

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO PROF JOSÉ DE SOUZA HERDY
CURSO DE BIOMEDICINA

DEBORA DOS REIS NEMER SILVA
GISELE GONÇALVES DE CARVALHO

**A ATUAÇÃO DO ÁCIDO HIALURÔNICO E DO POLIMETILMETACRILATO EM
UM ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS VANTAGENS, DESVANTAGENS E
EFEITOS ADVERSOS DE CADA PREENCHEDOR**

RIO DE JANEIRO

2018

DEBORA DOS REIS NEMER SILVA
GISELE GONÇALVES DE CARVALHO

**A ATUAÇÃO DO ÁCIDO HIALURÔNICO E DO POLIMETILMETACRILATO EM
UM ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS VANTAGENS, DESVANTAGENS E
EFEITOS ADVERSOS DE CADA PREENCHEDOR**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado à Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy - Unigranrio, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof.^a Especialista Priscilla Rueles Figueiredo

Coorientador: Prof. Especialista Raphael Rangel Chagas

RIO DE JANEIRO

2018

TCC
610-51
5586 d
v.2

Nº ACERVO

93243

CATALOGAÇÃO NA FONTE/BIBLIOTECA - UNIGRANRIO

S856a Silva, Debora dos Reis Nemer.

A atuação do ácido hialurônico e do polimetilmetacrilato em um estudo comparativo entre as vantagens, desvantagens e efeitos adversos de cada preenchedor / Debora dos Reis Nemer Silva, Gisele Gonçalves de Carvalho. - Duque de Caxias, 2018.

91 f.: il. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Biomedicina) - Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy", Escola de Ciências da Saúde, 2018.

"Orientadora: Profa. Esp. Priscilla Rueles Figueiredo".

"Coorientador: Prof. Esp. Raphael Rangel Chagas".

Referências: f. 83.

1. Biomedicina. 2. Preenchedores dérmicos. 3. Ácido hialurônico. 4. Polimetil Metacrilato. I. Carvalho, Gisele Gonçalves de. II. Figueiredo, Priscilla Rueles. III. Chagas, Raphael Rangel. IV. Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy. V. Título.

CDD - 610

EXEMPLAR

TERMO DE APROVAÇÃO

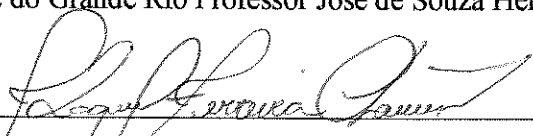
DEBORA DOS REIS NEMER SILVA
GISELE GONÇALVES DE CARVALHO

A ATUAÇÃO DO ÁCIDO HIALURÔNICO E DO POLIMETILMETACRILATO EM UM ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS VANTAGENS, DESVANTAGENS E EFEITOS ADVERSOS DE CADA PREENCHEDOR

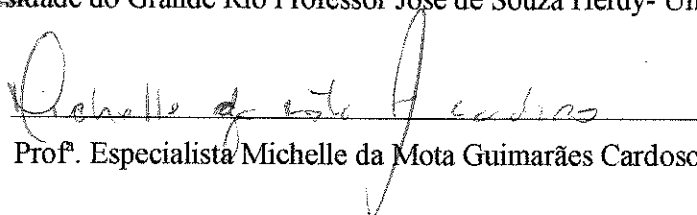
Trabalho de conclusão de curso, apresentado à Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy- Unigranrio, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Biomedicina, pela seguinte banca examinadora:


Prof. Mestre Daniel Pereira Reinaldo

Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy- Unigranrio


Profª. Especialista Raquel Ferreira Chaves

Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy- Unigranrio


Profª. Especialista Michelle da Mota Guimarães Cardoso

Rio de Janeiro, 29 de novembro de 2018

Dedicamos este trabalho principalmente a Deus, por nos dar força e confiança para acreditarmos em nossos sonhos e lutar pelo que acreditamos. Aos nossos familiares, que com muito carinho e apoio, não mediram esforços para nos ajudar a continuar até esta etapa de nossas vidas.

AGRADECIMENTOS

Este é um momento muito importante, pois, entregamos a nossa monografia e iniciamos uma nova etapa de vida. Nada disso teria sido possível sem nossa amizade, cumplicidade e união ao longo da construção do nosso trabalho de conclusão de curso.

Queremos agradecer primeiramente a Deus por nos proporcionar saúde e força para alcançarmos os nossos objetivos e concretizarmos os nossos sonhos.

Aos nossos cônjuges, Felipe e Ricardo, pelo incentivo, companheirismo e paciência demonstrados ao longo de toda a trajetória deste curso.

Aos nossos pais, Mari Helena, José Sidney e Maria do Carmo, por estarem sempre presentes em nossas vidas incentivando cada passo a ser dado e estendendo as mãos, demonstrando a todo o momento, apoio incondicional e amor infinito.

Às nossas irmãs, Lilian e Eliane, por nos apoiarem através palavras de motivação e carinho e por prestar grande ajuda.

Aos nossos amigos que fizeram parte desta caminhada.

Aos nossos professores por contribuírem para o nosso aprendizado ao longo de todo o curso.

À nossa orientadora Priscilla Rueles Figueiredo pela disponibilidade, paciência e dedicação demonstradas durante a execução deste trabalho. As longas conversas, as trocas de emails e mensagens e o norteamento dado em cada etapa foram de fundamental importância para a construção desta monografia.

RESUMO

Os preenchimentos cutâneos constituem atualmente uma modalidade de tratamento amplamente procurada por aqueles que buscam por alternativas às cirurgias plásticas, na intenção de retardar os sinais do envelhecimento. Trata-se de procedimentos minimamente invasivos, capazes de atenuar rugas e restaurar o volume facial satisfatoriamente, embora haja o risco iminente de surgimento de intercorrências relacionadas ao uso destes materiais. O presente estudo realizou uma revisão bibliográfica a respeito de dois dos preenchedores dérmicos utilizados com grande frequência na medicina estética, sendo eles o ácido hialurônico e o polimetilmetacrilato, classificados respectivamente como materiais de implante biodegradáveis e não biodegradáveis. Deste modo, dadas as particularidades dos produtos mencionados, foram descritas as suas características gerais, sendo também, realizadas a comparação e discussão quanto ao enquadramento destes materiais de implante no que tange: às características consideradas como ideais em um preenchedor, às estatísticas relacionadas ao número de procedimentos realizados anualmente, ao número de complicações ocasionadas pelo ácido hialurônico e pelo polimetilmetacrilato de acordo com estudos clínicos observacionais e aos tipos de efeitos adversos inerentes ao uso de cada preenchedor estudado. De acordo com o estudo bibliográfico desenvolvido foi possível constatar comparativamente, que embora não exista nenhum preenchedor que cumpra com todas as características consideradas como ideais, o ácido hialurônico é atualmente, a primeira escolha dentre os materiais de implante, por apresentar menor número de complicações, sendo estas, passíveis de reversão, ao contrário do polimetilmetacrilato, que é um polímero não biocompatível e não absorvível, o que dificulta e/ou impossibilita a reversão das complicações.

Palavras-Chave: Preenchedores cutâneos. Ácido hialurônico. Polimetilmetacrilato. Complicações.

ABSTRACT

The dermal fillers are currently a modality of treatment widely sought by those who seek for alternatives to plastic surgery, in an attempt to delay the signs of aging. These procedures are minimally invasive, capable of attenuating wrinkles and restoring satisfactorily facial volume, although it is imminente the possibility of finding interurrences related to the use of these materials. The present study carried out a bibliographical review regarding two of the dermal fillers frequently used in aesthetic medicine, namely hyaluronic acid and polymethylmethacrylate, respectively classified as biodegradable and non-biodegradable implant materials. Thus, given the particularities of the mentioned products, their general characteristics were described, as well as the comparison and discussion on the framing of these implant materials with regard to: the characteristics considered as ideal in a filler, the annual statistics related to the number of procedures, the number of complications caused by hyaluronic acid and polymethylmethacrylate according to observational clinical studies and the types of adverse effects inherent to the use of each filler studied. According to the developed bibliographical study, it was possible to verify comparatively that although there is no filler that meets all the characteristics considered as ideal, the hyaluronic acid is currently the first choice among implant materials because it presents fewer complications, wich can be reversed, unlike polymethylmethacrylate, which is neither a biocompatible nor an absorbable polymer, making it difficult and/or impossible to reverse the complications.

Keywords: Dermal Fillers. Hyaluronic acid. Polymethacrylate. Complications.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Esquema simplificado de uma secção transversal de pele	21
Figura 2- Representação esquemática da pele, evidenciando as cinco camadas da epiderme, nomeadamente pelos estratos córneo, lúcido, granuloso, espinhoso e germinativo, além de evidenciar a derme	22
Figura 3- Representação histológica da camada basal da epiderme ilustrando a crista epidérmica e logo abaixo, as camadas da derme, evidenciando a derme papilar e a derme reticular.....	25
Figura 4- Esquema comparativo evidenciando as diferenças estruturais entre as fibras colágenas, elásticas e os glicosaminoglicanos (GAGs) na camada dérmica de uma pele jovem, de uma pele envelhecida por fatores extrínsecos e de uma pele envelhecida por fatores intrínsecos.....	29
Figura 5- Ilustração representativa do triângulo invertido, observado em peles jovens e da pirâmide da idade, observado em peles envelhecidas	30
Figura 6- Imagem representando uma pele envelhecida por fatores intrínsecos e extrínsecos. Notam-se alterações de pigmentação e rugas estáticas, formando pregas na pele, decorrentes do fotoenvelhecimento. Os sinais do envelhecimento intrínseco são evidenciados pelas rugas gravitacionais, acentuação do sulco nasogeniano e flacidez tecidual.....	31
Figura 7- Imagem representando o envelhecimento extrínseco, evidenciado pela presença de rugas estáticas ao longo da face, conferindo aspecto pregueado à pele, o que leva o indivíduo a aparentar idade superior à sua idade cronológica real.....	31
Figura 8- Estrutura molecular do glicosaminoglicano, sendo esta molécula composta de unidades repetidas de dissacarídeos (N- acetilglicosamina + ácido urônico), ligadas covalentemente a proteínas	37
Figura 9- Estrutura molecular do AH composta de unidades repetidas de dissacarídeos (N- acetilglicosamina + ácido D glicurônico) unidas por ligações glicosídicas.....	38
Figura 10- Estrutura molecular do hialuronato de sódio, sendo esta molécula composta de unidades repetidas de dissacarídeos (N- acetilglicosamina + ácido D glicurônico), acrescida de um sal de sódio no grupo carboxílico do ácido D- glicurônico.....	38
Figura 11- Fragmento polissacarídico do AH, evidenciando os principais sítios para a modificação química (-COOH) e (-OH)	40

Figura 12- Representação molecular evidenciando a ligação entre duas cadeias lineares de AH, ilustrando o processo de <i>cross-linking</i>	40
Figura 13- Representação molecular, evidenciando a reação de reticulação do AH com o éster diglicidil, em que o reagente interage com o grupo hidroxílico do biopolímero.....	41
Figura 14- Representação molecular, evidenciando a reação de reticulação do AH com a divinilsulfona, em que o reagente interage com o grupo hidroxílico.....	41
Figura 15- Representação esquemática de um gel apresentando poucas ligações cruzadas (A) e muitas ligações cruzadas (B)	42
Figura 16- Representação esquemática da ação dos ânions OH ⁻ , respectivamente no gel de AH monofásico com apresentação homogênea e no gel de AH bifásico com apresentação heterogênea.....	43
Figura 17- Representação microscópica dos tipos de AH reticulados, sendo: (A) AH bifásico, contendo a fase líquida (AH não reticulado) e a fase sólida (AH reticulado), (B) AH monofásico monodensificado, contendo algumas partículas de AH não reticulado no gel e (C) AH monofásico polidensificado, muito homogêneo e com quantidades quase nulas de AH não reticulado.....	43
Figura 18- Cortes histológicos do 8º e do 114º dia após preenchimento com AH na crista ilíaca de voluntários, sendo utilizados para o estudo, 1 controle e 3 marcas diferentes do preenchedor, a saber: Esthélis Basic®, Juvederm™ Ultra e Restylane®. Os espaços em branco indicam a presença de AH, a coloração vermelha indica as fibras de colágeno e a coloração preta indica as fibras de elastina. Observa-se prevalência do AH na derme reticular, morfologia do tecido conservada, ausência de processo inflamatório, além de síntese pouco significativa de colágeno e elastina.....	47
Figura 19- Ilustração representando os possíveis locais de aplicação dos preenchimentos de AH na face.....	48
Figura 20- Registros fotográficos associados a possíveis intercorrências relacionadas ao preenchimento com AH, em que: (A) representa quadro de edema, (B) representa quadro de eritema e (C) representa quadro de hematoma.....	55
Figura 21- Estrutura molecular do monômero metacrilato de metila (MMA).....	57
Figura 22- Esquema molecular representativo do início da polimerização do MMA, evidenciando o peróxido de benzoíla decomposto como agente iniciador de polimerização, em que os radicais livres formados retiram um elétron das ligações duplas entre os átomos de	

carbono do MMA, resultando em uma molécula portadora um elétron livre no átomo de carbono que não foi atingido pelo agente iniciador depolimerização	57
Figura 23- Esquema representativo molecular da polimerização, em que os MMA se ligam a outros monômeros a partir do momento que as duplas ligações de carbono (C) destas estruturas foram rompidas pela adição do agente iniciador de polimerização, gerando elétrons livres associados aos átomos de C, que são utilizados para ligações de novos monômeros a este composto.....	58
Figura 24- Representação histológica relacionada ao ArteFill®. O esquema representativo correlaciona a produção de tecido conjuntivo autólogo ao período de aplicação do implante, sendo esta produção crescente do 9º dia até o 2º/ 3º mês e se mantém estável ao longo dos anos.....	59
Figura 25- Representação histológica do implante de PMMA (ArteFill®) 3 meses após a aplicação, evidenciando as microesferas envoltas por fibroblastos, produção de fibras de colágeno e capilares em crescimento.....	59
Figura 26- Representação histológica do implante de PMMA (ArteFill®) 10 anos após a aplicação, evidenciando as microesferas envoltas por fibroblastos ativados, fibras de colágeno maduras e capilares em crescimento.....	60
Figura 27- Microscopia eletrônica evidenciando as microesferas de PMMA presentes no Arteplast® com grande quantidade de nanopartículas e esferas heterogêneas.....	62
Figura 28- Microscopia eletrônica evidenciando as microesferas de PMMA presentes no Artecoll® e mostrando a redução de nanopartículas em relação ao Arteplast®, além da presença de esferas mais homogêneas, lisas e esféricas.....	63
Figura 29- Microscopia eletrônica evidenciando as microesferas de PMMA presentes no ArteFill®, mostrando a ausência praticamente absoluta de nanopartículas nas superfícies das microesferas.....	63
Figura 30- Registros fotográficos associados a possíveis intercorrências relacionadas ao preenchimento com Polimetilmetacrilato (PMMA) em que (A) representa quadro de necrose (B) representa quadro de granuloma, (C) representa quadro de inclusão com granuloma de corpo estranho, edema e eritema persistentes e (D) representa quadro de excisão de granuloma.....	69
Figura 31- Técnica de retroinjeção.....	70
Figura 32- Técnica de injeção retrógrada em leque	70
Figura 33- Técnica de injeção retrógrada em cruzamento.....	71

Figura 34- Técnica de injeção retrógrada em forma de puntura ou seriada.....	71
Figura 35- Técnica de deposição em bolos ou puntura profunda.....	72
Figura 36- Técnica de injeção em torres de sustentação.....	73
Figura 37- Técnica de samambaia.....	73
Figura 38- Técnica em anteroinjeção.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Classificação Internacional de Richard G. Glogau, relacionando os tipos de fotoenvelhecimento com as características inerentes a cada parâmetro.....	32
Tabela 2- Características de alguns preenchedores de AH indicados para a correção de rugas finas e superficiais, conforme informações dos fabricantes.....	49
Tabela 3- Características de alguns preenchedores de AH indicados para a correção de rugas médias e sulcos, conforme informações dos fabricantes.....	50
Tabela 4- Características de alguns preenchedores de AH indicados para a correção de sulcos moderados e profundos, conforme informações dos fabricantes	51
Tabela 5- Características de alguns principais preenchedores de AH indicados para volumização, conforme informações dos fabricantes	52
Tabela 6- Características dos principais preenchedores de polimetilmetacrilato (PMMA).....	65
Tabela 7- Comparação entre o AH e o PMMA quanto às características consideradas ideais nos materiais de preenchimento	75
Tabela 8- Comparação entre o AH e o PMMA quanto ao número de procedimentos realizados anualmente	76
Tabela 9- Número de complicações relacionadas ao uso dos preenchedores de AH e PMMA de acordo com estudos clínicos observacionais.....	77
Tabela 10- Tipos de reações adversas relacionadas ao uso dos preenchedores de AHe PMMA.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AH	-	Ácido Hialurônico
ANVISA	-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASPS	-	American Society of Plastic Surgeons
BDDE	-	Butanodiol Diglicidil Éter
CFBM	-	Conselho Federal de Biomedicina
COOH	-	Ácido Carboxílico
DHEA	-	Dihidroepiandrosterona
DNA	-	Ácido Desoxirribonucleico
DVS	-	Divinilsulfona
ERO's	-	Espécies Reativas de Oxigênio
FDA	-	Food and Drug Administration
GH	-	Hormônio do Crescimento
HIV	-	Vírus da Imunodeficiência Humana
ISAPS	-	International Society of Aesthetic Plastic Surgery
IV	-	Infravermelho
MMA	-	Metacrilato de Metila
MMP's	-	Metaloproteinases
OH	-	Hidroxila
PMMA	-	Polimetilmetacrilato
SBCP	-	Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica
SBCP-SP	-	Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica- Regional São Paulo
UV	-	Radiação Ultravioleta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. JUSTIFICATIVA.....	17
3. OBJETIVOS	19
3.1. OBJETIVO GERAL	19
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
4. METODOLOGIA	20
5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	21
5.1. ANATOMIA DA PELE.....	21
5.2. ENVELHECIMENTO CUTÂNEO	25
5.3. PROCESSO DE FORMAÇÃO DAS RUGAS E SUAS CLASSIFICAÇÕES	29
5.4. PREENCHEDORES CUTÂNEOS.....	33
5.4.1. Ácido Hialurônico	34
5.4.1.1. Histórico	34
5.4.1.2. Distribuição Tecidual	35
5.4.1.3. Produção	35
5.4.1.4. Estrutura	37
5.4.1.5. Reticulação	39
5.4.1.6. Concentração	44
5.4.1.7. Aplicações	44
5.4.1.8. Ácido Hialurônico como Preenchedor Cutâneo	45
5.4.1.9. Complicações	52
5.4.2. Polimetilmetacrilato (PMMA)	55
5.4.2.1. Histórico	55
5.4.2.2. Aplicações nas Áreas Biomédicas.....	56
5.4.2.3. Estrutura	56
5.4.2.4. O PMMA como Material de Preenchimento Cutâneo	58
5.4.2.5. Complicações	66
5.5. TÉCNICAS DE APLICAÇÃO DE PREENCHEDORES	69
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	75
7. CONCLUSÃO.....	82
REFERÊNCIAS.....	83

1. INTRODUÇÃO

O mercado da estética está em constante crescimento e atrai um público que busca por novidades e resultados significativos. Historicamente, o tratamento de primeira escolha para o envelhecimento facial provocado pela perda da gordura subcutânea e do colágeno dérmico, era o *lifting*, tratamento cirúrgico em que se retira o tecido sobressalente na tentativa de devolver as características de tonicidade, promovendo uma aparência mais jovem. Atualmente, graças aos avanços tecnológicos e científicos, é possível restaurar o volume dos contornos faciais através de procedimentos estéticos minimamente invasivos, oferecendo resultados satisfatórios, sem a necessidade de um tempo prolongado de recuperação (ANTÔNIO et al., 2015).

O processo de envelhecimento causa considerável insatisfação devido ao aparecimento de sulcos, depressões na face, perda de volume e remodelamento ósseo. Essas alterações transformam as convexidades, típicas de um indivíduo jovem, em um indivíduo com um rosto que mostra formas achatadas e côncavas. Isto resulta em uma distorção da autoimagem e autoestima debilitada, gerando frustrações pelo fato de que atualmente existe uma imposição por parte da sociedade, que associa a boa aparência à sensação de plenitude (AUDINO e SCHMITZ, 2012).

Neste sentido, os preenchimentos vêm ganhando notável destaque por apresentarem excelentes resultados, no que diz respeito à restauração do volume, apresentando grande eficácia na redução das rugas de expressão e melhora dos contornos faciais, contribuindo para a harmonização facial (VARGAS et al., 2009).

De acordo com a International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS), em 2014 foram realizados 20 milhões de procedimentos estéticos e o Brasil ocupou a terceira posição no ranking dos procedimentos não cirúrgicos efetuados. Segundo a mesma pesquisa, 51% dos procedimentos realizados foram não cirúrgicos, sendo os mais procurados, a toxina botulínica e os preenchimentos cutâneos. A ISAPS apontou a toxina botulínica e o preenchimento com ácido hialurônico como sendo os responsáveis por 71% dos procedimentos não cirúrgicos mais realizados ao longo do ano de 2014 (ISAPS, 2015).

Dentre as principais indicações dos preenchimentos estão: a restauração da perda do contorno facial, o tratamento dos sulcos e linhas de expressão, a harmonização das bochechas e do queixo, a correção da depressão do canal lacrimal, a rinomodelação, o aumento do

volume labial, o aumento do volume do terço médio da face, a correção da assimetria facial e o rejuvenescimento das mãos. (FUNT e PAVICIC, 2013).

O profissional deve ter grande conhecimento acerca dos materiais empregados nos preenchimentos, que possuem diversas origens. Os preenchimentos injetáveis devem ser seguros e apresentar bons resultados com um baixo índice de complicações (MAIO, 2017).

Atualmente, o Brasil dispõe de diversas opções de preenchedores cosméticos, sendo estes classificados de acordo com a origem (animal ou não animal), com a duração (permanente ou não permanente) ou de acordo com a fonte (autólogo ou heterólogo). Embora estes produtos tenham uma margem de segurança bastante significativa, entre 2003 e 2008, a Food and Drug Administration (FDA) recebeu 930 notificações de efeitos adversos relacionadas ao uso dos preenchedores, sendo 823, classificadas como graves (PARADA et al., 2016).

Ainda não existe nenhuma substância preenchedora considerada como ideal, visto que alguns materiais apresentam desvantagens em relação a outros, além da possibilidade do surgimento de efeitos adversos. A única maneira de se excluir a possibilidade de complicações seria através da utilização dos tecidos do próprio organismo e isto seria possível apenas através do cultivo de todos os tecidos ou a partir da diferenciação celular através das células-tronco. Atualmente, já é possível cultivar pele artificial, fibroblastos, células cartilaginosas e estimular o crescimento de vasos sanguíneos e nervos, mas ainda não é possível reproduzir parte de órgãos formados por vários tipos de células que interagem, como o sistema pilossebáceo, alvéolos pulmonares e glândulas endócrinas (MAIO, 2017).

Neste trabalho iremos abordar dois tipos de preenchedores utilizados com muita frequência na atualidade, sendo eles o ácido hialurônico (AH) e o polimetilmetacrilato (PMMA).

O AH é um tipo de preenchedor classificado como biodegradável ou não permanente, de duração moderada, sendo reabsorvido pelo organismo dentro de 6 a 18 meses, dependendo das especificações de cada fabricante. Já os preenchedores à base de PMMA são classificados como não biodegradáveis e provocam uma reação de defesa no organismo, estimulando os fibroblastos a produzir colágeno para ser depositado ao redor das microesferas não reabsorvíveis, tendo efeitos permanentes no tecido onde é aplicado (FUNT e PAVICIC, 2013).

Deste modo, este trabalho tem como objetivo geral, trazer um estudo de revisão de literatura sobre os preenchedores faciais à base de AH e de PMMA, comparando-os quanto às

suas vantagens, desvantagens e possíveis efeitos adversos decorrentes da administração dérmica dos mesmos.

2. JUSTIFICATIVA

A escolha do presente tema como objeto de estudo justifica-se em vista do mercado da estética estar em constante crescimento a fim de suprir as necessidades da sociedade moderna, que se preocupa cada vez mais em retardar os sinais do envelhecimento. Deste modo, na intenção de atender às exigências deste público, dispomos atualmente de uma gama de opções de tratamentos, que incluem: a utilização de produtos tópicos provenientes da nanotecnologia, lasers com diversos comprimentos de onda, equipamentos que utilizam a tecnologia das ondas de radiofrequência e ondas ultrassônicas, diversos tipos de injetáveis como a toxina botulínica, a intradermoterapia e os preenchimentos faciais, além dos recursos cirúrgicos.

Segundo a American Society of Plastic Surgeons (ASPS, 2018) foram realizados aproximadamente 14,1 milhões de procedimentos estéticos minimamente invasivos em 2017, revelando um aumento de 4% desse número em relação às pesquisas estatísticas realizadas no ano de 2015. Dentre esses procedimentos, destacam-se a toxina botulínica tipo A e os preenchimentos cutâneos, estando a toxina botulínica no topo do ranking, com aproximadamente 7,2 milhões de aplicações realizadas no ano de 2017 e os preenchimentos cutâneos ocuparam a segunda posição com 2,55 milhões de aplicações realizadas ao longo do mesmo ano.

Em outubro de 2017, a Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP) revelou um aumento de 390% na procura por procedimentos estéticos não cirúrgicos entre os anos de 2014 e 2016. De acordo a SBCP, em 2014 os procedimentos não cirúrgicos representavam 17,4% do total de procedimentos estéticos realizados por cirurgiões plásticos. Já em 2016, este índice aumentou para 47,5%. De acordo com a mesma pesquisa, os preenchimentos estão entre os procedimentos mais procurados, ocupando a primeira posição, seguidos da toxina botulínica, dos peelings, lasers e fios de sustentação, respectivamente.

De acordo com a resolução de nº 197 de 21 de fevereiro de 2011 do Conselho Federal de Biomedicina (CFBM), o biomédico está altamente capacitado à realização de tratamentos relacionados às disfunções corporais e faciais decorrentes do fotoenvelhecimento. Segundo a resolução de nº 241 do CFBM de 29 de maio de 2014, o biomédico esteta está apto a atuar com procedimentos estéticos minimamente invasivos, como a aplicação de toxina botulínica do tipo A, preenchimentos, carboxiterapia, peelings químicos, microagulhamento e intradermoterapia.

Tendo em vista os números apontados nos levantamentos estatísticos apresentados nos parágrafos anteriores e as resoluções supracitadas do CFBM, convém salientar que o biomédico tende a ocupar uma posição cada vez mais favorável no mercado da estética, principalmente, no que diz respeito à realização dos procedimentos estéticos minimamente invasivos, visto que as estatísticas confirmam o aumento da demanda por estes procedimentos no âmbito mundial.

A escolha deste tema deve-se ao fato de que com a crescente procura pelos preenchimentos faciais, há de se ter profundo conhecimento acerca das especificações de cada material de implante, bem como sobre a eficácia, eficiência, vantagens e desvantagens oferecidas por cada preenchedor, além das possíveis complicações decorrentes destes procedimentos. Dentro deste contexto, este trabalho visa contribuir para a atualização dos profissionais no que diz respeito à escolha dos preenchedores a serem utilizados, levando-se em consideração os prós e os contras relativos à utilização destas substâncias, com o intuito de ofertar bons resultados e evitar determinadas complicações, que apesar de pouco frequentes, são inerentes até mesmo ao público com prévia elegibilidade para a realização de tais procedimentos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Abordar os preenchedores faciais à base de ácido hialurônico e de polimetilmetacrilato e compará-los quanto às suas vantagens, desvantagens e possíveis efeitos adversos decorrentes da administração dérmica dos mesmos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a histologia da pele;
- Abordar as formas de envelhecimento cutâneo;
- Discutir o processo de formação das rugas e suas classificações;
- Identificar as características dos implantes de ácido hialurônico e de polimetilmetacrilato;
- Discriminar as formas de aplicação dos preenchedores cutâneos;
- Comparar os preenchedores abordados quanto às suas vantagens, desvantagens e possíveis efeitos adversos decorrentes da administração dérmica dos mesmos.

4. METODOLOGIA

A presente monografia é uma revisão bibliográfica elaborada com base em uma pesquisa exploratória, sendo o conteúdo científico compilado a partir de fontes literárias tais como: livros didáticos, jornais, revistas científicas e artigos extraídos das bases de dados: Pubmed, Scielo e Lilacs, datadas do ano de 1991 até 2018, em língua nativa e inglesa. A abordagem será baseada na apresentação de resultados obtidos de forma qualitativa e quantitativa e as palavras chave utilizadas foram: preenchedores cutâneos, ácido hialurônico, polimetilmetacrilato, complicações, *dermal fillers*, *hyaluronic acid*, *polymethacrylate*, *complications*.

5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

5.1 ANATOMIA DA PELE

Barata (2002) menciona que a pele é o maior órgão do corpo humano, correspondendo a aproximadamente 15% do seu peso corporal e que apresenta diversas funções, tais como: proteção do organismo contra as agressões traumáticas e variações climáticas, contenção de fluidos e tecidos, excreção, secreção, acúmulo e absorção de substâncias, termorregulação, metabolização de hormônios, síntese e metabolização de vitamina D3 mediante exposição aos raios ultravioleta do sol, percepção sensorial e regulação de processos imunológicos.

Tamarkin (2004) lembra que em termos anatômicos a pele é constituída fundamentalmente por dois tecidos justapostos, que são a epiderme e a derme. Além destes, é comum verificar que alguns autores consideram a estratificação da pele em três camadas distintas, incluindo também a hipoderme (FIGURA 1). A transição entre a epiderme e a derme é denominada junção dermoepidérmica ou zona da membrana basal.

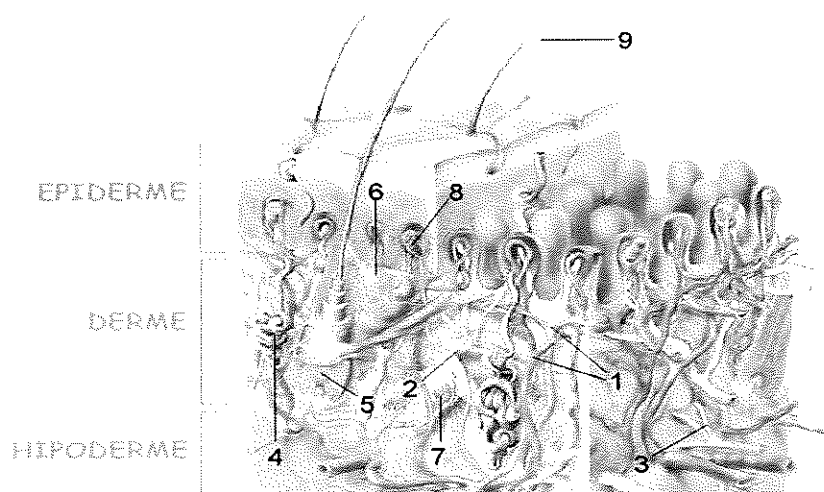


Figura 1: Esquema simplificado de uma secção transversal de pele mostrando a epiderme, derme e hipoderme.

O sistema vascular e os anexos cutâneos estão representados por números, a saber: 1 - vasos sanguíneos, 2 - terminais nervosos, 3 - vasos linfáticos, 4 - glândula sudorípara, 5 - raiz do pêlo, 6 - glândula sebácea, 7 - corpúsculo de Pacini, 8 - corpúsculo de Ruffini e 9 - pêlo.

Fonte: FREINKEIL e WOODLEY, 2001.

De acordo com Azulay (2006), a epiderme, de origem ectodérmica, é formada por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado perfurado apenas por poros dos folículos pilo sebáceos e glândulas sudoríparas. Este tecido é composto por alguns sistemas: o queratolítico (composto por queratinócitos, fazendo parte do corpo da epiderme e dos seus anexos, incluindo pelos, unhas e glândulas), o melânico (formado pelos melanócitos, que produzem melanina), as células de *Langerhans* (fazem parte do sistema imunológico) e as células de *Merkel* (portadoras das terminações nervosas).

Aproximadamente 80% da epiderme constitui-se de queratinócitos, que são as células responsáveis pela formação do epitélio estratificado pavimentoso e que têm como função a síntese de queratina, sendo esta, uma proteína que preenche as células mais superficiais da epiderme, formando a camada córnea. Desde a camada basal até a camada granulosa, os queratinócitos estão situados em meio aos melanócitos, que são células dendríticas responsáveis pela produção de melanina, que confere coloração à pele. Os dendritos dos melanócitos distribuem esta substância até os queratinócitos da camada córnea dentro de vesículas denominadas melanossomas e estas se reagrupam ao redor do núcleo dos queratinócitos, visando proteger o material genético dessas células, considerando que a melanina é capaz de conferir fotoproteção ao refletir a radiação ultravioleta (OTUKI, 2005).

Farias (2004) menciona que a epiderme apresenta cinco camadas distintas: basal ou germinativa, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea, respectivamente, da camada mais interna para a superfície, conforme ilustra a FIGURA 2.

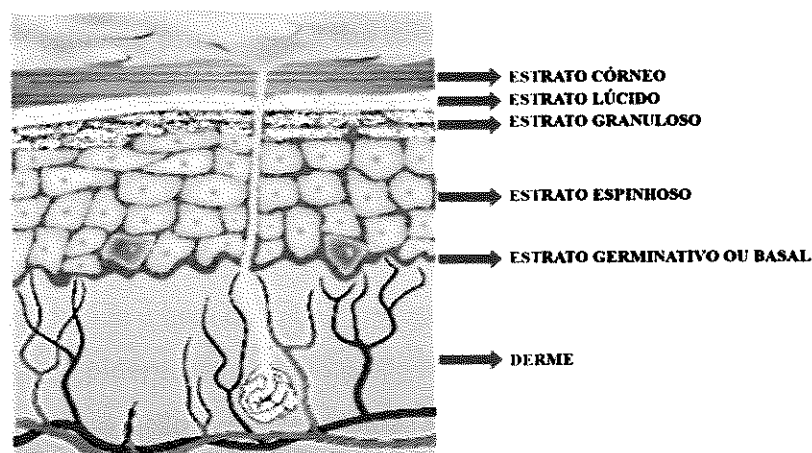


Figura 2: Representação esquemática da pele, evidenciando as cinco camadas da epiderme, nomeadamente pelos estratos córneo, lúcido, granuloso, espinhoso e germinativo, além de evidenciar a derme.

Fonte: Adaptado de <https://image.slidesharecdn.com/1em30epitelial2-151019161328-lval-app6892/95/1em-30-epitelial-parte2-7-638.jpg?cb=1445271278>

Junqueira e Carneiro (2013), afirmam que a camada germinativa ou basal é a mais profunda da epiderme, sendo composta por uma fileira de queratinócitos justapostos, com morfologia colunar ou cubóide, citoplasma basófilo, núcleos grandes e intensa atividade mitótica, o que permite a sua renovação a cada 20 a 30 dias, fornecendo células para substituir as que serão perdidas na camada mais superficial. As membranas das células basais se apoiam na derme e pela presença de hemidesmossomos, garantem a aderência entre o epitélio e o tecido conectivo adjacente.

A camada espinhosa está localizada acima da camada basal e é constituída por células cúbicas ou achatadas, nucleadas, citoplasma amplo e eosinofílico, além de possuírem filamentos de citoqueratina, que deixam de ser sintetizados na camada espinhosa, mas persistem nessas células. Esta camada é assim denominada devido à presença de estruturas semelhantes a espinhos, que nada mais são, do que os desmossomos, que são estruturas responsáveis pela coesão entre as células, estando presentes entre os queratinócitos (SIMÕES, 2004).

A camada granulosa é constituída pelas células que deixam a camada espinhosa em direção à superfície, apresentando células achatadas com grânulos arredondados de queratohialina no citoplasma, resultantes da decomposição celular, sendo ainda possível verificar a presença de núcleos celulares (AZULAY, 2006).

Segundo Carvalho (2006), os grânulos de queratina disponibilizados na camada granulosa são importantes nutrientes provenientes da decomposição celular como, por exemplo: lactatos, citratos, uréia, ácido hialurônico, entre outros nutrientes proteicos, além de lipídeos da matriz celular e provenientes das excreções sebáceas. Esses lipídeos formam uma barreira à passagem de água e substâncias polares pela epiderme, além de compor o manto lipídico da pele, juntamente com o sebo. Nesse contexto, a decomposição celular assume fisiologicamente a ação hidratante uma vez que evita ou dificulta a perda de água transepitelial nas últimas camadas do epitélio.

A camada lúcida é bem delgada e transparente, sendo visível apenas em áreas de pele espessa. Neste nível epidérmico, as células são achatadas e os núcleos e organelas inexistem, visto que já sofreram a ação dos lisossomos. Apresenta eosinofilia, tonofibrilas e material amorfo (MAIO, 2017).

A camada córnea é a camada mais externa da epiderme e é composta por cerca de quinze fileiras de células denominadas corneócitos, sendo estruturas anucleadas, sem

organelas e com o citoplasma preenchido por queratina, delimitadas por um envelope proteico e por um envelope lipídico, unidos por corneodesmosossomos e circundados por lipídeos intercelulares, provenientes da camada granulosa, que sintetiza material lamelar lipídico, que se deposita nos queratinócitos da camada córnea. O revestimento do corneócito e a matriz hidrofóbica previnem o trânsito de líquido e substâncias solúveis pela pele e agem como barreira contra a penetração de substâncias externas potencialmente nocivas, colaborando para a homeostasia. Porém, seu caráter apolar permite que a penetração de compostos orgânicos ocorra facilmente. Os desmosossomos permanecem conservados, com exceção das células mais superficiais, que descamam. (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013).

A junção dermoepidérmica ou zona da membrana basal é responsável pela junção entre a epiderme e a derme, sendo que a epiderme penetra na derme por meio das cristas epidérmicas e a derme penetra na epiderme através das papilas dérmicas, sendo este um local onde encontramos vasos sanguíneos e linfáticos, corpúsculos de *Meissner* e fibras elásticas. A lâmina basal, presente nesta região, é composta por colágeno, laminina (uma glicoproteína) e por proteoglicanos e tem como função, controlar a passagem de moléculas nesta junção, visto que a nutrição da epiderme se dá pela difusão de nutrientes a partir dos vasos sanguíneos da derme (AZULAY, 2006).

De acordo com Nelson e Cox (2006), a derme possui origem mesodérmica e é cerca de 30 vezes mais espessa em relação à epiderme, podendo ser dividida em duas regiões: papilar e reticular (FIGURA 3). A derme é constituída por tecido conjuntivo, contendo fibras elásticas, colágenas e substância fundamental amorfa, além de conter vasos sanguíneos e linfáticos, nervos, anexos cutâneos e músculos eretores dos pelos. Além disso, neste nível da pele, também encontramos células como: linfócitos, plasmócitos, fibroblastos, histiócitos, células dendríticas e mastócitos.

A derme papilar é a camada mais superficial, que se localiza imediatamente abaixo da epiderme e preenche as concavidades entre as cristas epidérmicas, dando origem às papilas ou cristas dérmicas. É constituída por tecido conjuntivo frouxo, com finos feixes de colágeno dispostos mais verticalmente, fibras elásticas, fibrilas de colágeno e possuem mais fibroblastos e capilares do que na derme reticular. A camada papilar é separada da epiderme pela lâmina basal (CUCÉ, 2001).

A derme reticular é a camada mais profunda e é assim denominada devido ao fato de que os feixes de fibras colágenas que a compõem entrelaçam-se em um arranjo semelhante a uma rede. Possui tecido conjuntivo denso com feixes mais grossos de colágeno, ondulados e

dispostos horizontalmente, fibras elásticas e reticulares, vasos sanguíneos e linfáticos, nervos, folículos pilosos, glândulas sudoríparas e sebáceas e corpúsculos de *Pacini* (GUIRRO e GUIRRO, 2004).

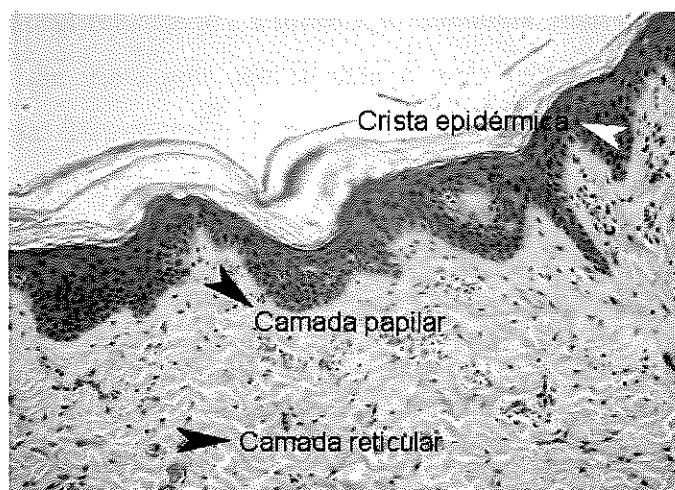


Figura 3: Representação histológica da camada basal da epiderme ilustrando a crista epidérmica e logo abaixo, as camadas da derme, evidenciando a derme papilar e a derme reticular.

Disponível em: <http://www.webs.ulpgc.es/vethistologia/ij.JPG>

A hipoderme é a camada mais profunda da pele, tendo os adipócitos, origem mesenquimal. Esta camada é formada por tecido conectivo gorduroso denominado panículo adiposo, delimitado por septos de colágeno, ricamente vascularizado e innervado. Os septos de colágeno se conectam com os feixes colágenos da derme reticular, formando uma rede que separa os adipócitos em lóbulos e se inserem na fáscia muscular subjacente. O tecido adiposo possui atuação na termorregulação, isolamento térmico, depósito nutricional, reserva de energia, auxilia no suporte das estruturas subjacentes e proteção mecânica às pressões e traumatismos provenientes do meio exterior (LEONARDI, 2008).

5.2. ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

De acordo com Guirro e Guirro (2004), o envelhecimento é um processo de degeneração progressivo que está presente desde o nascimento, sendo evidenciado após a terceira década de vida e diferencia-se de indivíduo para indivíduo de acordo com as condições as quais o organismo é exposto, devendo-se correlacionar a idade biológica aos

fatores sociológicos e psicológicos. No entanto, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2018), a terceira idade inicia-se a partir dos 60 anos.

O envelhecimento cutâneo pode ser dividido em dois tipos: o envelhecimento intrínseco ou cronológico e o envelhecimento extrínseco. O primeiro é decorrente do processo de envelhecimento natural relacionado à idade e à hereditariedade. O segundo é provocado por fatores externos que interagem com a pele e que, somados aos fatores intrínsecos, aceleram o aparecimento das rugas e promovem a perda da elasticidade (RUIVO, 2014).

Visto que o envelhecimento intrínseco é dependente do tempo, Puizina-Ivic (2008) observa que além das alterações estruturais ao nível da pele, também ocorrem danos no funcionamento de todos os órgãos. Esses danos decorrem tanto de fatores relacionados à genética quanto do acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ERO's), que são espécies químicas constituídas de um ou mais átomos energeticamente instáveis devido ao desemparelhamento de um elétron na órbita mais externa e que, por este motivo, doam ou retiram elétrons de outra molécula. Mota e colaboradores (2004) complementam a observação do autor supracitado, mencionando que tais danos são provocados por alguns fatores, dentre os quais se destacam: a diminuição da capacidade mitótica das células, o aumento no número de metaloproteinases (MMP's), as alterações no DNA e o declínio hormonal.

Gilchrest (2006) descreve as alterações histológicas e estruturais que ocorrem na epiderme, na derme e nos anexos cutâneos mediante o envelhecimento cronológico. Este autor afirma que durante o processo de senescência, a epiderme apresenta o seguinte aspecto: diminuição da capacidade de renovação celular, diminuição da quantidade células de Langerhans (tornando o sistema de defesa menos eficiente), diminuição da quantidade de melanócitos, diminuição da espessura, menor capacidade mitótica da camada basal e perda de consistência da junção dermoepidérmica. No nível dérmico o envelhecimento da pele é caracterizado por: menor número de fibroblastos, diminuição do número de proteínas (colágeno e elastina) e diminuição do número de células. E nos anexos cutâneos o envelhecimento desencadeia: despigmentação do pelo, perda do pelo ou do cabelo, diminuição da microcirculação, diminuição da produção do suor e do sebo e perda dos corpúsculos de Pacini e Meissner (ocasionando a diminuição da sensação de estímulos).

A relação entre o envelhecimento e o acúmulo de ERO's é explicada pela Teoria dos Radicais Livres, que atualmente, apresenta as maiores evidências quanto à veracidade desta relação. Esta teoria defende que o acúmulo das espécies reativas de oxigênio produzidas pelo organismo provocam lesões cumulativas, que propiciam o envelhecimento. Em nosso

organismo existe um equilíbrio entre as ERO's (como por exemplo, o peróxido de hidrogênio – H_2O_2) e as espécies antioxidantes (como por exemplo, a superóxido dismutase, glutathione peroxidase, catalase, vitaminas C e E), evitando o acúmulo dos radicais livres. Porém, mediante a perda deste equilíbrio, há o aumento da concentração das ERO's, levando ao estresse oxidativo (DUNN e KOO, 2013).

Segundo Harris (2009), o aumento na expressão de MMP's interfere no processo de renovação celular, visto que as MMP's são enzimas que degradam as proteínas da matriz celular (como o colágeno e a elastina), para que as mesmas possam ser substituídas. À medida que envelhecemos, há um estímulo exacerbado e desorganizado, ocorrendo um aumento no número de MMP's e diminuição no número dos inibidores teciduais das MMP's (TIMP), levando à destruição da estrutura dérmica.

Através da mitose celular ocorre a renovação, crescimento e reposição das células, havendo a transmissão de informações para as células filhas, através da duplicação do material genético, incluindo os cromossomos, onde estão contidos os telômeros. A cada duplicação do DNA, há um encurtamento do telômero, evidenciando a idade celular através do comprimento desta estrutura, tendo desta forma, correlação direta com o envelhecimento intrínseco (MOTA et al., 2004).

Em relação ao declínio hormonal, durante o processo de envelhecimento é possível verificar a diminuição dos níveis séricos de estrogênio, testosterona, dihidroepiandrosterona (DHEA), vitamina D3 (pela baixa ingestão alimentar e reduzida exposição ao sol, diminuindo a absorção intestinal do cálcio), melatonina (tornando a pele menos apta a se proteger da radiação UV carcinogênica e gerando discromias), hormônio do crescimento (GH), entre outros (ZOUBOULIS e BORNSTEIN, 2013).

Zouboulis e colaboradores (2007) verificaram que o decréscimo hormonal que ocorre com o avanço da idade interfere diretamente no sistema tegumentar, visto que a pele possui receptores para hormônios masculinos (testosterona e di-hidrotestosterona) e femininos (estrogênio e progesterona). Os hormônios androgênicos influenciam no crescimento capilar, no desenvolvimento e na ativação das glândulas sebáceas, na cicatrização de feridas e na homeostasia da barreira epidérmica. Já os hormônios femininos influenciam na manutenção da hidratação, na elasticidade e espessura da pele e garantem a renovação epidérmica. Desta forma, espera-se que com a depleção hormonal proveniente do envelhecimento haja algumas alterações a nível cutâneo, como a perda de consistência e elasticidade da pele, propiciando o aparecimento de rugas.

O envelhecimento extrínseco é aquele proveniente de estímulos externos, podendo ser ocasionado por diversos fatores, como: exposição à radiação ultravioleta (UV) e infravermelha (IV), poluição ambiental, uso de tabaco, consumo de álcool, má alimentação, estresse, dentre outros. Dentre os fatores citados, destaca-se a exposição à radiação UV (proveniente da radiação solar), que propicia o chamado fotoenvelhecimento ou envelhecimento actínico, pois se acredita que esta seja a principal causa relacionada ao envelhecimento extrínseco. A pele fotoenvelhecida tende a apresentar-se com maior espessura, maior quantidade de rugas e mais hiperpigmentações em relação à pele que não sofre exposição a este tipo de radiação (RUIVO, 2014).

Gilchrest (2006) descreve as alterações histológicas e estruturais que ocorrem no sistema tegumentar como consequência do envelhecimento extrínseco. Este autor menciona as alterações clínicas a nível epidérmico e dérmico. Na epiderme observa-se: menor quantidade de células de Langerhans, alterações nos melanócitos resultando manchas senis, aumento da espessura e achatamento da lâmina dermoepidérmica. Já a derme manifesta as seguintes alterações: fibras de elastina sofrem processo de elastose solar proliferando de forma amorfa, fibras de colágeno degradadas devido à ativação de metaloproteinases e fibroblastos em menor número.

Segundo Naylor e colaboradores (2011), as fibras colágenas e elásticas apresentam diferenças estruturais comparando-se o envelhecimento intrínseco com o extrínseco. No processo de envelhecimento intrínseco, as fibras de colágeno diminuem em número e mantêm a estrutura inicial e as fibras elásticas se mantêm em número, tendo o apagamento das fibras mais superficiais, gerando perda da elasticidade. Já no envelhecimento extrínseco, além de diminuir em número, as fibras colágenas também sofrem perda da estrutura inicial e as fibras elásticas se degeneram, tendo a perda da função. O mesmo autor ainda relata que em ambos os tipos de envelhecimento há uma diminuição significativa dos glicosaminoglicanos, o que diminui a capacidade de hidratação do tecido (FIGURA 4).

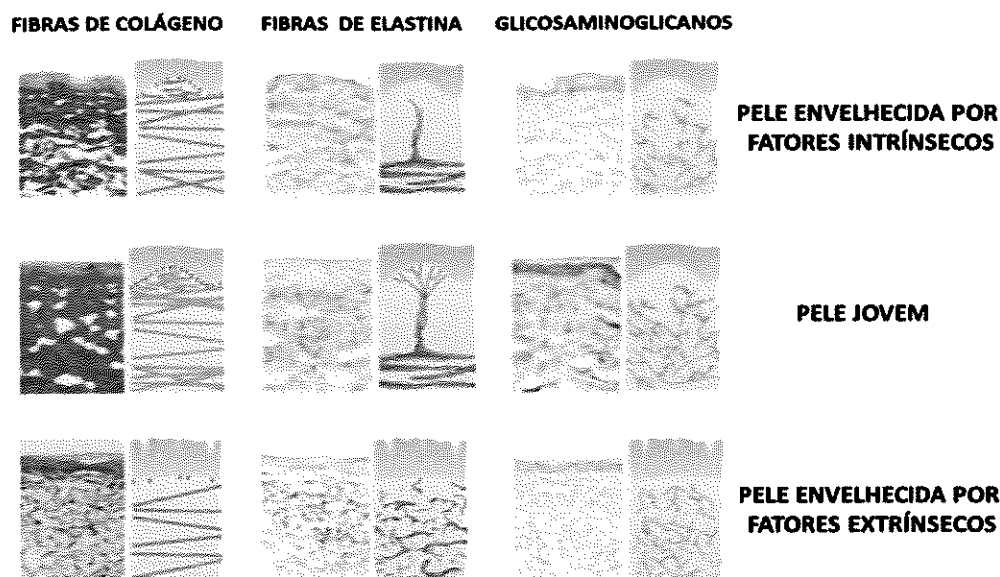


Figura 4: Esquema comparativo evidenciando as diferenças estruturais entre as fibras colágenas, elásticas e os glicosaminoglicanos (GAG) na camada dérmica de uma pele jovem, de uma pele envelhecida por fatores extrínsecos e de uma pele envelhecida por fatores intrínsecos.

Fonte: Adaptado de NAYLOR e colaboradores, 2011.

5.3. PROCESSO DE FORMAÇÃO DAS RUGAS E SUAS CLASSIFICAÇÕES

Para Sadick e colaboradores (2012), uma pele envelhecida perde o “triângulo da juventude” (FIGURA 5), sendo este, um triângulo invertido com o ápice voltado para baixo, que é traduzido pela demarcação da convexidade das têmporas, do arco da linha da mandíbula e do arco da fronte, bem como pela proeminência dos zigomáticos. Estes autores relatam que as modificações estruturais provenientes do envelhecimento levam à inversão deste triângulo, visto que ocorre o estreitamento das têmporas e alargamento dos terços médio e inferior em decorrência da perda e da redistribuição da gordura facial e do remodelamento ósseo maxilar e mandibular, tendo como resultado, a flacidez e o aparecimento de rugas.

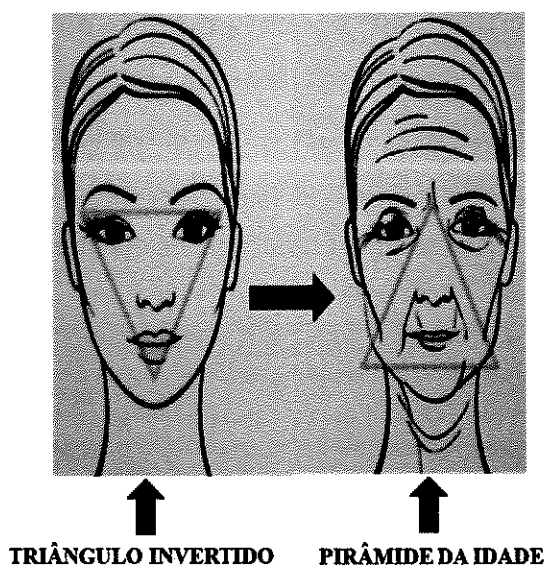


Figura 5: Ilustração representativa do triângulo invertido, observado em peles jovens e da pirâmide da idade, observado em peles envelhecidas.

Disponível em: <<http://idelcuritiba.com.br>>

De acordo com Guirro e Guirro (2004), a formação das rugas inicia-se com a perda da elasticidade natural da pele, devido à diminuição das fibras elásticas, enrijecimento do colágeno, redução das funções do tecido conjuntivo, depleção da oxigenação tecidual e diminuição do turgor da pele, conforme já detalhado no tópico anterior.

Barbosa e Campos (2013) apontam a atividade muscular como sendo a causadora das rugas, ao relatarem que os músculos da face responsáveis pela expressão facial estão inseridos logo abaixo da pele e que esses músculos não possuem bainhas fasciais, que é uma característica comum à musculatura esquelética. Consequentemente, a sua contração, leva à movimentação da pele, ocasionando a formação de sulcos na direção das fibras musculares. Logo, a repetição da contração destes músculos leva ao aparecimento das rugas de expressão.

Sabatovich e Kede (2015) classificam as rugas quanto à sua apresentação clínica, como superficiais ou profundas. As superficiais são aquelas que se tornam imperceptíveis mediante o estiramento da pele e são decorrentes do envelhecimento cronológico. As rugas profundas são aquelas que não desaparecem quando a pele é estirada e geralmente são decorrentes da exposição solar, ocorrendo o chamado fotoenvelhecimento (FIGURAS 6 E 7).

Guirro e Guirro (2004) apresentam as rugas de acordo com outra classificação: estáticas, dinâmicas e gravitacionais. As rugas estáticas são visíveis independentemente da movimentação dos músculos e surgem como consequência da repetição dos movimentos ao longo da vida, levando à fadiga das estruturas que constituem a pele. As rugas dinâmicas,

também denominadas linhas de expressão, não são percebidas na ausência de movimento e são decorrentes da repetição de movimentos dos músculos da mímica facial. As rugas gravitacionais decorrem do envelhecimento facial, que gera a flacidez da pele, levando à ptose das estruturas da face, mais notadamente no terço médio, onde se localiza o maior número de grupos musculares da face, tendendo a sofrer mais intensamente com a ação da gravidade.



Figura 6: Envelhecimento intrínseco e extrínseco. Notam-se alterações de pigmentação e rugas estáticas, formando pregas na pele, decorrentes do fotoenvelhecimento. Os sinais do envelhecimento intrínseco são evidenciados pelas rugas gravitacionais, acentuação do sulco nasogeniano e flacidez tecidual.

Fonte: MAIO, 2017.

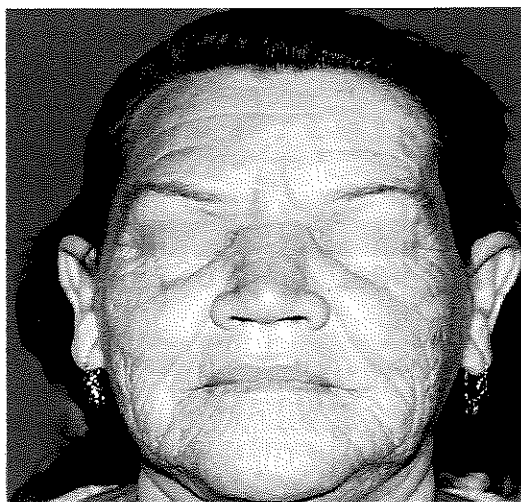


Figura 7: Envelhecimento extrínseco, evidenciado pela presença de rugas estáticas ao longo da face, conferindo aspecto pregueado à pele, o que leva o indivíduo a aparentar idade superior à sua idade cronológica real.

Fonte: MAIO, 2017.

Glogau (1994) desenvolveu um método visual de classificação do fotoenvelhecimento, graduado de acordo com uma análise criteriosa das características da pele, relacionando- a

com o seu grau de senescência, de modo que essa classificação varia do tipo I ao tipo IV, sendo que o tipo I indica um fotoenvelhecimento discreto e o tipo IV indica um fotoenvelhecimento severo, de acordo com a TABELA 1.

Tabela 1: Classificação Internacional de Richard G. Glogau, relacionando os tipos de fotoenvelhecimento com as características inerentes a cada parâmetro.

LESÃO	DESCRIÇÃO	CARACTERÍSTICAS
TIPO I: PRECOCE	Sem rugas	-Idade do paciente: 20 a 30 anos -Rugas mínimas -Discretas alterações de pigmentação -Ausência de queratoses -Poucas cicatrizes de acne -Pouca necessidade de maquiagem
TIPO II: PRECOCE A MODERADA	Rugas aparecem com o movimento	-Idade do paciente: 30 a 40 anos -Início da linha nasolabial -Lentigos senis precoces e visíveis -Queratoses palpáveis -Cicatrizes de acne discretas -Necessita de mais de maquiagem
TIPO III: AVANÇADA	Rugas visíveis em repouso	-Idade do paciente: 50 anos ou mais -Presença de rugas em repouso -Discromia aparente e telangectasias -Queratoses visíveis -Aspecto abatido e sempre cansado -Maquiagem não cobre as cicatrizes de acne
TIPO IV: GRAVE	Apenas rugas	-Idade do paciente: 60 a 70 anos -Rugas em todas as áreas -Pele amarela- acinzentada -Lesões malignas cutâneas -Cicatrizes de acne graves -Maquiagem quebra ou endurece

Fonte: Adaptado de RUBIN, 1998.

5.4. PREENCHEDORES CUTÂNEOS

Segundo Filho e colaboradores (2006), há uma grande procura pelas técnicas de preenchimento cutâneo, à medida que as mesmas apresentam resultados rápidos e satisfatórios, com um tempo de recuperação mínimo em relação às intervenções cirúrgicas. Os mesmos autores mencionam que as indicações destes procedimentos estão voltadas para a restauração da área anatômica, em decorrência de traumas e cicatrizes ou dos sinais do envelhecimento, tratando sulcos, rugas superficiais e profundas, depressões, flacidez, perda do contorno e volumização facial.

De acordo com Sabatovich e Kede (2015), a escolha do preenchedor deve ser baseada na avaliação do grau de envelhecimento, na idade, na área do tratamento, na expectativa do paciente, no custo, na durabilidade do material e na experiência do profissional com o produto. Vargas e colaboradores (2009) enfatizam que para que um preenchedor seja considerado como ideal, o mesmo deve oferecer as seguintes características: ser biocompatível, ser seguro (aprovado pela ANVISA ou FDA), ter baixo custo, ser isento de complicações, ter boa durabilidade, ser capaz de estimular a produção de colágeno autólogo, ser de fácil armazenamento, ser de aplicação simples, não oferecer risco de migração, ser isento de testes alergênicos prévios à utilização e não oferecer potencial de desencadear reação inflamatória do tipo corpo estranho.

Tomando como base as características supracitadas, ainda não foi desenvolvido o preenchedor ideal (SABATOVICH e KEDE, 2015).

Filho e colaboradores (2006) classificam os preenchedores de acordo: com a origem, podendo ser homólogos (autólogos ou de doadores humanos) ou heterólogos (origem animal ou fermentação bacteriana); com a durabilidade do material, podendo ser biodegradáveis (absorvíveis/ temporários) ou não biodegradáveis (não absorvíveis/ permanentes); com o estado físico, podendo ser sólidos, líquidos ou em géis; com o local de implantação, podendo ser subcutâneos, intradérmicos ou supraperiosteais e de acordo com o modo de ação, podendo ser volumizadores ou estimuladores de colágeno.

5.4.1. Ácido hialurônico

5.4.1.1. Histórico

De acordo com Monteiro e Parada (2008), a hyaluronam, que é a enzima responsável pela produção do ácido hialurônico, foi isolada pela primeira vez por Karl Meyer e Jonh Palmer em 1934 no laboratório de Bioquímica do Departamento de Oftalmologia da Universidade da Columbia. O isolamento foi feito a partir do humor vítreo dos olhos dos bovinos, através de extração aquosa com acetona. O termo ácido hialurônico foi então proposto por Meyer e Palmer, que deriva do nome do tecido do qual foi descoberto (hyalos = brilhante) e um de seus açúcares (ácido urônico).

Ainda no ano de 1934, o AH foi isolado a partir do cordão umbilical através de extração aquosa com clorofórmio. Em 1937 Kendall, Heidelberger e Dawson observaram a semelhança entre um polissacarídeo da cápsula de bactérias do gênero *Streptococcus hemolítico* dos grupos A e o AH, dando início ao estudo do AH de origem microbiana. Em 1949, Boas isolou o ácido hialurônico da crista do galo por extração feita com acetato de sódio (BOAS, 1949 apud ROSA, 2008).

Conforme Macedo e Santana (2011), na década seguinte à descoberta deste glicosaminoglicano, Meyer e outros colaboradores dedicaram-se ao isolamento do AH de tecidos animais incluindo o fluido sinovial, a pele, o cordão umbilical e a crista de galo em um procedimento original de preparo que incluía a remoção de proteínas por desnaturação ou digestão proteolítica. No entanto, as preparações de AH retinham ainda muitos traços de proteínas e endotoxinas, levando à necessidade de se realizar o processo de purificação através da utilização de agentes químicos, como o hidróxido de sódio, o etanol e o metanol, sendo filtrados adequadamente e altamente purificados antes da obtenção do produto final.

Segundo Oliveira (2009), a produção do AH por processos biotecnológicos vem sendo, atualmente, a técnica mais utilizada, devido aos maiores rendimentos e à maior gama de aplicações industriais. Em escala industrial, a produção microbiana de AH iniciou-se na década de 1980 e a cepa comumente utilizada é a espécie de bactérias *Streptococcus zooepidemicus*, que pode produzir em condições adequadas, cerca de 6 a 7 g/l de ácido hialurônico.

5.4.1.2. Distribuição Tecidual

Segundo Gall (2010), o AH é o único biopolímero cuja estrutura molecular se encontra altamente conservada e idêntica em todas as espécies. A sua concentração varia em torno de 4.100 µg/ml no cordão umbilical, 1400 a 3600 µg/ml no líquido sinovial, 140 a 340 µg/ml no humor vítreo, 200 a 500 µg/ml na derme, 100 µg/ml na epiderme, 0,2 a 50 µg/ml na linfa torácica, 0,01 a 0,1 µg/ml no soro. Dentre os animais, as maiores concentrações do ácido hialurônico são encontradas na crista do galo (7500 µg/ml) e na cartilagem do nariz do boi (1200 µg/ml). Também é encontrado na parede celular de algumas bactérias do tipo estreptococos, mas está ausente em fungos bem como em plantas e insetos.

De acordo com Monteiro e Parada (2010), também encontramos AH no músculo (7,8% do total de AH do organismo), esqueleto e estruturas de suporte (26,8%), trato gastrointestinal (0,8%) e na pele (55,9% distribuídos na derme e epiderme). Segundo os autores, na epiderme existe uma grande quantidade disposta na camada espinhosa média, e uma pequena na camada basal, sendo totalmente ausente na camada granulosa e na camada córnea.

Segundo Bonté e colaboradores (2007), o AH é o principal componente da matriz extracelular da derme sendo sintetizado na membrana plasmática dos fibroblastos e liberado no espaço extracelular logo após a sua produção. Além do nível dérmico, este biopolímero também é sintetizado na membrana plasmática das células sinoviais, endoteliais e musculares.

Os mesmos autores afirmam que o padrão de distribuição tecidual varia de acordo com a idade, sendo a quantidade total de AH reduzida com o passar dos anos. Nas peles envelhecidas encontramos uma redução da concentração deste glicosaminoglicano em todas as camadas, com exceção da derme papilar, que mantém sua concentração.

5.4.1.3. Produção

Segundo Oliveira (2009), os implantes cutâneos de AH podem ser de origem animal ou podem ser provenientes da biotecnologia. Caso a origem do produto seja animal, o mesmo é obtido por extração da crista de galo ou do cordão umbilical humano e se for proveniente da biotecnologia, a obtenção se faz pelo processo de fermentação bacteriana. Na atualidade, o tipo mais comumente utilizado é o AH de origem não animal, obtido através de cultura de bactérias não patogênicas ao homem, sendo utilizados o *Streptococcus equi* ou o

Streptococcus zooepidermus, que são organismos unicelulares sem secreção de clorofila e cultivados em açúcares e aminoácidos.

Ogrodowski (2006) menciona que o AH normalmente encontrado em tecidos animais possui a mesma estrutura química em relação ao produzido por fermentação microbiana. Entretanto, ocorre uma considerável diferença entre as duas fontes, no que diz respeito à massa molar do biopolímero que, segundo o autor, varia conforme a fonte de obtenção. O mesmo autor aponta algumas fontes de obtenção do AH com as suas respectivas massas molares como, por exemplo: fluido sinovial com massa molar de $1,0-8,0 \times 10^6 \text{ Da}^1$, cordão umbilical com massa molar de $3,6-4,5 \times 10^6 \text{ Da}$, crista de galo com massa molar de $12-14 \times 10^6 \text{ Da}$, humor vítreo bovino com massa molar de $0,38-2,08 \times 10^6 \text{ Da}$ e fermentação microbiana com massa molar de $2,4-3,4 \times 10^6 \text{ Da}$.

Chong e colaboradores (2005) apontam que a extração do AH a partir de tecidos animais apresenta desvantagens em relação à obtenção por via microbiana, devido ao processo laborioso de extração e purificação que pode causar redução da massa molar e onerar o produto final. Além disso, a utilização de substâncias de origem animal em produtos biomédicos encontram resistências devido ao risco de infecções virais. Desta forma, a produção de AH por processos fermentativos resulta em maiores rendimentos e apresenta uma maior gama de utilizações industriais, sendo, atualmente, uma alternativa cada vez mais atrativa e confiável. No entanto, para Liu e colaboradores (2008), a produção de AH é limitada pela alta viscosidade no meio de fermentação gerada pela produção do polímero, além da competição entre o crescimento microbiano e a síntese de AH e a formação de subprodutos como, por exemplo, o ácido lático. Desta forma, muitos estudos se concentram na busca por alternativas que elevem a produtividade e a qualidade do AH produzido pelas bactérias *Streptococcus zooepidemicus*.

De acordo com Monteiro e Parada (2010), qualquer que seja a fonte de obtenção (animal ou bacteriano), o AH é submetido a uma série de procedimentos químicos visando à obtenção do produto final, o hialuronato de sódio, com a menor concentração possível de proteínas ou ainda de endotoxinas bacterianas para garantir o máximo de biocompatibilidade. Ao final deste processo de purificação é obtido o produto final na forma de sal derivado do ácido hialurônico, denominado hialuronato de sódio purificado.

¹ Da ou Dalton: Refere-se a unidade de medida de massa utilizada para expressar a massa de partículas atômicas e é definida como 1/12 da massa de um átomo de carbono em seu estado fundamental. Um (1) Dalton equivale aproximadamente a $1,660540 \times 10^{-24} \text{ g}$ (Mc Naught e Wilkinson, 1997).

5.4.1.4. Estrutura

De acordo com Delvin (2007), o ácido hialurônico pertence à classe dos glicosaminoglicanos devido à sua semelhança estrutural com estes polímeros, porém, se diferencia por não ser sulfatado e não ligar-se por covalência à proteína.

Segundo Paschoal e Naves (2001), glicosaminoglicanos são cadeias de polissacarídeos compostos de unidades repetidas de dissacarídeos, ligados covalentemente às proteínas para formar moléculas de proteoglicanas com alta propriedade hidrofílica (FIGURA 8).

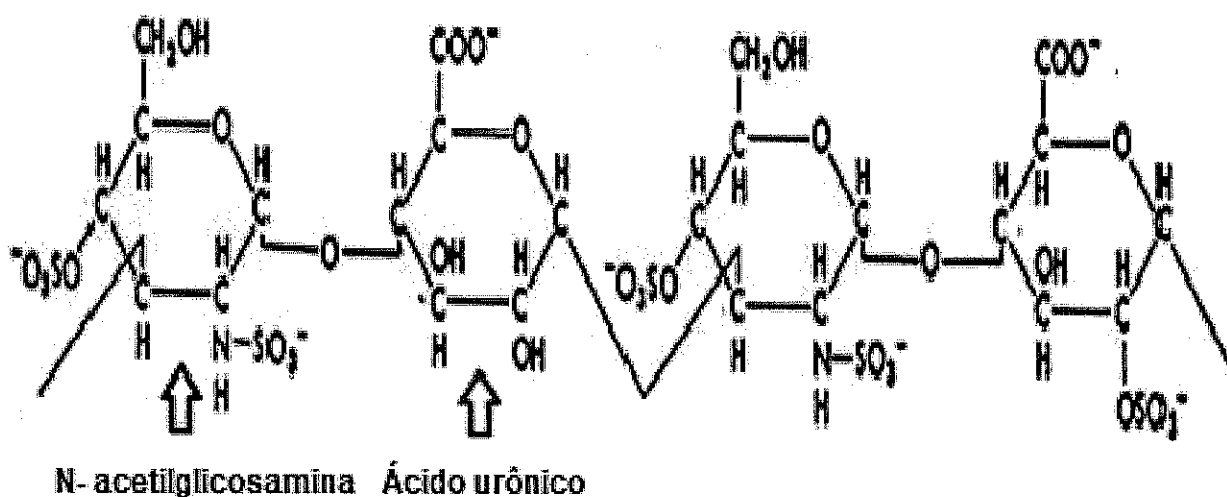


Figura 8: Estrutura molecular do glicosaminoglicano, sendo esta molécula composta de unidades repetidas de dissacarídeos (N- acetilglicosamina + ácido urônico), ligadas covalentemente a proteínas.

Fonte: Adaptado de FRATI- MUNARI, 2012.

Monteiro e Parada (2010) mencionam que o AH é um polissacarídeo que contém entre 200 e 100.000 unidades repetidas de dissacarídeos do tipo ácido D-glicurônico e N-acetil-D-glicosamina com peso molecular que varia entre 5 (cinco) e 6 (seis) milhões de Daltons. Estes autores descrevem a estrutura do AH como cadeia linear, não ramificada e composta de unidades dissacarídicas, ou seja, duas moléculas de açúcar polianiónicas de ácido D- glicurônico e N- acetil glicosamina unidas alternadamente por ligações glicosídicas β 1-4 e seus dímeros de repetição unem-se por ligações β 1-3 (FIGURA 9).

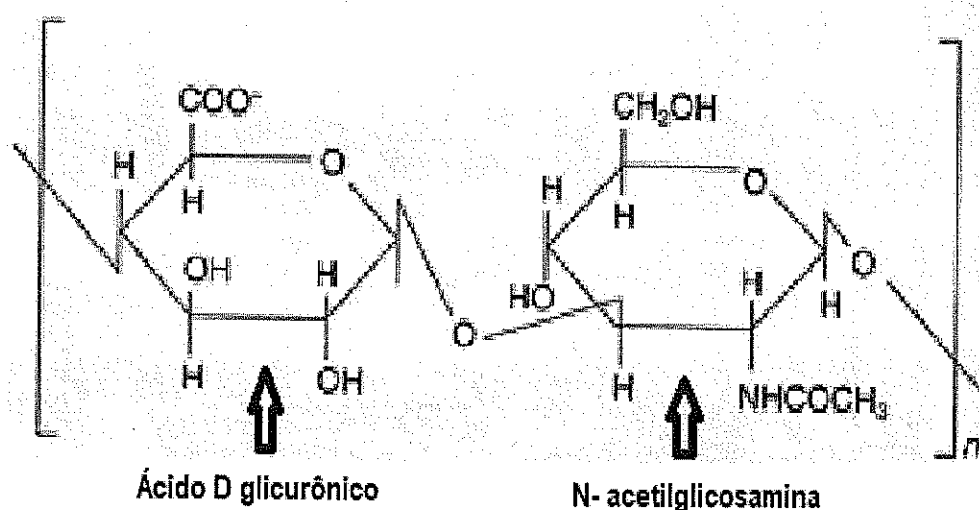


Figura 9: Estrutura molecular do AH composta de unidades repetidas de dissacarídeos (N- acetilglicosamina + ácido D glicurônico) unidas por ligações glicosídicas.

Fonte: Adaptado de COSTA, 2012.

O caráter aniônico deste polissacarídeo deriva do fato de os radicais urônicos fixarem cátions nos grupos carboxílicos do ácido D- glicurônico. O derivado mais comum do ácido hialurônico é o sal de sódio, ou seja, o hialuronato de sódio, formado pela fixação do cátion sódio no grupo ácido carboxílico (-COOH) do ácido hialurônico, conforme a FIGURA 10 (MONTEIRO e PARADA, 2010).

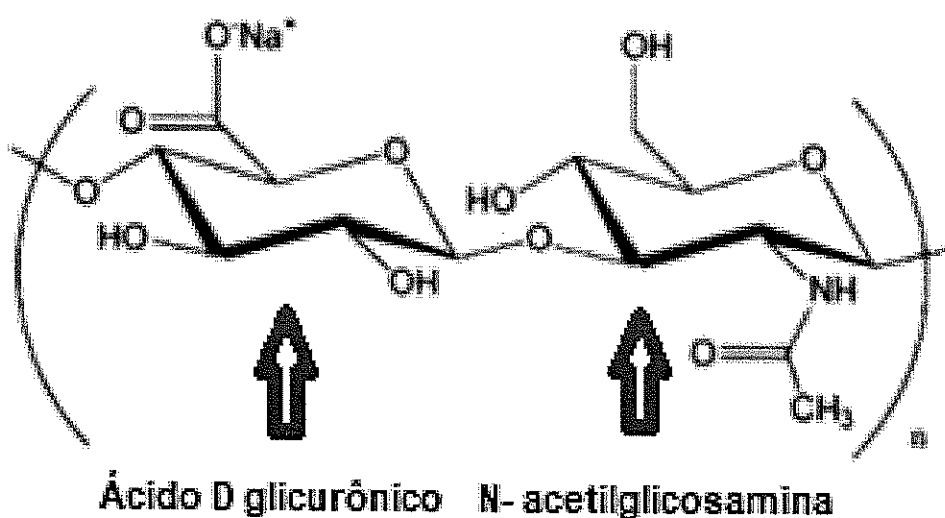


Figura 10: Estrutura molecular do hialuronato de sódio, sendo esta molécula composta de unidades repetidas de dissacarídeos (N- acetilglicosamina + ácido D glicurônico), acrescida de um sal de sódio no grupo carboxílico do ácido D- glicurônico.

Fonte: Adaptado de MALEKI e colaboradores, 2007.

Segundo Oliveira (2009), o AH e seu derivado salino apresentam elevada solubilidade em água tendo em vista a formação de pontes de hidrogênio, relacionada com a presença dos grupos hidroxilas (-OH) na estrutura. A hidrofília é ainda favorecida pela presença do grupo salino (-COONa), que sofre dissociação em água devido à presença da ligação iônica no grupo, o que favorece a dissociação do cátion metálico, sendo um processo energeticamente favorável.

Oliveira (2009) ainda afirma que o hialuronato de sódio apresenta vantagens no que diz respeito à estabilidade estrutural quando comparado ao ácido hialurônico e, por isso, vem sendo usado em larga escala para o preparo de formulações cosméticas e na fabricação de preenchedores.

5.4.1.5. Reticulação

Antônio e colaboradores (2015) lembram que o ácido hialurônico *in vivo* apresenta meia-vida curta, sendo solúvel em água e é degradado tanto por ação enzimática pelos lisossomos, que contêm as hialuronidases, quanto pelas ERO's dentro de apenas um a dois dias, o que faria este implante ser deteriorado rapidamente se fosse administrado na pele em sua forma nativa.

Para que o AH pudesse apresentar resultados mais duradouros, esta molécula passou a ser modificada quimicamente e estabilizada através de agentes que formam ligações cruzadas (*cross-linking*), tornando-a menos solúvel, aumentando a sua resistência e melhorando as suas propriedades mecânicas e biológicas, o que aumenta a sua meia-vida e viabiliza o seu uso nas aplicações biomédicas, farmacêuticas e industriais (TOMIHATA e IKADA, 1997).

No processo de *cross-linking*, ocorre a reticulação polimérica, sendo este um processo que aumenta e estabiliza a molécula, através de modificações químicas na estrutura do AH, havendo a formação de ligações covalentes cruzadas nas cadeias poliméricas deste biopolímero, envolvendo principalmente os grupos carboxílicos (-COOH) e/ou hidroxilas (-OH) da cadeia principal (FIGURAS 11 E 12). Por intermédio desses grupamentos ocorre a reticulação entre as cadeias através da adição de substâncias que possam atuar como agentes facilitadores da reação (SOUZA, 2012).

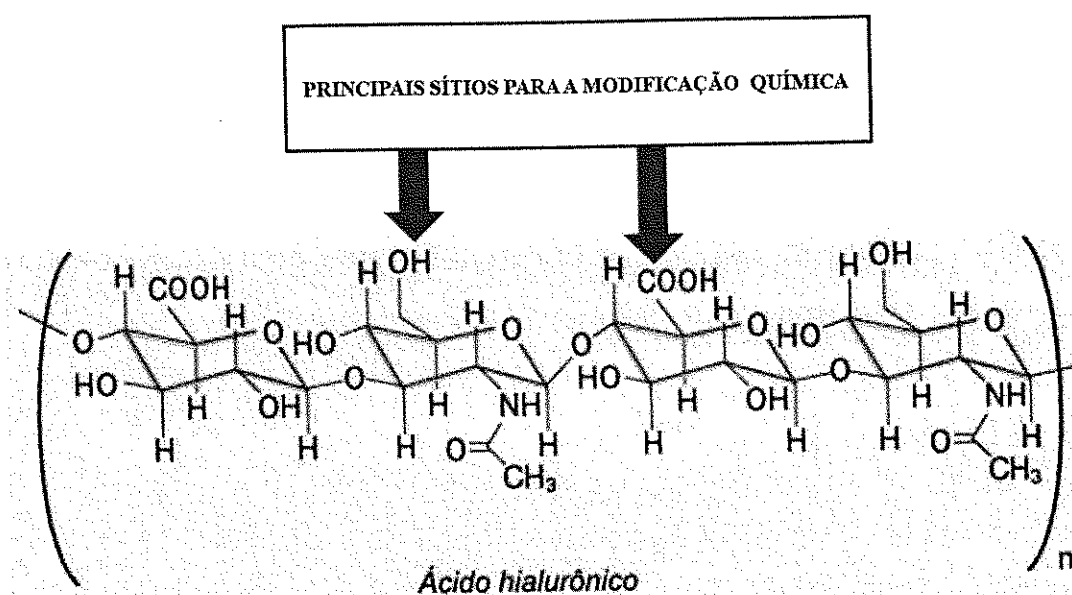


Figura 11: Fragmento polissacarídico do AH, evidenciando os principais sítios para a modificação química.

Fonte: Adaptado de PRESTWICH, 2001.

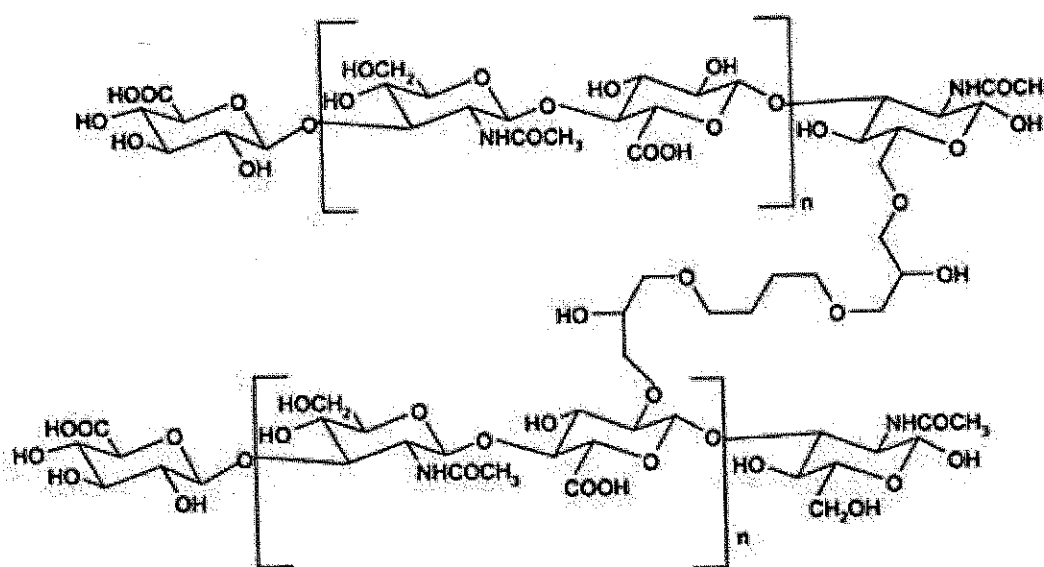


Figura 12: Representação molecular evidenciando a ligação entre duas cadeias lineares de AH, ilustrando o processo de *cross-linking*

Disponível em: <www.sciencedirect.com>

Existem diversas possibilidades de interligações moleculares para a formação do *cross-linking*, sendo que a maioria das fontes literárias apontam os ésteres diglicidil (principalmente o 1,4-butanodiol diglicidil éter), as carbodiimidas, as dihidrazidas e a divinilsulfona como os principais reagentes empregados na reticulação do ácido hialurônico (BAND, 1998). Entretanto, de acordo com Guedes e Kede (2015), no processo de fabricação

dos preenchedores dérmicos, a divinilsulfona (DVS) e o 1,4-butanodiol diglicidil éter (BDDE) têm sido os agentes reticulantes mais comumente utilizados. Larsen e colaboradores (1993) observam que estes reagentes interagem com os grupos hidroxílicos do ácido hialurônico (FIGURAS 13 E 14), formando ligações éter quimicamente estáveis, o que prolonga o tempo de permanência destes reagentes nos sítios de inserção. Como resultado desta modificação química, observa-se uma molécula com maior resistência ao calor e à degradação enzimática pela hialuronidase endógena.

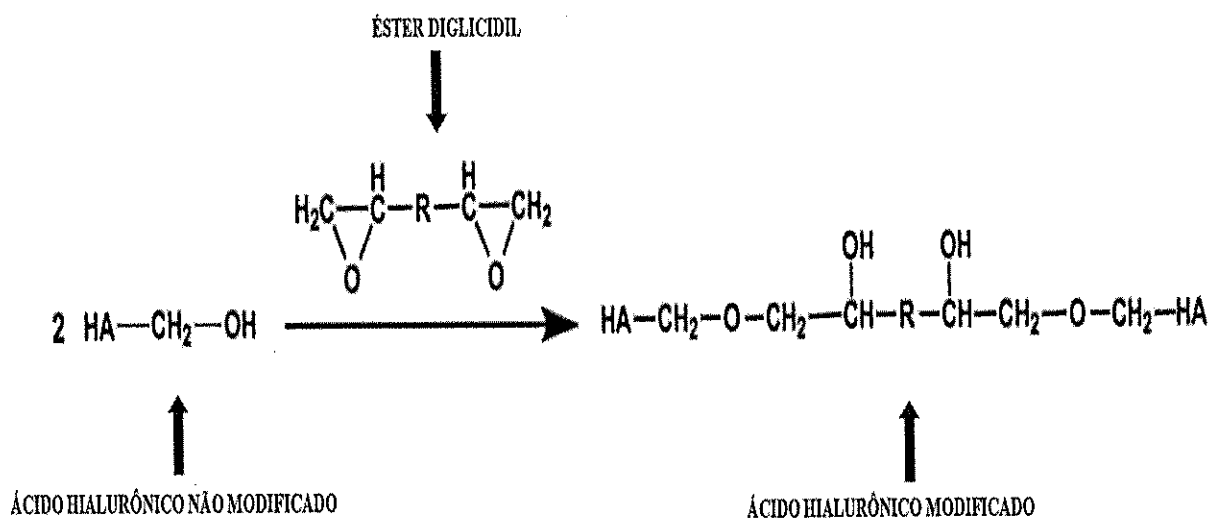


Figura 13: Representação molecular evidenciando a reação de reticulação do AH com o éster diglicidil, em que o reagente interage com o grupo hidroxílico do biopolímero.

Fonte: Adaptado de LEACH e SCHIMID, 2004.

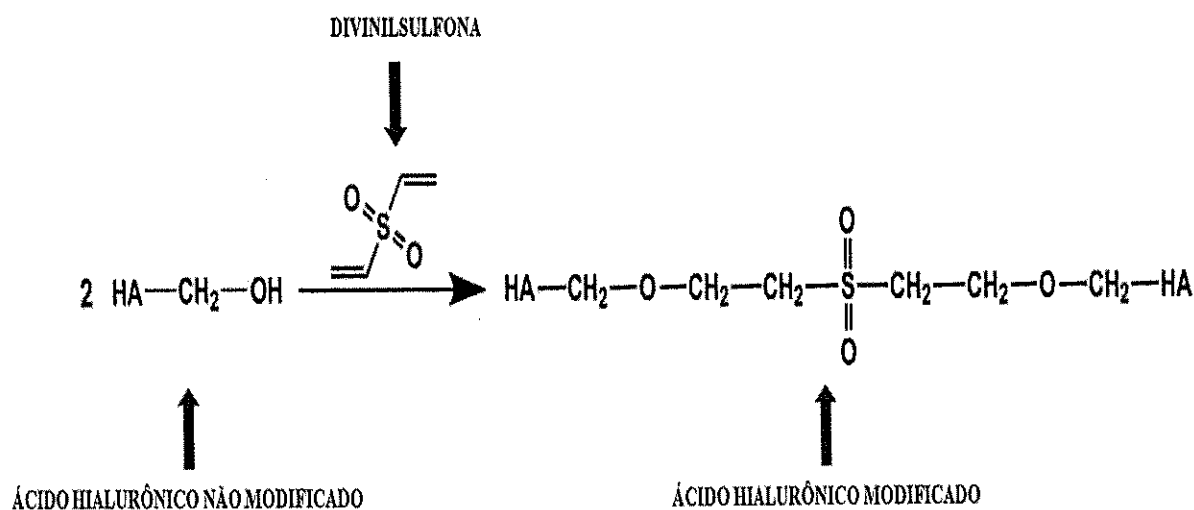


Figura 14: Representação molecular, evidenciando a reação de reticulação do AH com a divinilsulfona, em que o reagente interage com o grupo hidroxílico.

Fonte: Adaptado de LEACH e SCHIMID, 2004.

Fonte: Adaptado de LEACH e SCHIMID, 2004.

Nishi e colaboradores (1995) acreditam que a adição dos agentes de reticulação ao AH, está correlacionada ao desencadeamento de processos inflamatórios mais significativos e ao risco de reações alérgicas. Esses autores mencionam que o AH reticulado com BDDE não oferece citotoxicidade e com isso, riscos bastante reduzidos de reações de hipersensibilidade. Por este motivo, este ligante químico tem sido preferencialmente utilizado na fabricação da grande maioria dos géis de ácido hialurônico reticulados atualmente disponíveis no mercado.

De acordo com Guedes e Kede (2015), a quantidade de ligações cruzadas interfere diretamente nas características do gel de AH (FIGURA 15). Quanto mais reticulado for o AH, maior será a sua densidade e menor será a distância entre os compartimentos que sofreram as ligações cruzadas, tendo como resultado um gel mais espesso, com menor taxa de degradação mediante compressão e com maior capacidade de preenchimento. Em contrapartida, quanto menos reticulado for o AH, menor será a sua densidade e maior será a distância entre os segmentos que sofreram ligações cruzadas, tendo como resultado um gel mais fluido, com maior taxa de degradação mediante compressão e com menor capacidade de preenchimento.

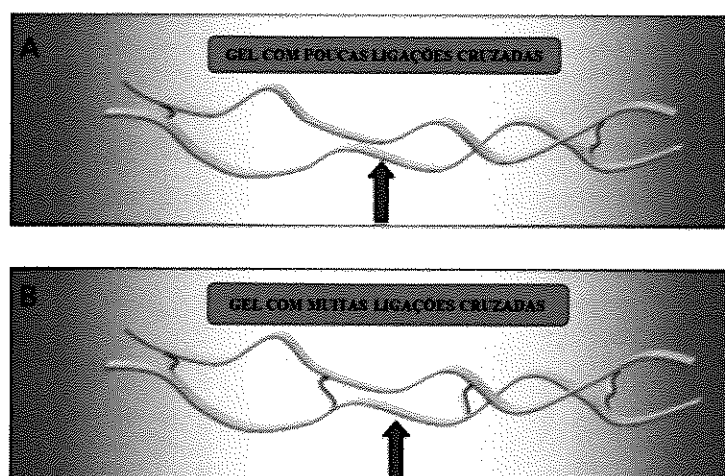


Figura 15: Representação esquemática de um gel apresentando poucas ligações cruzadas (A) e muitas ligações cruzadas (B).

Fonte: Adaptado de KABLIK e colaboradores, 2009.

Os géis de AH reticulados também podem ser classificados de acordo com a sua natureza final, em bifásicos ou monofásicos (FIGURA 16). Os géis bifásicos são heterogêneos, apresentando uma fase sólida, composta por partículas reticuladas de AH e uma fase mais líquida, composta de AH não reticulado, que é o meio de suspensão utilizado. Os preenchedores de AH monofásicos consistem em uma tecnologia de reticulação em que há

uma mistura homogênea de AHs de alto e de baixo peso molecular, tendo como resultado, um gel mais uniforme e com maior fluidez (COSTA et al., 2013).

De acordo com Ruiz (2013), os AHs monofásicos podem ser monodensificados ou polidensificados, sendo que nos monodensificados, a mistura de AHs e a reticulação ocorrem em uma única etapa e o gel apresenta algumas partículas de AH não reticulado e nos polidensificados, é realizada a mistura de AHs e reticulação simultaneamente com o acréscimo de uma segunda etapa de reticulação, o que resulta em um gel mais homogêneo e com uma quantidade ainda menor de AH não reticulado (FIGURA 17).

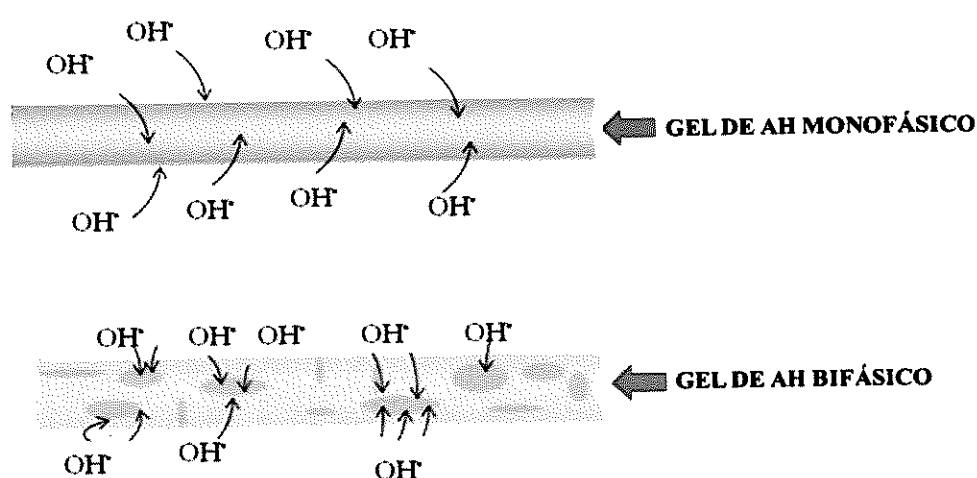


Figura 16: Representação esquemática da ação dos ânions OH^- , respectivamente no gel de AH monofásico com apresentação homogênea e no gel de AH bifásico com apresentação heterogênea.

Fonte: Adaptado de MONTEIRO e PARADA, 2010.

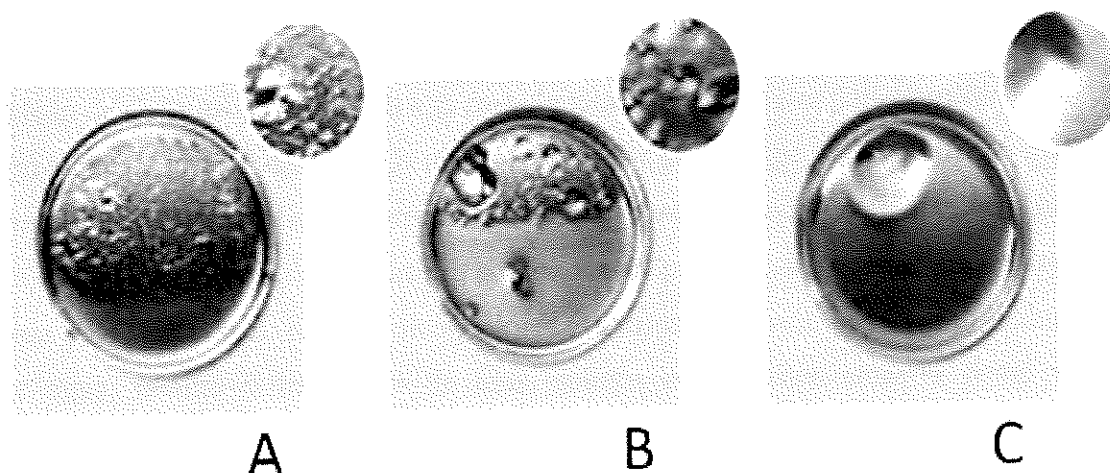


Figura 17: Representação microscópica dos tipos de AH reticulados, sendo: (A) AH bifásico, contendo AH não reticulado e reticulado, (B) AH monofásico monodensificado, contendo algumas partículas de AH não reticulado e (C) AH monofásico polidensificado, muito homogêneo e com quantidades quase nulas de AH não reticulado.

Disponível em: www.dermalis.com.br

5.4.1.6. Concentração

Além do percentual de *cross-linking*, outro fator que interfere fortemente na durabilidade do preenchedor é a concentração do produto, que se refere à quantidade total de AH encontrado em um produto, medido pela quantidade de AH livre (solúvel) e de AH reticulado (não solúvel). A fração livre adicionada é degradada rapidamente, porém é de fundamental importância no que diz respeito ao manejo do produto, pois facilita a passagem do gel através da agulha. A porção reticulada, por sua vez, é resistente à degradação, sendo responsável pela durabilidade do produto (FILHO et al., 2006).

O fabricante deve informar a concentração de moléculas de AH livres e com ligações cruzadas, a fim de que o profissional possa optar pelo produto ideal de acordo com a indicação do paciente. Sabe-se que quanto maior for a concentração moléculas livres, mais fluido será o gel, tendo maior facilidade na injeção e menor será a durabilidade do preenchedor. Quanto maior for a concentração de moléculas com ligações cruzadas, mais espesso será o gel, tendo dificuldades na injeção através de agulhas finas e maior será a durabilidade do produto (KABLICK et al., 2009).

A concentração é fornecida na embalagem dos produtos e indica o grau de reticulação em mg/ml. Isto significa que quanto maior for a concentração indicada pelo fabricante, maior será a reticulação e maior será a durabilidade do AH (COSTA et al., 2013).

5.4.1.7. Aplicações

Chong e Blank (1998) concordam que o AH atua na lubrificação dos tecidos e na absorção de choques devido à sua alta massa molar, ao seu caráter polieletrólítico e ao grande volume que ocupa em solução. Os mesmos autores afirmam que quando o AH é incorporado a uma solução aquosa neutra ocorrem ligações por pontes de hidrogênio entre as moléculas de água e os grupos carboxila e N- acetil, conferindo ao polímero capacidade de absorver água e dureza conformacional. Kim e colaboradores (1996) mencionam que o ácido hialurônico, ao reter água, facilita o transporte de íons, solutos e nutrientes atuando como umectante endógeno ao preservar a hidratação dos tecidos.

Segundo Jonh e Prince (2009), a propriedade viscoelástica do AH é determinada por características fundamentais, como: comprimento da cadeia molecular, concentração, ligação transversal na estrutura do composto e tamanho de partícula. Assim sendo, diferenças nos

vários agentes de AH são decididas pela derivação de origem (animal ou bacteriano), pelas ligações cruzadas, pela concentração, pelo tamanho das partículas e uniformidade da estrutura. Nesse sentido, processos de fabricação diferentes levam à obtenção de diversos tipos de géis que podem apresentar variações quanto à dureza e quanto ao tamanho molecular causado pelo acúmulo de água na molécula, sendo estes, os fatores que irão determinar a sua aplicabilidade, de modo que há uma grande variedade de produtos à base de AH disponíveis no mercado e cada qual apresenta características específicas para indicações clínicas diversas.

Oliveira (2009) verificou em seus estudos que desde 1980 as várias propriedades e funções do AH vêm sendo demonstradas trazendo reconhecimento científico para este biopolímero e agregando um alto valor comercial no que diz respeito às numerosas aplicações nas áreas biomédica e tecnológica.

A Food and Drug Administration (FDA) tem aprovado inúmeros produtos derivados do AH com destaque para as seguintes aplicações: oftalmologia, (como substituto do humor vítreo), viscocirurgia (protegendo os tecidos e fornecendo espaço durante manipulações cirúrgicas), aumento de volume (preenchendo os espaços em tecidos como pele, músculos, tecidos vocais e faringe), viscosseparação (separando a superfície de tecidos conectivos traumatizados por cirurgias ou lesões, evitando adesões e cicatrizes hipertróficas), viscosuplementação (substituindo fluidos de tecidos como o fluido sinovial em quadros de artrites), viscoproteção (protegendo superfícies de tecidos saudáveis ou lesionados, de ressecamentos ou de agentes nocivos do ambiente, promovendo a reparação tecidual de feridas), como matriz para a libertação de determinados fármacos e na área da estética, sendo utilizado em diversos tipos de preenchimentos e em formulações cosméticas de uso tópico (KOGAN et al., 2007).

5.4.1.8. O ácido hialurônico como preenchedor cutâneo

Segundo levantamento estatístico realizado pela American Society for Aesthetic Plastic Surgeons (ASAPS) em 2017, os preenchimentos cutâneos de AH se mantêm no ranking dos procedimentos não cirúrgicos mais procurados pelos norte- americanos desde 2008. A mesma pesquisa revela um aumento de 2,9% na procura por este tipo de procedimento em relação ao ano de 2016 e um aumento de 85% quando comparado ao ano de 2012. Traduzindo estes dados em números de procedimentos, os norte- americanos realizaram

390,422 preenchimentos com ácido hialurônico em 2012, 701,712 procedimentos em 2016 e 722,394 aplicações foram realizadas em 2017.

A Food and Drug Administration (FDA) aprovou a comercialização do AH em 2003 e desde então, este preenchedor vem ganhando notoriedade pelo fato de se tratar de um material que possui as características que mais se aproximam das consideradas como ideais em um preenchedor, por ser seguro, de fácil aplicação, não ser palpável, não ser carcinogênico, não ser tóxico, ser biocompatível, ser biodegradável com boa durabilidade no tecido implantado, por apresentar nenhuma ou pequena capacidade de desenvolver reação de corpo estranho e por ser reversível mediante o uso da hialuronidase (ANTÔNIO, et al., 2015).

Segundo Brandt e Cazzaniga (2007, apud DAYAN; BASSICHIS, 2008), o AH injetável é reabsorvido lentamente pelos tecidos adjacentes ao local do implante, através da degradação isovolumétrica. Dayan e Bassichis (2008) mencionam que a manutenção do volume nos locais onde o AH é injetado, se deve à chegada de água ao local do preenchimento, à medida que ocorre a reabsorção do produto. Este mecanismo de hidratação confere um aspecto natural ao tecido preenchido e o turgor local é mantido até que o produto seja totalmente degradado.

Com o objetivo de se observar outros possíveis efeitos do AH intradérmico, além da sua já comprovada eficácia de hidratação, Tran e colaboradores (2014) realizaram um estudo que consistiu na aplicação do AH intradérmico na região da crista ilíaca de 15 voluntários e análise histológica e imuno- histoquímica no 8º e no 114º dias posteriores à injeção. Os resultados relacionados à histologia revelaram a presença do AH principalmente na derme reticular, com morfologia conservada das estruturas epidérmicas e dérmicas, ausência de processo inflamatório e produção pouco significativa de colágeno e elastina (FIGURA 18). Os resultados da imuno- histoquímica revelaram a ausência de miofibroblastos, ausência de infiltrados linfocitários T e B, ausência de granulomas e ausência de fibroblastos ativados ao redor do material de preenchimento.

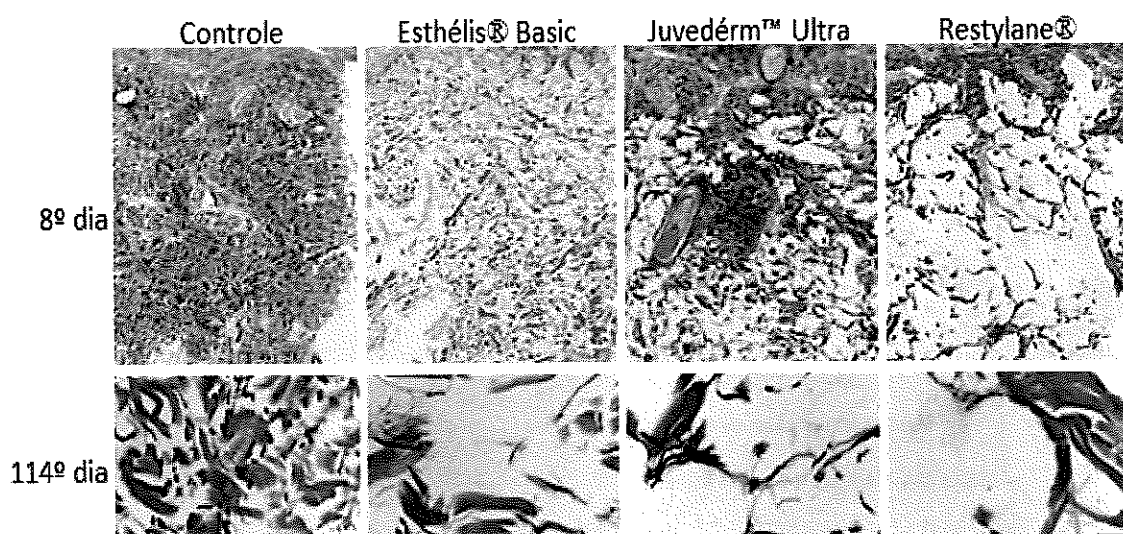


Figura 18: Cortes histológicos do 8º e do 114º dia após preenchimento com AH na crista ilíaca de voluntários, sendo utilizados para o estudo, 1 controle e 3 marcas diferentes do preenchedor, a saber: Esthélis Basic®, Juvederm™ Ultra e Restylane®. Os espaços em branco indicam a presença de AH, a coloração vermelha indica as fibras de colágeno e a coloração preta indica as fibras de elastina. Observa-se prevalência do AH na derme reticular, morfologia do tecido conservada, ausência de processo inflamatório, além de síntese pouco significativa de colágeno e elastina.

Fonte: Adaptado de TRAN e colaboradores, 2014.

Wang e colaboradores (2007, apud NESTOR, 2012) demonstraram em estudos *in vivo*, que 100.000 partículas de gel por mililitros de AH de origem não animal e estabilizado, podem estimular a síntese de colágeno tipo I, devido à distensão dos fibroblastos. Desta forma, Nestor (2012) sugere que os preenchedores à base AH possam gerar o estímulo à síntese de colágeno mediante a adoção de um retoque do preenchimento entre 4 e 9 meses após o tratamento inicial, o que levaria ao aumento da durabilidade do produto a longo prazo, pois cogita-se que a cada retoque, o AH repouse sobre uma base do produto previamente existente no local, o que diminuiria a degradação do preenchedor e aumentaria a produção de colágeno.

Conforme dados estatísticos apresentados anteriormente, é possível afirmar que os preenchimentos de AH são considerados como “padrão ouro” para a correção de rugas e sulcos, perda do contorno facial e volumização. Jain (2013) cita a utilização do AH para o preenchimento dos sulcos nasojugais, sulcos nasogenianos, linhas e rugas da glabella, rugas periorbitárias, rugas periorais, contorno malar, lábios e rinomodelação (FIGURA 19). Além da sua ampla utilização nos preenchimentos da face, este material também apresenta boas

indicações para o tratamento do colo, do pescoço e das mãos (SABATOVICH e KEDE, 2015).

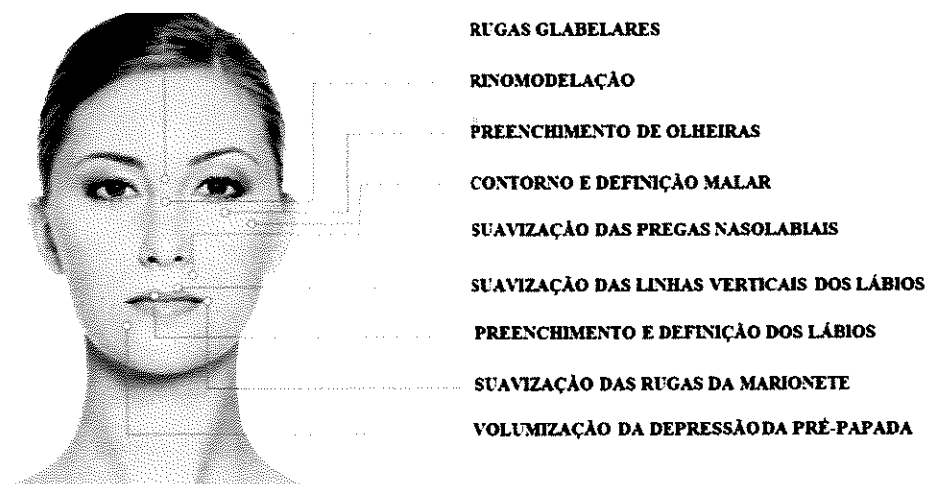


Figura 19: Ilustração representando os possíveis locais de aplicação dos preenchementos de AH na face.

Disponível em: <<https://www.drpaolocelho.com.br/o-uso-do-acido-hialuronico-na-estetica-facial/>>

Segundo Dayan e Bassichis (2008), Restylane foi o primeiro preenchedor de ácido hialurônico aprovado pela FDA (em dezembro de 2003), com o objetivo de tratar apenas rugas e sulcos moderados a severos. Pouco tempo depois, outros preenchedores de AH, com partículas de diferentes tamanhos começaram a ser comercializados, viabilizando diversos tratamentos, desde rugas finas e superficiais até sulcos profundos e volumização, a saber, que quanto maior for o tamanho da molécula de AH, mais profundo deverá ser o preenchimento.

De acordo com Guedes e Kede (2015), a seleção do preenchedor de AH depende do objetivo a ser alcançado, devendo-se observar a concentração do produto, que irá determinar a sua durabilidade, bem como o plano de aplicação adequado. Os planos de aplicação a serem adotados variam de acordo com a densidade do produto utilizado, devendo-se injetar o produto na derme superficial se o preenchedor for mais fluido e se o preenchedor for mais viscoso, deve-se aplicá-lo na derme profunda. Os mesmos autores citam algumas substâncias preenchedoras à base de AH, correlacionando com as respectivas indicações, plano de injeção, concentração, tamanho da agulha e volume da seringa, conforme informação fornecida pelos fabricantes (TABELAS 2, 3, 4 e 5).

Tabela 2: Características de alguns preenchedores de AH indicados para a correção de rugas finas e superficiais, conforme informações dos fabricantes.

NOME COMERCIAL	INDICAÇÃO	PLANO DE INJEÇÃO	CONCENTRAÇÃO	TAMANHO DA AGULHA	VOLUME DA SERINGA
Emervel Touch	Rugas finas, periorais e olheiras	Derme superficial	20 mg/ml	30G½	1 ml
Esthelis Soft	Rugas finas, periorais, periorbitais, região infraorbitária, glabella e rugas estáticas pós toxina botulínica	Derme superficial	20 mg/ml	30G½	0,6 ml
Juvederm Refine	Rugas finas e superficiais	Derme superficial	18 mg/ml	30G½	0,6 ml
Restylane Touch	Rugas finas perioculares, periorais e frontais	Derme superficial	500.000 partículas/ml	30G	0,5 ml
Teosyal First Lines	Rugas superficiais e periorbitais	Derme superficial	20 mg/ml	30G ou 32G	0,7 ml

Fonte: Adaptado de GUEDES e KEDE, 2015.

Tabela 3: Características de alguns preenchedores de AH indicados para a correção de rugas médias e sulcos, conforme informações dos fabricantes.

NOME COMERCIAL	INDICAÇÃO	PLANO DE INJEÇÃO	CONCENTRAÇÃO	TAMANHO DA AGULHA	VOLUME DA SERINGA
Emervel Classic	Sulco nasogeniano	Derme média	20 mg/ml	30G ½	1 ml
Esthelis Basic	Rugas médias e profundas, volume labial, glabella, depressões faciais e lóbulo da orelha	Derme superficial e média	22,5 mg/ml	27G ½ ou 30G ½	0,6 ml ou 1 ml
Juvederm Ultra	Rugas médias e lábios	Derme média	24 mg/ml	30G ½	1 ml
Restylane	Rugas faciais, contorno facial e definição facial	Derme média	100.000 partículas/ml	30G ½	1 ml
Teosyal Global Action	Rugas médias e moderadas	Derme superficial e média	25 mg/ml	30G ½	1 ml

Fonte: Adaptado de GUEDES e KEDE, 2015.

Tabela 4: Características de alguns preenchedores de AH indicados para a correção de sulcos moderados e profundos, conforme informações dos fabricantes.

NOME COMERCIAL	INDICAÇÃO	PLANO DE INJEÇÃO	CONCENTRAÇÃO	TAMANHO DA AGULHA	VOLUME DA SERINGA
Emervel Deep	Sulco nasogeniano profundo e linhas de marionete	Derme profunda e tecido subcutâneo	20 mg/ml	27G ½	1 ml
Fortelis Extra	Rugas e sulcos profundos, volume labial, escultura mentoniana, depressões faciais moderadas	Derme média e profunda	25 mg/ml	27G ½	1 ml
Juvederm Ultra Plus	Rugas médias e lábios	Derme média	24 mg/ml	27G ½	0,8 ml
Restylane Perlane	Rugas e sulcos profundos e aumento labial	Derme profunda	10.000 partículas/ml	27G ½	1 ml
Teosyal Ultra Deep	Volume facial e rugas muito profundas	Derme muito profunda	25 mg/ml	26G	1 ml

Fonte: Adaptado de GUEDES e KEDE, 2015.

Tabela 5: Características de alguns principais preenchedores de AH indicados para volumização, conforme informações dos fabricantes.

NOME COMERCIAL	INDICAÇÃO	PLANO DE INJEÇÃO	CONCENTRAÇÃO	TAMANHO DA AGULHA	VOLUME DA SERINGA
Emervel Volume	Região malar, mandibular e mentoniana	Subdérmico e periosteal	20 mg/ml	23G ½	2 ml
Modelis Shape	Restauração do volume facial, sulcos muito profundos, mãos e lipoatrofia em pacientes HIV+	Derme profunda e tecido subcutâneo	26 mg/ml	Agulha 25G ½ e cânula 22G (50 mm)	2 ml
Juvederm Voluma	Restauração do volume da face	Derme profunda, tecido subcutâneo e supraperiosteal	20 mg/ml	Agulha 23G ½ e cânula 18G (70 mm)	1 ml
Restylane Subq	Aumento de volume, especialmente da região malar e mentoniana	Subcutâneo profundo ou supraperiosteal	1.000 partículas/ml	Cânula de 16G ou 18G	2 ml
Teosyal Ultimate	Restauração de volume da região malar e contorno facial	Tecido subcutâneo ou supraperiosteal	22 mg/ml	23G	3 ml

Fonte: Adaptado de GUEDES e KEDE, 2015.

5.4.1.9. Complicações

Como o AH é uma substância biocompatível, são raros os relatos de eventos adversos relacionados ao uso deste material, sendo encontrados casos de complicações em menos de 2% do total de procedimentos realizados (CROCCO et al., 2012).

Friedman e colaboradores (2002) realizaram um estudo que evidenciou uma diminuição no número de complicações relacionadas aos preenchimentos de AH ao longo dos

realizados em 1999, contra uma incidência de 0,06% de complicações no ano de 2000. Essa redução percentual provavelmente se deve ao aprimoramento das técnicas de produção do AH, levando à obtenção de uma matéria-prima altamente purificada. No mesmo trabalho, também foi apontado um índice de apenas 0,02% de complicações tardias relacionadas aos preenchimentos de AH (apud, ALMEIDA et al., 2017).

De acordo com Crocco e colaboradores (2012), as complicações referentes aos preenchimentos cutâneos à base de AH podem ser recentes (período inferior a 14 dias) ou tardias (entre 14 dias e 1 ano). Dentre os eventos adversos recentes, podem ser observados: edema, eritema, equimose ou hematoma, infecção, telangectasias, nódulos e necrose. Quanto aos efeitos colaterais tardios, podem surgir: reações alérgicas, granulomas e hipertrofia de cicatriz.

O edema (FIGURA 20-A) e o eritema (FIGURA 20-B) ocorrem imediatamente após o procedimento, sendo observados na maior parte dos casos e tendem a regredir dentro no máximo uma semana. Geralmente ocorrem devido ao trauma local e ao aumento do volume decorrente da introdução do produto na pele (FUNT e PAVICIC, 2013).

As equimoses ou hematomas (FIGURA 20-C) são complicações bastante comuns e decorrem de lesão vascular no momento do procedimento, sendo mais frequentes em indivíduos que fazem uso de anticoagulantes, anti-inflamatórios não esteroidais, ginkgo biloba, vitamina E, entre outros. Esses eventos adversos tendem a melhorar dentro de cinco a dez dias (CROCCO et al., 2012).

As infecções podem ser de origem viral, bacteriana ou fúngica e geralmente estão relacionadas com a flora natural, ocorrendo por antisepsia inadequada, podendo também ocorrer por injeções em locais com acne e por contaminação do produto utilizado. Apresentam aspecto túrgido, acompanhado de hiperemia, prurido e hipersensibilidade (PARADA et al., 2016).

As telangectasias podem surgir como resultado do trauma tecidual ocasionado pela expansão da pele no momento da injeção ou por massagem local excessiva do produto (FUNT e PAVICIC, 2013).

Os nódulos surgem dentro das quatro primeiras semanas após o procedimento, podem ser normocrômicos, esbranquiçados ou cinza- azulados (pelo efeito Tyndall, que ocorre porque diferentes comprimentos de onda de luz são refletidos de formas diferentes) e geralmente decorrem da aplicação muito superficial do AH ou da aplicação excessiva do produto em determinada área (CROCCO et al., 2012).

A necrose é uma complicação muito rara e ocorre por injeção do produto na luz da artéria ou por compressão arterial. Imediatamente após a aplicação, o paciente apresenta quadro álgico persistente no local do preenchimento, poucas horas depois apresenta isquemia e coloração cinza-azulada na área preenchida. As áreas de maior risco de necrose são aquelas que possuem vasos sanguíneos terminais ou superficiais, como a glabella (possibilidade de cegueira), nariz e sulco nasolabial. Contudo, é possível reverter quadros de necrose iminentes provenientes de comprometimentos vasculares associados ao uso do AH injetável através aplicação da hialuronidase, uma vez que esta enzima é capaz de clivar o AH diminuindo a viscosidade do produto, tendo como consequência, o aumento do aporte sanguíneo na região acometida (COHEN et al., 2015).

As reações alérgicas aos produtos à base de AH estão presentes em apenas 0,1% do total de procedimentos realizados e geralmente decorrem da presença de proteínas e endotoxinas bacterianas, podendo ter início no terceiro dia após a aplicação e perdurar até o sexto mês. As reações costumam ser locais, apresentando edema e rubor e ainda mais raramente, pode ocorrer um leve comprometimento sistêmico (MAIO e OLIVEIRA, 2017).

Os granulomas consistem em inflamações crônicas de aspecto nodular e palpáveis, apresentando macrófagos modificados e células multinucleadas ao exame anatomopatológico. São percebidos entre 6 e 24 meses após a injeção do produto e acredita-se que não sejam decorrentes de reações de hipersensibilidade ao AH, mas sim, ocasionados por reações associadas à presença de proteínas e endotoxinas bacterianas, decorrentes do processo de fermentação do produto (CROCCO et al., 2012).

As cicatrizes hipertróficas podem surgir nos casos de preenchimentos à base de AH, apenas nos locais de punção, em pacientes com histórico de quelóides ou formação de cicatrizes hipertróficas (CROCCO et al., 2012).

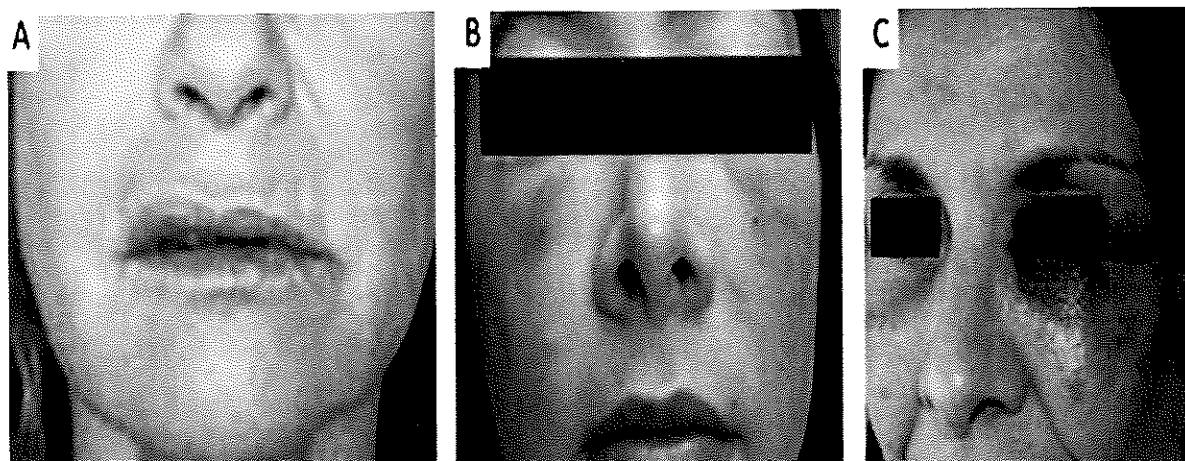


Figura 20: Registros fotográficos associados a possíveis intercorrências relacionadas ao preenchimento com AH, em que cada fotografia representa uma intercorrência, a saber: (A) edema, (B) eritema e (C) hematoma.

Fontes: DYKE e colaboradores, 2010; FUNT e PAVICIC, 2013; CAVALLIERI e colaboradores, 2017.

5.4.2. Polimetilmetacrilato (PMMA)

5.4.2.1. Histórico

Em 1843, Redtenbacher desenvolveu o ácido acrílico, precursor do ácido metacrílico, que, por conseguinte, origina o metacrilato de metila através de reações químicas entre o ácido metacrílico e o metanol (TERRIN, 2013). Em 1877, Wilhelm Rudolph Fiting polimerizou o monômero metacrilato de metila (MMA), dando origem ao polimetilmetacrilato (PMMA), sendo este polímero patentado pelo alemão Otto Röhm em 1933 sob o nome comercial de Plexiglas®. Em 1936, iniciou-se a produção comercialmente viável do PMMA, com ampla utilização desta resina acrílica na segunda Guerra Mundial, para fabricação de aviões, submarinos e materiais bélicos (TODOROVIC et al., 2012).

No ano de 1938, o PMMA foi utilizado pela primeira vez em tecidos biológicos, para a reconstituição craniana de macacos, e em 1958, passou a ser utilizado como cimento ósseo em cirurgias ortopédicas. Desde o ano de 1946 o PMMA vem se destacando como a matéria prima de primeira escolha para a fabricação de aproximadamente 95% das próteses existentes no mercado (SOUSA, 2009).

5.4.2.2. Aplicações nas áreas biomédicas

Lemperle e colaboradores (1991) realizaram um estudo em ratos, que consistiu na injeção intradérmica de diferentes tipos de produtos absorvíveis contendo partículas não reabsorvíveis e observaram que dentre os materiais utilizados, o PMMA foi a substância que ocasionou o menor índice de reações teciduais, notando-se apenas a formação de fibrose ao redor dos polímeros e raras células gigantes de corpo estranho, além da ausência de sinais de ruptura ou de fagocitose das microesferas. Com base nos resultados apresentados neste estudo, os pesquisadores passaram a sugerir que o uso do PMMA no tecido humano poderia ser indicado mantendo-se um alto nível de segurança, tendo em vista a criteriosa análise histológica por eles realizada.

Atualmente o PMMA possui diversas aplicações biomédicas por se tratar de um material inerte, transparente e rígido. O seu uso neste segmento, se faz presente na ortopedia como substituto ósseo, nas cirurgias bucomaxilo faciais como instrumento de reparação, na oftalmologia como base para lentes intraoculares, na neurocirurgia como material de reparação craniofacial, na confecção de próteses e outros materiais odontológicos, como implante de submucosa do esôfago para o tratamento de refluxo gastroesofágico, nas próteses utilizadas nas cirurgias plásticas, na radiologia como escudo de radiação, na confecção de órteses voltadas para a podologia, dentre outras aplicações (AGARWAL, 2010, apud GONÇALVES, 2012).

Como implante cutâneo, esta substância vem sendo utilizada desde o ano de 1989, para o preenchimento de sulcos e rugas profundas, para o tratamento de cicatrizes de acne e para a definição do contorno facial (YAMAGUCHI, 2017). Esta correção é bem sucedida tanto em indivíduos saudáveis como em portadores do vírus HIV, em que o preenchimento com PMMA é realizado com intuito de repor o volume corporal e facial perdidos em consequência ao uso dos antirretrovirais (SOARES e COSTA, 2011).

5.4.2.3. Estrutura

Vieira e colaboradores (2006) afirmam que o PMMA é um tipo de acrílico termoplástico, que apresenta elevada estabilidade físico-química, sendo obtido através da polimerização do monômero metacrilato de metila (MMA), pela adição de agentes iniciadores de polimerização, sendo estes, agentes capazes de formar radicais livres mediante

decomposição. Estes radicais livres são capazes de captar um elétron das ligações duplas existentes entre os átomos de carbono do MMA, promovendo a ruptura das mesmas. Este processo resulta em um elétron livre no átomo de carbono que não foi atingido pelo agente iniciador decomposto, o que mantém a propagação da polimerização formando cadeias poliméricas constituídas pela repetição de n monômeros (FIGURAS 21, 22 e 23).

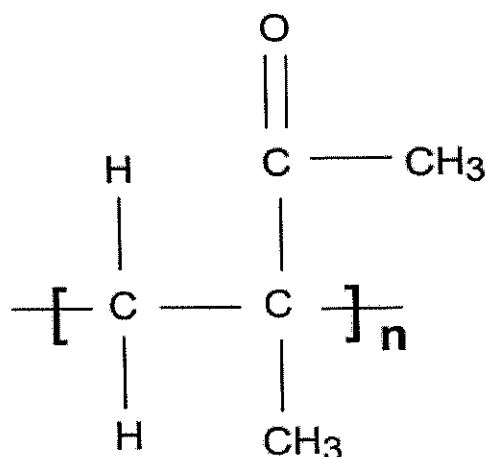


Figura 21: Estrutura molecular do Monômero Metacrilato de Metila.

Disponível em:

< http://www.faacz.com.br/revistaelectronica/links/edicoes/2006_02/edutec_aquila_polimetilmetacrilato_2006_2.pdf >

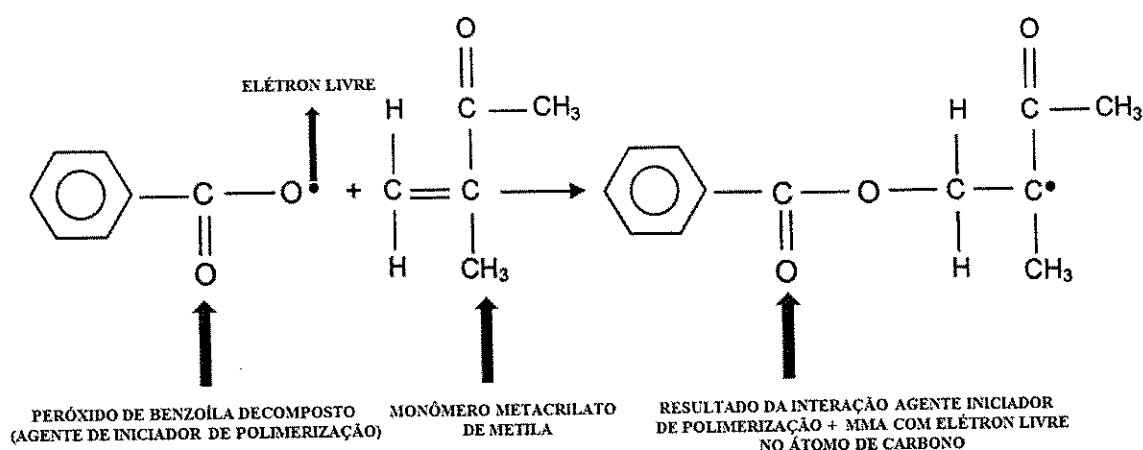


Figura 22: Esquema molecular do início da polimerização do MMA, na qual a adição do agente iniciador de polimerização forma radicais livres, que retiram um elétron das ligações duplas entre os átomos de carbono do MMA, resultando em uma molécula portadora um elétron livre no átomo de carbono que não foi atingido pelo agente iniciador de polimerização.

Disponível

em: <http://www.faacz.com.br/revistaelectronica/links/edicoes/2006_02/edutec_aquila_polimetilmetacrilato_2006_2.pdf>

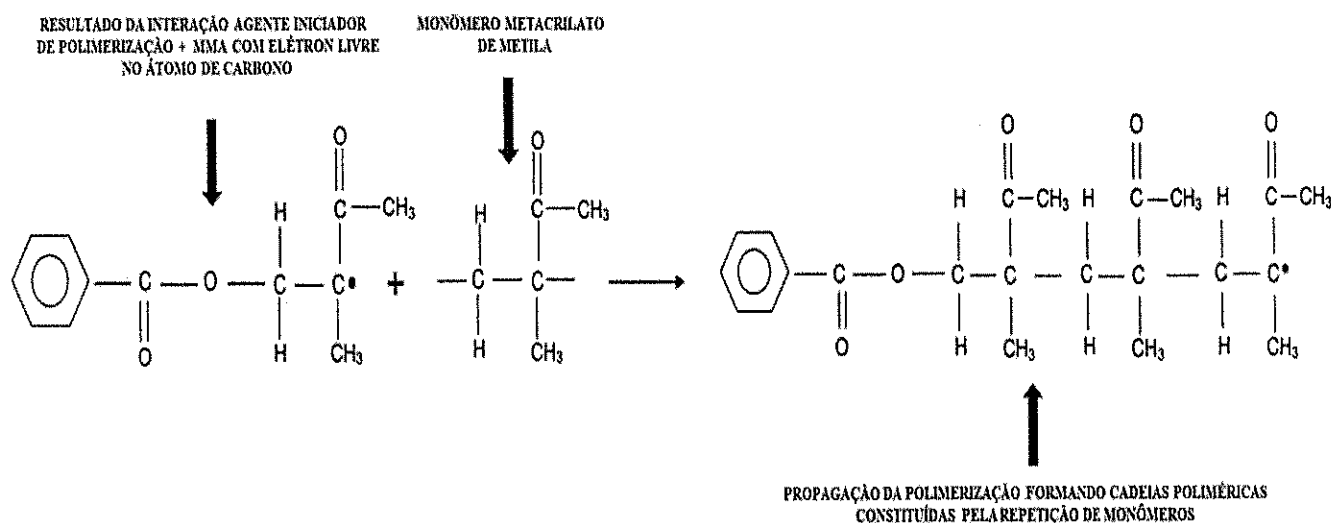


Figura 23: Esquema representativo molecular da polimerização, em que os MMA se ligam a outros monômeros a partir do momento que as duplas ligações de carbono (C) destas estruturas foram rompidas pela adição do agente iniciador de polimerização, gerando elétrons livres associados aos átomos de C, que são utilizados para ligações de novos monômeros a este composto.

Disponível

em: <http://www.faacz.com.br/revistaeletronica/links/edicoes/2006_02/edutec_aquila_polimetilmetacrilato_2006_2.pdf>

5.4.2.4. O PMMA como material de preenchimento cutâneo

Conforme Avè e Avè (2015) mencionam, o PMMA é um polímero inerte e biocompatível, podendo, deste modo, ser aplicado sob a forma implante cutâneo. Para que este material possa ser utilizado para fins de preenchimentos cutâneos, o mesmo deve se apresentar como microesferas de superfície lisa, homogêneas, com um diâmetro que pode variar de 20 a 80 μm e estar em suspensão em um veículo para que a injeção do produto seja viabilizada.

De acordo com Yamaguch (2017), as microesferas de PMMA não são biodegradáveis e, portanto, induzem a uma reação inflamatória e fibrótica ao redor das mesmas, envolvendo a chegada de monócitos, histiócitos e fibroblastos. Observa-se a nível histológico, a presença de neutrófilos nas primeiras 24 horas após a injeção e nos três dias seguintes à aplicação há o predomínio de monócitos, que rapidamente diferenciam-se em macrófagos para tentar fagocitar as microesferas. Do sexto ao nono dia após o implante, os fibroblastos envolvem todas as microesferas, havendo o aumento da síntese de colágeno. Dois a três meses depois do preenchimento torna-se relevante o aumento da densidade do tecido

devido à produção de colágeno, proveniente dos fibroblastos que circundam as microesferas. Após quatro meses, já não há mais reação fibrótica presente, porém o tecido fibroso que se faz presente ao redor das microesferas é capaz de estimular permanentemente a produção de fibras colágenas (FIGURAS 24 E 25). Lemperle e colaboradores (2010) observaram que dez anos após o implante de PMMA há a presença de fibras colágenas e de capilares maduros ao redor das microesferas, além de aparentar haver constante renovação celular, incluindo a renovação de macrófagos e fibroblastos no local do implante (FIGURA 26).

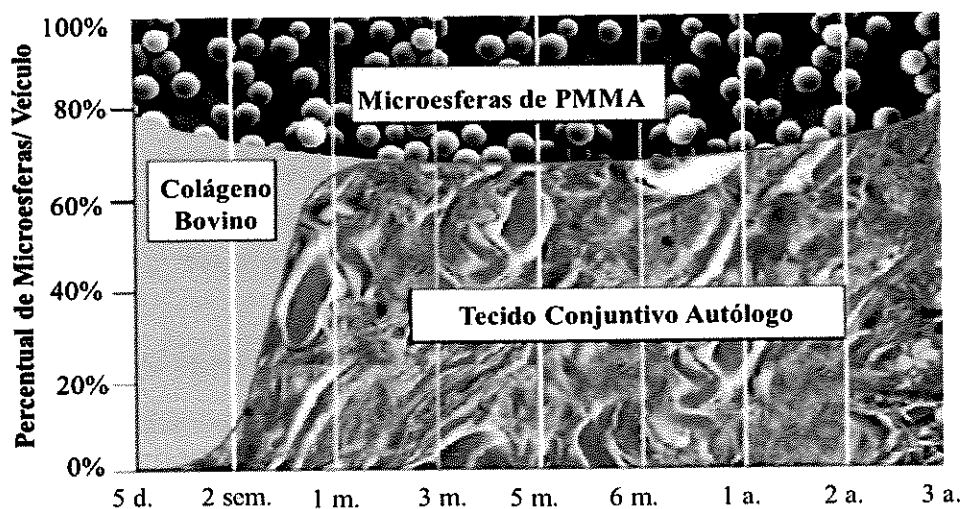


Figura 24: Representação histológica relacionada ao ArteFill®. O esquema representativo correlaciona a produção de tecido conjuntivo autólogo ao período de aplicação do implante, sendo esta produção crescente do 9º dia até o 2º/ 3º mês e se mantém estável ao longo dos anos.

Fonte: Adaptado de LEMPERLE e colaboradores, 2006.

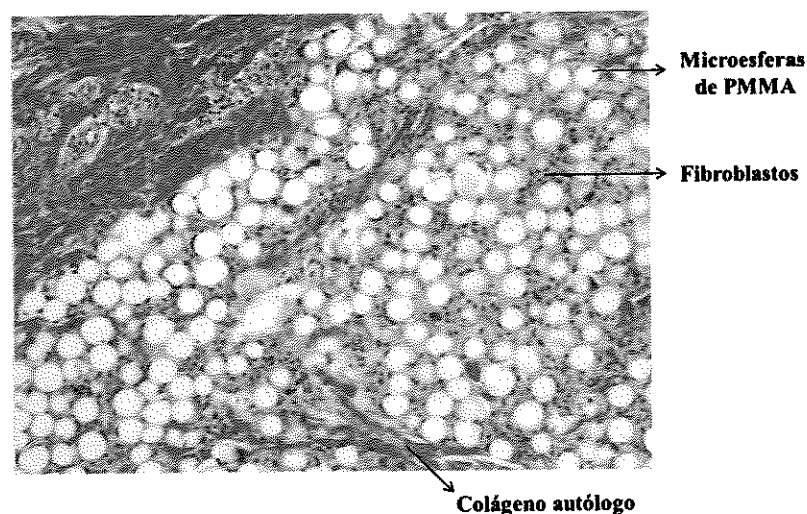


Figura 25: Representação histológica do implante de PMMA (ArteFill®) 3 meses após a aplicação, evidenciando as microesferas envolvidas por fibroblastos e produção de fibras de colágeno.

Fonte: Adaptado de LEMPERLE e colaboradores, 2010.

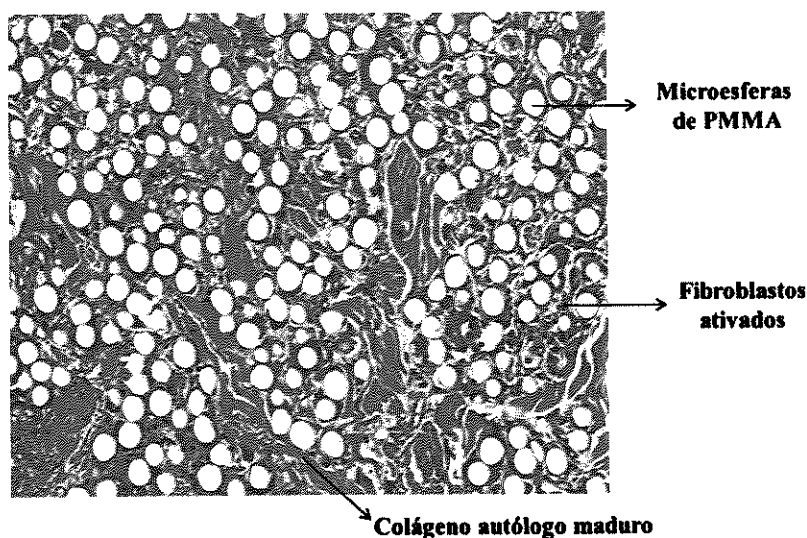


Figura 26: Representação histológica do implante de PMMA (ArteFill®) 10 anos após a aplicação, evidenciando as microesferas envoltas por fibroblastos ativados e fibras de colágeno maduras.

Fonte: Adapado de LEMPERLE e colaboradores, 2010.

As esferas de PMMA que possuem diâmetro entre 30 e 40 μm não são capazes de ser fagocitadas pelos macrófagos, havendo riscos ínfimos de migração do material, evento que pode ocorrer mediante a fagocitose ou quando existem partículas muito pequenas que são capazes de penetrar no sistema linfático (AVÈ e AVÈ, 2015). Além deste dado, Costa e colaboradores (2016) apontam que as microesferas de PPMA com diâmetro de 40 μm levam a uma maior síntese de tecido fibroso ao redor das esferas em relação àquelas que possuem diâmetro de 100 μm . Lemperle e colaboradores (2004) afirmam que microesferas medindo até 20 μm têm alta probabilidade de fagocitose, bem como eventual possibilidade de migração para os linfonodos localizados próximos ao local de injeção do material.

Apesar das esferas de PMMA possuírem caráter não alergênico, o veículo utilizado pode ocasionar algum tipo de intolerância, visto que atualmente existem implantes de PMMA suspensos em veículos inertes (como a carboximetilcelulose, a hidroxietilcelulose e o gel de gluconato de magnésio) e não inertes (como o colágeno bovino), sendo estes últimos, passíveis de reações alérgicas (AVÈ e AVÈ, 2015).

Os preenchedores de PMMA podem conter microesferas em concentrações de 2%, 10% ou 30%, variando conforme as apresentações comerciais e havendo indicações de uso específicas de acordo com a concentração. O produto a 2% pode ser aplicado na derme profunda ou nas regiões intradérmicas, para o tratamento de cicatrizes de acne e rugas finas, principalmente na área dos lábios. Quando a 10%, o PMMA deve ser injetado no tecido

subcutâneo para a correção da flacidez de áreas móveis como o sulco nasolabial, marcas de expressão, lábios e dorso das mãos. Na concentração de 30% tem indicação apenas para aplicações em planos profundos, podendo ser injetado a nível intramuscular ou supraperiosteal para a volumização do queixo, nariz, sulcos nasolabiais, mandíbula, região malar, peitoral, glúteos, bíceps e lipodistrofia em indivíduos soropositivos para o HIV (VARGAS et al., 2012).

Lemperle e colaboradores (1998, apud MENEZES, 2009), citam as diversas possibilidades de aplicações do PMMA para fins estéticos, a saber: sulcos nasolabiais, rugas da glabella, linhas periorais, cantos da boca, volumização malar, depressões malares oblíquas, cicatrizes de acne, linhas da marionete, olheiras infraorbitais, volumização labial, sulcos horizontais do pescoço, linhas do músculo frontal, irregularidades do nariz, linhas perioculares, linhas pré-auriculares, sorriso gengival, correção de cicatrizes e depressões causadas por rinoplastia.

De acordo com Avè e Avè (2015), o PMMA não deve ser administrado nos planos mais superficiais, devido ao risco de formação de granulomas. Os autores sugerem como ideais, as aplicações somente nos planos subcutâneo, intramuscular e justaperiosteal, sendo a escolha, baseada na concentração do produto e no objetivo a ser alcançado.

Para Lemperle e colaboradores (2003), as técnicas de preenchimento adotadas com mais frequência para a injeção do PMMA são a tunelização e a técnica de microgotas. Segundo Avè e Avè (2015), muitos profissionais também optam pela técnica de aplicação em leque para a injeção desta substância, o que viabiliza o implante em toda a extensão que se deseja tratar, com um número reduzido de perfurações.

Atualmente, o mercado disponibiliza diversas apresentações comerciais de PMMA com fins de preenchimento, que diferem entre si de acordo com o tamanho das microesferas e com o tipo de veículo acrescido para que seja possível a administração do produto (AVÈ e AVÈ, 2015).

Conforme Sadick (2010), o primeiro produto desenvolvido à base de PMMA para fins injetáveis foi o Arteplast®, fabricado no ano de 1989, sendo um material de implante composto por microesferas heterogêneas de PMMA apresentando diâmetros entre 30 e 42 μm , com grande quantidade de nanopartículas (menores do que 20 μm) e alto grau de impurezas, características estas, que conferiam ao produto riscos relativamente elevados de formação de granulomas de corpo estranho. O veículo de suspensão utilizado era a gelatina,

que comumente ocasionava o aparecimento de protuberâncias palpáveis derivadas da aglutinação das microesferas, ocasionada pela rápida absorção do veículo (FIGURA 27).

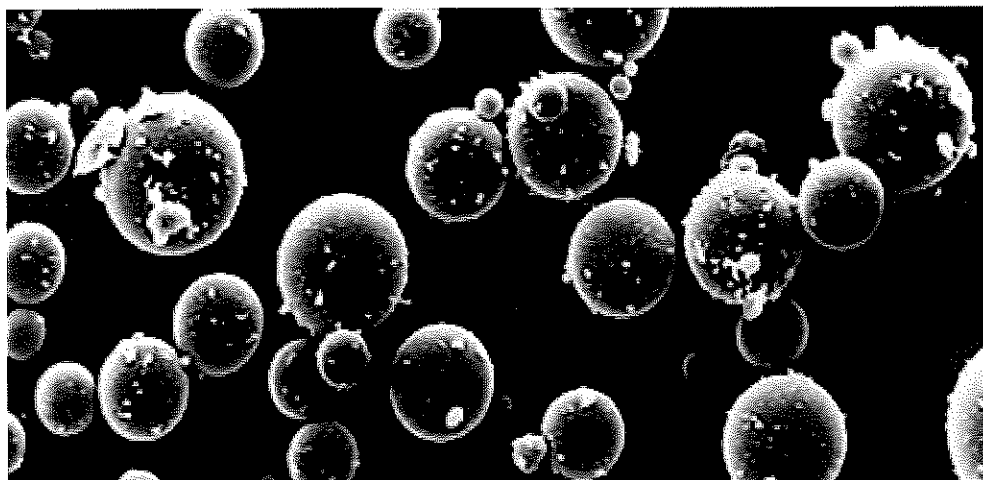


Figura 27: Microscopia eletrônica evidenciando as microesferas de PMMA presentes no Arteplast® com grande quantidade de nanopartículas e esferas heterogêneas.

Fonte: COHEN e colaboradores, 2006.

Em 1994 surgiu o Artecoll®, que passou por diversos processos de lavagem e purificação, se apresentando como um preenchedor dérmico contendo 25% do seu volume em microesferas de PMMA de superfícies completamente lisas e esféricas, de diâmetros entre 30 e 40µm, suspensas em colágeno bovino a 3,5% e lidocaína a 0,3% (FIGURA 28). O colágeno bovino em relação à gelatina utilizada no Arteplast® possui reabsorção mais lenta, sendo completamente absorvido de 1 a 3 meses após a injeção (SADICK, 2010). Estas características tornaram o produto mais seguro, reduzindo significativamente as taxas de complicações relacionadas à formação de granulomas de corpo estranho, sendo este tipo de complicação observada em apenas 0,01% dentre mais de 400.000 indivíduos tratados (LEMPERLE et al., 2008). Porém, previamente à utilização deste preenchedor, se faz necessária a adoção do teste alérgico para testar as reações antígeno- anticorpo em função da presença do colágeno de origem bovina na composição do produto (YAMAGUCHI, 2017).

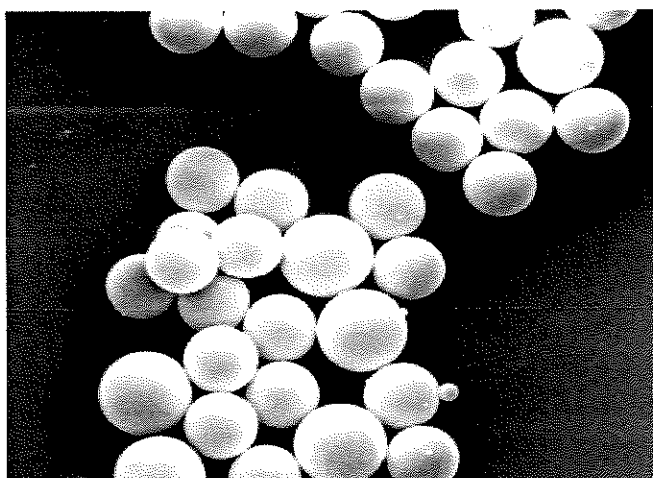


Figura 28: Microscopia eletrônica evidenciando as microesferas de PMMA presentes no Artecoll®, mostrando a redução de nanopartículas em relação ao Arteplast®, além da presença de esferas mais homogêneas, lisas e esféricas.

Fonte: COHEN e colaboradores, 2006.

Em 2006 foi desenvolvido o ArteFill®, com a mesma composição do Artecoll®, porém contendo microesferas ainda mais purificadas e mais uniformes, medindo entre 30 e 42 μ m e apresentando menor quantidade de partículas de diâmetro inferior a 20 μ m (FIGURA 29). Este preenchedor contém 20% do seu volume total em esferas de PMMA e 80% do seu volume consiste de colágeno bovino, com 0,3% de lidocaína (LEMPERLE et al., 2006). No mês de outubro do mesmo ano, a FDA aprovou o ArteFill® para o preenchimento de rugas faciais, sendo atualmente, o único preenchedor de PMMA aprovado por este órgão (ROBINSON et al., 2016).

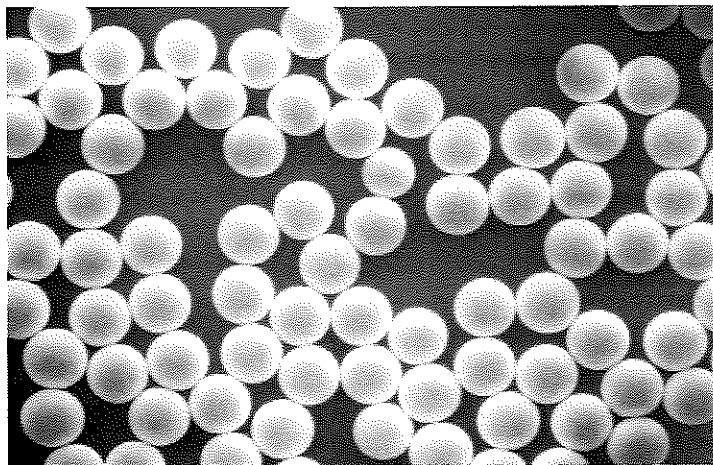


Figura 29: Microscopia eletrônica evidenciando as microesferas de PMMA presentes no Artefill®, mostrando a ausência praticamente absoluta de nanopartículas nas superfícies das microesferas.

O Metacrill® é um preenchedor de PMMA produzido no Brasil e aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). É composto de esferas de diâmetro em torno de 40µm, em meio de suspensão colóide de carboximetilcelulose não absorvível, biocompatível e isento de moléculas proteicas, o que dispensa testes alérgicos prévios (GONELLA, 2007, apud, MENEZES, 2009).

O Newplastic® é outra apresentação comercial de PMMA nacional registrado na ANVISA, sendo composto por microesferas de aproximadamente 40µm de diâmetro e o meio de suspensão utilizado é o hidrogel (hidroxietilcelulose). Este veículo é totalmente absorvido em até 24 horas, permanecendo somente as microesferas de PMMA no local do preenchimento. Desta forma, a volumização tem início cerca de nove dias após a injeção do produto, quando as partículas de PMMA encontram-se envoltas por fibroblastos, que se encarregam da síntese de colágeno no local do implante (AVÈ e AVÈ, 2015).

Bioplastia® também é um PMMA brasileiro aprovado pela ANVISA, composto por microesferas de diâmetros entre 30 e 103µm e veículo de suspensão à base de hialuronato de sódio (FISCHDICK e AMORIM, 2016).

A TABELA 6 a seguir apresenta informações acerca dos preenchedores de PMMA supracitados, de acordo com os fabricantes.

Tabela 6: Características dos principais preenchedores de PMMA

NOME COMERCIAL	FABRICANTE	COMPOSIÇÃO	VOLUME	ALERGIA	INDICAÇÕES
Arteplast®	Artes Medical, San Diego, Califórnia	PMMA suspenso em veículo de gelatina	Seringa de 1 ml	Não	Rugas médias, sulcos e bioplastias
Artecoll®	Rofil Medical, Intl, Breda, Holanda	25% esferas de PMMA de 30 a 40µm e 75% de colágeno bovino purificado	Seringa de 1 ou 0,5 ml	Sim, necessita de teste	Derme reticular, linha da glabella, lábios, canto da boca
ArteFill®	Artes Medical, San Diego, Califórnia	20% esferas de PMMA de 30 a 42 µm, 80% gel aquoso, 3,5% colágeno bovino ultra purificado, 0,3% lidocaína	Seringa de 1 ml	Sim, necessita de teste	Derme reticular, linha da glabella, lábios, canto da boca
Metacrill®	Nutricel Lab., Rio de Janeiro, Brasil	2%, 10% ou 30% de esferas de PMMA 40µm e veículo de carboximetilcelulose	Seringa de 1 ml ou frasco de 20 ou 10ml	Não	Lábios, rugas médias, sulcos e bioplastias
Newplastic®	Lebon Prod. Quim. e Farmac., Porto Alegre, Brasil	2%, 10% ou 30% de esferas de PMMA em hidroxietilcelulose	Seringa de 1 ou 3 ml	Não	Lábios, rugas médias, sulcos e bioplastias
Bioplastia®	Biomedical, Porto Alegre, Brasil	PMMA de 30 a 103µm em hialuronato de sódio	Seringa de 3 ml	Não	Rugas médias, sulcos e bioplastias

Fonte: Adaptado de FISCHDICK e AMORIM, 2016.

5.4.2.5. Complicações

A literatura descreve um baixo índice de efeitos adversos relacionados ao uso do PMMA, variando de 0,01% a 3% do total de procedimentos realizados (COSTA et al., 2015). Apesar de o PMMA ser considerado um material de preenchimento seguro, diversas complicações relacionadas à imunologia do hospedeiro podem ocorrer pelo fato de se tratar de um polímero não biodegradável (LEMPERLE et al., 2006), tendo, em muitos casos, sequelas permanentes e de difícil tratamento (LODA et al., 2016). Entre maio de 2015 e o mesmo mês de 2016, 17 mil pessoas que se submeteram ao preenchimento com PMMA procuraram por auxílio médico com queixas de deformidades e outras complicações, conforme aponta pesquisa publicada pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica- Regional São Paulo (SBCP-SP, 2016).

Nas primeiras 72 horas após a injeção, são esperadas algumas reações como edema, eritema, equimose e alergias. Além das reações de início imediato, o preenchimento de PMMA também pode ocasionar edema, eritema e prurido persistentes, quadro infeccioso, alteração da pigmentação local, telangectasias, formação de nódulos, reação granulomatosa de corpo estranho, necrose, migração do material, extrusão do material e cicatrizes (LEMPERLE et al., 2003).

Como o edema e o eritema são reações de início precoce, relacionadas ao trauma local, estas complicações costumam desaparecer dentro de poucos dias. Caso o eritema persista, pode ser indicativo de erro de técnica, decorrente de injeções em planos muito superficiais (AVÈ e AVÈ, 2015).

As equimoses e hematomas são efeitos adversos decorrentes de lesão vascular, frequentemente ocasionado pelo uso de agulhas para a deposição do produto durante a execução da técnica. Estas injúrias vasculares podem ser evitadas através da utilização de microcânulas em substituição às agulhas (VARGAS et al., 2009).

Os casos de alergia podem decorrer da administração do Artefill®, devido à presença de colágeno de origem bovina em seu veículo, o que pode desencadear reação de hipersensibilidade, sendo recomendada, por isso, a realização do teste cutâneo de sensibilidade antes da injeção do implante (LEMPERLE et al., 2006).

As infecções são eventos adversos inerentes a qualquer procedimento invasivo e podem ocorrer quando não há a antisepsia adequada. Apesar das infecções poderem ter

origem viral, fúngica ou bacteriana, esta última é a causa mais frequente e os patógenos mais comumente encontrados são aqueles que compõem a flora residente (PARADA et al., 2016).

A alteração da pigmentação local pode ser decorrente do acúmulo de hemossiderina ou pode decorrer do processo inflamatório, ocasionando a chamada pigmentação pós-inflamatória, sendo uma complicação observada principalmente nos fototipos de pele mais altos, como os fototipos IV e V (VARGAS et al., 2009).

Dias ou semanas após o procedimento, podem surgir telangectasias, que são novos capilares, arteríolas e vênulas no local do implante. O aparecimento desses novos vasos se deve ao trauma local durante o preenchimento e à expansão da pele pelo produto aplicado (FUNT e PAVICIC, 2013).

Os casos de necrose (FIGURA 30-A) associados aos preenchimentos ocorrem por injeção intravascular ou por compressão do vaso sanguíneo pelo produto implantado, resultando em oclusão vascular e impedindo a passagem do fluxo sanguíneo. Este comprometimento vascular ocasiona um quadro de necrose tissular, que pode ser no local do implante, ou até mesmo, distal, quando o material de preenchimento é carregado até outro vaso mais estreito, através do fluxo sanguíneo. Embora esta complicação seja inerente a qualquer tipo de preenchedor, o PMMA possui maior propensão a gerar complicações permanentes, visto que não existem condutas a serem adotadas para a reversão do quadro quando este polímero é utilizado (FUNT e PAVICIC, 2013).

Lemperle e colaboradores (1998) apontam que os riscos de formação de nódulos ou granulomas (FIGURA 30-B) após o preenchimento com PMMA é de 1: 10.000 procedimentos, dado este, que conflita com o estudo de Bagal e colaboradores (2007), que em estudo clínico com 72 pacientes, observaram a formação de granulomas em 5 dos indivíduos tratados, representado 6% do total da amostra. O primeiro trabalho também conflita com Salles e colaboradores (2008, apud VARGAS et al., 2009), que mencionam o aparecimento de nódulos como a queixa mais comum dentre os indivíduos que se submetem aos implantes de PMMA, com incidência variável de 0,01% a 2,5% do total das aplicações realizadas, considerando os diversos fabricantes existentes no mercado.

Avè e Avè (2015) pontuam a origem desses nódulos e afirmam que tais complicações podem resultar da qualidade do preenchedor (microesferas que apresentam irregularidades e/ou impurezas aderidas) ou do erro de técnica por parte do profissional (aplicação muito superficial, hipercorreção ou aplicação em planos muito profundos).

Funt e Pavicic (2013) classificam os nódulos como não inflamatórios ou inflamatórios. Os primeiros evoluem com ausência de processo inflamatório, podem ser visíveis, são bem definidos e não apresentam aumento de volume. Já os nódulos inflamatórios evoluem com edema, eritema e hipersensibilidade, podendo ser decorrentes de reações de hipersensibilidade ao material de implante ou podem advir da formação de biofilmes, que consistem em um aglomerado constituído por material de preenchimento circundado por bactérias de cultura negativas que secretam fatores de virulência, tornando-as resistentes a antibióticos.

Os granulomas de corpo estranho (FIGURA 30-C) se apresentam como nódulos inflamatórios persistentes, acompanhados de placas e pápulas avermelhadas, com cultura negativa. Trata-se de uma reação de defesa do organismo, em que macrófagos ativados secretores de citocinas inflamatórias, envolvem as microesferas de PMMA, na tentativa de evitar a migração do material (FUNT e PAVICIC, 2013).

A formação dos granulomas de corpo estranho pode estar associada a infecções bacterianas ou virais sistêmicas, ao uso de medicamentos à base de Interferon α e a fatores como: tamanho e volume do implante (partículas maiores do que $20\mu\text{m}$), morfologia do implante (presença de partículas irregulares), grande área de superfície implantada, composição química do implante (componentes hidrofóbicos facilitam a adesão de células e propiciam a inflamação), carga elétrica das partículas (cargas positivas atraem macrófagos e fibroblastos), local de implantação (como glabella, nariz, perioral e periocular) e presença de impurezas. Estes fatores podem estar diretamente relacionados a esta reação mesmo anos após a realização do procedimento. (ODO, 2013).

A migração das microesferas de PMMA pode ocorrer por via hematogênica, linfática ou por fagocitose mediada por macrófagos. A propagação hematogênica ocorre quando é realizada a injeção intravascular do material, sendo os capilares pulmonares o destino final mais provável das microesferas. A propagação linfática acontece quando é realizada a injeção em vasos linfáticos mais calibrosos, sendo os pulmões e linfonodos locais, os destinos finais mais prováveis das microesferas. Na fagocitose mediada por macrófagos, estas células executam o transporte das microesferas fagocitadas do local de implante até os linfonodos locais (LEMPERLE et al., 2004).

As partículas de PMMA podem sofrer migração do local de implante, bem como a extrusão do material, em decorrência de resposta inflamatória granulomatosa. Nestes casos, deve-se adotar o tratamento medicamentoso adequado e caso não haja resposta satisfatória,

deve-se adotar o tratamento medicamentoso adequado e caso não haja resposta satisfatória, deve-se realizar a retirada cirúrgica (FIGURA 36-D). Tanto a extrusão do material quanto excisão cirúrgica são fatores que podem levar a cicatrizes inestéticas (LODA et al., 2016).

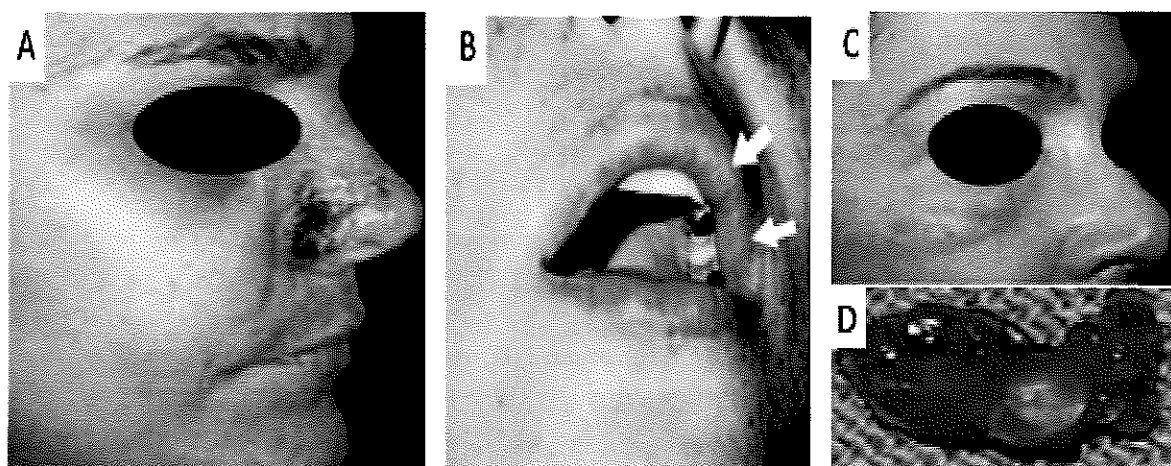


Figura 30: Registros fotográficos associados a possíveis intercorrências relacionadas ao preenchimento com PMMA em que as fotografias representam: (A) necrose, (B) granuloma, (C) inclusão com granuloma de corpo estranho, edema e eritema persistentes, (D) granuloma após a excisão.

Fontes: ROSA e MACEDO, 2005; VARGAS e colaboradores, 2009.

5.5. TÉCNICAS DE APLICAÇÃO DOS PREENCHEDORES CUTÂNEOS

De acordo com Sabatovich e Kede (2015), existem nove tipos de técnicas de aplicação para a realização dos preenchimentos, sendo elas: injeção retrógrada e linear, injeção retrógrada em leque, injeção retrógrada com diferentes opções de cruzamento, injeção retrógrada em forma de puntura ou seriada, deposição, torre, aplicação por camadas, técnica de samambaia e técnica em anteroinjeção. A escolha da técnica depende do tipo de material utilizado, da anatomia do local a ser tratado e do objetivo a ser alcançado.

A técnica de injeção retrógrada e linear ou técnica de retroinjeção (FIGURA 31) consiste na introdução da agulha paralelamente à superfície cutânea no nível intradérmico ou dentro do plano subcutâneo, de modo que a agulha chegue ao final do sulco ou ruga a ser preenchido. A seguir, ao mesmo tempo em que se retira a agulha, injeta-se o produto. Com o auxílio da mão livre, deve-se manter a pele estirada ou pinçada. Esta técnica é a mais utilizada para o preenchimento dos sulcos nasolabiais, lábios, glabella, sulco lacrimal, dentre outros (NELIGAN et al., 2015).

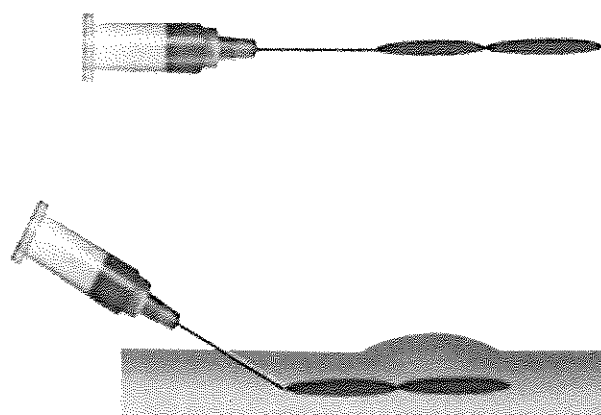


Figura 31: Técnica de retroinjeção.

Fonte: SABATOVICH e KEDE, 2015.

A técnica de injeção retrógrada em leque (FIGURA 32) é realizada inserindo-se uma agulha longa ou microcânula de ponta romba no local a ser tratado e inicia-se o procedimento da mesma forma como é realizado na técnica linear retrógrada, porém, antes da remoção completa da agulha ou da microcânula, reinsere-se a mesma em um ponto adjacente ao que foi anteriormente preenchido, onde o produto também deve ser retroinjetado. A retroinjeção em pontos adjacentes é realizada várias vezes, utilizando-se o pertuito inicial e simulando o formato de um leque. Esta técnica é utilizada nos preenchimentos para o aumento da região malar, em sulcos pré-papada e sulcos nasolabiais (MONTEIRO, 2013).

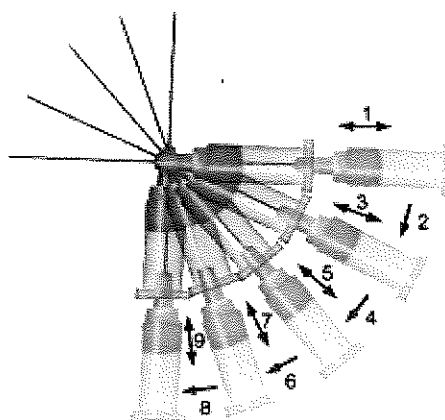


Figura 32: Técnica de injeção retrógrada em leque.

Fonte: SABATOVICH e KEDE, 2015.

Na técnica de injeção retrógrada com diferentes opções de cruzamento (FIGURA 33) também se pode optar pela agulha longa ou microcânula de ponta romba. O procedimento consiste na realização de vários pontos adjacentes e independentes de retroinjeção, de modo que são feitos novos pertuitos para a passagem da agulha ou da microcânula. As injeções se entrelaçam perpendicularmente umas com as outras, formando um ângulo de noventa graus. Esta técnica é utilizada nos casos de preenchimentos de rugas da marionete, sulcos pré-papada ou nas covas da bochecha inferior (NELIGAN et al., 2015).

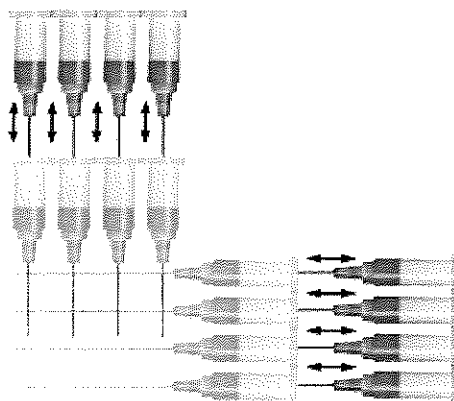


Figura 33: Técnica de injeção retrógrada em cruzamento.

Fonte: SABATOVICH e KEDE, 2015.

Na técnica de injeção retrógrada em forma de puntura ou seriada (FIGURA 34) são realizadas retroinjeções de forma pontual, depositando-se pequenas quantidades de material de forma seriada, ou seja, ponto a ponto. As alíquotas são depositadas bem próximas umas das outras, a fim de se evitar o desnível do tecido. Esta técnica costuma ser realizada em casos de preenchimentos do canal lacrimal e no aumento do volume dos lábios (NELIGAN, 2015).

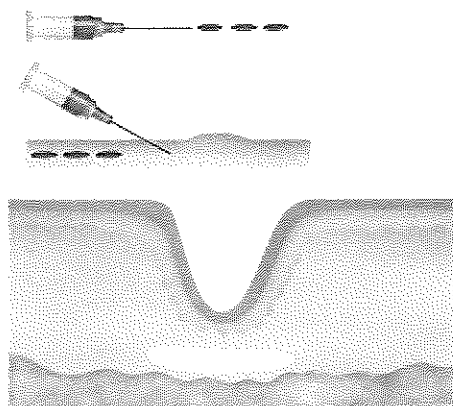


Figura 34: Técnica de injeção retrógrada em forma de puntura ou seriada.

Fonte: SABATOVICH e KEDE, 2015.

Na técnica de deposição em bolos ou puntura profunda (FIGURA 35), insere-se a agulha num ângulo de noventa graus com a superfície da pele, de modo que haja a penetração profunda da agulha, atingindo o plano subcutâneo, profundo ou supraperiosteal. Em seguida, injeta-se no tecido uma alíquota do produto em bolo. Antes de se iniciar o procedimento, são efetuadas marcações em forma de círculos nas áreas onde as punturas devem ser realizadas. Esta técnica geralmente é utilizada nas têmporas, olheiras, triângulo nasal e pescoço (SABATOVICH e KEDE, 2015).



Figura 35: Técnica de deposição em bolos ou puntura profunda.

Fonte: SABATOVICH e KEDE, 2015.

A técnica em torres de sustentação (FIGURA 36) consiste na introdução da agulha em um ângulo de noventa graus, até atingir o plano profundo, assim como se procede na técnica de deposição em bolos. Neste caso, injeta-se o preenchedor em alíquotas decrescentes, enquanto a agulha é removida do tecido, formando uma torre invertida e ofertando maior suporte à pele em áreas que possuam base estável, como em regiões com arcabouço ósseo e em locais onde a derme ou o tecido subcutâneo é mais denso. Esta técnica pode ser utilizada em sulcos nasolabiais, nas linhas de marionete, na cauda das sobrancelhas e no mento. A indicação para a sua realização se atém aos casos leves a moderados de ptose tissular, com o objetivo de devolver volume ao local acometido (ROBINSON et al., 2016).

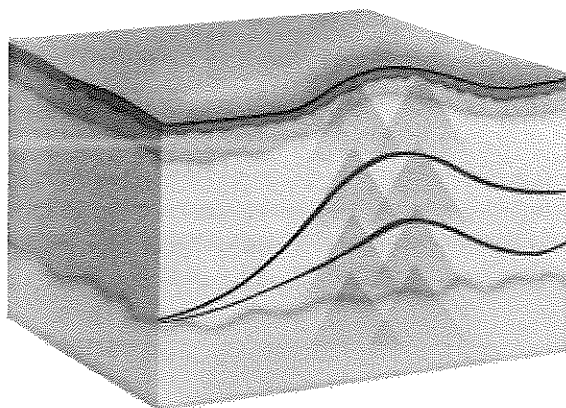


Figura 36: Técnica de injeção em torres de sustentação.

Fonte: SABATOVICH e KEDE, 2015.

Na técnica de aplicação por camadas, são empregados materiais de preenchimento de diferentes viscosidades, sendo injetado um material mais viscoso ao nível da derme média e um material menos viscoso na derme superficial, com o objetivo de efetuar reparos em planos mais profundos (SABATOVICH; KEDE, 2015).

Na técnica de samambaia (FIGURA 37), a agulha é introduzida um pouco antes da linha do sulco, de modo que a agulha se posicione transversalmente e sob a ruga, de maneira paralela à superfície e formando um ângulo de noventa graus com a ruga a ser tratada. A injeção é feita retrogradamente e uma sequência de injeções é realizada ao longo da ruga, formando vários pilares, com a intenção de corrigir linhas e sulcos mais superficiais (MONTEIRO, 2013).

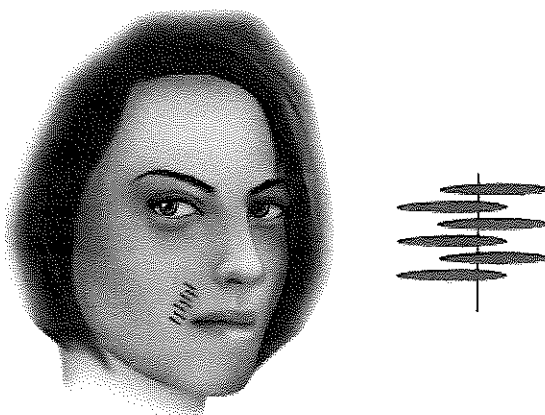


Figura 37: Técnica em anteroinjeção.

Fonte: SABATOVICH e KEDE, 2015.

Na técnica de anteroinjeção (FIGURA 38), conforme a agulha é introduzida, o produto vai sendo injetado. Postula-se que esta técnica de aplicação promova o afastamento dos vasos sanguíneos à medida que o preenchedor é injetado, reduzindo assim, as chances de injeção intravascular (SOUZA et al., 2011).



Figura 38: Técnica em anteroinjeção.

Fonte: SABATOVICH e KEDE, 2015.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nas evidências científicas apontadas ao longo deste trabalho, foi possível apresentar tabelas comparativas entre o AH e o PMMA, evidenciando as vantagens e desvantagens de cada preenchedor quanto às suas peculiaridades, assim como os parâmetros estatísticos apresentados da literatura mencionada.

Apesar de ainda não existir nenhum material de preenchimento que atenda às características consideradas como ideais em um preenchedor (FILHO et al., 2006), o AH, comparativamente ao PMMA, apresenta maiores vantagens por ser seguro (aprovado pela ANVISA ou FDA), biocompatível, de simples aplicação, de fácil armazenamento, não oferecer riscos de migração do material, ser isento de testes alergênicos prévios à sua utilização e não oferecer riscos de reação granulomatosa do tipo corpo estranho (TABELA 7).

Tabela 7: Comparação entre o AH e o PMMA quanto às características consideradas como ideais nos materiais de preenchimento cutâneo.

CARACTERÍSTICAS IDEAIS	AH	PMMA
Seguro	SIM	SIM
Biocompatível	SIM	SIM
Aplicação simples	SIM	NÃO
Baixo custo	NÃO	SIM
Boa durabilidade	NÃO	SIM
Isento de complicações	NÃO	NÃO
Fácil armazenamento	SIM	SIM
Sem risco de migração	SIM	NÃO
Estímulo à produção de colágeno	NÃO	SIM
Isento de testes alergênicos prévios à utilização	SIM	NÃO
Sem risco de inflamação do tipo corpo estranho	SIM	NÃO

Fonte: Adaptado de VARGAS e COLABORADORES, 2009.

A análise da tabela acima nos permite afirmar que o AH atinge a maior parte dos critérios considerados como ideais em um preenchedor, principalmente, no que diz respeito

aos critérios relacionados à segurança, sendo este, o provável motivo pelo qual este implante vem ocupando a primeira posição no ranking dos preenchedores mais utilizados mundialmente. Além disso, o número de implantes de AH realizados anualmente vem aumentando progressivamente, ao contrário do que se observa com os implantes de PMMA, que apresenta oscilações quanto ao número de procedimentos realizados entre os anos de 2011 e 2017, conforme levantamentos estatísticos anuais publicados pela American Society of Plastic Surgeons (ASPS) (TABELA 8).

Tabela 8: Comparação entre o AH e o PMMA quanto ao número de procedimentos realizados por cirurgiões plásticos, desde o ano de 2011 até o ano de 2017.

ANO (ASPS)	AH	PMMA
2011	1,303,656	16,836
2012	1,423,136	18,342
2013	1,675,601	17,317
2014	1,802,247	17,344
2015	1,951,692	18,051
2016	2,012,672	17,345
2017	2,091,476	17,639

Disponível em: <<https://www.plasticsurgery.org/news/plastic-surgery-statistics?sub=2007+plastic+surgery+statistics>>

Diversos estudos clínicos (TABELA 9) apontam as complicações ocasionadas pelo uso dos preenchedores cutâneos de AH e de PMMA.

Friedman e colaboradores (2002) realizaram uma pesquisa a nível mundial acerca dos efeitos adversos ocasionados pelos preenchedores de AH de origem não animal e observaram 144 complicações de um total de 262.000 procedimentos realizados ao longo do ano de 2000.

André (2004) avaliou o grau de segurança do AH de origem não animal em um estudo com duração de cinco anos (de 1997 até 2001), incluindo 4.320 pacientes. Deste total, foram observadas 34 complicações, sendo 16 desses casos, relacionados a reações de hipersensibilidade imediata e os outros 18 casos, provenientes de reações adversas de início tardio.

Morris e colaboradores (2008) realizaram um estudo retrospectivo com 145 pacientes que se submeteram a implantes de AH na face, tendo sido observados 6 casos de complicações, dentre elas: edema (2), reação vasovagal durante a injeção (1), equimose (2) e herpes simples vírus (1).

Bagal e colaboradores (2007) reuniram um grupo de 72 pacientes submetidos a implantes faciais de PMMA com o objetivo de realizar uma pesquisa de satisfação acerca do procedimento executado. Porém, apenas 40 indivíduos retornaram para a reavaliação e somente estes pacientes responderam à pesquisa, que revelou 5 casos de complicações relacionadas ao preenchimento, além de outros dados inerentes ao estudo.

Zielke e colaboradores (2008) analisaram 56 pacientes tratados com PMMA e identificaram 6 casos de complicações, sendo a reação granulomatosa, a reação adversa mais prevalente (apud, LIMONGI et al., 2016).

Carpaneda e Carpaneda (2012) acompanharam 63 indivíduos submetidos a preenchimentos com PMMA e identificaram 58 complicações, sendo a maior parte, relacionadas a efeitos adversos de início tardio (apud, LIMONGI et al., 2016).

Tabela 9: Número de complicações relacionadas ao uso dos preenchedores de AH e PMMA de acordo com estudos clínicos observacionais.

ESTUDO	PREENCHEDOR	Nº DE PACIENTES	Nº DE COMPLICAÇÕES
Friedman et al., 2002	AH	262.000	144
André, 2004	AH	4.320	34
Morris et al., 2008	AH	145	6
Bagal et al., 2007	PMMA	40	5
Zielke et al., 2008	PMMA	56	6
Carpaneda e Carpaneda, 2012	PMMA	63	58

Fontes: FRIEDMAN e colaboradores, 2002; MORRIS e colaboradores, 2008; ANDRÉ, 2004; BAGAL e colaboradores, 2007; LIMONGI e colaboradores, 2016.

Uma análise percentual dos resultados obtidos nos estudos acima citados revelou que nos trabalhos em que o AH foi utilizado como implante, verificou-se um índice de complicações de 0,05%, 0,7% e 4,1%, respectivamente, conforme a ordem cronológica das publicações. Já nos estudos em que se utilizou o PMMA como implante, o índice de

complicações verificado foi de 12,5%, 10,7% e 92%, respectivamente, de acordo com a ordem cronológica apresentada. A observação destes dados evidencia uma menor frequência de complicações relacionadas ao uso do AH, quando comparadas ao uso do PMMA.

Embora a literatura aponte um baixo índice de eventos adversos relacionados tanto ao uso dos preenchedores de AH quanto ao uso do PMMA, diversos tipos de complicações podem surgir em decorrência da utilização de ambos os implantes cutâneos. Porém, o PMMA além de poder apresentar todas as complicações que são passíveis de ocorrer com o AH, este polímero também pode gerar eventos adversos não observados com o uso do AH, conforme demonstra a TABELA 10 (CROCCO et al., 2012; COSTA et al., 2015).

Tabela 10: Tipos de reações adversas relacionadas ao uso dos preenchedores de AH e PMMA.

REAÇÕES ADVERSAS	AH	PMMA
Edema	SIM	SIM
Eritema	SIM	SIM
Equimose ou hematoma	SIM	SIM
Infecção	SIM	SIM
Reações alérgicas	*SIM	SIM
Telangectasias	SIM	SIM
Hipertrofia de cicatriz	*SIM	SIM
Alteração da pigmentação local	*SIM	SIM
Nódulos	*SIM	SIM
Granulomas	*SIM	SIM
Necrose	SIM	SIM
Granulomas de corpo estranho	NÃO OCORRE	SIM
Migração do material	NÃO OCORRE	SIM
Extrusão do material	NÃO OCORRE	SIM
Excisão cirúrgica	NÃO OCORRE	SIM

Legenda: * = evento raro (quando comparado com a frequência das mesmas complicações decorrentes do uso do PMMA). **Fontes:** LEMPERLE e colaboradores, 2003; CROCCO e colaboradores, 2012.

Conforme explícito na tabela acima, a maior parte das intercorrências pode acontecer tanto com o AH quanto com o PMMA. Porém, algumas dessas reações em comum ocorrem com maior frequência quando se utiliza o PMMA, por se tratar de uma substância não biodegradável (FILHO et al., 2006).

Edema, eritema e equimose são eventos adversos que ocorrem com certa frequência mediante o implante de qualquer material de preenchimento, visto que são complicações decorrentes do processo inflamatório e de possíveis lesões vasculares ocasionadas pelo trauma mecânico (KEDE e SABATOVICH, 2015).

As infecções são eventos adversos passíveis de ocorrer em qualquer técnica de preenchimento porque de maneira geral, são ocasionadas por antissepsia inadequada no local da injeção, pela utilização de materiais não estéreis durante o procedimento ou por contaminação do produto (FUNT e PAVICIC, 2013).

As reações alérgicas relacionadas aos preenchimentos com AH se tornaram cada vez menos frequentes, desde que este glicosaminoglicano passou a ser obtido, primordialmente, através da fermentação bacteriana mediante laborioso processo de purificação (CHONG et al., 2005). Nos preenchimentos com PMMA os índices de reações alérgicas são mais significantes, visto que há ampla utilização de produtos contendo colágeno de origem bovina, que comumente propiciam quadros alérgicos por se tratar de um componente não biocompatível (LEMPERLE et al., 2006).

As telangectasias podem surgir mediante a introdução de qualquer material de preenchimento, visto que a formação dos novos vasos se deve ao estiramento da pele em decorrência do volume ofertado ou por massagem vigorosa no local do procedimento (FUNT e PAVICIC, 2013).

Durante a fase de remodelagem do processo de cicatrização, os níveis de células inflamatórias, fibroblastos e vasos sanguíneos no local acometido tendem a emigrar ou sofrer apoptose, encerrando a cicatrização. Nos casos em que há persistência do processo inflamatório, com consequente manutenção deste aumento da celularidade, observa-se a formação de cicatrizes hipertróficas ou quelóideanas (ARNOLD, 1991, apud, MENDONÇA; COUTINHO-NETTO, 2009). Como os preenchedores de PMMA comumente geram um processo inflamatório muito mais intenso e prolongado em relação aos implantes de AH, nota-se, desta forma, uma maior incidência de cicatrizes hipertróficas em indivíduos que se submetem ao tratamento com PMMA, apesar de ser uma complicação passível de ocorrer com ambas as substâncias quando o indivíduo possui propensão à formação de quelóides (CROCCO et al., 2012).

A alteração da coloração no local do procedimento pode ocorrer tanto com o PMMA quanto com o AH, sendo um evento raro nos preenchimentos com AH por se tratar de um erro de técnica, proveniente da aplicação muito superficial do produto, o que pode ocasionar na

pele, uma tonalidade esbranquiçada ou cinza-azulada pelo efeito Tyndall (CROCCO et al., 2012). Já os preenchimentos com PMMA podem produzir com maior frequência hiperpigmentações decorrentes do acúmulo de hemossiderina, em virtude de um processo inflamatório exacerbado e prolongado, que comumente ocorre com este preenchedor, ocasionando a chamada pigmentação pós- inflamatória (VARGAS et al., 2009).

Os nódulos decorrentes dos implantes de AH não costumam ser inflamatórios e estão associados a erros de técnica, quando o profissional injeta o produto muito superficialmente ou quando há aplicação excessiva do material em determinada área (CROCCO et al., 2012). Os nódulos decorrentes dos preenchimentos de PMMA também podem resultar de aplicações muito superficiais do produto, bem como podem ser resultado de má qualidade do material, quando há irregularidades nas microesferas ou quando há impurezas aderidas às partículas do polímero (AVÈ e AVÈ, 2015). Por se tratar de um material não absorvível, esses nódulos podem evoluir com inflamação, mediante reações de hipersensibilidade ao implante ou mediante a formação de biofilmes ao redor das microesferas (FUNT e PAVICIC, 2013).

Os granulomas consistem em inflamações crônicas de aspecto nodular e palpáveis, apresentando macrófagos modificados e células multinucleadas ao exame anatomopatológico (CROCCO et al., 2012). Assim como os nódulos, os granulomas podem ser decorrentes de injeções superficiais, da aplicação excessiva do material e de irregularidades e /ou impurezas na superfície das partículas injetadas. Estas complicações são mais comumente encontradas em preenchedores de longa duração, como o PMMA, mas também podem ocorrer em raros casos, nos preenchimentos com AH (AVÈ e AVÈ, 2015). Tratando-se do AH, acredita-se que os granulomas não sejam ocasionados por reações de hipersensibilidade ao glicosaminoglicano, mas sim, por reações associadas à presença de proteínas e endotoxinas bacterianas, decorrentes do processo de fermentação do produto (CROCCO et al., 2012).

Os casos de necrose associados aos preenchimentos ocorrem por injeção intravascular ou por compressão do vaso sanguíneo pelo produto implantado, resultando em oclusão vascular e impedindo a passagem do fluxo sanguíneo. Embora esta reação adversa seja inerente a qualquer tipo de preenchedor, o PMMA possui maior propensão a gerar complicações permanentes, visto que não existem condutas a serem adotadas para a reversão do quadro quando este polímero é utilizado (FUNT e PAVICIC, 2013). Caso o AH seja o material causador da oclusão vascular, é possível reverter o quadro utilizando-se altas doses de hialuronidase aos primeiros sinais de necrose (COHEN et al., 2015).

Os granulomas de corpo estranho não ocorrem com o AH. Trata-se de uma reação de defesa do organismo, em que macrófagos ativados secretores de citocinas inflamatórias, envolvem as microesferas de PMMA, na tentativa de evitar a migração do material, tendo a formação de nódulos inflamatórios persistentes, acompanhados de placas e pápulas avermelhadas, com cultura negativa. (FUNT e PAVICIC, 2013).

A migração das microesferas de PMMA pode ocorrer: por via hematogênica, quando é realizada a injeção intravascular do material, por via linfática, quando é realizada a injeção em vasos linfáticos mais espessos ou por fagocitose medida por macrófagos, quando estas células realizam o transporte das microesferas (LEMPERLE et al., 2004).

A literatura estudada não aponta a migração do AH por se tratar de um material biocompatível e absorvível. Em relação ao PMMA, diversos estudos experimentais, como os de McLelland e colaboradores (1997) e Capella e colaboradores (1999) observaram evidências de migração de partículas de PMMA nos cortes histológicos analisados (HERDT, 2007).

A extrusão do PMMA pode ocorrer nos casos em que a injeção é realizada em planos superficiais (dentro ou próximo à derme papilar), procedimento este, que leva à isquemia pelo aumento da tensão no local do implante devido à rigidez das microesferas em conjunto com a resposta inflamatória granulomatosa. Complicações a este nível requerem imediata excisão cirúrgica devido ao risco de infecção bacteriana secundária, ou até mesmo, infecção por micobactérias (FISHDICK e AMORIM, 2016).

7. CONCLUSÃO

O processo de envelhecimento leva ao aparecimento de rugas, perda do volume e perda do contorno facial. Na busca da melhoria destas alterações tissulares, registra-se a cada ano, um aumento significativo da procura por procedimentos de preenchimento cutâneo, com a intenção de se obter um rosto com aspecto naturalmente mais jovem.

Porém, mediante a variedade de materiais de preenchimento atualmente disponíveis no mercado, dentre eles, o ácido hialurônico e o polimetilmetacrilato, antes de escolher por um ou outro material de implante, há de se observar criteriosamente o perfil de cada paciente, quanto aos objetivos, indicações, contraindicações, vantagens e desvantagens, além do potencial de complicações iminentes a cada preenchedor.

O polimetilmetacrilato está entre os materiais de preenchimento que mais apresentam intercorrências, por ser um polímero de caráter permanente, o que dificulta ou impossibilita a reversão das complicações, quando elas ocorrem. Além disso, as correções oferecidas pelo PMMA são duradouras, porém não vitalícias, ao passo que este material se mantém estático enquanto a derme subjacente continua sofrendo as alterações dinâmicas inerentes ao envelhecimento.

A revisão de literatura apresentada ao longo deste trabalho permite afirmar que apesar de não existir nenhum material de preenchimento isento de complicações, o ácido hialurônico é atualmente, a principal escolha dentre os implantes, por se tratar de um material absorvível e apresentar resultados satisfatórios com um número mínimo de complicações, sendo estas passíveis de reversão.

REFERÊNCIAS

AMERICAN SOCIETY FOR AESTHETIC PLASTIC SURGERY. 2017 Statistics Quick Facts. 2018. Disponível em: <https://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2017.pdf>. Acesso em: 03 maio 2108.

AMERICAN SOCIETY FOR AESTHETIC PLASTIC SURGERY. Cosmetic surgery national data bank statistics. 2010. Disponível em: <https://www.plasticsurgery.org/news/plastic-surgery-statistics?sub=2007+Plastic+Surgery+Statistics>. Acesso em: 10 jun. 2108.

AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEONS. 2012 Plastic Surgery Statistics Report. **ASPS National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics**, 2013. Disponível em: <https://surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2017.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2018.

ANDRÉ, P. Evaluation of the safety of a nonanimal stabilized hyaluronic acid (NASHA-Q-Medical, Sweden) in European countries: a retrospective study from 1997 to 2001. **Journal Eur. Acad. Dermatol. Venereol**, v. 18, n. 4, p. 422-425, 2004. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-3083.2004.00934.x>. Acesso em: 3 ago. 2018.

ANTÔNIO, C. R. *et al.* Microcânulas em dermatologia: especificações. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 7, n. 3, p. 241-244, 2015. Disponível em: <http://www.redalyc.org/service/redalyc/downloadPdf/2655/265542585009/6>. Acesso em: 11 jun. 2018.

AUDINO, Maira Cristina Fistarol; SCHMITZ, Andréia. Cirurgia plástica e envelhecimento. *Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano*, v. 9, n. sup. 1, 2012. Disponível em: <http://www.seer.upf.br/index.php/rbceh/article/view/2789>. Acewssso em 11 jun. 2018.

AZULAY, R.; AZULAY, D. **Dermatologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

BAGAL, Amita *et al.* Clinical experience with polymethylmethacrylate microspheres (Artecoll) for soft-tissue augmentation: a retrospective review. **Archives of facial plastic surgery**, v. 9, n. 4, p. 275-280, 2007. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamafacialplasticsurgery/fullarticle/481142>. Acesso em: 1 mar. 2018.

BAIER LEACH, Jennie; SCHMIDT, Christine E. Hyaluronan. In: **Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering**. 2004. p. 779-789. Disponível em: <https://www.bme.ufl.edu/labs/schmidt/publications/>. Acesso em: 2 ago. 2018.

BAND, Philip A. Hyaluronan derivatives: chemistry and clinical applications. **The chemistry, biology and medical applications of hyaluronan and its derivatives**, p. 33-42, 1998. Disponível em: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10009806962/>. Acesso em: 19 ago. 2018.

BARATA, E. **Cosméticos - Arte e Ciência**. Lisboa: Lidel, 2002.

BARBOSA, Débora Fischer; CAMPOS, Ludmila Guterres. Os efeitos da Corrente Galvânica através da técnica de Eletrolifting no tratamento do envelhecimento facial. **Movimento**, v. 5, n. 1, 2013. Disponível em: <http://www.inspirar.com.br/wp-content/uploads/2013/03/corrente-galvanica-artigo-292.pdf>. Acesso em: 18 maio 2018.

CARVALHO, C. R. F. Cosmetologia. In: BORGES, Fábio (ed.). **Modalidades Terapêuticas nas Disfunções Estéticas**. São Paulo: Ed. Phorte, 2006. p. 269-292.

CAVALLIERI, Fernanda Aquino *et al.* Edema tardio intermitente e persistente ETIP: reação adversa tardia ao preenchedor de ácido hialurônico. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 9, n. 3, p. 218-222, 2017. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/2655/265553579004.pdf>. Acesso em: 15 abril 2018.

CHONG, Barrie Fong *et al.* Microbial hyaluronic acid production. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 66, n. 4, p. 341-351, 2005. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-004-1774-4>. Acesso em: 8 mar. 2018.

COHEN, Joel L. *et al.* Treatment of hyaluronic acid filler-induced impending necrosis with hyaluronidase: Consensus Recommendations. **Aesthetic surgery journal**, v. 35, n. 7, p. 844-849, 2015. Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/article/35/7/844/2589169>. Acesso em: 20 maio 2018.

COHEN, Steven R. *et al.* ArteFill: A long-lasting injectable wrinkle filler material--Summary of the US Food and Drug Administration trials and a progress report on 4-to 5-year outcomes. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 118, n. 3S, p. 64S-76S, 2006. Disponível em: https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2006/09011/ArteFill__A_Long_Lasting_Injectable_Wrinkle_Filler.11.aspx. Acesso em: 21 maio 2018.

COSTA, Adilson *et al.* Características reológicas de preenchedores dérmicos à base de ácido hialurônico antes e após passagem através de agulhas. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 5, n. 1, 2013. Disponível em: <https://www.redalyc.org/html/2655/265526285011/>. Acesso em: 22 maio 2018.

COSTA, A. **Tratado de Cosmecêuticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2012, p. 423-424.

COSTA, Eduardo Luiz *et al.* Polymethyl methacrylate (Linnea Safe) causes local inflammatory response after intramuscular implant in BALB/c mice but it is not observed in distant organs. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 52, n. 6, p. 400-406, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442016000600400&script=sci_arttext. Acesso em: 23 out. 2018.

COSTA, Violeta Duarte Tortelly *et al.* Reação nodular ao preenchedor e neuralgia do trigêmeo ipsilateral: acaso ou novo efeito colateral ao preenchedor permanente? **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 7, n. 3, p. 39-42, 2015. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/2655/265542565008.pdf>. Acesso em: 8 jul. 2018.

CROCCO, Elisete Isabel; OLIVEIRA ALVES, Renata; ALESSI, Cristina. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. **Surgical & cosmetic dermatology**, v. 4, n. 3, 2012. Disponível em: <https://www.redalyc.org/html/2655/265524650007/>. Acesso em: 2 mar. 2018.

DAYAN, Steven H.; BASSICHIS, Benjamin A. Facial dermal fillers: selection of appropriate products and techniques. **Aesthetic surgery journal**, v. 28, n. 3, p. 335-347, 2008. Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/article/28/3/335/268747>. Acesso em: 7 set. 2018.

DE ALMEIDA, Ada Trindade *et al.* Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico: recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 9, n. 3, p. 204-213, 2017. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/2655/265553579002.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2018.

DE BIOMEDICINA, Conselho Federal. Resolução N° 197 de 21 de Fevereiro de 2011. Brasília: CFBM, 2011.

DE BIOMEDICINA, Conselho Federal. Resolução N° 241 de 29 de Maio de 2014. Brasília: CFBM, 2014.

DEVLIN, T. M. **Manual de bioquímica com correlações clínicas**. 1ª ed. São Paulo: Editora Blücher, 2007.

DUNN, Jeffrey H.; KOO, John. Psychological stress and skin aging: a review of possible mechanisms and potential therapies. **Dermatology online journal**, v. 19, n. 6, 2013. Disponível em: <https://escholarship.org/uc/item/3j0766hs>. Acesso em: 8 set. 2018.

FARIAS, A. M. S. T. Pele e anexos. In: MAIO, Maurício de (ed.). **Tratado de Medicina Estética**. 1ª ed. São Paulo: Ed. Roca, 2004. p.19-34.

FILHO, J. O. et al. Preenchimento cutâneo. In AZULAY, R; AZULAY, D. **Dermatologia**. Editora: Guanabara Koogan, 4ª ed. Rio de Janeiro, 2006. p. 1131- 1135.

FISCHDICK, H. A; AMORIM, N. F. G. Caracterização e tratamento cirúrgico das complicações após injeção de PMMA na face. **Revista Oficial do Instituto Ivo Pitanguy e Associação de ex- alunos do Professor Ivo Pitanguy**, v. 174, jan/fev 2016. Disponível em: <http://boletim.med.br/cirurgia-estetica-da-cabeca/caracterizacao-e-tratamento-cirurgico-das-complicacoes-apos-injecao-de-pmma-na-face/> Acesso em: 10 maio 2018.

FRATI- MUNARI, A. C. Glicosaminoglicanos em las enfermedades vasculares. **Rev. Mexicana de Angiologia**, v. 40, n.3, mês 2012.

FRIEDMAN, Paul M. *et al.* Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. **Dermatologic Surgery**, v. 28, n. 6, p. 491-494, 2002. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1524-4725.2002.01251.x>. Acesso em: 7 set. 2018.

FUNT, David; PAVICIC, Tatiana. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 6, p. 295, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865975/>. Acesso em: 1 set. 2018.

GALL, Y. Acide hyaluronique: structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation. In: **Annales de dermatologie et de venerologie**. Elsevier Masson, 2010. p. S30-S39. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963810700077>. Acesso em: 1 out. 2018.

GILCHREST, B. A. **Skin Aging**. Heidelberg: Springer-Verlag, 2006.

GLOGAU, R. G. Chemical peeling and aging skin. **Geriatric Dermatol.**, v. 2. p. 30-35, 1994.

GONÇALVES, G. A. B. **Nanocompósitos de PMMA/ HA/ Grafeno para aplicações biomédicas**, 2012. Tese (Doutorado em Engenharia Mecânica) - Departamento de Engenharia Mecânica, Universidade de Aveiro, Portugal, 2012.

GUEDES, L. S.; KEDE, M. P. V. Ácido hialurônico: considerações gerais e diferentes formas comerciais. In SABATOVICH, O; KEDE, M. P. V. **Dermatologia Estética**. 3. ed. Rio de Janeiro: Ed. Atheneu, 2015. p. 674- 679.

GUILLAUMIE, Fanny *et al.* A new sodium hyaluronate for skin moisturization and antiaging. **Cosmetics and toiletries**, v. 121, n. 4, 2006. Disponível em: <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/formulating/function/moisturizer/2558886.html>. Acesso em: 8 out. 2018.

GUIRRO, E.; GUIRRO, R. **Fisioterapia dermato-funcional**. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2004.

GLOBAL Survey Released by ISAPS Reports Increase of Over One Million Cosmetic and Aesthetic Procedures Performed in 2015. **International Society Of Aesthetic Plastic Surgery**. Disponível em: https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2017/10/Global-Survey-Press-Release_V2-1.pdf. Acesso em: 8 março de 2018.

HARRIS, M. I. N. C. **Pele - Estrutura, Propriedades e Envelhecimento**. São Paulo: SENAC, 2009.

HERDT, M. A. *et al.* **Possível migração e análise histopatológica de injeções de polimetilmetacrilato em ratos Wistar**. Graduação em Medicina - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/119104/249215.pdf?sequence=1>. Acesso em: 2 ago. 2018.

JAIN, Y. *et al.* Clinical evaluation of 0.2% hyaluronic acid containing gel in the treatment of gingivitis. **Medical Journal of Dr. DY Patil University**, v. 6, n. 4, p. 416-420, 2013. Disponível em: <http://www.mjdrdypu.org/article.asp?issn=0975-2870;year=2013;volume=6;issue=4;spage=416;epage=420;aulast=Jain>. Acesso em: 4 ago. 2018.

JONH, H. E.; PRINCE, R. D. Perspectives in the selection of hyaluronic acid fillers for facial wrinkles and aging skin. **Patient Preference and Adherence**, v. 3, p. 225, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2778417/>. Acesso em: 3 jul. 2018.

JUNQUEIRA, L. C; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 12^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KABLIK, J. *et al.* Comparative Physical Properties of Hyaluronic Acid Dermal Fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 35, p. 302-312, 2009. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1524-4725.2008.01046.x>. Acesso em: 30 mar. 2018.

KEDE, Maria Paulina Vilarejo; SABATOVICH, Oleg. Considerações gerais: técnicas de preenchimento, áreas de risco e complicações. In: SABATOVICH, O; KEDE, M. P. V. **Dermatologia Estética**. 3^a ed. Rio de Janeiro: Ed. Atheneu, 2015. p. 661- 673.

KEDE, Maria Paulina Villarejo; SABATOVICH, Oleg. PMMA e Etilmetacrilato. **Dermatologia Estética**. 3. ed. Rio de Janeiro: Ed. Atheneu, 2015. p. 745-753. Disponível em: <https://lectio.com.br/dashboard/midia/detalhe/2751>. Acesso em 18 mar. 2018.

KIM, J. *et al.* Selection of a Streptococcus equi mutant and optimization of culture conditions for the production of high molecular weight hyaluronic acid. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 19, p. 440-445, 1996. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141022996000191>. Acesso em: 2 ago. 2018.

KOGAN, G.; SOLTÉS, L.; STERN, R. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. **Biotechnology Letters**, v. 29, p. 17-25, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17091377>. Acesso em: 6 set. 2018.

LARSEN, Nancy E. *et al.* Hylan gel biomaterial: dermal and immunologic compatibility. **Journal of biomedical materials research**, v. 27, n. 9, p. 1129-1134, 1993. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbm.820270903>. Acesso em: 2 ago. 2018.

LEMPERLE, G.; DE FAZIO, Stefania; NICOLAU, Pierre. ArteFill: a third-generation permanent dermal filler and tissue stimulator. **Clinics in plastic surgery**, v. 33, n. 4, p. 551-565, 2006. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/26854296_ArteFilla_R_Permanent_Injectable_for_Soft_Tissue_Augmentation_I_Mechanism_of_Action_and_Injection_Techniques. Acesso em: 21 abril 2018.

LEMPERLE, G. *et al.* ArteFill® permanent injectable for soft tissue augmentation: II. Indications and applications. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 34, n. 3, p. 273-286, 2010. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-009-9414-0> Acesso em: 8 ago. 2018.

LEMPERLE, G. *et al.* Migration studies and histology of injectable microspheres of different sizes in mice. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 113, n. 5, p. 1380-1390, 2004.

Disponível em:

https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2004/04150/Migration_Studies_and_Histology_of_Injectable.9.aspx. Acesso em: 8 ago. 2018.

LEMPERLE, G. *et al.* PMMA-microspheres (Artecoll) for long-lasting correction of wrinkles: refinements and statistical results. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 22, n. 5, p. 356-365, 1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9767703>. Acesso em: 3 maio 2018.

LEMPERLE, G. *et al.* PMMA microspheres for intradermal implantation - Part I. Animal research. **Annals of Plastic Surgery**, v. 26, n. 1, p.57-63, 1991. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Gottfried_Lemperle4/publication/284423198_Lemperle-Ott_PMMA_1991/links/5652f24008ae1ef929759f02/Lemperle-Ott-PMMA-1991.pdf. Acesso em: 2 jun. 2018.

LEMPERLE, G.; MORHENN V.; CHARRIER, U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 27, n. 5, p. 354-66, 2003. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-003-3022-1>. Acesso em: 6 ago. 2018.

LEMPERLE, G.; RULLAN, P. P, GAUTHIER-HAZANN, N. Avoiding and treating dermal filler complications. **Plast. Reconstr. Surg.**, v. 118, n. 3S, p. 92S-107S, 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16936549>. Acesso em: 3 maio 2018.

LEONARDI, G. R. **Cosmetologia Aplicada**. 2ª ed. São Paulo: Editora Medfarma, 2008.

LIMONGI, R. M. *et al.* Complications and management of polymethylmethacrylate (PMMA) injections to the midface. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 36, n. 2, p. 132-135, 2015. Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/article/36/2/132/2589288>. Acesso em: 8 jun. 2018.

LEMPERLE, Gottfried *et al.* ArteFill® permanent injectable for soft tissue augmentation: II. Indications and applications. **Aesthetic plastic surgery**, v. 34, n. 3, p. 273-286, 2010.

LIU, L. *et al.* Enhanced hyaluronic acid production of Streptococcus zooepidemicus by an intermittent alkaline-stress strategy. **Letters in Applied Microbiology**, v. 46, n. 3, p. 383-388, 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1472-765X.2008.02325.x>. Acesso em: 1 mar. 2018.

LODA, G. *et al.* Tratamento cirúrgico seriado de múltiplos granulomas por PMMA. **Surgical Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 4, p. 366-369, 2016. Disponível em: <https://www.redalyc.org/html/2655/265549460016/>. Acesso em: 8 ago. 2018.

MAIO, M. **Tratado de Medicina Estética**. 2ª ed. São Paulo: Ed. Roca, 2017.

MAIO, M.; OLIVEIRA, L. G. L. Complicações nos procedimentos de inclusão. In: MAIO, Maurício de (ed.). **Tratado de Medicina Estética**. 2ª ed. São Paulo: Ed. Roca, 2017. p. 1064-1068.

MALEKI, K. A.; KJØNIKSEN, A.; NYSTROMN, B. Characterization of the Chemical degradation of hyaluronic acid during chemical gelation in the presence of different cross-linker agents. **Carbohydrate Research**, v. 342, n. 18, p. 2776-2792, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0008621507003825>. Acesso em: 4 ago. 2018.

MCNAUGHT, A. D.; WILKINSON, A. D. Compendium of Chemical Terminology, 2ª ed. **The Gold Book**. , Oxford: Blackwell Science, 1997. Disponível em: <http://www.old.iupac.org/publications/books/author/mcnaught.html>. Acesso em: 2 jul. 2018.

MENDONÇA, R. J.; COUTINHO-NETTO, J. Aspectos celulares da cicatrização. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 3, p. 257-262, 2009.

MENEZES, F. C. **Estudo da reação tecidual à administração intraperitoneal de polimetilmetacrilato (PMMA) em ratos da linhagem Wistar**. 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, 2009.

MONTEIRO, E. O. Abordagens antigas e atuais: sulco nasolabial, linhas de marionete e rugas periorais. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 70, p. 3-15, out. 2013.

MONTEIRO, E. O.; PARADA, M, O. Brasil. Preenchimentos faciais – parte um. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 67, jul. 2010.

MORRIS, C. L.; STINNETT, S. S.; WOODWARD, J. A. Patient-preferred sites of Restylane injection in periocular and facial soft-tissue augmentation. **Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.**, v. 24, n. 2, p. 117-121, 2008. Disponível em: https://journals.lww.com/op-rs/Abstract/2008/03000/Patient_PREFERRED_Sites_of_Restylane_Injection_in.8.aspx. Acesso em: 2 ago. 2018.

MOTA, M. Paula; FIGUEIREDO, Pedro A.; DUARTE, José A. Teorias biológicas do envelhecimento. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, v. 4, n. 1, p. 81-110, 2004. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Jose_Duarte3/publication/268354890_Teorias_biologicas_do_envelhecimento/links/54b7d0c40cf2c27adc47290e/Teorias-biologicas-do-envelhecimento.pdf. Acesso em: 11 jul. 2018.

NAYLOR, E. C.; Watson, R. E.; Sherratt, M. J. Molecular aspects of skin ageing. **Maturitas**, v. 69, n.3, p. 249-256, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512211001496>. Acesso em: 13 jul. 2018.

NELIGAN, P. C. *et al.* **Cirurgia Plástica Estética**. 3. ed. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, v. 2, 2015.

NELSON, D. L; COX, M. M. Lehninger. **Princípios de Bioquímica**. 4ª ed. São Paulo: Ed. Sarvier, 2006.

NISHI, C.; NAKAJIMA, N.; IKADA, Y. In vitro evaluation of cytotoxicity of diepoxycompounds used for biomaterial modification. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 29, n. 7, p. 82-834, 1995. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbm.820290707>. Acesso em: 13 jul. 2018.

ODO, L. M. Preenchedores. In: LUPI, O.; BELO, J.; CUNHA, P. R. **Rotinas de Diagnóstico e Tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2013, p. 385- 391.

OGRODOWSKI, C. S. **Produção de ácido hialurônico por Streptococcus: estudo de fermentação e caracterização do produto**. 2006. 121 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2006.

OLIVEIRA, A. Z. M. **Desenvolvimento de formulações cosméticas com ácido hialurônico**. 2009. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Farmacêutica). Faculdade de Farmácia. Universidade do Porto, Porto, Portugal, 2009.

OTUKI, M. F. Tese (doutorado). **Atividade antiinflamatória tópica de extratos e triterpenos isolados da Protium kleinii**. 2005. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, p.3- 4, 2005.

PARADA, M. B. *et al.* Manejo de complicações de preenchedores dérmicos. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 4, p. 342-351, 2016. Disponível em: <https://www.redalyc.org/html/2655/265549460019/>. Acesso em: 1 mar. 2018.

PASCHOAL, V.; NAVES, A. Nutrição Funcional. **Revista Nutrição, Saúde e Performance**. v. 9, p. 18-22, 2001. Disponível em: <http://siaibib01.univali.br/pdf/Tatiane%20Agostini.pdf>. Acesso em 8 set. 2018.

PRESTWICH, G. D. Biomaterials from chemically-modified. **Glycoforum**, 2001. Disponível em: <<http://www.glycoforum.gr.jp/science/hyaluronan/HA18/HA18E.html>>. Acesso em: maio de 2018.

PUIZINA-IVIC, N. Skin aging. **Acta Dermatovenerologica Alpina Panonica et Adriatica**, v.17, p. 47-54, 2008. Disponível em: https://www.skinident.es/fileadmin/img/spanish-pictures/pdf/Skin_Aging.pdf. Acesso em: 1 mar. 2018.

ROBINSON, J. K. *et al.* **Cirurgia da pele: procedimentos em dermatologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2016.

ROSA, C. S. **Estudo do ácido hialurônico proveniente da crista de frango: extração, purificação, caracterização e atividade antioxidante**. 2008. 106 f. Tese (Doutorado em Ciência dos Alimentos) – Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

RUBIN, M. G. **Manual de peeling químico superficial e de media profundidade**. Rio de Janeiro: Affonso e Reichmann Editores associados, 1998.

RUIVO, A. P. **Envelhecimento Cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação.** 2014. Dissertação (Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas). Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

RUIZ, R.O. **Preenchimento dérmico facial com produto à base de ácido hialurônico – metodologia para ensino médico.** 2013. 76 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Sorocaba, São Paulo, 2013.

SADICK, N. *et al.* Preenchedores cutâneos. *In*: DRAELOS, Z. D. **Dermatologia Cosmética.** São Paulo: Ed. Santos, 2012. p. 361-372.

SADICK, N. S. **Augmentation fillers. 1. Ed.** Nova Iorque: Ed. Cambridge University Press, 2010.

SIMÕES, S. I. **Veiculação Transdérmica de Fármacos: I. A pele humana. II. Libertação Transdérmica.** Lisboa: Moreira Jr. Editora, 2004.

SOARES, F. M. G.; COSTA, I. M. C. Lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS: do advento aos conhecimentos atuais. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 5, p. 843-64, 2011. Nova Iorque. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962011000500001&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 2 mar. 2018.

SOUSA, T. H. S. **Projeto conceitual de implante bioativo com gradiente de estrutura funcional em poli (metacrilato de metila) e hidroxiapatita. Análises: in vitro e in vivo.** Tese (Doutorado em Engenharia Mecânica). 2009. Escola de Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo, São Carlos, 2009.

SOUZA, D. M. *et al.* Hiperpigmentação periorbital. **Revista Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 03, n. 3, p. 233-239, 2011.

SOUZA, V. F. **Preparação e Caracterização de Micro e Nanopartículas de Ácido Hialurônico com Encapsulação do Extrato Bruto Vegetal da Arrabidaea chica (Humb. & Bonpl.) Verlot para Aplicações Farmacêuticas e Cosméticas.** 2012. Tese (Doutorado em Engenharia Química, na área de concentração de Processos Biotecnológicos). Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA PLÁSTICA - REGIONAL SÃO PAULO. 17 mil casos de complicações por ano após utilização de PMMA. 7 nov. 2016. Disponível em: <http://www.sbcsp-sp.org.br/na-midia/17-mil-casos-de-complicacoes-por-ano-apos-utilizacao-de-pmma/>. Acesso em: junho de 2018.

SUNDARAM, H. *et al.* Global aesthetics consensus: hyaluronic acid fillers and botulinum toxin type A- recommendations for combined treatment and optimizing outcomes in diverse patient populations. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 137, n. 5, p. 1410- 23, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5242215/>. Acesso em: 2 mar. 2018.

TAMARKIN, D. **Uso da Iontoforese para Aumento da Permeação de Cosméticos. *Cosmetics & Toiletries***, v. 119, n. 3, p. 63-74, 2004. Disponível em: <https://www.tib.eu/en/search/id/olc%3A1659974658/Using-Iontophoresis-to-Enhance-Cosmetics-Delivery/>. Acesso em: 20 jun. 2018.

TERRIN, M. M. **Efeito da concentração de argila nas propriedades termomecânicas de uma resina dentária modelo**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências, nas áreas de Química analítica e inorgânica). Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, São Carlos, 2013.

TODOROVIC, Z. S. *et al.* Cross-linked macroporous polymers and copolymers, their synthesis and characterization. ***Advanced technologies***, v. 1, n. 2, p. 11-19, 2012. Disponível em: <http://www.tf.ni.ac.rs/casopis-arhiva/sveska2/c22.pdf> Acesso em: 2 mar. 2018.

TOMIHATA, K.; IKADA, Y. Crosslinking of hyaluronic acid with water-soluble carbodiimide. ***Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials and The Japanese Society for Biomaterials***, v. 37, n. 2, p. 243-251, 1997. Disponível em: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199711\)37:2%3C243::AID-JBM14%3E3.0.CO;2-F](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1097-4636(199711)37:2%3C243::AID-JBM14%3E3.0.CO;2-F). Acesso em: 30 ago. 2018

TRAN, C. *et al.* In vivo bio-integration of three hyaluronic acid fillers in human skin: a histological study. ***Dermatology***, v. 228, n. 1, p. 47-54, 2014. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/354384>. Acesso em: 21 mar. 2018.

VAN DYKE, Suzan *et al.* Severe acute local reactions to a hyaluronic acid-derived dermal filler. ***The Journal of clinical and aesthetic dermatology***, v. 3, n. 5, p. 32, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2922715/>. Acesso em: 2 maio 2018.

VARGAS, A. *et al.* Complicações tardias dos preenchimentos permanentes. ***Revista Brasileira de Cirurgia Plástica***, v. 24, n. 1, p. 71-81, 2001. Disponível em: <http://www.rbcp.org.br/details/447/pt-BR>. Acesso em: 25 mar. 2018.

VARGAS, K. F. *et al.* Use of polymethylmethacrylate as permanent filling agent in the jaw, mouth and face regions – implications for dental practice. The Gerodontology Society and John Wiley & Sons A/S, ***Gerodontology***, v. 29, p.16-22, 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1741-2358.2011.00479.x> Acesso em: 18 maio 2018.

VERDIER-SÉVRAIN, Sylvie; BONTÉ, Frédéric. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. ***Journal of cosmetic dermatology***, v. 6, n. 2, p. 75-82, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1473-2165.2007.00300.x>. Acesso em: 30 mar. 2018.

VIEIRA, A. *et al.* Polimetilmetacrilato. ***Revista Educação e Tecnologia***, 2006. Disponível em: http://www.faacz.com.br/revistaeletronica/links/edicoes/2006_02/edutec_aquila_polimeti_lmetacrilato_2006_2.pdf. Acesso em: Junho de 2018.

YAMAGUCHI, C. Substâncias não biodegradáveis. In: MAIO, Maurício de (ed.). ***Tratado de Medicina Estética***. 2. ed. São Paulo: Ed. Roca, 2017. p. 1021-1033.

ZOUBOULIS, C. C.; BORNSTEIN, S. R. Haut und Hormone: Aktuelles aus der Dermato-Endokrinologie. **DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift**, v. 138, n. 31/32, p. 1561-1563, 2013. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0033-1343297>. Acesso em: 12 jul. 2018.

ZOUBOULIS, C. C. *et al.* Sexual hormones in human skin. **Hormone and Metabolic Research**. v. 39, n. 2, p. 85-95, 2007. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2007-961807>. Acesso em: 11 jul. 2018