitos com bons resultados. Assim, foi mencionado que muitas técnicas diferentes foram implementadas para coleta e transferência de gordura, com resultados e longevidade imprevisíveis (SANDOVAL; AYRES, 2018).

### 2.3 POLIMETILMETACRILATO (PMMA)

O polimetilmetacrilato (PMMA) é um polímero utilizado como preenchedor com apresentação na forma de microesferas sintéticas com diâmetro entre 40 e 60 µm veiculadas em um meio de suspensão que pode ser colágeno, aprotéico ou cristalóide. Conforme o veículo utilizado, têm-se as diversas apresentações comerciais, respectivamente Artecoll®, Metacrill® e PMMA®. As apresentações comerciais podem ser de 2%, 10% e 30%, conforme a concentração de PMMA. O produto é de caráter permanente, havendo apenas a absorção do veículo. É empregado no preenchimento de sulcos, de rugas profundas, de cicatrizes, de defeitos dérmicos, de tecidos moles e ósseos (BADIN, 2005).

Segundo Sandoval e Ayres (2018), o ácido acrílico e seus derivados já eram bem conhecidos por volta de 1890, mas somente em 1901 foram disponibilizados polímeros de ácido acrílico na forma sólida e transparente.

Estudos clínicos constataram que uma solução de 20% de metacrilato com partículas regulares, de 40 micras, era o suficiente para estimular 80% de tecido do próprio paciente. Este é um tecido conjuntivo rico em colágeno que promove não apenas volume, mas uma melhoria na qualidade da pele, diferentemente de outras substâncias preenchedoras, como o ácido hialurônico, que promovemos um aumento volumétrico, mas sem estímulo tecidual significativo (HANEKE, 2004).

Em relação ao uso do PMMA como preenchedor facial, independentemente da quantidade aplicada, podem ocorrer reações inflamatórias crônicas, dor crônica, infecções, formação de nódulos, enrijecimento da região, rejeição do organismo e até necrose do tecido. Mas o risco aumenta conforme a quantidade aplicada, por isso, o volume usado deve seguir o bom senso do médico especialista. Quando aplicado em grandes volumes, também, o PMMA pode se espalhar para outras regiões do corpo.

Ainda existe o aspecto de que o produto é injetado em camadas profundas da pele e sua remoção total é muito difícil e complicada, o que o torna um implante definitivo (JUNKINS; HOPKINS, 2015).

## 2.4 SILICONE

Na década de 40, no Japão, o silicone líquido injetável foi utilizado para o aumento mamário. Esse produto ganhou destaque após ser introduzido nos EUA na década de 60, porém nos anos seguintes surgiram relatos de complicações e sequelas do uso de silicone líquido, sendo o uso para fins cosmético condenado pela FDA em 1979 (DAHER *et al.*, 2019).

As injeções de silicone líquido para melhora dos contornos corporais foram utilizadas em vários países, como Japão, Alemanha e Suíça. Assim, foi mencionado que essa prática disseminou-se rapidamente em procedimentos de aumento das mamas nos EUA (Califórnia, Texas e Nevada), sendo utilizada, em particular, no tratamento das show girls de Las Vegas (SANDOVAL; AYRES, 2018).

Anos depois, observou-se que o silicone injetado migrava e fistulizava, e algumas pacientes com complicações graves requereram a mastectomia. Por causa das complicações decorrentes da injeção de silicone encontradas nas dançarinas de Las Vegas, Nevada foi o primeiro estado a proibir o uso de silicone injetável, em 1964. De acordo com Sandoval e Ayres (2018), “[...]Weiner adotou o termo “siliconoma” para descrever o granuloma de tecido mole que se desenvolveu a partir do silicone injetado”.

Assim, Sandoval e Ayres (2018), relatam que o silicone foi reconhecido pela FDA como um novo medicamento em 1965. A partir disso, bons e maus resultados foram relatados. Esses resultados estavam intimamente relacionados com técnicas, materiais e volumes.

## 2.5 COLÁGENO

Daher *et al.* (2019), relata que experimentos clínicos com colágeno bovino ocorreram entre os anos de 1977-1978, no intuito de tratar as rugas relacionadas ao

envelhecimento. Após 6 anos de pesquisa, a substância foi aprovada pela FDA para fins estéticos com o nome de Zyderm.

Sandoval e Ayres (2018), descrevem como um dos avanços mais significativos no aumento de tecidos moles foi a introdução do colágeno bovino. E registram que, em 1981, o Zyderm® 1 tornou-se o primeiro agente xenogênico aprovado pela FDA para aumento de tecidos moles para uso cosmético. Em seguida, duas formulações adicionais de colágeno bovino, o Zyderm® 2 e o Zyplast®, receberam aprovação da FDA em 1985. Por isso, as características do Zyderm® como preenchedor o tornaram um produto de escolha para tratamento de rugas finas.

Daher *et al.* (2019), explicam que apesar desse material, na década de 80, ter se tornado o padrão ao qual todos os outros injetáveis foram comparados, ainda assim não era o produto ideal, pois apresentava inconvenientes, além da sua curta duração, assim como todos os materiais biológicos derivados de fontes orgânicas, podendo levar à sensibilização a proteínas estranhas de animais ou humanas, transmissão de doenças e imunogenicidade.

Daher *et al.* (2019) acrescentam ainda que, durante os anos seguintes, houve uma evolução dos materiais de colágeno (Quadro 2).

**Quadro 2.** Evolução dos preenchedores a base de colágeno.

<b>Preenchimento biológico a base de colágeno</b>	
<b>Zyderm(1981)/Zyplast (1985)</b>	<b>Colágeno (bovino)</b>
<b>Dermalogen (1998)</b>	<b>Matriz de colágeno humano</b>
<b>Surgisis (1998)</b>	<b>Matriz de colágeno suíno</b>
<b>CosmoDerm/CosmoPlast (2003)</b>	<b>Colágeno (humano)</b>

Fonte: DAHER (2018, p.171).

## 2.6 ÁCIDO HIALURÔNICO

O ácido hialurônico é uma substância absorvível, utilizada desde 1996 em alguns países da Europa, e aprovada pelo FDA apenas para uso em tratamento cosmético em dezembro de 2003 (FDA, 2003).

De acordo com Daher *et al.* (2019), desde a aprovação da FDA em 2003, o AH se tornou o preenchimento mais utilizado no mundo devido às suas propriedades, como biocompatibilidade e reversibilidade. Segundo a Sociedade Americana de Cirurgia Plástica, em 2014, o preenchimento de tecido moles aumentou 253% quando

em relação ao ano de 2000, sendo que o AH responde por 78,3% de todos os preenchimentos injetáveis.

O AH, também conhecido como hialuronato ou hialuronan, é um componente essencial da matriz extracelular e exerce muitos papéis importantes na formação e reparo dos tecidos (LAURENT; FRASER, 1992). Assim, são similares a um polissacarídeo que contém de 200 até 100 mil unidades repetidas de dissacarídeos (SANDOVAL; AYRES, 2018).

Segundo Costa (2013), existem diversas marcas desses tipos de preenchedores no mercado, que diferem entre si em vários aspectos: pureza da matéria-prima, processo de fabricação, concentração de AH, presença e grau de reticulação e capacidade de oferecer volume e resistência à degradação (enzimas e radicais livres). Tais aspectos podem desempenhar importante papel no comportamento desses materiais durante e após a injeção.

A evolução histórica do uso de AH como implante cutâneo está totalmente relacionada com a capacidade técnica das industriais em produzir um AH que pudesse garantir o preenchimento das rugas por um tempo aceitável, sem, contudo, deixar de ser biocompatível (SANDOVAL; AYRES, 2018).

R. Filho (2004), relata que por ser um componente natural de várias células do corpo humano – mais especificamente, daquelas que estão associadas à síntese de colágeno, responsável pela elasticidade e sustentação da pele, o ácido hialurônico é considerado uma substância orgânica e, portanto, muito seguro quando aplicado em procedimentos estéticos e odontológicos.

O advento dos implantes cutâneos foi concretizada a partir da estabilização do produto, que passou a garantir a produção de um gel viscoso com capacidade de preenchimento, com duas técnicas que foram desenvolvidas para sua fabricação, a fermentação bacteriana (biotecnologia) e a extração da crista de galo (origem animal) (SANDOVAL; AYRES, 2018).

De acordo com Sandoval e Ayres (2018), o preenchedor de origem animal (Hylaform) forneceu excelentes resultados cosméticos, entretanto, observou-se durabilidade menor, comparada a dos preenchedores originários de fermentação bacteriana (Restylane, Juvederme, Captique, Elevess). Atualmente, o tipo mais comumente utilizado no mercado é o AH de origem não animal (biotecnologia), que é

obtido pela cultura de bactéria não patogênica (*Streptococcus equi* ou *S. zooepidermus*), que apresenta menor risco de hipersensibilidade.

Atualmente, existem diversas marcas de AH disponíveis no mercado que diferem entre si em vários aspectos como concentração de AH, processo de reticulação (*cross-linking*), capacidade de oferecer volume, resistência a degradação (enzimas e radicais livres), podendo oferecer diferentes resultados (SANDOVAL; AYRES, 2018).

Segundo Costa *et al.* (2013), os preenchedores à base de AH podem ser classificados em: com reticulação (crosslink), quando contêm substâncias geradoras de ligações intermoleculares que aumentam a estabilidade e durabilidade clínica do implante; e sem crosslink, ou seja, sem essas substâncias estabilizadoras.

Existem dois tipos de AH reticulados com características distintas: mono e bifásicos. Os monofásicos constituem mistura homogênea de AH de alto e baixo peso molecular, são fáceis de injetar e se classificam em monodensificados (mistura de AHs e reticulação em única etapa) ou polidensificados (AH reticulado com acréscimo de reticulação em segunda etapa). Os bifásicos são heterogêneos porque têm partículas de AH reticulado dispersas em veículo (AH não reticulado) que atuam como lubrificante, permitindo que a suspensão passe através de uma agulha fina (COSTA *et al.*, 2013).

A estrutura físico-química de um preenchedor e suas propriedades reológicas são relevantes porque podem ajudar a determinar como essas substâncias se comportam durante e após suas respectivas aplicações. Duas importantes propriedades reológicas que podem ser quantificadas são: viscosidade complexa (\*) e módulo elástico ( $G'$ ) (COSTA *et al.*, 2013).

## 2.7 ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO - PLLA

Derivado da fermentação da dextrose do milho, o ácido poli-L-láctico é uma molécula pesada (140k Dalton), cristalina, com 2  $\mu\text{m}$  a 50  $\mu\text{m}$  de diâmetro, que, sob hidrólise tecidual não-enzimática, se degrada a monômeros de ácido láctico. Esses monômeros de ácido láctico são fagocitados por macrófagos e degradados a glucose e gás carbônico, este último eliminado por via respiratória (SILVA; CARDOSO, 2013).

O PLLA representa uma nova família de preenchedores fibroplásticos cujo “efeito de volume” depende da resposta do receptor (SANDOVAL; AYRES, 2018). O produto é composto de partículas de ácido poli-L-lác-tico, carboximetilcelulose sódica e manitol apirogênico (SILVA; CARDOSO, 2013).

Sandoval e Ayres (apud LOWE, 2018, p. 71) afirmam [...] que o ácido poli-L-láctico (PLLA) injetável era comercializado na Europa como Newfill® e foi associado a uma série de efeitos colaterais, especialmente pápulas e nódulos subcutâneos. Isso ocorria, provavelmente, como resultado de diluição muito concentrada, grande volume de injeção, áreas inadequadas para injeção e injeções demasiado superficiais.

Segundo Silva e Cardoso (2013), polímeros de ácido láctico têm sido usados há mais de 30 anos, em diferentes áreas médicas, tais como fios de sutura reabsorvíveis, implantes intraósseos, pinos, placas e parafusos em cirurgias reconstrutivas. O ácido poli-L-láctico é um estimulador de neocolagênese, com resultados que perduram por cerca de 2 anos, tempo bem superior ao de sua degradação tecidual (9 meses), a qual ocorre, principalmente, sob a forma carbônica expiratória.

O ácido poli-L-láctico (Sculptra®) foi o primeiro preenchedor a ser aprovado pela FDA em 2004 para o tratamento da lipodistrofia facial associada ao uso dos antirretrovirais. A decisão da FDA baseou-se em 4 estudos que documentaram a segurança e a eficácia do produto em 278 pacientes com lipoatrofia facial. Em 2009, o produto recebeu aprovação também para uso cosmético (SANDOVAL; AYRES, 2018).

Quando o ácido poli-L-láctico é usado para reparo do volume tecidual, o real mecanismo de neocolagênese não está elucidado; acredita-se, porém, que esse processo está relacionado à resposta do hospedeiro e à degradação gradual do material. Possui caráter biocompatível e biodegradável, e, além disso, teste alérgico não se faz necessário (SILVA; CARDOSO, 2013).

## 2.8 HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO

Os enchimentos podem ser divididos em produtos biodegradáveis (como ácido hialurônico), estimuladores de colágeno biodegradáveis (como hidroxapatita de cálcio

[CaHA], ácido poli-l-láctico (PLLA) e policaprolactona [PCL]) (Hof News, SBTI Informativo da Sociedade Brasileira de Toxina Botulínica e Implantes Faciais, 2016).

Desde 1929, mais de 500 utilizações médicas distintas desta substância foram pesquisadas e desenvolvidas. A hidroxiapatita de cálcio (CaHa) é utilizada há mais de 30 anos em várias especialidades médicas, como cirurgia plástica, urologia, uropediatria, otorrinolaringologia, ortopedia, odontologia, entre outras (SANDOVAL; AYRES, 2018).

Os Bioestimuladores de colágeno, vem com o propósito de restaurar as estruturas da face em várias camadas, tornando um ambiente favorável para o nosso próprio organismo produzir colágeno e melhorar toda a espessura de sua camada dérmica, através de uma intensa produção de colágeno que acontece pelos nossos fibroblastos, dando melhores contornos faciais (lifting facial), volumizando e suavizando os sinais das marcas de expressão ou ptose do tecido cutâneo (Hof News, SBTI Informativo da Sociedade Brasileira de Toxina Botulínica e Implantes Faciais, 2016).

De acordo com Santos *et al.* (2018), os fosfatos de cálcio apresentam em geral o cálcio (Ca), o fósforo (P) e o oxigênio (O) como átomos que constituem a sua fórmula molecular mínima. Os diversos fosfatos de cálcio existentes diferenciam-se pela razão entre os átomos de cálcio e fósforo em sua molécula.

Os preenchedores com hidroxiapatita de cálcio também apresentam em sua formulação celulose, glicerina e solução salina. Uma vez injetado no organismo, todas essas substâncias serão rapidamente absorvidas, permanecendo somente as partículas que serão degradadas mais lentamente (em aproximadamente 10 a 14 meses). Ao ser degradada, a partícula estimula a formação de novo colágeno localmente, o que justifica o efeito total de 18 a 24 meses. Desse modo, esse tipo de preenchedor promete maior duração de efeito por meio do estímulo à formação de novo colágeno (MONTEIRO; PARADA, 2010).

De acordo com o SBTI- Informativo da Sociedade Brasileira de Toxina Botulínica e Implantes Faciais (2016), existe disponível no mercado quatro produtos bioestimuladores e biodegradáveis: Ellansé (Policaprolactona), Sculptra (Ácido Poli-L-Láctico), Diamond (Hidroxiapatita de cálcio), Radiesse (Hidroxiapatita de cálcio). Sendo que, todos esses produtos disponíveis no mercado brasileiro possuem o perfil

de estimular nossas próprias células a produzirem um colágeno mais maduro, efetivo e duradouro.

Radiesse® é a marca mais conhecida e aprovada pelo FDA para uso cosmético e terapêutico (em pacientes HIV) desde 2006. A aprovação cosmética pelo FDA (tratamento de sulcos nasolabiais moderado-grave) indica duração de seis meses, sendo que todos os dados de maior duração de efeito são obtidos em pacientes HIV (MONTEIRO; PARADA, 2010)

As apatitas e alguns materiais relacionados a fosfatos de cálcio têm despertado interesse de pesquisadores nas mais diversas áreas dos campos de pesquisa, que se unem como público interessado nesta temática. O fato que os motiva baseia-se na compatibilidade e similaridade química existente entre os minerais (fosfatos de cálcio e apatitas) com diversas partes do corpo humano, como tecidos ósseos e tecidos dentários (SANTOS *et al.*, 2016).

Por ser um componente dos ossos e dentes, é um material radiopaco (pode aparecer na imagem do exame de raios X ou na tomografia computadorizada), duro e pesado que não deve ser injetado superficialmente e também não é recomendado para o tratamento dos lábios. Sua aplicação só deve ser realizada sob a derme e subcutâneo, ou seja, profundo. Isso porque, se injetado superficialmente, pode ficar visível na pele pelo aparecimento de nódulos brancos, que nada mais são do que um acúmulo do próprio material (MONTEIRO; PARADA, 2010)

A hidroxiapatita de cálcio é material composto de microesferas, de 25 a 45 milímetros de diâmetro suspensas em gel aquoso de glicerina e carboximetilcelulose de sódio. Após período de várias semanas na pele, o gel aquoso é substituído por fibroblastos e matriz extracelular, permanecendo as microesferas de CaHA no local para fornecer suporte mecânico (HAMMERSCHMIDT, 2010).

Entretanto, Oliveira *et al.* (2017), em seu estudo Correção do envelhecimento volumétrico de mãos: estudo comparativo entre preenchimento com hidroxiapatita de cálcio e ácido hialurônico, concluiu que o tempo de duração da hidroxiapatita de cálcio e do ácido hialurônico é proporcional ao volume injetado, e que o ácido hialurônico é mais seguro para o tratamento dessa irregularidade cosmética, tanto pela possibilidade da ocorrência de episódios adversos agudos como pela reversão de resultados insatisfatórios.

## 2.9 POLICAPROLACTONA - PLC

O PLC é um polímero sintético biocompatível e biodegradável que possui alta resistência mecânica e baixo custo de produção. O processo de degradação do PCL em um corpo vivo é lento e envolve hidrólise (DOROSZ; DOMINIAK, 2018).

A policaprolactona foi introduzida no mercado europeu em 2009 para procedimentos de implante facial, representando uma nova classe, os bioestimuladores, com microesferas lisas, para que se obtenha uma ótima biocompatibilidade. Esses preenchedores contêm 30% de esferas sintéticas de policaprolactona suspensas em 70% de gel carreador de carboximetilcelulose aquosa, tendo sido demonstrada sua segurança e eficácia em vários artigos descritos na literatura. Espera-se que atuem não apenas como volumizadores imediatos, mas também como estimuladores de novo colágeno-neocolagênese (SANDOVAL; AYRES, 2018).

Ele atua por neocolagênese estimulante, o que proporciona um efeito estético com duração de 1 – 4 anos. O produto é composto de policaprolactona em 30% e carboximetilcelulose (CMC) em 70%. PCL e CMC são amplamente usadas em suturas bioabsorvíveis, implantes, especialmente em cirurgia maxilo-facial (SKRZYPEK, 2018).

De acordo com Mello *et al.* (2017), as microesferas de PCL não são fagocitadas devido ao seu tamanho e características de superfície. Em vez disso, as microesferas PCL totalmente lisas e esféricas usam a resposta natural do corpo para estimular a neocolagênese e substituir o volume do veículo CMC reabsorvido pela deposição de colágeno recém-formado ao redor das microesferas.

Distribuído em mais de 80 países pelo mundo, foi aprovado no Brasil em janeiro de 2018, com lançamento no primeiro semestre deste ano. Apresenta-se comercialmente como Ellansé®, desenvolvido por e comercializado pela Sinclair Pharma Brasil. Possui 4 apresentações: Ellansé-S, Ellansé-M, Ellansé-L e Ellansé-E. Elas possuem diferentes tamanhos de cadeias de polímeros, conferindo uma durabilidade de 1, 2, 3 e 4 anos, respectivamente (SANDOVAL; AYRES, 2018).

### 3. REJUVENESCIMENTO E INTERAÇÃO COM A PELE

O envelhecimento cutâneo é um processo degenerativo e insidioso que inevitavelmente atinge todos os seres humanos e é induzido por múltiplos fatores, incluindo genéticos e ambientais (MAKRANTONAKI & ZOUBOULIS, 2007).

Na biomedicina estética, são vários os recursos que podem ser utilizados com o objetivo de promover o rejuvenescimento na área da face. Sendo o uso de preenchedores dérmicos, o método mais satisfatório em termos de resultados visíveis rapidamente e segurança, no qual o AH é o produto mais recorrente no mercado mundial atual, tanto pelo reduzido risco de EAs (eventos adversos), como pela sua alta biocompatibilidade, que pode ser explicada pela sua interação química com o tecido.

O ácido hialurônico (AH), composto que atua na hidratação e manutenção da estrutura tecidual, também sofre alteração de volume com o passar do tempo. Na derme, o AH permanece intrinsecamente estável com a idade, no entanto, na região epidérmica diminui acentuadamente (ELSNER; MAIBACH, 2005).

Os preenchedores são substâncias biocompatíveis injetadas na pele com objetivo de corrigir disfunções estéticas (ALSTER; WEST, 2000). É possível aplicar o AH para correção de sulcos infraorbitais conhecidos como olheiras, sulco nasogeniano (“bigode chinês”), aumento e contorno de volume labial, projeção de queixo, contorno mandibular, eliminação de rugas faciais, correção nasal e aumento do zigomático, entre outras aplicações (ERAZO et al, 2009).

#### 3.1 O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E A PERDA DE VOLUME

A perda de volume resultante do remodelamento ósseo, da perda e do reposicionamento da gordura facial é considerada componente fundamental no envelhecimento facial. Com essas alterações, as convexidades típicas de uma aparência jovem tendem a ficar achatadas e côncavas, levando ao aparecimento de áreas de sombras no rosto (SANDOVAL; AYRES, 2018).

Com o envelhecimento cronológico cutâneo, ocorre a modificação do material genético por meio de enzimas, alterações proteicas e a proliferação celular decresce.

Conseqüentemente, o tecido perde a elasticidade, a capacidade de regular as trocas aquosas e a replicação do tecido se torna menos eficiente. Oxidações químicas e enzimáticas envolvendo a formação de radicais livres (RL) aceleram esse fenômeno de envelhecimento (HIRATA *et al.*, 2004).

Outro fator que contribui para o envelhecimento facial é a atividade cinética dos músculos da mímica ao longo da vida, que produzem as rugas dinâmicas. Por isso, o rejuvenescimento facial não pode ser feito simplesmente apagando-se as manchas, ou somente realizando o estiramento cirúrgico da pele, mas deve ser realizado, considerando-se as modificações de todas as estruturas que formam a cabeça. As ações devem englobar o relaxamento muscular e a reposição de volume para a restauração do contorno facial (SANDOVAL; AYRES, 2018).

Com o envelhecimento surgem rugas dinâmicas e estáticas na face. As rugas dinâmicas são resultado de contração muscular. As rugas estáticas, por sua vez, aparecem quando o rosto está em repouso, surgindo quando a pele perde elastina, colágeno e ácido hialurônico, o que geralmente ocorre no processo de envelhecimento (SILVA; CARDOSO, 2013).

Segundo Ferreira e Cardoso (2013), as rugas faciais são derivadas principalmente da perda de volume decorrente de lipoatrofia e alteração da distribuição gordurosa.

O esqueleto é uma estrutura dinâmica e em constante modificação, e essas modificações influenciam diretamente no envelhecimento facial. O crânio se torna mais fino com a idade, causando excesso de tecido facial subjacente (SANDOVAL; AYRES, 2018).

Os principais sinais do envelhecimento são as rugas, hiperpigmentações, pele seca, perda de luminosidade e ptose tissular (BUCHLI, 2002). Esses sinais são conseqüências do processo fisiológico de declínio das funções do tecido conjuntivo, no qual o colágeno vai tornando-se mais rígido, com uma porcentagem perdida anualmente e uma diminuição no número de ancoragem de fibrilas; as fibras elásticas perdem força pela diminuição da elasticidade; há uma diminuição das glicosaminoglicanas, associada a uma redução da água, que por sua vez, diminui a adesão, migração, desenvolvimento e diferenciação celular (SADICK, 2002).

Estudos em cadáveres mostraram que a gordura facial é compartimentalizada em áreas bem delimitadas. Existe grande quantidade de gordura nas regiões temporal

e pré-auricular. A perda dessa gordura é seguida por uma série de alterações no contorno facial, como um efeito em cascata que leva a pseudoptose dos dois terços inferiores do rosto (SANDOVAL; AYRES, 2018).

Segundo Rohrich *et al.* (2008), a pseudoptose do rosto ocorre porque temos diminuição de volume de grande quantidade de gordura de um determinado compartimento, deixando excesso de pele sem sustentação, o que gera a ilusão de que o sulco nasolabial esteja mais proeminente.

### 3.2 INTERAÇÃO QUÍMICA DO AH

O AH é um polímero altamente hidrofílico com um grupo carboxílico por unidade de ácido glicurônico, o que lhe confere caráter polianiónico em pH fisiológico (pH 7). *In vivo*, todos os grupos carboxílicos do ácido D-glicurônico e da N-acetilglicosamina estão completamente ionizados, tornando a molécula de AH altamente polar e, conseqüentemente, altamente solúvel em água. Na presença de água, as cadeias de AH podem expandir em volume até 1000 vezes e formar matrizes imensamente hidratadas. (ROMAGNOLI; BELMONTESI, 2008; LAURENT; FRASER, 1992).

As aplicações na área cosmética utilizam a alta capacidade de absorção de água do AH, para a elaboração de hidratantes e de produtos para rejuvenescimento da pele (LOWE *et al.*, 2001). No segmento de barreira anti-adesão ou viscosseparação, o AH na forma de membranas ou de hidrogéis é usado principalmente em cirurgias abdominais e pélvicas, (HOLMSTRÖM; RICICI, 1967).

Atualmente, o mercado internacional apresenta uma grande variedade de preenchedores injetáveis incluindo produtos sintéticos e produtos derivados de substâncias naturais ou extraídos de células humanas ou animais (BERGERET; GALLEY, 2004).

Uma variedade de preenchedores dérmicos a base de AH estão disponíveis no mercado mundial, principalmente nos Estados Unidos e na Europa. Esses produtos apresentam diferentes concentrações de AH, viscosidade, tamanhos de partículas e aditivos (MONHEIT; COLEMAN, 2006).

Soluções de AH tem pronunciadas propriedades viscoelásticas e seu comportamento não ideal tem sido fonte de muito interesse e especulação. Em solução aquosa, o comportamento do AH passa de Newtoniano para não-Newtoniano

com o aumento da massa molar, da concentração ou da taxa de cisalhamento. Além disso, os aumentos de massa molar e de concentração de AH aumentam a viscoelasticidade da solução. Esta, por sua vez, é dependente do pH e é afetada pela força iônica do meio. O pKa dos grupos carboxílicos dos resíduos de ácido D-glicurônico encontra-se entre 3 e 4, dependendo das condições iônicas. Variações no pH afetam a extensão da ionização da cadeia de AH e essas variações conseqüentemente alteram as interações intermoleculares e intramoleculares e conseqüentemente suas propriedades reológicas (BROWN; JONES, 2005).

Devido a suas propriedades físicas, o AH tem funções no preenchimento de espaços, na lubrificação, na absorção de choque e na exclusão de proteínas. Além disso, suas propriedades bioquímicas incluem a modulação da inflamação das células, a interação com os proteoglicanos da matriz extracelular e a captura de radicais livres (MONHEIT; COLEMAN, 2006).

Como a associação do AH de origem animal a antígenos limita as suas aplicações na área médica, a produção deste polímero por processos fermentativos com microrganismos do gênero *Streptococcus* vem sendo estudada e proposta como opção aos processos convencionais de extração (PIRES, 2009).

Os produtos baseados em AH oferecem uma significativa vantagem em relação ao colágeno bovino, pois podem ser utilizados na pele sem testes preliminares de sensibilidade (GARG; HALES, 2004).

Embora os tecidos animais, tais como os de crista de galo, ainda sejam utilizados na produção de materiais empregados clinicamente, e sejam aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*); várias toneladas/ano de AH excretado por microrganismos de certas linhagens atenuadas (*Streptococcus zooepidemicus*, *S. equi*, etc.) são comercializados por diversas companhias. Os produtos de AH obtidos por fermentação bacteriana encontram demanda devido principalmente a sua massa molar (vários MDa). Entretanto, o risco de mutação da linhagem bacteriana e a possibilidade de co-produção de várias toxinas, de pirogênicos e de imunogênicos, dificultam uma aplicação mais ampla do AH obtido desta fonte na área médica. Esta é também a razão pela qual, as amostras de AH originadas de cristas de galo ainda são frequentemente preferidas nos tratamentos de humanos, principalmente em casos em que o produto de AH é aplicado por meio de injeções, isto é, nos olhos e nas articulações. Mesmo assim, esta ainda não é a fonte ideal de AH para aplicação

médica uma vez que os produtos obtidos de crista de galo podem ser alergênicos a pessoas que tenham alergia a produtos originados de aves (KOGAN *et al.*, 2007).

Injeções de preenchedores dérmicos de AH podem provocar algumas reações inflamatórias. Estas reações podem variar em intensidade e duração de acordo com os produtos usados, técnicas de injeção e resposta individual do paciente. As reações podem ocorrer devido a diversas razões incluindo reação da pele ao produto utilizado para a desinfecção aplicado antes da injeção, reações a agulha utilizada, técnicas não ideais de injeção ou a presença de proteínas residuais não removidas durante os processos de purificação do AH (JUDODIHARDJO; DYKES, 2008).

Segundo Kogan (2007), uma fonte promissora de AH é a linhagem bacteriana geneticamente modificada, *Bacillus subtilis*, que é capaz de produzir AH de massa molecular em torno de 105 Da. Além disso, esta linhagem tem a vantagem de ser facilmente cultivável em larga escala e de não produzir exo- e endotoxinas. Vários produtos manufaturados deste microorganismo já receberam a designação de segurança GRAS (generally recognized as safe). Outra vantagem é que estes microorganismos não produzem hialuronidase a qual pode degradar o AH sintetizado (KOGAN *et al.*, 2007).

As características físicas tais como dureza do gel, tamanho de partícula, concentração de AH e capacidade de intumescimento determinam o comportamento individual de cada produto e suas aplicações clínicas para o aumento de tecidos “*soft*” (MONHEIT; COLEMAN, 2006).

A segurança dos produtos que visa obter produtos puros, não tóxicos e biocompatíveis está baseada principalmente nos processos de lavagem desses géis e, portanto, na retirada de resíduos de agentes reticulantes. A pureza do AH após extração bacteriana também é um ponto chave na preparação dos géis utilizados como preenchimento dérmico (ROMAGNOLI; BELMONTESI, 2008).

O ácido hialurônico usado para aplicações médicas deve em todos os casos ter um elevado grau de pureza e apresentar a faixa de massa molar mais adequada para a aplicação desejada (OGRODOWSKI, 2006).

A alta massa molar e as propriedades reológicas e viscoelásticas do AH fazem com que ele tenha um importante papel fisiológico nos organismos vivos e seja, portanto um biomaterial atrativo para várias aplicações médicas (KOGAN *et al.*, 2007).

Atualmente, os produtos de AH estabilizados ou reticulados são os preenchedores dérmicos mais utilizados. Desde sua primeira comercialização em 1996, muitas moléculas tem sido exploradas. Elas diferem principalmente pelos processos de reticulação ou de estabilização e pela massa molar média do AH utilizado que pode variar entre 0,5 a 6 MDa (ROMAGNOLI; BELMONTESI, 2008; KABLIK *et al.*, 2009).

A reticulação do AH fornece moléculas maiores e mais estáveis, com biocompatibilidade similar a do AH não modificado. O polímero pode ser reticulado através de ligações covalentes irreversíveis (reticulação química), ou através da formação de várias ligações iônicas reversíveis (reticulação física) (LARSEN *et al.*, 1993).

A reticulação química altera principalmente a solubilidade e as propriedades físicas e reológicas da molécula de AH gerando géis com alta capacidade de intumescimento. Os principais agentes reticulantes utilizados para a preparação de preenchedores dérmicos e de viscosuplementos de AH usados atualmente no mercado mundial são divinilsulfona e 1,4-butanodiol diglicidil éter. Ambos os reagentes de reticulação reagem com os grupos hidroxílicos do AH para fornecer ligações éter quimicamente estáveis. Essas ligações aumentam significativamente o tempo de residência no sítio de inserção e os produtos formados são mais resistentes ao calor e a degradação enzimática quando comparados ao AH não modificado (BERGERET; GALLEY, 2004).

O desenvolvimento de técnicas não invasivas para a correção de rugas e para o aumento de volume tem movimentado fortemente a indústria mundial de tecidos “soft” e de preenchedores dérmicos. Desde o início dos anos 80, com a comercialização do *Zyderm*®, de origem bovina, inúmeras técnicas para correção de rugas e para aumento de tecidos foram desenvolvidas (MONHEIT; COLEMAN, 2006).

As diferenças nos produtos de diferentes empresas são geralmente atribuídas ao estado físico do gel intumescido após a reticulação do AH. Os produtos podem ser reticulados uma única vez ou duas vezes, podem ser particulados ou não, e podem ser mono- ou bifásicos. As concentrações de AH nas diferentes formulações variam entre 5 e 24 mg/mL. Embora as informações clínicas não possam ser correlacionadas com as propriedades reológicas dos produtos avaliados, estas informações mostram que existe uma correlação linear entre o tempo de residência no sítio de injeção e a

concentração do polímero, e em menor extensão, entre o tempo de residência e a elasticidade (FALCONE; BERG, 2008).

#### 4. APLICAÇÃO E INDICAÇÕES DE ACORDO COM TIPOS DE AH

No que se refere às técnicas de preenchimento, é importante avaliar as áreas anatômicas mais afetadas pela absorção óssea, pelos movimentos dinâmicos da face que podem tornar visível o deslocamento do preenchedor, as áreas com gordura natural e a ação do envelhecimento e da força da gravidade e dos hábitos dos pacientes bem como estar atento ao sistema vascular, especialmente nas regiões glabellar, ocular, nasal e frontal, devido relatos de oclusão arterial, isquemia e até mesmo do embolismo e suas graves consequências (TAMURA, 2010).

A solução de AH tem consistência gelatinosa, alta viscoelasticidade e alto grau de hidratação por causa de suas características estruturais da molécula. Quando ele é incorporado a uma solução aquosa neutra ocorrem ligações por pontes de hidrogênio entre as moléculas de água, os grupos carboxila e N-acetil, conferindo ao polímero capacidade de retenção de água e dureza conformacional, que limita a sua flexibilidade (CHONG *et al.*, 2005).

O Ácido Hialurônico (AH) é uma molécula carregada negativamente e, por isso, possui uma alta capacidade de ligar-se a molécula de água formando um bloco coeso com grande força para preencher as rugas (LIU, *et al.*, 2011). Assim devido as suas excepcionais propriedades físicas, o ácido hialurônico desempenha um papel predominante na estrutura e organização da derme e ajuda a garantir a flexibilidade e a firmeza da pele (ROCCQUE *et al.*, 2008).

Os preenchedores à base de AH podem ser classificados em: com reticulação (crosslink), quando contêm substâncias geradoras de ligações intermoleculares que aumentam a estabilidade e durabilidade clínica do implante; e sem crosslink, ou seja, sem essas substâncias estabilizadoras (FALCONE *et al.*, 2008).

Existem dois tipos de AH reticulados com características distintas: mono e bifásicos. Os monofásicos constituem mistura homogênea de AH de alto e baixo peso molecular, são fáceis de injetar e se classificam em monodensificados (mistura de AHs e reticulação em única etapa) ou polidensificados (AH reticulado com acréscimo de reticulação em segunda etapa). Os bifásicos são heterogêneos porque têm partículas de AH reticulado dispersas em veículo (AH não reticulado) que atuam como lubrificante, permitindo que a suspensão passe através de uma agulha fina (FALCONE *et al.*, 2008).

Segundo A. Costa *et al.* (2008), a estrutura físico-química de um preenchedor e suas propriedades reológicas são relevantes porque podem ajudar a determinar como essas substâncias se comportam durante e após suas respectivas aplicações. E afirmam que duas importantes propriedades reológicas que podem ser quantificadas são: viscosidade complexa e módulo elástico. Assim, durante a injeção, a viscosidade se refere à maneira como o preenchedor flui a partir da agulha, ou seja, à capacidade da fase fluida em resistir às forças de cisalhamento, enquanto o módulo elástico se relaciona com a capacidade de resistir à deformação enquanto está sendo injetado. Pois, depois de injetado, a viscosidade e o módulo elástico influenciam o modo como o preenchedor resiste às forças de tensão da pele causadas pelo movimento facial.

Um preenchedor com alto valor de módulo elástico tem maior capacidade de resistir às alterações de forma. O módulo elástico de um preenchedor é influenciado por seu grau de crosslink e por sua concentração, sendo tanto maior quanto mais elevados forem esses parâmetros. A reticulação cria pontes intermoleculares de carbono para dificultar a ação da hialuronidase endógena, o que produz, então, um material com maior longevidade e propriedades viscoelásticas (COSTA *et al.*, 2008).

São as diferentes origens, formulações e concentrações que geram grandes polêmicas em relação à possibilidade de efeitos colaterais e eventos alérgicos decorrentes do uso do AH. As maiores desvantagens são o custo elevado e a baixa durabilidade dos resultados, que são evidenciados por 6 a 12 meses após o uso (LIU, *et al.*, 2008).

Os preenchedores com maior concentração têm maior capacidade de expansão de volume e podem estar associados ao prolongamento na duração de seu efeito. Concentrações iguais ou superiores a 20mg/mL são consideradas ideais (COSTA *et al.*, 2008).

A aplicação de AH pode ser feita com agulha ou com cânula, dependendo da preferência do profissional. O uso da agulha pode ser preferido para aplicações finas e controladas, ideal para aplicação em boulos em nível supraperiosteal. O uso da cânula pode minimizar o risco de lesão intravascular e equimose, e é recomendado em zonas de risco (MAIO, 2015).

O uso da agulha é mais simples e mais preciso que o uso da cânula, mas existe o risco maior de sangramento e formação de hematomas pelo trauma do bisel (MONTEIRO, 2010).

Complicações decorrentes do seu uso são infrequentes e autolimitadas, incluindo reações inflamatórias, pequenos hematomas, abscessos nos sítios de aplicação, necrose tecidual (por injeção intravascular ou compressão da rede vascular adjacente), edema persistente e granulomas (HOFFMANN *et al.*, 2003).

Antigamente, eventos adversos decorrentes do material implantado eram mais relevantes e poderia desencadear reações adversas imediatas, tardias e pós-tardias pela presença de proteínas e endotoxinas bacterianas que não eram adequadamente removidas com os processos de purificação existentes na época. Atualmente as técnicas de manufatura os produtos têm alto grau de pureza, quantidade pequena de reagentes químicos, tornando as aplicações mais seguras. Os poucos eventos adversos (EA) decorrem de técnica incorreta, como AH em posicionamento em região não indicada ou plano de aplicação contraindicado (MONTEIRO, 2014).

Edema persistente e granulomas podem ser desencadeados por alergia ao material que contém substâncias como: divinil sulfona e butanediol-diglicidil-éter, ou resposta imunológica aos componentes proteicos presentes nas preparações de AH. Estas complicações podem ser tratadas com injeção local de hialuronidase (BRODY, 2005; CROCCO, *et al.*, 2012).

Os produtos bifásicos, aparentemente, são os que têm uma maior estabilidade reológica, quando em contato com a hialuronidase, após passar pela agulha. De modo geral, portanto, constatou-se que, independentemente de possuir ou não crosslink, de ter concentração mais ou mesmo densa de AH, o AH sofre interferência de suas características reológicas pela passagem através de agulha, intensificada quando o AH entra em contato com a hialuronidase (FALCONE *et al.*, 2008). A hialuronidase é uma enzima produzida a partir da fermentação bacteriana não patogênica de *Streptococcus* e *Stafilococcus* que hidrolisam o AH no tecido conjuntivo e reduzem sua viscosidade, aumentando assim, a permeabilidade hídrica dos tecidos (NECAS, *et al.*, 2008; OGRODOWSKI, *et al.*, 2006).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como objetivo fazer uma revisão bibliográfica em artigos e livros sobre produtos de preenchimento facial para correções estéticas, destacando principalmente o AH injetável como a melhor opção no tratamento de envelhecimento facial, explicando seus atributos químicos estruturais, seu alto nível de biocompatibilidade, razoável tempo de duração e baixo risco de eventos adversos, destacando sua classificação e vantagens de acordo com a finalidade de determinadas aplicações.

Atualmente, no Brasil, biomédicos, farmacêuticos, dentistas e médicos, devidamente cadastrados e registrados em seus conselhos de classe, podem realizar procedimentos injetáveis com fins estéticos. Sendo que cabe a cada um desses profissionais que se propõem a essa modalidade, se dedicar a realizar cursos de especialização na área, que permitam o exercício prático seguro para seus pacientes através de um resultado confiável e satisfatório.

A pesquisa foi dividida em capítulos, que agrupou na primeira parte a necessidade atual de tratamentos de correção estética injetável como tendência e opção menos arriscada a cirurgias complexas e descreve todos os tipos de preenchimentos faciais já utilizados na história, incorrendo em suas descobertas, seus benefícios e, até mesmo, erros em determinadas substâncias usadas que acarretaram deformidades irreversíveis ou até mesmo levaram ao óbito do paciente, deixando evidente que mesmo aplicações de produtos injetáveis podem ter eventos adversos graves e irreversíveis. O segundo capítulo foi desenvolvido para explicar a formulação e estrutura química e biofísicas do AH, reunindo áreas de desenvolvimento dos tipos de AH, manejo e recomendações para seu uso. A terceira parte discorre sobre o processo de envelhecimento da pele, a pitose facial e a perda de estruturas de sustentação que podem ser substituídas com os preenchedores. E, por fim, o último capítulo define as melhores opções dos tipos de AH, para uso geral, de forma prática e segura, tendo alcançado todos os objetivos propostos no projeto inicial.

## REFERÊNCIAS

- ALSTER, T. S.; WEST, T. B. Human-derived and new synthetic injectable materials for soft-tissue augmentation: current status and role in cosmetic surgery. **Plastic and Reconstructive Surgery – Journal of the American Society of Plastic Surgeons**, v. 105, junho de 2000.
- AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEONS. **Plastic surgery procedural statistics**. Disponível em <http://www.plasticsurgery.org/news/plastic-surgery-statistics/2012-plastic-surgery-statistics.html>. Acesso em: 20 de abril de 2021.
- ARMSTRONG, D. C., JOHNS, M. R. **Culture Conditions Affect the Molecular Weight Properties of Hyaluronic Acid Produced by Streptococcus zooepidemicus**. Applied and Environmental Microbiology, 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1389204/>>.
- BADIN, A. Z. D. **Cirurgia da face e procedimentos ancilares**. São Paulo: Atheneu, 2005.
- BAGATIN, E. **Mecanismos do envelhecimento cutâneo e o papel dos cosmecêuticos**. Revista Brasileira de Medicina, V. 66, , 2009. Mecanismos do envelhecimento cutâneo.
- BARROS, Tarley Pessoa; PRADO, Claudio *et al*. Revista **Hof News**, SBTI Informativo da Sociedade Brasileira de Toxina Botulínica e Implantes Faciais. Novembro de 2019, Ano 01, edição 07.
- BERGERET; GALLEY, C. **Comparison of resorbable soft tissue fillers**. *Aesthetic surgery journal*, V. 24, 2004.
- BRAZ, Andre; SAKUMA, Thais. **Atlas de anatomia e Preenchimento Global da face**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
- BROWN, M. B., JONES, S. A. **Hyaluronic acid: unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin**. *European Academy of Dermatology and Venereology JEADV*, V. 19, 2005.
- BUCHLI, Lucy. **Radicais livres e antioxidantes**. *Cosmetics e Toiletries*, V.14, 2002.
- BUSSO, Mariano. **Calcium hydroxylapatite (Radiesse): safety, techniques and pain reduction**. *J Drugs Dermatol.*, 2009.
- BRODY, H. J. **Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement**. *Dermatol Surg*, V. 8, 2005.

CHONG, Barrie Fong; BLANK, Lars M.; MCLAUGHLIN, Richard.; NIELSEN, Lars .K., **Microbial Hyaluronic acid production, Applied Microbiology and Biotechnology**. 2005. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-004-1774-4>

COSTA, Adilson; COLETTA, Livia Carolina Della; TALARICO, Aline Siqueira; FIDELIS, MARIA CAROLINA; WEIMANN, Ellem Tatiani de Souza. Artigo **Características reológicas de preenchedores dérmicos à base de ácido hialurônico antes a após passagem através de agulhas**. Surg Cosmet Dermatol 2013;5(1):88-91.

CROCCO, E. I.; ALVES, R. O.; ALESSI, C. **Efeitos adversos do ácido hialurônico injetável**. Surg Cosmet Dermatol, v.4, n. 3, p. 259 -2 63, 2012.

DAHER, Jose Carlos; *et al.* **Artigo Complicações vasculares dos preenchimentos faciais com ácido hialurônico: confecção de protocolo de prevenção e tratamento**. Revista Brasileira de Cirurgia Plastica, 35 (1); 2-7, 2020.

DOROSZ, H; DOMINICK, L. **Medicina estética artigo de revisão: etiologia, prevenção e tratamento de complicações de preenchimento dérmico**. Estética Surg J. 2018;31(1):110–121.

EI-SAYED; FAWZY, K. M. **Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial**. Clinical Oral Investigations, v. 16, n. 4, 2012.

ELSNER, P. MAIBACH, H. I. **Cosmeceuticals and Active Cosmetics: Drugs versus Cosmetics**. (2nd edn). Marcel Dekker: New York, 2005.

ERAZO, P.J.; DE CARVALHO, A.C.; ALEXANDER, T.; RAMOS, M.; VIANNA, P. **Facial filling with hyaluronic acid: pillars technique and supporting mesh. Basic principles to obtain a facial remodelling**. Cir.plást. iberolatinoam. v. 35, no 3, p. 181-194, 2009.

FALCONE, R. A; BERG, S. J. **Crosslinked hyaluronic acid dermal fillers: a comparison of rheological properties**. J Biomed Mater Res A, v. 87, n.1, p. 264, 2008.

FRASER, J. R. E.; LAURENT, T. C.; LAURENT, U. B. G. **Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover**. Journal of Internal Medicine, v. 242 n. 1, p. 27-33, 2007.

GARG, H. G., HALES, C. A. **Chemistry and Biology of Hyaluronan**. Boston: Elsevier, 2004.

HAMMERSCHMIDT, Mariana; SATO, Mauricio. **Conector alternativo para diluição de anestésico e hidroxiapatita de cálcio para preenchimento cutâneo**. Surgical & Cosmetic Dermatology, vol. 2, núm. 2, 2010, pp. 137-138 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

HANEKE, E. **Polymethyl methacrylate microspheres in collagen**. *Semin Cutan Med Surg.*, v. 23, n. 4, p. 227-32, 2004.

HIRATA, Lilian Lucio; SATO, Mayumi Eliza Otsuka; SANTOS, Cid Aimbire de Moraes. **Radicais Livres e o Envelhecimento Cutâneo**. Curitiba-PR: Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2004. Disponível em: [http://www.latamjpharm.org/trabajos/23/3/LAJOP\\_23\\_3\\_6\\_1\\_7IT93QRE42.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/23/3/LAJOP_23_3_6_1_7IT93QRE42.pdf). Acesso em 16 out. 2020.

HOFFMANN, K. K.; KUHN, J. J. Strasnick B. **Bone cements as adjuvant techniques for ossicular chain reconstruction**. *Otol Neurotol.* V. 24, 2003  
HOFFMANN, A. S. **Hydrogels for biomedical applications**. *Advanced Drug Delivery Reviews*, V. 43, 2002.

HOLMSTRÖM, B., RICICI, J. **Production of Hyaluronic Acid by a Streptococcal Strain in Batch Culture**. *Applied Microbiology*, V. 15, 1967.

JUDODIHARDJO, H., DYKES, P. **Objective and Subjective Measurements of Cutaneous Inflammation after a Novel Hyaluronic Acid Injection**. *Dermatologic Surgery*, v. 34, 2008.

JUNKINS-HOPKINS, J. M. **Filler complications**. *J Am Acad Dermatol.*, v. 63, n. 4, p. 703-5, 2015.

KOGAN, G.; SOLTÉS, L.; STERN, R.; GEMEINER, P. **Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications**. *Biotechnol Let*, 2007.

LAURENT, T. C.; FRASER, J. R. **Hyaluronan**. *FASEB J.*, V. 6, 1992.

LIU, L.; LIU, Y.; LI, J.; DU, G.; CHEN, J. **Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges, and perspectives**. *Microbial CellFactories* v.10:99, 2011.

LIU, L.; WANG, M.; SUN, J.; DU, G. C.; CHEN, J. **Enhanced hyaluronic acid production by a two-stage culture strategy based on the modeling of batch and fed- batch cultivation of Streptococcus zooepidemicus**. *Bioresource Technology*, V. 99, 2008.

LOWE, N. J., MAXWELL, C. A., LOWE, P., DUICK, M. G., SHAH, K. **Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing**. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2001.

MAIO, M. de. **Desvendando os códigos para rejuvenescimento facial: uma abordagem passo a passo para uso de injetáveis** – Editora Allergan -2015.

MAKRANTONAKI, E.; ZOUBOULIS, C. C.. **Molecular Mechanisms of Skin Aging**. *Annals of the New York Academy of Sciences*. V. 1119, P. 40–50, 2007.

MELLO F, Nicolau P, Piovano L, LI LIN S, Fernandes T, Rei M, Camporese A, Hong K; MHATTAR M, Christen M. **Recomendações para o aumento de volume e rejuvenescimento da face com a nova geração de estimulador de colágeno a base de policaprolactona.** Clinica, cosméticos e investigacional dermatology 2017.

MONHEIT, G. D., COLEMAN, K. M. **Hyaluronic Acid Fillers.** *Dermatologic Therapy*, V. 19, 2006.

MONTEIRO, Érica de Oliveira. **A arte e a dermatologia cosmética.** RBM - Rev. Bras. Med. Edição Especial Dermatologia. 2010.

MONTEIRO, Érica de Oliveira; PARADA, Meire Brasil. Preenchimentos faciais - parte um (UNICCO - Unidade de Cosmiatria, Cirurgia e Oncologia) do Departamento de Dermatologia da UNIFESP. **Revista Especial Dermatologia Edição Especial de Dermatologia e Cosmiatria.** 2010.

M.V.B. dos Santos; OSAJIMA; J. A., E. C. da Silva Filho. **Hidroxiapatita: suporte para liberação de fármacos e propriedades antimicrobianas.** Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0366-69132016623631980>.

NECAS, J.; BARTOSIKOVA, L.; BRAUNER, P.; KOLAR, J. **Hyaluronic acid (hyaluronan): a review.** Veterinarni Medicina, 2008.

OGRODOWSKI, C. S.; HOKKA, C. O.; SANTANA, M. H. A. **Production of hyaluronic acid by Streptococcus: the effects of the addition of lysozyme and aeration on the formation and the rheological properties of the product.** Applied Biochemistry and Biotechnology, V. 5, 2005.

OGROSDOWSKI, C. S. **Produção de ácido hialurônico: Streptococcus: estudo da fermentação e caracterização do produto.** Tese de doutorado (Faculdade de Engenharia Química) – Universidade Estadual de Campinas, p. 121, 2006.

OLIVEIRA, Guilherme Bueno; OLIVEIRA, Natalia Cristina Rossi Bueno; MOREIRA, Barbara Maria Tarráf; AWADA, Marcela Ferraz; ZERATI, Vitoria Carneiro Assunção. Artigo **Correção do envelhecimento volumétrico de mãos: estudo comparativo entre preenchimento com hidroxiapatita de cálcio e ácido hialurônico,** 2017.

PEPINO, Luciana. **Tudo que você precisa saber sobre o Ácido Hialurônico.** 2017. Disponível em: <https://www.lucianapepino.com.br/blog/beleza/procedimentos-esteticos/tudo-sobre-acido-hialuronico>.

PEREIRA, S. Dermatoses no idoso. In: Rotta O. **Guia de Dermatologia: clínica, cirúrgica e cosmiátrica.** São Paulo: Manole, 2008.

PRICE, R. D. **The role of hyaluronic acid in wound healing: assessment of clinical evidence.** American Journal of Clinical Dermatology, V. 6, 2005.

REGIS FILHO, G. I.; et al. **Ergonomia aplicada à odontologia**. Curitiba: Editora Maio, 2004.

ROMAGNOLI, M.; BELMONTESI, M. Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice. ***Clinics in Dermatology***, V. 26, 2008.

ROCQUET, C.; REYNAUD, R. **RenovHyal, a Patented Anti-Ageing Cosmetic Ingredient**. Cosmetic Science Technology, 2008.

SADICK, Neil. **A Structural Approach to Nonablative Rejuvenation**. Cosmetic Dermatology, V.15, 2002.

SALLES; Alessandra Grassi; REMIGIO, Adelina Fátima do Nascimento; SAITO, Osmar de Cássio; CAMARGO, Cristina Pires; ZACCHI, Valéria Berton; SAITO, Pricilla Lotierzo; FERREIRA, Marcus Castro. **Avaliação da durabilidade de preenchimento de ácido hialurônico com ultra-som facial**. Arquivos Catarinenses de Medicina, 2009.

SANDOVAL, Maria Helena Lesqueves; AYRES, Eloisa Leis. **Preenchedores: guia prático de técnicas e produtos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

SILVA, Ferreira; CARDOSO, Gustavo Felix, SANTINI, Maria Rosangela. Artigo **Uso do ácido poli-L-láctico como restaurador de volume facial**. Trabalho realizado na Clínica CliniSer, Brasília, DF, Brasil, 2013. Artigo submetido pelo SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBCP. Disponível em:<https://www.scielo.br/pdf/rbcp/v28n2/v28n2a09.pdf>. Acesso em 23 out. 2020.

SKRZYPEK, J. **Fatores do paciente influenciam complicações de preenchimento dérmico: prevenção, avaliação e tratamento**. Clinic Cosmetic Investig Dermatol. 2018.

TAMURA, B. M. **Topografia facial das áreas de injeção de preenchedores e seus riscos** - Surg Cosmet Dermatol 2013.