

EFEITO DO ÁCIDO HIALURÔNICO NO TRATAMENTO ANTIENVELHECIMENTO EM MULHERES UMA REVISÃO

Effect of hyaluronic acid in anti-aging treatment in women a review

Efecto del ácido hialurónico en el tratamiento antiedad en mujeres una revisión

Mateus Domingues de Barros¹, Thabata Amaral Rafael de Oliveira¹.

RESUMO

Objetivo: O presente trabalho tem por objetivo investigar o efeito do ácido hialurônico injetável no tratamento anti-idade em mulheres, relatado sua síntese, mecanismo de ação e seus principais benefícios. **Métodos:** O estudo contou com artigos encontrados nas principais bases de dados eletrônicos como Google acadêmico, Lilacs, Bireme e Springerlink, nos últimos 5 anos, utilizando descritores na língua inglesa e portuguesa com ênfase em pesquisas de caráter experimental em mulheres. **Resultados/Revisão Bibliográfica:** O AH é uma das principais ferramentas não cirúrgicas com fácil aplicação e remoção, apresentando como características principais sua alta capacidade de hidratação, volumização e biocompatibilidade à pele, por já ser um composto sintetizado no organismo. **Conclusão:** É possível observar que o uso do AH demonstrou segurança e ótimos níveis de eficácia evidenciando a popularidade de seu uso na prática clínica.

Palavras-chave: CD44, Glicosaminoglicanos, Hialuronan, Preenchimento dérmico.

ABSTRACT

Objective: The present work aims to investigate the effect of injectable hyaluronic acid in anti-aging treatment in women, reporting its synthesis, mechanism of action and its main benefits. **Methods:** The study included articles found in the main electronic databases such as Google academic, Lilacs, Bireme and Springerlink, in the last 5 years, using descriptors in English and Portuguese with emphasis on research of an experimental nature in women. **Results/Bibliographic Review:** HA is one of the main non-surgical tools with easy application and removal, presenting as its main characteristics its high capacity for hydration, volumization and biocompatibility with the skin, as it is already a compound synthesized in the body. **Conclusion:** It is possible to observe that the use of HA demonstrated safety and excellent levels of efficacy, evidencing the popularity of its use in clinical practice.

Keywords: CD44, Glycosaminoglycans, Hyaluronan, Dermal filler.

¹Universidade Federal de Pernambuco - UFPE. E-mail: mateusdb1@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: El presente trabajo tiene como objetivo investigar el efecto del ácido hialurónico inyectable en el tratamiento antienvjecimiento en mujeres, reportando su síntesis, mecanismo de acción y sus principales beneficios. **Métodos:** El estudio incluyó artículos encontrados en las principales bases de datos electrónicas como Google academic, Lilacs, Bireme y Springerlink, en los últimos 5 años, utilizando descriptores en inglés y portugués con énfasis en investigaciones de carácter experimental en mujeres. **Resultados/Revisión Bibliográfica:** El HA es una de las principales herramientas no quirúrgicas de fácil aplicación y remoción, presentando como principales características su alta capacidad de hidratación, voluminización y biocompatibilidad con la piel, al ser ya un compuesto sintetizado en el cuerpo. **Conclusión:** Es posible observar que el uso de HA demostró seguridad y excelentes niveles de eficacia, evidenciando la popularidad de su uso en la práctica clínica.

Palabras clave: CD44, Glicosaminoglicanos, Hialuronano, Relleno dérmico.

INTRODUÇÃO

A pele realiza importantes funções fisiológicas de proteção garantindo o bem-estar de todo o corpo, podendo ser influenciada por alterações hormonais (diminuição de estrogênio e progesterona) decorrente do avanço da idade e aos cuidados individuais para sua manutenção. Acredita-se que também tem um papel importante na questão social e psicológica associadas a realizações de tarefas, garantindo o bem estar físico e psicológico¹. É composta por camadas, oferecendo proteção ao organismo contra vários tipos de fatores externos que possam atingi-la, como a exemplo de microrganismos. Esta barreira biológica é composta de três fases sobrepostas: a epiderme, a derme e a tela subcutânea ².

O envelhecimento cutâneo é um processo fisiológico complexo e permanente, influenciado por alterações produzidas por fatores intrínsecos e extrínsecos, que diminui progressivamente a capacidade de homeostase do organismo como o desequilíbrio hormonal que ocorre especialmente em mulheres e a alimentação como agentes intrínsecos e dentre os extrínsecos de maneira principal a partir da radiação UV a capacidade de expressar rugas grosseiras, despigmentação e flacidez. É evidente que a derme e epiderme tendem a declinar quantitativa e qualitativamente com a idade por meio da redução progressiva da atividade mitocondrial e da degradação e diminuição do colágeno da matriz celular³. Este processo, chamado de envelhecimento, provoca diminuição das funções do tecido conjuntivo ocasionando desidratação da pele e aparecimento de linhas de expressão. Outro grande fator associado ao envelhecimento são os radicais livres que terminam sendo ainda mais impulsionados diante a exposição a UVs, visto ser um agente pró-inflamatório constante apesar de essencial a vida, visto sua colaboração na cascata de vitamina D⁴.

O ácido hialurônico é formulado em vários cosméticos como cremes faciais, loções leitosas, protetores labiais e packs facial, principalmente devido à sua excelente propriedade de retenção de água e atuação como lubrificante interno ⁵. Acredita-se que em cosméticos se cria uma película protetora sobre a superfície da pele retendo umidade de modo que melhore o frescor da pele. É composto por uma cadeia linear de moléculas alternadas, que são ligadas entre si por ligações glicosídicas. O tratamento com aplicação de ácido hialurônico é seguro e eficaz de maneira tópica, entretanto de forma injetável necessita de cuidados diante a camada de aplicação para a entrega de sua propriedade preenchedora, qualidade da substância e capacitação do profissional. Por ser uma substância natural da pele, o preenchimento com ácido hialurônico dispensa testes de alergia, bem como, proporciona um rejuvenescimento harmônico e pode ser combinado com outras técnicas para obter um resultado ainda mais eficaz e desejado. O uso do ácido hialurônico vem sendo uma forte tendência como anti-aging e está sendo amplamente utilizado dentre os mais reconhecidos cirurgões plásticos e dermatologistas do Brasil ⁶.

METODOLOGIA

Este trabalho consiste de uma revisão bibliográfica integrativa partindo de um estudo descritivo transversal, tendo como objetivo investigar o efeito do ácido hialurônico no tratamento antienvhecimento em mulheres, relatando seu mecanismo de ação e principais benefícios. Foram pesquisados artigos nas principais bases de dados eletrônicos como Scielo, BVS, Springerlink, Lilacs, Google Acadêmico e PubMed com publicações nos últimos 5 anos. Na obtenção dos artigos, foram utilizados os descritores na língua portuguesa e inglesa, sendo eles: CD44 (CD44), hialurano (hialuran), glicosaminoglicanos (glycosaminoglycans), preenchimento dérmico (dermal filler) e ácido hialurônico (hyaluronic acid) obtendo-se um total de 455 mil resultados, destes apenas 30 abordaram conceitos de interesse, a partir de métodos de exclusão como: a ausência de descrição do mecanismo de ação do ácido hialurônico, coesão nos resultados e publicações nos últimos 5 anos, obtendo-se 23 a serem considerados, sendo destes 3 trabalhos mais antigos, mas incluídos por se tratar de dados ainda não atualizados em pesquisas recentes perante ação sistêmica e 4 experimentais objetivando a análise em mulheres de forma significativa.

DESENVOLVIMENTO

PROCESSO DE ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

A pele é o maior órgão do corpo humano, formado por três camadas justapostas sendo elas a epiderme, derme e hipoderme. Todas agindo de maneira sinérgica para proteger estruturas internas contra agentes do meio externo como microrganismos e raios ultra-violeta (UV). É no processo de envelhecimento da pele que torna-se possível destacar alterações macroscópicas como pigmentações e desidratação, observando-se mudanças em todas as camadas, sendo elas a diminuição na junção dermo epidérmica, diminuição de melanócitos, na formação de células basais e de langerhans na epiderme, diminuição da espessura, menos fibras elásticas, pouca vascularização e menos colágeno na derme como descrito na *Figura 1* e nos anexos a diminuição de glândulas sudoríparas e melanócitos no bulbo capilar ^{2 3}

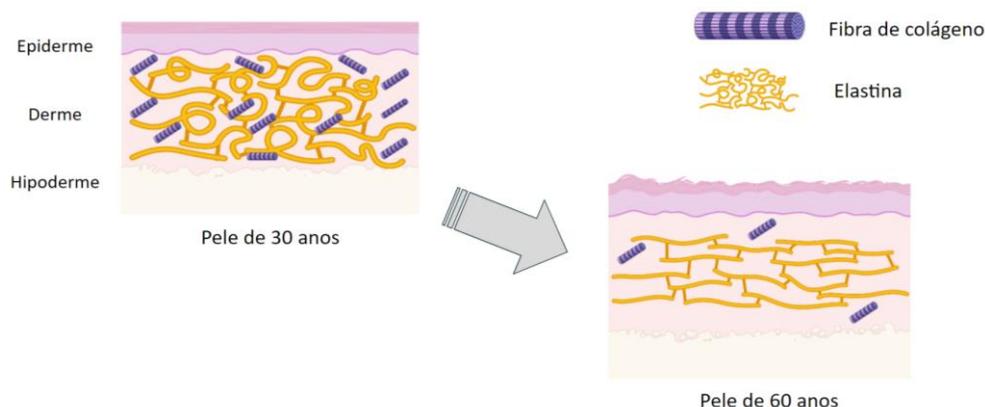


Figura 1. Principais diferenças estruturais entre pele jovem e madura

É possível observar que o envelhecimento pode advir de dois mecanismos principais sendo ele o cronológico pela atrofia muscular e o fotoenvelhecimento que gera aspecto de ressecamento e ríndes profundas, gerando um colágeno mais rígido e perda de moléculas de água dificultando a difusão de nutrientes⁴. A expressão da idade corporal pode ser ainda mais agressiva de acordo com os fatores genéticos, agressão ambiental e hormonais, a exemplo de mulheres que possuem maior teor de estrogênio e detêm grande alteração de acordo com o amadurecimento. No envelhecimento de mulheres no climatério (35-60 anos) há uma distensão da pele e diminuição da viscosidade e elasticidade o que termina sendo ainda mais

agravado com as espécies reativas de oxigênio (EROS) que atacam os fibroblastos, desnaturam a cadeia de DNA, afeta proteínas e lipídios, como também danifica a membrana celular².

Nesse processo de amadurecimento da pele muitas moléculas da matriz extracelular, este o ambiente responsável pelas reações celulares, vão sendo modificadas, impedindo a formação de estruturas organizadas compostas de glicosaminoglicanos, proteoglicanos, fatores de crescimento e proteínas estruturais como o colágeno desencadeando a perda de firmeza da pele e seu decaimento de acordo com a gravidade perfazendo quadros mais evidentes de flacidez^{7 8}.

No tratamento do envelhecimento torna-se necessário trabalhar a remodelação de estruturas ósseas, cartilaginosas e de perda da gordura subcutânea, sendo o preenchimento uma técnica de fácil manipulação para os profissionais e que caso bem executada trata a flacidez gerando bem estar físico e psicológico nos pacientes que aderem a esse tratamento³. Diversos produtos com ação preenchedora foram desenvolvidos para tratar o envelhecimento cutâneo, apesar de seus efeitos serem distintos e por alguns agir de maneira secundária como no caso de alguns bioestimuladores. Dentre eles podemos mencionar o polimetilmetacrilato (PMMA), ácido poli L-lático (PLLA), Hidroxiapatita de cálcio (CaHa), sendo das marcas Bellafil, Sculptra e Radiase respectivamente, que causam hematomas, inchaço e dor, apesar de apresentarem ótimos resultados tendem a causar danos severos se ocorrer erros de aplicação, existe também a aplicação de gordura autóloga com a retirada do tecido adiposo de regiões como abdômen ou coxa para injeção, sendo esta mais invasiva por vários pontos de punção e o que é mais aderido comercialmente o ácido hialurônico que será o foco do presente trabalho⁹.

ÁCIDO HIALURÔNICO

O hialuronano conhecido como ácido hialurônico nome originado do termo hialóide (vítreo), é um glicosaminoglicano (GAG) formado pela união do N-acetil-D-glucosamina e Ácido D-glucurônico, com propriedades hidrofílicas podendo ser extraído de animais a partir do corpo vítreo ocular, cartilagens e crista de galo, como também pela fermentação de bactérias como a *Pasteurella multocida*, *Streptococcus equinus* e *Streptococcus zooepidemicus*⁵. Podendo também ser produzida por síntese quimio-enzimática facilitando a produção de oligossacarídeos marcados para medicamentos¹⁴. É onipresente em todos os vertebrados, sendo amplamente encontrada em tecidos embrionários, cordão umbilical e na matriz extracelular de tecidos conjuntivos moles em adultos, tendo por função a hidratação, regulação da homeostase, contração muscular, mensageiro celular e na cicatrização, sendo isolado pela primeira vez por Karl Meyer e Jonh Palmer em 1934¹⁰.

Possui como estrutura química C₁₄H₂₁NO₁₁, com participação de grupos de álcool e ácido carboxílico com um grupo funcional amida o que permite a sua modificação química⁵, em soluções aquosas formam estruturas terciárias com estabilidade, o que explica sua alta adesão à água tendo como capacidade reter até 100 vezes o seu peso molecular (1 x 10⁵ até 5 x 10⁵ daltons). Diferente de outros glicosaminoglicanos ela não liga-se covalentemente a um núcleo proteico específico e sim por variados tipos de agregados de proteoglicanos^{8 11 2}

Seu peso molecular está diretamente relacionado à afinidade do seu receptor e captação celular, onde os de alto peso (HMW-HA) inibidores do crescimento celular na angiogênese, mas que protege as articulações pelo seu fator lubrificante, enquanto o de baixo peso (LMW-HA) incentiva a angiogênese e possui capacidade antiinflamatória, devendo seu uso ir de acordo com o objetivo terapêutico^{10 9}. Por ser um glicosaminoglicano da matriz extracelular não sulfatado é sintetizado por fibroblastos e uma enzima ligada a membrana plasmática (ácido hialurônico sintetase), sendo influenciado por fatores como o transformador de crescimento B (TGF-B), derivado de plaquetas (DP), fator de crescimento, fator de fibroblastos e fator epidérmico^{2 9}.

O ácido hialurônico é sintetizado por três enzimas transmembrana sintetase, sendo elas: HAS 1 e HAS 2 maiores com tamanho de (2x10⁶ Da) e HAS 3 (1x10⁵-1x10⁶ Da), que compartilham uma sequência de genes com diferença nos cromossomos, que são levadas ao espaço extracelular junto ao alongamento de

cadeia polimérica ¹⁰. Para que ocorra sua incorporação torna-se necessário a ligação à seus receptores denominados hialaderinas, que quando intracelular afeta a ativação do fuso mitótico, tendo-se como alguns exemplos do Hialuronano e de seus receptores transmembrana, o HARE, que modula a depuração de glicosaminoglicanos e o CD44 que desencadeia a cascata de sinalização para motilidade celular, formação de corneócitos e regula a síntese lipídica o que influencia a homeostase das barreiras de permeabilidade e diferenciação de queratinócitos.¹² Esse receptor pode ser detectado por anticorpos monoclonais como leucócitos, fibroblastos e células epiteliais, localizando-se em células de proliferação ². É observado que o receptor CD44 está também localizado na superfície dos leucócitos bem como no revestimento endotelial dos vasos sanguíneos, podendo o ácido hialurônico ter um efeito oposto nos leucócitos retardando-os através do impedimento da adesão de neutrófilos aos vasos ¹².

O receptor CD44 apresenta 10 éxons variantes sendo formado por 248 aminoácidos promovendo a forma dos corneócitos se ligando independente do peso ¹⁵. Ela também age pela regulação da síntese de secreção lipídica formando membranas lamelares extracelulares enriquecidas com lipídios do estrato córneo que são responsáveis pelo trânsito de água e eletrólitos ²⁴. É possível destacar também o receptor RHAMM que também medeia a migração com proteínas esqueléticas principalmente de reparação, localizadas na superfície celular e ativa várias proteínas quinase regulando a transdução de movimento celular também agem a favor do ácido hialurônico ¹⁴. A RHAMM também sinaliza complexos de proteínas quinase a adesão focal, sendo encontrado em mitocôndria. Os receptores CD-118, LYVE-1 e TIRS também agem com o hialurano, sendo responsáveis também pela eliminação de glicanos da circulação e na resposta imune inata, sendo o LYVE-1 expresso nos vasos linfáticos ^{15 11}.

É possível notar o pouco tempo de meia vida deste composto para uso clínico geralmente de 2-4 dias pois se degrada facilmente pela cisão de ligações glicosídicas e espécies reativas de oxigênio ^{16 15}, necessitando então do processo denominado reticulação, gerando estabilidade a partir de substâncias geradoras de ligações intermoleculares. Os produtos comerciais encontrados são definidos como monofásicos geralmente usado em cremes tópicos como hidratante de pouca permeação, usado junto a outros ativos como o ácido ascórbico e colágeno e os reticulados que são poli densificados bifásicos usados no preenchimento dérmico podendo durar uma média de 8 meses ⁴

O uso de reticuladores buscam de maneira geral reunir as cadeias de ácido hialurônico, fornecer alto rendimento em meio aquoso, boa solubilidade (evitar vestígios de solventes orgânicos), melhora nas características viscoelásticas e baixa toxicidade onde são usados poucos grupos funcionais eletrofílicos para não impedir o seu catabolismo de forma completa. Dentre os que já foram reportados na literatura é possível destacar o éter diglicidílico 1,4-butanodiol, restylane e o diepoxibutano^{15 16}. É possível ver o alongamento do ácido hialurônico pela adição de ácido glucurônico e grupos N-acetil-D-glucosamina ou açúcar de crescimento, sendo já alguns produtos comerciais a Bionect e Monovisc ²⁴. Diante as variadas vias de entrega do hialuronano baseando-se no receptor e sua propriedade bioadesiva podemos destacar o hidrogel, nanoemulsão, microemulsão, pró-droga, lipossoma e hialurossoma ^{7 13}.

De maneira tópica o AH pode agir em conjunto a outros ativos para aumentar seus efeitos a exemplo de sua mistura ao ferro que combate infecções microbianas, e o hidrogel de alginato de sódio que aumenta a ancoragem dos queratinócitos¹. Na sua aplicação como hidratante o AH leva à formação de corneócitos inchados, criando rupturas interconectadas causando alterações microestruturais na automontagem lipídica e facilitando a permeação na pele e outros ativos ¹³. O ácido hialurônico de forma injetável como descrito na *Figura 2*, pode ser aplicado por diferentes técnicas como a retroinjeção linear, punctura e antero injeção sendo o diâmetro de acordo com a finalidade do tratamento, tendo como exemplo as rugas na orbitária lateral que deve ser aplicado perpendicularmente em 45° e injetado profundamente a 0,5 cm com discreta retroinjeção, sulco nasogeniano que deve ser retroinjetado por cânula e labial aplicado nas linhas médio pupilares com o arco do cupido com filtro bem aparente ^{16 17}

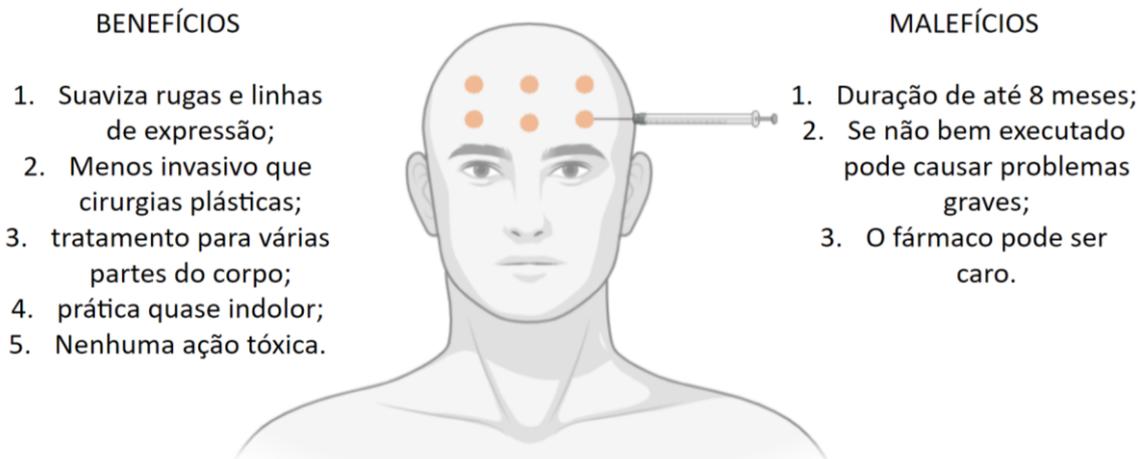


Figura 2. Método de aplicação injetável do ácido hialurônico no terço superior da face e seus pontos positivos e negativos.

A hialuronidase são uma classe enzimática responsável pela degradação do ácido hialurônico advindas do tecido somático, sendo divididas em HYAL-1, HYAL-2, HYAL-3, HYAL-4 PH-20, HYALP-1, onde internalizam o ácido hialurônico em vesículas onde as moléculas são clivadas em pequenos fragmentos de 20 kDA, onde são digeridas e formados os tetrassacarídeos¹. Para sua degradação é possível destacar também o receptor LYVE 1 que remove o ácido hialurônico por via linfática¹⁰. O ácido hialurônico também pode ser degradado por superóxido, óxido nítrico, peroxinitrito, espécies reativas de oxigênio (EROS) e dentro das células pelos lisossomos¹⁵.

EFEITO ANTIENVELHECIMENTO DO ÁCIDO HIALURÔNICO

É possível observar que o processo de envelhecimento traz uma redução quantitativa e qualitativa na pele gerando a diminuição da atividade mitocondrial e principalmente de colágeno⁴. Diante disso com o desenvolvimento do ácido hialurônico sintético para uso clínico desde 1989 por Endre Balazr com boa compatibilidade e ausência de efeito com imunogenicidade, foi então empregado para o rejuvenescimento na região periocular, malar, nasogeniana, terço superior, contorno labial, linha de marionete, remodelação, cicatrizes e definição de mandíbula¹².

O uso do AH no preenchimento profundo a exemplo do terço médio, fossa temporal e mandibular possuem uma alta elasticidade para manter a forma mesmo quando submetidas a força de cisalhamento e gravidade o que é ainda mais evidente em peles envelhecidas, devendo-se submeter coesividade para um efeito "lifting", sendo a reologia e pontos de aplicação adaptados de acordo com a anatomia, um exemplo são as áreas "repuxadas" como o queixo que caso não tenha coesão o preenchedor se espalhará e terá pouca longevidade¹⁶.

O uso dos preenchimentos é altamente usual ao redor do mundo, tendo-se algumas pesquisas descrevendo seus efeitos e modos de distribuição. É destacado que no uso de ácido hialurônico em uma pesquisa experimental com 53 indivíduos adultos em locais parados na pele subjacente e nádegas para pouca exposição à radiação ultravioleta foi possível demonstrar a formação de bolsas fibrilares de colágeno tipo 1 fragmentadas e organizadas preenchendo espaços de força mecânica na quarta semana pós aplicação, mantendo-se a homeostase⁷

Em 57 mulheres Polonesas de 35-55 anos na pré e pós menopausa com quadros variados de flacidez e perda de tonicidade da pele, em um estudo experimental usando o ácido hialurônico não estabilizado por animais (NASHA) o RESTILANE, aplicado com lidocaína e com gel estéril adicionando o hialurano gerado por *Streptococcus reticulado* com BDDE suspenso em solução salina, foi-se aplicado na região do terço

superior da face 0,1 mL em 10 linhas tendo-se no total 1 mL e na região do próximo ao músculo bucinador 0,2 mL em 5 linhas com 1 mL no total gerando efeito satisfatório por meio de questionários de acompanhamento “My skin” e satisfação do paciente “Likert”, com melhora significativa no grupo mais maduro em comparação às mais jovens, sendo destacado por muito o estado do corpo inicial ¹.

No tratamento para rejuvenescimento de 30 mulheres, os autores as separaram em 2 grupos o primeiro composto de 25-35 anos e o segundo grupo com 41-65, onde foi observado o uso de ácido hialurônico na região perioral utilizando análise por estereofotogrametria onde se aponta com precisão o estiramento e compressão da musculatura relacionando a tensão dinâmica, foi aplicado 2 mL de AH no sulco nasolabial e 1 mL na linha de marionete com retoque após 15 dias, sendo a injeção feita na derme média e profunda com punção serial ou linear com anestesia local, sendo evidente após a obtenção dos resultados que a melhora foi mais expressiva nas mulheres maduras ¹⁷. Em um estudo para avaliação da elasticidade por efeito na aplicação subcutânea em 70 mulheres japonesas, divididas entre o grupo jovem (30-36) e grupo maduro (até os 50 anos), houve a melhora significativa no grupo secundário visto a pouca presença de mudança pós tratamentos no grupo primário ²⁰.

É destacado que o efeito se deu de maneira mais significativa analisando a histologia das pacientes, onde que no estudo de Scarano e colaboradores (2021), houve a presença significativa de fibroblastos nos grupos de estudo feminino onde fez uma comparação entre as 20 mulheres de 45 anos e 35 mulheres de 60 anos, sendo significativo em ambos os grupos. Muitas destas características que são resultado de uma boa aplicação se dão ao estudo das propriedades reológicas dos compostos geradores do ácido hialurônico e da força de ejeção com diâmetro adequado que garante a segurança e evita efeitos secundários indesejáveis ²⁰ ²¹.

Tabela 1 - Principais artigos experimentais citados com uso de ácido hialurônico injetável para tratamento anti-envelhecimento em mulheres.

Autores	Área anatômica	Número de voluntários	Marca comercial do fármaco	Resultados
Percec et al., 2020	Sulcos nasolabiais	30 mulheres	Restylane	Melhora na tensão dinâmica de maneira significativa
Ezure et al., 2010	Tecido adiposo subcutâneo	70 mulheres	Não descrito	Melhora na elasticidade
Mateckar et al., 2020	Terço superior e proximidade a músculo bucinador	57 mulheres	Restylane	Efeito significativo em mulheres maduras
Scarano et al., 2021	Face	55 mulheres	Não especificado	Alta produção de Fibroblastos

Fonte: Os autores (2023)

Após o uso do ácido hialurônico que pode ter uma duração de 3-12 meses na camada interna da pele, um estudo foi feito com uso de 14 pacientes durante 16 meses após tratamento clínico de preenchimento, onde utilizando métodos de imagem foi avaliada a posição do reticulado para saber quanto a sua permanência na pele e sua atividade, para isso 3 equipamentos de ressonância magnética transversal para identificar sua localização no tecido que em contraste é mais claro que o tecido adiposo, diferente do ultrassom convencional que possui menor resolução de acordo com a profundidade, dependendo muito do

manejo do operador, sendo melhor para nódulos focais aparentes, conseguiu-se então destacar a presença de AH limitada ao ponto de aplicação, tendo-se resquícios de aplicações anteriores, identificando inverdades por vezes na fala de muitos voluntários para participar do projeto^{21 22}.

É visto que na procura da suavização da idade a alta adesão ao preenchimento se dá por ser um método menos invasivo que cirurgias plásticas, entretanto deve apenas ser executada por profissionais de alta competência e qualificação como os biomédicos, farmacêuticos, enfermeiros e odontólogos estetas que procurarão promover a distribuição do composto e sua dosagem de acordo com a individualidade de cada paciente, utilizando cânulas e agulhas com delimitação da área marcada, tendo conhecimento anatômico, noção da profundidade e das deficiências volumétricas faciais, assim como as propriedades do produto e orientando adequadamente quanto a sangramentos e eritema¹⁹. Dentre seus relatos de efeito secundário como necrose é possível notar advir do erro na aplicação de planos incorretos que causam uma reação inflamatória transitória que pode estender-se para ausência de oxigenação tecidual, estando também o tipo de composto aplicado relacionado a extensão de uma lesão que pode ser localizada, ou mesmo sistêmica^{12, 22 23}.

CONCLUSÃO

É evidente o crescimento dos procedimentos estéticos com preenchedores, principalmente pelo uso de ácido hialurônico por se tratar de um composto de fácil manipulação clínica e poucos efeitos adversos possuindo grande acervo literário, o que aumenta sua confiança por parte dos profissionais na área estética. Dentre os resultados mais evidentes em mulheres nas pesquisas mais recentes é possível destacar sua ação direta nos fibroblastos incentivando a produção de colágeno tipo 1, gerando melhora significativa no tônus muscular e na flacidez causada pelo processo de envelhecimento cutâneo principalmente em mulheres maduras (>35 anos). Isso por fim colabora na melhora da auto-estima das pacientes sendo um dos critérios preconizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) no bem estar físico e psicológico como meio de definição da saúde integralizada.

REFERÊNCIAS

1. Matecka M, Lelonkieicz M, Pieczynska A, Pawlacyzk, M. Subjective Evaluation of the Results of Injectable Hyaluronic Acid Fillers for the Face. **Clinical Interventions in Aging**, 2020;15 39–45.
2. Garbugio AF, Ferrari, GF. Os Benefícios Do Ácido Hialurônico No Envelhecimento Facial, **UNINGÁ Review**, 2010; 4(2): 25-36.
3. Rodrigues SS, Brum HCC. Utilização do ácido hialurônico injetável para o rejuvenescimento facial: benefícios e propriedades. **Research, Society and Development** ,2022; 11, 312111436390.
4. Dantas SFIM, Lopes, FP, Pinto ISVN, Lira MR. As Eficácias A Curto E Longo Prazo Do Preenchimento Com Ácido Hialurônico No Rejuvenescimento Facial. **SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO**, 2019; 5 (1):
5. Zhu J, Tang X, Jia Y, Ho C, Huang Q. Applications and delivery mechanisms of hyaluronic acid used for topical/transdermal delivery – A review. **International Journal of Pharmaceutics** **578** (2020) 119127,
6. Maia IEF, Salvi JO. O Uso Do Ácido Hialurônico Na Harmonização Facial: Uma Breve Revisão. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, 2018; 23(2):135-139.
7. Cui Y, Wang F, Voorhees J, Fisher G. Rejuvenation of Aged Human Skin by Injection of Cross-linked Hyaluronic Acid. **Science of aging**, 47 Number 1S-2,
8. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. **Dermato-Endocrinology**, 2012; 253–258.
9. Trinh LN, Gupta A. Non-Hyaluronic Acid Fillers for Midface Augmentation: A Systematic Review. **Facial Plastic Surgery**, 2021,
10. Vasvani S, Kulkarani P. Rawtani, D. Hyaluronic acid: A review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. **International Journal of Biological Macromolecules**, 151, (2020), 1012–1029.

11. Juncan AM, Moisé DG, Santini A, Morgovan C, Rus L, Vonica-Ticun AL, et al. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. **Molecules**, 2021, 26, 4429,
12. Abatangelo G, Vindigni G, Avruscio G, Pandis L, Brum P. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role. **Cells** 2020, 9, 1743;
13. Dovedytis M, Liu ZJ, Bartlett S. Hyaluronic acid and its biomedical applications: A review. **Engineered Regeneration 1** (2020) 102–113.
14. Vasconcelos SCB, Nacente FN, Souza CMD, Sobrinho HMR. O uso do ácido hialurônico no rejuvenescimento facial. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, V. 6, N. 14, 2020.
15. Scarano A, Sbarbati A, Amore R, Lorio EL, Ferraro G, Marchetti M, et al. The role of hyaluronic acid and amino acid against the aging of the human skin: A clinical and histological study. **J Cosmet Dermatol.**, 2021;20:2296–2304.
16. Faivre, J. Pigwe AI, Lelh J, Maffert P, Goekjian P, Bourdon F. Crosslinking hyaluronic acid soft-tissue fillers: current status and perspectives from an industrial point of view. **Expert Review Of Medical Devices**, 2021, vol. 18, no. 12, 1175–1187.
17. Bernardes IN, Coli BA, Machdo BA, Ozolins MG, Silvério BC, Vilela FR, et al. Preenchimento Com Ácido Hialurônico – Revisão De Literatura. **Revista Saúde em Foco**, 2018, pág. 603-612, nº 10.
18. Kappor KM, Saputra DI, Porter CE, Colucci L, Stone C, Anne EE, et al. Treating Aging Changes of Facial Anatomical Layers with Hyaluronic Acid Fillers. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, 2021;14 1105–1118.
19. Matecka M, Lelonkiewicz M, Pieczynská A, Pawlaczyk, M. Subjective Evaluation of the Results of Injectable Hyaluronic Acid Fillers for the Face. **Clinical Interventions in Aging**, 2020;15 39–45.
20. Percec I, Bertucci V, Solish N, Wagner T, Nogueira A, Mashburn J. An Objective, Quantitative, Dynamic Assessment of Hyaluronic Acid Fillers That Adapt to Facial Movement. **Plastic and Reconstructive Surgery**, 2020, p. 295-305.
21. Ezure T, Amano S. Influence of subcutaneous adipose tissue mass on dermal elasticity and sagging severity in lower cheek. **Skin Research and Technology**, 2010; 16: 332–338.
22. Lee Y, Min S, Lee W, Yang E-J. Comparison of hyaluronic acid filler ejection pressure with injection force for safe filler injection. **J Cosmet Dermatol**, 2021;20:1551–1556.
23. Mobin M. Hyaluronic Acid Filler Longevity and Localization: Magnetic Resonance Imaging Evidence. **Plastic and Reconstructive Surgery**, 2020,