Faculdade Sete Lagoas

Perla Cristine Montagnana Biazi Pisok

Ácido Hialurônico e Suas Intercorrências na Rinomodelação: Revisão de Literatura

Barueri

2021

Ácido Hialurônico e Suas Intercorrências na Rinomodelação: Revisão de Literatura

Monografia apresentada à Faculdade Sete Lagoas-Facsete, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientador: Dra. Cristiane Caram.

Barueri

2021

FACSETE
Faculdade Sete Lagoas
Recredenciamento Portaria MEC 278/2016 - D.O.U 19/04/2016

"ÁCIDO HIALURÔNICO E SUAS INTERCORRÊNCIAS NA RINOMODELAÇÃO: Revisão de Literatura**"**

Monografia apresentada ao curso de pós-graduação em Harmonização Orofacial da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial parta obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial.

Área de Concentração: Estética Orofacial

Orientador: Profa. Dra. Cristiane Caram

Aprovada em ___/___/___ pela banca constituída dos seguintes professores:

_____
Cristiane Caram Borgas Alves

_____

_____

Barueri, dia 31 de agosto de 2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu marido e meus filhos, pelo apoio e compreensão em todos os momentos da minha vida. Agradeço toda a abdicação de certos momentos juntos para que eu pudesse chegar até aqui. Dedico também aos meus pais, pelo apoio dado em tantos momentos. Só com a ajuda de vocês, tudo isso foi possível. Obrigada!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me dado a vida e me ajudou em todos os momentos.

Aos meus pais, por me iniciarem nessa caminhada, pelo amor, educação e instrução que me deram e pela pessoa que me fizeram ser.

Ao meu marido, pelo apoio e amor dado em cada momento, pelo incentivo para sempre continuar trabalhando essa caminhada de estudos.

Aos meus filhos, razão da minha vida, sempre com muito amor e carinho, ao meu lado, e entendendo cada momento necessário da minha ausência.

Aos professores, pela dedicação e ensinamentos dados para minha formação.

“Determinação,coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso. Não importam quais sejam os obstáculos e dificuldades. Se estivermos possuídos de uma inabalável determinação, conseguimos superá-los.” Independente da circunstância, devemos sempre ser humildes, recatados e despidos de orgulho.”

DALAI LAMA

RESUMO

O Ácido Hialurônico (AH) é o componente maioritário da matrizextracelular da derme, e que sofre diminuição de concentração no corpo com o envelhecimento,impactando diretamente na aparência e principalmente na autoestima; portanto, a procura pelo retardo do envelhecimento vem sendo muito buscada e o ácido hialurônico na forma injetável tem sido utilizado em larga escala por profissionais habilitados para diminuir os efeitos do envelhecimento facial, corrigir assimetrias faciais e também para volumização de regiões da face.

Juntamente com o uso do AH, o número de efeitos indesejados e de intercorrências, em decorrência da má utilização ou uso excedente de produto aplicado podem ser observados, sendo algumas intercorrências como alergia, granulomas, hipervolumização, edema, dor, hematoma, necrose e oclusão vascular, sendo imprescindível que o profissional capacitado saiba verificar as anormalidades e efeitos adversos presente para que possa intervir imediatamente e não causar maiores danos a saúde do paciente.

As correções do dorso nasal e estruturas anexas com AH via intradérmica tem sido amplamente utilizado devido ao menor trauma e rápida recuperação, porém o profissional que o fizer deve ter uma cautela maior devido a falta de suprimento de oxigênio para os tecidos dessa região, podendo causar necrose.

A proposta deste estudo através de revisão bibliográficaé alertar os profissionais que realizam o uso do AH para fins estéticos das possíveis adversidades e complicações que podem surgir ao realizar o uso dos preenchedores principalmente em seu uso nas rinomodelações para que ocorram cada vez menos, os efeitos adversos decorrentes dos procedimentos.

Palavras Chave: Ácido Hialurônico, harmonização facial, intercorrências, rinomodelação

ABSTRACT

Hyaluronic Acid (HA) is the major component of the extracellular dermis, and with the aging of the body, HA undergoes a decrease in concentration in the body, directly impacting on appearance and especially on self,-esteem,so the demand for delaying aging has been for a long time, sought and hyaluronic acid in injectable form has been used on a large scale by qualified professionals for the purpose of delaying facial aging, correction of facial asymmetries and volumizing of regions of the face.

Along with the use of HA, the number of unwanted effects, and complications such as allergy,granulomas, hypervolumizations, edema, pain, bruise,necrosis and vascular occlusion, being essential the trained professional knows how to check the abnormalities and adverse effects present so that he can intervene immediately and not cause any major damage to the patient´s health.

And the correction of the nasal dorsum and attached structures with HA intradermal has been widely used due to less trauma and quick recovery, however the professional who does it must be more careful due to the lack of oxygen supply to the tissues, which can cause necrosis.

The purpose of this study, through a literature review, is to alert professionals who use HA for aesthetic purposes to the possible adversities and complications that may arise when using fillers, especially in their use in rhinomodeling, so that the effects occur less and less. adverse effects arising from the procedures.

Key words: Hyaluronic Acid, facial harmonization, complications, rhinomodeling

LISTA DE ABREVIATURAS

AH – ÁCIDO HIALURONICO

BDDE – BUTANEDIOL-DIGLICIDIL-ÉTER

DCLT - DYNAMIC CROSS LINKING)

DVS – ADVINILSULFONA

HOF – HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

NASHA – NON ANIMAL STABILIZED HYALURONIC ACID

LISTA DE FIGURAS

Figura 1–Representação Esquemática do AH.....15

Figura 2–Estrutura da pele e da matriz extracelular dérmica.....19

Figura 3–Pontos de referência facial.....26

Figura 4 – Evolução Espontânea de necrose em ponta de nariz, columela nasal e lábio superior. 29

4-A - após 24hrs;

4-B - após 5 dias lesões crostas esbranquiçadas e

4-C - erupção cutânea e necrose intensa.

Figura 5 - Evolução da lesão;.....30

5-A - após terapia medicamentosa e Oxigenoterapia Hiperbárica;

5-B -agudização da lesão por uso de máscara;

5-C - cicatrização completa

SUMÁRIO

1. **Introdução**.....12
2. **Materiais e Métodos**.....14
3. **Revisão de Literatura**
   - **3.1** Propriedades do Ácido Hialurônico.....15
   - **3.2** Tipos de HA utilizados na HOF.....15
     - **3.2.1**Derivado Animal.....15
     - **3.2.2**Derivado não Animal (Sintético).....18
       - **3.2.2.1** Preenchedores Conhecidos no Mercado.....21
   - **3.3** Anatomia e Topografia do Nariz.....23
   - **3.4** Técnica Operatória.....24
   - **3.5** Intercorrências na Rinomodelação com AH.....25
   - **3.6** Estudo de Relato de CasoIntercorrência na rinomodelação com ácido Hialurônico.....29
4. **Discussão**.....33
5. **Considerações Finais**.....35
6. **Referencias Bibliográficas**.....37

INTRODUÇÃO

Com a crescente procura por uma aparência mais jovem e um repertório de tratamentos estético cada vez maior, os procedimentos não cirúrgicos que oferecem resultados imediatos ganharam destaque. Nos últimos anos, o preenchedor de ácido hialurônico injetável se tornou o material mais usado dentro da estética facial devido a sua facilidade de aplicação e bons resultados no combate ao envelhecimento cutâneo e volumização facial. A ampla aceitação dos preenchedores de ácido hialurônico confirma o valor da biocompatibilidade atribuído ao material. (JONES et al., 2010)

A aplicação de ácido hialurônico está entre os procedimentos estéticos mais populares para rejuvenescimento da face, apresentando baixa incidência de efeitos adversos, o que favorece o crescimento mundial do mesmo para procedimentos estéticos minimamente invasivos, com isso os efeitos adversos e complicações (ISAPS, 2017).

O AH foi descoberto em 1934 por Karls Meyer e John Palmer, cientistas da Columbia University, em Nova Iorque. Eles isolaram, pela primeira vez, a partir do humor vítreo de bovino, por Meyer et al., que prosseguiram os seus estudos do que resultou, cerca de 20 anos mais tarde, o conhecimento da estrutura do AH. (Guillaumie, Malle, SchwachAbdellaoui, 2006).

A era moderna do AH começou na década de 60, quando os pesquisadores Balazs e Denliger encontraram alta concentração da molécula em outros tecidos, sugerindo assim seu papel biológico primário no corpo e abrindo caminho para sua aplicação médica.(Tedesco 2019)

Somente nos anos 80 surgiram os primeiros preenchedores. Eles eram à base de colágeno bovino (Zyplast e Zyderm, Allergan anteriormente Inamed) e, apesar de efetivo, apresentavam desvantagens em relação à sua duração limitada (3 a 5 meses) e à necessidade de realização de testes de alergia cutânea por serem de origem animal.(Tedesco,2019)

Em 2003, visando solucionar a questão da hipersensibilidade, foram lançados novos preenchedores, desta vez à base de colágeno humano

(CosmoDern e CosmoPlast, Allergan). Esses produtos apresentavam um menor índice de reações alérgicas, mas a desvantagem da baixa durabilidade permaneceu. (Tedesco 2019)

A necessidade de produtos com duração clínica mais longa, com reversibilidade e com melhor controle da alergenicidade levou o mercado ao desenvolvimento de preenchedores à base de ácido hialurônico. Em 2003, a FDA aprovou o Restylane, primeiro ácido hialurônico estabilizado de origem não animal (no inglês : Non Animal StabilizedHyaluronicAcid – NASHA), obtido através de fermentação de cultura de Streptococcus. Era um produto sem riscos de reação alérgica e com maior durabilidade. (Tedesco, 2019)

Em 2004, a empresa Allergan lançou o Hylaforn, um ácido hialurônico de origem animal obtido através da crista de galos, com mínimo risco de reações alérgicas, mas com curta duração se comparado com o de origem não animal.(Tedesco, 2019)

Assim surge à dúvida de quais as possíveis complicações e danos decorrentes do uso de ácido hialurônico injetável na face que rondam os pacientes e os profissionais (CROCCO; OLIVEIRA ALVES; ALESSI, 2012, GERSON, 2011).

MATERIAIS E MÉTODOS

No presente trabalho realizou-se uma pesquisa bibliográfica em bases de dados acerca das principais aplicações de ácido hialurônico para rinomodelação bem como suas possíveis complicações e adversidades após seu uso incorreto.. Para tanto, foi realizada uma busca ativa de informações nas bases de dados do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde (LILACS), Medline, Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO) e na biblioteca virtual (Scielo). A seleção dos artigos baseou-se na conformidade dos limites dos assuntos aos objetivos deste trabalho. Alguns dos descritores de assunto utilizados para a busca de artigos foram: “ Rinomodelação com ácido hialurônico”, “intercorrências em rinomodelação com ácido hialurônico”, “ácido hialuronico”, “harmonização orofacial”.

REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Propriedades do Ácido Hialurônico

O ácido hialurônico é encontrado naturalmente no corpo humano, com o passar dos anos a quantidade presente dos tecidos diminui e os sinais de envelhecimento começam a aparecer. Para amenizar as rugas e as marcas de expressão causadas por esse processo natural do corpo, o ácido hialurônico injetável tem sido utilizado em larga escala. Por conter uma estrutura semelhante em todos os seres vivos, os testes prévios de alergias são dispensáveis, aumentando sua aceitação dentro da estética. O AH é um polímero de cadeia linear que repete o dissacarídeo N-acetilglicosaminaácidoglicurônico. Também é um polissacarídeo que tem participação importante na proliferação de fibroblastos e na maturação das fibras colágenas. (VIANA, 2011)

O AH é um polissacarídeo composto por unidades dissacarídicas repetidas de ácido D-glucurónico e N-acetilglucosamina. Normalmente, o grupo carboxílico (-COOH) do ácido D-glucorónico forma um sal sódico, pelo que a forma mais comum do AH é o hialuronato de sódio. Os monómeros dissacarídicos formam a cadeia através de ligações β-1,4 glicosídicas. Cada dissacarídeo apresenta um peso molecular de cerca de 400 Da, o que leva a que a cadeia polimérica de AH possa atingir os 10 MDa. (Guillaumie, Malle, SchwachAbdellaoui, 2006)

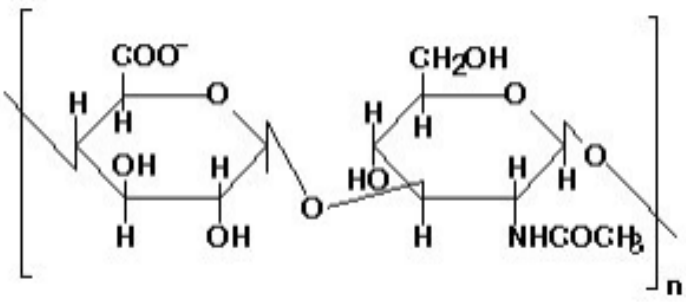


Figura 1- Representação esquemática do AH

(Fonte: Revista digital Buenos Aires – 2019, n° 192, maio de 2014. EFDeportes.com)

O AH encontra-se disperso por todo o organismo humano, sendo especialmente abundante no tecido conjuntivo. Atinge concentrações mais elevadas no tecido cartilagíneo, no humor vítreo, no líquido sinovial das articulações e no cordão umbilical, sendo responsável pela manutenção da homeostasia tecidual estima-se que a quantidade total de AH no organismo ronda os 12 gramas, mas é na pele que se encontra a maior quantidade (aproximadamente 7 g). (Guillaumie, Malle, SchwachAbdellaoui, 2006)

O AH tem sido, amplamente, utilizado na área da Dermocosmética, sendo incorporado em produtos cosméticos de aplicação tópica, essencialmente como agente hidratante e anti-envelhecimento(MD, 2004). O AH exibe também efeito antioxidante, porque funciona como agente sequestrante de radicais livres, o que aumenta a proteção da pele em relação à radiação UV e contribui para aumentar a capacidade de reparação tecidual. (Guillaumie, Malle, SchwachAbdellaoui, 2006)

O envelhecimento cutâneo é, como já foi referido, é um processo natural que conduz alterações fisiológicas nas funções da pele. A exposição à radiação UV afeta os processos biológicos, acelerando o processo de envelhecimento. A pele velha é, tipicamente, seca e irregular e apresenta rugas, bem como elasticidade reduzida. O envelhecimento extrínseco (aquele que resulta da influência da exposição a fatores externos/ambientais) está associado a inúmeras alterações, entre elas a expressão do AH e as suas enzimas de metabolização. O que se verifica é que, com o envelhecimento, ocorre um aumento acentuado na expressão de AH de baixo peso molecular, o que está relacionado com a diminuição significativa das enzimas de síntese (particularmente HAS1) e um aumento da expressão das hialuronidases (HYAL1- 3). Por outro lado, pode verificar-se também que a expressão de receptores celulares para o AH (CD44 e RHAMM) se encontra diminuída numa pele fotoexposta, quando comparada com a pele fotoprotegida (LIU D, 1998, Etnwistle, 1996, Tzellos 2009).

Atualmente, o AH comercial injetável é obtido principalmente por fermentação bacteriana, através de cepas deStreptococcus que é uma bactéria não

patogênica para o homem, ou a partir da crista do galo purificado onde é retirado ao máximo as proteínas animais para diminuir a possibilidade de alergia. Após os processos de extração, filtração e purificação, a estrutura do AH é necessariamente modificada para permanecer no tecido pelo tempo certificado pelos produtores. O processo de estabilização, ou reticulação, é a etapa subsequente necessária que define a duração prolongada do material. Os agentes de reticulação atualmente usados são o butanediol – diglicidil – éter (BDDE), adivinilsulfona (DVS) e o dimetilformaldeido. Atualmente, o BDDE é o principal agente reticulador dos AH injetáveis disponíveis no mercado. (ROMAGNOLI & BELMONTESI, 2008) (RUIZ, 2013)

3.2. Tipos de AH usados na HOF

O AH começou por ser extraído a partir de tecidos de origem animal, tais como a crista de galo e o cordão umbilical humano. Contudo, a sua produção por processos biotecnológicos constitui, atualmente, uma técnica utilizada em larga escala, recorrendo à fermentação microbiológica, essencialmente de duas espécies de bactérias: Streptococcus e Bacillus. O AH é produzido por métodos que visam limitar ou eliminar a presença de agentes infecciosos. Quando a produção é efetuada por fermentação por meio de bactérias Gram-positivas, é demonstrado que o processo utilizado permite limitar ou eliminar os constituintes da parede celular com características pirogênicas ou inflamatórias. (Tedesco,2019)

3.2.1 Derivado Animal

Extraídas do fluído sinovial da derme e na cavidade das articulações e bainhas dos tendões, no corpo vítreo dos olhos, no cordão umbilical e nas cristas de galo, purificada e interligada quimicamente com divinilsulfona. (Braz, 2020)

3.2.2 Derivado não Animal (Sintético)

Formulado a partir da fermentação bacteriana de Streptococcus spp. (cadeias de AH são quimicamente estabilizadas por interligação de epóxidos). KIM et al., 1996; VIANA et al., 2011; (CROCCO; OLIVEIRA ALVES; ALESSI, 2012). O AH industrial é um gel de incolor e espesso, com variação na sua densidade, comercializado em seringa restituída, com indicação de armazenamento em temperatura ambiente, (CROCCO; OLIVEIRA ALVES; ALESSI, 2012). Após ser injetado na pele, é metabolizado na forma de dióxido de carbono e água, (CROCCO; OLIVEIRA ALVES; ALESSI, 2012; VIANA, 2011)

Se tratando de um polissacarídeo, o AH tem grande participação na proliferação de fibroblastos e na maturação das fibras colágenas. É um produto não imunogênico e tem estrutura parecida em todas as espécies vivas (ANTONIO et al., 2012). No mercado atual, existem diversas marcas de ácido hialurônico disponíveis, os aspectos que os diferem estão relacionados à pureza, concentração, processo de reticulação (crosslinking) e resistência à degradação (COSTA, 2013).

O AH industrial para preenchimento cutâneo utilizado atualmente é um implante comercializado sob a forma de gel, incolor, acondicionado em seringa agulhada e que pode ser armazenado à temperatura ambiente, não necessitando de teste cutâneo prévio. (Tedesco, 2019)

Pode ser classificado como um preenchedor injetável não permanente, pois é encontrado nos tecidos de 6 a 24 meses após a aplicação. Tem uma variedade de indicações clínicas relacionadas a volumização, ao preenchimento e até mesmo ao refinamento de ugas estáticas. Seu uso pode corrigir assimetrias faciais congênitas ou adquiridas, devolvendo ao paciente proporções adequadas e harmonia entre as estruturas orofaciais. (Tedesco, 2019)

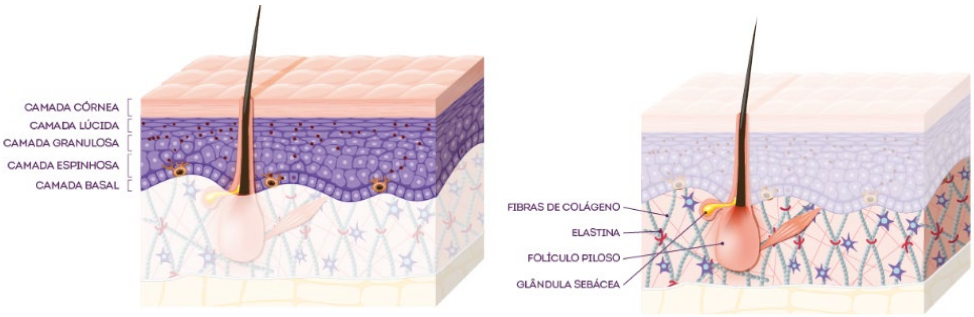


Figura 2 – Estrutura da pele e da matriz extracelular dérmica

(FONTE:https://extratosdaterra.com.br/blog/estrutura-e-funcao-da-pele-explicacao-tecnica/, 2019)

A elevada capacidade de retenção hídrica é uma das propriedades mais importantes do AH. Na pele, em especial, esta característica é extremamente vantajosa conferindo hidratação, elasticidade e resiliência. (Tedesco,2019)

Da mesma maneira que o AH endógeno, o AH sintetizado e implantado nos tecidos também apresenta a habilidade de captar água. No entanto, as váriasmarcas comerciais são resultantes de diferentes tecnologias e processos de fabricação, o que faz com que tenham propriedades físico-químicas diversas. A concentração de ácido hialurônico, o grau de reticulação e a hidratação do gel no processo industrial influenciarão a capacidade do preenchedor em agregar mais água. (Tedesco,2019)

Na prática clínica, é importante conhecer a predisposição do material em captar água. Produtos que fazem uma menor captação de água sofrerão pouca expansão após serem injetados; outros aumentarão de volume após a aplicação. Ao realizar procedimentos com produtos que tendem a agregar muita água, o operador deve considerar a sub-correção para que o resultado final seja ideal. Utiliza-se menos volume de material do que planejado, pois este expandirá em decorrência da captação de água do produto no local aplicado.

Segundo TEDESCO, em seu estado natural o AH não poderia se comportar como preenchedor em função de sua alta solubilidade e da sua degradação pela hialuronidase endógena e radicais livres, como solução parte das empresas buscaram a incorporação de estabilizadores capazes de formar verdadeiras pontes entre as moléculas de AH fazendo com que a degradação do AH seja mais lenta.

Existem dois tipos de estabilizadores disponíveis no mercado o BDDE (1,4-butanodiol diglicidil-éter) sendo esse o mais comum, e o DEO (1,2,7,8-diepoxioctano). A incorporação destes agentes cria pontes de carbono capazes de promover e aumentar a reticulação das cadeias lineares do polímero modificando a estrutura espacial do AH, através das ligações intermoleculares ou *crosslinking* formados. (Tedesco, 2019)

Ainda segundo TEDESCO, o *crosslinking*pode gerar duas formas diferentes de reticulação o *crosslinking* verdadeiro, onde o estabilizador se liga a duas cadeias de AH, e a pseudo-reticulação, quando ele se liga apenas a uma cadeia, tornando a molécula de AH parcialmente reticulada.Essa variação no número de conexões ou ligações cruzadas entre as moléculas de AH pode levar a diferentes texturas do gel.

Além disso, a forma de fabricação dos implantes de AH pode induzir dois diferentes tipos de gel: bifásicos e monofásicos.(Tedesco, 2019)

Os géis bifásicos são heterogênios por possuírem natureza dispersiva na medida em que são compostos por micropartículas de diferentes dimensões suspensa em um meio aquoso. Os géis bifásicos apresentam como inconveniente o fato de que o meio aquoso, onde as micropartículas estão dispersas, é rapidamente degradado, havendo uma rápida perda de volume do AH injetado. (COSTA, 2013)

Outra característica importante dos géis bifásicos é que as microparticulas podem apresentar dificuldade de biontegração ao tecido cutâneo, o que possibilitaria desencadear respostas a corpos estranhos tais como formação de granulomas. (TEDESCO,2019).

Por outro lado, os géis monofásicos são misturas homogêneas de AH de alto e baixo peso molecular, nãoparticulados, uniforme e muito maleável. São fáceis de injetar e apresentam maior capacidade de integração com o tecido cutâneo. A bio-integração favorece uma menor resposta de corpo estranho pelo organismo.(Costa, 2013)

3.2.2.1 Preenchedores Conhecidos no Mercado

Com o objetivo de produzir um implante ideal à base de AH, as empresas vêm a cada dia desenvolvendo novas tecnologias de manufatura visando melhorar as características fisioquímicas e a biocompatibilidade dos materiais, favorecendo resultados cada vez mais naturais e duradouros. (Tedesco,2019)

Segundo Tedesco (2019), o pleno conhecimento das propriedades dos preenchedores ajuda a entender o significado dessas tecnologias e deve ser uma ferramenta importante na escolha dos materiais a serem utilizados.

Osprodutos da empresa Galderma são o *Restylane*^{R} e *RestylaneLift*$^{R.}$A primeira tecnologia de reticulação lançada no mercado utilizou o entrelaçamento natural das moléculas de AH, permitindo diminuir a quantidade necessária de agentes estabilizadores de *crooslinking*, oque tornou o produto mais seguro e de baixa imunogenicidade.(Tedesco,2019)

Segundo o fabricante, os produtos fabricados com essa tecnologia são minimamente modificados e exaustivamente testados quanto às impurezas, minimizando reações indesejadas de corpo estranho.(RESTYLANE VITAL,GALDERMA, P.R.)

Já os produtos HYALACROSS, da empresa Allergan sendo eles o JuvedermUltra^{TM} XC e Ultra Plus^{TM} XC possui a característica de gel monofásico, sem particulação tornando o produto mais homogêneo e maleável, em contraponto aos géis bifásicos, particulares.(Juvederm, Allergan)

Ainda da empresa Allergan, temos os preenchedores comercialmente vendidos como Juverderm^{R}, Voluma TM, VolifitTM e VolbellaTM, que se dá pela inovação tecnológica que se dá pela sua formulação baseada em 90% de AH

de baixo peso molecuar e 10% de alto peso molecular, enquanto os demais produtos utilizavam apenas AH de alto peso molecular. Isso permite uma diminuição da quantidade de AH por ml, resultando em um produto com consistência mais suave, menor captação de água, com alta reticulação e durabilidade.(Juvederm, Allergan)

Os produtos DCLT (DYNAMIC CROSS LINKING), elaborados pela empresa Merz e vendido comercialmente Belotero^{R,} , dá-se por uma tecnologia na qual leva a formação de uma matriz coesiva polidensificada (CPM) por incluir duas fases adicionais de reticulação, diretamente das ligações cruzadas padrão encontradas em outras tecnologias. O resultado é um gel com reticulação e peso molecular não uniforme. Após a segunda reticulação, o BDDE residual se liga às fibras e o produto passa a apresentar alta coesividade, alto grau de elasticidade, além de uma viscosidade mais baixa que a de outros preenchedores quando comparados produtos para mesma indicação, permitindo, com isso, uma distribuição mais homogênea no tecido.(Merz, Belotero)

Além disso a marca Rennova, da empresa Innovapharma, vem ganhando muito destaque pelo seu leque de preenchedores para atender a cada tipo de preenchimento, com os produtos RennovaUltra-Deep com ou sem lidocaína, indicado para preenchimento de sulco nasolabial profundo, linhas de marionete profundas, mento, região malar, pontos de sustentação, contorno mandibular e volumização, e a comercialização de outros preenchedores como o RennovaSkin, RennovaSkin Lido, RennovaLift, RennovaLift Lido, RennovaFill, RennovaFill Lido e também a linha de bioestimuladores de colágeno.(RennovaFill, bulário)

Vale ressaltar que hoje existem preenchedores que possuem em sua composição a presença de lidocaína para reduzir a dor durante a injeção do preenchimento, porém, a adição da lidocaína aos géis a base de AH parece modificar suas propriedades reológicas. Um estudo comparando as características de diferentes preenchedores conclui que a viscoelasticidade é similar em géis com e sem adição de lidocaína. Já o modulo de elasticidade G' parece sofrer variação em função da presença ou ausência da lidocaína, mas a

extensão desta variação, é diferente nos produtos de diversas tecnologias de fabricação.(Tedesco, 2019)

3.3 Anatomia e Topografia do Nariz

O nariz pode ser dividido em nariz externo e cavidade nasal. É um osso osseocartilaginoso com formato piramidal, sendo a proporção mais cefálica denominada raiz correspondente ao primeiro 1/3. Essa porção é óssea e continua à fronte, sendo composta pelos ossos: nasal, processo frontal da maxila e o processo do osso frontal. (Figura 4) (Tedesco, 2019)

Os 2/3 correspondentes ao corpo e à ponta são estruturas cartilaginosas que formam o ápice. O nariz externo é coberto por pele intimamente aderida as cartilagens alares subjacentes, mas relativamente móvel sobre as cartilagens laterais e ossos nasais. Enquanto a pele que reveste o dorso nasal é fina e não aderida, a pele que envolve a ponta nasal é mais espessa, aderida as estruturas profundas e repletas de glândulas sebáceas, podendo apresentar uma camada de gordura. (Tedesco, 2019)

Abaixo da pele, o nariz apresenta tecido subcutâneo, músculo, pericôndrio que variam de espessura conforme a etnia, e periósteo sobre os ossos do próprio nariz. (Tedesco, 2019)

Segundo TEDESCO, os pontos de referência são divididos em glabela, nássio ósseo e nássio mole, raiz nasal, radix e subnasal conforme imagem. (figura y).A divisão anatômica do nariz corresponde ao dorso nasal, no qual corresponde ao aspecto ventral no qual se inicia no radix e termina no início da ponta nasal, em que é bastante variável de um indivíduo para outro. Além disso temos a ponta nasal na qual divide-se em 3 unidades estéticas; o lóbulo central, a columela e as asas nasal.

O lóbulo central é dividido em Lóbulo *supratip*, lóbulo *infratip, supratip break*, ângulo da ponta nasal e *double break*. Já a columela não possui nenhuma subdivisão, está é uma coluna convexa que separa as narinas dando suporte à ponta nasal, na qual inicia-se no limite inferior do *infratip*, o *double break* e se

estende até p lábio superior no ponto subnasal. E por fim, as asas nasais nas quais formam as laterais da ponta nasal, estendendo-se em ambas as direções e unindo em forma de arco, o lóbulo supratip à pele do rosto na região das bochechas. (Tedesco, 2019)

A estrutura interna óssea corresponde a junção dos ossos da face, como o osso frontal, o etimoide, o esfenoide e a maxila através do processo frontal. Já a estrutura cartilaginosa que compõem o nariz é formada pelas cartilagens laterais superiores, cartilagens alares maiores (cartilagens laterais inferiores) e alares menores. (Tedesco, 2019)

O ramo da carótida interna, o supratroclear, como um ramo da carótida externa, a artéria facial, dão origem a ramos que atravessam a linha média. Estes formam uma rede vascular que atravessa o dorso. Ao longo do caminho, inferior ao nariz, a artéria facial origina a artéria labial superior, que também origina as artérias do filtro, fornecendo a principal contribuição para as artérias columelares ascendentes. Existem várias arcadas, que surgem tanto das artérias supratrocleares como das artérias faciais a artéria nasal lateral é uma das principais fontes de suprimento sanguíneo para o nariz. (Frisina e colaboradores, 2021)

Segundo TEDESCO, o nariz é o órgão que se encontra dentro do “triangulo perigoso da face”, pois a vascularização venosa dessa região comunica-se com o seio cavernoso por meio de condutos desvalvulados podendo levar a danos cerebrais. Infecções nessa região podem ser letais, pois as veias que drenam o sangue a partir do nariz são as mesmas que drenam o sangue a para o sistema nervoso intracraniano, podendo vir a causar meningite ou até mesmo abscesso cerebral. (Figura y). (Tedesco, 2019)

3.4. Técnica Operatória

O ácido hialurônico (AH) é um polissacarídeo (glicosaminoglicano composto de unidades que são alternadas repetitivas de ácido D-glicurônico e N-acetil-

Dglicosamina). Possui propriedades hidrofílicas, ou seja, provoca o aumento do tecido injetado por puxar água do organismo, provocando o aumento do tecido injetado.(CROCCO; OLIVEIRA ALVES; ALESSI, 2012; TAMURA, 2013).

Após assepsia e antissepsia com Clorexidina alcoólica, a agulha deve ser introduzida diretamente na região a ser tratada, e o produtodepositado de forma de retro injeção. (Frisina,Barbosa, Teixeira, Fernandes, 2021)

A aplicação poderá ser realizada da seguinte forma:aspirar sempre, antes de injetar o AH, o terço nasal superior, a agulha deverá ser inserida na pele a 90º em relação a raiz e o produto depositando no subcutâneo ou justa periósteo; Tratamento do dorso nasal com agulha a 45º; A injeção na base da columela (espinha nasal anterior) deve ser realizada com a agulha a 90º onde se deposita bolus no plano retrocolumelar sobre a espinha nasal - pré-septal; Agulha inserida perpendicularmente na ponta nasal em direção à columela e deposição do produto de forma de retroinjeção; A aplicação deve ser profunda para elevação da ponta nasal, entre as cartilagens alares, inserindo a agulha a 900 em relação ao septo. (Frisina,Barbosa, Teixeira, Fernandes, 2021)

3.5 Intercorrências na Rinomodelação com AH

Os efeitos adversos do uso do AH estão divididos em imediatos e tardios, podendo variar desde edema, dor leve, dor intensa, equimose, isquemia, eritema leve até necrose(BALASIANO, 2014). É de extrema importância observar a reação do organismo após a aplicação de AH na face, pois os eventos adversos imediatos, geralmente se manifestam com uma inflamação leve, dor com sensibilidade no local da aplicação, hematomas e eritemas que podem variar de intensidade e duração, quando os eventos tardiamente acontecem, os sintomas são complexos, podendo apresentar nódulos, encapsulamento do produto e hipercorreção tecidual (MAIO, 2015).

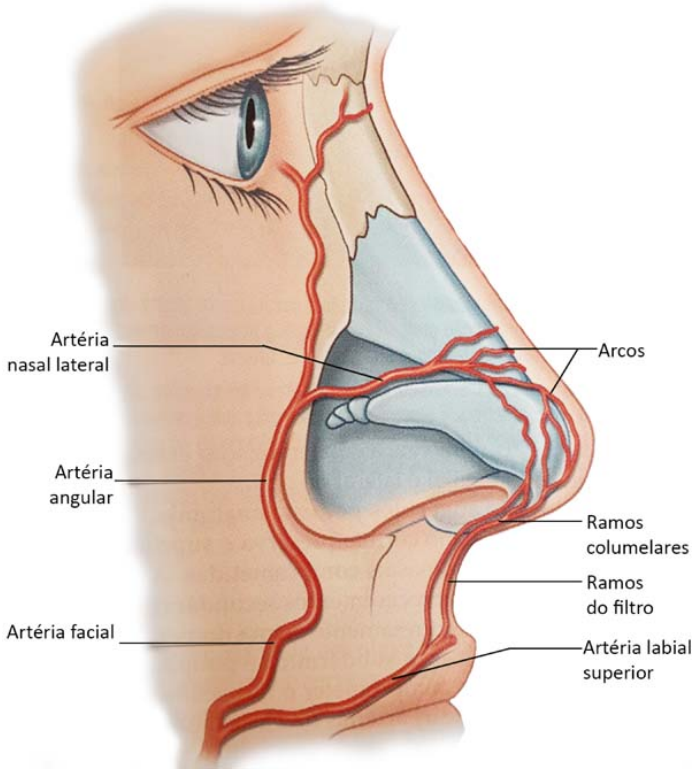
Eritema e edema são manifestações imediatas e de curta duração, observadas na maioria dos procedimentos realizados, podendo ter consequências no local

preenchidos se houver múltiplas aplicações no local. Para amenizar essas manifestações indica-se manter a cabeça elevada e uso de compressa de gelo com intervalos de 5 a 10 minutos. Lembrando que o uso de anestésicos com vasopressor pode amenizar ou até evitar o aparecimento de edema (CROCCO; OLIVEIRA ALVES; ALESSI, 2012; TAMURA, 2013).

Nódulos, manifestação de curto/médio prazo, com apresentação de pápulas esbranquiçadas ou nódulos, na maioria das vezes acontecem por má técnica de aplicação, o tratamento se dá por massagem local, corticóide oral e em casos graves remoção cirúrgica (CROCCO; OLIVEIRA ALVES; ALESSI, 2012).

Antes do aparecimento da necrose o paciente relata dor intensa, horas depois a coloração da pela fica pálida (isquemia), evoluindo para o tom cinza-azulado, apresentando úlceras e só depois necrose local. Em vários estudos a região da glabela demonstrou de maior risco de necrose tecidual por oclusão arterial, conforme demonstrado na Figura 2 (CROCCO; OLIVEIRA ALVES; ALESSI, 2012).

Figura 3- Riscos de oclusão de artéria supraorbital



(Fonte: Rev. Bras. De Cirurgia plástica, 2021)

As infecções relacionadas a procedimento com preenchedores estão diretamente relacionadas à assepsia da pele, podendo ter antibioticoterapia oral e endovenosa dependendo do caso drenagem local (CROCCO; OLIVEIRA ALVES; ALESSI, 2012).

Granulomas são nódulos indolores e palpáveis no trajeto de aplicação do produto, é considerado um evento tardio, com percentual baixo de manifestação de 0,01 a 1% dos casos descritos em literatura, podendo ter o aparecimento até 2 anos após a realização do procedimento. O tratamento ainda não é padrão, encontra-se a indicação de realização de aplicação de hialuronidase (com concentrações que variam de 50U/mL10 a 150U/mL17 ou infiltração intralesional de corticoide (triancinolona injetável na concentração de 5mg/mL), em casos extremos até a remoção cirúrgica CROCCO; OLIVEIRA ALVES; ALESSI, 2012)

Reações alérgicas inicia-se em até 7 dias após a aplicação do preenchedor. Com percentual baixo de manifestação de 0,1% dos casos descrito em literatura. Com indicação de tratamento de corticoide oral ou por infiltração intralesional de corticoide (CROCCO; OLIVEIRA ALVES; ALESSI, 2012).

Cicatriz hipertrófica tem aparecimento tardio, paciente com histórico de queloide tende a, desenvolvê-las nos locais de punctura da pele. Por esse motivo a anamnese e de extrema importância para evitar essas manifestações. Para o tratamento sugere-se corticoide oclusivo (CROCCO; OLIVEIRA ALVES; ALESSI, 2012).

De forma geral os efeitos adversos mais severos e graves, após o uso injetável de AH, estão relacionados na maioria das vezes, a falta de conhecimento da anatomia facial, vascular e nerval da face, pelo profissional esteta, trazendo consequências como isquemia por compressão vascular e embolia por depósito do produto de forma intravascular, que pode levar a graves complicações como embolias, cegueira, necrose e acidente vascular encefálico, (MORAES et al., 2017) (TAMURA, 2013).

A rinomodelação e preenchimento de glabela são os procedimentos mais arriscados quando falamos de harmonização facial com AH, pois tanto a invasão de artérias quanto a quantidade de preenchedor introduzido para fazer a modelagem influenciam no aparecimento de algumas reações adversas, e o acompanhamento pós-procedimento é de extrema importância para reverter em tempo hábil qualquer dano ao paciente (CROCCO; OLIVEIRA ALVES; ALESSI, 2012; TAMURA, 2013).

Portanto a utilização para harmonização facial tem que ser bem efetuada, pois o procedimento pode acarretar danos aos pacientes(TAMURA, 2013; BALASIANO, 2014).

As complicações na maioria são leves, transitórias e reversíveis. (MOHAMMED & MOHAMMAD, 2016). Já as complicações graves devido à oclusão vascular incluem necrose cutânea e cegueira, o que, embora possa ocorrer raramente devido à compressão do vaso ou injeção intravascular direta. Necrose de pele, tais como necrose alar nasal, é uma das mais temidas complicações graves de preenchedores dérmicos (GRUNEBAUM et al, 2009; MOHAMMED & MOHAMMAD, 2016).

Apesar de se tratar de substância degradável pelo organismo e de a maioria dos efeitos adversos ser apenas inestética, algumas complicações demandam tratamento agressivo e rápido, de forma a diminuir o risco de sequelas ou morbidades. Dessa forma, o profissional deve estar apto a controlar esses eventos, por meio da aplicação de uma enzima que degrade especificamente essa substância - a hialuronidase (BALOSSIANO e BRAVO, 2014). Assim como segundo MOHAMMED & MOHAMMAD (2016) a compreensão completa da anatomia vascular facial reduz o risco de oclusão vascular. A identificação precoce de uma oclusão vascular e uma intervenção rápida podem diminuir significativamente o risco de sequelas de longo prazo.

3.5Estudo de Relato de Caso de Intercorrência na rinomodelação com ácido Hialurônico

Em setembro de 2019, FURTADO, BARBOSA,TARDNI, relataram o caso de uma paciente de 34 anos de idade de intercorrência após aplicação de AH em uma rinomodelação com o intuito de corrigir pequenos defeitos do nariz, na qual a mesma foi informada de seus riscos e possíveis complicações inerentes ao uso do AH injetável e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no qual autorizou o uso de suas imagens para fins didáticos.

Em setembro de 2019, paciente do sexo feminino, 34 anos, sem histórico de doença sistêmica realizou rinomodelação não cirúrgica com profissional local. Aplicou-se um total de 0,8 ml de ácido hialurônico entre o dorso nasal, espinha nasal e columela. O procedimento foi realizado com agulha 30G e aspirado antes de injetar. (FURTADO, BARBOSA, TARDNI, 2019)

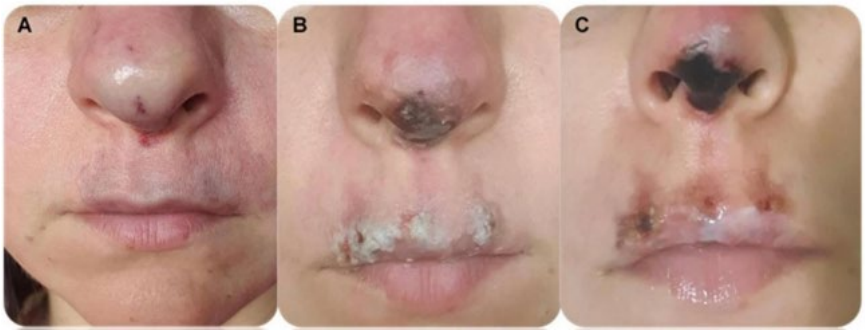
Após 24h, a paciente relatou edema, coloração arroxeada e palidez na ponta do nariz (Figura 13-A) e seguiu com compressa de gelo até o dia seguinte. No terceiro dia referiu ardência na boca e então foi submetida à injeção de 1000 UI de hialuronidase (Biometil®) em aplicação única pelo profissional que realizou o procedimento, compressas mornas várias vezes ao dia e medicamento oral: ácido acetilsalicílico 500 mg de 12/12h por 7 dias. (FURTADO, BARBOSA, TARDNI, 2019)

No quarto dia, observou-se erupção cutânea semelhante a lesões aftosas no interior da boca. No quinto dia, notou-se persistência do vermelhão na região orbicular da boca e nariz, sensação de queimadura, lesões crostas acinzentadas no lábio superior e lesões com tonalidade acastanhada em região de columela também eram evidentes, ambas foram tratadas com papaína (Figura 13-B). (FURTADO, BARBOSA, TARDNI, 2019)

No sexto dia, a paciente recebeu atendimento especializado para tratamento de intercorrência em harmonização orofacial. Após exame clínico completo observou-se bolhas no lábio superior, sem sensibilidade ao toque do nariz,

coloração arroxeada intensa na ponta do nariz e lesão séssil enegrecida na região de columela (Figura 13-C). (FURTADO, BARBOSA, TARDNI, 2019)

Figura 4 – Evolução Espontânea de necrose em ponta de nariz, columela nasal e lábio superior. Imagem **4-A:** após 24hrs;**4-B:** após 5 dias lesões crostas esbranquiçadas e **4-C:** erupção cutânea e necrose intensa.

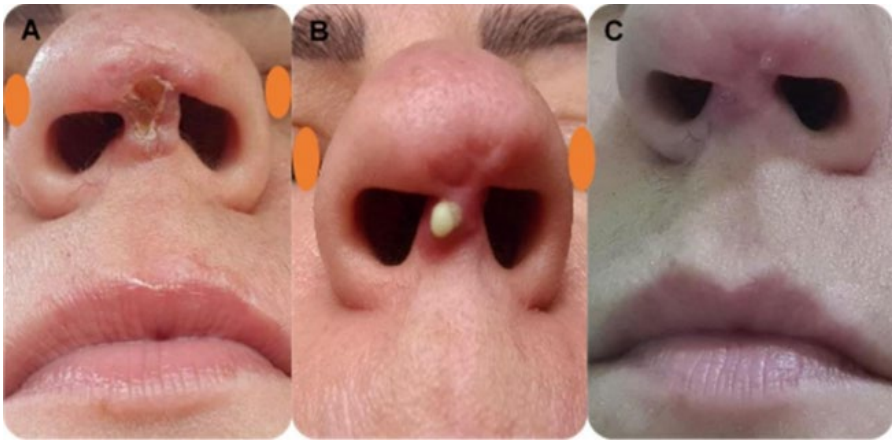


(Fonte: Gisele Dônola Furtado)

Com isso, segundo FURTADO, BARBOSA, TARDNI, optou-se pelo uso de terapia medicamentosa com Cefalexina 500 mg de 6/6h por 7 dias, Citrato de Sildenafila 50 mg 12/12h por 7 dias, Pentoxifilina 400 mg 8/8h por 7 dias. Além de realização de debridamento químico com Dermacerium® creme e 2 sessões diárias de Oxigenoterapia hiperbárica de emergência até melhorarem das lesões. Na qual a paciente obteve melhora progressiva após treze sessõesde Oxigenoterapia hiperbárica e terapia medicamentosa. (Figura14 – A)

Porém segundos os autores do caso, a lesão se reagudizou devido ao uso de máscara (Figura 14-B), e com isso foi tratada com Amoxicilina + Clavulonato de potássio 875 mg + 125 mg de 12/12h por 7 dias. A cicatrização completa ocorreu após um mês de evolução terapêutica, mas deixou cicatriz superficial irregular (Figura 14-C).

Figura 5. Evolução da lesão; **5-A:** após terapia medicamentosa e Oxigenoterapia Hiperbárica; **5-B:**agudização da lesão por uso de máscara; **5–C:** cicatrização completa



(Fonte: Gisele Dônola Furtado)

Considerando o padrão de evolução das lesões, o preenchimento com ácido hialurônico, os sinais e sintomas levaram ao diagnóstico de embolização arterial. Os achados clínicos corroboram com a fisiopatologia da embolização que envolve palidez local, lesão com aparência malhada e rendilhada da pele (levedo reticular), com evolução de bolhas, escaras e necrose tecidual. Nesses casos foi proposta a administração de altas doses de hialuronidase a cada 1h e compressas quentes, terapia vasodilatadora e tratamento antimicrobiano para infecção secundária e Oxigenoterapia hiperbárica. (FURTADO, BARBOSA, TARDNI, 2019).

Apesar da administração de hialuronidase ser frequentemente descrita em artigos científicos para correção das complicações com ácido hialurônico, no Brasil ainda não possui aprovação pela ANVISA para esse fim. Seu uso permanece não aprovadoe deve ser utilizado com cautela, uma vez que pode causar sérios problemas de hipersensibilidade. (FURTADO, BARBOSA, TARDNI, 2019).

Segundo Chang,Yousefi, Qin, Tarbet,Dziennis e Wang2016, complicações podem ocorrer por dois motivos; injeção intravascular inesperada do material preenchedor ou por compressão vascular externa em que nesses casos as

áreas afetadas correspondem á embolização arterial direta da artéria columelar e embolização secundária da artéria labial superior, quando o profissional tenta elevar a ponta do nariz. Desta forma, é imprescindível a cautela do profissional bem como os conhecimentos topográficos necessários para que diminuam as incidências de complicações como as descritas anteriormente.

DISCUSSÃO

Apesar de o ácido hialurônico ser considerado seguro pela FDA, o mesmo deve ser usado por profissionais habilitados e capazes de diagnosticar complicações imediatas, evitando dessa forma, eventos adversos tardios que geralmente progridem para lesões severas, como necrose tecidual causando sequelas estéticas e permanentes. Além disso, o tratamento para casos de intercorrências deve ser pautado exclusivamente por protocolos de consenso científico, a fim de resolver o evento o mais precoce possível(FURTADO, BARBOSA, TARDNI, 2019).

Frequentemente podem ocorrer edema, congestão venosa, sangramento e equimose no local da aplicação, geralmente autolimitados, especialmente nos casos em que a injeção é feita muito superficialmente. Alguns pacientes apresentam sensibilidade no local da aplicação, que normalmente dura apenas um dia, podendo persistir por mais tempo durante a mastigação, especialmente após aplicação intra ou submuscular.(FURTADO, BARBOSA, TARDNI, 2019)

Frisina e colaboradores (2021) ressaltam que embora a maioria das complicações seja transitória, existem algumas irreversíveis que podem causar sérios déficits funcionais e estéticos. As complicações, felizmente, não são comuns e variam de hematomas, edemas e reações granulomatosas tardias até uma necrose cutânea mais grave. A necrose da pele da ponta do nariz é particularmente preocupante no procedimento, pois inevitavelmente leva à desfiguração permanente. No entanto, a correção do dorso nasal sem considerar a correção da ponta não produz um aprimoramento estético abrangente.Outro tipo de efeito adverso é a presença de nódulos locais quando um produto de mais viscosidade é aplicado em plano muito superficial.(Tedesco,2019)

Maiores incidências de intercorrências relatadas os pacientes ocorreram na área das artérias angular (região nasolabial) e supratroclear (glabela) (CROCCO; OLIVEIRA ALVES; ALESSI, 2012; ALMEIDA et al., 2017).

Na área do sulco labiomentual entre o ângulo lateral da boca até 1 cm lateralmente a ele, seguindo-se perpendicular até a borda mandibular, existem artérias que irrigam os lábios superiores e inferiores. Por isso, facilmente podem apresentar equimose e hematomas (TAMURA, 2013)

Como já descrito anteriormente, existem várias opiniões dos autores a respeito da segurança ao realizar-se o preenchimento nasal, nos quais Almeida e Sampaio (2015) asseguram tratar-se de um produto seguro e moldável capaz de promover resultados imediatos e duradouros, entretanto, não permanentes, podendo ser revertidos através do uso da hialuronidase, o que o diferencia em comparação às outras substâncias preenchedor, além de serem seguros. O mesmo diz,Frisina e colaboradores (2021) em que frisam que o extenso suprimento sanguíneo colateral do nariz torna esse procedimento relativamente seguro.

Contudo, Tedesco (2019)e Crocco (2017) ressaltam que a vascularização da área requer muito cuidado e atenção especial devido ao fato de participarem do “triangulo perigoso da face”, no qual desempenham função primordial não somente no suprimento sanguíneo do nariz, mas sim, na drenagem do sangue para o cérebro.

Além disso, pode-se observar protocolos diferentes para o combate das intercorrências, nos quais Frisina e colaboradores defendem o uso no primeiro sinal de adversidade ou inchaço intenso de corticosteroides, e caso progrida faz-se o uso uma vez por semana de injeção de hialuronidase e antibioticoterapia. Entretanto. Furtado (2020, defendee utilizou em seu caso, o uso de antibioticoterapia e posteriormente o uso de hialuronidase.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Frente à proposição, revisão de literatura e estudo de relato de caso pode-se concluir que;

Sabemos que a reconstrução nasal com preenchedores a base de AH é um dos desafios mais difíceis para os profissionais que realizam devido ao fato de sua posição central no rosto, além de sua anatomia e funcionalidade.

O uso dos preenchedores ganharam espaço por serem de baixo custo em relação a cirurgia plástica, além de rápida recuperação em que o individuo poderá realizar suas atividades normalmente após a aplicação de acordo com a indicação de seu cirurgião dentista, entretanto se comparado a cirurgia plástica que é irrevogável, os preenchedores possuem o efeito em torno de 6 meses devido a presença de enzimas que degradam o AH do nosso corpo. Contudo, é válido ressaltar que se houver necessidade como, intercorrências, ou o paciente não gostar do efeito do preenchedor pode usar ahialuronidase, que é uma proteína solúvel responsável pela degradação enzimática do ácido hialurônico gerando um aumento da permeabilidade do tecido, na qual absorve o preenchedor.

Entretanto, o uso dos preenchedores deve ser usado com muita cautela nas rinomodelações, local onde há maior índice de intercorrências devido a compressões vasculares externas, principalmente na ponta do nariz.

Desta forma, é imprescindeivel que o profissional habilitado a realizar rinomodelação com AH tenha pleno conhecimento da anatomia e topografia da região a ser preenchido, conhecimento de medicação para tal, e diagnóstico rápido para que não ocorra evolução da intercorrência e para que o paciente não venha a perder estruturas da região que possam prejudica-lo, contudo é importante ressaltar que mesmo com todos os conhecimentos e cuidados ainda assim, é possível e muito comum que ocorram adversidadesnas rinomodelações, por isto deve-se realizar uma boa anamnese e sempre deixar claro as possíveis complicações e riscos inerentes ao tratamento para os pacientes.

Além disso, é importante ressaltar que mesmo que o profissional tenha conhecimento da anatomia, realize todos os protocolos de aplicação corretamente, ainda sim, pode ocorrer as intercorrências ao fazer-se o uso do AH.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA ART, SAMPAIO GAA,QUEIROZ NPL. Ácido hialurônico no rejuvenescimento do terço superior da face: revisão e atualização. Parte 2: regiões temporal e supraorbitária. Rev. Cientificas da américa latina. : http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20179201
2. ALMEIDA AT, BANEGAS R, BOGGIO R, BRAVO B, BRAZ A, CASABONA G, COIMBRA D, ESPINOSA S, MARTINEZ C. Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico: recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina. Surg Cosme Dermatol 2017;9(3):204-13
3. ALVARES CMA, RINOMODELAÇÃO – UDO DO PREENCHEDOR ÁCIDO HIALURÔNICO DESCRIÇÃO DE UM CASO CLÍNICO.
4. BREWSTER CT, HARB A. The Nonsurgical Rhinoplastty; A retrospective review of 5000 treatments. Plast Reconstr Surg. 2020 Mar 145(3): 661-667.
5. BulárioBelotero, Merz, site: https://www.merz.com/pt/produtos/)
6. BulárioGalderma, Restylane, site : prvademecum.com/principio-ativo/hialurônico-ácido-1286/)
7. BulárioJuvederm, Allergan, site: https://www.allergan.com.br/pt-br/products/list/juvederm)
8. CASTRO MB, ALCÂNTARA GA. Efeitos adversos no uso do ácido hialurônico injetável em preenchimentos faciais. Brazilian Journal of health review. Curitiba, v. 3, n. 2, p. 2995-3005 mar./apr. 2020.
9. Chang SH, Youssef S, Qin J, Tarbet K, Dziennis S, Wang R et al. External Compression Versus Intravascular Injection: A Mechanistic Animal Model of Filler-Induced Tissue Ischemia. Ophthal Plast Reconstr Surg 2016;32(4):261-6.
10. CORDEIRO R, PEREIRA S, BARROS AH, GOMES N. Velha éa vovozinha: uma analise interpretativa do consumo e estigma associado

à identidade de idade de mulheres após 65 anos. Revista ADM.MADE, Rio de Janeiro, ano 17, v.21, n.1, p.1-16, janeiro/abril, 2017

11. COSTA, A. Características reológicas de preenchedores dérmicos à base de ácido hialurônico antes a após passagem através de agulhas - Surg Cosmet Dermatol; 5(1):8891. 2013.
12. CROCCO, Elisete Isabel; OLIVEIRA ALVES, Renata; ALESSI, Cristina. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. Surgical & Cosmetic Dermatology, vol. 4, núm. 3, 2012, pp. 259-263 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Disponível em: . Acesso em: 12 de set de 2019.
13. DARLING MD, PETERSON DF, FABI AG. Impending necrosis after injection of hyaluronic acid and calcium hydroxylapatite fillers: report of 2 cases treated with hyperbaric oxygen therapy. Dermatol Surg. 2014-Sep; 40 (9): 1049-52.
14. Entwistle J, Hall CL, Turley EA. HA receptors: regulators of sinalling to the cytoskeleton. J Cell Biochem. 1996;61:569-77.
15. Frisina AC, Barbosa BO, Teixeira GHC, Fernandes RL, Rev. Bras. De Cirurgia plástica, v. 36, 2021. DOI: http://www.dx.doi.org/10.5935/2177-1235.2021RBCP0020)
16. FURTADO, Gisele; BARBOSA, Kledson; TARDNI, Cláudia; BARBOSA, José; BARBOSA, Célia. Necrose em ponta nasal e lábio superior após rinomodelação com ácido hialurônico – relato de caso. Aesthetic Orofaciel Science ,vol. 01, núm. 1,2020, pp. 62-67. Disponível em: https://doi.org/10.51670/ahof.v1i1.17
17. Guillaumie F, Malle BM, SchwachAbdellaoui K, Beck T. A new sodium hyaluronate for skin moisturization and antiaging. Cosmetics & Toiletries. 2006;121;51-58.
18. Honart J-F, Duron J-B, Mazouz Dorval S, Rausky J, Revol M. Nécrose de la pointe du nezsecondaire à une injection d'acidehyaluronique. R. Annales de chirurgieplastiqueetesthétique. 2013 Décembre 12, **Vol** 58, **Num**6, **pp** 676-9
19. LIMA VGF, REGATTIERE NAT, POMPEU MF, COSTA IMC. External vascular compression by hyaluronic acid filler documented with high-frequency ultrasound. J. Cosmet Dermatol 2019 Dec;18(6): 1629-1631.

20. Liu D, Liu T, Li R, Sy MS. Mechanisms regulating the binding activity of CD44 to hyaluronic acid. Front Biosci. 1998;3:631- 6.
21. MAIO, M. de. Desvendando os códigos para rejuvenescimento facial: uma abordagem passo a passo para uso de injetáveis – Editora Allergan -2015.
22. MD Pierre Andre. Hyaluronic acid and its use as a “rejuvenation” agent in cosmetic dermatology. SeminCutanMed Surg. 2004;23:218-222.
23. MOHAMMED H. A. A. ; MOHAMMAD A. B.B. Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. J of Dermatol Derm Surg. v.20; p.100–106.2016.
24. MONTEIRO EO. Complicações imediatas com preenchimento cutâneo. RBM Ago 14 V 71 n.esp. g3.
25. MONTEIRO, E. O. Complicações imediatas com preenchimento cutâneo - RBM Revista Brasileira de Medicina – Editora Moreira Jr. Ago 14 V 71 n.esp. g3 Cosmiatria – 2010. MORAES, B. R.; BONAMI, J. A; ROMUALDO, L. Ácido Hialurônico dentro da Área de Estética e Cosmética. Revista Saúde em Foco – Edição nº 9. 2017.
26. NASSIF PS, KEROLOUS JL. Treatment Protocol for Compromised Nasal Skin. Facial Plast Surg Clin North Am. 2019 Nov; 27(4): 505-511.
27. PINHEIRO MVB, BAGATIN E, HASSUN KM, TALARICO S. Adverse effect of soft tissue augmentation with hyaluronic acid. J Cosmet Dermatol. 2005 Sep ;4(3); 184-6.
28. RennovaFill, bulário, site: https://www.merz.com/pt/produtos/).
29. Tzellos TG, Klagas I, Vahtsevanos K, Triaridis S, Printza A, Kyrgidis A, Karakiulakis G, Zouboulis CC, Papakonstantinou, E. Extrinsec aging in the human skin is associated with alterations in the expression of hyaluronic acid and its metabolizing enzymes. Exp Dermatol. 2009 Jul 8.