

SKINBOOSTER (ÁCIDO HIALURÔNICO) – SUA INFLUÊNCIA NO RETARDO E DIMINUIÇÃO DO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO FACIAL

SKINBOOSTER (HYALURONIC ACID) – ITS INFLUENCE IN DELAYING AND DECREASING FACIAL SKIN

Suelen Dias Paula¹
Raquel Ferreira Chaves²
Marcella Bandeira Ribeiro³

RESUMO: Com a conscientização crescente sobre cuidados com a pele, envelhecimento da população, avanços tecnológicos, resultados sutis e naturais, e tempo de repouso mínimo são alguns fatores que impulsionam a procura por procedimentos minimamente invasivos. Com isso, os procedimentos estéticos menos invasivos tem auxiliado a minimizar os danos associados ao envelhecimento cutâneo, em específico nesse caso, o da face. O envelhecimento é um processo fisiológico natural e progressivo, de forma que, pode ocorrer por diversos fatores, sejam eles intrínsecos e/ou extrínsecos. O objetivo é avaliar a eficácia do ácido hialurônico concentrado não reticulado na melhora da hidratação cutânea. Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, sendo pesquisados cinquenta e cinco artigos no total, e utilizados vinte e quatro na elaboração desse estudo. Foram incluídos os trabalhos que apresentavam características e informações necessárias para a elaboração do estudo, e excluídos os que não tinham relação com o tema. Assim, foram achados dados significativos quanto ao tratamento com ácido hialurônico não reticulado na pele. Concluindo, que o uso do AH não reticulado na pele, pode ser considerado benéfico no combate ao envelhecimento cutâneo.

1980

Palavras-chave: Envelhecimento da pele. Ácido hialurônico. Hidrogel. Skinbooster. Estética.

ABSTRACT: With the growing awareness of skin care, population aging, technological advances, subtle and natural results, and minimal downtime are some factors that drive the demand for minimally invasive procedures. As a result, less invasive aesthetic procedures have helped to minimize the damage associated with skin aging, specifically in this case, facial aging. Aging is a natural and progressive physiological process, so it can occur due to several factors, whether intrinsic and/or extrinsic. The objective is to evaluate the effectiveness of concentrated non-cross-linked hyaluronic acid in improving skin hydration. This is an integrative literature review, with fifty-five articles being researched in total, and twenty-four used in the preparation of this study. The studies that presented characteristics and information necessary for the preparation of the study were included, and those that were not related to the topic were excluded. Thus, significant data were found regarding the treatment with non-cross-linked hyaluronic acid on the skin. In conclusion, the use of non-crosslinked HA on the skin can be considered beneficial in combating skin aging.

Keywords: Skin aging. Hyaluronic acid. Hydrogel. Skinbooster. Aesthetics.

¹Graduada em Biomedicina, Unigranrio AFYA.

²Mestre em ciências biomédicas – Biotrans. Professora orientadora - Unigranrio AFYA.

³Biomédica Especialista/ coordenadora, Unigranrio AFYA.

I INTRODUÇÃO

Com a conscientização crescente sobre cuidados com a pele, envelhecimento da população, avanços tecnológicos, resultados sutis e naturais, e tempo de repouso mínimo são alguns fatores que impulsionam a procura por procedimentos minimamente invasivos. Conforme estudo realizado pela Grand View Research (grupo norte-americano de consultoria e pesquisa de mercado), o mercado, brasileiro de medicina estética, está projetado para crescer, em média, a uma taxa anual de 16,5% de 2024 a 2030. E segundo a Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética (ISAPS), dentre os procedimentos não invasivos mais procurados estão os que são à base de ácido hialurônico (AH), que aumentaram 29% em 2023, ficando em segundo lugar. Sendo o Brasil, o segundo país, a realizar o maior número de procedimentos estéticos, conforme dados da ISAPS (Platkowska *et al.*, 2023; La gatta *et al.*, 2021; Grand View Reserch., 2024; ISAPS., 2023).

Com isso, os procedimentos estéticos menos invasivos tem auxiliado a minimizar os danos associados ao envelhecimento cutâneo, em específico nesse caso, o da face. O envelhecimento é um processo fisiológico natural e progressivo, de forma que, pode ocorrer por diversos fatores, sejam eles intrínsecos e/ou extrínsecos, nos quais também podem favorecer e acelerar o processo de envelhecimento, que vai resultar em alterações da estrutura e na aparência da pele da face. A pele é composta por três principais camadas, a epiderme, a derme e a hipoderme (Zorina *et al.*, 2022; Owczarczyk-saczonek *et al.*, 2021; Diosa *et al.*, 2021).

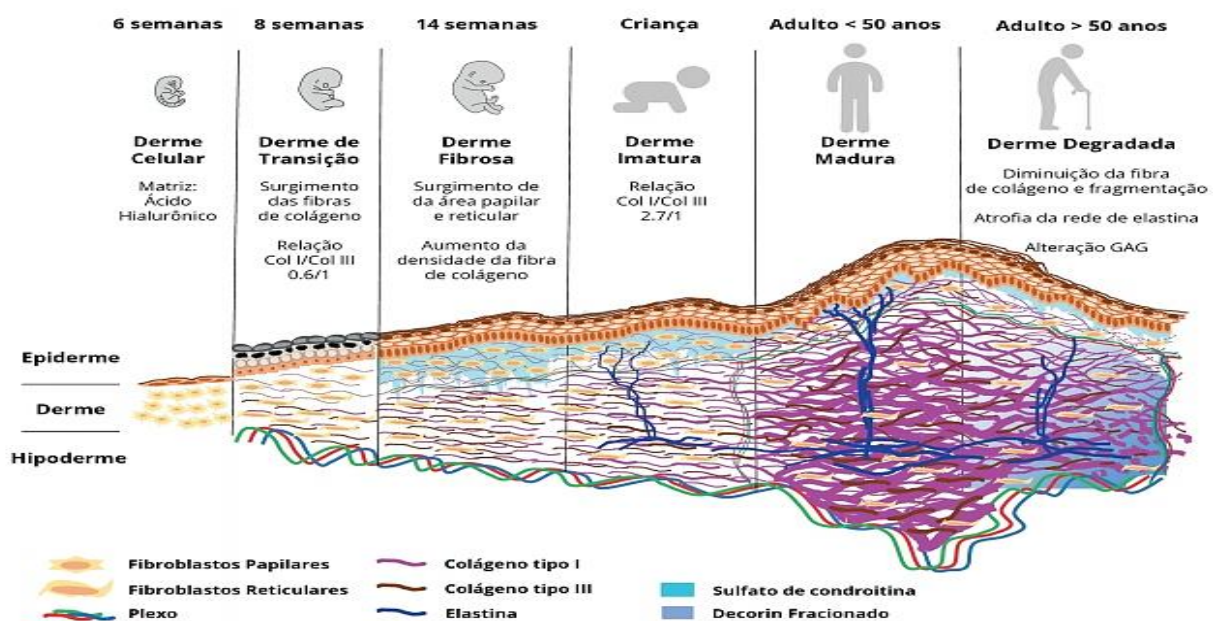
A camada em foco nesse trabalho em especial é a derme, camada intermediária da pele, onde se encontra os fibroblastos dérmicos. Dessa forma, o envelhecimento cutâneo ocorre devido à uma menor produção de colágeno e elastina, sendo essas, duas proteínas consideradas essenciais para manter a estrutura e elasticidade da pele. Com o passar dos anos, os fibroblastos ficam menos ativos, sendo essas células responsáveis por produzir colágeno e elastina, com isso acaba por ocorrer uma possível diminuição da espessura e enfraquecimento da pele (Owczarczyk-saczonek *et al.*, 2021; Zorina *et al.*, 2022; Haydont; Bernard; Fortunel., 2019).

Ocorrendo também alterações nas estruturas da matriz extracelular, que é uma estrutura que dá suporte a pele, tais alterações incluem em uma diminuição na produção de ácido hialurônico (AH), baixa concentração de colágeno e elastina, e ocorre um aumento na produção de enzimas que degradam esses componentes de matriz extracelular (Figura 1) (Owczarczyk-saczonek *et al.*, 2021; Zorina *et al.*, 2022; Haydont; Bernard; Fortunel., 2019).

Com o envelhecimento, vai ocorrendo uma diminuição dos componentes de matriz extracelular, o que pode resultar em uma pele mais envelhecida, identificada com desidratação, diminuição do volume tecidual, flacidez, perda de viço, presença de rugas e possíveis manchas marrons na pele (Haydont; Bernard; Fortunel., 2019; Vanhee *et al.*, 2017).

Nesse caso, as conexões com AH podem estar ausentes ou diminuídas, acarretando em um desarranjo das fibras de colágeno e elastina, sendo possível visualizar na imagem abaixo como ficam a distribuição desses componentes de matriz extracelular. Mostrando as principais estruturas da pele, como a epiderme, camada mais superficial, a derme e a hipoderme ou tecido subcutâneo. E é na derme, onde esses componentes de matriz extracelular ficam em maior concentração (Haydont; Bernard; Fortunel., 2019; La gatta *et al.*, 2021).

Figura 1 - Camadas da pele e matriz extracelular



A imagem (Figura 1) mostra as três principais camadas da pele, sendo possível visualizar que com o passar dos anos e a idade, como a derme, células e os componentes de matriz extra celular se comportam, como fica a distribuição desses elementos. É possível observar que suas concentrações diminuem com o envelhecimento, acarretando em um desarranjo dérmico.

Fonte: Haydont; Bernard; Fortunel., 2019.

Sendo assim, podem-se citar os fatores intrínsecos e extrínsecos, como agentes que irão contribuir para o envelhecimento. Os fatores intrínsecos, podem se dar por variações genéticas, metabólicas e hormonais. Já os extrínsecos, estão associados ao estilo e qualidade de vida, fatores ambientais, bem como exposição aos raios ultravioletas (UV) solares, que podem

danificar a pele a curto e longo prazo, o que pode gerar um envelhecimento prematuro da pele; hábitos como o tabagismo também influenciam no envelhecimento tecidual da pele, uma vez que ele faz com que ocorra a produção e liberação de radicais livres, substâncias essas que causam danos às células do corpo humano, gerando uma maior propensão ao envelhecimento cutâneo; em uma alimentação que não seja adequada/saudável, rica em alimentos que sejam considerados ultraprocessados e altos em açúcares, podem ajudar a acelerar o processo de envelhecimento; a poluição e o consumo de álcool também contribuem para um maior envelhecimento cutâneo (Bukhari *et al.*, 2018; Vanhee *et al.*, 2017; Galvez-martin *et al.*, 2023; Diosa *et al.*, 2021).

Para classificar o grau de envelhecimento da pele facial, comumente é utilizado a escala de glogau. Um sistema que foi desenvolvido pelo dermatologista Richard Glogau em 1990. É uma ferramenta para avaliação visual do profissional, permitindo analisar a gravidade do fotoenvelhecimento da pele e permitindo determinar as opções de tratamento mais adequada para cada caso. A escala de glogau classifica a gravidade do envelhecimento, dividida em quatro graus, como mostra a figura asseguir (Figura 2) (Owczarczyk-saczonek *et al.*, 2021; Bukhari *et al.*, 2018; Vanhee *et al.*, 2017; Zorina *et al.*, 2022; 2018; Joo hee lee *et al.*, 2023).

Figura 2 - Escala de glogau



A figura (Figura 2) mostra os quatro tipos de classificação conforme a qualidade da pele, classificado clinicamente pela escala de glogau.

Fonte: AUTOR 2024.

O Skinbooster é um tratamento estético minimamente invasivo e injetável, sendo realizado por profissionais devidamente habilitados e capacitados, é aplicado em uma das camadas da pele, a derme superficial, tendo a intenção de retardar ou minimizar o envelhecimento da pele, comumente utilizado nas regiões da face, pescoço e colo. É considerado um hidrogel, à base de ácido hialurônico concentrado não reticulado. O ácido hialurônico (AH) é um componente natural dos tecidos, que é produzido e liberado na matriz extracelular ficando em torno de células como, fibroblastos dérmicos, no tecido conjuntivo (Ayatollahi *et al.*, 2020; Galvez-martin., 2023).

Apresenta estrutura molecular idêntica em todos os organismos vivos, sendo essa sua principal vantagem, estando relacionado ao baixo risco de imunogenicidade (substância estranha ou antígeno que podem gerar uma resposta imune do organismo humano). O AH pode ser produzido de forma sintética, através de biotecnologia, pela biofermentação de bactérias em especial do gênero *Streptococcus*. Inicialmente foi produzido através da crista de galo, porém o uso de bactérias para a síntese de AH é considerado um método mais puro e seguro, permitindo uma grande produção. Sua biocompatibilidade, no local de aplicação, acaba por se tornar uma escolha quase que ideal dentre a família de hidrogéis (AH) (Ayatollahi *et al.*, 2020; Galvez-martin., 2023).

Porém, convém ressaltar que o ácido hialurônico, utilizado no skinbooster, não tem função preenchedora/volumizadora, mas sim como o próprio nome já diz, é um impulsionador da pele. Permitindo assim, uma maior hidratação e retenção de água no local aplicado, melhorando a produção e presença de outros componentes de matriz extracelular, como o colágeno e a elastina. Além disso, com seu potencial hidratante e antioxidante, promove uma regeneração das células da pele, sendo considerado o AH uma substância hidratante e higroscópica, caracterizando-se altamente hidrofílico com propriedades excepcionais de ligação à molécula de água (Choi *et al.*, 2020; Cole *et al.*, 2018).

Podendo gerar uma maior estruturação da pele o que vai favorecer em menor flacidez, melhorando contornos faciais, possível diminuição de rugas e até a melhora na aparência de algumas manchas da pele, como as de acne e solares (hiperpigmentação) e a melhora na aparência de cicatrizes. A imagem a seguir (Figura 3) mostra alguns benefícios gerados, que podem ser obtidos com o uso do skinbooster (Vasconcelos *et al.*, 2020; Platkowska *et al.*, 2023).

Figura 3 – Resultados que podem ser obtidos com o uso do skinbooster



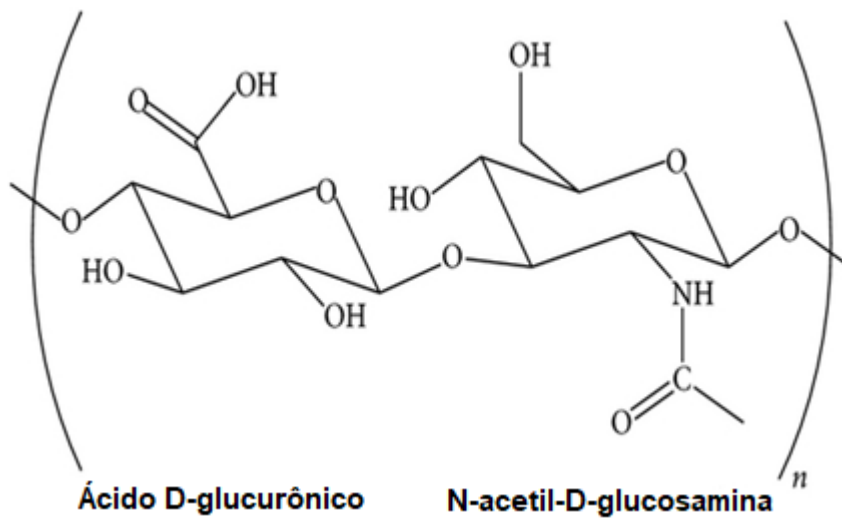
A imagem mostra os benefícios e melhora na estruturação da pele que podem ser gerados, ao fazer-se o procedimento estético à base de ácido hialurônico concentrado não reticulado.

Fonte: Bukhari *et al.*, 2018.

A molécula de ácido hialurônico natural da pele, produzida pelo corpo humano, possui uma meia vida de cerca de 24 - 48 horas, visto que o organismo possui enzimas de hialuronidases, que são naturais nos tecidos, e clivam rapidamente o ácido hialurônico natural. Dessa forma, a reticulação das cadeias de AH foi desenvolvida, quimicamente, por empresas com a intenção de prolongar sua estabilidade e produzir moléculas maiores, com um maior tempo de permanência nos tecidos, porém com biocompatibilidade e viscoelásticidade. Por isso, devido à sua alta biocompatibilidade, reversibilidade, longevidade e alta hidrofiliçidade, o AH é o preenchedor mais utilizado. Ao se alterar o tamanho das partículas, a densidade de ligações cruzadas e viscosidade, o AH pode tornar-se adequado para injeções em diferentes camadas da pele. No entanto, no skinbooster, o ácido hialurônico não possui reticulação, sendo ele menos denso e viscoso, e mais fluido já que a intenção do procedimento não é volumização e projeção, mas sim hidratação, com retenção de água, e melhora na quantidade de outros elementos de matriz extra celular, podendo ser considerado um biomodulador (Joo hee lee *et al.*, 2023; Bukhari *et al.*, 2018; Zorina *et al.*, 2022).

Sua molécula é um glicosaminoglicano natural, que é composto de dissacarídeos repetidos, estando essas substâncias presentes de forma alternadas, sendo elas o ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glucosamina (Figura 4), conectados por ligações glicosídicas, é considerada uma molécula grande e complexa (Bukhari *et al.*, 2018; Soares., 2022).

Figura 4 – Estrutura molecular do ácido hialurônico



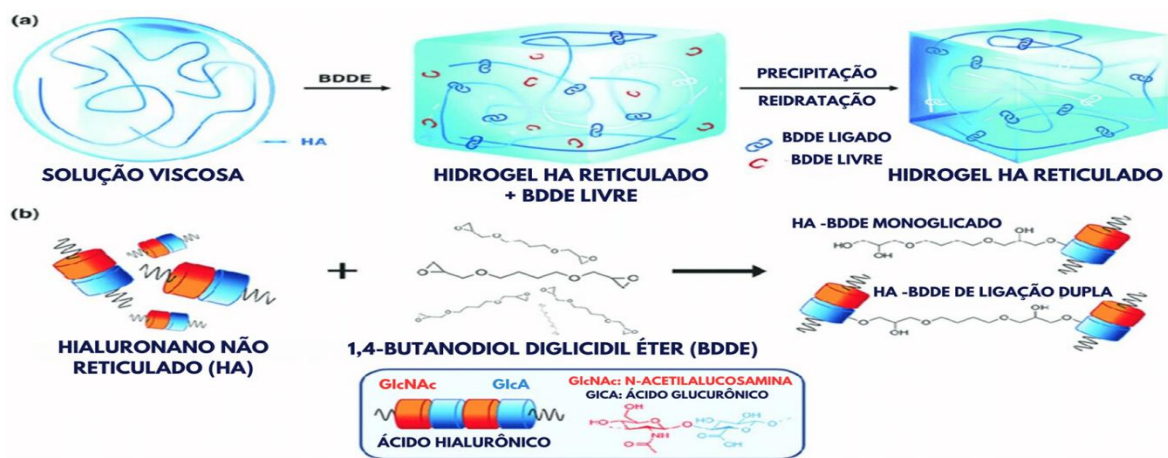
Na Figura 4, é possível visualizar como é a estrutura de uma molécula de ácido hialurônico e as substâncias que as compõe.

Fonte: Boeriu *et al.*, 2013.

No corpo humano, a pele possui algumas camadas, sendo a aplicação do ácido hialurônico não reticulado feita através da administração de microinjeções da substância nos locais demarcados previamente, é realizado no plano intradérmico, proporcionando um depósito de ácido hialurônico mais preciso e objetivo, em quantidades controladas (Owczarczyk-saczonek *et al.*, 2021; Cheng *et al.*, 2018).

Para que ocorra modificações estruturais, afim de proporcionar reticulações ao ácido hialurônico, promovendo assim moléculas mais duradouras e maiores desse componente. São utilizados agentes reticuladores, como o 1,4-butanediol diglycidyl ether (BDDE), que é considerado o principal agente reticulador utilizado pelas indústrias, no mercado. Permitindo a produção de hidrogéis a base de ácido hialurônico, biocompatíveis e biodegradáveis no corpo humano. A (Figura 5) a seguir, mostra a associação do ácido hialurônico não reticulado, na sua forma viscosa e o BDDE, agente reticulador. Que vai permitir com que ocorra a produção de preenchedores à base de AH reticulado (Soares., 2022; Fundaro *et al.*, 2022).

Figura 5 - Associação do ácido hialurônico não reticulado ao agente reticulador bdde



A síntese e purificação de hidrogéis de preenchimento dérmico de hialuronano (HA) reticulados. (a) Solução aquosa de HA não reticulada, um fluido viscoso, é combinada com éter diglicidílico de 1,4-butanodiol (BDDE), subsequentemente precipitada e reidratada, produzindo o produto acabado. O BDDE livre e não ligado é eliminado do hidrogel final. (b) Representação esquemática da interação molecular do BDDE com moléculas de HA, produzindo HA mono e duplamente ligado.

Fonte: Soares., 2022.

Com isso, o objetivo desse trabalho é avaliar a eficácia do ácido hialurônico concentrado não reticulado na melhora da hidratação cutânea. A fim de proporcionar um melhor entendimento da sua aplicabilidade.

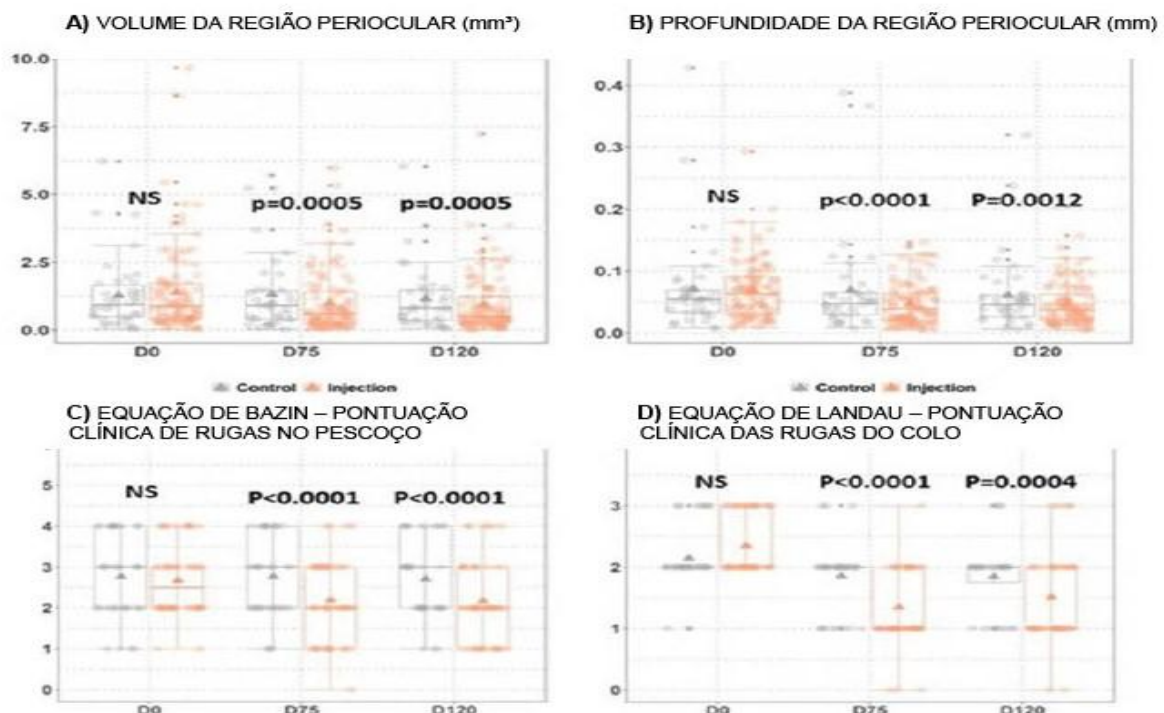
2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura integrativa, com a intenção de considerar trabalhos que falem sobre a aplicabilidade do skinbooster de forma positiva ou negativa, sendo utilizado sozinho ou em protocolos de tratamentos estéticos. Foram pesquisados artigos em inglês, espanhol e português, com intuito de associar maior quantidade e variedade de trabalhos publicados. Com isso, a busca resultou em trinta e dois artigos no total, com oito excluídos, e selecionados vinte e quatro artigos para a elaboração desse estudo. Sendo utilizados quatro artigos para os resultados desse trabalho. Os artigos excluídos não tinham relação com a pesquisa e/ou não se enquadravam nos parâmetros do estudo. Tendo esse trabalho, uma restrição temporal de seis anos. Para a pesquisa foram utilizados os bancos de dados Pubmed, Scielo e Lilacs. Fazendo-se o uso dos boleandos and, or e/ou not. Sendo utilizados os seguintes DeCS-bvs e palavras chaves: Hyaluronic Acid; Ácido Hialurônico; Hydrogels; Hidrogeles; Skin Aging; Envejecimiento de la Piel; skinbooster; aesthetics.

3 RESULTADOS

Conforme Férial *et al.*, 2023, o trabalho apresenta a comparação de dois grupos utilizados para o estudo, com um grupo ativo, com cento e sete participantes sendo utilizada a substância New Cellular Treatment Factor (NCTF) 135HA (laboratório Filorga, França), mais um creme antienvelhecimento (Hydra-filler), e um grupo controle ativo, com trinta e oito participantes, que foi utilizado somente o creme antienvelhecimento. O protocolo utilizado foi de três sessões (com intervalo de três semanas entre as sessões) de injeções do produto NCTF 135 AH, e a aplicação de um creme (usado do dia zero até o fim do tratamento dia cento e vinte) para tratar envelhecimento da pele. Foram tratada áreas como face, pescoço e colo. O NCTF é composto por AH não reticulado, contendo 5 mg/ml de AH, mais vitaminas, minerais, ácidos nucleicos, aminoácidos e coenzimas e antioxidantes. A figura abaixo (figura 6) mostra resultados obtidos estatisticamente, os quais fazem uso de equações, para obter uma pontuação. O estudo foi financiado pelo laboratório Fillmed (Férial *et al.*, 2023).

Figura 6 – Avaliação estatística realizada a partir de imagens de ultrassom



A imagem (figura 6) mostra a evolução da região periocular e rugas (A) Volume da região periocular; (B) Profundidade da região periocular; (C) Pontuação clínica das rugas do pescoço; (D) Pontuação clínica das rugas do colo. As avaliações foram realizadas em dias diferentes, no dia zero (Do) antes de iniciar os tratamentos, dia 75 (D75), um mês após a última sessão de injetável e dia 120 (D120), quatro meses após o início do estudo.

Fonte: Férial *et al.*, 2023.

Tabela avliação dos resultados obtidos

PARÂMETRO	TRATAMENTO	DESCRIÇÃO
<i>Volume da região periocular</i>	NCTF ₁₃₅ AH	Redução significativa no volume das rugas ao longo dos dias.
	Creme antienvhecimento	Redução menor no volume das rugas.
<i>Profundidade da região periocular</i>	NCTF ₁₃₅ AH	Redução significativa na profundidade das rugas.
	Creme antienvhecimento	Redução menor na profundidade das rugas.
<i>Pontuação clínica das rugas do pescoço</i>	NCTF ₁₃₅ AH	Houve redução clínica significativa nas rugas do pescoço, comparando os dias de início do estudo (D ₀) e (D ₁₂₀) quatro meses após o início da pesquisa.
	Creme antienvhecimento	Não houve redução significativa, comparado ao NCTF ₁₃₅ HA.
<i>Pontuação clínica das rugas do colo</i>	NCTF ₁₃₅ AH	Houve redução clínica significativa nas rugas do colo, principalmente 1 mês (D ₇₅) após a última injeção.
	Creme antienvhecimento	Não houve redução clínica significativa.

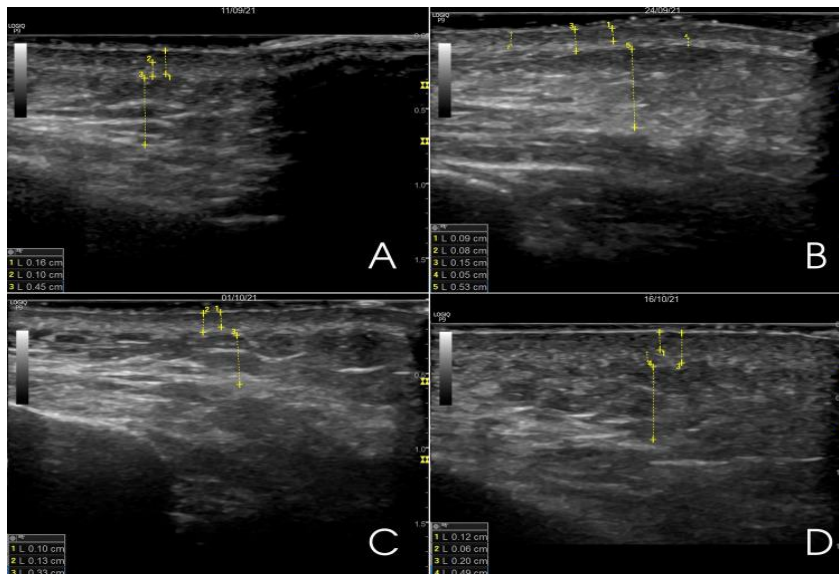
Na tabela é possível entender que a eficácia dos tratamentos propostos para a redução de rugas em áreas diferentes, é superior com a utilização da substância NCTF₁₃₅AH (composto por ácido hialurônico não reticulado e outros ativos), em comparação ao uso somente do creme antienvhecimento.

Fonte: Férial *et al.*, 2023.

Segundo Bezpalko; Filipkiy., 2023, o estudo mostra a avaliação do uso de dois produtos à base de ácido hialurônico não reticulado (skinbooster), um com AH de alto peso molecular e lidocaína, aplicado na hemiface direita. Já o outro produto, também a base de ácido hialurônico não reticulado, porém de baixo peso molecular e sem lidocaína, sendo aplicado na hemiface esquerda. Foram selecionadas quinze pacientes do sexo feminino, com idade média de quarenta e um anos, foi feita uma sessão para a aplicação dos produtos, sendo avaliado durante 3 semanas. A pesquisa mostra através de resultados de ecografias, como a espessura dérmica aumentou, após

o tratamento com skinbooster. Dessa forma, as imagens de ultrassonografia e fotográficas foram realizadas, para fins comparativos, de antes e depois do tratamento (Bezpalco; Filipitskiy., 2023).

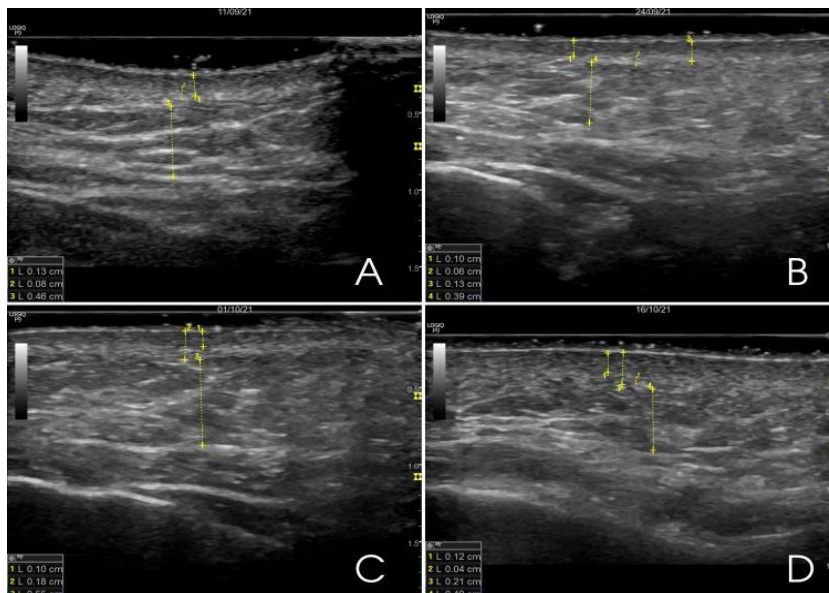
Figura 7 - Hemiface direita - ultrassonografia



Qualificação ultrassonográfica das alterações dérmicas da hemiface direita (figura 7): (A) antes do procedimento, (B) após uma semana, (C) após duas semanas, (D) após três semanas.

Fonte: Bezpalco; Filipitskiy., 2023.

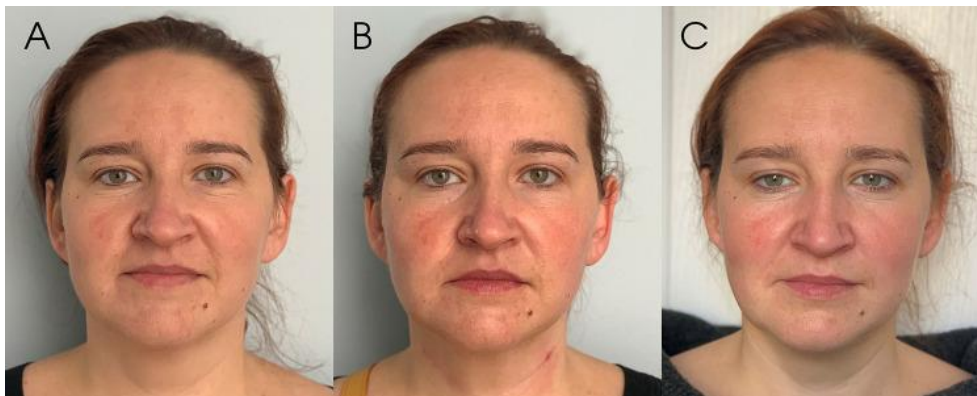
Figura 8 - Hemiface esquerda - ultrassonografia



Qualificação ultrassonográfica das alterações dérmicas, da hemiface esquerda (figura 8): (A) antes do procedimento, (B) após uma semana, (C) após duas semanas e (D) após três semanas.

Fonte: Bezpalco; Filipitskiy., 2023.

Figura 9 - Imagem fotográfica realizada durante o tratamento



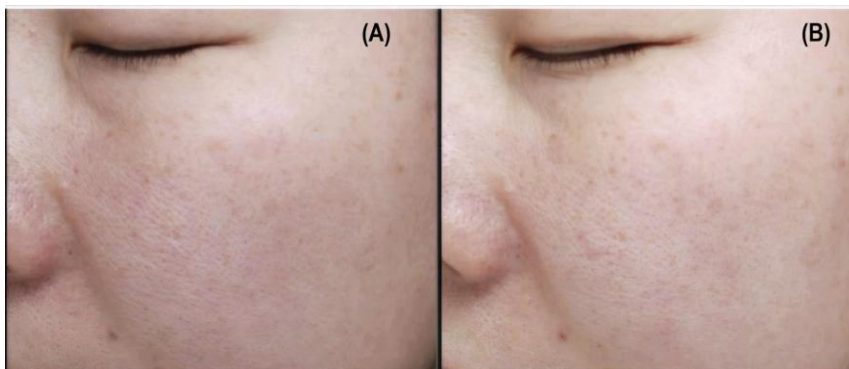
Fotos de paciente de 40 anos, tiradas: (A) antes do procedimento, (B) imediatamente após o procedimento, (C) três semanas após o procedimento. Os resultados obtidos foram de um aumento significativo na espessura dérmica e uma melhora na qualidade da epiderme, com um afinamento e melhora no viço.

Fonte: Bezpalko; Filipkiy., 2023.

A pesquisa de Cheng *et al.*, 2018, mostra algumas alterações biofísicas que podem ocorrer nas estruturas da pele, após o uso de injeções pneumáticas com ácido hialurônico não reticulado, sendo o tratamento realizado por cinco semanas, com aplicação uma vez por semana. Os parâmetros da pele foram avaliados antes de cada sessão, durante as cinco semanas, com um mês e depois com três meses, após a última sessão. Foi coletada biópsia de pele de cinco voluntários, da região retroauricular esquerda antes da realização dos procedimentos e após o último tratamento foi colida nova biópsia, dessa vez, da região retroauricular direita, essa área recebeu o mesmo tratamento que a face durante as cinco semanas. As duas amostras foram colidas de forma simétrica, para fins comparativos quanto as estruturas da pele após o uso do ácido hialurônico não reticulado (Cheng *et al.*, 2018).

1991

Figura 10 - Melhora na aparência dos poros da pele após as cinco sessões do tratamento



Na (figura 10) é possível avaliar a melhora na qualidade da pele em relação a aparência dos poros, imagem (A) antes do procedimento e (B) após as cinco sessões.

Fonte: Cheng *et al.*, 2018.

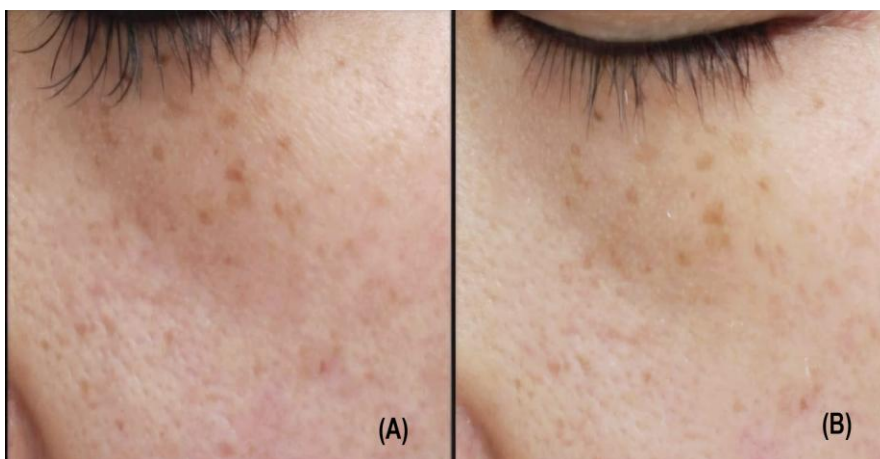
Figura 11 - Melhora na aparência da profundidade da região infraorbital após as cinco sessões



A (figura 11) mostra a melhora na profundidade da região infraorbital (pálpebra inferior), com a imagem (A) sendo antes do tratamento com ácido hialurônico não reticulado e (B) após concluir o tratamento.

Fonte: Cheng *et al.*, 2018.

Figura 12 - Mínima alteração na coloração das manchas faciais após as cinco sessões



Já na imagem (figura 12) acima, é possível visualizar que não ocorreu alterações significativas na coloração das manchas. Como mostra o estudo, comparando as imagens (A) que refere-se a antes do tratamento e a (B) após o tratamento de cinco semanas. **F**

onte: Cheng *et al.*, 2018.

O trabalho foi feito com um grupo de vinte e oito voluntárias, com idades entre 35 a 65 anos, todas eram asiáticas. Sendo utilizados métodos de classificação de fototipo de pele, e selecionados os fotos tipos de III – V classificados pela Escala de Fitzpatrick. Outros métodos foram utilizados para classificar os parâmetros de hidratação, poros, textura, manchas da pele (Multi-Probe Adapter 580 e o sistema de imagem VISIA). E a Escala Global de Melhoria Estética (GAIS), foi utilizada pelos voluntários e por dermatologistas, que não estavam

envolvidos no estudo, para avaliar a satisfação dos participantes e dos dermatologistas quanto aos resultados do tratamento (Cheng *et al.*, 2018).

E conforme a pesquisa de Paganelli *et al.*, 2019, apresenta mais um protocolo de tratamentos minimamente invasivo, com intuito de proporcionar uma melhora na qualidade da pele, na região do pescoço, minimizando os danos causados pelo envelhecimento cutâneo. A pesquisa mostra dois procedimentos usados em conjunto, a exérese de plasma, que consiste em pequenos pontos que são realizados no tecido, através de uma caneta que emite uma corrente de alta tensão, gerando uma ablação/lesão superficial na pele. E a aplicação de ácido hialurônico não reticulado de baixo e alto peso molecular (híbrido). O intuito foi realizar uma combinação de técnicas a fim de avaliar a eficácia do protocolo e visar a uma maior informação quanto os resultados que podem ser gerados por esses procedimentos menos invasivos, já que a procura por esses métodos tem aumentado (Paganelli *et al.*, 2019).

Figura 13 – Como foram realizadas as técnicas do procedimento



Na imagem (figura 13) é possível visualizar como executado o procedimento de forma combinada, sendo os pontos em branco representando a exérese de plasma e linhas na diagonal em amarelo, mostrando as retroinjeções com AH as quais foram realizadas de forma alternadas a exérese.

Fonte: Paganelli *et al.*, 2019.

Figura 14 – Imagens de antes e depois do tratamento, de duas pacientes diferentes



Na figura 14, é possível visualizar imagens obtidas em diferentes momentos, com intuito de avaliar os resultados do tratamento. Antes do tratamento (colunas A-C e A'-C'), dois meses após o tratamento (D-F e D'-F'), e seis meses após o tratamento (G-I e G'-I'). Após os seis meses, os pacientes ainda estavam satisfeitos com os resultados.

Fonte: Paganelli *et al.*, 2019.

O estudo foi realizado em um grupo com dez pacientes, todas mulheres, com idade de 35 a 65 anos, apresentando classificação grau 3 de envelhecimento da pele conforme classificado pela Escala de Glogau. Desse modo, ocorreram duas visitas distintas para realização do procedimento, de forma que, a primeira foi para dar início ao tratamento, sendo realizado a exérese de plasma e a aplicação de AH não reticulado, e trinta dias após a primeira sessão, na segunda consulta, foi realizada nova a aplicação de AH somente. Dessa forma, as próximas visitas executadas foram com intuito de acompanhamento pós procedimento (Paganelli *et al.*, 2019).

4 DISCUSSÃO

Os procedimentos menos invasivos, que são realizados com a intenção de minimizar o envelhecimento cutâneo, flacidez e melhora na qualidade da pele, vêm sendo procurados, com maior frequência, nos últimos anos, como mencionado pela Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética (ISAPS., 2023).

Dessa forma, são variados os procedimentos estéticos presentes no mercado, com possibilidade de diversas combinações de técnicas e protocolos para tratamentos, inclusive os

que são destinados ao envelhecimento da pele. Combinações de procedimentos são realizados com a intenção de maximizar os resultados, sendo esses tratamentos estudados, com a finalidade de adquirir embasamentos científicos (Ghatge; Ghatge., 2023; Férial *et al.*, 2023).

Férial *et al.*, 2023, mostra uma pesquisa realizada com cento e quarenta e cinco participantes, divididos em dois grupos, em que foram incluídos, no estudo, homens e mulheres, com idade igual ou superior a dezenove anos, com fototipo de pele classificado por Fitzpatrick de I-IV, os quais apresentaram fotoenvelhecimento classificado pela Escala de Glogau, como grau 2 ou 3. Os participantes também deveriam apresentar rugas periorculares de nível 2-4, avaliadas pela escala Lemperle, podendo apresentar rugas no pescoço classificadas de 1-4 na escala de pescoço de Bazin e rugas no colo de grau 2 ou 3 pela escala de colo de Landau. Não foram incluídos, no estudo, indivíduos que realizaram algum tipo de tratamento estético, seis meses antes ou algum procedimento cirúrgico nos últimos dois anos, na região a ser tratada durante a pesquisa. E que apresentavam histórico de múltiplas alergias graves, hipersensibilidade ao AH ou a algum outro componente do NCTF 135 AH (Férial *et al.*, 2023).

Dessa forma, um grupo foi tratado com NCTF₁₃₅ AH mais creme antienvhecimento e o outro grupo, caracterizado como grupo controle ativo, fez o uso somente do creme, desde o dia do início do estudo até o final, correspondendo a quatro meses após o início do estudo (120 dias). O produto NCTF 135 AH é composto por 5mg/ml de ácido hialurônico concentrado não reticulado e mais cinquenta e cinco ativos (vitaminas, minerais, aminoácidos, coenzimas) e é produzido pelo laboratório Filorga, pois sua indicação é de uma a seis sessões, com um intervalo de quinze a vinte dias, podendo ser associado a outros tratamentos (Férial *et al.*, 2023).

O grupo randomizado, para a aplicação de NCTF 135 AH, recebeu três sessões do tratamento, com intervalo, de três semanas entre as sessões. Após a assepsia, os médicos realizaram múltiplas injeções intradérmicas com 0,05ml de NCTF 135 AH, com agulha 32G x 4mm, com espaçamento das aplicações entre 1-1,5 cm. Foram utilizados dois frascos do produto, cada um contendo 3ml de NCTF 135 AH, sendo um frasco utilizado na região da face e o outro no pescoço e/ou colo. Os participantes retornaram para três visitas de acompanhamento, com uma semana após a última sessão, com um mês após a última sessão (Dia75) e quatro meses (Dia120) após o início do estudo (Férial *et al.*, 2023).

No grupo controle ativo, foram avaliados, no início do estudo, no D75 e no D120. Foram comparados os resultados dos dois grupos, sendo observado que o grupo que utilizou a

substância NCTF 135 AH apresentou maior melhora, de forma significativa, na aparência das rugas e na qualidade da pele, comparado ao grupo controle ativo. Sendo assim, uma semana após a última injeção da substância NCTF 135 AH e no D₁₂₀ a hidratação da pele aumentou de forma significativa, porém, não ocorreu significância dos resultados no D₇₅, os quais, podem ser interpretados como uma resposta do organismo, pois podem ser divididos em duas fases; fase inicial, uma semana após a última aplicação com AH não reticulado, refletindo as ações do produto, pela presença da molécula de AH na matriz extracelular e em uma fase posterior (D₁₂₀), que pode apontar possíveis mudanças na atividade celular (Férial *et al.*, 2023).

Em um outro estudo, Brandi *et al.*, 2018, relata o uso de substâncias como vitaminas e dióxido de carbono, junto ao uso do AH não reticulado, que pode ser benéfico no tratamento para minimizar o envelhecimento da pele. O tratamento pode ser caracterizado como biorevitalização, com intuito de proporcionar o rejuvenescimento da pele, através de estímulos celulares. No estudo, foi utilizado um protocolo, com o uso de intradermoterapia/mesoterapia à base de vitaminas, minerais, antioxidantes, coenzimas; injeções de ácido hialurônico e dióxido de carbono (CO₂) (Brandi *et al.*, 2018).

Os resultados foram comparados aos dados de antes e depois do tratamento, sendo considerados achados significativos ao final do estudo. O protocolo realizado, nessa pesquisa, rendeu resultados estatísticos válidos no rejuvenescimento da face para envelhecimento leve, moderado e severo, já que o uso sinérgico de variados métodos, podem ser considerados benéficos e vantajosos para os pacientes (com tempo de inatividade e recuperação mínimos, sem efeitos colaterais e com alto grau de satisfação dos pacientes) (Brandi *et al.*, 2018).

Esses resultados podem ser caracterizados, pelo fato, que um organismo, pobre em alguns nutrientes, é prejudicial para o corpo de uma maneira geral. Essa possível carência pode ser suprida, através de determinados produtos, como formulações biorevitalizantes, que contenham nutrientes essenciais, além do AH, podendo desencadear uma melhor resposta do organismo ao tratamento, de forma fisiológica, a fim de minimizar o envelhecimento cutâneo. Podendo assim, favorecer os resultados associados ao AH (Brandi *et al.*, 2018).

Bezpalko; Filipskiy., 2023, apresenta um estudo com intuito de avaliar dois produtos à base de AH não reticulado, com características diferentes. Um de alto peso molecular (HMW) mais lidocaína, em sua composição, aplicado na hemiface e pescoço direito. E o outro produto, de baixo peso molecular (LMW) e sem lidocaína, aplicado na hemiface e pescoço esquerdo. A

pesquisa teve, como objetivo, averiguar a espessura da pele e a durabilidade do procedimento realizado após as aplicações e os resultados foram avaliados por exame de ultrassom, como também, por exame clínico, e autorrelatado pelos pacientes, que realizaram o tratamento, quanto à qualidade da pele. Foram recrutados para a pesquisa, quinze pacientes do sexo feminino, com idade de trinta e oito a quarenta e quatro anos (idade média de 41 anos). Sendo incluídos no estudo indivíduos que apresentavam ressecamento e perda da firmeza da pele, discromias, sinais de fotoenvelhecimento de leve a moderado. Os indivíduos, que foram excluídos, apresentavam alguma contraindicação ao procedimento com injeções de AH (Bezpalko; FilipSKIY., 2023).

Ao início da pesquisa, no lado direito da face e pescoço de cada paciente, foram aplicados 15 mg/ml de AH de alto peso molecular não reticulado, com cloridrato de lidocaína 0,3%, em um tampão fosfato suplementado. No lado esquerdo da face e pescoço, foram tratados com 32 mg/ml de AH de baixo peso molecular não reticulado mais solução fisiológica tamponada. As injeções foram aplicadas, no plano subdérmico, com a técnica em leque linear retrógrado, utilizando uma cânula 25 G/ 50 mm, com três pertuitos de entrada em cada lado da face (no arco zigomático, um cm medial ao tragus e na linha média horizontal do pescoço anterior ao músculo esternocleidomastóideo) (Bezpalko; FilipSKIY., 2023).

A quantidade total de cada produto injetado foi de 2 ml em cada lado. Foi aplicado 1,5 ml por hemiface (com distribuição de 0,15 ml por retroinjeção, totalizando dez retos na região da face) e 0,5 ml para cada lado do pescoço (com 0,1 ml por retroinjeção, com total de cinco retos), sendo aplicado apenas uma vez. Foi realizado exame de ultrassom, antes do tratamento, com uma semana, duas semanas e três semanas após o tratamento, com a intenção de averiguar parâmetros da epiderme, derme e hipoderme, tal como margens, estrutura, espessura, hidratação e ecogenicidade. Os pacientes também foram questionados de que forma reagiram ao período pós-procedimento, com a presença de possíveis reações adversas, como eritema, dor, hematomas e irregularidade da pele. E após três semanas foram avaliados pela Escala Global de Melhoria Estética (GAIS) (Bezpalko; FilipSKIY., 2023).

O estudo mostra poucas diferenças entre os produtos, uma vez que ocorreram resultados bem parecidos, quanto a atuação da substância nos tecidos. Ocorreu um maior relato referente à dor por parte dos pacientes, após a aplicação da substância no lado esquerdo, levando em consideração que esse produto não continha lidocaína em sua composição e possuía uma maior

concentração de AH. Não ocorreram reações adversas além do esperado, e as que foram relatadas tinham relação direta com o procedimento realizado através de agulha e cânula, como equimose, hematoma e eritema. No geral, conforme o resultado, ocorreu a diminuição de espessura da epiderme e um aumento da espessura dérmica, após o uso dos dois produtos à base de AH não reticulado, com completa absorção após três semanas desde o início do procedimento (Bezpalko; Filipkiy., 2023).

A melhora na qualidade da pele foi caracterizada também pela avaliação clínica, com o aumento do viço, diminuição dos poros e linhas finas da pele. Ainda assim, após três semanas, foi possível observar, através de imagens de ultrassom, que mesmo após a degradação do AH aplicado, as alterações estruturais que foram geradas na pele, se mantiveram, apesar de diminuídas com o passar do tempo. Esses efeitos podem ser associados a múltiplas causas, biológicas e fisiológicas do AH no organismo, como seu efeito biomodulador, o qual proporciona uma maior ativação dos fibroblastos dérmicos, favorecendo de forma indireta na colagenogênese, elastogênese e na proliferação dos fatores de crescimento dos fibroblastos, que podem persistir após a degradação do AH nos tecidos, segundo relata também Férial *et al.*, 2023 (Bezpalko; Filipkiy., 2023).

Cheng *et al.*, 2018, apresenta uma pesquisa, na qual são avaliados parâmetros biofísicos e a aparência da pele, após aplicação de injeções de AH não reticulado na região da face. Foram aplicadas injeções pneumáticas com ácido hialurônico não reticulado, sendo o tratamento realizado por cinco semanas, com aplicação uma vez por semana. Os parâmetros da pele foram avaliados antes de cada sessão, durante as cinco semanas, com um mês e depois com três meses, após a última sessão (Cheng *et al.*, 2018).

Foi coletada biópsia de pele de cinco voluntários, na região retroauricular esquerda antes da realização dos procedimentos e após o último tratamento foi colida nova biópsia, dessa vez, na região retroauricular direita, essa área recebeu o mesmo tratamento que a face durante as cinco semanas. As amostras de tecido da pele foram fixadas em formalina, desidratadas, embebidas em parafina, cortadas, em fatias, de quatro μm de espessura e desparafinadas. As amostras foram, então, coradas com colorações de Massontricroômico, Verhoeff-van Gieson e hematoxilina-eosina para avaliar as alterações nas fibras de colágeno e elastina, e a espessura epidérmica, antes e depois do último tratamento (Cheng *et al.*, 2018).

Dessa forma, vinte e oito voluntárias, com idade de 35 a 65 anos, todas asiáticas participaram do estudo. Sendo usados métodos de classificação de fototipo de pele, e selecionados os tipos III – V conforme Escala de Fitzpatrick. Outros métodos foram utilizados para classificar os parâmetros de hidratação, poros, textura, manchas da pele (Multi-Probe Adapter 580 e o sistema de imagem VISIA). E a Escala Global de Melhoria Estética (GAIS) foi utilizada por voluntários e por dermatologistas, que não estavam envolvidos no estudo, para avaliar a satisfação dos pacientes e médicos (Cheng *et al.*, 2018).

No exame histológico, foi possível observar que, após o tratamento, a densidade e a quantidade das fibras de colágeno aumentaram, como também, melhorou a espessura, o comprimento e o arranjo das fibras elásticas e a epiderme. Os achados desse estudo indicaram que injeções pneumáticas de ácido hialurônico não reticulado reduziram a perda transepidermica de água (TEWL), o tamanho dos poros, melhorando a aparência e textura da pele e de rugas finas (Cheng *et al.*, 2018).

No entanto, o resultado referente à pigmentação da pele não foi observado alterações significativas, visto que permaneceram conforme os parâmetros antes do tratamento, o qual não foi associado a nenhuma complicação ou tempo de inatividade e produziu resultados satisfatórios (Cheng *et al.*, 2018). Ghatge; Ghatge., 2023, cita que os efeitos de formulações à base de AH, junto com outros ativos, como a biorevitalização (coquetéis), proporcionam melhora significativa na qualidade da pele, os quais promovem maior hidratação, firmeza, brilho/radiância, melhora na textura, elasticidade e diminuindo a sensação de cansaço da pele (Ghatge; Ghatge., 2023).

Porém, os tratamentos realizados somente com AH e sem a adição de outras substâncias mostraram resultados mais pronunciados, sendo considerado um tratamento bastante promissor para combater os sinais do envelhecimento cutâneo. O AH ajuda na hidratação da pele com captação de água, desse modo, favorecendo a criação de uma matriz extracelular estável, a fim de proporcionar o funcionamento normal dos fibroblastos na derme. O tratamento, com AH, foi considerado seguro e com alto nível de satisfação por parte dos pacientes tratados (Ghatge; Ghatge., 2023).

Paganelli *et al.*, 2019, apresenta mais um protocolo de tratamentos minimamente invasivo, com intuito de proporcionar uma melhora na qualidade da flacidez de pele, na região do pescoço, minimizando os danos causados pelo envelhecimento cutâneo. A pesquisa mostra

dois procedimentos usados em conjunto, a exérese de plasma ou jato de plasma. E a aplicação de ácido hialurônico não reticulado de baixo e alto peso molecular (híbrido). O propósito da pesquisa foi realizar uma combinação de técnicas a fim de avaliar a eficácia do protocolo e visar a uma maior informação quanto aos resultados que podem ser gerados por esses procedimentos menos invasivos quando usados em conjunto, já que a procura por esses métodos menos invasivos tem aumentado (Paganelli *et al.*, 2019).

Foram incluídas, no estudo um grupo com dez pacientes, todas mulheres, com idade de 35 a 65 anos, apresentando classificação grau 3 de envelhecimento da pele conforme classificado pela Escala de Glogau. Ocorreram duas visitas distintas para realização do procedimento, de forma que, a primeira foi para dar início ao tratamento, sendo realizado a exérese de plasma e a aplicação de AH não reticulado, e trinta dias após a primeira sessão, na segunda consulta, foi realizado nova a aplicação de AH somente (Paganelli *et al.*, 2019).

Dessa forma, as próximas visitas executadas foram com intuito de acompanhamento pós procedimento. A área a ser tratada foi previamente demarcada na qual foram coletadas imagens fotográficas para fins comparativos posteriormente, com isso, foram tiradas fotos antes do tratamento, dois meses após o tratamento e seis meses após o tratamento. Após os seis meses os pacientes ainda se encontravam satisfeitos com os resultados do tratamento (Paganelli *et al.*, 2019).

Foi disposto para uso um AH, não reticulado de grau ultrapuro, produzido através de um processo patenteado de biofermentação, de *Streptococcus zooepidemius* (PROFHILO®; IBSA). Essa é uma nova tecnologia baseada em complexos híbridos com AH de alto (H, 1100-1400 kDa) e baixo (L, 80-100 kDa) peso molecular em uma concentração final de 64 mg (32 mg L-AH + 32 mg H-AH) em uma seringa pré-cheia de 2 ml. Sendo assim, foi usado uma seringa contendo 2 ml do produto em cada sessão, totalizando 4 mls. Foi usado para avaliação dos resultados a Escala Visual Analógica (EVA) de dor, para analisar a tolerabilidade dos pacientes ao procedimento, e para análise da melhora de flacidez da pele do pescoço, foi por pontuação da Escala Global de Melhoria Estética (GAIS), sendo realizada tanto pelos pacientes como pelos médicos participantes. A GAIS consiste em uma pontuação de 1-5, sendo que quanto mais próximo do 1, melhor é o grau de satisfação de quem está avaliando (Paganelli *et al.*, 2019).

Todos os dez pacientes concluíram o protocolo de tratamento, a pontuação de GAIS ficou entre 1 ou 2, em 90% dos casos tratados, somente um paciente de pontuação 3, de acordo

com o paciente e o médico clínico. Já o valor médio de EVA para dor, foi 2,4 de 10. Os efeitos adversos foram considerados comuns, todos relacionados ao protocolo de tratamento, sendo de forma transitória e completamente resolvidos, sem maiores complicações. A técnica demonstrou efeitos promissores no campo do rejuvenescimento do pescoço, fazendo-se o uso do AH não reticulado e o jato de plasma (Paganelli *et al.*, 2019).

Em um estudo parecido, Platkowska *et al.*, 2023, apresenta uma pesquisa com um protocolo também combinado, usando dois procedimentos, de forma sinérgica. Nesse estudo, foi utilizado radiofrequência bipolar e injeções de AH não reticulado. Os resultados obtidos mostraram melhoras significativas na qualidade da pele, quando combinada as duas técnicas, comparado aos resultados obtidos somente com a utilização da radiofrequência. Mostrando que o AH tem atuação significativa, na melhora dos aspectos relacionado ao envelhecimento cutâneo. Ghatge; Ghatge., 2023, cita que o AH se mostrou eficaz na melhoria da qualidade da pele facial, particularmente, quando usado em tratamentos consecutivos, com intervalos de algumas semanas, entre as sessões (Ghatge; Ghatge., 2023).

Isso pode ser devido às propriedades viscoelásticas do AH, que ajudam a melhorar a elasticidade e a firmeza da pele. Geralmente, é recomendado que pacientes, com perda leve de elasticidade e firmeza da pele, recebam um único tratamento, enquanto aqueles com alterações mais pronunciadas na qualidade da pele podem se beneficiar de dois a três tratamentos consecutivos, para melhorar gradualmente a sensação de fadiga e a firmeza da pele. Alguns estudos mostraram resultados negativos ao usar um regime de biorevitalização/coquetel de AH, o que pode ser devido as diferenças nas concentrações e no tamanho das partículas do AH usado. Na maior parte dos casos, o AH parece ser uma opção promissora para melhorar a qualidade da pele e abordar uma série de problemas de pele relacionados ao envelhecimento (Ghatge; Ghatge., 2023).

5 CONCLUSÃO

Portanto, pode-se considerar que a aplicabilidade do ácido hialurônico concentrado não reticulado, ao ser utilizado em procedimentos estéticos, pode proporcionar uma melhora significativa contra o envelhecimento da pele. Dessa forma, gerando alterações biológicas no organismo, com o objetivo de promover uma matriz extracelular mais favorável para os fibroblastos dérmicos, acarretar maior probabilidade na produção de colágeno e elastina,

realizar melhor hidratação cutânea e reestruturar a derme. Apesar de ser bem tolerado e compatível com o organismo, devem-se levar em consideração alguns cuidados, tais como: pacientes com alergias ao AH, lesões ou doenças de pele, doenças autoimunes e histórico de doenças crônicas descompensadas. No entanto, necessita-se de maiores estudos clínicos, a fim de se obter maior entendimento e confiabilidade na atuação do ácido hialurônico não reticulado na pele.

REFERÊNCIAS

AYATOLLAHI, A.; FIROOZ, A.; SAMADI, A. Evaluation of safety and efficacy of booster injections of hyaluronic acid in improving the facial skin quality. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 9, p. 2267–2272, 30 maio 2020.

BEZPALKO, L.; FILIPSKIY, A. Clinical and Ultrasound Evaluation of Skin Quality After Subdermal Injection of Two Non-Crosslinked Hyaluronic Acid-Based Fillers. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. Volume 16, p. 2175–2183, ago. 2023.

BRANDI, C. et al. Face Rejuvenation: a new combined protocol for biorevitalization. **Acta bio-medica: Atenei Parmensis**, v. 89, n. 3, p. 400–405, 2018.

BUKHARI, S. N. A. 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. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 120, p. 1682–1695, dez. 2018.

CALLAGHAN, T. M.; WILHELM, K.-P. A review of ageing and an examination of clinical methods in the assessment of ageing skin. Part I: Cellular and molecular perspectives of skin ageing. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 30, n. 5, p. 313–322, out. 2008.

CHENG, H.-Y. et al. Evaluation of changes in skin biophysical parameters and appearance after pneumatic injections of non-cross-linked hyaluronic acid in the face. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 20, n. 7-8, p. 454–461, 15 mar. 2018.

CHOI, S. Y. et al. Effects of hyaluronic acid injected using the mesogun injector with stamp-type microneedle on skin hydration. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 6, 25 jul. 2020.

COLE, M. A. et al. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging. **Journal of Cell Communication and Signaling**, v. 12, n. 1, p. 35–43, 17 fev. 2018.

DIOSA, J. G. et al. Changes in the three-dimensional microscale topography of human skin with aging impact its mechanical and tribological behavior. **PLOS ONE**, v. 16, n. 7, p. e0241533, 9 jul. 2021.

DOUGLASS SEYMOUR JONES. “The Synergistic Effects of Fish Collagen Peptide, Bonito Elastin Peptide, Fish Maw Powder and Rose Water on The Improvement of Skin Conditions: A Mechanistic Study”. **American journal of biomedical science & research**, v. 17, n. 1, p. 67–71, 13 set. 2022.

FÉRIAL FANIAN et al. A hyaluronic acid-based micro-filler improves superficial wrinkles and skin quality: a randomized prospective controlled multicenter study. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 34, n. 1, 14 ago. 2023.

FUNDARO, S. et al. The Rheology and Physicochemical Characteristics of Hyaluronic Acid Fillers: Their Clinical Implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 18, p. 10518–10518, 10 set. 2022.

GALVEZ-MARTIN, P. et al. A Novel Hyaluronic Acid Matrix Ingredient with Regenerative, Anti-Aging and Antioxidant Capacity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 5, p. 4774, 1 jan. 2023.

GHATGE, AS.; GHATGE, SB. The Effectiveness of Injectable Hyaluronic Acid in the Improvement of the Facial Skin Quality: A Systematic Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023 Apr 4;16:891-899. doi: 10.2147/CCID.S404248. PMID: 37038447; PMCID: PMC10082573.

Grand View Research, 2024. Relatório de análise de tendências, participação e tamanho do mercado de medicina estética por tipo de procedimento (procedimentos invasivos, procedimentos não invasivos), por região (américa do norte, ásia-pacífico, europa) e previsões de segmento, 2024 – 2030. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/medical-aesthetics-market>. Acessado em: 19 agosto 2024.

HAYDONT, V.; BERNARD, B. A.; FORTUNEL, N. O. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 177, p. 150–156, jan. 2019.

ISAPS, 2022. Procedimentos estéticos próximo a 35 milhões em 2023. Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética. Disponível em: <https://www.isaps.org/discover/about-isaps/global-statistics/global-survey-2023-full-report-and-press-releases/>. Acessado em: 19 agosto 2024.

JOO HEE LEE et al. The efficacy of intradermal hyaluronic acid filler as a skin quality booster: A prospective, single-center, single-arm pilot study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, 13 set. 2023.

LA GATTA, A. et al. Hyaluronan Hydrogels for Injection in Superficial Dermal Layers: An In Vitro Characterization to Compare Performance and Unravel the Scientific Basis of Their Indication. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 6005, 2 jun. 2021.

OWCZARCZYK-SACZONEK, A. et al. The Immunogenicity of Hyaluronic Fillers and Its Consequences. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. Volume 14, p. 921-934, jul. 2021.

PAGANELLI, A. et al. Synergic effect of plasma exeresis and non-cross-linked low and high molecular weight hyaluronic acid to improve neck skin laxities. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 1, p. 55-60, 29 abr. 2019.

PLATKOWSKA, A. et al. Combined Bipolar Radiofrequency and Non-Crosslinked Hyaluronic Acid Mesotherapy Protocol to Improve Skin Appearance and Epidermal Barrier Function: A Pilot Study. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 8, p. 1145-1145, 12 ago. 2023.

SOARES, D. J. Bridging a Century-Old Problem: The Pathophysiology and Molecular Mechanisms of HA Filler-Induced Vascular Occlusion (FIVO)—Implications for Therapeutic Interventions. **Molecules**, v. 27, n. 17, p. 5398, 24 ago. 2022.

VANHEE, C. et al. Characterization of suspected dermal fillers containing hyaluronic acid. **Analytical Methods**, v. 9, n. 28, p. 4175-4183, 2017.

VASCONCELOS, S. C. B.; N. O uso do ácido hialurônico no rejuvenescimento facial. revista brasileira militar de ciências, [s. l.], v. 6, n. 14, 2020.

ZORINA, A. et al. Molecular Mechanisms of Changes in Homeostasis of the Dermal Extracellular Matrix: Both Involutional and Mediated by Ultraviolet Radiation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 12, p. 6655, 1 jan. 2022.