

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

TISCIANE DE SOUZA CARRERA

**RETICULAÇÃO IDEAL DO ÁCIDO HIALURÔNICO PARA DIFERENTES ÁREAS
FACIAIS.**

SÃO PAULO
2022

TISCIANE DE SOUZA CARRERA

**RETICULAÇÃO IDEAL DO ÁCIDO HIALURÔNICO PARA DIFERENTES ÁREAS
FACIAIS.**

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas-FACSETE como requisito para obtenção do título de Especialista em Harmonização Facial.

Orientador: Prof. Alexandre Cutolo Morita.

Área de Concentração: Especialização em Harmonização Facial.

FICHA CATOLOGRÁFICA

Carrera, TS.

Tisciane de Souza Carrera. Reticulação ideal do ácido hialurônico para diferentes áreas faciais. Orientador: Prof. Alexandre Cutolo Morita. São Paulo, 2022, 34p.

Monografia: (Trabalho de Conclusão de Curso) - Faculdade de Sete Lagoas -FACSETE, Curso de Especialização em Harmonização Facial.

Palavras-chave: 1.Reticulações, 2.Preenchedores, 3.Ácido Hialurônico.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a minha família.

AGRADECIMENTO

Agradeço a todos os meus mestres que contribuíram para o meu aprendizado durante esse período que estivemos juntos.

Agradeço imensamente ao meu marido Rodrigo que tanto me incentiva e apoia para o meu crescimento profissional.

Agradeço a minha filha Helena que nasceu durante essa trajetória. Em muitos momentos a deixei, nos primeiros meses após o seu nascimento, para poder cumprir com os meus deveres de aluna e profissional.

Agradeço a Deus que é sempre tão maravilhoso na minha vida, permitindo tantas conquistas maravilhosas.

“Às vezes, Deus Te leva pelo caminho mais longo, não para te punir, mas sim para te preparar.” (Pedro Bial)

RESUMO

A utilização de preenchedores faciais tornou-se uma ferramenta importantíssima no seu arsenal terapêutico no tratamento estético orofacial, podendo ser usado de forma superficial e profunda nos tecidos faciais. O ácido hialurônico (AH) é um dos preenchedores dérmicos temporários mais usados na correção de rítes, linhas e sulcos faciais por ser seguro e eficaz. Este ácido é natural no organismo humano e dentre as suas funções destaca-se a manutenção do volume, sustentação, hidratação e elasticidade da pele. Os preenchedores dérmicos estão disponíveis variando em relação às características físicas e químicas, o que influi em seus efeitos. O objetivo deste estudo é apresentar as características e propriedades reológicas dos AH, bem como a escolha do produto para cada região em que será aplicado para a obtenção de um resultado natural e duradouro. Foram pesquisados nas bases de dados virtuais Google acadêmico, PubMed e SciELO. Estudos demonstram que existem diversos fabricantes de preenchedores de AH, variando suas características, tais como concentração total de AH, tamanho das partículas, grau de reticulação, a porcentagem de AH reticulado e a força de extrusão. Características estas que diferenciam os produtos do AH na viscosidade, densidade, capacidade de absorção de água, comportamento reológico, estabilidade à degradação enzimática e a capacidade de estimular a produção de componentes da matriz extracelular. O AH deve ser selecionado com base na localização anatômica, características do produto para a região a ser aplicada e as necessidades individuais de cada paciente. O conhecimento sobre as propriedades reológicas do AH e a escolha adequada do produto para se obter um bom resultado, pois cada região da face é sujeita a forças mecânicas específicas. Contudo é necessária uma avaliação cuidadosa do paciente, planejamento terapêutico adequado e técnica apurada são fundamentais para alcançar os melhores resultados com o tratamento.

Palavras-chave: 1.Reticulações, 2.Preenchedores, 3.Ácido Hialurônico.

ABSTRACT

The use of facial fillers has become a very important tool in its therapeutic arsenal in orofacial aesthetic treatment, and can be used superficially and deeply in facial tissues. Hyaluronic acid (AH) is one of the most used temporary dermal fillers in the correction of facial rhytids, lines and furrows because it is safe and effective. This acid is natural in the human body and among its functions stands out the maintenance of volume, support, hydration and elasticity of the skin. Dermal fillers are available varying in terms of physical and chemical characteristics, which influences their effects. The objective of this study is to present the characteristics and rheological properties of AH, as well as the choice of product for each region in which it will be applied, in order to obtain a natural and lasting result. They were searched in the virtual databases PubMed/ MEDLINE and Portal Periodicals Capes. Studies show that there are several manufacturers of AH fillers, varying their characteristics, such as total AH concentration, particle size, degree of crosslinking, percentage of crosslinked AH and extrusion force. These characteristics differentiate AH products in terms of viscosity, density, water absorption capacity, rheological behavior, stability to enzymatic degradation and the ability to stimulate the production of extracellular matrix components. AH must be selected based on the anatomical location, product characteristics for the region to be applied and the individual needs of each patient. Knowledge about the rheological properties of AH and the appropriate choice of the product to obtain a good result, as each region of the face is subject to specific mechanical forces. However, a careful evaluation of the patient, adequate therapeutic planning and accurate technique are essential to achieve the best results with the treatment

Keywords: 1. Reticulations, 2. Fillers, 3. Hyaluronic Acid.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	16
FIGURA 2	17
FIGURA 3	18

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	10
TABELA 2	12
TABELA 3	13

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO.....	3
3 METODOLOGIA.....	4
4 REVISÃO DA LITERATURA.....	5
4.1 Aspectos gerais do ácido hialurônico.....	5
4.2 Características Reológicas do Ácido Hialurônico	7
4.3 Características desejáveis em um preenchedor dérmico	8
4.4 Envelhecimento da Face	9
4.5 Utilização do Ácido Hialurônico.....	10
4.6 Aplicações do Ácido Hialurônico.....	14
4.7 Efeitos adversos do Ácido Hialurônico.....	15
4.8 Degradação do Ácido Hialurônico.....	16
5 DISCUSSÃO	19
6 CONCLUSÃO	22
Referências Bibliográficas	23

1 INTRODUÇÃO

Em 1934, Karl Meyer e Jonh Palmer, foi descrito pela primeira vez durante a análise do humor vítreo bovino, que em seu estado natural é um ótimo preenchedor, porém apresenta uma meia-vida curta (TEDESCO, 2019). Após alterações químicas mínimas (*crosslink*), foi possível criar um material tolerado pelo sistema imune, não reativo e com maior longevidade. É encontrado naturalmente nos tecidos conjuntivos de mamíferos (pele, cartilagem, osso e fluido sinovial), de consistência gelatinosa, alta viscoelasticidade e alto grau de hidratação devido suas características estruturais (DANTAS *et al*, 2019).

O ácido hialurônico (AH) nativo é um polímero composto por dois açúcares (ácido glucurônico e N-acetilglucosamina) produzidos por células do nosso organismo altamente solúvel em água (DANTAS *et al*, 2019).

Os anos se passaram e Meyer e seus colaboradores isolaram o ácido hialurônico, nas articulações, pele, crista de galo, fatores que ocorreram no laboratório de Bioquímica do Departamento de Oftamologia da Universidade de Columbia. (SANCHES-CARPINTERO *et al*, 2010).

Os primeiros preenchedores surgiram na década de 80, esses eram à base de colágeno bovino. Como preenchedor dérmico o AH foi desenvolvido pela primeira vez por Endre Balazs no ano de 1989, no primeiro momento a degradação do produto era muito rápida e a meia-vida da molécula não estabilizada era por volta de 24 horas no tecido cutâneo (DANTAS *et al*, 2019). Em 2003, foi lançado pela Allergan o primeiro preenchedor à base de AH produzidos através da fermentação de culturas de *Streptococcus*, um produto mais estável e com menos hipersensibilidade (TEDESCO, 2019).

Atualmente existem inúmeras marcas de preenchedores à base de AH disponíveis no mercado, com diferentes formas físicas e graus de reticulações (*crosslinking*), sendo esses os fatores responsáveis por definir o comportamento do produto e dessa forma a sua indicação e técnica de aplicação (TEDESCO, 2019).

O AH possui as funções de manutenção do volume, sustentação, hidratação e elasticidade da pele. O preenchimento cutâneo tem a função de amenizar sinais do envelhecimento promovendo rejuvenescimento facial. O preenchedor ideal deve ser seguro, eficaz, biocompatível, não alergênico, não carcinogênico, reprodutível, está-

vel, de fácil aplicação, tendo um bom custo/benefício e de fácil remoção. Diante desses quesitos o AH é o que mais se aproxima do ideal (VASCONCELOS *et al*, 2020).

As propriedades reológicas e físico-químicas dos géis de AH são determinadas por vários fatores, incluindo as reações de reticulação usadas, o peso molecular do substrato, a concentração de AH e o processo usado para fragmentar o gel em uma forma injetável. A reticulação é a base para a resistência mecânica do gel e dessa forma, melhorar a longevidade do produto (FAGIEN *et al*, 2019). Para o rejuvenescimento o AH é classificado como não-reticulados e reticulados. Os reticulados possuem uma serie de moléculas que se unem formando uma estrutura com aparência de malha, possuem características densas e mais duradouras, sendo eficaz para preenchimento e volumização, pois possui uma demora maior de degradação pelo organismo. Já o não-reticulado tem baixa densidade, por isso circulam livremente pelo organismo, podendo ser usado em formas de cremes para uso tópico (DA COSTA *et al*, 2017).

O nível de reticulação do AH e a profundidade da injeção dependem do local a ser injetado e o efeito desejado. Este efeito se estende desde o preenchimento de rugas superficiais até a remodelação de certas partes do rosto (VASCONCELOS *et al*, 2020).

2 OBJETIVO

O objetivo desse trabalho é de realizar uma revisão da literatura sobre a as diferentes reticulações do ácido hialurônico para cada área facial, elucidando seus pontos principais e suas aplicações na harmonização facial.

3 METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão de literatura utilizando os artigos dos anos de 2005 a 2022 que foram pesquisados nas plataformas Google Acadêmico, PubMed, e SciELO utilizando as palavras-chaves: reticulação, ácido hialurônico, preenchimento, propriedades físico-químicas. Foram pesquisados 39 artigos, mas apenas 29 artigos foram selecionados para compor essa revisão de literatura.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Aspectos gerais do ácido hialurônico

O AH é uma glicosaminoglicano composto de unidades alternadas e repetitivas de ácido D-glicurônico e N-acetil-D-glicosamina com propriedades hidrofílicas. Tem esse nome resultante da junção entre o ácido D-glicurônico e o termo hialóide, que significa vítreo. Esse polissacarídeo é encontrado na matriz extracelular de vários tecidos como cartilagem humana, fluido sinovial articular, derme, cérebro, fluido vítreo e tecidos conectivos. Abundante na matriz extracelular da derme e epiderme, sendo sintetizado principalmente pelos fibroblastos a partir da ação enzima na membrana plasmática (ácido hialurônico sintetase) e pelos queratinócitos da epiderme (VASCONCELOS *et al*, 2020). Sua funcionalidade é manter o desempenho das cartilagens, olhos e líquido sinovial das articulações (figura 1) (BERNARDES, 2018).

O AH é encontrado nos tecidos humanos, mas os produtos de preenchimento injetável são obtidos por meio de fontes bacterianas ou animais (a partir da crista de galo). O mais utilizado é o extraído da fermentação bacteriana (AH de origem não animal), obtido por meio da cultura de uma bactéria não patogênica, o *Streptococcus*. Mas independente da fonte de obtenção, o ácido é submetido a procedimentos químicos visando à obtenção do produto final, o hialuronato de sódio. Essa substância possui menor concentração de proteínas e endotoxina bacteriana (MONTEIRO e PARADA, 2010).

Depois de introduzido na pele, ele é rapidamente degradado na derme e metabolizado no fígado, resultando em CO₂ e água. À medida que o AH injetado é degradado, mais moléculas de água tendem a se ligar ao ácido hialurônico restante, levando a um processo chamado de degradação isovolêmica, ou seja, apesar do preenchedor estar sendo absorvido o efeito cosmético permanece, pois há uma maior ligação da água à trama de ácido hialurônico menos concentrada. Os preenchimentos de AH são de dois tipos: com reticulação, chamados de *crosslink*, que são compostos por substâncias causadoras de ligações intermoleculares que desencadeiam maior estabilidade e durabilidade clínica do implante; e sem *crosslink*, estes não contêm substâncias estabilizadoras. As principais diferenças entre eles

estão relacionadas à concentração, tamanho de partícula, densidade de ligações cruzadas, capacidade de absorção de água e de deformação tecidual, estabilidade à degradação enzimática e o estímulo na produção de componentes da matriz extracelular. A reticulação afeta também a longevidade do preenchimento e a difusão do material na pele (MAIA e SALVI, 2018).

O AH em sua forma natural é muito solúvel e degradado facilmente pela hialuronidase endógena e radicais livres presentes no corpo humano. Dessa forma, a sua meia-vida seria muito curta. Para solucionar esse problema os fabricantes introduziram em suas formulações de agentes estabilizadores que criam pontes de carbono capazes de promover e reticular as cadeias lineares de polímero modificando a sua estrutura facial através de ligações intermoleculares ou *crosslinking* formados. O BDDE (1,4-butanodiol diglicidil éter) tem se mostrado ser o agente reticulador mais seguro e biocompatível do mercado (TEDESCO, 2019). O BDDE não é carcinogênico, não é mutagênico, não é teratogênico, não é sensibilizante e não é irritante (DE BOULLE *et al*, 2013).

Existem diversos fabricantes de preenchedores de AH, variando suas características, tais como concentração total de AH, tamanho das partículas, grau de reticulação, a porcentagem de AH reticulado e a força de extrusão. Os fabricantes reticulam unidades de AH criando variações entre os produtos, usando 1,4 - butanediol diglicidil éter (BDDE) e divinilsulfona, ambos reagem com os grupos hidroxílicos do AH fornecendo ligações éter quimicamente estáveis, aumentando o tempo de residência no sítio de inserção e o produto formado, sendo mais resistentes ao calor e a degradação enzimática. A reticulação estabiliza a estrutura através das ligações intermoleculares aumentando a meia vida do AH e a firmeza do gel. Apenas o AH reticulado ou AH insolúvel funciona para o preenchimento dérmico, resistindo à degradação e proporcionando maior longevidade na derme. Os preenchedores reticulados são classificados em monofásicos ou bifásicos. Os preenchimentos monofásicos consistem em um material homogêneo, mistura de AH de alto peso e baixo peso molecular facilitando a sua aplicação, possuindo duas categorias: monodensificados (reticulados uma vez) ou polidensificados (continuamente reticulados). O preenchimento bifásico tem partículas heterogêneas e possui uma viscosidade e elasticidade alta. O AH não reticulado, não tem efeito volumizador, possui uma duração mais curta, porém tem a capacidade de difundir nos tecidos periféricos, apropriado para hidratação cutânea (VASCONCELOS *et al*, 2020).

4.2 Características Reológicas do Ácido Hialurônico

Os preenchimentos dérmicos à base de AH podem ser qualificados de duas formas: com reticulação, denominados *crosslink*, os quais são compostos pelas substâncias causadoras de ligações intermoleculares que criam maior estabilidade e durabilidade clínica do implante; e sem *crosslink*, no caso, aqueles que não contêm essas substâncias estabilizadoras (COSTA *et al*, 2013). O AH não reticulado apresenta grande atividade hidratante e poder oclusivo, o que proporciona seu uso em formulações cosméticas de uso tópico. Já o reticulado possui grande estabilidade química o que lhe confere uma ação mais prolongada na pele (meia vida), sendo assim, os mais utilizados na forma de géis injetáveis na harmonização facial (BRAGA *et al*, 2022). Quanto maior a concentração de AH reticulados, maior é a sua longevidade (ALLEMANN E BAUMANN, 2008).

A reologia é o ramo da física que estuda como os materiais se comportam em resposta às forças aplicadas. Com base nesses dados, para um preenchedor à base de AH, passar pela seringa e agulha e se manter intacto é prova de boa estabilidade reológica. As diferenças como viscosidade, tamanho das partículas, densidade, capacidade de absorção de água, comportamento reológico, estabilidade à degradação enzimática e a capacidade de estimular a produção de componentes da matriz extracelular são determinantes de suas características e conseqüentemente influenciam seus efeitos (COSTA *et al*, 2013). Na propriedade reológica do AH o módulo de viscosidade (que está relacionado com a capacidade de resistir à fase fluida das forças de cisalhamento e/ ou torção em torno de um eixo) e o módulo de elasticidade (caracteriza a firmeza do gel e mede a resistência à deformação durante a injeção) são os mais importantes, pois o parâmetro reológico G' é frequentemente usado para diferenciar produtos, pois reflete a propriedade mais relevante de um produto quando considerado o uso *in vivo*. Os preenchedores dérmicos devem ser viscoelásticos, pois ao ser injetado sob alta pressão através de uma agulha, permaneçam elásticos para fornecer resultados duradouros e resistentes às forças de deformação de cisalhamento em tecidos moles [isso é chamado módulo elástico ou G' Prime (G'')]. Em geral, produtos de G' mais altos são mais firmes, com uma resposta mais elástica à compressão, enquanto produtos de G' mais baixos são mais macios e menos elásticos (FAGIEN *et al*, 2019). Juntamente com a coesividade do produto, os valores de G' podem ser usados para determinar a colocação apropriada de um

preenchimento dérmico de AH. Os com G' mais altos e que reagem melhor à força de compressão são produtos mais densos, menos elásticos e aplicados em derme mais profunda como por exemplo: Rennova Deep, Perfectha Deep, Princess Volume, Juvederm Volume e Belotero Volume Lidocaine utilizados na volumização de malar, mandíbula e mento. Já produtos G' mais baixos que reagem à força de compressão baixa a moderada serão mais fluidos, mais elásticos e aplicados em derme mais superficial a média e são, por exemplo: Rennova Lift, Perfectha Lines, Perfectha Derm, Princess Filler, Juvederm (Ultra 2, Volbella, Volift, Ultra Smile), Belotero (Balance e Intense), possuem maior resistência às forças dinâmicas associadas aos movimentos dos músculos faciais sendo indicado para o sulco nasolabial e linhas de marionetes (DE AQUINO *et al*, 2019; VASCONCELOS *et al*, 2020).

A coesividade do gel também é importante, pois se refere à capacidade para manter a forma ou a forma sob tensão, que é proporcional ao grau de atração entre as unidades de AH reticuladas. A coesividade aumenta com o grau de ligação cruzada (unidades dissacarídicas ligadas a uma molécula de reticulação) e a concentração de AH. O tamanho das partículas e a faixa de distribuição das partículas na composição dos géis de AH, influencia na força de extrusão necessária para a injeção. A injeção de um gel com a partícula maior é mais difícil. O AH altamente viscoelástico também afeta a capacidade de injetar o produto, por isso géis firmes com maior resistência a deformação devem ser dimensionados com partículas menores e ter uma faixa estreita de tamanho de partícula para facilitar a extrusão. Os géis com baixa viscoelasticidade podem ter uma faixa mais ampla de tamanho de partículas. O tamanho das partículas também influencia na profundidade e degradação do produto. Produtos com partículas maiores duram mais tempo no tecido (VASCONCELOS *et al*, 2020).

O ácido hialurônico apresenta na sua solução uma grande viscosidade e elasticidade. Quando o ácido hialurônico é absorvido com outra substância ocorrem ligações por ponte de hidrogênio como moléculas de água juntamente com o grupo de carboxila e N-acetil, sendo capaz de guardar a água e solidez, limitando a flexibilidade (CHONG *et al*, 2005).

4.3 Características desejáveis em um preenchedor dérmico

Deve ser biocompatível, possuir falta de hipersensibilidade e de resposta inflamatória clínica, não ser migratório ou aglomerante, possuir dor insignificante, efi-

cácia, ser aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*). Necessita que a técnica e o resultado sejam previsíveis, com facilidade de uso (armazenamento em temperatura ambiente; requer pouca ou nenhuma reparação; sem esforço para injetar) e que os resultados sejam de longa duração benefício (FRIEDMANN *et al*, 2015), mas não permanente (ROHRICH *et al*, 2007), com boa capacidade de contorno e com capacidade de ser estimulante de colágeno, além de ter bom custo-benefício (FRIEDMANN *et al*, 2015).

Portanto, um preenchedor ideal deve ter uma viscosidade e elasticidade ideais, essa deve ser alta o suficiente para permanecer imutável ao ser injetado e ter uma elasticidade alta suficiente para resistir às forças aplicadas por forças como da musculatura ou da gravidade. Um material altamente viscoelástico são indicados para regiões que irão resistir melhor a forças de tensão da pele como os indicados para correções estéticas de zonas faciais com movimentos musculares importantes como região nasolabial, terço médio da face e terço inferior (FALLACARA *et al*, 2017). As cadeias de repetição são hidratadas e enroladas sobre si mesmas e isso, promove elasticidade e viscosidade ao produto (ROHRICH *et al*, 2007).

4.4 Envelhecimento da Face

O envelhecimento da pele é um processo biológico complexo e contínuo que é muito influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos. Os intrínsecos são desequilíbrio hormonal, perda de colágeno, degeneração de fibras elásticas e perda de hidratação. Já os extrínsecos são por fatores como estresses ambientais como a exposição solar. Com o envelhecimento, o colágeno torna-se gradualmente mais rígido e há uma redução das moléculas de água, o que dificulta a difusão dos nutrientes e, isso, diminui a capacidade dos tecidos de se regenerarem. O envelhecimento associado à perda progressiva dos coxins de gordura da face e a redução da elasticidade da pele promovem o aparecimento de sulcos e depressões (MAIA e SALVI, 2018).

Outra característica que define a juventude é um bom suporte de estrutura esquelético. O esqueleto facial tem um efeito profundo na aparência de um indivíduo. Com a perda óssea em áreas específicas do esqueleto facial contribui significativamente para as características do envelhecimento da face. As técnicas de rejuvenescimento facial têm focado na reversão dessas alterações por meio do reposicionamento e reenquadramento dos tecidos, com maior ênfase na sustentação. Esses

procedimentos são eficazes e a adição de volume aos tecidos moles usando preenchimento de AH permitiu uma melhor restauração do volume e da forma da face (MENDELSON e WONG, 2012).

4.5 Utilização do Ácido Hialurônico

O AH tem sido utilizado para correção de sulcos, rugas, aumento do volume dos lábios, correção de cicatrizes de acne, reposição do volume supra-auricular, correção nasal, volumização por perda de coxins gordurosos proporcionando uma harmonização facial. Atualmente, o melhor resultado na estética para correção de perda de contorno e reposição do volume facial é obtido com o AH reticulado na forma de gel injetável (VASCONCELOS *et al*, 2020).

Os preenchedores com baixa viscosidade são utilizados para aplicações intradérmicas e corrigem linhas superficiais, rugas e sulcos moderados, enquanto as apresentações com alta viscosidade são utilizadas para uso profundo, considerado supraperiostal ou subdérmico, e conseguem repor as perdas de volume oriundas das mudanças das estruturas internas mais acentuadas, por exemplo: osso, músculo e gordura (MAIA e SALVI, 2018). Todas as suas indicações, regiões utilizadas e tipo de material utilizado pode ser visualizado na tabela 1 2 e 3.

TABELA 1: Tipos de preenchedores com AH (Existem no mercado várias linhas de produtos a base de AH para tratamento facial):

Tipo do preenchimento	Característica do AH	Indicações
RENNOVA RENNOVA LIFT RENNOVA FILL	Gel viscoelástico e transparente à base de AH, origem não animal, altamente biocompatível e comprovadamente muito seguro.	Repõe o volume realça o perfil e cria lábios mais volumosos. Elimina ou suaviza linhas e rugas. melhora a hidratação, luminosidade e elasticidade, atenua e pés de galinha.
PERFECTHA PERFECTHA FINELINES	Utiliza fibras de hialuronato de alto peso molecular e de alta pureza, apresenta um ótimo efeito volumizador e de longa duração. preenchedor bifásico de AH de fácil injeção.	Revitalização cutânea, preenchimento de microfissuras superficiais da face (terço médio superior). Contorno labial, código de barras, sulco lacrimal.

PERFECTHA DERM		Sulcos profundos, rinomodelação, volume labial.
PERFECTHA DEEP PERFECTHA SUBSKIN		Volumização óssea (malar, zigomático, contorno de mandíbula).
PRINCESS		
PRINCESS FILLER	Gel isotônico e biodegradável, que é usado para tratamento de mesoterapia e correção de rugas superficiais na camada superior da pele.	Corrige rugas faciais moderadas a profundas e aumento do volume dos lábios. Recomenda-se injetar na derme média a profunda.
PRINCESS VOLUME		Corrigem rugas e sulcos profundos, aumento ou restauração do volume facial e dá forma aos contornos faciais. Recomenda-se injetar na derme profunda ou hipoderme.
PRINCESS FILLER LIDOCAINE		Melhoria de Hidratação, tônus e elasticidade da pele, correção das linhas superficiais e rugas finas (pés de galinha, linhas de fumo).
PRINCESS PLUS.		Correção de rugas e sulcos profundos aumento de volume facial, remodelação dos contornos faciais.

Fonte: DE AQUINO *et al* (2019).

TABELA 2: Tipos de preenchedores com AH (Existem no mercado várias linhas de produtos a base de AH para tratamento facial):

Tipo do preenchimento	Característica do AH	Indicações
<p>JUVEDERM</p> <p>JUVEDERM ULTRA 2</p> <p>JUVEDERM VOLBELLA LIDOCAINE</p> <p>JUVEDERM VOLUMA</p> <p>JUVEDERM ULTRA SMILE</p> <p>JUVEDERM HYDRATE</p> <p>JUVEDERM VOLIFT</p> <p>JUVEDERM ULTRA 3 e 4</p>	<p>Usados para rapidamente suavizar rugas moderadas a severas como os vincos nasolabiais. Pode também ser usado para aumentar os lábios e reparar a perda de volume para uma aparência mais fresca e juvenil, usando a tecnologia hylacross para permitir um gel mais suave e maleável.</p>	<p>Usado para a derme superficial à média tratando linhas finas e especialmente aquelas ao redor dos cantos dos olhos e aquelas bem próximas à superfície da pele.</p> <p>Usado para preencher a derme profunda e é uma formulação robusta altamente interligada para dar volume e corrigir vincos e rugas profundas, incluindo o aumento do volume das bochechas e queixo.</p> <p>Juvederm Ultra Smile é usado para aumentar o volume labial, redefinir o contorno labial, tratar linhas labiais verticais e depressões nos cantos da boca.</p> <p>Age como um agente hidratante, atraindo a umidade, preservando a pele para manter um brilho saudável.</p> <p>É projetado para suavizar rugas profundas e vincos nasolabiais para uma aparência renovada, assim como restaurar suavemente os contornos naturais da parte inferior do rosto.</p>
<p>BELOTERO</p> <p>Soft Lidocaine</p> <p>Balance Lidocaine</p> <p>Intense Lidocaine</p>	<p>Gel viscoelástico e transparente à base de AH, origem não animal, altamente biocompatível e muito seguro.</p>	<p>Usado na correção de pés de galinha Linhas periorais, suaves (código de barras), linhas finas da testa, suaves entre as sobrancelhas.</p> <p>Usados em bigode chinês moderado linhas de marionete, moderadas Linhas periorais, moderadas (código de barras), linhas moderadas entre as sobrancelhas, contorno dos lábios, pés de galinha, filtro labial, olheira.</p> <p>Bigode chinês profundo, linhas de marionete profundas, volume labial.</p>

Volume Lidocaine		Maçãs do rosto, preenchimento do queixo, têmporas.
------------------	--	--

Fonte: DE AQUINO *et al* (2019).

TABELA 3: Regiões de aplicação de diferentes tipos de AH:

Classificação da Região	Região de preenchimento	Características do AH	Indicações
Região com forças de compressão baixas a moderadas; força de cisalhamento moderada a forte	Frontal / Glabella	Coesividade baixa moderada; e moderada/elevada resistência a deformação. Injetado profundamente.	Linhas estáticas residuais. Reposição de volume. Área mais propensa a necrose da pele.
Região com força de compressão alta; força de cisalhamento baixo.	Periocular	AH tem que possuir uma baixa coesividade e baixa resistência a deformação. Injetado profundamente.	Restaurar a perda de volume temporal.
Região com força de cisalhamento laterais são baixas; Força de compressão moderada a alta.	Terço médio da face	AH deve possuir alta coesividade; moderada a elevada e resistência a deformação. Aplicação subdérmica.	Restauração do volume do malar.
Compressão e força de corte.	Coxins gordurosos.	AH deve possuir uma baixa a moderada resistência a deformação.	Perda dos coxins gordurosos.
Força de compressão Moderada.	Nariz-Rinomodelação.	AH deve ter uma baixa/moderada coesividade e resistência a deformação.	Indicado para pequenas imperfeições e deformidades.
Zona com força de Compressão e força de Cisalhamento moderada.	Linha da Mandíbula.	AH deve possuir coesividade e resistência a deformação alta.	Correção do contorno da mandíbula.
Região com força de compressão elevada; e baixo corte.	Queixo.	AH deve ter alta coesividade e elevada resistência a deformação.	Projeção dessa região.
Área com baixa compressão; força de Cisalhamento moderada	Perioral	AH deve possuir baixa/moderada coesividade; Resistência ao cisalhamento moderada. Injeção intradérmica.	Linhas finas ou sulcos.
Lábios vermelhos: Área com alta compressão e baixa força de cisalhamento	Lábios	AH com uma coesividade e resistência a deformação suave.	Restaurar ou acentuar as curvas naturais dos lábios; Correção de ritides.

Fonte: VASCONCELOS *et al* (2020).

4.6 Aplicações do Ácido Hialurônico

Pode-se aplicar o AH utilizando agulha ou microcânula, depende da área a ser tratada e da preferência do profissional. Ao contrário da agulha, a microcânula não promove penetração intravascular, uma vez que a ponta da microcânula é romba e não é perfurante, diminuindo assim efeitos colaterais como: edema, nódulos e granulomas. As principais técnicas utilizadas são de retroinjeção, em bolus, punção seriada, técnica de tunealização, técnica linear, linhas cruzadas e técnica em leque.

Uma das técnicas citadas anteriormente é a mais utilizada, essa técnica é a retroinjeção ou injeção retrógrada, onde se introduz todo o comprimento da agulha ou da microcânula na área a ser tratada, injetando-se o material no movimento de retirar a agulha. Essa técnica é muito utilizada para preencher: linha da glabella, sulcos nasolabiais, lábios e sulco lacrimal. A técnica em leque é uma variação da técnica retrógrada. Um pouco antes que a agulha seja completamente retirada da pele, ela é reinsertada em uma direção diferente e o produto é novamente injetado em uma via retrógrada. Esse processo é repetido múltiplas vezes em direções diferentes até a correção adequada ser alcançada. Essa técnica é mais usada para volumizar o malar, mas é também usada na correção do sulco nasolabial. Já, na técnica de linhas cruzadas (rede ou malha) são realizadas injeções paralelas entre si, posteriormente injeções cruzadas perpendicularmente com as linhas paralelas iniciais, propondo o preenchimento de grandes áreas ou para a restauração de volume, sendo usada também para linhas de marionete e aumento de bochecha. A técnica pontual seriada consiste no depósito do material ponto a ponto, sendo realizada em pontos bem próximos para prevenir irregularidades. Essa técnica é frequentemente usada na correção do sulco lacrimal e aumento de lábio, mas também no tratamento de outras rugas e sulcos (SANTONI, 2018). Já a técnica de bolus consiste na aplicação em ponto único e é normalmente injetada em derme profunda, subcutâneo ou perioste (TEDESCO, 2019). As técnicas podem ser combinadas durante o procedimento. Após o produto ser injetado, o local deverá ser modelado com a ponta dos dedos para suavizar possíveis irregularidades (SANTONI, 2018).

Os locais indicados para a realização do preenchimento com AH, além das rugas e depressões, são: os lábios, as “olheiras” ou vale lacrimal, as maçãs do rosto (região malar), a mandíbula, o nariz e o queixo (mento) (ALASMAR FREDDI, 2021). Todas essas áreas podem ser visualizadas na figura 2.

A aplicação é feita na derme superficial, média e profunda. E a profundidade da aplicação irá depender da viscosidade do produto, sendo que quanto mais fluído for o produto, mais superficial será sua aplicação e quanto mais viscoso, mais profunda será sua aplicação (figura 3). Assim, vários produtos de AH passaram a ser usados em diferentes partes do rosto (SANTONI, 2018; ALASMAR FREDDI, 2021). Por exemplo, a correção dos sulcos nasolabiais e linhas da marionete são realizadas no plano subcutâneo, enquanto as regiões do malar, zigomático, queixo e área mandibular são realizados no plano supraperiosteal. A aplicação para a correção das rítides no lábio superior é aplicada superficialmente sobre a ruga (MAIA e SALVI, 2018).

4.7 Efeitos adversos do Ácido Hialurônico

A aplicação de AH pode promover efeitos adversos precoces (até 14 dias após a aplicação) ou tardios (após 14 dias da aplicação do AH). Esses efeitos adversos são na sua maioria precoces e os mais comuns são: dor no local da injeção, hematomas, equimoses, eritema e edema. E os menos comuns são infecções e o pior de todas as complicações, são as necroses. Já os tardios são geralmente nódulos e granulomas (SHAHRABI FARAHANI *et al*, 2012; dos SANTOS *et al*, 2021).

Os tratamentos variam como compressas de gelo ou quente e prescrição de medicamentos: para dor, antiinflamatórios, antibióticos, massagens, aplicação de hialuronidase e remoções cirúrgicas (RODRIGUES, 2021). Cada caso será tratado de forma individual e prescrito o tratamento necessário para cada paciente.

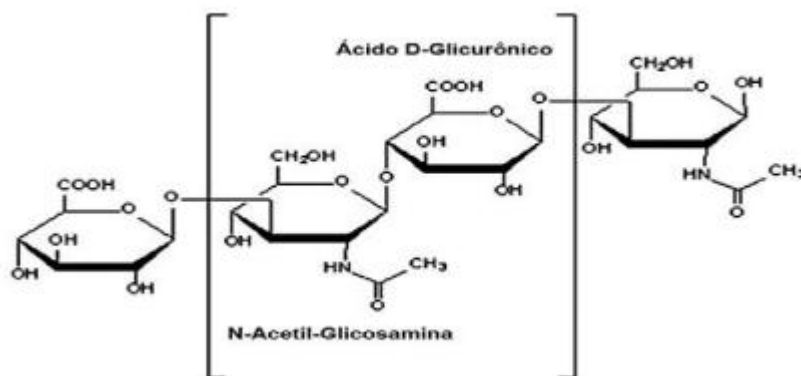
Uma propriedade importante dos preenchedor de AH é que sua atuação na pele para promover a correção de rugas e volumização da face é usada de forma reversível. De fato, intercorrências envolvendo a aplicação de AH, podem ser revertido através da injeção de hialuronidases. As hialuronidases pertencem à categoria endoglicosidase e a sua ação é de despolimerizar o AH, reduzindo assim, a sua alta viscosidade, promovendo a dissolução e eliminação do AH (FALLARARA *et al*, 2017).

Os efeitos colaterais provenientes da injeção do preenchedor de ácido hialurônico podem depender não apenas do tipo de preenchedor usado, mas também da técnica da aplicação utilizada e da experiência do profissional (FALLARARA *et al*, 2017).

4.8 Degradação do Ácido Hialurônico

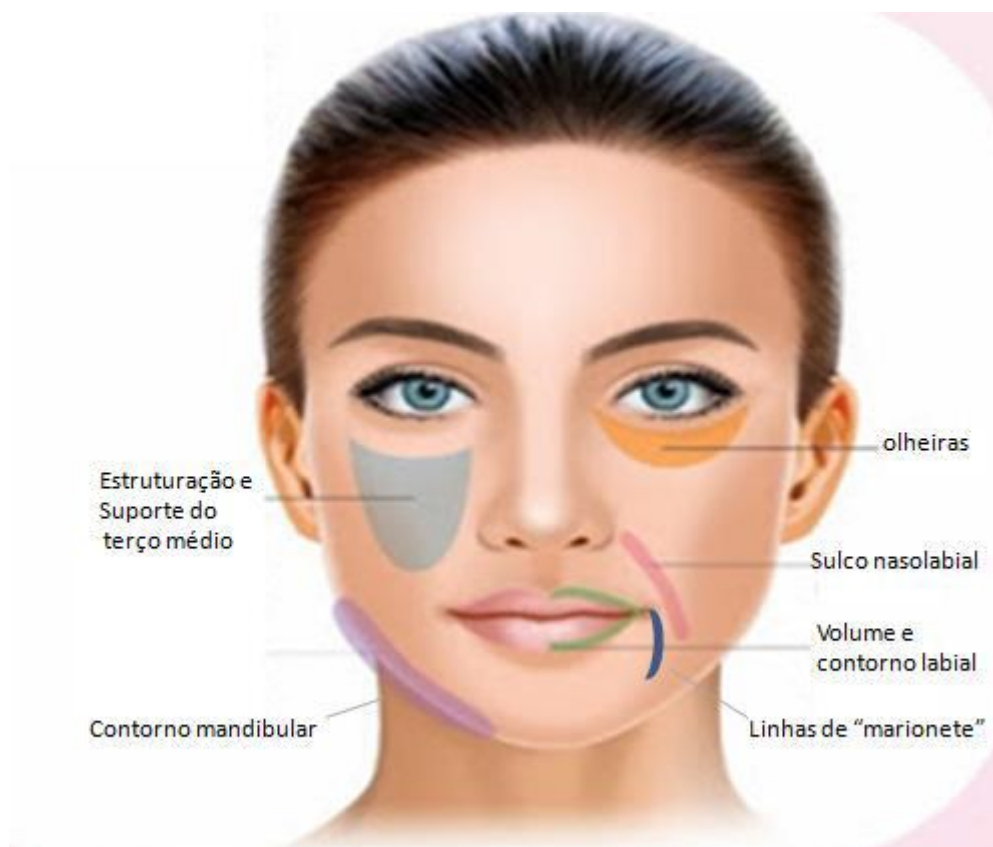
O AH é eliminado pelas glândulas linfáticas e degradado no fígado formando subcompostos como água e dióxido de carbono, sendo expelido nas fezes e urina (ROHRICH *et al*, 2007).

Figura 1. Estrutura do Ácido Hialurônico.



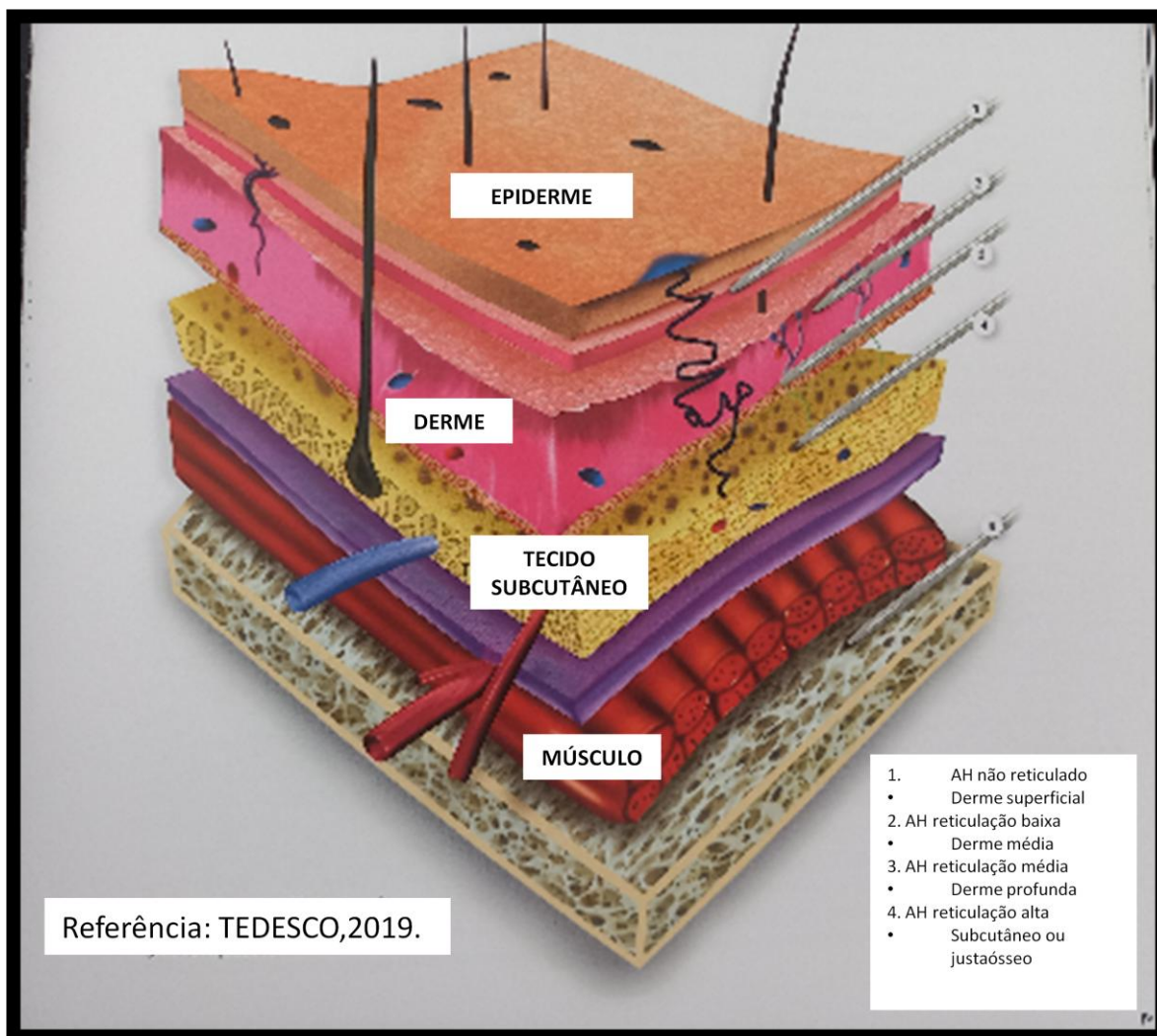
Fonte: FIGUEIREDO *et al* (2010).

Figura 2: Locais de aplicação do ácido hialurônico.



Fonte: MAIA e SALVI (2018).

Figura 3: Imagem mostrando diferentes planos de aplicação do AH de acordo com a densidade do produto.



Fonte: TEDESCO (2019).

5 DISCUSSÃO

O envelhecimento da pele é um processo biológico complexo e contínuo e influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos. O envelhecimento está associado à perda progressiva dos coxins de gordura da face, redução da elasticidade da pele (MAIA e SALVI, 2018) e depende também da estrutura óssea do indivíduo. Muitos procedimentos estéticos têm sido realizados para compensar esse envelhecimento como o uso de preenchimento com AH para reposicionar e sustentar os tecidos. Esses procedimentos são eficazes e a adição de volume aos tecidos moles usando preenchimento de AH permitiu uma melhor restauração do volume e da forma da face (MENDELSON e WONG, 2012). Esse rejuvenescimento facial não cirúrgico através do aumento de tecidos moles com AH estão cada vez mais populares e assim, novos produtos destinados ao aumento e rejuvenescimento dos tecidos moles estão sendo introduzidos todos os dias e possuem diferentes tamanhos de partículas, são mais concentrados e possuem menor proteína (ROHRICH *et al*, 2007).

O ácido hialurônico, ou hialuronano, é um polissacarídeo linear que consiste em unidades alternadas de um dissacarídeo repetido, o ácido β -1,4-D-glucurônico - β -1,3-acetil-D-glucosamina (BURDICK e PRESTWICH, 2011). O AH é muito versátil em seu uso em tratamento médico e engenharia de tecidos devido à sua alta biocompatibilidade, biodegradabilidade, viscoelasticidade e características. Essas propriedades tornam o AH um biomaterial ideal para hidrogéis injetáveis (KIM *et al*, 2021).

O AH pode ser reticulado (*crosslink*) em várias redes poliméricas que pode retardar a erosão e sua dissolução em meio aquoso (BAYER, 2020). Os preenchimentos com AH reticulados têm sido usados por mais de 15 anos e são considerados geralmente bem tolerados. Eles têm propriedades estruturais semelhantes às do tecido humano, possui excelente biocompatibilidade e boa integração tecidual. Eles têm uma duração de ação ajustável abrangendo toda a faixa da categoria de preenchimento temporário (6-24 meses) e por causa da sua composição molecular estável, podem ser armazenados sem refrigeração por até 2 anos (DE BOULLE *et al*, 2013).

Os fabricantes reticulam unidades de AH criando variações entre os produtos, usando BDDE (1,4-butanediol diglicidil éter) e divini Isulfona (DVS) e 2,7,8-diepoxioctano (DEO), ambos são estabilizadores que reagem com os grupos hi-

droxílicos do AH fornecendo ligações éter quimicamente estáveis, aumentando o tempo de residência no sítio de inserção e o produto formado, sendo mais resistentes ao calor e a degradação enzimática. A reticulação estabiliza a estrutura através das ligações intermoleculares aumentando a meia vida do AH e a firmeza do gel (VASCONCELOS *et al*, 2020). Como a meia-vida do AH na pele é de apenas alguns dias, a reticulação é tipicamente empregada para estabilizar a matriz do AH e fornecer uma duração clínica no preenchimento dos tecidos moles que pode atingir ou exceder 1 ano. Esta duração é alcançada predominantemente usando química de reticulação baseada em epóxido e especificamente BDDE como agente de reticulação (DE BOULLE *et al*, 2013).

Existem diversos fabricantes de preenchedores de AH, variando suas características, tais como concentração total de AH, tamanho das partículas, grau de reticulação, a porcentagem de AH reticulado e a força de extrusão (VASCONCELOS *et al*, 2020). As diferenças entre os produtos do AH estão na viscosidade, no tamanho das partículas, densidade, capacidade de absorção de água, comportamento reológico, estabilidade à degradação enzimática e a capacidade de estimular a produção de componentes da matriz extracelular. Assim, na reticulação quanto mais ligações cruzadas, maior a sua densidade, aumentando a dureza e rigidez do gel (TEDESCO, 2019). Um produto com maior a quantidade de AH, será um produto mais rígido e mais durável. Outro fator que aumenta a durabilidade do produto é a quantidade de AH reticulado, quanto maior a quantidade, mais durável é o resultado (ALLEMANN E BAUMANN, 2008). Assim como o tamanho das partículas, quanto maiores as partículas, melhores serão os resultados: mais duradouro e melhor o efeito volumizador (DE MELO *et al*, 2020).

Dentre a variedade de parâmetros utilizados para diferenciar produtos, G' (módulo elástico) parece ser o mais utilizado e talvez o mais lógico, pois representa a propriedade reológica predominante do produto (FAGIEN *et al*, 2019). A propriedade reológica do AH é outro fator, e os mais importantes são o módulo de viscosidade (que está relacionado com a capacidade de resistir à fase fluida das forças de cisalhamento e/ ou torção em torno de um eixo) e o módulo de elasticidade (caracteriza a firmeza do gel e mede a resistência à deformação durante a injeção) (BRAGA *et al*, 2022). Os produtos de G' mais altos são mais firmes, com uma resposta mais elástica à compressão, enquanto produtos de G' mais baixos são mais macios e

menos elásticos. Assim, quanto maior o G' mais profunda é sua aplicação e melhor a sua resposta à resistência muscular, produtos com reticulações altas são usados para volumização e reestruturação dos tecidos, já produtos com reticulações e baixo G' são usados superficialmente para correção de rugas superficiais e reticulações médias são injetados na camada média e profunda para correções de sulcos e rugas, mas não para volumização (FAGIEN *et al*, 2019).

Existem vários tipos de preenchedores á base de AH no mercado, mas não existe um preenchedor ideal para todas as indicações, o preenchedor durante o seu uso é submetido à alta e baixa tensão quando ele é injetado através da agulha (SANTORO *et al*, 2011). Os produtos são aplicados de acordo com a área escolhida, produtos com G' mais altos e que reagem melhor à força de compressão são produtos mais densos, menos elásticos e aplicados em derme mais profunda, utilizados em áreas como malar, mandíbula, queixo. Esses produtos são, por exemplo: Rennova Deep, Perfectha Deep, Princess Volume, Juvederm Volume e Belotero Volume Lidocaine. Já produtos G' mais baixos que reagem à força de baixa compressão a moderada serão mais fluidos, mais elásticos e aplicados em derme mais superficial a média e essas regiões são: região de glabella, perioral, lábios, periocular, nariz-ri-nomodelação e os produtos usados são: Rennova Lift, Perfectha Lines, Perfectha Derm, Princess Filler, Juvederm (Ultra 2, Volbella, Volift, Ultra Smile), Belotero (Balance e Intense) (DE AQUINO *et al*, 2019; VASCONCELOS *et al*, 2020).

Quanto mais reticulado, maior é a durabilidade do AH e mais difícil a sua degradação (ALLEMANN E BAUMANN, 2008). A hialuronidase promove a quebra natural do anel de AH e isso, representa uma característica importante dos preenchedores de AH, uma vez que as intercorrências como nódulos e granulomas podem ser facilmente solucionadas (ALLEMANN E BAUMANN, 2008). Já para intercorrências como dor, edema, equimose, infecção podem ser tratados com o uso de analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos. Uma vez o AH quebrado, esse é catabolizado intracelularmente ou após transferência para os linfonodos e assim, produz unidades de AH menores e essas unidades entram no sistema circulatório, onde o fígado e os rins as eliminam (DE BOULLE *et al*, 2013).

6 CONCLUSÃO

Assim, é possível concluir nesse trabalho que a reticulação (*crosslink*) do ácido hialurônico:

- Foi um passo extremamente importante na área da saúde e engenharia de tecidos;
- Diferentes produtos com diferentes densidades, tamanho de partículas, propriedades reológicas e reticulações foram criados;
- Utilização do AH para o preenchimento de diferentes áreas do rosto;
- Quanto maior a reticulação (*crosslink*), maior é o módulo G' (maior é a capacidade de resistir à deformação), mais denso é o material, mais profunda é a sua injeção e melhor o efeito volumizador;
- Áreas como malar, mandíbula e queixo necessitam de produtos que possuem alta resistência à compressão, como os produtos com alta reticulação (*crosslink*) e com módulo G' alto;
- Quanto menor a reticulação (*crosslink*), menor é o módulo G' (menor é a capacidade de resistir à deformação) mais fluido é o produto, mais superficial é a sua injeção e menor o efeito volumizador;
- Áreas como região periocular, glabella, região perioral, nariz e lábios necessitam de produtos que possuem de baixa a média resistência à compressão, como os produtos com baixa a moderada reticulação (*crosslink*) e com módulo G' baixo a moderado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALASMAR FREDDI, Isabela. Preenchedores biológicos aplicados na biomedicina estética, 2021.
- ALLEMANN, Inja Bogdan; BAUMANN, Leslie. Hyaluronic acid gel (Juvéderm™) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds. **Clinical Interventions in Aging**. 3 (4): 629, 2008.
- BERNARDES IN, COLI BA, MACHADO MG, et al. Preenchimento com ácido hialurônico: revisão de literatura. **Saude em Foco**. 10: 603-612, 2018.
- BRAGA, Jaqueline Borges et al. Uso do ácido hialurônico em procedimentos de harmonização facial pelo farmacêutico-esteta: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**. 11 (4): e5111426949-e5111426949, 2022.
- BAYER, Ilker S. Hyaluronic acid and controlled release: A review. **Molecules**. 25 (11): 2649, 2020.
- BURDICK, Jason A.; PRESTWICH, Glenn D. Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. **Advanced materials**. 23 (12): H41-H56, 2011.
- CHONG, Barrie Fong et al. Microbial hyaluronic acid production. **Applied microbiology and biotechnology**. 66 (4): 341-351, 2005.
- COSTA, Adilson et al. Características reológicas de preenchedores dérmicos à base de ácido hialurônico antes e após passagem através de agulhas. **Surgical & cosmetic dermatology**. 5 (1): 88-91, 2013.
- DA COSTA, Adilson et al. Durability of three different types of hyaluronic acid fillers in skin: are there differences among biphasic, monophasic monodensified, and monophasic polydensified products?. **Aesthetic surgery journal**. 37 (5): 573-581, 2017.
- DANTAS, Sabrina Fonseca, Ingênilo Moreira et al. As eficácias a curto e longo prazo do preenchimento com ácido hialurônico no rejuvenescimento facial. **SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO**. 5 (1): 63-81, 2019.
- DE AQUINO, José Milton et al. O uso do ácido hialurônico na harmonização facial: Uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. 32: e1269-e1269, 2019.
- DE BOULLE, Koenraad et al. A review of the metabolism of 1, 4-Butanediol Diglycidyl ether-crosslinked hyaluronic acid dermal fillers. **Dermatologic Surgery**,. 39 (12): 1758-1766, 2013.
- DE MELO, Francisco et al. Minimally invasive aesthetic treatment of the face and neck using combinations of a PCL-based collagen stimulator, PLLA/PLGA suspension sutures, and cross-linked hyaluronic acid. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**. 13: 333, 2020.
- DOS SANTOS, Larissa Pereira et al. O USO DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL. **Facit Business and Technology Journal**. 1 (26), 2021.
- FAGIEN, Steven et al. Rheologic and physicochemical properties used to differentiate injectable hyaluronic acid filler products. **Plastic and Reconstructive Surgery**. 143 (4): 707, 2019.

FALLACARA, Arianna et al. Hyaluronic acid fillers in soft tissue regeneration. **Facial Plastic Surgery**, 33 (01): 087-096, 2017.

FIGUEIRÊDO, Eugênio Santana de et al. Aplicações oftalmológicas do ácido hialurônico. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**. 73: 92-95, 2010.

FRIEDMANN, Daniel P.; GOLDMAN, Mitchel P. Dark circles: etiology and management options. **Clinics in plastic surgery**. 42 (1): 33-50, 2015.

KIM, Jungwoo et al. Phenol–Hyaluronic Acid Conjugates: Correlation of Oxidative Crosslinking Pathway and Adhesiveness. **Polymers**. 13 (18): 3130, 2021.

MAIA IEF, SALVI JO. O uso do Acido Hialuronico na Harmonizacao Facial: uma breve revisao. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**. 23(2):135-139, 2018.

MENDELSON, Bryan; WONG, Chin-Ho. Changes in the facial skeleton with aging: implications and clinical applications in facial rejuvenation. **Aesthetic Plastic Surgery**. 44 (4): 1151-1158, 2020.

MONTEIRO, Érica de O, PARADA, Meire O. Preenchimentos faciais-parte um. **RBM rev. bras. med**, 2010.

RODRIGUES, Tamiris Lauana Duarte Moreira Cardozo. PREENCHIMENTO LABIAL COM ÁCIDO HIALURÔNICO E SUAS POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES, 2021.

ROHRICH, Rod J.; GHAVAMI, Ashkan; CROSBY, Melissa A. The role of hyaluronic acid fillers (Restylane) in facial cosmetic surgery: review and technical considerations. **Plastic and reconstructive surgery**. 120 (6S): 41S-54S, 2007.

SHAHRABI FARAHANI, Shokoufeh et al. Lip nodules caused by hyaluronic acid filler injection: report of three cases. **Head and neck pathology**. 6 (1): 16-20, 2012.

SÁNCHEZ-CARPINTERO, I.; CANDELAS, D.; RUIZ-RODRÍGUEZ, R. Dermal fillers: types, indications, and complications. **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)**. 101 (5): 381-393, 2010.

SANTONI, Mônica Taisa Scher. Uso de ácido hialurônico injetável na estética facial: uma revisão da literatura. 2018.

SANTORO, Stefano et al. Rheological properties of cross-linked hyaluronic acid dermal fillers. **Journal of Applied Biomaterials and Biomechanics**. 9 (2): 127-136, 2011.

TEDESCO, Andrea. Harmonização facial: a nova face da odontologia. Nova Odessa -São Paulo, **Napoleão**, p. 188-209, 2019.

VASCONCELOS, Suelen Consoli, Braga et al. O uso do ácido hialurônico no rejuvenescimento facial. **Revista Brasileira Militar de Ciências**. 6 (14), 2020.