



**UNIVERSIDADE DE VÁRZEA GRANDE
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE
BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

GABRIELLE CAROLINE GUSMÃO FREIRE

Utilização do ácido hialurônico na estética facial

**Várzea Grande
2017**

GABRIELLE CAROLINE GUSMÃO FREIRE

Utilização do ácido hialurônico na estética facial

Trabalho de Conclusão do Curso de Biomedicina como requisito essencial para aprovação na matéria.

Orientadora: Ms. Quessi Irias Borges

**Várzea Grande
2017**

Agradecimentos

Dedico este trabalho primeiramente a Deus por ter me dado força e motivos para aguentar até agora. A minha mãe Tania Gusmão, que sempre me apoiou e ajudou em tudo que faço, como também a minha avó EneDir Gusmão e aos meus irmãos Hygor Fernando e Hermes Júnior, este que foi peça essencial na construção deste trabalho. Agradeço de forma especial a orientação dada pela professora Quessi Borges, que aceitou o desafio e me aconselhou durante o desenvolvimento. Eternamente agradecida.

“E quando você pensar em desistir, lembre-se dos motivos que te fizeram aguentar até agora.”

Sharpie Thoughts

Resumo

O ácido hialurônico é uma substância produzida naturalmente pelo organismo humano e é responsável pela hidratação retendo líquido. Porém, ao longo dos anos, a quantidade produzida pelo organismo vai reduzindo, envelhecendo os tecidos. Desde 1934, quando foi isolado de materiais orgânicos, houve uma expressiva ampliação da utilização do ácido hialurônico, tanto para uso medicinal, como corretor estético. No contexto da estética, o uso do ácido hialurônico é cada vez mais intenso para o rejuvenescimento facial. Neste trabalho busca-se demonstrar os diversos usos do ácido hialurônico na face, especialmente no nariz, nos lábios, no sulco nasolabial e no tratamento da pele. Por isso, viabilizou-se a utilização do ácido hialurônico como um meio alternativo de trabalho estético. Assim utilizado, o ácido preenche depressões ou elevações causadas pelo ressecamento da pele, por traumas cirúrgicos, marcas de expressões ou por sequelas da acne. Por conseguinte, o ácido hialurônico revela-se bastante oportuno e atende a uma demanda do mercado que visa proteger a saúde e satisfazer os anseios estéticos.

Palavras-chave: Ácido Hialurônico, preenchedor, correção, estética.

Abstract

Hyaluronic acid is a substance naturally produced by the human body and is responsible for hydration by retaining liquid. However, over the years, the amount produced by the body is reducing, and tissues are aging. Since 1934, when it was isolated from organic materials, there was a significant increase in the use of hyaluronic acid, both for medicinal use and as a cosmetic corrector. In the context of aesthetics, the use of hyaluronic acid is increasingly intense for facial rejuvenation. Therefore, this paper seeks to demonstrate the various uses of hyaluronic acid in the face, especially in the nose, lips, nasolabial sulcus and skin treatment. Therefore, the use of hyaluronic acid was feasible as an alternative means of aesthetic work. Thus used, the acid fills depressions or elevations caused by dry skin, surgical trauma, expression marks, or acne sequelae. Therefore, hyaluronic acid proves to be very timely and meets a market demand that seeks to protect health and satisfy aesthetic desires.

Key words: Hyaluronic acid, filler, correction, aesthetics.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Estrutura da pele	13
Figura 2 – Camada produtora de ácido hialurônico.	14
Figura 3 – Pele saudável x Pele com agressões	16
Figura 4 – O uso de ácido hialurônico na estética facial.	19
Figura 5 – Preenchimento nasal com otimização dos ângulos nasofrontal e nasolabial em paciente masculino, antes e depois respectivamente .	25
Figura 6 – Técnica de preenchimento do lábio inferior para melhora da comisura e dos contornos labiais laterais	26
Figura 7 – Preenchimento do lábio superior feminino com ácido hialurônico . .	26
Figura 8 – Preenchimento com o ácido hialurônico	27
Figura 9 – Preenchimento do sulco nasogeniano com ácido hialurônico, no qual é evidenciado o resultado da aplicação nasolabial	28
Figura 10 – Cicatrizes da acne atrófica	29
Figura 11 – Ação do preenchedor	31

Lista de quadros

Quadro 1 – Tipos de preenchedores, concentração e local de aplicação na derme	32
Quadro 2 – As diferentes aplicações do AH levando em consideração a sua densidade	33

Lista de abreviaturas e siglas

AH	Ácido hialurônico
g	Gramma
GAG	Glicosaminoglicana
kDa	Quilodalton
m ²	Metros quadrados
nm	Nanômetro
PMMA	Polimetil-metacrilato
SMAS	Sistema Músculo Aponeurótico Superficial
TCP	Fosfato tricálcio
TNF-	Fatores de necrose tumoral
UV	Ultra violeta

Sumário

1	Introdução	10
2	A importância do ácido hialurônico na composição cutânea . . .	12
2.1	A pele e suas estruturas	12
2.2	Camada produtora de ácido hialurônico	13
2.3	Processo de envelhecimento cutâneo	14
3	Uso do ácido hialurônico em procedimento estético	18
3.1	A utilização do ácido hialurônico na estética facial	18
3.2	A utilização do ácido hialurônico na cosmética	19
3.2.1	A utilização do ácido hialurônico em produtos cosméticos . . .	20
3.2.1.1	Hialuronidase	21
3.3	A utilização do ácido hialurônico no preenchimento facial	22
3.3.1	Preenchimento de estruturas faciais	23
3.3.1.1	Ácido hialurônico no preenchimento do nariz	23
3.3.1.2	Ácido hialurônico como preenchedor labial	25
3.3.1.3	Preenchimento do sulco nasogeniano com o ácido hialurônico .	27
3.3.1.4	Tratamento de cicatrizes atróficas com o ácido hialurônico . . .	28
4	Comparação entre os preenchedores	30
4.1	PMMA x ácido hialurônico	30
4.2	Reticulação do ácido hialurônico (densidade)	32
5	Considerações finais	35
	Referências	36

1 Introdução

A pele é o maior órgão do corpo humano constituindo uma barreira eficaz de defesa e de regulação entre o meio interior e exterior. É a pele que determina a aparência, imprime caráter racial, sexual e protege o corpo, por se tratar de uma barreira de semi-permeabilidade (PEREIRA *et al.*, 2014).

Com o tempo ocorre o declínio das funções de barreira da pele, causados basicamente pela ação conjunta de dois processos diferentes: o envelhecimento cronológico e o extrínseco, causado por fatores ambientais entre os quais o fotoenvelhecimento é o de maior importância. Inúmeros produtos derivados do ácido hialurônico, polímero não sulfatado de maior presença na matriz extracelular da derme, têm sido empregados no tratamento da hidratação da pele, por ser quase inexistente o surgimento de efeitos adversos com o seu uso, pois se faz presente naturalmente na pele humana (PEREIRA *et al.*, 2014).

Devido as suas excepcionais propriedades físicas, o AH desempenha um papel predominante na estrutura e organização da derme e ajuda a garantir a flexibilidade e a firmeza da pele (REYNAUD, 2008). O AH é uma macromolécula presente naturalmente na pele, e sua maior concentração é na derme, cerca de 50% ou sete gramas. Pertence a classe dos glicosaminoglicanos (GAGs). Sua estrutura se assemelha a de polímeros, porém se diferencia por ser não-sulfatado e por não se ligar covalentemente à proteína. Os glicosaminoglicanos, por sua vez, são cadeias de polissacarídeos compostos de unidades repetidas de dissacarídeos, ligados covalentemente as proteínas para formar moléculas de proteoglicanas com alta propriedade hidrofílica (AGOSTINI *et al.*, 2010).

O AH é encontrado em todos os tecidos dos vertebrados e está presente nos fluídos corporais em quantidades variadas, sendo as maiores concentrações observadas em tecido conjuntivo frouxo e as menores concentrações no sangue. (KIM, 2006).

Devido as características moleculares, sua consistência é gelatinosa e espessa, com alto visco, elasticidade e alto grau de hidratação (OGRODOWSKI, 2006). Dessa forma, o AH age como preenchedor de espaços na derme, absorvendo choques e oferecendo estabilização (ZAZULAK *et al.*, 2006) e contribuindo com as propriedades elásticas por formar uma rede de estruturas helicoidais (LAUGIER, 2007). O AH imobiliza a água para o tecido, altera o volume dérmico e a compressibilidade da pele, e também pode influenciar a proliferação celular, diferenciação, e reparo dos tecidos (JUHLIN, 1997).

Os benefícios do AH são inúmeros, pois ele consegue se integrar aos tecidos e permite a passagem do oxigênio e hormônios para as células, mantendo-as hidratadas,

dando-lhes o efeito natural e a maciez peculiares. Seu benefício de preenchimento se dá através da distensão das rugas tornando-as superficiais, além disso, a hidratação se dá pela melhora da passagem de nutrientes para a pele (BROW *et al.*, 2005).

Essas características estão revolucionando o mercado de cosmética, pois a procura de hidratantes e produtos *anti-idade* vem crescendo ao longo dos anos. Quando aplicado na pele em forma de creme ou qualquer outro meio, ele tende a formar uma película visco-elástica, esta película possui a capacidade de se ligar a água, retendo-a na sua superfície, propriedade que cresce com seu aumento do peso molecular permitindo uma proteção da barreira epidérmica. Com baixo peso molecular, o AH (100, 200 ou até 400kDa), possui certa penetração na superfície da epiderme, o que lhe confere uma propriedade hidratante por retenção direta de água. A combinação do AH de peso molecular elevado com o de baixo peso molecular apresenta interesse particular nas formulações destinada a retardar o envelhecimento cutâneo (BARATA, 2002).

O mercado dos cosméticos está aumentando a competitividade, exigindo um posicionamento estratégico bem estruturado e o fortalecimento e diferenciação de princípios ativos e resultados. As evoluções do cosmético na estética possibilitam o interesse para o consumidor, levando cada vez mais o mercado a investir em produtos que os ajudem a atingir os padrões de beleza impostos. É um mercado mais atrativo ao consumidor, fazendo com que as exigências em produtos de beleza sejam consumidas cada dia mais, o mercado da beleza estética teve uma expansão nos últimos anos, esse crescimento ocorreu devido ênfase dada a beleza e a perfeição do corpo (LAURENT *et al.*, 1992; ABIHPEC, 2005).

Por isso, a importância do presente trabalho, o qual além de apresentar as características do AH, demonstra o seu uso como preenchedor estético e cosmético em procedimentos faciais, e identifica as estratégias para a sua utilização estética, especialmente na face sendo menos agressivo e invasivas ao corpo, razão pela qual o seu uso no embelezamento estético vem crescendo vertiginosamente. Para realizar a pesquisa, foi utilizada a abordagem metodológica qualitativa, com uso de referenciais bibliográficas, consultando livros, artigos científicos e acadêmicos, consultas na internet, sobre o tema proposto, fazendo uma análise de forma teórica sobre o uso do ácido hialurônico como meio efetivo de correção estética facial.

2 A importância do ácido hialurônico na composição cutânea

2.1 A pele e suas estruturas

A pele do corpo humano quando jovem é caracteristicamente uniforme quanto a cor, textura, firmeza, isenta de manchas e rugas, o que lhe confere a aparência lisa e elasticidade. Isso ocorre dentre outros motivos, porque contém muito AH. Como informado alhures, trata-se de uma substância produzida pelo organismo humano que preenche os espaços entre as células. Com o avanço da idade o AH DIMINUI, o que acarreta a diminuição da hidratação e da elasticidade da pele, contribuindo para o surgimento de rugas (BENY, 2000).

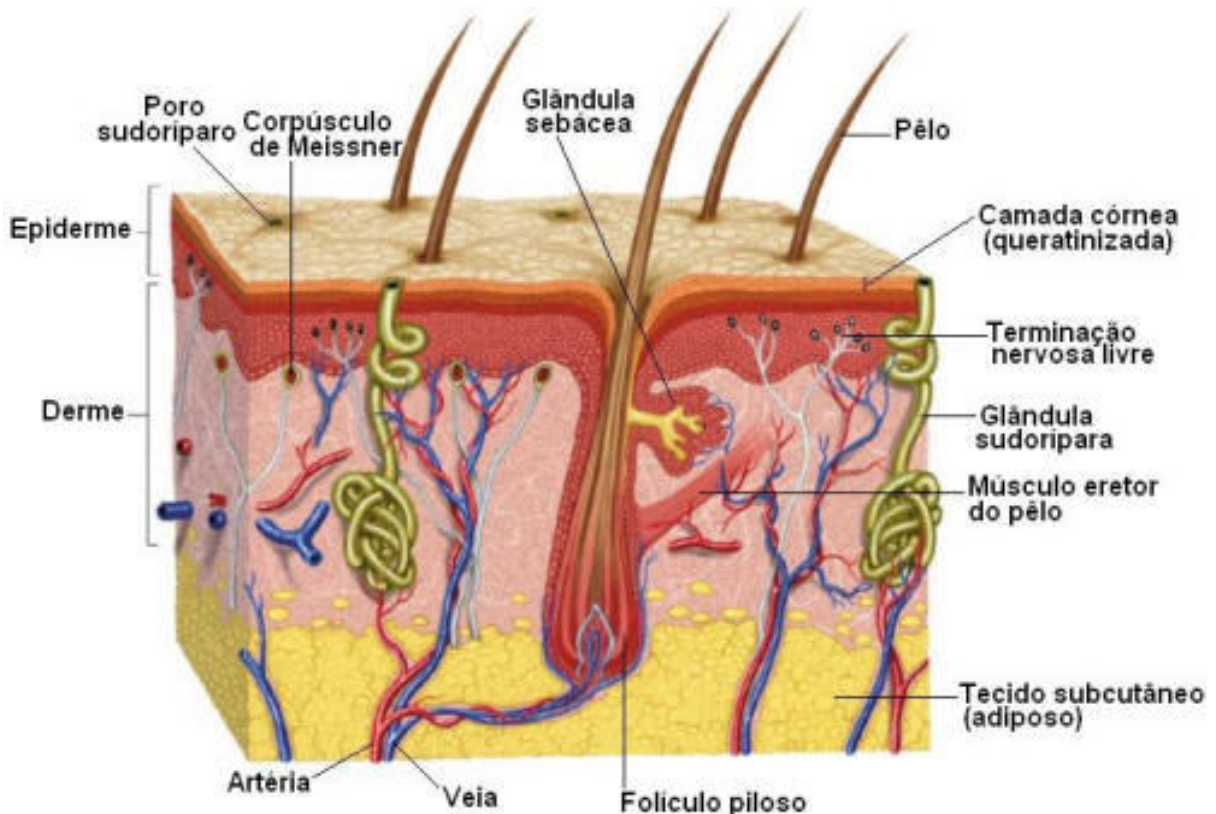
A pele é o maior órgão e envolve o corpo, recobrando aproximadamente 2m², limitando-o e servindo como fronteira com o meio externo. Ela exerce diversas funções no corpo humano como regulação térmica, defesa orgânica, controle do fluxo sanguíneo, proteção contra diversos agentes do meio ambiente e funções sensoriais (calor, frio, pressão, dor e tato), sendo um órgão vital cuja sobrevivência seria impossível sem ele (CHUONG *et al.*, ; WILLIAMS *et al.*, 1996; SCHNEIDER, 2000).

A função da pele é realizar a defesa e a proteção contra agentes externos mantendo equilíbrio na parte superficial do corpo e livrando-o de danos físicos, químicos e biológicos. essa função se faz possível devido as três camadas que compõem a pele, a epiderme - onde são encontradas a córnea, a camada lúcida, a camada granulosa, a camada espinhosae o estrato germinativo ou basal - a derme; composta por elastina e colágeno (GARBUGIO *et al.*, 2010).

O envelhecimento cutâneo é um processo biológico complexo e contínuo que se caracteriza por alterações celulares e moleculares, com diminuição progressiva da capacidade de homeostase do organismo. É um fenômeno fisiológico que ocorre de maneira gradativa. Existem dois tipos de envelhecimento, o intrínseco (envelhecimento esperado que ocorre com o passar do tempo) e o extrínseco ou fotoenvelhecimento (quando a pele apresenta precocemente alterações). O envelhecimento provoca diminuição das funções do tecido conjuntivo ocasionando desidratação da pele e aparecimento de linhas de expressão. Outro grande fator associado ao envelhecimento são os radicais livres (GARBUGIO *et al.*, 2010). Para realizar essas funções, a pele é estruturada com deterioração progressiva, decorrente do tempo, de acordo com cada organismo e a respectiva resposta adaptativa dada às mudanças ambientais (YAAR, 1995).

A camada de superfície (epiderme) é formada por células epiteliais estratificadas que está sobre a camada do tecido conectivo (derme). Por sua vez a epiderme e a derme estão fixadas em uma camada composta por tecido adiposo: a hipoderme (KOSTER *et al.*, 2004; KUPPER *et al.*, 2004)(figura 1).

Figura 1 – Estrutura da pele



Fonte: VILELA, 2016

Aproximadamente 80% (oitenta percentuais) da epiderme é constituída de queratinócitos que são as células responsáveis pela formação do epitélio estratificado pavimentoso. Estas células possuem este nome devido a sua função essencial, que é a fabricação de queratina, uma proteína que preenche as células mais superficiais da epiderme para formar a camada córnea. Um tipo de célula dendrítica chamada melanócito, que representa 13% (treze percentuais) da população celular da epiderme, se distribui por toda a extensão da epiderme e através de seus dendritos, distribui a melanina que produz para os queratinócitos ao seu redor. Outra população de células presente na epiderme são as células de *Langerhans* (OTUKI, 2004).

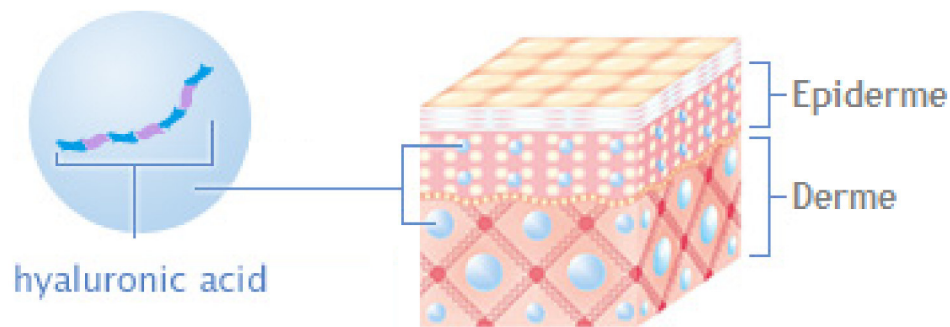
Na derme estão as artérias, as veias sanguíneas e os vasos linfáticos. As artérias e seus ramos menores, as arteríolas, provenientes do ventrículo esquerdo pela aorta, veiculam o sangue rico em oxigênio e nutrientes (WILLIAMS *et al.*, 1996; RYAN, 2004; WELSS *et al.*, 2004).

2.2 Camada produtora de ácido hialurônico

Na pele o AH é normalmente encontrado nos espaços intercelulares da epiderme, exceto na camada granular superior e no estrato córneo. Já na derme, a

proteína de ligação do AH apresenta uma coloração difusa que é aumentada abaixo da membrana basal e ao redor dos apêndices da pele (figura 2). A síntese de AH ocorre na membrana plasmática e é influenciada por vários fatores, tais como: hormônios e mediadores inflamatórios. Certos receptores, como CD44, podem atuar como um receptor para AH em membranas celulares. O receptor CD44 pode ser detectado por anticorpos monoclonais na maioria dos leucócitos, fibroblastos e células epiteliais (JUHLIN, 1997).

Figura 2 – Camada produtora de ácido hialurônico.



Fonte: FERREIRA, 2015.

O AH é um componente do tecido conjuntivo de todos os mamíferos, responsável pela absorção de água na pele dando-lhe volume. É um componente essencial da matriz extracelular de todos os tecidos adultos, sua ocorrência é natural sendo rapidamente quebrado pela hialuronidase e eliminado através dos vasos linfáticos e pelo metabolismo hepático. Vários tipos de AH estão atualmente disponíveis comercialmente para o meio da implantação dérmica profunda para a correção moderada e grave das rugas faciais e dobras (BRANDT *et al.*, 2008).

2.3 Processo de envelhecimento cutâneo

Considera-se que o envelhecimento surge pela comutação de genes que conduzem à perda de funções celulares, considerando-se o início do período de senescência quando uma célula começa a demonstrar deficiências acumuladas. Há portanto uma longevidade programada no tempo (DATTA, 2011).

O sistema imunitário é responsável pela defesa do nosso organismo, sendo capaz de responder a agressões externas de natureza antigênica, basicamente, tudo o que identifica como estranho desencadeia sobre o nosso organismo uma resposta imunológica. Esta resposta imunológica imediata dá-se normalmente com o desenvolvimento de um processo inflamatório que tem como objetivo neutralizar estes agentes

estranhos. Normalmente, este processo inflamatório conduz consigo a liberação de vários compostos, designadamente, citocinas, fatores de necrose tumoral alfa (TNF- α) que têm como objetivo assinalar a célula ou o local invadido, para que haja a migração de células específicas, os leucócitos, até ao local, a fim de aí procederem à neutralização do antigénio através do processo, por exemplo, de fagocitose (AROSA; CARDOSO; PACHECO, 2012).

Exemplo deste processo é o que ocorre ao nível cutâneo em processos de cicatrização ou de eritema causado pela radiação Ultra Violeta (UV). Com base neste processo, é possível relacionar o processo micro-inflamatório da pele com o envelhecimento cutâneo (RUIVO, 2014).

O processo do envelhecimento ocorre pelo comprometimento dos fibroblastos e, conseqüentemente, a síntese e atividade de proteínas importantes que garantem elasticidade, resistência e hidratação da pele, como a elastina, o colágeno e as proteoglicanas (SCOTTI *et al.*, 2003).

Uma das alterações que apresentam elevada frequência, provocadas pelo processo de envelhecimento cronológico é a xerose senil (pele seca). Dentre as características da pele seca estão: descamação, pruridos, fissuras, tensão, vermelhidão, rachaduras e repuxamento. Portanto, o que faz a pele permanecer saudável, macia, com flexibilidade e elasticidade é o equilíbrio que existe no mecanismo de sua hidratação, na capacidade que o organismo tem de promover a renovação celular e nas substâncias que compõem a epiderme (MEDLIJ, 2015).

É imperioso compreender que todas as células viáveis precisam de água para exercer suas funções e para a sobrevivência humana (RAWLINGS, 2006). A pele humana contém cerca de 70% (setenta percentuais) de água, distribuída em diferentes camadas, e em maior quantidade na derme, devido a ação das glicosaminoglicanas (GIRARD *et al.*, 2000).

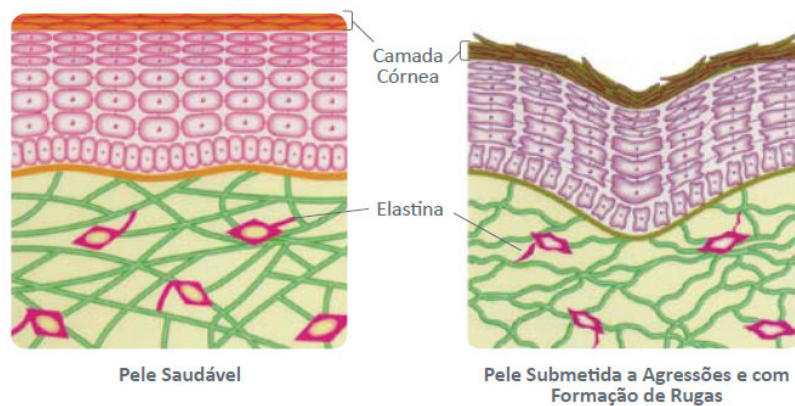
O processo de envelhecimento se dá de forma gradual. O colágeno e a elastina, tornam-se progressivamente mais rígido, perdendo sua elasticidade natural devido à redução do número de fibras colágenas e de outros componentes do tecido conjuntivo. A diminuição das funções do tecido conjuntivo provocam desidratação da pele e aparecimento de linhas de expressão, como consequência da degeneração das fibras elásticas, aliada à menor troca de oxigenação dos tecidos (GUIRRO *et al.*, 2002).

Este fenômeno de envelhecimento está relacionado tanto a uma redução no número total das células do organismo, quanto ao funcionamento desordenado das muitas células que permanecem. Com o envelhecimento ocorrem diversas alterações na pele. A epiderme se estreita na junção epidérmica, as células basais sofrem variação no tamanho e na forma, há redução do número de melanócitos e de células de

Langerhans. Há mudanças na derme, que passa a ter uma menor espessura, degeneração das fibras de elastina e diminuição de células e da vascularização. Em relação aos anexos apresentam menor número e estrutura alterada das glândulas sudoríparas como também perda dos melanócitos do bulbo capilar (LIEW *et al.*, 2016).

O envelhecimento extrínseco ou fotoenvelhecimento, o mais intenso e evidente, está associado a causas externas, como: luz solar, poluição do ar e inflamação causados por sabonetes agressivos, tratamentos inadequados, cosméticos e processos de doenças. O fotoenvelhecimento pode ser clinicamente observado por rugas profundas, pele áspera, irregularidade da superfície cutânea e despigmentação mosqueada (FERROLLA, 2007).

Figura 3 – Pele saudável x Pele com agressões



Fonte: Dermomanipulacoes, 2015.

Assim como o envelhecimento intrínseco e o extrínseco (figura 3), observado pelo fotoenvelhecimento, existe o envelhecimento climatérico, que constitui uma fase da vida da mulher com início aos 35 anos e término aos 65 anos - e é caracterizado por distensão da pele, aumento da viscosidade e diminuição da elasticidade. Causada por mudanças hormonais na pós-menopausa. O envelhecimento climatérico causa muitos danos na pele facial e, assim como os demais tipos de envelhecimento, pode ser altamente variável entre os indivíduos dependendo da idade, estilo de vida, estado hormonal e predisposição genética (GROSSMAN, 2005).

Devido a grande extensão e contato com o meio ambiente e seus agentes agressores, a pele e seus anexos apresentam várias disfunções. Conforme o tipo de agente agressor a pele pode sofrer lesão física como cortes, queimaduras por radiação ultravioleta; lesão química como queimadura por solventes orgânicos ou infecção por microorganismos como vírus (Herpes) ou fungos (*Candida sp.*). As disfunções também podem ser classificadas de acordo com o local que acometem a pele, como a psoríase e ictiose (disfunção na epiderme), dermatite herpetiformis (disfunção na junção derme-

epiderme), urticária e quelóide (disfunção na derme) (SOTER, 1981; MILLIKAN *et al.*, 1992; API, 2002; FAERGEMANN, 2002; ROWSE *et al.*, 2004).

Envelhecer faz parte da história humana, no entanto, ter alguns cuidados básicos, como uma vida saudável, ingestão de líquidos e hidratação, podem adiar as rugas. Ao se falar de prevenção ou tratamento do envelhecimento cutâneo, cita-se o uso do AH para o rejuvenescimento facial, no qual reflete na diminuição da elasticidade da pele, o que origina flacidez e as rugas (PERRICONE, 2001).

3 Uso do ácido hialurônico em procedimento estético

3.1 A utilização do ácido hialurônico na estética facial

São inúmeras as referências históricas quanto à descoberta do AH, na melhor exatidão terminológica, quanto a data do seu isolamento pela primeira vez (XU *et al.*, 2008). Isto ocorreu em 1934, a partir do humor vítreo da vaca. Sem anacronismo e em respeito à cronologia, o AH foi isolado do cordão umbilical humano, do fluido sinovial e, posteriormente da crista de galos (PIRES *et al.*, 2010).

A obtenção do ácido a partir de fontes naturais apresenta, entretanto, algumas desvantagens, tais como a necessidade de purificação laboratorial - uma vez que se encontra habitualmente misturado com outros mucopolissacarídeos e proteínas. Esta situação gera uma redução da massa molar porque há uma degradação das cadeias nos procedimentos de purificação (OGRODOWSKI *et al.*, 2005; GONTIYA *et al.*, 2012).

Além disso, a associação deste biopolímero de origem animal a antígenos limita as suas aplicações na área médica, configurando uma preocupação e restrição quanto ao uso de materiais de origem animal para aplicações biomédicas, conferindo aos processos fermentativos de produção do AH uma alternativa cada vez mais atrativa e confiável. O uso do AH sintético, portanto, prospecta maiores vantagens, na medida em que permite a sua produção em escala industrial. Por não possuir proteínas animais, não provoca reações alérgicas aos usuários (MACEDO, 2011).

A importância de uma “boa aparência” nos dias atuais, tempos de super valorização da estética pessoal, é fundamental para o convívio social das pessoas, uma imagem pessoal possui vantagens nas relações sociais e humanas. E entre a percepção da aparência e a avaliação de essência decorre de um intervalo de tempo que favorece a beleza e sobre a qual se constrói a indústria da estética (TOMASO, 2010). Inúmeros são os meios viáveis de modificação estética no intuito de se manter a aparência rejuvenecida.

A utilização como corretor estético, por exemplo, ocorre pelo aumento do volume do tecido através de procedimentos não-invasivos utilizando tecidos moles biodegradáveis, o preenchimento pode restaurar a aparência jovem de um envelhecimento facial melhorando linhas e rugas. Cientistas e médicos estão constantemente buscando um preenchimento dérmico ideal. Esse preenchimento ideal deve ser seguro e eficaz, biocompatível, não imunogênico, fácil de distribuir e armazenar, e deve exigir nenhum teste de alergia. Além disso, deve ser de baixo custo, tem uma persistência aceitável e ser fácil de remover. Para criar harmonia e produzir um rosto atraente, o AH têm a capacidade de reter água até 1.000 vezes o seu volume. Atualmente, a substância de AH é comumente usada para fins estéticos, desfrutando de maior reputação por sua

excelente capacidade de “apagar” rugas (BRANDT *et al.*, 2008).

A utilização do AH em preparações faciais de preenchimento dérmico é uma prática que tem sido muito eficaz devido a sua ação protetora e emoliente, já que este preenche espaços entre as células (JOHN *et al.*, 2009) (figura 4).

Figura 4 – O uso de ácido hialurônico na estética facial.



Fonte: ROCHA, 2015.

Atualmente, o AH na forma de gel injetável é considerado tratamento padrão ouro na abordagem estética para correção de rugas, perda de contorno e reposição de volume facial. Como exemplo cita-se sua utilização no preenchimento dos sulcos naso-jugais (conhecido popularmente como olheira), nos sulcos nasogenianos (conhecido como “bigode chinês”), nas rugas glabellares (rugos do nariz e entre as sobrancelhas) e nas rugas finas conhecida popularmente como “pés de galinha” (JAIN, 2013).

3.2 A utilização do ácido hialurônico na cosmética

O AH tem sido utilizado na área da dermocosmética incorporado em produtos cosméticos de aplicação tópica, essencialmente como agente hidratante e antienvhecimento, ou seja, em cosmético ele não é usado como preenchedor injetável. Possui efeito antioxidante, pois é sequestrante de radicais livres, que aumenta a proteção da pele em relação à radiação UV e contribui para reparação tecidual (PIERRE, 2004).

As mulheres totalizam o público-alvo primário dos cosméticos. O grupo dos homens em busca da aparência saudável e da jovialidade também é significativo. A indústria da beleza busca transformar os cosméticos em uma necessidade diária não só para as mulheres, mas pretende alcançar outros mercados, como étnico, masculino, infantil, adolescentes, e terceira idade (PALACIOS, 2004).

O AH é utilizado em formulações cosméticas em diversas áreas como gel ocular (2%), gel antienvhecimento (10%), gel anticelulite (2%), loção pós sol (3%), hidratante labial (3%), complexos em géis e máscaras faciais, (0,01% à 0,3%) (LOWER, 1998). De suma importância para manter a hidratação facial e o colágeno na pele, o AH consegue obter resultados para uma pele mais firme, mais jovem e mais hidratada. Em formulações cosméticas como protetores solares este ácido ajuda a proteger a pele da radiação ultravioleta, eliminando os radicais livres da derme (GUIRRO *et al.*, 2002).

A duração do efeito cosmético do AH é determinada principalmente pela degradação enzimática por fibroblastos, resultando na formação de cadeias mais curtas deste polímero. Na epiderme age como umectante, aumentando a umidade e diminuindo a perda da água transepidérmica (JOHN *et al.*, 2009).

3.2.1 A utilização do ácido hialurônico em produtos cosméticos

Não é difícil encontrar pesquisas informando que o AH vem sendo adicionado aos cosméticos, nos quais se diferem suas finalidades que atuam como antioxidantes estimuladores da renovação celular, síntese de colágeno e elastina, promovedor da hidratação, tudo para manter uma pele jovial (SCOTTI *et al.*, 2003).

Os benefícios da utilização do AH em cosméticos são inúmeros, pois ele consegue integrar aos tecidos e permite a passagem do oxigênio e hormônios para as células, mantendo-as com hidratação, efeito natural e maciez. Por ser uma substância higroscópica, tem capacidade de absorver umidade e manter-se constante na pele. Comparado com outros hidratantes, sua retenção de água é superior o que causa extrema hidratação, devido a seu alto peso molecular (BATISTUZZO *et al.*, 2000)

A *secura cutânea* é uma das desordens mais evidentes da pele desidratada, um dos gestos diários essenciais é o uso de produtos hidratantes. Um hidratante é um produto cosmético capaz de restabelecer e/ou contribuir para a manutenção das características de hidratação do estrato córneo (PEREIRA *et al.*, 2014). O ácido nestes produtos ajuda a proteger a pele da radiação ultravioleta, eliminando os radicais livres da derme (GUIRRO *et al.*, 2002).

O AH é reconhecido por sua propriedade de ligar-se a água, sendo uma das mais importantes capacidades da substância, que é de induzir proteoglicanos a tornarem-se hidratados de tal medida que se forma um sistema gel, elevando a

viscoelasticidade (BROW *et al.*, 2005).

A aplicação tópica de um hidratante contendo AH, conforme estudos científicos, constitui um tratamento eficaz no combate a desidratação cutânea e, por conseguinte, na prevenção do envelhecimento da pele, o que está diretamente relacionado com a sua capacidade de retenção de água e propriedades hidratantes (GUILLAIMIE, 2006).

É preciso informar que a partir da década de 90, o ácido vem sendo estudado na forma de sal ou éster, para fins estéticos, em especial devido à capacidade de biocompatibilidade, biodegradabilidade, não imunogenicidade e propriedades hidratantes (PRITCHARD, 1996).

Portanto, o AH é um hidratante, derivado do ativo composto por hialuronato de sódio a 1%, capaz de reter a água, formar filme elástico proporcionando elasticidade e tonicidade à pele, que ultimamente está a ser utilizado na produção de hidratantes para a face e para o corpo, pois não é oclusivo. Além disso, confere toque agradável, altamente hidrofílico e, quando aplicado sobre a pele forma uma película visco elástica, transparente e fina (SOUZA, 2003).

Outra forma de uso do AH é na forma de sal, conhecido como hialuronato de sódio (HNa) que é um tipo de sal sódico, obtido por biotecnologia. Nesta forma, ele apresenta maior estabilidade estrutural que o AH. Por isso, muito utilizado na área estética como cremes. A concentração de uso do pó varia e ele precipita em presença de proteínas e tensoativos catiônicos (TOKITA *et al.*, 1997). Na pele, o hialuronato (em pH fisiológico) se refere ao AH (NELSON *et al.*, 2006).

Os cremes são emulsões semi-sólidas que contêm substâncias medicamento-sas ou ingredientes cosméticos dissolvidos ou suspensos nas suas fases aquosa ou oleosa. As emulsões ou também designadas bases emulsionadas são, atualmente um dos veículos mais utilizados na elaboração de produtos cosméticos, principalmente porque apresentam uma série de vantagens (SALES, 1998).

As bases emulsionadas, possuem grande afinidade para o revestimento cutâneo, o qual reveste toda a superfície da pele, incorporam substâncias de natureza hidrófila e lipofílica, capazes de integrarem no filme hidrolipídico do estrato córneo, podem ser obtidos com diferentes texturas, consistência e capacidade de penetração. Como veículos, as bases emulsionadas apresentam propriedades emolientes e hidratantes (OLIVEIRA, 2009).

3.2.1.1 Hialuronidase

O uso do AH em cosmético tem sido otimizado pela utilização recente de uma enzima denominada hialuronidase, devido a sua capacidade de dissolver o AH (VARTANIAN *et al.*, 2005; SOPARKAR; PATRINELY; TSCHEN, 2004).

A hialuronidase é enzima que existe naturalmente na derme e age por despolimerização do AH, um mucopolissacarídeo viscoso, componente essencial da matriz extracelular e responsável por manter a adesão celular, funcionando como cimento. Dessa forma, a hialuronidase diminui a viscosidade intercelular e aumenta temporariamente a permeabilidade e absorção dos tecidos (BALASSIANO *et al.*, 2014).

O uso da hialuronidase permitiu que a Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica avaliasse o AH como um preenchedor seguro, já que esta enzima pode ser utilizada para removê-lo. Ademais, o ácido é uma substância natural da pele, que com o tempo é absorvido pelo organismo, sem danos. e raramente causa alergias (AYRES, 2013).

Três são as indicações aprovadas pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o uso médico da hialuronidase. Esta pode ser utilizada: (1) como adjuvante para aumentar a absorção e difusão de outras drogas injetáveis, na prática clínica comumente usada no bloqueio anestésico retrobulbar nas cirurgias oftálmicas; (2) para hipodermólise, que consiste na administração de fluidos e/ou fármacos pela via subcutânea, via alternativa em casos de desidratação leve a moderada principalmente de pacientes idosos sob cuidados domiciliares; (3) e a fim de aumentar a reabsorção de agentes radiopacos na urografia subcutânea, especialmente em crianças e adultos jovens, quando a administração intravenosa não pode ser realizada (BALASSIANO *et al.*, 2014).

3.3 A utilização do ácido hialurônico no preenchimento facial

Fazendo parte da abordagem do rejuvenescimento cutâneo encontram-se os preenchedores dérmicos, capazes de promover aumento de volume com restauração dos contornos faciais (BRANDT *et al.*, 2008; MONTEIRO *et al.*, 2010). Dentre estes, sem dúvida alguma, aqueles à base de AH são os mais usados, pela eficácia clínica e segurança de uso (COSTA *et al.*, 2013).

Como preenchedor dérmico o AH foi desenvolvido em 1989, quando Endre Balazs observou sua biocompatibilidade com a pele e ausência de imunogenicidade (PIACQUADIO *et al.*, 1997). Entretanto, a degradação do produto era extremamente rápida e a meia-vida do AH não estabilizado era por volta de 24 horas no tecido cutâneo (MONTEIRO, 2011). Portanto, o produto teve que ser estabilizado por meio de uma tecnologia molecular denominada *cross-linking*, através de substâncias geradoras de ligações intermoleculares que aumentam a estabilidade e durabilidade clínica do implante, com o objetivo de produzir formas adequadas para utilizá-lo como um preenchedor cutâneo (FALCONE *et al.*, 2008; GONÇALVES *et al.*, 2006) .

Deve-se levar em consideração que o volume de AH a ser injetado para uma boa correção depende da profundidade dos sulcos das rugas e também da viscosidade

do ácido que será utilizado neste procedimento (FRASER *et al.*, 2007).

O Hylaform®, por exemplo, surgiu no mercado como um AH de origem animal, com mínimo risco de reações alérgicas, mas com curta duração de efeito. A primeira marca de AH não animal disponível no mercado foi Restylane, aprovado em 1996. Desde então, o AH se tornou a substância mais utilizada como preenchedor facial, devido às suas características e vantagens oferecidas em relação ao colágeno (FERREIRA *et al.*, 2016).

Existem várias empresas que comercializam legalmente o AH como produto no Brasil, o que significa uma grande evolução da indústria química e farmacêutica. Algumas das marcas mais comumente utilizadas são o Surgiderm, Juvederm, Hylaform, Restylane, Perlane, Esthelis, Forthelis (ROCQUET *et al.*, 2008).

Ressalta-se que a escolha da marca a ser utilizada depende do profissional que irá realizar o procedimento e da queixa de cada paciente (PINSKY *et al.*, 2008). O profissional irá considerar vários aspectos para a escolha do AH mais apropriado para cada situação, considerando além das características químicas, a segurança, a compatibilidade biológica, o baixo risco de alergia, a baixa imunogenicidade, o tempo de reabsorção, a forma de obtenção do produto e o custo para o paciente (JOHANNSEN, 2009). Estas são as características de preenchedores dérmicos que são muito bem respondidas pelo AH, o que o faz ser um produto muito bem aceito em todo o mundo para o preenchimento cutâneo temporário (MONTEIRO, 2010).

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 à degradação (enzimas e radicais livres), podendo oferecer diferentes resultados (FERREIRA *et al.*, 2016).

A utilização do ácido hialurônico em preparações faciais de preenchimento dérmico é uma prática que tem sido muito eficaz devido a sua ação protetora e emoliente, já que o AH preenche espaços entre as células (JOHN *et al.*, 2009).

3.3.1 Preenchimento de estruturas faciais

3.3.1.1 Ácido hialurônico no preenchimento do nariz

O nariz é uma protuberância situada no centro da face. A parte exterior é denominada nariz externo enquanto a parte interior ou escavação é conhecida por cavidade nasal. O nariz externo pode ser comparado a uma pirâmide - base inferior e face posterior ajustada verticalmente no terço médio da face. No nariz se encontram duas faces laterais, as quais apresentam uma saliência semilunar, chamada de asa do nariz. Então o ar entra no trato respiratório pelo nariz, passando por duas aberturas chamadas narinas, seguindo pelas cavidades nasais, direita e esquerda, que estão

revestidas pela mucosa respiratória (DANTAS, 2011).

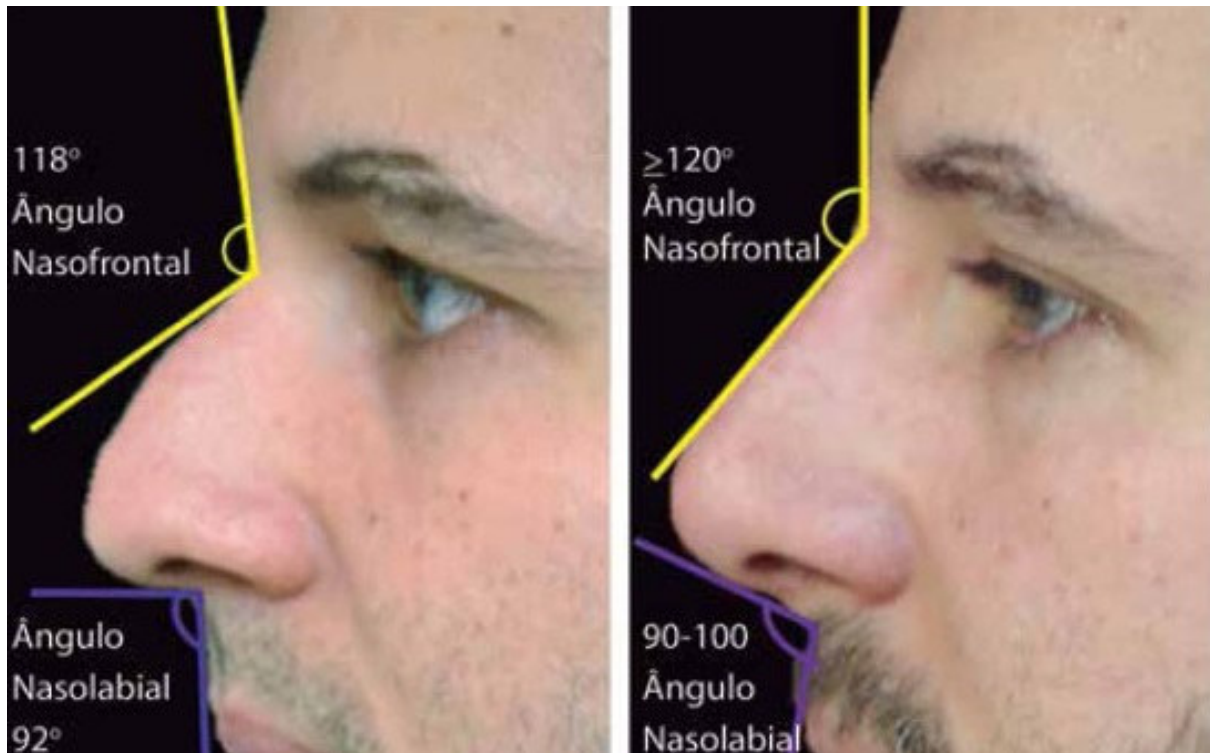
A utilização de preenchedores de tecidos moles para a correção de deformidades do nariz se tem tornado atraente pela elevada quantidade de vantagens em relação a procedimentos cirúrgicos (SAKAI *et al.*, 2011). Os meios alternativos têm a efemeridade como ponto negativo, uma vez que os preenchedores não são definitivos. De qualquer maneira, o fato de serem menos traumáticos e dolorosos, bem como de apresentarem complicações mínimas em comparação a intervenções cirúrgicas convencionais, estão cada vez mais populares e ganham espaço no mercado estético.

Além disso, a possibilidade de produção em larga escala do AH, têm permitido o seu uso na correção do nariz. A discussão dos especialistas volta-se a quantidade de AH utilizada em cada região, ou ainda a quantidade de produto que será consumido em determinado procedimento (LEE *et al.*, 2010).

No terço nasal superior, por exemplo, a quantidade utilizada varia de 0,05 a 0,25ml de AH, em uma ou mais puncturas, com a utilização de agulha inserida na pele a 90 graus em relação à raiz nasal, e o produto foi depositado no subcutâneo ou justa periósteeo. Por sua vez, no terço nasal médio normalmente não se aplica preenchedores para volumizar, apenas pequenas quantidades entre 0,05ml e 0,015ml para melhorar a qualidade ou o “arredondamento” da pele no local (COIMBRA *et al.*, 2015).

O resultado estético considerado satisfatório é aquele que obtém a medida do ângulo nasolabial entre 90 e 100 graus para homens e 95 e 110 graus para mulheres. A otimização dos ângulos nasolabial e nasofrontal podem ser observadas na figura 5, em que se demonstra o resultado obtido antes e após a aplicação do AH (COIMBRA *et al.*, 2015) (figura 5).

Figura 5 – Preenchimento nasal com otimização dos ângulos nasofrontal e nasolabial em paciente masculino, antes e depois respectivamente



Fonte: COIMBRA et al., 2015.

3.3.1.2 Ácido hialurônico como preenchedor labial

Da mesma forma que a pele envelhece, com o passar dos anos, os lábios estreitam-se, perdem o volume e o contorno. Nesse contexto estético, novamente o AH aparece para restabelecer as características faciais com as conhecidas injeções (BRAZ *et al.*, 2011).

Os lábios são o centro do terço inferior da face e são capazes de expressar emoção, sensualidade e vitalidade. De pele espessa e justaposta à camada muscular, com a zona vermelha fina e delicada constituída por epitélio de transição entre pele e mucosa. Os lábios são divididos em três áreas anatômicas distintas: a) o contorno labial - que é realçado quando se retroinjeta linearmente o preenchedor do centro para as laterais dos lábios; b) a mucosa labial - na qual se obtém a projeção dos lábios; c) a mucosa oral - que ao ser preenchida dá volume labial, pois a arcada dentária local empurra a área preenchida para a frente (BRAZ *et al.*, 2011).

Importante destacar que as artérias que irrigam os lábios são as labiais superiores e inferiores (ramos da artéria facial), as quais são extremamente tortuosas. Assim, a técnica com agulha ou de injeção intravascular acaba levando a sua perfuração, com

maior possibilidade de hematomas e equimoses. Por sua vez, as injeções com agulhas afiadas e curtas com comprimento de apenas 7mm nos obrigam a fazer vários orifícios para o implante, fato que gera maior liberação de histamina e amplia a possibilidade de edema, eritema e hematomas, além de provocar mais dor (BRAZ *et al.*, 2011) (figura 6).

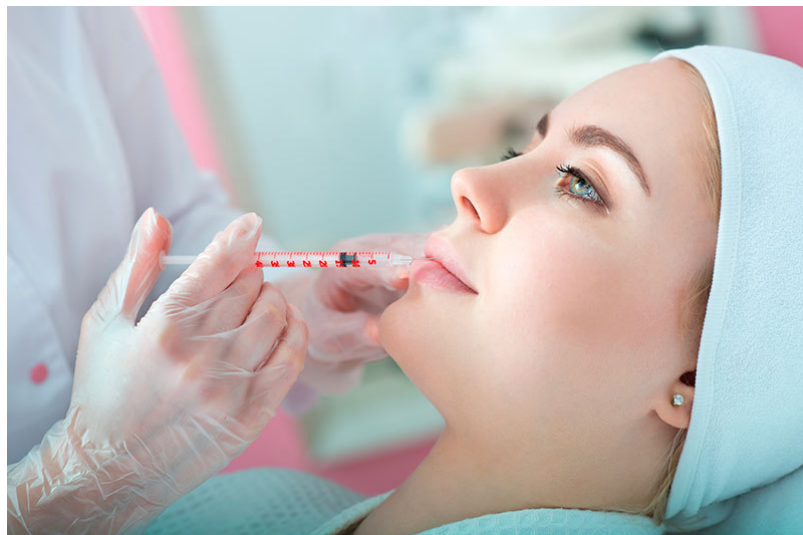
Figura 6 – Técnica de preenchimento do lábio inferior para melhora da comissura e dos contornos labiais laterais



Fonte: BRAZ; MUKAMAL, 2011.

Mesma importância deve ser dada à ferramenta utilizada denominada microcânula. Devido a sua flexibilidade e a ponta romba, que não lesa vasos nem nervos, são muito seguras e proporcionam mais conforto aos pacientes. Acidentes que possam ser causados pela injeção intravenosa ou por lesão de estruturas nobres são evitados, diminuindo em muito a quantidade de equimoses, embora o procedimento não seja totalmente isento de complicações (BRAZ *et al.*, 2011) (figura 7).

Figura 7 – Preenchimento do lábio superior feminino com ácido hialurônico



Fonte: GUILGER, 2017.

3.3.1.3 Preenchimento do sulco nasogeniano com o ácido hialurônico

O sulco nasolabial se situa, didaticamente, entre a asa do nariz e o ângulo da boca. Há variações no seu aspecto dependendo da idade, sexo, etnia, mas é visível tanto no rosto jovem quanto no idoso. Há inúmeras classificações qualitativas que geralmente utilizam fotografias de pacientes com vários graus de profundidade do sulco, desde leve sombra ou linha fina superficial até pregas e sulcos profundos. A classificação do sulco é importante para abordagem terapêutica do paciente do consultório e fundamental para documentação dos estudos clínicos com implantes cutâneos. Mas a indicação não deve ficar restrita apenas a avaliação “bidimensional” da região, mas deve considerar as proporções faciais do paciente, mantendo a harmonia e a naturalidade do rosto (MONTEIRO, 2013).

Localiza-se no terço médio da face (figura 8) em que é aplicado o AH no sulco nasogeniano, que corresponde a parte desde a asa do nariz até o ângulo da boca. Muitos fatores contribuem para a sua formação, como alteração do arcabouço ósseo, ação dos músculos da mímica da região, diminuição do tônus do Sistema Músculo Aponeurótico Superficial (SMAS), perda de volume do tecido subcutâneo facial e atrofia da derme (MONTEIRO, 2013).

Figura 8 – Preenchimento com o ácido hialurônico



Se houver redundância da pele, não basta preencher o sulco ou a prega nasolabial e/ou melomental, há necessidade da restauração do volume facial, corrigindo o máximo a pseudo ptose do terço médio da face para diminuir essas pregas/sulcos. No entanto, se a ptose cutânea for exagerada, existe a possibilidade do preenchimento não estar indicado antes da correção cirúrgica com *lifting* facial (MONTEIRO, 2013).

Por fim, as complicações com o AH quando se trata do sulco nasolabial, são poucas, geralmente transitórias e com resolução completa (figura 9) (MONTEIRO, 2013).

Figura 9 – Preenchimento do sulco nasogeniano com ácido hialurônico, no qual é evidenciado o resultado da aplicação nasolabial



Fonte: HOMCY, 2015.

3.3.1.4 Tratamento de cicatrizes atróficas com o ácido hialurônico

Um uso interessante do AH é no preenchimento de cicatrizes decorrentes de acne. Isto foi possível com o advento de produtos de AH de maior duração, com características de elevação vertical maiores. Assim, muitos autores e estudiosos desenvolveram uma técnica para melhorar verticalmente as cicatrizes atróficas ao longo de sessões, melhorando o resultado estético. As técnicas então passaram a oferecer vantagens de efeito imediato e precisão de resultados que outras técnicas não ofertavam (GOODMAN *et al.*, 2016).

As cicatrizes da acne podem resultar de danos na pele durante a cicatrização da acne ativa (figura 10). As duas causas da formação de cicatrizes de acne podem ser categorizadas como resultado do aumento da formação de tecido (cicatriz hipertrófica) ou, a causa mais comum, perda ou dano do tecido (cicatriz atrófica) (HALACHMI *et al.*, 2013).

Figura 10 – Cicatrizes da acne atrófica



Fonte: LIMA, 2015.

Pacientes com cicatrizes de acne podem sofrer efeitos psicológicos severos como resultado das imperfeições dos cosméticos. Esses efeitos podem incluir debilitação emocional, constrangimento, baixa autoestima, preocupação, baixa confiança, ansiedade ou depressão. As opções atuais de tratamento incluem preenchimentos dérmicos, cascas químicas, microdermoabrasão, resfriamento da pele laser, subcisão e agulhas (MONTEIRO, 2010).

4 Comparação entre os preenchedores

4.1 PMMA x ácido hialurônico

Há dois métodos de preenchimento bastante conhecidos. Um definitivo, que utiliza o polimetil-metacrilato (PMMA) - que é uma substância aceita biologicamente e é utilizada na medicina desde 1950. Outro temporário, que se vale do AH (FRANCISCHELLI NETO, 2014).

O PMMA utilizado em estética, é preparado especialmente para este fim, com microesferas de tamanho padronizado, as quais conferem propriedades para o implante estético na face e no corpo. Cada região recebe concentrações determinadas do produto, que é disponível em 3 concentrações, 2% (dois percentuais), 10% (dez percentuais) e 30% (trinta percentuais) (FRANCISCHELLI NETO, 2014).

Esta substância é biocompatível, pode ser colocada junto ao osso, moldado de acordo com o formato desejado, que é desenhado previamente, e vai aderir ao osso e tecidos adjacente. Outro uso é a colocação no músculo, como nos aumentos glúteos e pode ser colocado no tecido gorduroso e na pele, para tratar rugas e sulcos. Esta mobilidade do material, que pode ser utilizado em ossos, músculos, gordura e pele o fez ser escolhido para ser utilizado na Técnica de Preenchimento Profundo (FRANCISCHELLI NETO, 2014).

O PMMA é injetado em forma de microesferas. Ele deve ser purificado para que os diâmetros das esferas excedam 50 micras [0,05 mm]. As esferas muito pequenas causam complicações como reação inflamatória e alergias, pois são atacadas e absorvidas pelas células do sistema imunológico. Apenas uma minoria de fabricantes consegue esta qualidade, sendo estes produtos bem mais caros. Por isso mesmo, não é viável financeiramente aplicar grandes quantidades de PMMA (AYRES, 2013).

Por sua vez, o AH, cujo nome já o define, deriva do termo hialóide (vitreous) - aparência transparente relativa a vidro justaposto aos termos ácido urônico (YAMADA *et al.*, 2005). Ele é o glicosaminoglicano mais abundante presente na matriz extracelular e constitui a derme. É um não sulfatado e não está ligado covalentemente à proteína. Por isso, é o único glicosaminoglicano não limitado a tecidos animais.

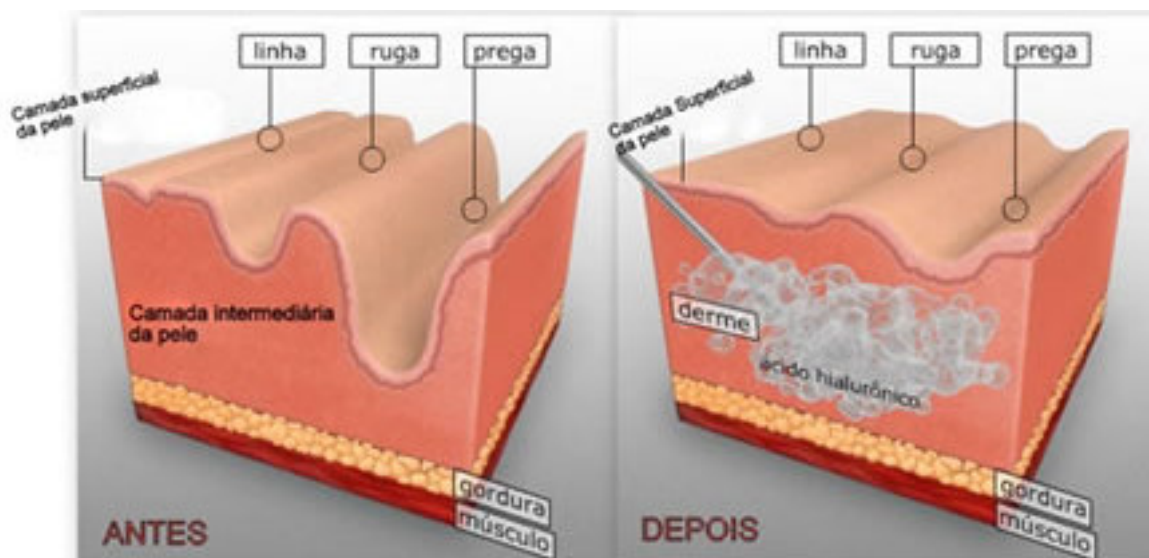
É sintetizado principalmente por fibroblastos e por uma enzima vinculada a membrana plasmática (ácido hialurônico sintetase), que é secretada diretamente em meio extracelular. Devido às suas excepcionais propriedades físicas, o AH desempenha um papel predominante na estrutura e organização da derme e ajuda a garantir a flexibilidade e a firmeza da pele (ROCQUET *et al.*, 2008).

Ele é um polissacarídeo constitutivo encontrado em tecidos como pele e con-

juntivo, desempenhando um papel importante no preenchimento destes, associando com proteínas. O AH é formado por unidades dissacarídicas de D-glicurônico e N-acetilglicosamina (OLIVEIRA *et al.*, 2015). Trata-se de uma substância encontrada no organismo de todos os animais e nos órgãos do corpo humano, em proporções variadas. A pele contém 56% (cinquenta e seis percentuais) do total. Ele é um componente importante da derme intrinsecamente envolvido na função de hidratação, devido à sua elevada capacidade de retenção de água (SANTANA, 2017).

O AH é, outrossim, uma substância responsável pelo volume da pele, pela forma dos olhos e pela lubrificação das articulações. Em virtude destas funções, normalmente é produzido e degradado (REIS, 2015). Esta característica de degradação é responsável pelo fato de o AH ser denominado método não definitivo (figura 11). No entanto, para cada indicação, uma característica química diferente é utilizada. No caso da TCP (O medicamento usa uma combinação de partículas de fosfato tricálcio (Beta-TCP) suspensas em um gel de AH) são utilizados ácidos hialurônicos mais concentrado (FRANCISCHELLI NETO, 2014). A figura 11 demonstra a aplicação do preenchedor não definitivo e a forma de atuação na camada intermediária da pele.

Figura 11 – Ação do preenchedor



Fonte: WULKAN, 2017.

Portanto, com a utilização do AH nas linhas intermediárias da pele, as rugas e pregas na camada superficial da pele são reduzidas, dando o efeito rejuvenecedor a que se presta o AH.

Outro ponto importante a destacar sobre os dois preenchedores reflete os efeitos adversos que causam. O PMMA, independente da quantidade aplicada, pode implicar em 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 (AYRES, 2013). Quando aplicado em grandes volumes, o PMMA pode se espalhar para outras regiões do corpo, existindo ainda 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 (AYRES, 2013).

Por sua vez, o AH é considerado pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica um preenchedor mais seguro. Isso ocorre, pois o ácido é uma substância natural da pele, que com o tempo é absorvido pelo organismo, sem danos. Além disso, ele raramente causa alergias, e quando isso ocorre há uma enzima, chamada a hialuronidase, própria para removê-lo (AYRES, 2013). Portanto, as complicações com uso de preenchedores à base de AH podem ser decorrentes de inexperiência, técnica incorreta ou inerente ao próprio produto. Assim sendo, mesmo que cause reações alérgicas, pode ser revertido de modo menos traumático que o PMMA. (CROCCO *et al.*, 2012).

4.2 Reticulação do ácido hialurônico (densidade)

Os preenchedores a 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: monofásico e bifásicos (quadro 2). 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 (MONTEIRO *et al.*, 2010; FLYNN *et al.*, 2013).

Quadro 1 – Tipos de preenchedores, concentração e local de aplicação na derme

Tipo de preenchedor		Produto	Marca	Concentração (mg/mL)	Local de aplicação na derme
Crosslink	Bifásico	Restylane®	Q-Med (Upsalla, Suécia)	20	Média
		Perfectha Derm®	Obviline (Dardilly, França)	24	Média
	Monofásico Polidensificado	Esthelis® Basic	Anteis (Geneva, Suíça)	22,5	Superficial e média
	Monofásico Monodensificado*	Teosyal® UltradeepLine	Teoxane (Geneva, Suíça)	25	Média e profunda
	Sem crosslink	Teosyal®Meso		15	Superficial

Fontes adaptadas: Flynn TC, et al. 2011; Vedamurthy M, et al. 2008 **; Cornejo P, et al. 2011. *

* Data on file, Linha Teosyal® (Teoxane Laboratories, Suíça) obtida através da representação brasileira.

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 (SUNDARAM *et al.*, 2010). Duas importantes propriedades reológicas que podem ser quantificadas são a viscosidade complexa e o módulo elástico (SUNDARAM *et al.*, 2010).

Hidrogéis reticulados são cadeias poliméricas interconectadas pelo reticulante conduzindo a uma formação de rede tridimensional. As propriedades dos hidrogéis reticulados dependem principalmente da sua densidade de ligações cruzadas, notadamente da relação de mols do agente reticulante com os da unidade de repetição do polímero. Exige-se um número crítico de ligações cruzadas por cadeia para permitir a formação da rede (COSTA JÚNIOR *et al.*, 2008).

A rede do hidrogel de quitosana reticulada pode ocorrer com ela mesma onde a reticulação envolve duas unidades estruturais que podem ou não pertencer à mesma cadeia, ou pode ser uma rede híbrida de polímero onde a reação de reticulação ocorre entre a unidade estrutural de quitosana e uma cadeia polimérica de outro tipo, ou ainda pode ser semi ou totalmente interpenetrada na qual contém um polímero não reagente adicionado a solução de quitosana antes da reticulação, isto é, a formação de uma rede de quitosana na qual um polímero não reagente está aprisionado pela mesma (COSTA JÚNIOR *et al.*, 2008).

A maioria dos reticulantes usados para realizar ligações cruzadas covalentes pode induzir toxidez se estiverem livres antes da administração. Um método para resolver esse problema e evitar um passo de purificação e verificação antes da administração é preparar hidrogéis por reticulação iônica reversível (COSTA JÚNIOR *et al.*, 2008).

Deve-se levar em consideração que o volume de AH a ser injetado para uma boa correção depende da profundidade dos sulcos das rugas e também da viscosidade do ácido que será utilizado neste procedimento (FRASER *et al.*, 2007) (quadro 1).

Quadro 2 – As diferentes aplicações do AH levando em consideração a sua densidade

- **Apresentações sem cross linking:** para hidratação da derme.
- **Apresentações com baixa viscosidade com cross-linking (aplicação intradérmica superficial):** rugas finas superficiais.
- **Apresentações com moderada viscosidade (aplicação intradérmica):** rugas médias e sulcos.
- **Apresentações com moderada para alta viscosidade (aplicação intradérmica):** sulcos moderados.
- **Apresentações com alta viscosidade (aplicação subdérmica ou supraperiosteal):** rugas e sulco profundos, aumento de volume.

Por fim, cabe destacar que os reticulantes são moléculas de peso molecular muito menor que o peso molecular da cadeia entre duas ligações cruzadas consecutivas além de apresentar no mínimo dois grupos funcionais reativos que permitam a formação de ponte entre cadeias poliméricas (BERGER *et al.*, 2004).

5 Considerações finais

Neste trabalho foi demonstrado que de fato o AH é, não somente um meio efetivo, mas também, uma ferramenta estética que vem ganhando espaço pela singularidade da aplicação e por se valer de técnicas menos invasivas para preenchimentos faciais e em cosméticos.

A correção estética, principalmente a facial, pode ser realizada com a utilização técnica do AH. Notadamente o nariz, os lábios, o sulco nasolabial e o tratamento da pele (preenchimento de acne) são os principais locais de aplicação que as pessoas buscam a melhoria.

Contudo, advoga contrariamente ao AH a sua efemeridade, ou seja, apesar de bastante prático e de baixo risco, o fato de ser temporário é uma característica negativa à sua utilização demandando a reaplicação nos mesmos locais continuamente. Trata-se de uma técnica intermitente e a pessoa que o utiliza, brevemente terá de realizar nova aplicação, dependendo do tipo e das influências sofridas pelo organismo, o uso do AH dura de 6 meses a 12 meses. Ainda assim, por ser este ácido inerente ao corpo humano, o seu uso não é agressivo, o que torna a escolha por esta substância mais fácil e demonstra que ainda será usada por muito tempo.

Referências

- ABIHPEC. **Panorama do setor - 2010/2011**. 2005. Disponível em: <http://www.abihpec.org.br/wp-content/uploads/2011/08/Microsoft-Word-Panorama-do-setor-2010-2011-14_04_2011.pdf>. Acesso em: 13/04/2017.
- AGOSTINI, Tatiane. *et al.* Ácido Hialurônico: princípio ativo de produtos cosméticos. 2010. Acesso em: 24/11/2016.
- API, A M. Sensitization methodology and primary prevention of the research institute for fragrance materials. **Dermatology**, p. 84 – 87, 2002.
- AROSA, F A. *et al.* Fundamentos de Imunologia. Lisboa, 2012.
- AYRES, Nathalie. PMMA: entenda os prós e contras desse tipo de preenchimento. **Minha vida**, 2013.
- BALASSIANO, Laila Klotz de Almeida. *et al.* **Hialuronidase**: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. 2014. Disponível em: <<http://www.bravomed.com.br/wp-content/uploads/2015/07/ARTIGO-HIALURONIDASE-1.pdf>>. Acesso em: 18/04/2017.
- BARATA, Eduardo. Cosméticos Arte e ciência. **Ed Lidel**, 2002.
- BATISTUZZO, J A. *et al.* Formulário médico Farmacêutico. 2º Ed. São Paulo: Tecno-press, 2000.
- BENY, M. G.. Fisiologia da pele. **Cosmetics & Toiletries**, n. 12, p. 44 – 50, 2000.
- BERGER, J. *et al.* Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 57, n. 1, p. 19 – 34, 2004.
- BRANDT, F. S. *et al.* Hyaluronic acid gel fillers in the management of facial aging. **Clinical Interventions in Aging**, Saunder Elsevier, v. 3, n. 1, 2008.
- BRAZ, Andre Vieira. *et al.* Preenchimento labial com microcânulas. **Sociedade Brasileira de Dermatologia**, Rio de Janeiro, 09 2011.
- BROW, M B. *et al.* Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. **J Euracad Dermatol Venereol**, 2005.
- CHUONG, C M. *et al.* What is the 'true' function of skin? **Exp. Dermatol**. Acesso em: 12/04/2017.
- COIMBRA, Daniel Dal'Asta. *et al.* **Preenchimento nasal com novo ácido hialurônico**: série de 280 casos. Rio de Janeiro: [s.n.], 2015. Disponível em: <<http://ulbra-to.br/morfologia/2011/08/17/Sistema-Respiratorio>>. Acesso em: 20/10/2016.
- COSTA, Adilson. *et al.* Características reológicas de preenchedores dérmicos à base de ácido hialurônico antes a após passagem através de agulhas. **Surg Cosmet Dermatol**, p. 88 – 91, 03 2013.

COSTA JÚNIOR, Ezequiel de Souza. *et al.* Desenvolvimento de matriz de Quitosana/PVA, quimicamente reticulado para aplicação potencial em engenharia de tecido epitelial. **Curso de Pós-Graduação em Engenharia Metalúrgica e de Minas**, 2008.

CROCCO, Elisete Isabel. *et al.* Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. **Surgical & cosmetic dermatology**, agosto 2012. Disponível em: <<http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/221/Eventos-adversos-do-acido-hialuronico-injetavel>>. Acesso em: 23/05/2017.

DANTAS, Heitor Abreu de Oliveira. **Sistema respiratório**. 2011. Disponível em: <<http://ulbra-to.br/morfologia/2011/08/17/Sistema-Respiratorio>>. Acesso em: 20/10/2016.

DATTA, H S. Theories and management of aging: modern and ayurveda perspectives. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, p. 527 – 528, 2011.

FAERGEMANN, J. Atopic dermatitis and fungi. Clin. **Microbiol**, p. 545 – 563, 2002.

FALCONE, R. A. *et al.* Crosslinked hyaluronic acid dermal fillers: a comparison of rheological properties. **J Biomed Mater Res A**, v. 87, n. 1, p. 264 – 271, 2008.

FERREIRA, Natália Ribeiro. *et al.* **Uso do Ácido Hialurônico na prevenção do envelhecimento facial**. 2016. Disponível em: <<http://www.unilago.edu.br/revista/edicaoatual/Sumario/2016/downloads/33.pdf>>. Acesso em: 13/01/2017.

FERROLLA, Ana Carolina Junqueira. **Estudo da pele humana fotoenvelhecida após tratamento com terapia fotodinâmica associada ao ácido 5-delta-aminolevulínico tópico**: avaliação imunoistoquímica, do colágeno e do tecido elástico. 2007. Tese (Doutorado) — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

FLYNN, Tc. *et al.* Comparative Histology of Intradermal Implantation of Mono and Biphasic Hyaluronic Acid Fillers. **Dermatol Surg**, 2013.

FRANCISCHELLI NETO, Miguel. **A Técnica de Preenchimento Profundo – TPP**. 2014. Disponível em: <http://www.naturale.med.br/texto_Bioplastia.pdf>. Acesso em: 26/11/2016.

FRASER, J R. *et al.* Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. **Journal of Internal Medicine**, v. 242, n. 1, p. 27 – 33, 2007.

GARBUGIO, Angélica Fernanda. *et al.* **Os benefícios do ácido hialurônico no envelhecimento facial**. 2010. Disponível em: <http://www.clinicadepele.com.br/artigos/preenchimento/20130708_185314.pdf>. Acesso em: 28/01/2017.

GIRARD, P. *et al.* Study of three complementary techniques for measuring cutaneous hydration in vivo in human subjects: NMR spectroscopy, transient thermal transfer and corneometry – application to xerotic skin and cosmetics. **Skin Res. Tech.**, v. 6, n. 4, p. 205 – 213, 2000.

GONÇALVES, G M S. *et al.* Ácido Hialurônico na prevenção do envelhecimento cutâneo. **Infarma**, n. 18, p. 7 – 8, 2006.

GONTIYA, Gauri. *et al.* Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. Journal of Indian Society of Periodontology. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 16, n. 2, p. 184 – 192, 2012.

- GOODMAN, Greg J. *et al.* The modied tower vertical ller technique for the treatment of post-acne scarring. **Australasian Journal of Dermatology**, p. 19 – 23, 2016.
- GROSSMAN, Rachel. The Role of Dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. **Am. J. Clin. Dermatol**, v. 6, p. 39 – 47, 2005.
- GUILLAIMIE, F. A new sodium hyaluronate for skin moisturization and antiaging. **Cosmetics & Toiletries**, p. 51 – 58, 2006.
- GUIRRO, E. *et al.* **Fisioterapia dermatofuncional**: fundamentos recursos, patologias. [S.l.]: Manoele, 2002.
- HALACHMI, Shlomit. *et al.* Treatment of Acne Scars With Hyaluronic Acid: An Improved Approach. **Journal Drugs Dermatology**, v. 12, p. 121 – 123, 07 2013.
- JAIN, Y. Clinical evaluation of 0.2% hyaluronic acid containing gel in the treatment of gingivitis. **Medical Journal of Dr. D. Y. Patil University**, v. 6, n. 4, p. 416 – 420, 2013.
- JOHANNSEN, A. Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. **Journal of Periodontology**, v. 80, n. 9, p. 1493 – 1497, 2009.
- JOHN, H E. *et al.* Perspectives in the selection of hyaluronic acid fillers for facial wrinkles and aging skin. **Patient preference and adherence**, v. 3, p. 225 – 230, 2009.
- JUHLIN, L. Hyaluronate in skin. **Journal of internal medicine**, v. 242, n. 1, p. 61 – 66, 1997.
- KIM, S H. The effects of musk T on peroxisome proliferatoractivated receptor PPar activation, epidermal skin homeostasis and dermal hyaluronic acid synthesis. **Arch Dermatol Res**, v. 298, n. 6, p. 273 – 282, 2006.
- KOSTER, M I. *et al.* Genetic pathways required for epidermal morphogenesis. **Eur. J. Cell Biol**, 2004.
- KUPPER, T S. *et al.* Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. **Nat. Rev. Immunol**, p. 211 – 222, 2004.
- LAUGIER, S P J. Shuster, MRosdy, A.B. **Brit Dermatol**, Csóka, R. Stern, 2007.
- LAURENT, TC. *et al.* Hyaluronan. **FASEB J**, 1992. Acesso em: 19/03/2017.
- LEE, A.. *et al.* Hyaluronidase. **Dermatol Surg.** 0;36(7);, n. 36, p. 1071 – 1077, 2010.
- LIEW, Steven. *et al.* **Efficacy and Safety of a Hyaluronic Acid Filler to Correct Aesthetically Detracting or Deficient Features of the Asian Nose: A Prospective, Open-Label, Long-Term Study.** 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4911905/>>. Acesso em: 02/02/2017.
- LOWER, E.. Heralding hyaluronic aded (incosmetics). **Soap Perfumeri&Cosmetics**, v. 71, n. 5, p. 41 – 41, 1998.

- MACEDO, André Casimiro de. **Produção de ácido hialurônico por cultivo em estado sólido de Streptococcus zooepidemicus em bagaço de caju**. 2011. 178 p. Tese (Engenharia Química) — Universidade Estadual de Campinas, Campinas/SP. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/266770/1/Macedo,AndreCasimirodeMacedo_D.pdf>. Acesso em: 01/02/2017.
- MEDLIJ, Beatriz Caroni. Hidratação Cutânea: Aspectos fundamentais na manutenção e reparação da função barreira da pele. **Conic Semesp**, 2015.
- MILLIKAN, L E. *et al.* An update on common skin diseases. Acne, psoriasis, contact dermatitis, and warts. **Postgrad. Med**, p. 101 – 104, 1992.
- MONTEIRO, Érica de Oliveira. Envelhecimento facial: perda de volume e reposição com ácido hialurônico. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 67, n. 8, p. 299 – 303, 2010.
- MONTEIRO, Érica de Oliveira. Tratamento de rejuvenescimento facial com ácido hialurônico não estabilizado de origem não animal aplicado na derme. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 68, n. 6, p. 198 – 200, 2011.
- MONTEIRO, Érica de Oliveira. Abordagens antigas e atuais: sulco nasolabial, linhas de marionete e rugas periorais. **Revista Brasileira de Medicina**, p. 3 – 15, 2013.
- MONTEIRO, Érica de Oliveira. *et al.* Preenchimentos faciais: parte um . **Revista Brasileira de Medicina**, v. 67, n. 10, 2010.
- NELSON, D. L.. *et al.* **Lehninger princípios de Bioquímica**. 4. ed. São Paulo: Sarvier, 2006.
- OGRODOWSKI, C. S. **Produção de ácido hialurônico por streptococcus**: estudo de fermentação e caracterização do produto. 2006. Tese (Doutorado em Engenharia Química) — Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo. Acesso em: 16/06/2017.
- OGRODOWSKI c. S *et al.* 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. **A. Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 5, p. 121 – 124, 2005.
- OLIVEIRA, Ângela Zélia Moreira de. **Desenvolvimento de formulações cosméticas com Ácido Hialurônico**. 2009. 100 p. Dissertação (Tecnologia Farmacêutica) — Universidade do Porto, Porto. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/44681/2/DISSERTACAO.pdf>>. Acesso em: 04/05/2017.
- OLIVEIRA, Sabrina Alves de. *et al.* **Isolamento e Purificação do Ácido Hialurônico (HA) da Crista do Frango** . Londrina/PR: [s.n.], 2015. Disponível em: <<http://pdf.blucher.com.br/s3-sa-east-1.amazonaws.com/biochemistryproceedings/vsimbbtec/22086.pdf>>. Acesso em: 27/02/2017.
- OTUKI, Michel Fleith. **Atividade antiinflamatória tópica de extratos e triterpenos isolados da protium kleinii**. 2004. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/102582/212138.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 28/11/2016.

PALACIOS, Annamaria da Rocha Jatobá. **As marcas na pele, as marcas no tempo: sentido de tempo, juventude e saúde na publicidade de cosméticos em revisão femininas, durante a década de 90.** 2004. Tese (Doutorado) — Tese (Doutorado em comunicação e cultura contemporâneas), faculdade de comunicação, Universidade Federal da Bahia.

PEREIRA, Kelim Patrícia. *et al.* **Ácido Hialurônico na hidratação facial.** 2014. Disponível em: <<http://tcconline.utp.br/media/tcc/2017/05/ACIDO-HIALURONICO-NA-HIDRATAÇÃO-FACIAL.pdf>>. Acesso em: 23/05/2017.

PERRICONE, Nicholas. O fim das rugas: um método natural e definitivo para evitar o envelhecimento da pele. **Tradução de Ana Beatriz Rodrigues**, Elsevier, Rio de Janeiro, 2001.

PIACQUADIO, D. *et al.* Evaluation of hylan b gel as a soft-tissue augmentation implant material. **J Am Acad Dermatol**, v. 36, n. 4, 1997.

PIERRE, Andre. Hyaluronic acid and its use as a “rejuvenation” agent in cosmetics dermatology. **Semin Cutan Med surg**, p. 218 – 222, 2004.

PINSKY, M A. *et al.* Zyplast Nasolabial Fold Study Group Juvéderm injectable gel: a multicenter, double-blind, randomized study of safety and effectiveness. 2008.

PIRES, Aline M.B.. *et al.* Microbial production of hyaluronic acid from agricultural resource derivatives. **Bioresource Technology**, v. 101, p. 6506 – 6509, 08 2010. Acesso em: 04/04/2017.

PRITCHARD, K. Evaluation of the bioadhesive properties of hyaluronan derivatives: detachment weight and mucociliary transport rate studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 129, p. 137 – 145, 1996.

RAWLINGS, A V. Sources and Role of Stratum Corneum Hydration. **ELIAS, P.M.; FEINGOLD, K.R**, Skin Barrier, p. 399 – 421, 2006.

REIS, Gilberto. **Ácido Hialurônico.** 2015. Disponível em: <<http://www.portalsaofrancisco.com.br/bem-estar/acido-hialurônico>>. Acesso em: 05/08/2016.

REYNAUD, R. RenochHyal, a Patented Anti-Ageing Cosmetic Ingredient. **Cosmetic Science Technology**, p. 112 – 129, 2008.

ROCQUET, Celina. *et al.* RenovHyal, a Patented Anti-Ageing Cosmetic Ingredient. **Cosmetic Science Technology**, 2008.

ROWSE, D H. *et al.* Solvents and the skin. **Clin. Occup. Environ. Med.**, n. 4, p. 657 – 730, 2004.

RUIVO, Adriana Pessoa. Envelhecimento Cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação. **Universidade Fernando Pessoa**, 2014.

RYAN, T. The ageing of the blood supply and the lymphatic drainage of the skin. **Micron**, p. 161 – 171, 2004.

SAKAI, Fernanda Dias Pacheco. *et al.* **Preenchimento de nariz, após rinoplastia malsucedida, com ótimo resultado estético.** São Paulo: [s.n.], 2011. Indexado LILACS LLXP: S0034-72642011010700003. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=4848&fase=imprime>. Acesso em: 20/10/2016.

SALES, Octavio Díez. Manual de Cosmetología,. **Editorial Videocinco Multimedia**, 1998.

SANTANA, Camila. **Ácido hialurônico.** 2017. Disponível em: <http://www.pharmaspecial.com.br/media/produtos/210_1467300842-lit_ac_hialuronico.pdf>. Acesso em: 05/01/2017.

SCHNEIDER, L V. Estrutura da Pele e seus Anexos. **Curso Extensivo de Cosmetologia**, v. 1, n. 5, p. 2 – 13, 2000.

SCOTTI, L. *et al.* Envelhecimento cutâneo à luz da cosmetologia: estudos das alterações da pele no decorrer do tempo e da eficácia das substâncias ativas empregadas na prevenção. **1ª Ed**, São Paulo: tecnopress, p. 114 –, 2003.

SOPARKAR, C N. *et al.* Erasing restylane. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, 2004.

SOTER, N A. Physical urticaria/angioedema as an experimental model of acute and chronic inflammation in human skin. **Springer Semin. Immunopathol**, 1981.

SOUZA, Valéria Maria. Ativos dermatológicos:um guia dos novos ativos dermatológicos utilizados na farmácia de manipulação,para médicos e farmacêuticos. 1.ed.São Paulo:Tecnopress, 2003.

SUNDARAM, H. *et al.* Comparison of the Rheological Properties of Viscosity and Elasticity in Two Categories of Soft Tissue Fillers: Calcium Hydroxylapatite and Hyalunoric Acid. **Dermatol Surg**, 2010.

TOKITA, Y.. *et al.* Degradation of hyaluronic acid during freeze dring. In: _____. **Polymer Degradation and Stability**. [S.l.: s.n.], 1997. v. 55, p. 159 – 164.

TOMASO, Marco Antônio. **Auto-imagem e a interface da beleza.** 2010. Disponível em: <<http://www.tommsso.psc.br/site/artigos>>.

VARTANIAN, A J. *et al.* Injected hyaluronidase reduces restylane-mediated cutaneous augmentation. **Arch Facial Plast Surg**, 2005.

WELSS, T. *et al.* In vitro skin irritation: facts and future. **State of the art review of mechanisms and models.**, Toxicol, 2004.

WILLIAMS, I R. *et al.* Immunity at the surface: homeostatic mechanisms of the skin immune system. **Life Sci**, 1996.

XU, Fangmin. *et al.* The haemocompatibility of polyurethanehyaluronic acid copolymers. **Biomaterials**, v. 29, n. 2, p. 150 – 160, 01 2008. Acesso em: 10/03/2017.

YAAR, M. Molecular mechanisms of skin aging. **Adv Dermatol**, v. 10, p. 63 – 75, 1995.

YAMADA, Takashi. *et al.* Microbial synthesis of hyaluronan and chitin: New approaches. **National Library of Medicine**, J Biosci Bioeng, junho 2005.

ZAZULAK, K. *et al.* Ácido Hialurônico: Principais Aplicações Cosméticas e TERAPÊUTICAS. **Cosmetics & Toiletries**, v. 18, p. 72 – 77, 2006.