



Faculdade Sete Lagoas

ADRIELLY ALVES PEREIRA

INTERCORRÊNCIAS NO USO DE PREENCHIMENTOS FACIAIS

São Paulo

2021



Faculdade Sete Lagoas

ADRIELLY ALVES PEREIRA

INTERCORRÊNCIAS NO USO DE PREENCHIMENTOS FACIAIS

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - Facsete, como requisito parcial para conclusão do Curso de Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Estética Orofacial

Orientador: Alexandre Morita Cutolo

São Paulo

2021

PEREIRA, Adrielly Alves

Rugas Glabulares / Adrielly Alves Pereira – de 2021

XXf.: il.

Orientador: Alexandre Morita Cutolo

Monografia (graduação) - Faculdade Sete Lagoas - Facsete, 2021

1. Preenchedores faciais. 2. Harmonização facial. 3. Rugas Glabulares

I. Título.

II. Cutolo, Alexandre Morita



Faculdade Sete Lagoas

Monografia intitulada "INTERCORRÊNCIAS NO USO DE PREENCHIMENTOS FACIAIS" de autoria da aluna ADRIELLY ALVES PEREIRA, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Alexandre Morita Cutolo - Faculdade Sete Lagoas

São Paulo, 23 de maio de 2021

RESUMO

Com a crescente busca de uma melhor aparência e aspecto físico mais jovem, a odontologia começa a ir além do simples cuidado com a saúde bucal, abrindo espaço para procedimentos de Harmonização Orofacial. São diversos os tipos de procedimentos e produtos utilizados na HOF, dentre os mais procurados estão as injeções de Ácido Hialurônico e Toxina botulínica. Porém, apesar de serem mínimos os casos de intercorrências decorrentes da aplicação de preenchedores, estes não podem ser ignorados e merecem atenção especial, sendo os mais comuns: edema, eritema, nódulos, hematomas, infecções, necroses e até mesmo a cegueira. Grande parte destes problemas são decorrentes da manipulação ou dosagem incorreta, falta de assepsia inadequada do paciente, entre outros facilitadores. Algumas destas intercorrências podem desaparecer naturalmente com o tempo ou com o estímulo de antibióticos, mas em alguns casos, a hialuronidase é recomendada para uso imediato após a aplicação do preenchedor, já que esta enzima tem o poder de neutralizar o efeito da injeção.

Palavras-chaves: Harmonização Orofacial, Toxina Botulínica, Ácido Hialurônico, Rugas, Necrose, Cegueira, Nódulos, Intercorrências, Edema, Hialuronidase.

ABSTRACT

With the growing search for a better appearance and a younger physical aspect, dentistry begins to go beyond simple care with oral health, opening space for Orofacial Harmonization procedures. There are several types of procedures and products used in HOF, among the most sought are injections of Hyaluronic Acid and Botulinum Toxin. However, although there are minimal cases of complications resulting from the application of fillers, they cannot be ignored and deserve special attention, the most common being: edema, erythema, nodules, bruises, infections, necrosis and even blindness. Most of these problems are due to incorrect handling or dosing, lack of inadequate asepsis of the patient, among other facilitators. Some of these complications may disappear naturally over time or with the stimulation of antibiotics, but in some cases, hyaluronidase is recommended for immediate use after applying the filler, since this enzyme has the power to neutralize the effect of the injection.

Keywords: Orofacial Harmonization, Botulinum Toxin, Hyaluronic Acid, Wrinkles, Necrosis, Blindness, Nodules, Intercurrences, Edema, Hyaluronidase.

LISTA DE SIGLAS

TB – Toxina Botulínica

TBA – Toxina Botulínica Tipo A

AH – Ácido Hialurônico

JNM – Junção Neuromuscular

FDA – Foods and Drugs Administration

SNARE – Soluble N-ethylmaleimidesensitive factor attachment protein-Receptor

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Envelhecimento da face.....	12
Figura 2: Aplicação e efeitos do ácido hialurônico por agulha	16
Figura 3: Efeito da aplicação do ácido hialurônico	17
Figura 4: Evolução espontânea de necrose em ponta de nariz	22
Figura 5: Evolução da lesão.....	23
Figura 6: Eritema na região periorbital.....	24
Figura 7: Paciente no 15º dia pós-procedimento Nodulação.....	25
Figura 8: Reação tipo granuloma de corpo estranho após preenchimento	26
Figura 9: Representação esquemática do fluxo fisiológico anterógrado.....	27
Figura 10: Representação esquemática do fluxo retrógrado.....	28

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	08
2	PROPOSIÇÃO	09
3	REVISÃO DA LITERATURA	10
3.1	A pele	10
3.2	Envelhecimento da pele	11
3.3	Divisão da face	12
3.4	Harmonização Orofacial	13
3.4.1	Regulamentação da HOF como especialidade odontológica	13
3.4.2	Indicações dos procedimentos da HOF	14
3.5	Preenchedores faciais	15
3.5.1	Ácido Hialurônico	16
3.5.2	Toxina Botulínica	18
3.6	Intercorrências no uso de Preenchedores Faciais	20
3.6.1	Nódulos	21
3.6.2	Necrose em ponta nasal e lábio superior após rinomodelação com ácido hialurônico – relato de caso	21
3.6.3	Edema, dor e Eritema	23
3.6.4	Hematoma	24
3.6.5	Infecção	24
3.6.6	Efeito Tindall	25
3.6.7	Reações alérgicas	25
3.6.8	Granulomas	26
3.6.9	Biofilmes	26
3.6.10	Cegueira	27
4	DISCUSSÃO	30
5	CONCLUSÃO	31
	REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a OMS (Organização Mundial da Saúde), saúde é um estado completo de bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doenças. Nesse sentido, a odontologia moderna deixa de visar somente a saúde bucal e passa a tratar de questões estéticas que causam insatisfação em seus pacientes no que se relaciona a sua aparência física, em especial da face. A Harmonização Orofacial passa a ser uma prática dos cirurgiões dentistas, como uma aliada no restabelecimento das funções e também na busca do bem-estar do paciente através de um sorriso harmônico e equilibrado com a face. Com o passar dos anos e o envelhecimento natural da pele, surgem as rugas, sendo as glabulares as mais comuns. As rugas faciais são decorrentes de movimentos de expressão comuns, além da exposição à fatores externos como o sol por exemplo (MACHADO, 2020).

A busca por procedimentos à base de produtos farmacêuticos para o rejuvenescimento anatômico facial torna-se comum e frequente, trazendo resultados positivos para os pacientes e, consecutivamente, o resgate de sua autoestima. Os produtos mais utilizados para os procedimentos de Harmonização Orofacial são a Toxina Botulínica e o Ácido Hialurônico (RODRIGUES, 2019).

Embora todas as opções de preenchedores utilizados para harmonização encontrados no mercado apresentem boa tolerância, não há disponibilidade de preenchedor totalmente desprovido de riscos, e mesmo profissionais experientes se deparam eventualmente com reações adversas imediatas, como eritema e sangramentos, ou observadas um pouco mais tarde, como a nodulação, necrose e até mesmo cegueira do paciente (NERI, 2013).

A hialuronidase é o tratamento mais procurado e utilizado para os casos de nódulos, necroses e granulomas, pois leva a resultados mais rápidos e superiores aos obtidos com uso de corticoides orais ou injetáveis. A hialuronidase age de forma a reverter o efeito do ácido hialurônico existente ao redor das células do tecido conjuntivo, reduzindo assim temporariamente a viscosidade desse tecido e tornando-o mais permeável à difusão de líquidos (GUTMANN, 2018).

O objetivo principal desta revisão de literatura, é informar sobre as possíveis intercorrências decorrentes do uso de preenchimentos faciais na harmonização orofacial, bem como qual o tratamento indicado para cada uma delas.

2 PROPOSIÇÃO

Buscou-se um estudo aprofundado sobre as possíveis reações adversas decorrentes do uso de preenchimentos faciais nos procedimentos de harmonização orofacial, bem como os tratamentos recomendados para cada caso. Entre os principais produtos utilizados para o tratamento de rugas, estão o ácido hialurônico e a toxina botulínica. A harmonização orofacial passa a fazer parte dos tratamentos realizados por cirurgiões dentistas, que tem seu papel ganhando ainda mais importância já que passam a cuidar de questões estéticas também, além das questões de saúde bucal

Apesar de serem mínimos os casos de intercorrências, não se pode ignorar a possibilidade de surgirem após a injeção de Preenchedores. Tais intercorrências podem ser leves e imediatas ou profundas e tardias. Dentre as mais conhecidas e frequentes estão: edema, eritema, dores, nódulos, hematomas e dores. Necrose e cegueira são intercorrências mais graves e mais raras, podendo ser em alguns casos, irreversível. Recomenda-se o uso de hialuronidase para o tratamento imediato da maioria das intercorrências, principalmente as consideradas leves e imediatas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 A pele

A pele é considerada o maior e o mais pesado órgão do corpo humano e possui diversas funções como: como proteção mecânica, microbiológica e fisiológica do nosso organismo. É responsável por regular a temperatura corporal e o recebimento de estímulos, além de produzir vitamina D. É constituída por diversas estruturas, estas divididas em: epiderme, derme e a camada subcutânea adiposa (RUIVO, 2014).

Considerada a camada mais superficial, a epiderme é composta predominantemente por queratina, que por sua vez, é constituída por vários estratos: germinativo ou basal, espinhoso, granuloso e córneo (o mais superficial). Muitos autores consideram a existência de um quinto estrato – o estrato lúcido (RUIVO, 2014).

Composta por elementos celulares e acelulares, a segunda estrutura, chamada derme, é a camada que contém as fibras colágenas e elásticas, tem como característica, um tecido firme, compacto e pouco flexível. A derme é constituída por tecido conjuntivo denso que se divide em derme papilar (mais superficial) e reticular (mais profunda) (RUIVO, 2014).

Na derme reticular se encontram os anexos cutâneos, vasos sanguíneos e linfáticos, receptores sensoriais, glândulas, músculos lisos e folículos pilosos. Entre a epiderme e a derme existe a lâmina dermo-epidérmica constituída por papilas. Estas papilas permitem a nutrição da epiderme e a entrada de substâncias para a derme (RUIVO, 2014).

A camada subcutânea é composta por tecido gorduroso, e fica abaixo da derme. É dividida em duas camadas: areolar (com vasos e nervos) e lamelar (TAMURA, 2010).

3.2 Envelhecimento da pele

A pele é o primeiro indicador do avançar da idade do ser humano. Com o passar dos anos e envelhecimento do corpo, surgem (principalmente na face), rugas dinâmicas e estáticas. As rugas dinâmicas são geralmente, resultados de contração muscular (expressões faciais diversas), e as estáticas, surgem com a perda de elastina e colágeno, além da exposição à fatores externos como o sol (SILVA e CARDOSO, 2013).

O envelhecimento implica em alterações celulares, como a redução da capacidade dos órgãos de executar suas funções normais. Com o passar dos anos, ocorrem alterações moleculares como: redução de telômeros, ampliação de radicais livres, aumento de agregados proteicos, degradação incompleta de proteínas oxidadas e aceleração da disfunção celular, o que resulta no envelhecimento (MONTAGNER, 2009).

O envelhecimento cutâneo pode ser dividido em dois tipos: intrínseco ou cronológico e extrínseco ou fotoenvelhecimento. O envelhecimento intrínseco é o tipo de envelhecimento natural, inevitável, relacionado a fatores genéticos, cumulativo, caracterizado por atrofia da pele e rugas finas e afetam principalmente as fibras elásticas dérmicas, levando à elastose da derme reticular. Já o envelhecimento extrínseco, é cumulativo e está relacionado com o fototipo e a exposição à radiação solar, fumo e poluição, o que pode causar elastose na derme reticular superficial e caracteriza-se por rugas profundas, pele espessada, amarelada, seca, melanoses, telangiectasias, entre outras. Atualmente sabe-se que os mecanismos celulares e moleculares são os mesmos, e que o fotoenvelhecimento nada mais é que a superposição dos efeitos biológicos da radiação ultravioleta A e B (UVA, UVB) sobre o envelhecimento intrínseco (BAGATIN, 2009).



Figura 1: Envelhecimento da face.
Fonte: Morales, (2019)

3.3 Divisão da face

Para avaliar a simetria e o equilíbrio da face, usa-se a prática em dividi-la horizontalmente em três terços: terço superior, terço médio e terço inferior (COIMBRA, et al., 2014).

O terço superior inicia na inserção do cabelo e vai até a glabella, incluindo: a fronte, as temporas e a região periorbitária. Com o envelhecimento da pele, acontece o achatamento do arco frontal, excesso de pele nas pálpebras, pseudo-herniação de gordura e formação de rugas dinâmicas nos cantos externos, uma proeminência malar pode ser resultado da queda do músculo orbicular do olho (AVRAM, et al., 2011).

O terço médio da face vai da glabella à região subnasal e inclui: ossos da bochecha e da pálpebra até o lábio. Seu envelhecimento resulta de uma cadência do tecido mole malar, acentuando a ossatura da arcada orbitaria. A ptose de gordura da área central da bochecha origina uma proeminência no sentido externo à dobra melolabial, formando os sulcos nasolabiais (AVRAM, et al., 2011).

O terço inferior da face inicia na região subnasal e vai até o mento, possui um contorno mandibular e um ângulo mentocervical bem definidos (AVRAM, et al., 2011). As alterações de envelhecimento resultam da combinação da perda da gordura subcutânea, mudanças devidas aos músculos da expressão facial e do pescoço, mudanças gravitacionais por perda da elasticidade tecidual e remodelamento de estruturas ósseas e cartilagosas. Com o envelhecimento, podem ocorrer depósitos remanescentes de gordura que descem e deformam a borda mandibular. A dentição e a reabsorção dos ossos maxilares e mandibulares podem resultar em perda generalizada de tamanho e volume. A diminuição do volume labial e a ptose da ponta do nariz também pode contribuir para a aparência de lábio diminuído (COIMBRA, et al., 2014).

3.4 Harmonização Orofacial

A indústria cosmética, através das mídias, tem tomado grande espaço na vida das pessoas que, por sua vez, se sentem pressionadas a buscarem alternativas que melhorem sua aparência e, consecutivamente elevem sua autoestima. A Odontologia, sendo ciência biológica, clínica, cirúrgica e farmacológica, deixou de ser a especialidade procurada unicamente para questões de saúde bucal e passa a ser uma alternativa para os pacientes que buscam uma beleza e harmonia facial, também conhecidas como Harmonização Orofacial (HOF) (MACHADO, 2020).

A Harmonização Orofacial é um conjunto de procedimentos capaz de proporcionar harmonia entre as áreas da face, de acordo com as características de cada pessoa. O processo parte da avaliação do profissional, atrelada ao motivo que levou o paciente a procurar este procedimento, para posterior indicação do melhor tratamento de HOF de forma segura e eficaz (MACHADO, 2020).

3.4.1 Regulamentação da HOF como especialidade odontológica

A prática de HOF foi regulamentada como especialidade do profissional de

odontologia pelo Conselho Federal de Odontologia (CFO) em janeiro de 2019, através da Resolução CFO 198/2019. Machado (2020), afirma que as áreas de competência do cirurgião dentista especialista em Harmonização Orofacial incluem:

- a) praticar todos os atos pertinentes à Odontologia, decorrentes de conhecimentos adquiridos em curso regular ou em cursos de pós-graduação de acordo com a Lei 5.081 de 1966 (que regula o exercício da odontologia);
- b) fazer uso da toxina botulínica, preenchedores faciais e agregados leucoplaquetários autólogos na região orofacial e em estruturas anexas e afins;
- c) ter domínio em anatomia aplicada e histofisiologia das áreas de atuação do cirurgião dentista, bem como da farmacologia e farmacocinética dos materiais relacionados aos procedimentos realizados na Harmonização Orofacial;
- d) fazer a intradermoterapia e o uso de biomateriais indutores percutâneos de colágeno com o objetivo de harmonizar os terços superior, médio e inferior da face, na região orofacial e estruturas relacionadas anexas e afins;
- e) realizar procedimentos biofotônicos e/ou laserterapia, na sua área de atuação e em estruturas anexas e afins.

3.4.2 Indicações dos procedimentos da HOF

O Quadro a seguir resume as principais indicações dos procedimentos de HOF que o cirurgião dentista pode realizar, conforme Resolução CFO 198/2019 (MACHADO, 2020).

PROCEDIMENTOS	PRINCIPAIS INDICAÇÕES
Aplicação de Toxina Botulínica	Hipertrofia de masseter, bruxismo, rugas, ritides faciais em região periorbicular, glabellar, frontal e perioral
Preenchimento com Ácido Hialurônico	Volumização facial, suavização de sulcos, dobras cutâneas, melhorar contorno da face, volumização labial, preenchimento de olheiras, preenchimento de sulco nasogeniano, preenchimento de sulco mentolabial, preenchimento de abertura piriforme, preenchimento de nariz, preenchimento de sulcos mandibulares
Tratamento de intradermoterapia ou	Indicado para melhor textura e difratar profundamente a derme/epiderme, para que se obtenha mais sucesso com a duração

mesoterapia	de toxina e preenchedores e para melhorar o aspecto geral da face.
Bichectomia	Indicado para fins terapêuticos, quando o paciente morde a mucosa jugal, traumatizando constantemente a área e indicado para fins estéticos, melhorando o formato facial, melhora também a relação zigomática/mandibular, proporcionando um “efeito blush” e harmonizando a face.
Lipoplastia facial	Indicado quando o paciente tem gordura submentoniana, dando aspecto de queixo duplo.
Procedimentos Biofotônicos e/ou Laserterapia	Indicações para fins terapêuticos e estéticos, com ação anti-idade, efeito lifting, rejuvenescimento, renovação celular, estímulo ao colágeno, minimiza o envelhecimento, reduz a flacidez e sulcos, preenchimento de linhas de expressão e rugas.
Agregados Leucoplaquetários	Amenizar a flacidez tissular, potencializar a volumização dérmica, suavizar olheiras, rejuvenescer os lábios e pigmentações da pele.
Uso de Bioestimuladores Faciais	Amenizar a flacidez Tissular promovendo o espessamento dérmico, em alguns casos, proporcionar a volumização facial.
Procedimento cirúrgico <i>Lip Lifting</i>	Técnica cirúrgica para correção da distância naso-labial, indicada para regiões perioral com características senis e grande distância naso-labial.

Quadro 1: Principais procedimentos da HOF e suas indicações

Apesar da existência de diversos procedimentos utilizados na HOF, a aplicação de toxina botulínica e o preenchimento com ácido hialurônico são considerados os pioneiros e mais utilizados (MACHADO, 2020).

3.5 Preenchedores faciais

3.5.1 Ácido Hialurônico

O ácido hialurônico é um glicosaminoglicano de formação natural que compõe a matriz extra celular do tecido conjuntivo e é encontrado em todas as espécies vivas. É constituído por um polímero a base de ácido-D-glucurônico e monossacarídeo N-acetil-D-glucosamina. Sua molécula é hidrofílica e um grama de ácido hialurônico pode conter até 1000 vezes o seu peso de água. Na pele, esta propriedade fornece suporte e cria volume. Conforme o envelhecimento da pele ocorre, o conteúdo de

ácido hialurônico diminui e esta diminuição correlaciona-se diretamente com a redução da umidade e o aumento de formação de rívide (MORALES, 2019).

Apesar de ser encontrado em todos os tecidos do corpo humano, o AH é mais abundante no cordão umbilical, no líquido sinovial, nas válvulas cardíacas, nos tecidos esqueléticos, no vítreo do olho e na pele. A atuação do AH nos organismos vivos, funciona como hidratante e visco elástica, podendo ser utilizado em diversas aplicações médicas e em procedimentos para os olhos, auxiliando na cicatrização de ferimentos cirúrgicos e no agregamento de líquido das articulações em artrites (RODRIGUES, 2019).

O AH da derme é sintetizado principalmente, por queratinócitos e fibroblastos. Quando sintetizado pelos queratinócitos, o AH é transferido para o estrato córneo e possui as funções de facilitar o transporte de íons e nutrientes e preservar a hidratação do tecido e fornecer estrutura e organização da matriz extracelular (RODRIGUES, 2019).

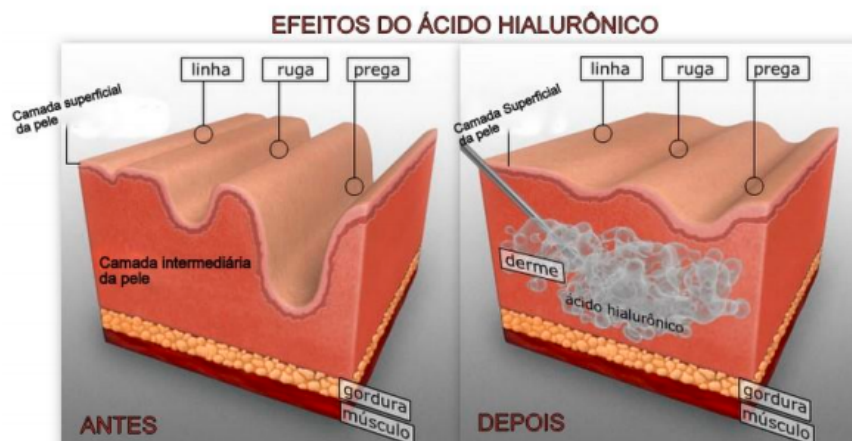


Figura 2: Aplicação e efeitos do ácido hialurônico por agulha

Fonte: Morales, 2019

A utilização do AH em HOF representa um grande marco revolucionário da indústria farmacêutica e química. A variedade e crescimento dos produtos farmacêuticos a base do AH, vem possibilitando o acesso do mesmo pela população. Atualmente, este produto é comercializado em forma gelatinosa, para reconstrução dos sucos faciais, em formato cremoso ou em cápsula. Tais produtos trazem uma maior probabilidade de bons resultados posterior ao uso, para recuperação da epiderme com flacidez, e ajudam na redução de marca de expressão da pele (RODRIGUES, 2019).

Os produtos de AH disponíveis, se diferenciam quanto à sua concentração, da ligação transversal, e viscosidade. Para aplicação sobre a derme, o creme de AH é uma ótima indicação, sendo sugerido o uso direto na pele, de 3 a 4 vezes semanais. Já a utilização de cápsulas, também tem grande aceitação. Trabalha na prevenção do envelhecimento, realizando o reparo dos tecidos e mantendo a elasticidade da pele. É indicado o uso de uma cápsula ao dia durante o tempo indicado pelo responsável farmacêutico, geralmente não passando de três meses de uso (RODRIGUES, 2019).

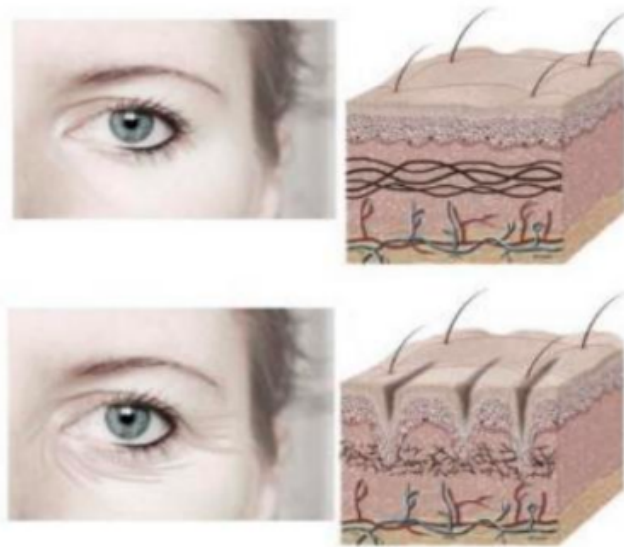


Figura 3: efeito da aplicação do ácido hialurônico.
Fonte: Rodrigues, 2019.

A utilização de AH com baixa viscosidade servem para aplicações intradérmicas na correção de linhas superficiais, rugas e sulcos moderados, médios e profundos. As apresentações com alta viscosidade, servem para preenchimento profundo – supraperiostal ou subdérmico – e conseguem repor as perdas de volume decorrentes das alterações das estruturas profundas (osso, músculo e gordura) quanto às linhas, rugas e sulcos superficiais (MONTEIRO, 2010).

O processo de reticulação serve para estabilizar o AH presente nos preenchedores faciais e, com isso, aumentar a sua longevidade, uma vez que AH não reticulado permanece na pele apenas alguns dias antes de ser degradado. A estrutura dos preenchedores de AH são similares aos encontrados na pele, apresentam ótima biocompatibilidade e boa integração tecidual (MAIO, 2015).

Quanto à classificação, os preenchedores à base de AH podem ser: crosslink (quando contém substâncias responsáveis por gerar ligações intermoleculares que

aumentam a estabilidade e durabilidade clínica do implante); e sem crosslink (sem substâncias estabilizadoras). É necessário calcular o nível ideal de crosslinking, já que quanto maior for, menor será a propriedade hidrofílica da substância (CROCCO, 2012).

São dois os tipos de AH reticulados: monofásicos e bifásicos. Os monofásicos são, basicamente, uma mistura homogênea de AH de alto e baixo peso molecular e tem como característica, a facilidade de aplicação da injeção e também a possibilidade de ser dividido em monodensificados (mistura de AHs e reticulação em única etapa) e polidensificados (AH reticulado com acréscimo de reticulação em segunda etapa). Já os AH bifásicos, são heterogêneos (tem partículas de AH reticulado dispersas em veículo - AH não reticulado - que agem como lubrificante), e permitem que a suspensão passe através de uma agulha fina (COSTA, 2013).

3.5.2 Toxina Botulínica

Produzida pela bactéria anaeróbia chamada *clostridium botulinum*, a Toxina Botulínica (TB) é capaz de produzir até 7 sorotipos diferentes (A, B, C, D, E, F e G), sendo a Toxina botulínica tipo A (TBA) a mais potente delas (MACHADO, 2020).

Surgiu no final da década de 60, quando o oftalmologista americano Alan B. Scott, buscava alternativas para o tratamento não cirúrgico do estrabismo e obteve do Dr. Edward J. Schantz amostras da TBA para testá-las em músculos extra-oculares de macacos. A experiência foi bem-sucedida e Scott publicou seu primeiro trabalho sobre o assunto em 1973, confirmando o uso da TBA como uma alternativa eficaz para o tratamento não cirúrgico do estrabismo (MACHADO, 2020).

No final da década de 70, o *Food and Drug Administration* (FDA) autorizou a utilização da TB em seres humanos. Scott descobriu que o produto, quando injetado, relaxava os músculos. Deduziu, então, que uma aplicação local, em determinados músculos, interrompia momentaneamente o movimento muscular anormal e, dessa forma, corrigia o problema (MACHADO, 2020).

O procedimento ficou conhecido por todos como “Botox”, pelo fato de ser o nome da marca pioneira na comercialização para fins estéticos – Botox[®], produzida pelo laboratório Allergan Inc. Porém, existem outras marcas disponíveis no mercado.

(SILVA, 2018).

A TB age de forma a impedir temporariamente os impulsos nervosos musculares, enfraquecendo desta forma, o músculo e impedindo a sua contração, reduzindo automaticamente o surgimento das rugas faciais indesejadas. A TB pode atuar em conjunto com outros procedimentos estéticos, como por exemplo, preenchimentos dérmicos, os peelings químicos ou microdermoabrasão para melhorar, ainda mais, os resultados (SILVA, 2018).

Quando injetada no músculo, a toxina se liga ao terminal nervoso colinérgico e é internalizada por um receptor de endocitose que se encontra numa porção amielínica da junção neuromuscular. Então, a toxina faz a quebra de ligações peptídicas da proteína chamada SNARE (Soluble N-ethylmaleimidesensitive factor attachment protein-Receptor) que é responsável pela fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana da terminação nervosa (SILVA, 2018).

As moléculas SNARE são centrais para o mecanismo que mediam a fusão de vesículas sinápticas com a membrana plasmática pré-sináptica, causando a liberação de um neurotransmissor, a acetilcolina nas terminações nervosas pré-sinápticas. O efeito do medicamento tem início a partir de um a dois dias e estabiliza-se por volta do 14º dia. Dependendo da área aplicada, o bloqueio da placa neuromuscular dura de três a dozes meses, período para a recuperação completa da sua função por meio da formação de novos terminais neurais (SILVA, 2018).

Além das indicações da TB para fins estéticos, demais indicações terapêuticas e na odontologia são feitas e, uma das indicações mais utilizadas, é para os casos de bruxismo. O Bruxismo caracteriza-se pela atividade muscular mastigatória parafuncional que provoca transtorno involuntário e inconsciente de movimento, surge pelo excessivo apertamento e/ou ranger dos dentes, podendo ocorrer durante o sono ou vigília. Ainda considerado um grande desafio para a Odontologia, a causa do bruxismo ainda é inespecífica e multifatorial. Estudos relacionam este ato involuntário ao estresse, à depressão, alergias, deficiências nutricionais (magnésio, cálcio, iodo e complexos vitamínicos), má oclusão dentária, manipulação dentária inadequada, disfunção e/ou transtornos do sistema nervoso central, uso de drogas com ação neuroquímica, propriocepção oral deficiente ou fatores genéticos (MACHADO, 2020).

3.6 Intercorrências no uso de Preenchedores Faciais

Antigamente, as intercorrências decorrentes do material implantado eram muito mais frequentes e relevantes, pois poderiam desencadear reações adversas imediatas, tardias e pós-tardias pela presença de proteínas e endotoxinas bacterianas que não eram adequadamente removidas com os processos de purificação existentes na época. Atualmente, as técnicas de produção e manuseio dos produtos utilizados nos procedimentos de HOF possuem alto grau de pureza e uma quantidade pequena de reagentes químicos, o que torna as aplicações mais seguras. Maior parte das intercorrências decorrentes da aplicação de preenchedores, surgem pela aplicação de uma técnica incorreta, ou conhecimento não profundo por parte do profissional que manuseia os preenchedores. Ainda assim, não podemos descartar a ocorrência dos eventos adversos decorrentes do uso dos implantes temporários que geralmente são leves ou moderados e reversíveis, com exceção dos secundários aos implantes definitivos que podem levar a cicatrizes e sequelas permanentes (MONTEIRO, 2017).

As intercorrências podem ser classificadas como: recente, tardia ou pós-tardia e o momento em que surgem tais complicações em relação ao instante da injeção do produto é de extrema importância para o raciocínio clínico e para o manejo terapêutico do paciente (MONTEIRO, 2017).

As complicações decorrentes do preenchimento dos tecidos moles podem ser atribuídas a vários fatores: o paciente, o profissional e a características do produto em si. O mais comum dos eventos adversos (EA), classificado como recente, é o sangramento. Este sangramento pode ser imediato e pode ou não permanecer no tecido por dias ou semanas, causando inclusive, a formação de equimoses ou hematomas, acompanhados por dor, edema e eritema. O tratamento indicado para este EA, é a manipulação de qualquer substância que possa impedir a coagulação do sangue, como por exemplo, ácido acetilsalicílico, medicamentos anti-inflamatórios, antiagregante plaquetário, vitamina K, ginkgo biloba, dentre outros). Existem também demais condutas que podem ser usadas durante o procedimento que auxiliam o controle do sangramento, como compressas frias no local da aplicação e/ou anestesia local com vasoconstrictor (MONTEIRO, 2017).

As complicações mais graves, consideradas imediatas raras são a necrose da pele e cegueira e exigem diagnóstico rápido e intervenção imediata. Dentre as

complicações tardias estão: inflamação crônica, reações alérgicas tardias, nódulos, granulomas, descoloração, deslocamento, cicatrizes hipertróficas (MONTEIRO, 2017).

Apesar de, na maioria das vezes estas reações adversas não poderem ser previstas, a detecção imediata após a aplicação dos preenchedores e o início imediato da terapêutica apropriada ajudará a minimizar o desconforto do paciente, a gravidade de efeitos colaterais, prevenindo as sequelas (MONTEIRO, 2017).

3.6.1 Nódulos

Surgem pelo acúmulo de preenchedores de AH, são considerados precoces e relativamente raros. Embora o nódulo em si não configure uma complicação grave, não deixa de ser indesejável esteticamente, e seu tratamento precisa ser ágil e cuidadoso, no intuito de preservar o resultado estético. Apesar de muitas vezes serem confundidos com as reações granulomatosas, os nódulos são considerados diferenciados e reações mais tardias, o que os torna mais difícil de tratar, sobretudo em casos de nódulos profundos que demandam biópsia com exame anatomopatológico. Em teoria, o risco de nódulos deveria ser insignificante, considerando o fato de os preenchimentos para volumização serem aplicados mais profundamente, mas em áreas de derme muito fina, o risco de formação de nódulos pode aumentar (NERI, 2013).

3.6.2 Necrose em ponta nasal e lábio superior

Furtado (2020), relata em seu estudo, o caso de uma paciente tratada em setembro de 2019. Com 34 anos, sexo feminino e sem histórico de doença sistêmica, a paciente realizou rinomodelação não cirúrgica com profissional local. Foram aplicados 0,8 ml de AH entre o dorso nasal, espinha nasal e columela. O procedimento foi realizado com agulha 30G e aspirado antes de injetar. Após 24h, a paciente relatou edema, coloração arroxeadada e palidez na ponta do nariz (figura 4A) e seguiu com compressa de gelo até o dia seguinte. No terceiro dia referiu ardência na boca e então foi submetida à injeção de 1000 UI de hialuronidase em aplicação única pelo profissional que realizou o procedimento, compressas mornas várias vezes ao dia e

medicamento oral: ácido acetilsalicílico 500 mg de 12/12h por 7 dias. No quarto dia, observou-se erupção cutânea semelhante a lesões aftosas no interior da boca. No quinto dia, notou-se persistência do vermelhão na região orbicular da boca e nariz, sensação de queimadura, lesões crostosas acinzentadas no lábio superior e lesões com tonalidade acastanhada em região de columela também eram evidentes, ambas foram tratadas com papaína (figura 4B). No sexto dia, a paciente recebeu atendimento especializado para tratamento de intercorrência em harmonização orofacial. Após exame clínico completo observou-se bolhas no lábio superior, sem sensibilidade ao toque do nariz, coloração arroxeadada intensa na ponta do nariz e lesão séssil enegrecida na região de columela (figura 4C).

Na Figura 4, observa-se evolução da intercorrência da rinomodulação realizada com AH. Na imagem A, identifica-se o edema, coloração arroxeadada e palidez na ponta do nariz 24 horas após procedimento. Na imagem B, no 5º dia com lesões crostosas esbranquiçadas e na imagem C, no 6º dia com erupção cutânea necrose intensa em região de columela (FURTADO, 2020).

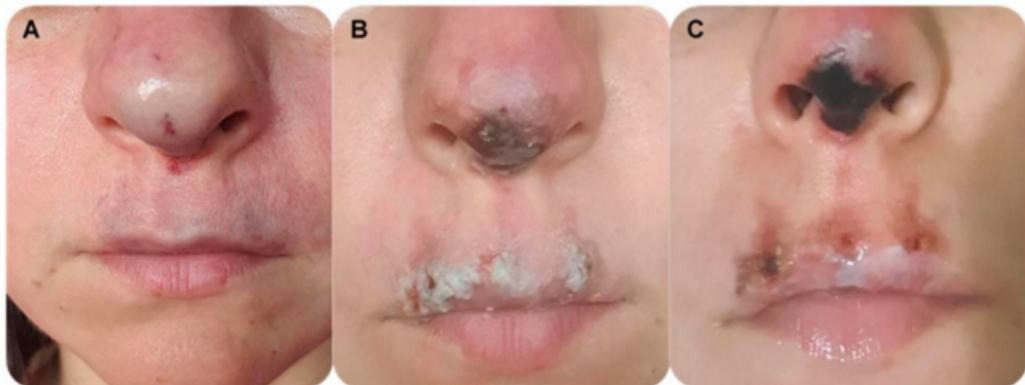


Figura 4. Evolução espontânea de necrose em ponta de nariz, columela nasal e lábio superior. Imagem A: após 24hs; B: após 5 dias lesões crostosas esbranquiçadas e C: erupção cutânea e necrose intensa. Fonte: Furtado, 2020

A partir desse momento, o tratamento específico para a intercorrência foi realizado por uma cirurgiã dentista qualificada. Foi adequada a terapia medicamentosa com Cefalexina 500 mg de 6/6h por 7 dias, Citrato de Sildenafil 50 mg 12/12h por 7 dias, Pentoxifilina 400 mg 8/8h por 7 dias. Além destes, foi realizado o debridamento químico com Dermacerium® creme e 2 sessões diárias de oxigenoterapia hiperbárica de emergência até melhorarem das lesões. A paciente evoluiu com melhora progressiva após treze sessões de oxigenoterapia hiperbárica e terapia medicamentosa conforme protocolo consenso (Figura 5A). No entanto, a lesão

re-agudizou com o uso da máscara (Figura 5B) e foi tratada com Amoxicilina + Clavulonato de potássio 875 mg + 125 mg de 12/12h por 7 dias. A cicatrização completa ocorreu após um mês de evolução terapêutica, mas deixou cicatriz superficial irregular (Figura 5C). A paciente foi liberada e encaminhada para avaliação do cirurgião-plástico (furtado, 2020).

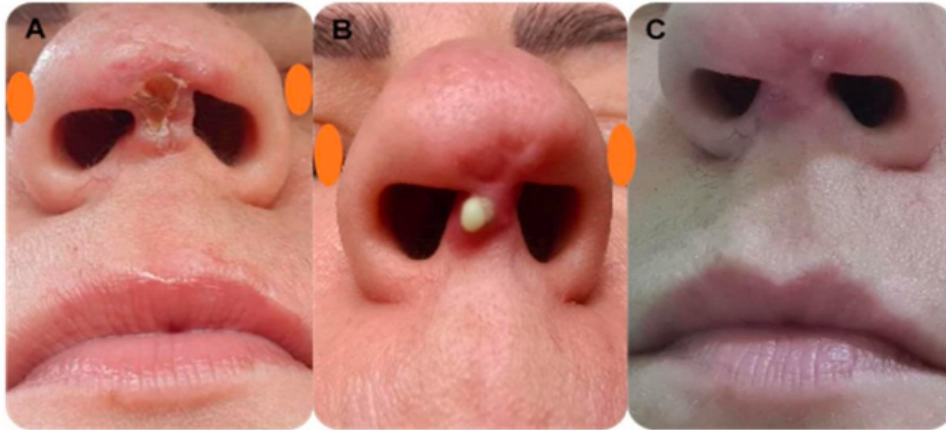


Figura 5: Evolução da lesão; A) após terapia medicamentosa e Oxigenoterapia Hiperbárica; B) agudização da lesão por uso de máscara; C) cicatrização completa. Fonte: Furtado, 2020.

3.6.3 Edema, dor e Eritema

Caracteriza-se como Edema, o acúmulo de líquido no tecido que geralmente tende a ser proporcional à quantidade de diluições da TB aplicada. Em geral, não é necessário realizar tratamento, pois regride espontaneamente na primeira hora após a aplicação. A dor é um sintoma normal e regride após as primeiras horas da aplicação. Esta decorre do trauma da injeção, podendo o mesmo causar também edema e eritema. Eritema é a vermelhidão da pele, devido à vasodilatação dos capilares cutâneos, e em pacientes com flacidez associada, um edema vespertino pode ocorrer, cedendo com o decorrer do dia. Para que a dor seja minimizada, podem ser utilizadas agulhas de calibres menores e para peles mais sensíveis um anestésico tópico antes da aplicação. O edema de pálpebra, após injeção com a TB, pode ser causado pelo comprometimento do retorno venoso e linfático contra a gravidade devido diminuição do tônus muscular da pálpebra. Para o tratamento, uma simples compressa de água quente, automassagem da área atingida ou movimentação frequente da pálpebra, como o ato de piscar (PEREIRA, 2021).



Figura 6: Eritema na região periorbital.
Fonte: Gutmann, 2018.

3.6.4 Hematoma

Geralmente causados pela injeção inadvertida dos vasos sanguíneos ou a compressão e ruptura secundária dos vasos, os hematomas podem ser acompanhados de sangramentos, mas ambos tendem a melhorar num intervalo de 5 a 10 dias. A indicação para evitar os hematomas ou os sangramentos, é realizar o procedimento em lugar bem iluminado, pois quanto mais profundo for o vaso, maior o risco de sangramento volumoso. Outra questão que pode ampliar o risco de surgirem hematomas, é a aplicação de preenchedores que são associados à anestésicos como lidocaína, por promoverem vasodilatação (GUTMANN, 2018).

3.6.5 Infecção

Pode resultar da contaminação do produto ou técnica inadequada de assepsia do paciente. Pode ser de origem bacteriana ou viral. As infecções de início precoce apresentam endurecimento, eritema, sensibilidade e prurido, podendo ser confundidas com respostas transitórias pós-procedimento. Geralmente estão relacionadas com a flora residente (*Staphylococcus* ou *Streptococcus spp.*) introduzida pela injeção. O tratamento recomendado é o antibiótico adequado à cultura e drenagem de abscessos quando necessário (GUTMANN, 2018).

3.6.6 Efeito Tyndall

O efeito Tyndall ou tindalização ocorre quando o preenchedor é aplicado de forma superficial e, devido a transparência da pele fina, verifica-se uma cor azulada. Pode resultar de vestígios de hemossiderina após lesão vascular e/ou distorção visual de refração da luz através da pele, causada pelo material de preenchimento. Entre as alternativas de tratamento estão: massagem local, incisão, drenagem e uso da hialuronidase (GUTMANN, 2018).



Figura 7: Paciente no 15º dia pós-procedimento Nodulação bilateral com tindalização infraorbitaria à esquerda.

Fonte: Gutmann, 2018.

3.6.7 Reações alérgicas

Surgem geralmente entre o terceiro e sétimo dia após a aplicação, mas pode se estender até o período de 1 a 6 meses. Pode ocorrer com qualquer material de preenchimento, com exceção da gordura autóloga. A hipersensibilidade é descrita clinicamente com edema, eritema e hiperemia no trajeto de aplicação do preenchedor, podendo ser grave a ponto de evoluir para angioedema e anafilaxia.

É descrito tratamento com uso de anti-histamínicos, corticóide oral ou infiltração intralesional de corticóide (GUTMANN, 2018).

3.6.8 Granulomas

Apesar de sua patogênese inflamatória ainda permanecer desconhecida, acredita-se que os granulomas possam ocorrer pela presença de impurezas no processo de fermentação bacteriana na produção de ácido hialurônico, exposição a luz solar excessiva e uso de drogas sistêmicas. Eles surgem como nódulos palpáveis no trajeto de aplicação dos preenchedores, sendo possível o paciente apresentar desconforto, edema persistente ou transitório, eritema e períodos de crises e regressões. Exame histológico é útil para evidenciar o diagnóstico que geralmente é tratado com a hialuronidase ou infiltração intralesional de corticóide (GUTMANN, 2018).



Figura 8: Reação tipo granuloma de corpo estranho após preenchimento.
A: Foto pré-operatória; B: Foto pós-operatória, 10 meses após a intervenção.
Fonte: Gutmann, 2018

3.6.8 Biofilmes

São formados por bactérias ou microorganismos infecciosos que possam vir a contaminar a injeção. O biofilme possui consistência parecida com uma cola, resistente a antibióticos e à ação do sistema imunológico formando um meio mais

propício para o desenvolvimento de bactérias. Além de tornar-se resistente aos antibióticos diminuindo seu metabolismo, o biofilme também é protegido da fagocitose por uma membrana com sistema extrapolimérico. O biofilme pode existir também e permanecer em estado latente até ser ativado por trauma local, manipulação e injeções. Para o tratamento, é recomendado o uso de dois antibióticos de largo espectro (GUTMANN, 2018).

3.6.10 Cegueira

A vascularização na região glabellar é pobre e predominantemente terminal. Assim, a obstrução dessas pequenas artérias pode ocorrer facilmente com injeções de materiais usados para preenchimento. Os grandes questionamentos em relação à ocorrência de cegueira após injeções na glabella referem-se ao mecanismo e ao trajeto que o material percorre até atingir a artéria central da retina. O duplex-scan é método radiológico que possibilita avaliação do calibre dos vasos, da presença de coágulos e de estreitamentos em seu interior, e da velocidade e direção do fluxo do sangue. O exame de duplex-scan fornece imagem colorida do fluxo sanguíneo (color Doppler), que facilita a identificação de pequenos vasos, expõe o sentido do fluxo do sangue e pode mostrar áreas de turbulência desse fluxo (ANTONIO, 2012).

Foi realizado estudo prospectivo, com a autorização dos pacientes, utilizando a varredura duplex-scan no Serviço de Radiologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto, São Paulo, com o objetivo de avaliar a porcentagem de pacientes com obstrução grave da artéria carótida interna (superior a 70%) que apresentavam reversão do fluxo carotídeo. O estudo foi realizado em duas fases: Na primeira, foi realizado duplex-scan na região cervical, em 122 pacientes (N = 122) de ambos os sexos, com idades variando de 43 a 79 anos, com a finalidade de detectar obstrução grave da artéria carótida interna. Na segunda fase, foram convocados os pacientes que apresentaram lesão grave na artéria carótida interna para realização de color Doppler na região glabellar, orbitária e periorbitária, com a finalidade de documentar reversão do fluxo carotídeo e assim demonstrar mecanismos e trajetos que podem levar a maior incidência de complicações na região glabellar (ANTONIO, 2012).

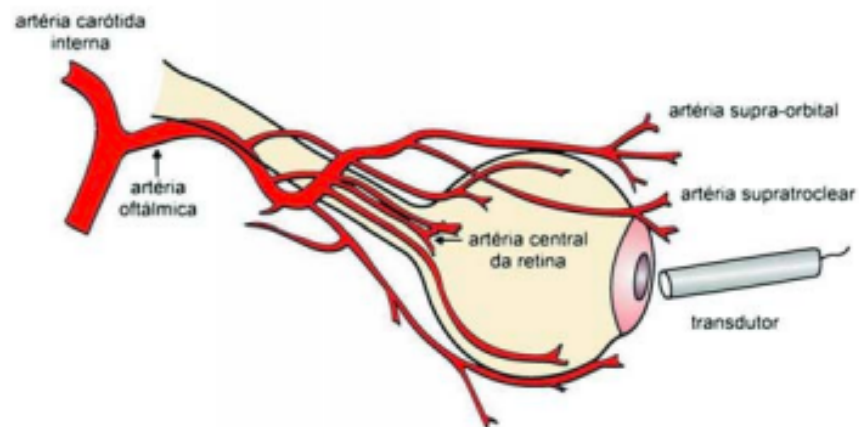


Figura 9: Representação esquemática do fluxo fisiológico anterógrado (cor vermelha) nas artérias oftálmica e central da retina sem oclusão da artéria carótida interna.

Fonte: Antonio, 2012.

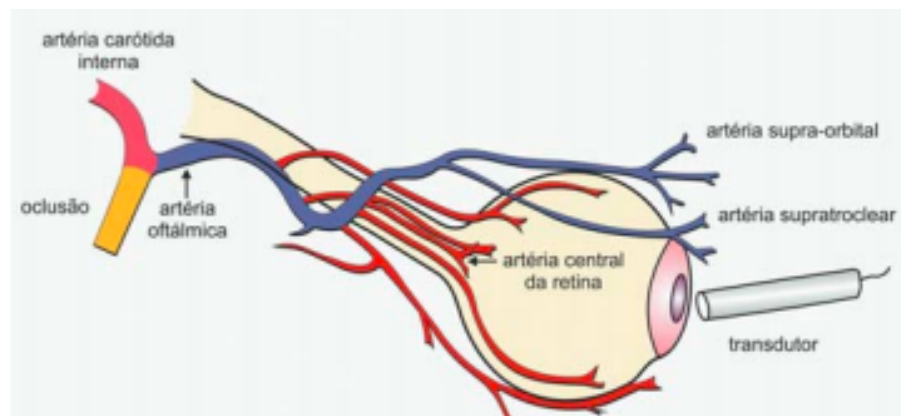


Figura 10: Representação esquemática do fluxo retrógrado (cor azul) na artéria oftálmica e fluxo anterógrado (cor vermelha) na artéria central da retina com a oclusão (cor amarela) da artéria carótida interna ipsilateral.

Fonte: Antonio, 2012.

Observou-se obstrução grave (superior a 70%) da artéria carótida interna em 14 dos 122 pacientes analisados (11,4%), dos quais sete (50%) foram novamente analisados através do color Doppler, tendo sido documentada a reversão do fluxo carotídeo em três deles (43%). Esses resultados sugerem que a cegueira resultante de preenchimentos realizados na glabella poderia ser consequente a circulação colateral secundária desenvolvida por processo patológico prévio. A obstrução posterior dessa colateral pelo preenchimento durante a reversão do fluxo carotídeo conduziria esse material até a artéria central da retina levando à cegueira. A participação desse eixo secundário evidencia-se através da visualização do fluxo retrógrado pela técnica duplex-scan nas artérias oftálmicas. Até o presente momento,

nenhum estudo tentou explicar o mecanismo que leva a injeção de um preenchimento a causar cegueira (ANTONIO, 2012).

3.7 Hialuronidase

Trata-se de uma enzima produzida naturalmente no tecido epitelial, mais especificamente na derme e tem a propriedade de despolimerizar o ácido hialurônico, reduzindo sua viscosidade e viscoelasticidade. Atualmente, a hialuronidase é a opção mais utilizada no tratamento de intercorrências provenientes da aplicação de preenchedores faciais, em especial o AH (AQUINO, 2020).

A hialuronidase atua no processo de despolimerização fazendo com que a aplicação do AH seja reversível. Este processo químico ocorre devido a seus componentes ficarem alojados em torno das células do tecido conjuntivo, conseqüentemente acarretando temporariamente a viscosidade do tecido e deixando-o mais propício à sua disseminação de líquidos (AQUINO, 2020).

Para uma melhor correção de possíveis nódulos ou granulomas, o ideal é que a aplicação de hialuronidase seja imediata, já que seus princípios ativos agem com bastante intensidade no local desejado. Os resultados são superiores quando se compara com corticoides. A hialuronidase atua no processo de despolimerização revertendo o AH acumulado em torno das células do tecido conjuntivo, minimizando a viscosidade temporária desse tecido, deixando-o com uma forma mais permeável na disseminação dos líquidos. Com base nesse fator ela é utilizada para estabelecer a diminuição do AH injetado (AQUINO, 2020).

4 DISCUSSÃO

Segundo Montagner (2009), o envelhecimento da pele é consequência de diversas alterações celulares, como por exemplo, a redução da capacidade dos órgãos de executar suas funções normais. A redução de telômeros, a ampliação de radicais livres e o aumento de agregados proteicos, são algumas das alterações moleculares sofridas pelo organismo humano que resultam no envelhecimento da pele.

Para Bagatin (2009), existem dois tipos de envelhecimento: intrínseco e extrínseco. O envelhecimento intrínseco é considerado natural, inevitável e, geralmente, relacionado à fatores genéticos. Já o envelhecimento extrínseco, está mais relacionado com o fototipo e a exposição à radiação solar, fumo e poluição, o que pode causar rugas profundas, pele espessada, amarelada, seca e melanoses.

Com a crescente busca da estética perfeita, surgem as técnicas de harmonização orofacial, de modo a contribuir com o equilíbrio da face e minimização dos sinais da idade avançada. Na harmonização orofacial, diversas são as técnicas e produtos utilizados para os tratamentos, mas os mais populares são: injeções de ácido hialurônico e aplicação de toxina botulínica. Até 2019, a prática de HOF desenvolvida pelos profissionais de odontologia não eram regulamentadas, mas a partir da resolução CFO198/2019, esta técnica passa também a fazer parte dos procedimentos de responsabilidade dos cirurgiões dentistas (MACHADO, 2020).

Sobre as intercorrências provenientes do uso de preenchedores faciais na HOF, Monteiro (2017) afirma que as técnicas de produção e manuseio dos produtos utilizados nos procedimentos possuem alto grau de pureza e uma quantidade pequena de reagentes químicos, o que torna as aplicações mais seguras, por este motivo, estudos mostram que maior parte das intercorrências decorrentes da aplicação de preenchedores, surgem pela aplicação de uma técnica incorreta, ou conhecimento não profundo por parte do profissional que manuseia os preenchedores. De qualquer forma, a possibilidade do surgimento das intercorrências não pode ser descartada já que, estas podem se apresentar de forma leve ou moderada, mas também podem desencadear problemas mais sérios como necrose na face e até mesmo cegueira.

5 CONCLUSÃO

Conforme objetivo proposto neste trabalho, chegou-se às seguintes conclusões:

- Ao envelhecer, a pele passa por um processo de alteração celular, o que implica na redução da capacidade dos órgãos de executar suas funções normais. Redução de telômeros, ampliação de radicais livres, aumento de agregados proteicos, degradação incompleta de proteínas oxidadas e aceleração da disfunção celular são algumas das alterações moleculares que acontecem na pele com o passar dos anos, o que caracteriza o envelhecimento.
- A Harmonização Orofacial passa a fazer parte do trabalho do cirurgião dentista e tem como objetivo principal, proporcionar harmonia entre as áreas da face, de acordo com as características de cada pessoa. O processo se inicia com uma anamnese profunda, buscando entender as principais queixas do paciente, informações estas que são atreladas a avaliação do profissional para então decidir qual o melhor tratamento/preenchimento para o paciente em questão.
- Existem diversos tipos de preenchedores disponíveis no mercado para utilização em HOF, mas a aplicação de toxina botulínica e o preenchimento com ácido hialurônico são considerados os pioneiros e mais procurados.
- Grande parte das reações adversas decorrentes da aplicação de preenchedores, acontecem pela má aplicação, utilização de técnica incorreta ou quantidade inadequada do produto. Tais intercorrências podem ser imediatas ou tardias, leves ou severas, temporais ou permanentes. Variam de simples sensação dolorosa, hematomas ou edemas, até casos mais graves como necrose e até mesmo cegueira.

REFERÊNCIAS

ANTONIO, Carlos R. et al. Preenchimento na região glabellar-dissecando as razões da alta incidência de complicações e cegueira. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 4, n. 2, p. 111-113, 2012.

AQUINO, José Milton de et al. Hialuronidase: uma necessidade de todo cirurgião dentista que aplica ácido hialurônico injetável. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 39, p. e2296-e2296, 2020.

AVRAM, M. R.; et al. **Atlas colorido de dermatologia estética**. Porto Alegre: AMGH, 2011

BAGATIN, E. Mecanismos de envelhecimento cutâneo e o papel dos cosmecêuticos. **Revista Brasileira de Medicina**. Rio de Janeiro; v.66: p.5-11, 2009

COIMBRA, Daniel Dal'Asta; URIBE, Natalia Caballero; DE OLIVEIRA, Betina Stefanello. "Quadralização facial" no processo do envelhecimento. **Surgical & cosmetic dermatology**, v. 6, n. 1, p. 65-71, 2014.

FURTADO, Gisele Rosada Dônola et al. Necrose em ponta nasal e lábio superior após rinomodelação com ácido hialurônico—relato de caso

GUTMANN, Ivana Eloísa; DUTRA, Robertson Torres. Reações adversas associadas ao uso de preenchedores faciais com ácido hialurônico. **REVISTA ELETRÔNICA BIOCÊNCIAS, BIOTECNOLOGIA E SAÚDE**, v. 11, n. 20, p. 7-17, 2018.

MACHADO, Larissa Lopes. **Atuação do cirurgião dentista na harmonização orofacial**. 2020.

MONTEIRO, Érica de O. Complicações imediatas com preenchimento cutâneo. **RBM**, v. 14, p. 71, 2017.

MORALES, Alessandra Igaz. **Da face, volumização do terço médio**. Monografia [TCC] Faculdade sete lagoas-facsete (2019).

NERI, Simone Ramos Nogueira Guerra et al. Uso de hialuronidase em complicações causadas por ácido hialurônico para volumização da face: relato de caso. **Surgical & cosmetic dermatology**, v. 5, n. 4, p. 364-366, 2013.