

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE
Especialização em Harmonização Orofacial

Luiz Francisco Wassall

**AS PROPRIEDADES REOLÓGICAS DOS ACIDO HIALURÔNICO E SUAS
CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS**

São Paulo
2021

Luiz Francisco Wassall

**AS PROPRIEDADES REOLÓGICAS DOS ACIDO HIALURÔNICO E SUAS
CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS**

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Márcia Maria Altavista Romão.

Área de concentração: Odontologia.

**São Paulo
2021**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS por me proporcionar saúde física, emocional e cognitiva para realizar essa pesquisa, superar todas as dificuldades e concluir um novo aprendizado.

Aos meus pais, familiares e amigos, pelo carinho nos momentos preocupantes desta jornada e pelo apoio incondicional em todas as minhas escolhas. Vocês fazem com que o julgo seja suave e o fardo seja leve.

À professora Prof.^a Dr.^a Márcia Maria Altavista Romão, pelas aulas valiosas, pelo seu conhecimento, orientações, pela paciência e dedicação ao longo deste curso de especialização. Suas aulas corroboraram para o meu crescimento profissional e pessoal, incentivando-me no planejamento e execução de meus projetos.

Aos meus colegas de profissão, que estiveram ao meu lado neste curso e proporcionaram momentos alegres, descontraídos e com profundo conhecimento.

Aos meus pacientes, suas necessidades, dores e traumas me impulsionam a adquirir novos conhecimentos para trazer mais sorrisos, expressões alegres, autoestima e uma sensação de transformação social, que são fundamentais ao meu crescimento profissional e principalmente pessoal. Vocês são o verdadeiro motivo pelo meu amor à Odontologia.

“Nossa maior fraqueza está em desistir. O caminho mais certo de vencer é tentar mais uma vez.”

(Thomas Edison)

RESUMO

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre as propriedades reológicas do ácido hialurônico e suas características físico-químicas. Portanto, no decorrer desta monografia haverá explicações acerca da concepção e funcionalidade do ácido hialurônico, origem natural ou sintética desse gel, sua diversidade de apresentação e utilização, bem como a sua capacidade reológica. O ácido hialurônico é utilizado na prevenção e no tratamento do envelhecimento facial. O envelhecimento cutâneo e celular ocorrerá em algum momento na vida de todo ser humano. Todavia, a chegada desta nova etapa provoca mudanças estruturais nos tecidos da face que propiciam o surgimento de rugas, sulcos e depressões. Sequencialmente, o indivíduo percebe algumas mudanças, suaves ou intensas, como a perda dos contornos e da simetria facial, além do comprometimento da harmonia dessa região. O ácido hialurônico é um polímero natural encontrado na matriz extracelular, que vem de encontro a essas adversidades. Sua utilização será como preenchedor dérmico, cujas características físicas e químicas conferem volume, sustentação, hidratação e elasticidade à pele, melhorando assim, os sinais de envelhecimento. Entretanto, para que o médico e o paciente tenham um resultado natural, eficaz e duradouro é imprescindível que ele conheça as características reológicas do gel como viscosidade, modelação, coesividade, plasticidade, durabilidade e demais atributos e técnicas que proporcionarão o resultado ideal. Cabe salientar que ao longo deste trabalho serão conhecidas as contraindicações do ácido hialurônico, ou seja, em quais casos e para quais pacientes o seu uso não é recomendado.

Palavras-chave: Ácido hialurônico. Propriedades reológicas. Características físico-químicas. Durabilidade. Contraindicações.

ABSTRACT

A literature review was carried out on the rheological properties of hyaluronic acid and its physicochemical characteristics. Therefore, throughout this monograph there will be explanations about the conception and functionality of hyaluronic acid, natural or synthetic origin of this gel, its diversity of presentation and use, as well as its rheological capacity. Hyaluronic acid is used in the prevention and treatment of facial aging. Skin and cell aging will occur at some point in the life of every human being. However, the arrival of this new stage causes structural changes in the tissues of the face that favor the appearance of wrinkles, furrows and depressions. Sequentially, the individual notices some changes, mild or intense, such as the loss of contours and facial symmetry, in addition to the impairment of harmony in this region. Hyaluronic acid is a natural polymer found in the extracellular matrix, which comes against these adversities. Its use will be as a dermal filler, whose physical and chemical characteristics provide volume, support, hydration and elasticity to the skin, thus improving the signs of aging. However, for the doctor and the patient to have a natural, effective and long-lasting result, it is essential that they know the rheological characteristics of the gel such as viscosity, modeling, cohesiveness, plasticity, durability and other attributes and techniques that will provide the ideal result. It should be noted that throughout this work the contraindications of hyaluronic acid will be known, that is, in which cases and for which patients its use is not recommended.

Key-words: Hyaluronic acid. Rheological properties. Physicochemical characteristics. Durability. Contraindications.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Molécula de ácido hialurônico	16
FIGURA 2 - Esquema que descreve o efeito de rebote de materiais elásticos, viscosos e viscoelásticos após a deformação.....	26
FIGURA 3 - Forças dinâmicas que contribuem para a deformação dos produtos de preenchimento de ácido hialurônico implantados na superfície (derme) e nos planos profundos (almofada adiposa profunda e suprapariosteal) dos tecidos moles.....	27
FIGURA 4 - Estrutura molecular do ácido hialurônico.....	28
FIGURA 5 - Estrutura da pele humana	30
FIGURA 6 - Representação esquemática da coesividade e viscosidade de um gel AH. Impacto da coesividade e viscosidade na forma e comportamento do gel.	32
FIGURA 7 - Representação esquemática do nível de força normal F_N para um gel AH. Impacto na forma e comportamento do gel para um produto com baixo F_N e alto F_N	33
FIGURA 8 - Representação esquemática do nível de elasticidade G' e E' para um gel AH. Impacto do cisalhamento dinâmico e forças de compressão na deformação e retorno à forma inicial do gel.	34

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Principais propriedades reológicas dos preenchedores de AH ao longo de sua vida clínica. Influência da viscosidade η , força normal F_N , módulo de elasticidade G' , módulo de elasticidade E' e coesividade em cada etapa da vida clínica dos preenchedores. 36

QUADRO 2 - Contraindicações absolutas e relativas ao uso do ácido hialurônico. 39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MEC – Matriz Extracelular

MMPs – Metaloproteinases

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

UVA – Raios Ultravioletas A

UVB – Raios Ultravioletas B

AH – Ácido Hialurônico

SURGEONS - Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos

SBDRJ - Sociedade Brasileira de Dermatologia do Rio de Janeiro

Da – Daltons

$^-$ OH – Hidroxila

NA⁺ - Sódio

$^-$ COO-NA⁺ - Grupo Salino

G' – Módulo de elasticidade de tensão de cisalhamento

G' Prime – Termo que se refere à propriedade reológica capaz de analisar a rigidez do Ácido Hialurônico

E' – Módulo de elasticidade na compressão

CPMBB – Tipo de gel composto por Ácido Hialurônico

VYC VOLB – Tipo de gel composto por Ácido Hialurônico

XPRESS RR – Tipo de gel composto por Ácido Hialurônico

NASH SLK – Tipo de gel composto por Ácido Hialurônico

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

η – Viscosidade

F_N – Força Normal

BDDE - Éter Diglicidílico de 1,4-Butanodiol

PMMA – Polimetilmetacrilato

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Problema	13
1.2	Objetivo Geral	14
1.2.1	Objetivo Específico	14
1.3	Justificativa	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	Ácido Hialurônico	15
2.1.1	Conceito	15
2.1.2	Composição Química	16
2.1.3	Solubilidade em água	17
2.2	Reologia	17
2.2.1	Conceito e características reológicas do gel	17
2.2.2	Módulo de elasticidade ou G' Prime	20
2.2.3	Selecionando G' com base no grau de correção e plano de injeção	20
2.2.4	Selecionando G' com base na qualidade da pele	21
2.2.5	Selecionando G' com base na localização anatômica específica	21
3	METODOLOGIA	23
3.1	Tipo de estudo	23
3.2	Base de dados	23
3.3	Procedimento de coleta de dados	23
4	RESULTADOS E DISCUSÃO	24
4.1	Fatores que afetam as propriedades reológicas de um produto	24
4.1.1	Viscosidade	24
4.1.2	Viscoelasticidade e Plasticidade	25
4.1.3	Coesividade	26
4.1.4	Propriedades reológicas e físico-químicas de um produto	27

4.2 Durabilidade e contraindicações do ácido hialurônico	29
4.2.1 Vida útil e durabilidade do ácido hialurônico e seus preenchedores	30
4.2.2 Etapa 1: injeção e integração dos preenchedores de AH	30
4.2.3 Etapa 2: projeção dos preenchedores de AH.....	32
4.2.4 Etapa 3: expressão facial dinâmica dos preenchedores de AH	33
4.2.5 Etapa 4: degradação dos preenchedores de AH.....	35
4.2.6 Degradação e contraindicações do ácido hialurônico	36
4.2.7 Reticulação, densidade e metabolização do AH	37
4.2.8 Contraindicações do AH.....	38
5 CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

A partir dos 25 anos, o corpo diminui a sua produção de colágeno, contribuindo para o aparecimento de rugas, linhas acentuadas de expressão e flacidez. Essa ocorrência é determinada pela pele humana, que possui 03 camadas: a derme (principal delas), epiderme e hipoderme.¹

A derme consiste especialmente de tecido conectivo da matriz extracelular (MEC), cujo limite superior situa-se entre a membrana basal da epiderme e o limite inferior do tecido subcutâneo. A MEC é uma rede complexa de diversas macromoléculas que possuem quatro grandes classes de elementos: fibras colágenas, fibras elásticas, glicoproteínas não-colagênicas (fibrilinas, fibulinas e integrinas), e macromoléculas de glicosaminoglicanos e proteoglicanos.¹

A permanência da quantidade desses componentes e a ligação adequada entre eles são imprescindíveis para a homeostasia fisiológica da derme.²

As metaloproteinases (MMPs) são enzimas proteolíticas envolvidas no processo de remodelação tecidual relacionado às doenças ou alterações fisiológicas do tecido normal. Portanto, as MMPs podem ser consideradas enzimas degradadoras da MEC e encontram-se subdivididas em grupos de acordo com sua estrutura, localização e preferência de substrato: collagenases,^{1:19-20} estromelisinases, enzimas estromelisinases-símile e gelatinases.

O envelhecimento facial sobrevém de duas maneiras: intrínseco, também chamado de verdadeiro, ou extrínseco, também chamado de expositivo. O envelhecimento intrínseco é aquele esperado e inevitável, pois acontece de acordo com o envelhecimento celular, isto é, possui um caráter biológico, sendo determinado por fatores genéticos.³

“Eventos moleculares diversos são considerados característicos do processo de envelhecimento intrínseco da pele, como a diminuição da capacidade de divisão celular mediada pelo encurtamento dos telômeros.”^{4:3-4}

Os telômeros são os componentes finais dos cromossomos. O DNA-polimerase não consegue transcrever a sequência terminal das bases existentes na fita do DNA no decorrer da replicação, durante a divisão celular. Logo, os comprimentos dos telômeros diminuem a cada mitose.⁵

Por conseguinte, o arrefecimento da junção demoepidérmica, a camada da pele fica mais fina, frágil e a transposição de nutrientes entre a derme e a epiderme

torna-se restrita. O envelhecimento cronológico é evidenciado por uma pele mais fina, seca, inelástica e desuniforme.⁴⁻⁵

Já o envelhecimento extrínseco é aquele causado por fatores externos: exposição crônica à radiação ultravioleta, tabagismo, alimentação rica em gorduras saturadas, calor, poluição, etc.⁵ O fotoenvelhecimento surge pela exposição excessiva ao sol. Os raios ultravioletas UVA e UVB provocam mutações danificando o DNA mitocondrial de fibroblastos, levando à diminuição de colágeno e elastina.³

Nos últimos vinte anos a busca por tratamentos dermatológicos aumentou consideravelmente, pois alguns tratamentos possuem a capacidade de reverter ou suavizar os sinais de envelhecimento da pele. Dentre esses tratamentos podemos destacar o uso da toxina botulínica e o ácido hialurônico (AH).¹

No ano de 2005, o Departamento de Cosmiatria da Sociedade Brasileira de Dermatologia realizou uma pesquisa constatando que 63% dos dermatologistas já realizavam preenchimentos temporários.⁶

Segundo a Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos (Surgeons) 2,3 milhões de pessoas submeteram-se a algum tipo de preenchimento cutâneo no ano de 2014, todavia o acréscimo é de 253% quando comparado aos números de procedimentos no ano 2000. O gel de AH mostrou crescimento muito acentuado entre os anos de 2013 e 2014, com um incremento da ordem de 8%.⁷

De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia do Rio de Janeiro (SBDRJ) é possível dizer que o AH tornou-se um dos tratamentos mais conhecidos da sociedade. Visto que, ele pode ser usado tanto em procedimentos clínicos quanto em produtos para uso tópico.⁸

“O ácido hialurônico é um dissacarídeo, composto de unidades que se repetem alternadamente de ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glucosamina. Encontrado naturalmente no nosso corpo, trata-se de uma substância formada por moléculas de açúcar.”⁸

O poder rejuvenescedor do AH origina-se da sua capacidade de reter grandes volumes de água, atribuindo um típico viço e ar saudável para a pele. Dentre os procedimentos mais comuns com essa matéria-prima, estão os preenchimentos de bolsas na região dos olhos, de vincos e os preenchimentos para repor volume na face e tratar a flacidez natural.⁸

Esses procedimentos são chamados de preenchimento cutâneo, o qual é uma técnica empregada para a correção de sulcos, rugas e cicatrizes, por meio da

injeção de substâncias sob a área da pele a ser tratada, elevando-a e, assim, diminuindo sua profundidade.⁸

O AH injetável é composto por polissacarídeos e glicosaminoglicanos, e é conhecido por ser não permanente, com duração média de seis meses... O AH injetável é composto por molécula de estrutura simples, com alto peso molecular e grande atração pela água (hidrofílico). A estabilização do AH por técnica de *crosslinking*¹ tem o intuito de aumentar o tempo de duração do preenchedor. Moléculas que se interligam ao AH produzem macromoléculas mais estáveis (insolúveis em água e com menor reabsorção), porém com igual biocompatibilidade (mantêm afinidade pela água e formam rede tridimensional na derme).^{9-11:260-261}

O gel de AH usado no preenchimento dérmico apresenta equilíbrio de hidratação, quando as forças osmóticas consequentes do seu poder hidrofílico equilibram-se com as forças estáticas do polímero reticulado de AH.¹

Dessa maneira, percebemos que o gel de AH empregado para o preenchimento da derme, deve ser produzido com um equilíbrio de hidratação abaixo do ideal para uma determinada concentração, permitindo que o efeito de preenchimento de sulcos e de reposição de volume da região tratada sejam aumentados pela capacidade de hidratação do produto final formulado.^{1:24-25}

Diferentes produtos apresentam variadas concentrações e consequentemente maneira diversas de reagir dentro do corpo humano e produzir a hidratação, preenchimento e volumização esperados, portanto o gel de AH possui características reológicas que determinarão a sua resistência para se deformar, ou a rigidez da sua formulação.¹

A palavra reologia origina-se dos compostos gregos *rheo* e *logos* que significam respectivamente, fluxo e estudo. Sendo assim, concebe-se reologia como o estudo do fluxo para os materiais líquidos e da deformação para os materiais sólidos.¹²

“Podemos dizer que reologia é o ramo da física que estuda como os materiais se comportam em resposta às forças aplicadas. As forças estudadas nesta área são: cisalhamento, compressão e alongamento”.^{13:205-207}

1.1 Problema

¹ *Crosslinking*: a palavra *crosslinking* é um termo americano que normalmente está associado à palavra reticulação, pois a reticulação é o quanto o gel é capaz de reabsorver água e o *crosslinking* é a capacidade dele de fazer ligações com o organismo.

Quais são as propriedades reológicas mais importantes do AH para a realização de implantes faciais?

1.2 Objetivo Geral

A monografia tem por finalidade realizar uma pesquisa bibliográfica e identificar as propriedades reológicas que são importantes aos implantes faciais com AH.

1.2.1 Objetivo Específico

Os principais objetivos específicos são:

- Conhecer a origem e composição química do ácido hialurônico;
- Compreender o significado de reologia;
- Identificar as principais características reológicas do gel;
- Verificar quais fatores afetam as propriedades reológicas de um produto;
- Assimilar a durabilidade e contraindicações do ácido hialurônico;

1.3 Justificativa

Ao longo da introdução percebe-se que o ácido hialurônico é utilizado com frequência em produtos cosméticos ou injetado na derme. O intuito é resgatar a sustentação e a hidratação da pele, evitando a flacidez, as linhas e sinais de expressão, preenchendo e mantendo a pele hidratada, viçosa e revitalizada.

Porém, quando a aplicação deste ácido ocorre cutaneamente - para aumentar o volume dos ossos, queixo, queixo e lábios, e suavizar olheiras e sulcos (como bigode chinês) – o profissional precisa conhecer a origem, características, aplicabilidades e restrições desse composto.

Portanto, conhecer as características reológicas do gel, as quais determinarão a sua resistência para se deformar, ou a rigidez da sua formulação, fará com que o profissional compreenda a atuação do ácido hialurônico dentro do organismo e estabeleça um diagnóstico certo, cujo resultado será eficaz e muito mais seguro.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Ácido Hialurônico

2.1.1 Conceito

“O ácido hialurônico (AH), também conhecido como hialuronan, é um polissacarídeo naturalmente encontrado na derme da pele, no cordão umbilical, no fluido sinovial articular, na cartilagem hialina e nos tecidos conjuntivos.”^{1:22}

Em 1934, a partir do corpo vítreo bovino, o AH foi analisado separadamente pela primeira vez. Percebeu-se que ele é um componente essencial da MEC e possui a mesma estrutura química independentemente da espécie e do tecido de origem em todos os animais adultos.¹⁴

No ser humano encontra-se quase 50% da presença de AH na derme humana, chamado de o glicosaminoglicano. Atualmente, este composto é extraído através da fermentação de bactérias *Streptococcus equine*, de diferentes tecidos e fluidos do corpo humano e de outros vertebrados, mais frequentemente da crista de galo.¹⁴⁻¹⁵

O AH têm sido uma das substâncias mais estudadas nos últimos anos tanto por médicos e odontologistas quanto por cientistas em indústrias químicas e farmacêuticas, pois é uma substância precisa e versátil no preenchimento dérmico.¹⁶

O AH pode apresentar características diversas, as quais influenciam nas propriedades químicas, mecânicas e indubitavelmente nos efeitos produzidos na pele.¹⁶ Balazs e Demlinger² desenvolveram um AH injetável que foi disposto como preenchimento dérmico de pequena duração.¹⁷

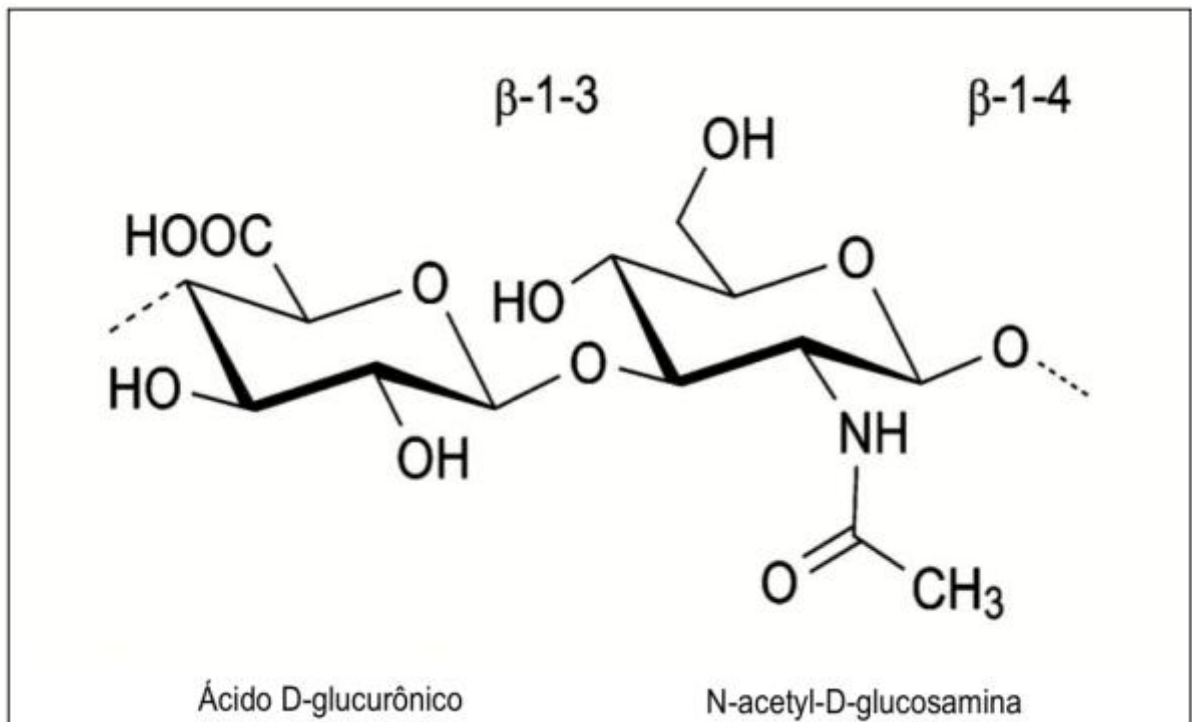
Desde então, vários autores, médicos e cientistas pesquisam e desenvolvem produtos para preenchimento a base de AH com diferentes características, que podem variar em origem, concentração, tamanho das partículas, presença ou não de reticulação ou ligações cruzadas (*crosslinking*) e no tipo dessas ligações. Além disso, o gel de AH pode classificar-se em monofásico ou bifásico, havendo associação ou não de anestésico na formulação.¹⁵

² Balazs EA, Demlinger JL. Clinical uses of hyaluronan. Ciba Found Symp. 1989;142:265–275 apud (17)

2.1.2 Composição Química

A estrutura química do AH é composta por unidades sequenciais de dissacarídeos não sulfatados de ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glucosamina associados por uma ligação beta-1,3 glicosídica.¹⁸⁻¹⁹

FIGURA 1 - Molécula de ácido hialurônico



Fonte: elaborado por Fabiana Braga França Wanick, baseado em Anderegg et al (19)

As unidades de dissacarídeos são monômeros ou micromoléculas que se conectam quimicamente com outra idêntica para formar uma macromolécula ou polímero. O polímero de AH é formado por monômeros de dissacarídeos interligados entre si em uma cadeia linear através de ligações beta-1,4 glicosídicas.¹⁸⁻¹⁹

A sobrecarga molecular do AH é proporcional ao número de reproduções desses dissacarídeos.¹⁴ Cada monômero de dissacarídeo tem um peso molecular em torno de 400 Daltons (Da). A sobrecarga molecular total de um polímero de AH, que pode conter 25 mil ou mais monômeros de dissacarídeos, é de aproximadamente 10 kDa.¹⁸

A sobrecarga molecular do AH distingue-se entre as diversas espécies, mas a integração básica da molécula é a mesma, independentemente da sua origem. A

principal alteração entre o AH sintetizado pela fermentação bacteriana e o AH de origem animal é o grau de polimerização ou o peso molecular. As cadeias de AH de origem animal tem cerca de 10.000- 15.000 unidades monoméricas que correspondem a um peso molecular médio de 4 a 6 kDa. Já as cadeias do polímero de AH de origem bacteriana são menores, relacionando cerca de 4000 a 6000 unidades monoméricas por cadeia, que correspondem a um peso molecular médio de cerca de 1,5 a 2,5 kDa. ¹⁸

2.1.3 Solubilidade em água

Na figura acima se observou característica marcantes do AH que influenciam a sua solubilidade em água, sendo uma delas a presença, por unidade de repetição do dissacarídeo, de quatro grupos hidroxila (-OH) e um grupo salino (-COO-Na⁺). ¹

Os grupos hidroxila podem auxiliar na junção do hidrogênio com a água, firmando seu estado solúvel. O grupo salino separa-se em água com liberação adequada de energia livre oriunda da energia de solvatação dos íons resultantes (-COO-Na⁺) e o ganho na decomposição do íon de sódio libertado (Na⁺). O efeito final é que o polímero de AH dissipa-se naturalmente em água. ¹

2.2 Reologia

2.2.1 Conceito e características reológicas do gel

Grande parte dos produtos de preenchimento dérmicos constituídos de AH são formados por artefatos sólidos e líquidos que podem ser analisados como elástico ou viscoso, respectivamente, utilizando um teste eficaz através de um reômetro. ¹

A resistência do gel para se deformar ou a rigidez da formulação do gel caracteriza a dureza desse gel. As propriedades do gel de AH que podem influenciar na dureza do produto final são: concentração de AH, grau de reticulação do produto, quantidade de AH não reticulado ou livre no produto, além do processo de fabricação. Quanto maior a concentração do gel de AH, maior é o “envolvimento” entre suas moléculas e maior será a dureza do gel. Um gel com um menor grau de reticulação e com alta concentração de AH pode ter uma dureza semelhante à de um outro gel de menor concentração de AH, mas com maior grau de reticulação. ^{1:30}

Reologia é o estudo do fluxo, no caso dos materiais fluidos ou líquidos, e da deformação, no caso dos materiais sólidos. Essa palavra tem origem grega rheo e logos que significam respectivamente, fluxo e estudo.¹²

A resistência total de um material à deformação é uma propriedade definida como módulo complexo (G^*). A medida de propriedade da fluidez da estrutura de uma amostra é o módulo viscoso ou módulo de perda (G''), já que descreve a energia que é perdida na forma da dispersão viscosa. O módulo elástico ou de armazenamento (G') de um material descreve a magnitude de energia necessária para que a estrutura da amostra volte a sua forma após ter sido submetida à pressão mecânica. A magnitude do G' depende da interação entre a elasticidade e a resistência do produto, sendo, portanto, uma medida que caracteriza quantitativamente, a dureza ou maciez de um gel. O módulo elástico é mais frequentemente usado para caracterizar a firmeza de um gel e representa a quantidade de esforço necessária para produzir uma determinada deformação. A soma do módulo elástico (G') e do módulo viscoso (G'') definem o módulo complexo (G^*) (Kablik et al, 2009; Greene et al, 2015).^{1:30}

O gel de AH pode ser quebrado em micropartículas, durante o seu processo de fabricação. Isso ocorre para que a sua passagem por uma agulha fina ocorra facilmente. Todavia, a presença de partículas maiores no gel dará mais objeção na injeção e, por isso pode-se adicionar AH não reticulado no gel final com o intuito de agir como lubrificante e facilitar e diminuir a força necessária durante a injeção intradérmica do produto.¹

Essa quantidade de AH não reticulado terá um tempo de permanência restrito na pele, ou seja, bem inferior ao restante do produto reticulado e não alterará o resultado clínico final.¹

Os fornecedores dos produtos de preenchimento a base de AH possuem várias técnicas de quebrar o gel em partículas diversas com a finalidade de produzir um produto que demande força de extrusão necessária, baseados na propriedade do módulo de elasticidade.²⁰ O gel de AH reticulado deve ter partículas de tamanho adequadas para que o produto seja naturalmente injetado através de uma agulha fina.¹

Um item extremamente relevante neste processo é o tamanho da agulha. Agulhas de pequeno calibre, variando entre 27G e 30G, garantirão efeitos colaterais mais suaves, tais como dor, edema, hematomas e sangramento durante a punctura da pele. Logo, as partículas de gel devem ter a espessura necessária para passarem pelas agulhas de calibre fino, com uma força de extrusão oportuna.¹

“O objetivo final na escolha do tamanho das partículas é baseado no módulo elástico que o fabricante deseja alcançar para que o gel final seja facilmente aplicado no local escolhido para o tratamento”.^{1:31}

Outro fator muito importante na capacidade reológica do gel é a caracterização do tamanho das partículas, isto significa que leva-se em conta o tamanho médio e a distribuição das partículas e a distribuição dentro do gel. Quando o gel possui partículas de maiores, esse produto será dificilmente empurrado através de uma agulha de pequeno calibre, porém partículas medianas e menores resultarão em um produto com extrusão facilitada através da agulha de pequeno calibre.¹

Durante a distribuição das partículas esse produto pode apresentar algumas partículas maiores, caso isso ocorra, observe se não há a possibilidade de que elas causem fluxo interrompido ou esporádico do produto através da agulha.¹

A escolha do produto deve considerar a dureza do gel ou G^* , analisando o procedimento que será realizado no paciente o calibre da agulha utilizada. Os géis firmes, com alta capacidade de resistir à deformação, devem ser elaborados com 32 partículas pequenas e com distribuição uniforme para que sejam agradavelmente injetados.¹

Os géis menos espessos, com baixo G^* , usualmente constituem-se de partículas de tamanhos diversos e heterogêneos distribuídos, uma vez que são facilmente deformadas e passam com tranquilidade pela agulha. Sendo assim, os géis com alto G' , são mais indicados no tratamento de sulcos profundos, volumização ou injeção em um plano supraperiosteal. Já os produtos com baixo G' são mais indicados para aplicação na derme superficial.²⁰

O tamanho das partículas também interfere na velocidade de degradação do gel na pele. As partículas grandes de AH possuem uma área de superfície total menor, o que atrapalha a ação das enzimas degradadoras. Por outro lado, as pequenas partículas de AH possuem uma área de superfície total maior e, portanto, as enzimas conseguem degradá-las rapidamente.¹⁸

Atualmente, não há uma variação discrepante entre as marcas de gel de AH aprovadas para preenchimento dérmico, sendo assim, o resultado clínico e a durabilidade desse efeito podem não ser tão diferentes entre os variados produtos. Dermatologistas devem atentar-se ao fato que a taxa de degradação do gel de AH por radicais livres é mais resistente ao tamanho da partícula do AH, visto que,

muitos desses radicais são pequenos e podem facilmente adentrar no interior dessas partículas.¹⁸

Conclui-se que a força necessária para fazer a extrusão do gel de AH através de uma agulha depende de diversos fatores que afetam a propriedades físico-químicas e reológicas desse gel, as quais serão no próximo subitem.¹⁸

2.2.2 Módulo de elasticidade ou G' Prime

O módulo de elasticidade também conhecido como G' Prime é a propriedade reológica capaz de analisar a rigidez do gel. Isto é, refere-se à capacidade do material em combater à deformação no período em que está sendo injetado e o modo como resiste às forças de tensão da pele advindas dos movimentos faciais. Quanto maior o G' de um gel, menos ele se deforma sob pressão e mais energia ele pode acumular.²¹

Os AHs com alto padrão de elasticidade são mais hábeis na remodelação de volume em virtude da sua firmeza e grande capacidade de apoio aos tecidos. Mas há também os géis com menor G', os quais demonstram uma consistência mais aveludada e suave, se espalhando facilmente. Este modelo é perfeito para profundidades intermediárias como preenchedor de sulcos. Já os que apresentam baixos indicadores de elasticidade devem ser utilizados para suavização de linhas superficiais.²¹

O que estabelece o G' de um preenchedor é a concentração de AH e o grau de reticulação de suas moléculas. Logo, quanto maior forem esses parâmetros, maior será a sua elasticidade e, por conseguinte a dureza do material e resistência às alterações de forma.²¹

2.2.3 Selecionando G' com base no grau de correção e plano de injeção

A experiência médica associada à peculiaridade de cada paciente determinará a especificidade do G' presente no produto. Atualmente, sabe-se que há produtos com valores maiores de G', significando resistência e firmeza, portanto, eles são apropriados para planos de injeção mais profundos e suportam maior grau de correção.²¹

Já os produtos com baixo G' (mais maleáveis) adequam-se em planos de injeção mais superficiais e correções menos rigorosas. Os produtos com alto G' são específicos para necessidades corretivas, cuja deposição do produto é direcionada e profunda, portanto uma pequena distribuição é suficiente para atingir elevação e projeção.²¹

Em algumas áreas como malar, queixo e linha da mandíbula, locais em que o produto geralmente é posicionado contra o osso para projeção, um produto G' com grau elevado será mais eficaz do que um produto G' mais baixo, visto que, terá resistência significativa à compressão com forças inerentes ao plano de injeção mais profundo.²¹

Sendo assim, observa-se que produtos com reduzido grau G' sejam comumente indicados para planos mais superficiais de injeção, ou seja, áreas com necessidades básicas de correção. Para que sejam usados em planos profundos de correção é imprescindível mais volume e quantidade deste produto. Em contrapartida esses produtos poderão ser alocados em camadas sobre produtos com G' superior.²¹

2.2.4 Selecionando G' com base na qualidade da pele

Existem dois fatores substanciais que interferem diretamente nos resultados clínicos de cada paciente, são eles: a qualidade da pele e o grau de correção necessário. Essas variantes determinam qual o grau de força, firmeza do gel e a direção em que o produto será colocado. O seu posicionamento garantirá a distribuição eficaz do gel e conseqüentemente o resultado esperado pelo paciente.²¹

Pesquisadores e especialistas acreditam que em pacientes com a derme mais fina e delicada, ou seja, em que a palpabilidade ou visibilidade do produto é um conceito relevante, deve-se utilizar produtos com valores mais baixos de G' , pois são macios e espalham-se com facilidade neste tipo de tecido.²¹

Alguns autores compreendem que os produtos VYC VOLL, XPRES RD e NASH SLK seriam indicados e eficazes na elevação e projeção de peles mais finas, dando-lhes aspectos naturais. Apesar de não possuírem um grau baixo de G' , esses produtos são macios e se distribuem bem em peles delicadas.²¹

2.2.5 Selecionando G' com base na localização anatômica específica

Para obter resultados corretivos ideais de cavidades lacrimais leves em pacientes com pele mais fina ou transparente, os autores usam um produto com menor G (por exemplo, VYC VOLB ou XPRES RR) porque ele se distribui e se integra bem. No entanto, para rasgos mais profundos, um produto G' mais alto com maior capacidade de elevação, como NASH R, é uma opção ideal.^{21:139-142}

Os produtos VYC, VOLU e NASH LYF são escolhas exitosas em pacientes de pele espessa e qualidade do tecido subcutâneo, assim que ocorrer a elevação e a projeção eficazes da bochecha. Já os produtos intermediários G' são apropriados para as dobras nasolabiais e na região da marionete ou melomental, independentemente da qualidade da pele, porque a visibilidade do produto na feição facial geralmente é uma preocupação. Os produtos G' intermediários VYC VOLL e XPRES RD também são recomendados para áreas de feição facial, suporte e contorno em áreas do meio da face.²¹

A correção de rírides periorais (linhas de código de barras) apresenta um desafio estrutural único, pois as rírides periorais estão sujeitas a tensões dinâmicas em uma área que pode não ter espessura de pele adequada. Um produto G' mais alto é desejável para este desafio. No entanto, colocar um produto firme a uma profundidade suficiente abaixo da ruga para evitar a palpabilidade / visibilidade do produto frequentemente não corrigirá o "defeito", mas apenas dará uma projeção mais anterior (visível) à rítida.^{21:139-142}

Alguns médicos e especialistas farmacêuticos recomendam a substância NASHA SIL em pequenas percentagens para injeções superficiais e na derme média para correção de rírides periorais "rígidas" e comissuras orais finas (que não corrigem quando a pele é esticada). Paralelamente, se o profissional observar que as rírides são facilmente apagadas da pele do paciente quando ela é esticada, indica-se um produto com G' mais baixo, ou seja, um gel mais suave e macio, como por exemplo: CPMBB , VYC VOLB ou XPRES RR.²¹

As características reológicas e físico-químicas normalmente variam de forma ampla entre os produtos e os métodos e medições encontradas no mercado, dificultando a identificação do G' que representará um aspecto útil e sólido para a utilização do produto. Portanto, sua compreensão e seleção é um conhecimento valioso para personalizar planos de injeção e aproximar-se de um resultado estético perfeito.²¹

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

A monografia foi elaborada por meio de pesquisas bibliográficas, sendo composta por seis capítulos. O primeiro será a introdução ao tema, apresentando os aspectos iniciais do assunto e a problematização da monografia. O segundo aborda a revisão de literatura, isto é, a origem e a composição química do ácido hialurônico, além de conceituar o termo reologia, explanando as propriedades reológicas do gel. O terceiro capítulo explica a metodologia utilizada para a elaboração desta monografia. Já o quarto capítulo, corresponde ao resultado e discussão da pesquisa, momento no qual são apresentadas as informações de forma detalhada; como os fatores que afetam as propriedades reológicas de um produto e as contraindicações do ácido hialurônico. Os últimos capítulos são reservados à conclusão e às referências.

3.2 Base de dados

A pesquisa do material bibliográfico foi realizada dentro das principais plataformas eletrônicas de dados científicos voltados à saúde: Google Scholar (Google Acadêmico), Surgical Cosmetic Dermatology e SCIELO (Scientific Electronic Library Online). Algumas literaturas foram encontradas em livros físicos ou apostilas relacionadas ao tema da pesquisa.

3.3 Procedimento de coleta de dados

A escolha do material bibliográfico ocorreu mediante a análise do título e do resumo do arquivo, entretanto só foram selecionados aqueles materiais dispostos em sua integralidade e que contribuíam à temática do assunto estudado.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Fatores que afetam as propriedades reológicas de um produto

Existem alguns fatores, como elasticidade, viscosidade e plasticidade que afetam as propriedades reológicas e físico-químicas de um produto. Tais itens devem ser observados, pois interferem na capacidade de deformação e adaptação do gel e esses atributos intervirão no resultado esperado tanto pelo profissional quanto pelo paciente.²¹

4.1.1 Viscosidade

Viscosidade é a medida da resistência interior ou fricção interna de uma substância ao fluxo quando submetida a uma tensão. Logo, quanto mais viscosa a massa, mais complexa a sua escoação e maior é o seu coeficiente viscoso. Embora seja imperceptível aos olhos humanos um fluido se deforma constantemente quando sujeito à ação de uma força.²²

Os fluidos reais (líquidos, gases, sólidos fluidizados) demonstram uma resistência específica à deformação ou ao escoamento quando submetidos a uma determinada tensão, cuja viscosidade está associada às forças de coesão entre as moléculas. No caso dos gases, que também são imperceptíveis aos olhos humanos, a viscosidade está ligada com a passagem de impulso devido à oscilação molecular.²²

Para se entender que a viscosidade é a resistência de um fluido ao escoamento é imprescindível que se observe como essa propriedade está relacionada à facilidade de injeção do ácido hialurônico. Por conseguinte, durante a injeção, a viscosidade molda-se à forma como o AH desliza a partir da agulha ou cânula.²²

Sendo assim o AH ideal, segundo a propriedade de viscosidade, deve oferecer baixa força de extrusão do gel, facilidade de aplicação e exatidão na dosagem durante a injeção, auxiliando o trabalho do profissional e minimizando o trauma no local da aplicação.²²

Desse modo, Greene e Sidle (2015)⁸ ressaltam que a observação dessas propriedades é de suma relevância na abordagem clínica, uma vez que as variações de viscosidade (concentração) são empregadas em abordagens terapêuticas distintas. As apresentações com baixa viscosidade são para aplicações intradérmicas e corrigem linhas superficiais, rugas e sulcos moderados, enquanto as apresentações com alta viscosidade são para implante profundo, considerado supraperiosteal ou subdérmico, e conseguem repor as perdas de volume oriundas das mudanças das estruturas internas mais acentuadas, por exemplo, osso, músculo e gordura.^{23:138}

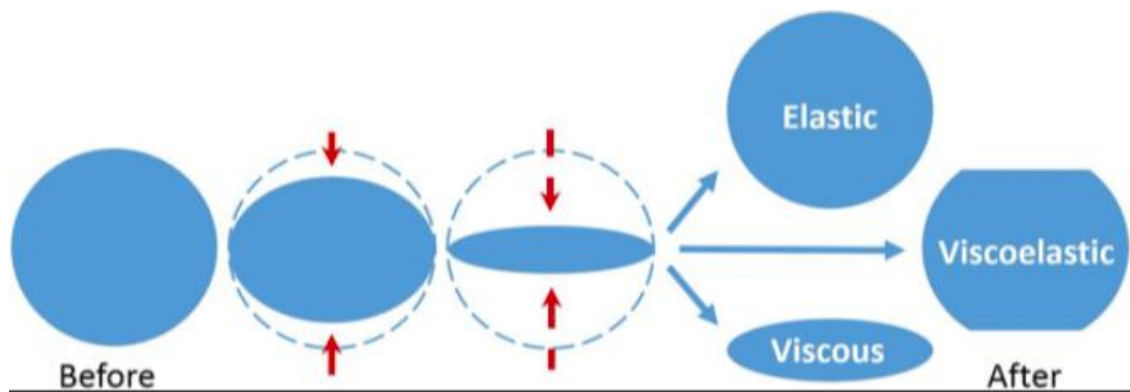
4.1.2 Viscoelasticidade e Plasticidade

Cientistas e pesquisadores observaram os líquidos viscosos através das lentes de um microscópio e identificaram que não possuem formas geométricas específicas. Eles escoam irreversivelmente quando impelidos a forças externas. Em contrapartida, os sólidos elásticos quando analisados pelas lentes de um microscópio, proporcionam formas geométricas bem delimitadas e caso sejam deformados pela ação de forças externas, admitem outra forma geométrica de equilíbrio.²²

Diversos materiais mostram um desempenho mecânico intermediário entre esses dois extremos, confirmando tanto as particularidades viscosas quanto as elásticas e, por isso são conhecidos como viscoelásticos. A Viscoelasticidade associa às propriedades reológicas da viscosidade e da elasticidade. Isto significa que o gel se mantém no local adequado a sua aptidão em manter-se ligado.²⁴⁻²⁵

Um preenchedor de AH necessita preencher os seguintes requisitos: ser viscoso durante a injeção deformando quando passa pela agulha ou micro cânula e elástico, pois após sua colocação no tecido ele deve recuperar sua forma original. Essas duas qualificações permitem que o preenchimento ocorra sem a formação de nódulos. É fundamental que a viscoelasticidade do produto seja coerente com a área que vai recebê-lo durante o tratamento.²⁴⁻²⁵

FIGURA 2 - Esquema que descreve o efeito de rebote de materiais elásticos, viscosos e viscoelásticos após a deformação.



Fonte: Plastic and Reconstructive Surgery²¹

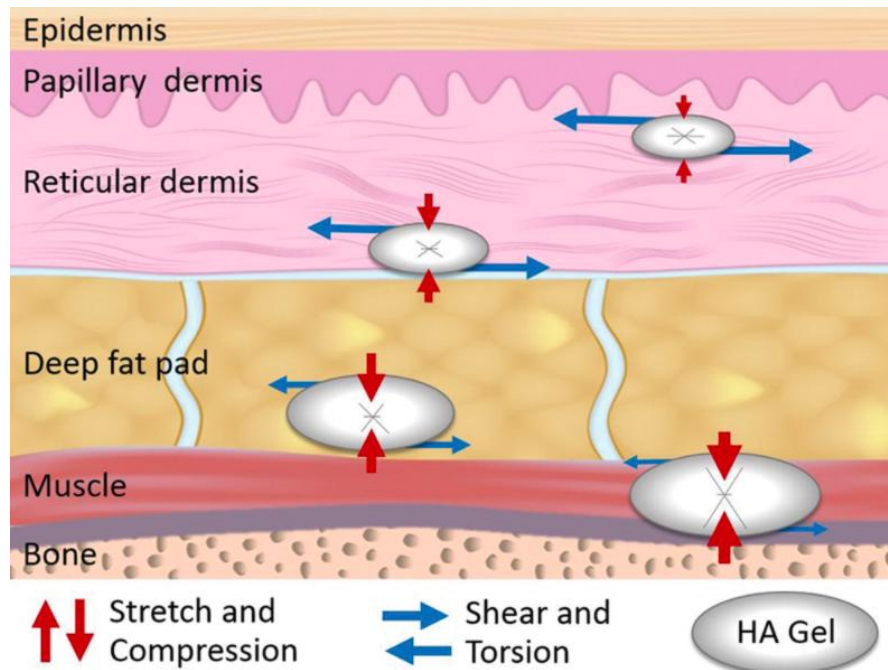
Outro fator importante é a plasticidade. A plasticidade de um implante refere-se a sua capacidade de modelação após a sua implantação, para que se obtenha a forma desejada pelo especialista e se adira adequadamente ao tecido. Essa característica é imprescindível no preenchimento de lábios e em áreas onde necessita-se de um grande volume canalizado.²⁴⁻²⁵

4.1.3 Coesividade

A coesividade é uma propriedade essencial que associa-se à manutenção da integridade do gel colaborando para a sustentação do tecido com contornos naturais e diminuindo as irregularidades da superfície, conservando a capacidade do material de não se dissociar, assim dificulta-se a dispersão dele após a injeção.^{24, 26,27}

Uma concentração significativa de AH aliada ao uso adequado da tecnologia *crosslinking* garantirá uma coesividade (apropriada) em um gel. Quando se aplica o AH na face, ele é incessantemente submetido a forças de compressão que afetam sua ação. Então, caso o produto possua coesividade inferior, tenderá a perder projeção com facilidade. Desse modo, perderá o formato rapidamente e ficará mais vulnerável a sofrer movimento e propagar-se no interior do tecido.^{24, 26,27}

FIGURA 3 - Forças dinâmicas que contribuem para a deformação dos produtos de preenchimento de ácido hialurônico implantados na superfície (derme) e nos planos profundos (almofada adiposa profunda e supraperiosteal) dos tecidos moles.



Fonte: Plastic and Reconstructive Surgery²¹

Em seu estudo (Rheologic and Physicochemical Properties Used to Differentiate Injectable Hyaluronic Acid Filler Products) Steven Fagien, MD Vince Bertucci, MD Erika von Grote, Ph.D. Jay H. Mashburn, Ph.D. concluíram que até que se ganhe experiência clínica suficiente, diferenciar produtos por suas propriedades reológicas e físico-químicas pode servir como uma maneira útil de selecionar quais produtos são mais adequados para uma determinada necessidade clínica. Entre a variedade de parâmetros usados para diferenciar produtos, G' (módulo de elasticidade) parece ser o mais utilizado e talvez seja o mais lógico, pois representa a propriedade reológica predominante do produto. Embora as propriedades físico-químicas também sejam meios valiosos para a diferenciação do produto, a falta de técnicas de medição padrão entre diferentes pesquisadores permanece um obstáculo para a verdadeira comparação entre os produtos. A capacidade de encontrar tendências entre os parâmetros reológicos e físico-químicos de um produto parece ser mais forte entre produtos de concentrações semelhantes e aqueles produzidos pela mesma tecnologia, mas não entre tecnologias de manufatura.^{28:208}

Outro aspecto curioso e importante é que a presença de lidocaína nos preenchedores a base AH indicam que além da redução na dor durante a injeção e conseqüentemente a satisfação dos pacientes, a inclusão de lidocaína na injeção de AH não transformou as características farmacocinéticas do produto químico.²⁹

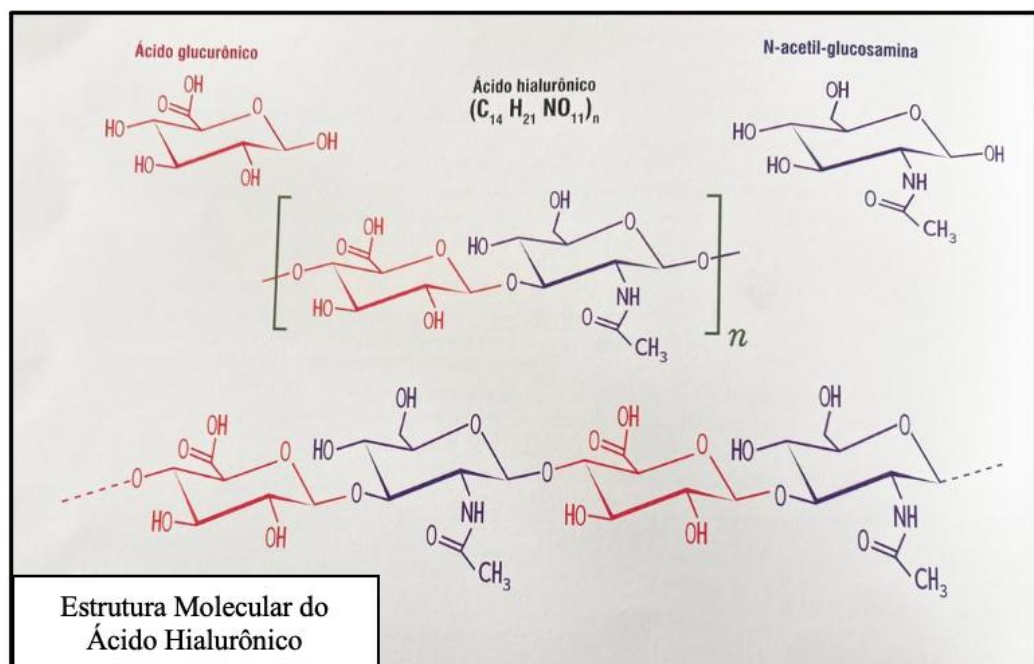
4.1.4 Propriedades reológicas e físico-químicas de um produto

Vários fatores definem as propriedades reológicas e físico-químicas dos géis de ácido hialurônico, dentre eles as reações de reticulação, o peso molecular do substrato do ácido hialurônico, a concentração de ácido hialurônico e o processo usado para fragmentar o gel e deixá-lo injetável.³⁰

A reticulação é a base para a resistência mecânica do gel e qualifica a longevidade do produto. A reticulação pode ser feita através da introdução de ligações químicas entre as cadeias do ácido hialurônico ou pelo balanceamento dos emaranhados que acontecem espontaneamente. O processo de reticulação apresenta o hidrogel em formato de bloco que será despedaçado em partículas menores para obter-se um produto final.³⁰

Os processos de fabricação podem recorrer a diversos substratos de AH, concentrações de AH e tipos de reações de reticulação em uma abundância de combinações, estabelecendo uma base singular para cada produto final. Sendo assim, um gel processado em fragmentos menores provavelmente será mais indicado para implantação em planos superficiais, já aqueles com fragmentos maiores geralmente serão mais apropriados para planos mais profundos. Observe-se abaixo como funciona a estrutura molecular do AH.³⁰

FIGURA 4 - Estrutura molecular do ácido hialurônico.



4.2 Durabilidade e contraindicações do ácido hialurônico

O ácido hialurônico é encontrado em algumas partes do organismo humano e de outros animais. No ser humano há aproximadamente 15 gramas de ácido hialurônico espalhados pela pele: no líquido sinovial, no corpo vítreo, cordão umbilical e locais submetidos à fricção incluindo articulações, tendões, pleura e pericárdio.³¹

Na derme encontra-se 50% do total de ácido hialurônico. Ele se comporta em formato de uma matriz fluída viscoelástica que envolve fibras colágenas, elásticas e estruturas intercelulares da epiderme. O objetivo do ácido hialurônico é produzir sustentação, volume, elasticidade e hidratação para a pele, mas ao longo dos anos essa produção natural cai significativamente e surgem rugas ou alterações na uniformidade da pele.³¹

O ácido hialurônico irá amenizar os efeitos do envelhecimento ligados à degradação celular, às pitoses gravitacionais e à esqueletização da pele, pois ele aumenta a produção de colágeno e de fibras elásticas. Portanto, é um procedimento recomendado para a correção ou suavização de rugas, vincos e pregas na pele e em alguns casos pode repor o volume e reposicionar os tecidos. Alguns médicos também utilizam a aplicação de AH para a correção de cicatrizes, lipoatrofia relacionada a pacientes com HIV e viscosuplementação em articulações, isto é, temporomandibular.³¹

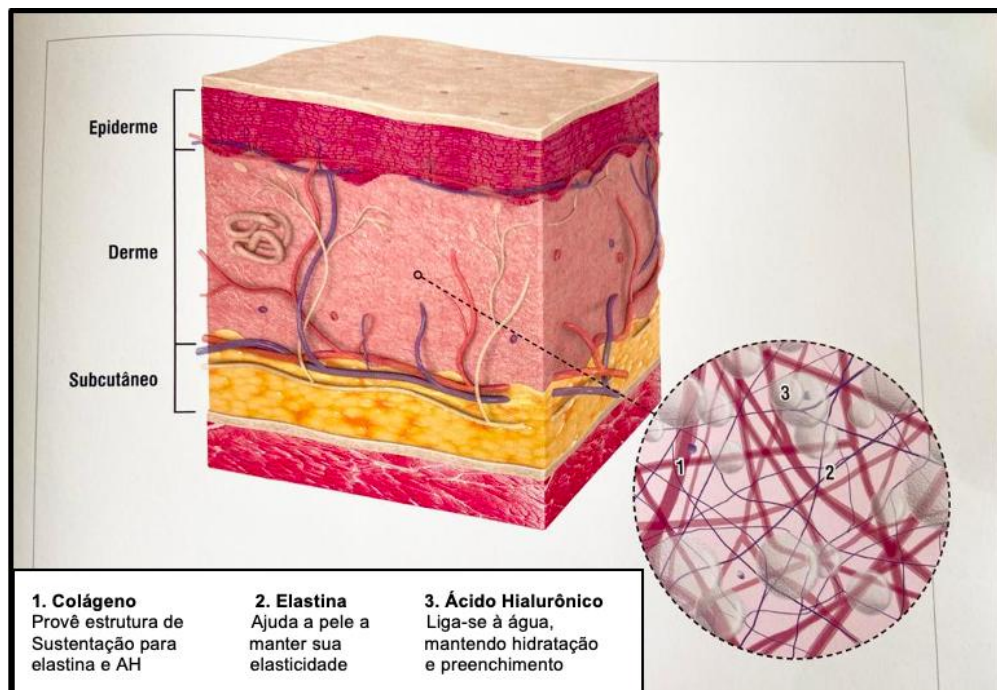
Para cada objetivo de preenchimento há uma exigência específica da capacidade reológica do AH. Por exemplo, para a correção de linhas finas serão utilizadas propriedades reológicas distintas do que para a correção de sulcos mais profundos ou reestruturação da derme e volume.³¹

“Segundo Tedesco, para a obtenção do resultado estético com o sucesso desejado, como estabilidade de resultados, tempo satisfatório de permanência e aspecto natural, é fundamental a seleção do preenchedor dérmico com propriedades reológicas corretas.”^{31:S120-6}

É importante ressaltar que a região da face é coberta por tensões de intensidades variáveis com volumes específicos de tecido gorduroso e atividades musculares diversas, logo é imprescindível escolher o material mais indicado e com características reológicas próprias para cada paciente.³¹

O ácido hialurônico é um composto injetável de polissacarídeo linear de glicosaminoglicano não sulfatado combinado de unidades alternantes e repetitivas de ácidos D-glicurônico e N-acetil-D-glicosamina, unidos alternadamente por ligações glicosídica Beta-1,3 e Beta-1,4. Ele possui alta massa molecular, é absorvível e, por ser uma molécula carregada negativamente, é extremamente hidrofílica, ou seja, retém até mil vezes seu peso em água.³¹

FIGURA 5 - Estrutura da pele humana



Fonte: Livro Harmonização facial - A nova face da odontologia¹³

4.2.1 Vida útil e durabilidade do ácido hialurônico e seus preenchedores

O gel de AH é colocado pelos médicos em agulhas ou seringas esterilizadas. Neste momento o tempo de vida do AH começa a se esvaír, ou seja, inicia-se com a injeção do produto nos tecidos da pele e se encerra com a deterioração *in vivo* do biopolímero de HA. As etapas centrais de vida útil dos preenchedores de AH após a implantação no tecido humano são: etapa 1 – injeção e integração, etapa 2 – projeção, etapa 3 – expressão fácil dinâmica e etapa 4 – degradação.³²

4.2.2 Etapa 1: injeção e integração dos preenchedores de AH


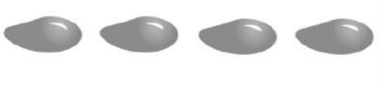

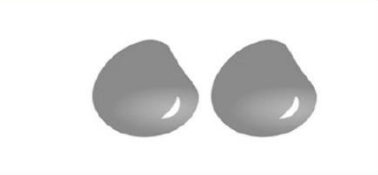
Esta é a primeira etapa, que se relaciona à extrusão do preenchimento de AH pela agulha, no momento em que o médico faz a aplicação, e seguidamente a distribuição *in vivo* e integração do gel de HA na pele. A duração dessa etapa corresponde a algumas horas ou duas semanas após o procedimento de injeção.³²

O ácido hialurônico reticulado, ainda mais do que o hialuronano nativo, é um biomaterial viscoso. No entanto, os fabricantes produzem enchimentos de HA que na maioria das vezes são considerados pelos médicos como fáceis de injetar através de uma agulha fina de 30 G ou 27 G. Para atingir esse desafio, os fabricantes desenvolvem tecnologias e formulações de produtos específicas para desenvolver géis de HA com baixa viscosidade em alta taxa de cisalhamento quando eles são extrudados através de uma agulha fina. Quanto menor essa viscosidade em alta taxa de cisalhamento, mais fácil é a força de extrusão para o médico empurrar o gel através da agulha. Consequentemente, a viscosidade η é um parâmetro chave do procedimento de injeção de um filler de HA, afetando sua força de extrusão.
32:4-5

Assim que o gel de AH sai da cânula, é espalhado pelos tecidos da pele dependendo das propriedades reológicas e coesividade do gel e das propriedades físico-mecânicas específicas dos tecidos receptores.³³⁻³⁴ A coesividade, como já visto anteriormente, é a habilidade de um material em não se dissociar por causa da afinidade de suas moléculas entre si. Sendo uma capacidade importante durante a distribuição do produto nos tecidos da área tratada.³⁵

Contudo, as propriedades reológicas também possuem uma relevância significativa neste início da fase *in vivo*, isto é, vida útil do preenchimento de AH. Especialmente a viscosidade η é o parâmetro chave nesta etapa do tratamento. O nível de viscosidade do preenchedor de AH, associado ao seu perfil de coesividade, determinarão sua disposição em permanecer no local da injeção ou de se estender para os tecidos.³²

FIGURA 6 - Representação esquemática da coesividade e viscosidade de um gel AH. Impacto da coesividade e viscosidade na forma e comportamento do gel.

Gel viscosity	Cohesive gel	Non cohesive gel
Gel with low viscosity		
Gel with high viscosity		

Fonte: Plastic and Aesthetic Research ³²

Assim, um gel de HA com baixa viscosidade tem maior capacidade de fluir e se espalhar nos tecidos em comparação com um gel de alta viscosidade. A viscosidade e a coesividade adequadas do filler HA proporcionam a capacidade de ser facilmente moldável após a injeção durante a massagem, permitindo que o produto seja adequadamente colocado, distribuído e homogeneizado nos tecidos, sem fragmentação do gel. ^{32:4-5}

A consideração da viscosidade como um indicador reológico chave para a estruturação do produto e, pois, para a integração do tecido, é baseada em dados clínicos e laboratoriais entre médicos e pesquisadores da área. Conclui-se que os produtos com pequena viscosidade são geralmente utilizados para o tratamento de linhas superficiais, em que uma integração de tecido agradável e homogênea é especialmente desejada. ³⁴

Tais produtos se distribuem fácil e naturalmente nos tecidos da pele, ou com aplicação de suave massagem pelo aplicador – e normalmente são injetados na derme - ou até na derme superficial com a “técnica de injeção branqueadora”, sem risco iminente de formação de nódulos. ³⁴

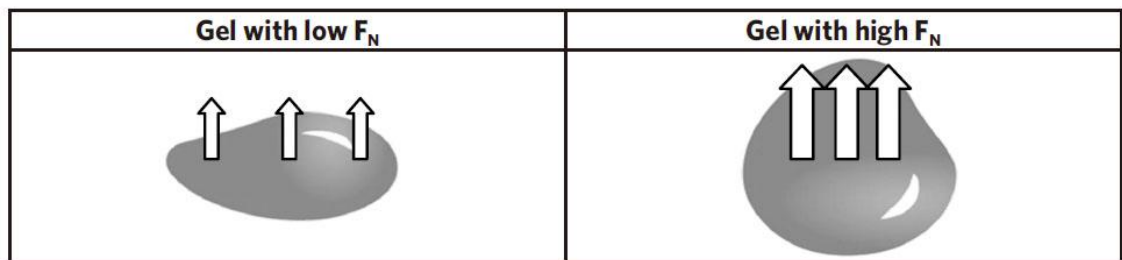
4.2.3 Etapa 2: projeção dos preenchedores de AH

Esta é uma etapa muito peculiar, pois é a fase de projeção da pele para a qual o preenchimento de HA puxa os tecidos graças às suas propriedades reológicas específicas. Geralmente, este processo possui a duração de alguns meses ou dois anos, variando de acordo com a formulação do produto, área tratada, profundidade da injeção e/ou do metabolismo do paciente. ³²

A força normal F_N do preenchedor de AH possui um papel fundamental em todo o processo: fase de implantação, com efeito essencial na capacidade de projeção dos tecidos.³⁶

O parâmetro reológico F_N é definido como a força aplicada pelo gel perpendicularmente à sua superfície quando é comprimido. A força F_N permite que o gel atravesse os tecidos circundantes e se oponha à deformação e achatamento do produto devido à pressão causada pelos tecidos da pele. Portanto, essa força reflete a capacidade do preenchimento de AH de projetar os tecidos da pele durante todo o período de implantação. Quanto maior é a força normal F_N do preenchimento e superior é a capacidade de empurrar os tecidos da pele para projetá-los.^{32:4-5}

FIGURA 7 - Representação esquemática do nível de força normal F_N para um gel AH. Impacto na forma e comportamento do gel para um produto com baixo F_N e alto F_N .



Fonte: Plastic and Aesthetic Research³²

4.2.4 Etapa 3: expressão facial dinâmica dos preenchedores de AH

Esta penúltima etapa equivale à fase da expressão facial. É aquele momento em que o paciente fala, sorri ou come, para a qual a firmeza do gel do preenchimento de AH precisa estar correta. O mais próximo ao ambiente *in vivo*, para se mover naturalmente. Esta terceira etapa é paralela à etapa dois e geralmente dura alguns meses ou dois anos.³²

Usualmente o preenchedor de AH é utilizado no rosto, dessa forma é essencial os médicos tenham um produto maleável, ou seja, com grande capacidade de contornar suave e naturalmente os movimentos mecânicos da face, para que se possa obter uma expressão facial dinâmica congruente a original.³⁶

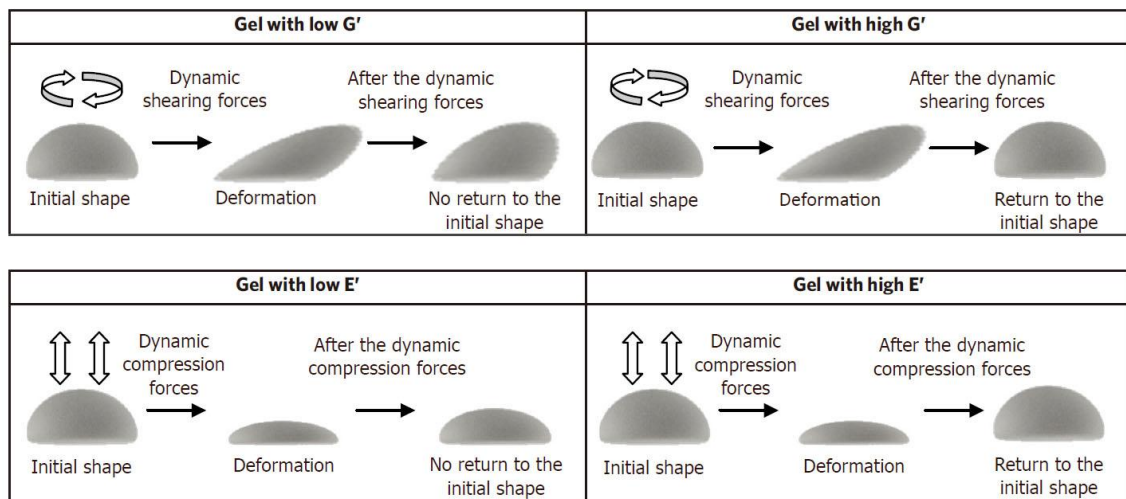
Seguindo este preceito, os parâmetros dinâmicos G' (módulo de elasticidade na tensão de cisalhamento) e E' (módulo de elasticidade na compressão), representativos da firmeza do gel em condições dinâmicas, são indicadores

reológicos extremamente valiosos durante a etapa do tempo de vida do enchimento de AH.³⁶

O módulo de elasticidade G' significa a habilidade do enchimento de AH em resistir às forças de cisalhamento (isto é, o comportamento do gel para recuperar sua forma após a deformação por cisalhamento).³²

O módulo de elasticidade E' representa a envergadura do produto de resistir à compressão dinâmica (ou seja, comportamento do gel para recuperar sua forma após a compressão). Já que, um preenchimento de AH é submetido a níveis muito altos de tensão de cisalhamento dinâmico, tensão de compressão dinâmica em cada momento de seu *in vivo*, quando, por exemplo, o paciente demonstra sentimentos e utiliza a suas respectivas expressões faciais.³²

FIGURA 8 - Representação esquemática do nível de elasticidade G' e E' para um gel AH. Impacto do cisalhamento dinâmico e forças de compressão na deformação e retorno à forma inicial do gel.



Fonte: Plastic and Aesthetic Research³²

As propriedades G' e E' do implante de gel são parâmetros-chave para demonstrar sua capacidade de responder às restrições mecânicas impostas pela expressão facial dinâmica. Assim, os módulos dinâmicos G' e E' balanceados conferem uma melhor capacidade do produto em responder bem às forças musculares da pele e se beneficiar de um melhor efeito natural do gel implantado nos tecidos. No entanto, é importante lembrar que este efeito natural pode ser totalmente obtido somente se o preenchimento de AH tiver uma posição e integração adequadas.^{32:5-6}

4.2.5 Etapa 4: degradação dos preenchedores de AH

Esta última etapa equivale à degradação do *filler*³ de AH *in vivo*⁴, significando a perda dos efeitos clínicos. Nessa etapa há a diminuição da eficácia da atuação do gel de AH, em virtude da degradação provocada pelo tempo. Tais fatores de degradação do gel de AH são: os radicais livres, as hialuronidases, a hidrólise térmica e o estresse mecânico. Geralmente essa etapa se inicia após dois anos da realização do procedimento.³²

A passagem do tempo faz com que os *fillers* de AH sejam deteriorados pelo corpo humano, ou seja, os radicais livres, as hialuronidases, a hidrólise térmica e o estresse mecânico entram em ação. É fundamental perceber que o estresse mecânico desempenha uma função singular na perda do efeito clínico.³⁷

Na verdade, como o AH é aos poucos dissociado em pedaços menores pelos atores endógenos da pele, a ação perpétua da expressão mecânica da face promove a perda da coesividade do implante e das propriedades reológicas, e especialmente da força normal F_N (mantém a proeminência dos tecidos) e a viscosidade (que dificulta o fluxo e a propagação). A redução dessas propriedades ao longo do tempo é essencial para explicar o desaparecimento progressivo da eficácia do produto aplicado.³²

O quadro abaixo demonstra concisamente as principais propriedades reológicas para um bom preenchimento de AH, desde a integração do tecido até a degradação do produto.³²

³ *Filler*: a palavra *filler* é de origem inglesa e significa enchimento. A aplicação de *fillers* é um procedimento não-cirúrgico (ao contrário do preenchimento com enxerto de gordura, que é um procedimento cirúrgico) que usa substâncias de preenchimento para melhorar rugas, sulcos e irregularidades ou mesmo aumentar volumes.

⁴ *In vivo*: expressão utilizada para designar que as experiências e os fenômenos em investigação se passam em organismos vivos. Dessa forma, o teste *in vivo* é realizado diretamente na pele, utilizando pessoas com características distintas quanto ao tipo de pele.

QUADRO 1 - Principais propriedades reológicas dos preenchedores de AH ao longo de sua vida clínica. Influência da viscosidade η , força normal F_N , módulo de elasticidade G' , módulo de elasticidade E' e coesividade em cada etapa da vida clínica dos preenchedores.

	Viscosidade η	Força normal de compressão F_N	Módulo elástico em tensão de cisalhamento G'	Módulo elástico em compressão E'	Coesividade
Etapa 1: injeção e integração	Maior				Maior
Etapa 2: projeção		Maior			
Etapa 3: expressão facial dinâmica			Maior	Maior	
Etapa 4: degradação	Maior	Maior			Maior

Fonte: adaptado por Luiz Francisco Wassal, baseado em Plastic and Aesthetic Research ³²

Indubitavelmente os preenchimentos de AH possuem uma relevância cada vez mais significativa em procedimentos estéticos menos invasivos e uma ampla gama de produtos está disposta no mercado. Logo, a avaliação científica dos preenchedores de AH e a respectiva análise de suas características reológicas são ferramentas importantes na seleção e utilização do produto para se alcançar o resultado proposto por médico e paciente. ³²

4.2.6 Degradação e contraindicações do ácido hialurônico

A degradação do AH acontece rapidamente, infelizmente é inferior a 24 horas e muda de acordo com sua posição. Na epiderme é dissociado pela enzima hialuronidase e na derme é drenado por vasos linfáticos aferentes. A espessura das partículas também estimula a profundidade e degradação do produto. Normalmente, produtos com partículas maiores são mais resistente e duram mais tempo no tecido.

O AH pode ser de origem animal ou sintética. O AH de origem animal é derivado da crista de galo, cordão umbilical humano, pele de tubarão ou humor vítreo bovino. Geralmente, esse tipo de AH possui potencial abrangente em causar reações imunológicas. Já o AH de origem sintética são elaborados a partir da fermentação microbiológica, basicamente de *streptococcus sp*, suprimindo assim a chance de proliferação de agentes infecciosos.³⁹

O processo de fermentação ocorre por meio de bactérias gram-positivas que reduzem ou eliminam características pirogênicas ou inflamatórias dos formadores da parede celular, logo não há a necessidade de teste alergênico. Atualmente, a maior parte dos produtos disponíveis no mercado é de origem sintética.³⁹

Outro item relevante é a espécie de manufatura do AH, que influenciará na sua durabilidade, podendo ser monofásico ou bifásico. Manufatura monofásica é aquela em que a produção do AH ocorre em fase única, originando um produto homogêneo (moléculas unidas através da reticulação) e estável. Já a manufatura Bifásica é aquela em que a produção de AH acontecerá em duas etapas, resultando em um produto heterogêneo e com maior perspectiva de degradação.³⁹

Todas essas características garantem relevância, segurança e eficácia ao produto, pois esta substância é semelhante ao próprio organismo, tendo uma reversibilidade e praticidade de aplicação, portanto há pequenos índices de potencial alergênico.³⁹

4.2.7 Reticulação, densidade e metabolização do AH

O AH é reticulado para aumentar sua longevidade da maior parte dos produtos, por isso o agente de reticulação utilizado possui um impacto importante nas propriedades do produto final. O éter diglicidílico de 1,4-butanodiol (BDDE) é o agente de reticulação mais usual nos preenchimentos AH líderes de mercado, e sua harmonia, biodegradabilidade e longo histórico de eficácia associada à segurança, o torna o padrão da indústria de outros reticulantes, como divinilsulfona e 2,7,8-diepoxioctano.³⁹

A pequena concentração de BDDE indispensável à reticulação do AH só foi possível em função da estabilização obtida por uma tecnologia molecular que permite o entrelaçamento natural das cadeias poliméricas. A técnica *crosslinking* barra a degradação acelerada, por isso consegue-se estabilizar o ácido hialurônico,

criando substâncias que farão ligações com maior rigidez na rede de polímeros, elevando o equilíbrio e a durabilidade do AH. A utilização da técnica de reticulação (*crosslinking*) geralmente possui uma conservação de 18 meses.³⁹

Há duas técnicas ou ligações cruzadas de *crosslinking*: a natural e a sintética. O *crosslinking* natural é originário do entrelaçamento natural das cadeias poliméricas e o *crosslinking* sintético é oriundo da estabilização (BDDE). A associação de ambas as técnicas cria um gel estável que não se degrada ligeiramente. Já o AH não estabilizado normalmente permanece apenas 24 horas no tecido cutâneo.³⁹

O *crosslinking* sintético provoca dois formatos distintos de reticulação: o *crosslinking* verdadeiro e a pseudo-reticulação. *crosslinking* verdadeiro é o local em que estabilizador vincula-se a duas cadeias de AH. Já a pseudo-reticulação (pendente) ocorre quando ele se associa a uma única cadeia, tornando a molécula de AH parcialmente reticulada.³⁹

Constata-se que a reticulação total de um produto é fruto do percentual de *crosslinking* legítimo acrescido ao percentual de terminações pendentes. Desta forma, quanto maior for a densidade de reticulação de um gel, maior será a força requerida para a sua extrusão. Portanto, adicionar densidade de reticulação, aumenta a dureza ou rigidez do gel. Mas se a modificação for do tipo pendente, a rede de reticulação será menos densa, resultando em géis mais maleáveis ou flexíveis.³⁹

As indústrias químicas fornecedoras destes géis utilizam o conceito “grau de reticulação” para a produção de géis mais ou menos flexíveis sem alterar o percentual total de reticulação do produto e, por conseguinte, a sua longevidade. Resumidamente um percentual inferior de reticulação resultará em menos ligações cruzadas entre as moléculas de AH criando um gel mais suave, enquanto ligações cruzadas elevadas entre as moléculas resultarão em um gel mais firme.³⁹

4.2.8 Contraindicações do AH

Ao contrário do que algumas pessoas pensam a aplicação de AH possui algumas contraindicações, apesar de ser um procedimento menos invasivo e doloroso. Segundo médicos e especialista em dermatologia o paciente poderá detectar alguma alergia ou inflamação apenas utilizando cremes ou hidratantes ricos

em ácido hialurônico. Na sua forma injetável o AH deve ser manuseado, orientado e aplicado por um médico ou profissional da saúde especialista no assunto.⁴⁰

No quadro abaixo especifica-se contra-indicações absolutas e relativas ao uso AH.

QUADRO 2 - Contra-indicações absolutas e relativas ao uso do ácido hialurônico.

ABSOLUTAS	RELATIVAS
Alergia ou hipersensibilidade aos componentes da fórmula, incluindo a lidocaína.	Doenças dermatológicas fora do local a ser preenchido
Infecção local como impetigo e herpes	Condições autoimunes não ativas
Doenças dermatológicas locais	Imunossupressão
Doenças autoimunes ativas	Alergia a sulfa (evitar preenchedores com lidocaína na composição)
Gravidez e lactação	Epilepsia (a lidocaína presente em alguns preenchedores pode desencadear crise epilética)
Presença de implantes faciais permanentes, como o polimetilmetacrilato (PMMA)	Distúrbios de coagulação
	Pacientes em uso de anticoagulantes e de anti-inflamatórios não esteroides

Fonte: adaptado por Luiz Francisco Wassal, elaborado por Journal of Cutaneous Aesthetic Surgery⁴⁰

Portanto, é imprescindível que o profissional possua um conhecimento amplo e significativo sobre a composição e reologia do AH, pois a escolha adequada garantirá a suavização, volume ou estruturação esperado pelo paciente, sem que haja um comprometimento da sua saúde física e psicológica.⁴⁰

5 CONCLUSÃO

O conhecimento direcionado e profundo sobre as propriedades reológicas dos AH e suas características são fundamentais para a escolha correta do produto e dos preenchedores. Esta monografia demonstrou que há uma variedade de alterações na pele de cada paciente. Alguns possuem linhas de expressão mais finas, enquanto outros possuem sulcos profundos ou uma marca de expressão arraigada pelo tempo, exposição ao sol ou um fator genético preponderante para a discrepância da pele.²¹⁻³²

Distinguir produtos por suas propriedades reológicas e físico-químicas é uma maneira perspicaz de selecionar quais produtos são realmente apropriados para cada especificidade clínica.²¹ “Dentre a variedade de parâmetros utilizados para diferenciar produtos, G' (módulo de elasticidade) parece ser o mais utilizado e talvez o mais lógico, pois representa a propriedade reológica predominante do produto.”
21:707-720

Portanto, tal conhecimento proporcionará ao profissional escolher o produto que melhor se adaptará às condições anatômicas de cada região e atrapalhará as forças de resistência que atuam sobre elas, mantendo o aspecto natural e funcional da face.²¹

REFERÊNCIAS

- ¹ Wanick FBF. Estudo da remodelação dérmica induzida pela aplicação intradérmica do ácido hialurônico na pele fotoenvelhecida. 2016. 152. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Universidade Federal Fluminense-Faculdade de Medicina. Niterói, 2016.
- ² McGrath JA, Uitto J. Anatomy and organization of human skin. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rook's Textbook of Dermatology. United Kingdom: Wiley-Blackwell. 2010; 8(1): 3.1:3.53.
- ³ Pavani AA, Fernandes TRL. Plasma rico em plaquetas no rejuvenescimento cutâneo facial: uma revisão de literatura. Revista UNINGÁ Review [Internet]. 2017 [citado 2021 jun.9]; 29(1):227-236. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1943/1539>.
- ⁴ Gomes BCR, Nascimento CF, Lage IL, Caricati JMMP, Silva LAS, Santos MJC, et al. Antioxidantes como forma de prevenção contra a ação dos radicais livres no processo de envelhecimento cutâneo. Unicaen [Internet]. 2020 [citado 2020 jun. 9]; 3(6):1-10. Disponível em: <http://co.unicaen.com.br:89/periodicos/index.php/UNICA/article/view/175>.
- ⁵ Dieamant G, Costa A, Bechelli L, Tiberio J, Pereira C. Avaliação in vitro do perfil de segurança de cosmecêuticos contendo fatores de crescimento e seus análogos. SurgCosmetDermatol [Internet]. 2012 [citado 2021 jun.9];4:229-236. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/74031/2s2.084872871156.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- ⁶ Gentil T. Procedimentos mais usados em cosmiatria. Jornal da Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2005;Ano IX no. 5:16.
- ⁷ Plastic Surgery Statistics Report. American Society of Plastic Surgeons [Internet]. 2014 [citado 2021 jun.9]; Disponível em: <http://www.plasticsurgery.org>: American Society of Plastic Surgeons.
- ⁸ Sociedade Brasileira de Dermatologia-Regional Rio de Janeiro. O efeito antienvhecimento do ácido hialurônico [Internet]. SBDRJ. 2020 [citado 2021 jun.9]. Disponível em: <https://sbdjrj.org.br/o-efeito-antienvhecimento-do-acido-hialuronico/>.
- ⁹ Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. Journal of the American Academy of Dermatology [Internet]. 2011 [citado 2021 jun.9];64(1):1-34. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962210006973>.
- ¹⁰ Nast A, Reytan N, Hartmann V, Pathirana D, Bachmann F, Erdmann R, Rzany B. Efficacy and durability of two hyaluronic acid-based fillers in the correction of nasolabial folds: results of a prospective, randomized, double-blind, actively controlled clinical pilot study. Dermatol Surg. 2011 jun;37(6):768-75.

- ¹¹ Bowman PH, Narins RS. Hialinos e Técnicas de Preenchimento. In: Carruthers J, Carruthers A. Técnicas de Preenchimento. New York: Elsevier; 2005; 35-56.
- ¹² Picout DR, Ross-Murphy SB. Rheology of biopolymer solutions and gels. Scientific World Journal. 2003;3:105-121.
- ¹³ Tedesco A. Harmonização facial-A nova face da odontologia. São Paulo: Napoleão editora; 2019
- ¹⁴ Kablik J, Monheit GD, Yu L, Chang G, Gershkovich J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. Dermatol Surg. 2009;35(Suppl 1):302-12.
- ¹⁵ Alves R, Brandão PM. Ácido hialurônico. In: Kede MPV, Sabatovich O, editors. 2a ed, Dermatologia estética. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 641-3.
- ¹⁶ Gold M. The science and art of hyaluronic acid dermal filler use in esthetic applications. J Cosmet Dermatol. 2009;8:301-7.
- ¹⁷ Gold MH. What's New in Fillers in 2010 ? Clin Aesthet Dermatol. 2010;3(8):36-45.
- ¹⁸ Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid dermal fillers. J Cosmet Laser Ther. 2008;10(1):35-42.
- ¹⁹ Anderegg U, Simon JC, Averbeck M. More than just a filler - the role of hyaluronan for skin homeostasis. Exp Dermatol. 2014;23(5):295-303.
- ²⁰ Sundaram H, Cassuto D. Biophysical characteristics of hyaluronic acid soft-tissue fillers and their relevance to aesthetic applications. Plast Reconstr Surg. 2013;132(4 Suppl 2):5S-21S.
- ²¹ Fagien, Steven M.D.; Bertucci, Vince M.D.; von Grote, Erika Ph.D.; Mashburn, Jay H. Ph.D. Rheologic and Physicochemical Properties Used to Differentiate Injectable Hyaluronic Acid Filler Products, Plastic and Reconstructive Surgery: April 2019 - Volume 143 - Issue 4 - p 707e-720e doi: 10.1097/PRS.0000000000005429
- ²² Alves P. Reologia de fluídos. Edisciplinas USP. No prelo 2021.
- ²³ Ilma E, Freitas M, Salvi JO. O uso do ácido hialurônico na harmonização facial: uma breve revisão. BJSCR [Internet]. 2018 [citado 2021 jul.13]; 23(2):135-139. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20180704_092807.pdf.
- ²⁴ Basic rheology of dermal filler. Archives of Plastic Surgery. 2020 [citado 2021 jul.13]; 47(4):301-304. Disponível em: <https://doi.org/10.5999/aps.2020.00731>.
- ²⁵ Choi MS. Basic rheology of dermal filler. Arch Plast Surg. 2020 Jul;47(4):301-304. doi: 10.5999/aps.2020.00731. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32718107; PMCID: PMC7398800.
- ²⁶ Sundaram H, Rohrich RJ, Liew S, et al. Cohesivity of hyaluronic acid fillers: development and clinical implications of a novel assay, pilot validation with a five-

point grading scale, and evaluation of six U.S. Food and Drug Administration approved fillers. *Plast Reconstr Surg* 2015;136:678–86.

²⁷ Borrell M, Leslie DB, Tezel A. Lift capabilities of hyaluronic acid fillers. *J Cosmet Laser Ther* 2011;13:21–7.

²⁸ Micheels P, Obamba M. Rheological Properties of Several Hyaluronic Acid-Based Gels: A Comparative Study. *J Drugs Dermatol*. 2018; 17 (9): 948-954.

²⁹ Kim JH, Kang DW, Choi GW, Lee SB, Lee S, Cho HY. Evaluation of Lidocaine and Metabolite Pharmacokinetics in Hyaluronic Acid Injection. *Pharmaceutics*. 2021 Feb 2;13(2):203. doi: 10.3390/pharmaceutics13020203. PMID: 33540917; PMCID: PMC7913210.

³⁰ Kablik J, Monheit GD, Yu L, Chang G, Gershkovich J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2009 Feb;35 Suppl 1:302-12. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.01046.x. PMID: 19207319.

³¹ Pierre S, Liew S, Bernardin A. Noções básicas de reologia de preenchimento dérmico. *Dermatol Surg [Internet]*. 2015 [citado 2021 jul.14];41(1):S120-6. doi: 10.1097/DSS.0000000000000334. PMID: 25828036. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25828036/>

³² Molliard SG, Bétemps JB, Hadjab B, Topchian D, Micheels P, Salomon D. Principais propriedades reológicas dos preenchimentos de ácido hialurônico: da integração do tecido à degradação do produto. *Plastic and Aesthetic Research [Internet]*. 2018 [citado 2021 jul.14]; 5:17. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20517/2347-9264.2018.10>

³³ Tran C, Carraux P, Micheels P, Kaya G, Salomon D: In vivo Bio-Integration of Three Hyaluronic Acid Fillers in Human Skin: A Histological Study. *Dermatology* 2014;228:47-54. doi: 10.1159/000354384.

³⁴ Micheels P, Besse S, Sarazin D, Quinodoz P, Elias B, Safa M, Vandeputte J. Ultrasound and Histologic Examination after Subcutaneous Injection of Two Volumizing Hyaluronic Acid Fillers: A Preliminary Study. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. 2017; 132: S59-68. doi: 10.1097/GOX.0000000000001222.

³⁵ Sundaram H, Rohrich RJ, Liew S, Sattler G, Talarico S, Trévidic P, Gavard Molliard S.. Cohesivity of Hyaluronic Acid Fillers. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015; 136(4):678-686. doi: 10.1097/PRS.0000000000001638.

³⁶ Gavard Molliard S, Albert S, Mondon K. Importância chave das propriedades de compressão nas características biofísicas de cargas de tecidos moles de ácido hialurônico. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2016; 61:290-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2016.04.001>.

³⁷ Stern R, Kogan G, Jedrzejewski MJ, Soltés L. As muitas maneiras de clivar o hialuronano. *Biotechnology Advances*. 2007; 25: 537-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2007.07.001>.

- ³⁸ Herrmann JL, Hoffmann RK, Ward CE, Schulman JM, Grekin RC. Biochemistry, Physiology, and Tissue Interactions of Contemporary Biodegradable Injectable Dermal Fillers. *Dermatol Surg.* 2018;44(1):19-31. doi: 10.1097/DSS.0000000000001582.
- ³⁹ De Boulle K, Glogau R, Kono T, Nathan M, Tezel A, Roca-Martinez JX, Paliwal S, Stroumpoulis D. A review of the metabolism of 1,4-butanediol diglycidyl ether-crosslinked hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg.* 2013;39(12):1758-66. doi: 10.1111/dsu.12301. PMID: 23941624; PMCID: PMC4264939.
- ⁴⁰ Lafaille P, Benedetto A. Fillers: contraindications, side effects and precautions. *Journal of Cutaneous Aesthetic Surgery.* 2010; 3(1):16-9. doi: 10.4103/0974-2077.63222. PMID: 20606987; PMCID: PMC2890129.