

**INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS ASSOCIADAS AO ÁCIDO
HIALURÔNICO NO PREENCHIMENTO LABIAL, SUAS PREVENÇÕES E
TRATAMENTOS: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

**CLINICAL INTERCURRENCIES ASSOCIATED WITH HYALURONIC
ACID IN LIP FILLERS, THEIR PREVENTIONS AND TREATMENTS: A
NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE**

Mariela Talarico Folco¹

Roberto Teruo Suguihara²

Daniella Pilon Muknicka³

Resumo: Introdução Isolado primeiramente por Karl Meyer e John Palmer em 1934, mas descrito apenas em 1970 por Laurent, o ácido Hialurônico têm se tornado fonte de diversas pesquisas na bioquímica como potencial molécula para reestruturação dérmica e preenchimento na especialidade da Harmonização Orofacial, e tal como qualquer substância injetada no organismo humano, é capaz de provocar, apesar de pouco frequente, os chamados eventos adversos. Objetivo O objetivo dessa revisão narrativa é relatar os principais efeitos adversos associados ao uso do ácido Hialurônico no preenchimento labial, bem como suas prevenções e tratamentos. Metodologia Realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados Scielo, PubMed e LILACS com os seguintes termos: “ácido Hialurônico” e “eventos adversos”, e através de cruzamento dos descritores booleanos <and> e <or>, avaliou-se a relação entre as expressões. Resultados Observou-se na literatura pouca referência quanto a frequência dos eventos adversos associados ao uso do ácido Hialurônico no preenchimento

1 Universidade Santo Amaro

2 Universidade Ibirapuera

3 Universidade Santo Amaro



labial, mas apesar de pouco presente, o conhecimento do profissional, sobre como ocorrem, como preveni-los e trata-los, se faz necessário para a prática clínica do cirurgião dentista especialista em Harmonização Orofacial.

Palavras-chaves: Ácido Hialurônico. Efeitos Colaterais Metabólicos de Drogas e Substâncias. Pre-enchedores Dérmicos.

Abstract: Introduction First isolated by Karl Meyer and John Palmer in 1934, but described only in 1970 by Laurent, Hyaluronic acid has become a source of several researches in biochemistry as a potential molecule for dermal restructuring and filling in the specialty of Orofacial Harmonization, and like any other substance injected into the human body, is capable of causing, although infrequent, the so-called adverse events. Objective The objective of this narrative review is to report the main adverse effects associated with the use of Hyaluronic acid, as well as its prevention and treatment. Methodology A bibliographic survey was carried out in the Scielo, PubMed and LILACS databases with the following terms: “Hyaluronic acid” and “adverse events”, and by crossing the Boolean descriptors <and> and <or>, the relationship between expressions. Results There was little reference in the literature regarding the frequency of adverse events associated with the use of Hyaluronic acid, but despite being little present, the professional’s knowledge, about how they occur, how to prevent and treat them, is necessary for the clinical practice of the dental surgeon specialized in Orofacial Harmonization.

Keywords: Hyaluronic Acid. Metabolic Side Effects of Drugs and Substances. Dermal Fillers.

INTRODUÇÃO

Isolado inicialmente por Karl Meyer e John Palmer em 1934 de olhos bovinos, mas relatado e



descrito de forma estrutural na literatura apenas em 1970 por Laurent, o Ácido Hialurônico (AH), molécula presente no organismo humano como preenchedor dos espaços intercelular, vêm apresentando como característica um grande potencial de aplicação para diminuição do aspecto de envelhecimento, já que ele serve de base e arcabouço para o preenchimento da derme, que, distintivamente, perde seu brilho e rigidez com o passar dos anos (Bukhari et al., 2018. Abatangelo et al., 2021).

Tal e como qualquer molécula ou substância inserida no organismo humano, de maneira própria, seja pelas características da aplicação ou pelo próprio acondicionamento do produto, essas anteriormente citadas são capazes de provocar injúrias aos tecidos, comumente conhecidas como eventos adversos (EA), que, apesar de pouco relatados na literatura, e quando relatados, se apresentam de forma pouco frequente e auto resolutiva, merecem atenção especial dos especialistas que a aplicam, já que necessitarão de conhecimento teórico para a resolução e o restabelecimento pleno do paciente (Castro e Alcântara, 2020).

Para tanto, essa revisão narrativa da literatura, busca orientar os pares quanto aos possíveis EA associados à aplicação do AH, como preveni-los e tratá-los de maneira a promover qualidade à assistência clínica, diminuindo, portanto, os riscos desfavoráveis e possivelmente destrutivos aos pacientes. De maneira tal, buscou-se na literatura mais recente a associação entre o uso dos preenchedores dérmicos e suas prováveis repercussões negativas a fim de esclarecer a necessária atuação dos especialistas em Harmonização Orofacial (HOF) frente às adversidades relatadas.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Realizar uma revisão narrativa capaz de abordar as intercorrências clínicas associadas ao Ácido Hialurônico na Harmonização Orofacial, como preveni-las e tratá-las, especificamente quando às ocorrem na região labial.



Objetivo específico

Orientar os profissionais e pares, e oferecer base teórica sobre as intercorrências clínicas com Ácido Hialurônico, que podem ocorrer durante os procedimentos de Harmonização Orofacial, bem como orientar a prevenção e o tratamento dâqueles.

METODOLOGIA

Materiais e Métodos

Realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados Scielo, PubMed e LILACS com os seguintes termos: “ácido Hialurônico” e “eventos adversos”, e através de cruzamento dos descritores booleanos <and> e <or>, avaliou-se a relação entre as expressões.

REVISÃO DA LITERATURA

ÁCIDO HIALURÔNICO

Destacado na literatura entre os procedimentos faciais estéticos mais populares para o rejuvenescimento e preenchimento da pele, o ácido Hialurônico (AH), molécula biológica produzida a nível celular, apresenta baixa incidência e prevalência de efeitos adversos (EA) durante a após sua aplicação (ISAPS, 2018), o que estimula o desenvolvimento de seu uso a nível mundial para os chamados procedimentos estéticos minimante invasivos (Castro e Alcântara, 2020).

Esclarece-se, sobretudo, que o AH, é um polímero natural muito utilizado na área médica e farmacêutica, principalmente e muito relatado na especialidade de harmonização orofacial (HOF), com propriedades biologicamente semelhantes às dos tecidos naturais, quando produzido pela indústria, e com excelente biocompatibilidade, o que explica e as baixas relações de EA quando aplicados no organismo humano. Vale destacar, que além de seu uso estético, comumente relatado na literatura,



tal molécula ainda apresenta importante papel nos processos patológicos, como nas doenças pulmonares e artrite reumatoide (Fallacara et al., 2018. Harrer et al., 2021).

Quimicamente, o AH é uma molécula linear, do tipo polissacarídeo com unidades repetidas de dissacarídeos contendo ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glucosamina, ligado por um β -1,4-glicosídico, encontrado em animais vertebrados e bactérias, com um peso molecular de 5×10^6 Da (Harrer et al., 2021. Brown e Jones, 2005). Seu estado pode ser observado na figura 1, abaixo, que demonstra sua fórmula orgânica através de ligações de oxigênio e outros componentes químicos.

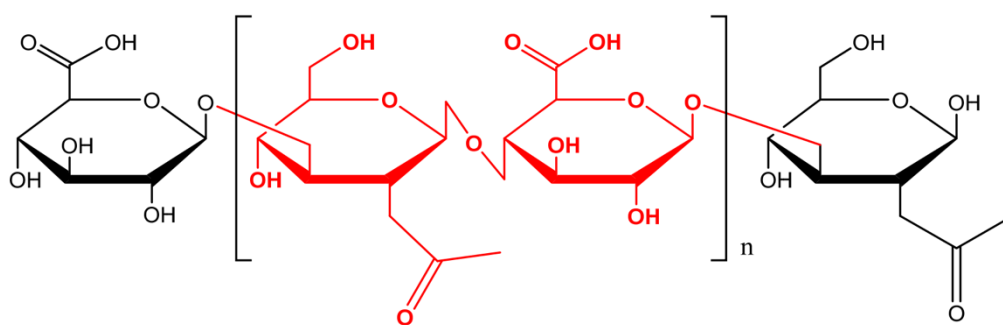


Figura 1 – Estrutura química do ácido Hialurônico.

Fonte: adaptado de Juncan et al., 2021.

Inicialmente descoberto em 1934 em olhos bovinos, mas sintetizado in vitro em 1964 e descrito apenas em 1970 por Laurent, o AH apresenta peso molecular alto que é capaz de influenciar nas propriedades físico-químicas do organismo. Para tanto, seu uso como volumizador tecidual é amplamente demonstrado (Juncan et al., 2021). Acrescenta-se, ainda, que por se tratar de uma molécula biológica, sua absorção ocorre de maneira fisiológica e natural, cabendo, em aplicações estéticas e para fins terapêuticos, a reaplicação constante (Liao et al., 2005. Kakehi et al., 2003).

Entre os diversos efeitos biológicos na derme, dependente de sua massa molecular, o AH desenvolve na derme efeitos de diferenciação celular, inflamação local, viscoelasticidade, cicatrização de feridas e outros. Adiciona-se, portanto, o papel de arcabouço para proliferação de células cicatrizatórias como fibroblastos e seu aumento de síntese de proteínas como colágeno. Adicionalmente, cabe



elencar que de maneira passiva, a molécula é capaz de hidratar o tecido, contribuir para o balanço osmótico e estabilizar as estruturas orgânicas (Harrer, 2021). A figura 2 abaixo, demonstra seus efeitos e área de atuação de acordo com o peso molecular selecionado.

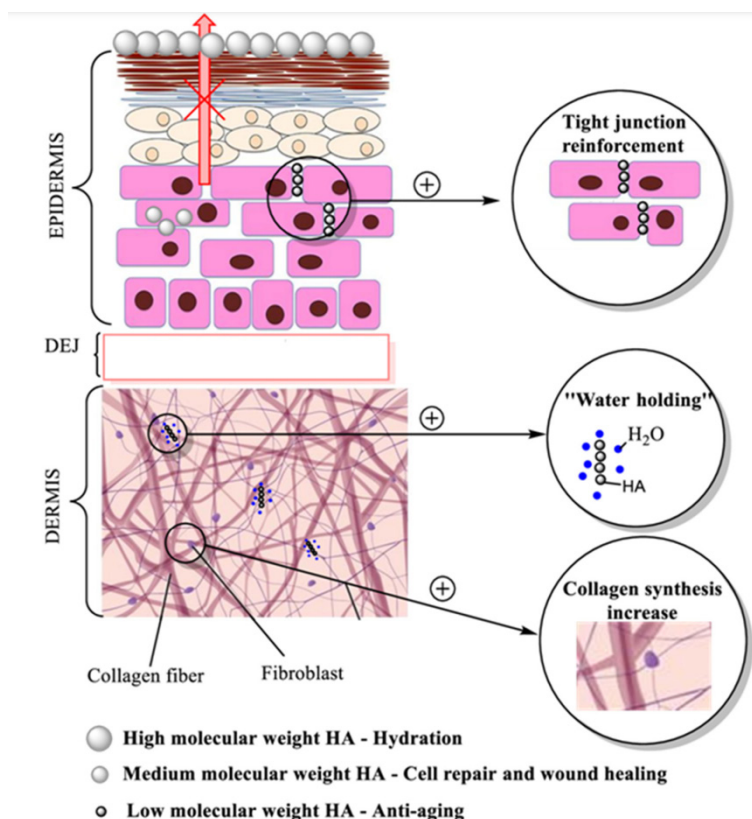


Figura 2 – atividade do ácido Hialurônico, peso molecular dependência e área de efeito principal.

DEJ – Junção dermoepidermal.

Fonte: adaptado de Juncan et al., 2021.

Diversos pesquisadores, sobretudo na área da HOF, têm demonstrado que o AH apresenta excelente eficácia cosmética e nutricosmética, melhorando diversas imperfeições da pele, como rugas, sulcos periorbitais e nasolabiais e efeitos anti-idade. Vale esclarecer, que os diversos tipos de efeitos associados ao AH vem sendo correlacionado com a capacidade indutiva dos tecidos moles, como hidratação da pele, estimulante de colágeno, melhora da elasticidade, efeito anti-eritema e outros



(Bukhari et al., 2018).

Ainda relatado na sua principal função de volumizador e preenchedor, o AH tem a habilidade de se ligar a água aumentando em até 1.000 vezes seu volume, o que se configura como relevante contribuição para o crescimento celular, adesão e função nos receptores de membrana. Sobre o anteriormente citado, seu maior ponto biológico específico na matriz intercelular é o reforço de produzir o fluido elastoviscoso que firmemente encapsula o colágeno e as fibras de elastina, aumentando, portanto, a firmeza da pele e se tornando suporte para a hidratação natural (Pavicic et al., 2011. Souto et al., 2020).

Ademais como relatado por diversos autores, o uso do AH pode ser associada a aplicação de medicamentos anti-idade como ácidos ou cremes de diferentes concentrações afim de diminuir os sinais da idade e, portanto, equalizando a pele e abrandando as rugas nas diversas regiões faciais (Juncan et al., 2019). Como exemplificado, a figura 3 abaixo demonstra imagens com texturas da pele antes e após 28 dias de aplicação regular de creme anti-idade com ácido Hialurônico.

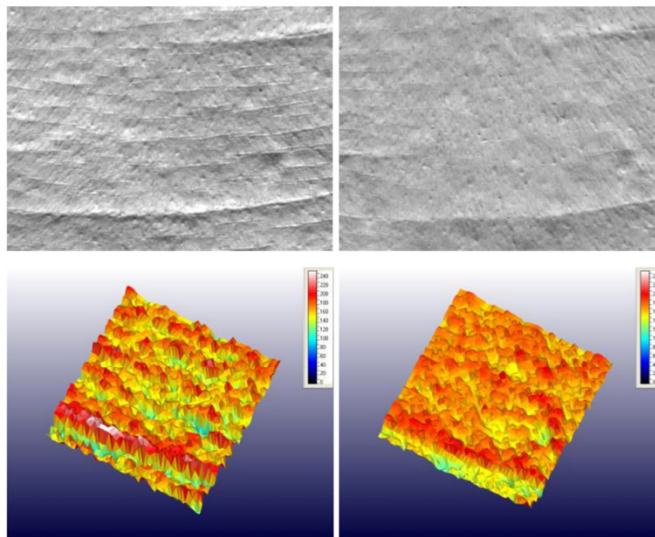


Figura 3 – Imagens da textura da pele antes e 28 dias após a aplicação regular de creme anti-idade com ácido Hialurônico.

Fonte: adaptado de Juncan et al., 2019.



ANATOMIA DO TECIDO CUTÂNEO

Descrita inicialmente em 1860, por Virchow, como uma estrutura com função de revestimento e proteção a órgãos mais complexos, atualmente destaca-se sua característica sofisticada (Virchow, 1860), não apenas de proteção, mas também regulação do ambiente interno corpóreo e externo (Abdayem e Haftek, 2018).

Considerado o maior (cerca de 2m²) e mais pesado (cerca de 3 a 4kg (quilograma) órgão do corpo humano, o tecido cutâneo é caracterizado por ser apresentar uma estrutura dinâmica que está em constante processo de renovação por mitose celular, onde as células das camadas mais internas vão maturando e passando para camadas mais externas, em que serão eliminadas, para a substituição por outras mais jovens (Magalhães, 2016).

Suas funções são diversas e vão desde a formação de uma barreira física de proteção contra micro-organismos, traumas e contra a perda excessiva de água, até a formação de uma barreira fisiológica e química contra as radiações UV (ultravioleta) (Oliveira e Santos, 2011), além da recepção de estímulos nervosos relacionados com a dor e temperatura, e um papel imunológico relevante.

EPIDERME

Diferenciado em 3 camadas, o tecido cutâneo tem a epiderme como camada mais externa, sendo considerada uma importante barreira física queratinizada entre o organismo e o ambiente externo. Trata-se de uma camada avascular de 100µm (micrômetros) de espessura e constituída principalmente por queratina Hunter et al., 2002. Abdayem e Haftek, 2018).

Essa camada é constituída de quatro camadas de células diferenciadas por sua morfologia, grau de maturação e profundidade, que são: camada córnea; camada granulosa; camada espinhosa e camada basal. As células da camada basal sofrem mitoses e alterações celulares que, no período de cerca de 60 dias, atravessam as demais camadas e são descartadas na mais superficial (Hunter et al.,



2002. Abdayem e Haftek, 2018).

DERME

Suportando vascularmente a epiderme, a derme é a camada mais abaixo, constituída por um tecido conjuntivo denso e uma rede de vascularização que oferece apoio à camada avascular superior, sendo considerada uma rígida matriz de tecido conjuntivo de suporte, contendo estruturas especializadas dispostas imediatamente abaixo e intimamente conectadas à epiderme (Gawkrodger, 2002).

Como constituinte mais abundante (70%) da derme, e responsáveis pela rigidez e força, estão as fibras colágenas secretadas pelos fibroblastos (Oliveira e Santos, 2011), as quais conferem suporte, estabilidade e elasticidade ao tecido (Azulay e Azulay, 1999).

Além do anteriormente explicitado, é nessa camada que estão os anexos cutâneos, vasos sanguíneos e linfáticos, receptores sensoriais, glândulas, músculo lisos e folículos pilosos (Ruivo, 2014. Abdayem e Haftek, 2018).

HIPODERME

Abaixo da derme, a hipoderme é a camada mais profunda do tecido cutâneo, sendo composta por um tecido conjuntivo frouxo e tecido adiposo que levam a parte da flexibilização ao órgão. Os adipócitos, células presentes nessa camada, são separados por septos de colágeno com estruturas nervosas, vasculares e linfáticas (Gawkrodger, 2002. Barbosa, 2011. Prista, 2011. Abdayem e Haftek, 2018). Vale esclarecer que a profundidade da inserção da agulha para a injeção da Toxina Botulínica, visa atravessar todas as camadas teciduais até chegar ao tecido muscular.



ANATOMIA DO LÁBIO

Anatomicamente, a porção externa da boca, definida como lábio superior e inferior, ocupa o terço médio inferior da face. O lábio superior é a região entre o nariz e a rima da boca, delimitando a bochecha externa pela formação da prega nasolabial. Já lábio inferior é a região entre a rima da boca e a prega labiomental. Contudo, o vermelhão do lábio, conseqüentemente é apenas uma porção dele (Randlanski e Wesker, 2016). A camada de gordura e músculos que o cercam estão didaticamente referidos nas figuras 4 e 5 abaixo.

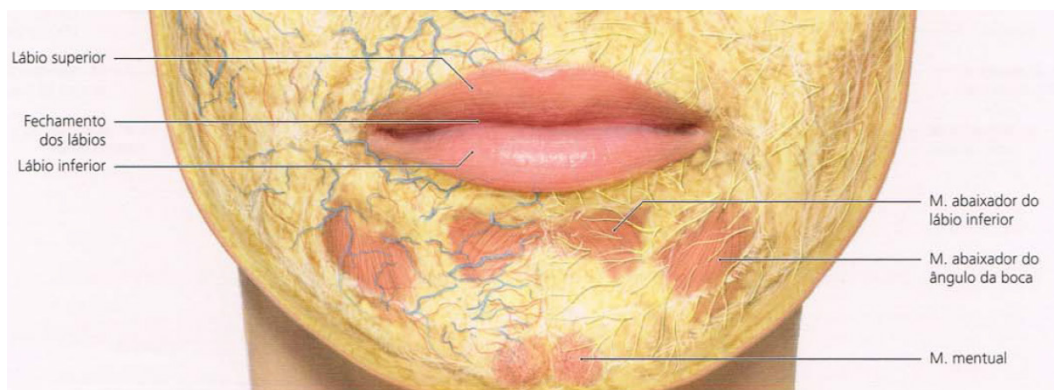


Figura 4 – Distribuição da gordura subcutânea fina que envolve o lábio.

Fonte: adaptado de Randlanski e Wesker, 2016.

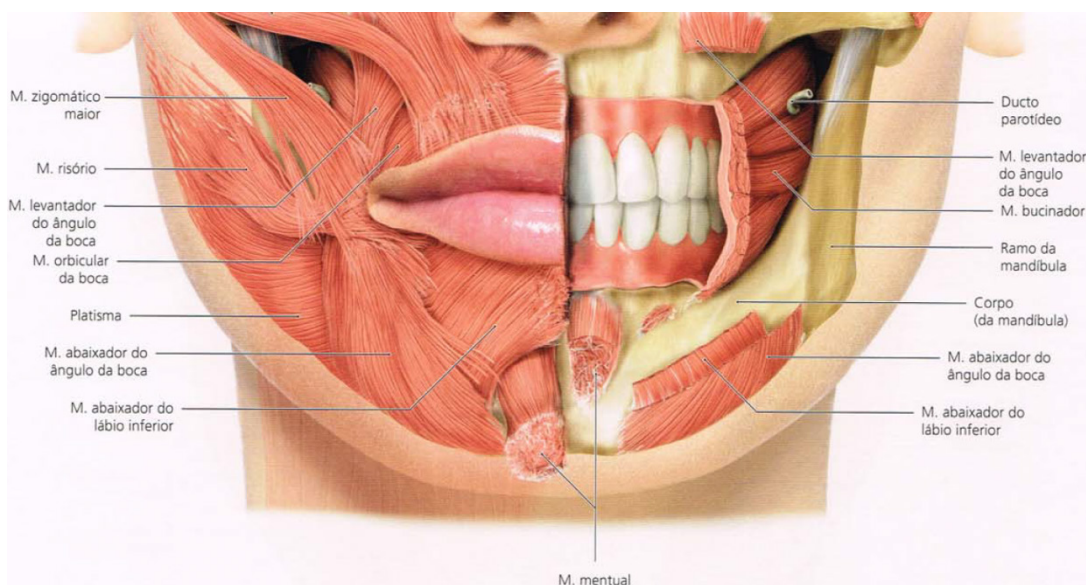


Figura 5 – Músculos da região oral. Camadas mais profundas e inserções são expostas à direita.

Fonte: adaptado de Randlanski e Wesker, 2016.

De maneira a prover irrigação para a região do lábio e região oral, dois ramos da artéria carótida externa e um ramo da carótida interna se projetam para a região. Atingindo o canto da boca, a artéria facial, proveniente da carótica, se ramifica em artéria labial inferior e superior. Além das anteriormente citadas, outros vasos são responsáveis pela irrigação e transporte de oxigênio para a região, considerando-a uma porção extremamente vascularizada e com necessidade de atenção redobrada por parte dos especialistas, já que o material injetado pode facilmente atingi-las (Randlanski e Wesker, 2016).

Por outro lado, de dedicação sensitiva, os nervos infraorbitais e mandibulares, definidos como V2 e V3, consecutivamente, tornam os lábios e boca sensíveis ao toque. Já de maneira motora, tal ação se dá pela raiz motora do nervo mandibular (V3) e do nervo facial (Randlanski e Wesker, 2016). As figuras 6, 7 e 8 abaixo demonstram o anteriormente explicitado.

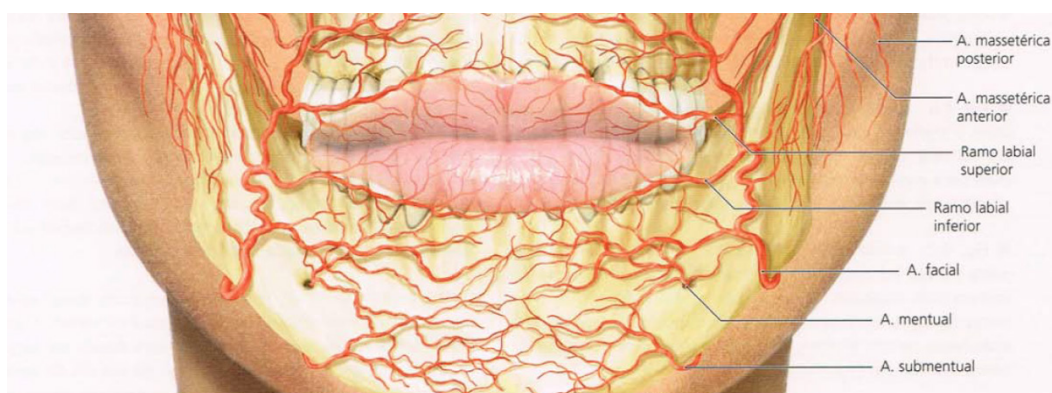


Figura 6 – Irrigação da região oral.

Fonte: adaptado de Randlanski e Wesker, 2016.



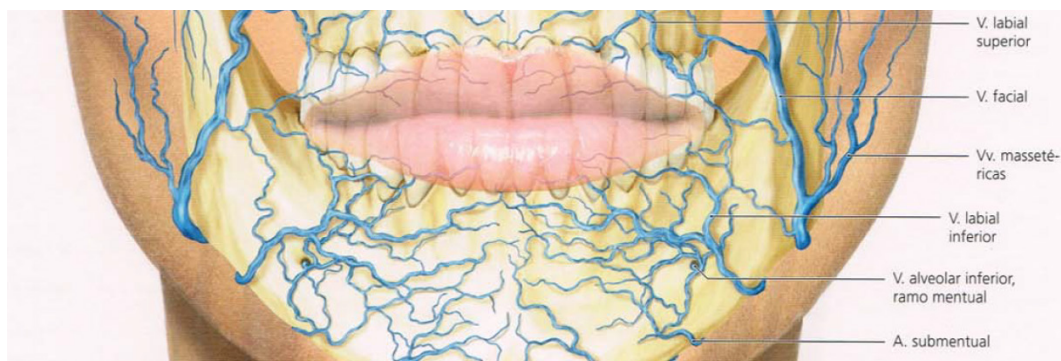


Figura 7 – Drenagem venosa da região oral.

Fonte: adaptado de Randlanski e Wesker, 2016.

Deve-se entender, portanto, que histologicamente, o lábio faz parte do tecido cutâneo, muscular e adiposo, sendo uma porção queratinizada fina e transparente, que, entre outras funções como auxiliar na fala, promove o fechamento da boca como agente de proteção de invasores diretos, uma vez que grande porcentagem da cavidade oral é não queratinizada e com alto risco de penetração de microrganismos (Randlanski e Wesker, 2016). Esclarece-se, portanto, que a região do lábio é avermelhada, já que, anatomicamente a queratina que o recobre é fino, expondo a vasta vascularização subepitelial.

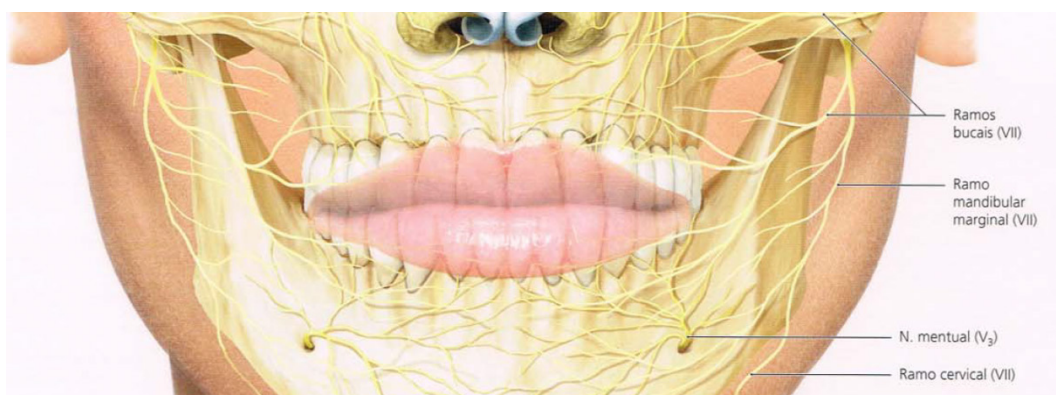


Figura 8 – Inervação motora e sentívda da região oral.

Fonte: adaptado de Randlanski e Wesker, 2016.



Ainda histologicamente, a parte externa do lábio é caracterizada por epiderme do tipo pilosa, e abaixo desse, há um tecido conjuntivo no qual são acoplados glândulas sudoríparas, folículo piloso e glândulas sebáceas. Na porção interna, as glândulas salivares menores promovem hidratação necessária da mucosa (Randlanski e Wesker, 2016). A figura 9 abaixo demonstra, em um corte sagital a anatomia e histologia do lábio interno e externo.

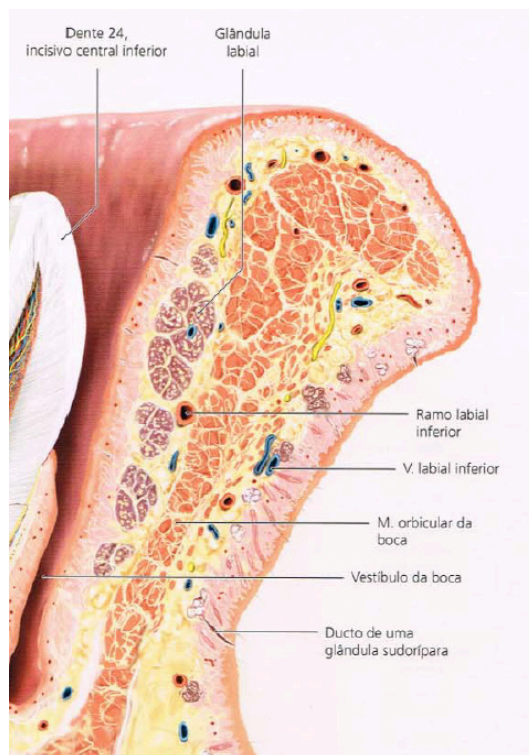


Figura 9 – Corte sagital do lábio demonstrando histologia e anatomia fisiológica.

Fonte: adaptado de Randlanski e Wesker, 2016.

EFEITOS ADVERSOS RELACIONADOS AO ÁCIDO HIALURÔNICO

A utilização de fórmulas, que contém em seu conteúdo AH vem sendo utilizada de maneira constante na HOF. Para tanto, e como já esperado, como qualquer molécula de origem extracorpó-



rea, é passível de repercussões negativas, tal como reações adversas, ou mais comumente chamados, efeitos adversos (EA). Dessa maneira, o conhecimento do especialista de como as ocorrem, como prevenir e tratá-las são condição sine qua non, para o pleno restabelecimento do paciente. Basta ainda elencar, que apesar de muitas vezes serem auto resolutivos, e de ocorrerem de maneira branda, o acompanhamento pós-operatório se faz necessário (Gerson, 2011. Teston et al., 2017).

Vale esclarecer, ainda, que além da composição química ser fonte capaz de desenvolver os EA, a técnica de aplicação e a escolha do produto são questões a serem consideradas para evitar efeitos indesejados futuros. Para tanto, os AH com baixa viscosidade são de utilização intradérmica para a correção de rugas superficiais e sulcos superficiais a moderados, já os de alta viscosidade são utilizados no preenchimento profundo, com aplicações do tipo subdérmicas para reposição de perda de volumes provenientes de alterações ósseas, musculares e de gordura (Monteiro, 2010. Castro e Alcântara, 2020).

Didaticamente, os EA associados ao AH podem ser classificados como imediatos e tardios, podendo esses e àqueles variar de efeitos indesejáveis brandos, como edemas, ou mais severos como necrose (Castro e Alcântara, 2020). Para tanto, a classificação do tipo de evento adverso está relacionada ao tempo de desenvolvimento, podendo ser de início imediato, quando ocorrem em até 24 horas da aplicação, de início precoce, quando ocorrem de 24 horas a 30 dias da aplicação, e de início tardio, quando ocorrem após 30 dias da aplicação (Maio, 2015).

Os eventos adversos do tipo imediato se manifestam, em geral, com uma inflamação leve, com dor e sensibilidade no local da punção da agulha, podendo evoluir para hematomas, quando há rompimento do suporte vascular, e eritemas. De maneira geral, os anteriormente citados são auto resolutivos. Por outro lado, os eventos tardios são mais complexos, e demoram tempo para se desenvolver, já que estão relacionados à nódulos, encapsulamento do produto e hipercorreção tecidual (Maio, 2015. Balasiano, 2014).



EFEITOS ADVERSOS IMEDIATOS

Entre os EA mais relatados na literatura que ocorrem de maneira imediata, o eritema e o edema são consequência de diversas punções no tecido (Castro e Alcântara, 2020). De maneira genérica, o eritema se caracteriza por manchas avermelhadas na pele provavelmente causadas por injúrias e rompimento da vascularização local. Trata-se de uma alteração autolimitada com duração de poucos dias (Signorini, 2016). A figura 10 abaixo demonstra, didaticamente, um exemplo de eritema associada à outras lesões fundamentais, como ulceração.

Por outro lado, o edema como consequência de múltiplas punções no local, se caracteriza por um aumento de volume localizado com causa provável de rompimento vascular e extravasamento do líquido no interior do tecido, causando abaulamento e inchaço. Trata-se, também, de uma alteração clássica de inflamação local que ocorre logo após o procedimento, sendo autolimitada e solucionada sem maiores intervenções (Castro e Alcântara, 2020). A figura 11 abaixo demonstra um caso de edema em lábio inferior.



Figuras 10 e 11 – Exemplificação da lesão fundamental eritema em cavidade oral; e exemplificação clínica de edema de lábio inferior.

Fonte: adaptado de Rizo-Potau et al., 2021, e Fujihara, Ishida e Yuji, 2021.



EFEITOS ADVERSOS DE MÉDIO E CURTO PRAZO

Como EA que ocorrem entre 24 horas e 30 dias de aplicação do AH, as pápulas e nódulos, sejam eles esbranquiçados ou normocromáticos, são os relatados na literatura. Histologicamente, são lesões fundamentais com aumento de volume sólidos podendo ter menos ou mais de 1 centímetro de diâmetro. Em geral ocorrem por má aplicação da técnica (Castro e Alcântara, 2020).

As pápulas diferem dos nódulos, já que as primeiras são consideradas aumento de volume anormal menor que 1 centímetro de diâmetro, enquanto os nódulos são classificados como aumento de volume sólido anormal com mais de 1 centímetro de diâmetro. Ambos ocorrem por falhas da técnica e devem os profissionais ter conhecimento suficiente para correta aplicação do AH, impedindo o desenvolvimento de EA (Crocco, 2012).

Ainda como EA de médio e curto prazo, as reações alérgicas aos componentes da fórmula podem ocorrer em até 7 dias da aplicação do preenchedor, mas pouco relatado na literatura, com manifestação de 0,1% dos casos. Seu tratamento se dá exclusivamente pelo uso de corticoide oral (Castro e Alcântara, 2020).

EFEITOS ADVERSOS DE LONGO PRAZO

A necrose se caracteriza como morte tecidual local precedida de dor intensa, isquemia evoluída de um tom cinza-azulado e úlceras. De maneira geral, pouco são relatadas na região do lábio, e sim mais concentradas na região da glabella. Ocorrem em geral por obstrução vascular no rompimento de vasos sanguíneos por aplicação errônea do produto (Crocco, 2012).

Outro evento tardio bastante relatado como EA à aplicação do AH são os nódulos, muitas vezes indolores, palpáveis no trajeto da aplicação do produto no organismo humano, mas que podem ocorrer em até dois anos do procedimento clínico (Castro e Alcântara, 2020).

Diferente dos anteriormente citados, as cicatrizes hipertróficas aparecem especialmente em



pacientes que apresentam histórico de quelóide, e tendem a se desenvolver no local de punção da agulha (Crocco, 2012). Como cicatrizes hipertróficas, têm-se uma lesão endurecida, alta, com proteínas de colágeno dispostas não paralelamente, e sim de forma aleatória.

TRATAMENTO DOS EFEITOS ADVERSOS RELACIONADOS AO ÁCIDO HIALURÔNICO

Como forma de diminuir os riscos e chances de desenvolvimento de eritema e edema, as punções devem ser menores, e para amenizar tais manifestações indica-se manter a cabeça elevada e prescrever o uso de compressa de gelo com intervalo de 5 a 10 minutos, afim de causar vasoconstricção local. Esclarece-se, ainda, que como prevenção para ditos EA, o uso de anestésico com vasoconstritor é indicado (Crocco, Oliveira e Alessi, 2012).

Para as lesões de médio e curto prazo, especialmente as referente aos nódulos e pápulas, o uso correto da técnica de aplicação se faz essencial para sua prevenção. Quando já estão presentes, o tratamento se dá por massagem local, prescrição de corticosteroide, e em casos mais complexos, a necessidade de excisão cirúrgica ambulatorial (Crocco, 2012. Castro e Alcântara, 2020).

Cabe elencar, ainda, que as diversas alterações indesejáveis decorrentes do uso de AH estão diretamente associadas à higienização e assepsia da pele previamente ao procedimento, podendo, o tratamento ser associado à antibioticoterapia oral e endovenosa (Crocco, 2012. Castro e Alcântara, 2020).

Quanto aos nódulos, não há tratamento definido especificado na literatura, mas há indicação de aplicação de hialuronidase ou infiltração intralesional de corticoide em casos extremos até a remoção cirúrgica (Castro e Alcântara, 2020). Tal e qual, para evitar casos de cicatrizes hipertróficas e reações alérgicas, uma anamnese bem direcionada tende a amenizar os riscos de EA não desejadas.

Esclarece-se, ainda, que os EA mais severos e com gravidade maior, não auto resolutivos e com necessidade de intervenção cirúrgica direta, são decorrentes, em sua grande maioria, da falta de



conhecimento técnico da topografia e anatomia da face, percorrendo a necessidade de aprimoramento e estudos por parte dos profissionais que se propõe a realizar os procedimentos estéticos (Moraes et al., 2017).

DISCUSSÃO

Com o intuito em diminuir os efeitos fisiológicos e naturais do envelhecimento, diversas técnicas nas mais diversas especialidades médicas vêm sendo estudadas. O envelhecimento, acordado por diversos autores, apresenta multicausalidade e é considerado um processo normal da fisiologia de acordo com o envelhecimento. Àquele, por sua vez, pode ser decorrente de fatores internos ou externos. Seja ele de qualquer origem, sua principal característica se dá pela perda da viscosidade, brilho, e estruturação da derme (Juncan et al., 2021).

Para tanto, procedimentos com o uso dos chamados preenchedores dérmicos são requisitados e considerado hoje um dos mais realizados pelos especialistas, já que é pouco invasivo e com baixo risco de provocar reações adversas, uma vez que o material injetado na derme do paciente é biocompatível e com alta eficácia e eficiência clínica, relatando os pacientes grande satisfação na qualidade e harmonização da face (ISAPS, 2018. Castro e Alcântara, 2020. Harrer et al., 2021).

Laurent e colaboradores, 1970, citaram inicialmente a molécula extraída de olhos bovinos, o que foi corroborado por diversos outros autores, como Juncan et al., 2021, Liao et al., 2005 e Kakehi et al., 2003, como um potencial elemento volumizante e capaz de influenciar as propriedades físico-químicas do organismo, como arcabouço para a neocolagênese por células tipo fibroblastos dérmicos.

Entre os materiais injetados para o preenchimento e estimulação de colágeno, o Ácido Hialurônico (AH) é ratificado por todos os autores como uma molécula biológica sintetizada pelas células humanas, necessária para o desenvolvimento de um rosto e pele mais saudável, disponível como forma de tratamento estético minimamente invasivo quando comparado à outras opções terapêuticas e estéticas, como cirurgias e aspirações (ISAPS, 2018. Fallacara, 2018. Castro e Alcântara,



2020. Harrer et al., 2021).

Ressalta-se, no entanto, que como destacado por Harrer, 2021 e confirmado por Juncan et al., 2021, o efeito biológico esperado do AH na pele depende do local de aplicação, que pode ser na epiderme, ou derme, e do peso do molecular do produto escolhido. Ademais, apesar do anteriormente citado, a molécula injetada é capaz de provocar efeitos de diferenciação celular, inflamação local, viscoelasticidade e cicatrização de feridas. Ainda mais, de maneira passiva, o AH é capaz de hidratar o tecido, contribuir para o balanço osmótico e estabilizar as estruturas orgânicas.

A depender dos efeitos gerais produzidos pelas moléculas injetadas nos tecidos humanos, Bukhari et al., 2018, e Harrer, 2021, tem demonstrado a excelente eficácia e eficiência cosmética e nutricosmética como regularização das depressões da pele, melhora estética das rugas e sulcos profundos exacerbados pela idade. Tal efeito tem-se destacado principalmente pela capacidade da molécula em se ligar à água dos tecidos e aumentar em até 1.000 vezes seu volume, como demonstrado clinicamente por Pavicic et al., 2011 e Souto et al., 2020.

Esclarece-se, também, que Juncan e colaboradores, 2019, relataram o uso de aplicações associadas de ácido Hialurônico e cremes de uso contínuo para a regularização de rugas e imperfeições localizadas na pele, sobretudo na região do rosto. Esses autores realizaram uma avaliação do nível de qualidade superficial do tecido dérmico antes e após 28 dias de aplicação regular de creme anti-idade com AH, e acharam melhora qualitativa e quantitativa significativa na rugosidade superficial.

Quanto a anatomia e fisiologia do tecido a ser aplicado a substância de AH, a pele, como descrita por Virchow, 1860 e corroborada por diversos autores, como Magalhães, 2016 e Oliveira e Santos, 2011, é considerada o maior órgão do corpo humano com funções de proteção, como barreira física contra micro-organismos, traumas e perda de água, regulador do ambiente interno do corpo, como impedimento de perda significativa de compostos orgânicos, e capaz de regeneração constante através da mitose celular, onde as camadas mais internas vão maturando e passando pelas camadas mais externas.

Hunter et al., 2002 e Abdayem e Haftek, 2018, citam, de maneira pontual a diferenciação das



três camadas que compõem a pele. Externamente, a epiderme é queratinizada e avascular, sendo essa, diferenciada em quatro outras camadas com especificidades regulares, como a camada córnea, granulosa, espinhosa e basal, continuamente de maneira mais externa à mais interna, onde as células da camada basal sofrem mitoses e atravessam as demais camadas até serem descartadas superficialmente.

Azulay e Azulay, 1999, corroborado por Gawkrödger, 2002, Oliveira e Santos, 2011, Ruyvo, 2014 e Abdayem e Haftek, 2018, discorrem sobre a derme como camada vascular que suporta a epiderme, sendo àquela constituída por um tecido conjuntivo denso e rede de vascularização capaz de apoiar de forma sanguínea e por nutrientes as células da camada superior. É nessa camada que os autores validam os encontrados de fibras colágenas secretadas pelas células fibroblásticas mais abundantes do tecido dérmico, capazes de conferir suporte, estabilidade e elasticidade ao tecido.

Por fim, a camada hipodérmica, mais profunda, tal como relatada por Gawkrödger, 2002, Barbosa, 2011, Prista, 2011 e corroborado posteriormente por Abdayem e Haftek, 2018, é composta por um tecido conjuntivo frouxo e tecido adiposo capaz de promover a flexibilização ao órgão. Suas células mais presentes, são os adipócitos, que por sua vez são separadas por septos de colágeno com estruturas nervosas, vasculares e linfáticas. O cuidado que se deve ter com a aplicação de produtos nessa camada são decorrentes da precisão e atenção, já que se trata de um potencial gerador de reações adversas devido sua grande concentração de estruturas fisiológicas.

Tal e qual citado anteriormente, o lábio contorna externamente a cavidade oral, e sua estrutura fisiológica e anatômica segue as características da pele anteriormente citada, salvo exceções como coloração avermelhada que se dá pela gordura subcutânea fina e excesso de vascularização local, o que indica necessidade de cuidados redobrados para aplicação de qualquer substância. Randlanski e Wesker, 2016, corroborado por Abdayem e Haftek, 2018, discutem a especificidade dos tecidos e órgãos que compõem o lábio.

A gordura presente, tal como os músculos da mímica que envolver o lábio, a grande irrigação e presença de vasos calibrosos e subsequentes da artéria carótida externa e artéria facial, bem como a presença de ramos sensitivos e motores dos nervos infraorbitais e mandibulares, além da presença de



vasos para drenagem venosa regional, indicam ao especialista em Harmonização Orofacial, o cuidado que se deve ter para a aplicação da técnica de preenchimento, já que ditas características são fontes certas de possíveis complicações locais (Randlanski e Wesker, 2016).

Tais complicações, ou eventos adversos, como sugerido por Gerson, 2011 e Teston e colaboradores, 2017, são passíveis de acontecer e estão relacionados à diversos motivos, como o uso incorreto de técnicas específicas de preenchimento, não realização de uma boa higienização e assepsia de pele e sobretudo, pela presença de componentes químicos estabilizadores na fórmula do produto capazes de gerar respostas inespecíficas que necessitam de tratamento. Vale esclarecer, para tanto, que Monteiro, 2010, ratificado por Castro e Alcântara, 2020, relatam que apesar de relatados na literatura, sua prevalência é baixa e geralmente ocorrem de maneira branda e auto resolutive.

Maio, 2015, testificado por Castro e Alcântara, 2020, classificaram didaticamente os eventos adversos associados à aplicação de AH como imediatos ou tardios, de acordo com a época pós aplicação da molécula. Ainda assim, outra maneira de classificá-los pode ser de acordo com sua gravidade, sendo efeitos indesejáveis brandos ou severos. A depender da classificação, a indicação para o tratamento pode ser estipulada. Deve-se considerar, no entanto, que apesar de indicativo cientificamente, o tratamento deve ser individualizado de acordo com as características tanto do paciente quanto da lesão.

Imediato ou tardio, os eventos brandos tendem a ser autolimitantes com duração de poucos dias e são genericamente consequências de múltiplas punções no tecido, gerando extravasamento de sangue e reação inflamatória específica regional. Signorini, 2016 e Castro e Alcântara, 2020 demonstram em suas pesquisas que os mais comuns são os eritemas e edemas, que podem ser solucionados sem maiores intervenções, mas de acordo com Oliveira e Alessi, 2012, o uso de anestésico com vasoconstritor e compressas de gelo com intervalo de 5 a 10 minutos após a aplicação do AH são boas opções para prevenção das lesões anteriormente citadas.

Por outro lado, os eventos adversos de médio e curto prazo, como pápulas e nódulos são decorrentes da técnica incorreta, devendo o profissional ter conhecimento suficiente para aplicação não



em bólus do componente no tecido. Tal situação foi apresentada por Crocco, 2012 e corroborado por Castro e Alcântara, 2020, que indicam técnicas de massagem local, prescrição de corticosteroide e em casos de mais difícil manejo a excisão cirúrgica. Esclarece-se, no entanto, que a prevenção se dá pelo *savoir-faire* clínico e prático, bem como pela expertise do profissional aplicador da técnica.

Ainda de forma a decorrer de médio e curto prazo, mas com pouca manifestação e indicação na literatura, as reações alérgicas estão presentes em 0,1% dos casos, e podem ser decorrentes de falta de higienização e assepsia da pele previamente ao procedimento, como podem ser decorrentes da composição da fórmula utilizada, sobretudo de estabilizantes presentes. Seu tratamento, conforme indicam Crocco, 2012 e Castro e Alcântara, 2020, se dá pela prevenção por limpeza e terapia com antibiótico oral ou endovenoso, e corticoide a depender da gravidade.

Os eventos adversos de longo prazo, são comumente caracterizados de forma mais agressiva, como nódulos e necroses. Quanto àqueles, não há na literatura um tratamento definitivo especificado, mas indicações de hialuronidrase ou infiltração intralesional de corticoide podem ser uma oportunidade terapêutica, segundo Castro e Alcântara, 2020. Por sua vez, as necroses podem ser prevenidas com o conhecimento adequado da técnica e principalmente da anatomia local, já que essas lesões são em sua maioria decorrentes da obstrução de vasos locais, impedindo a oxigenação tecidual, resultando em hipóxia local e morte celular.

CONCLUSÃO

Concluiu-se com essa revisão narrativa, que apesar de pouco relatado, e quando relatado apresenta-se de forma pouco frequente, os eventos adversos relacionados ao uso do ácido Hialurônico devem ser fonte de interesse dos profissionais cirurgiões-dentistas especialistas em Harmonização Orofacial, já que a partir de tal conhecimento depreende-se o entendimento de como preveni-los e tratá-los.



REFERÊNCIAS

Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G, Pandis L, Brun P. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role. *Cells*. 9(7):1743. 2021.

Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biol Macromol*. 120(Pt B):1682-1695. 2018.

Castro MB, Alcântara GA. Efeitos adversos no uso do ácido hialurônico injetável em preenchimentos faciais. *Brazilian Journal of Health Review*. v.3, n.2, p.2995-3005. 2020.

ISAPS. Mais recente estudo internacional demonstra crescimento mundial em cirurgia estética. A Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética [boletim informativo], 2018. Disponível em: <<https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2018/11/2017-Global-Survey-Press-Release-br.pdf>>. Acesso em: 28 de março de 2022.

Harrer D, Sanchez Armengol E, Friedl JD, et al. Is hyaluronic acid the perfect excipient for the pharmaceutical need?. *Int J Pharm*. 601:120589. 2021.

Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers (Basel)*. 10(7), 701. 2018.

Brown MB, Jones AS. Hyaluronic acid: A unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol*. 19(3), 308–318. 2005.

Juncan AM, Moissã DG, Santini A, et al. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. *Molecules*. 26(15):4429. 2021.

Liao YH, Jones SA, Forbes B, Martin GP, Brown MB. Hyaluronan: Pharmaceutical characterization and drug delivery. *Drug Deliv. J. Deliv. Target. Ther. Agents*. 12, 327–342. 2005.

Takehi K, Kinoshita M, Yasueda SI. Hyaluronic acid: Separation and biological implications. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci*. 797, 347–355. 2003.



Bukhari NS, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, Sohail M, Ramli NA, Thu HE, Hussain Z. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int. J. Biol. Macromol.* 1682–1695. 2018.

Pavicic T, Gauglitz GG, Lersch P, Schwach-Abdellaoui K, Malle B, Korting HC, Farwick M. Efficacy of Cream-Based Novel Formulations of Hyaluronic Acid of Different Molecular Weights in Anti-Wrinkle Treatment. *J. Drugs Dermatol.* 10, 990–1000. 2011.

Souto EB, Fernandes AR, Martins-Gomes C, Coutinho TE, Durazzo A, Lucarini M, Souto SB, Silva AM, Santini A. Nanomaterials for skin delivery of cosmeceuticals and pharmaceuticals. *Appl. Sci.* 10, 1594. 2020.

Juncan AM, Visioline VL. The Images of Skin Texture before Product Application (D0) and after 28 Days (D28); Report No. 300924/19/JSHR Table 3; Courage+Khazaka Electronic GmbH: Köln, Germany. 2019.

Virchow RLK. *Cellular Pathology: As Based Upon Physiological and Pathological Histology*, 2 ed., London, John Churchill. 1860.

Abdayem R, Haftek M. *Barrière épidermique*. *Ann Dermatol Venereol.* 2018.

Magalhães BR. *Processos degenerativos do tecido cutâneo: fisiologia, prevenção e tratamento*. Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2016.

Oliveira R, Santos D. *Sistemas Transdérmicos*. In: Souto, E. B. e Lopes, C. M. (Eds.). *Novas Formas Farmacêuticas para Administração de Fármacos*. Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa, pp. 152-153. 2011.

Hunter JAA, Savin JÁ, Dahl MV. *Clinical Dermatology*, 3 ed., Oxford, Blackwell Publishing. 2002.

Gawkrodger DJ. *Dermatology: An Illustrated Colour Text*, 3 ed., Edinburgh, Churchill Livingstone. 2002.



Azulay RD, Azulay DR. A pele – embriologia, estrutura e fisiologia. Dermatologia (Revisada e atualizada), 2a edição, Editora Guanabara Koogan, Capítulo 1, pp. 1-10. 1999.

Ruivo AP. Envelhecimento Cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação. Universidade Fernando Pessoa. 2014.

Barbosa FS. Modelo de Impedância de Ordem Fracional para a Resposta Inflamatória Cutânea. Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2011.

Prista LN. Administração de medicamentos. In: Prista LN. et al. (Eds.). Tecnologia Farmacêutica - I volume. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, pp. 93-98. 2011.

Monteiro E.O. Complicações imediatas com preenchimento cutâneo - Revista Brasileira de Medicina – Editora Moreira Jr. 14 V71 n.esp. Cosmiatria. 2010.

Gerson J. Fundamentos da Estética. volume 3. 10ª ed. Norte-americana Miladys Standard: Cengage Learning Edições Ltda. São Paulo. p. 03, 04.19. 2011.

Teston AP, Nardino D, Pivato L. Envelhecimento cutâneo: teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. Revista Uningá Review, v.1, n.1, out. 2017.

Balasiano LKA, Bravo BSF. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. Surg Cosmet Dermatol. v.4. 2014.

Signorini M, et al. Global aesthetics consensus: Avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers: evidence, and opinion, based review and consensus recommendations - Plast Reconstr Surg. 137 (6): 961971. 2016.

Oliveira EA, Alessi RC. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. Surgical & Cosmetic Dermatology. vol. 4, núm. 3, 2012, pp. 259-263. 2012.

Rizo-Potau D, Marti-Marti I, Fustà-Novell X. Erythema multiforme. Eritema multiforme. Med Clin (Barc). 156(10):533. 2021.

Fujihara T, Ishida R, Yamamori Y. A case of lip edema caused by the accidental ingestion of a bar of



soap. Clin Case Rep. 9(7):e04484. 2021.

Moraes BR, Bonami JÁ, Romualdo L. Ácido Hialurônico dentro da Área de Estética e Cosmética.
Revista Saúde em Foco – Edição nº 9. 2017.

