FACSETE
Faculdade Sete Lagoas
Portaria MEC 278/2016 - D.O.U. 19/04/2016
Portaria MEC 946/2016 - D.O.U. 19/08/2016

Mayara Bechara Lobo

O USO DE ÁCIDO HIALURÔNICO PARA PREENCHIMENTO LABIAL

Revisão de literatura

SÃO PAULO

2020

Mayara Bechara Lobo

O USO DE ÁCIDO HIALURÔNICO PARA PREENCHIMENTO LABIAL

Revisão de literatura

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - Facsete , como requisito parcial para a conclusão do curso de especialização de Harmonização Orofacial.

Orientador: Fabio Moschetto Sevilha

Área de concentração:Harmonização Orofacial

SÃO PAULO

08 de dezembro de 2020

Lobo, Mayara Bechara
O uso de ácido hialurônico para preenchimento labial - revisão de literatura / Mayara Bechara Lobo. - 2020.
25 f ;
Orientador: Fabio Moschetto Sevilha.
Monografia (especialização) - Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas, 2020
1. Preenchimento labial. 2. Ácido hialurônico. 3. Estética facial.
I. Título
II. Fabio Moschetto Sevilha

FACSETE
Faculdade Sete Lagoas
Portaria MEC 278/2016 - D.O.U. 19/04/2016
Portaria MEC 946/2016 - D.O.U. 19/08/2016

Monografia intitulada ***"O uso de ácido hialurônico para preenchimento labial"*** de autoria da aluna Mayara Bechara Lobo, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - Facsete , como requisito parcial para a conclusão do curso de especialização de Harmonização Orofacial.
Área de concentração: Harmonização Orofacial

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

_____
Prof. Fabio Moschetto Sevilha - Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas – Orientador

_____
Prof. Badyr Mourad Naddi - Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas

_____
Profª. Dayane Duarte - Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas

São Paulo, 08 de dezembro de 2020.

Resumo

A harmonização facial é um procedimento estético muito procurado na área médica e odontológica, visando um equilíbrio funcional e estético integrado, buscando o rejuvenescimento facial e melhoria de volume facial estético, visto que há queixas em relação aos lábios, devido a deficiência da definição do contorno, do volume e da projeção labial, o método que pode ser utilizado para esta melhoria estética labial é o preenchimento labial com o ácido hialurônico, sendo um poderoso retentor de água e eficaz em adicionar volume aos tecidos injetado, devolvendo a relação tridimensional com o restante da face, sendo vantajoso por ser um procedimento seguro, devido a sua reversibilidade e poucos efeitos colaterais. Para a realização deste artigo foi utilizado o método de revisão bibliográfica com a utilização de artigos científicos com os descritores: “ácido hialurônico”, “preenchimento labial”, “estética orofacial”. Por fim, pode-se concluir que o ácido hialurônico é considerado uma substância orgânica e, portanto, muito seguro quando aplicado em procedimentos estéticos.

Palavras-chaves: Preenchimento labial; Ácido hialurônico; Odontologia

Abstract

Facial harmonization is an aesthetic procedure that is very popular in the medical and dental fields, aiming at an integrated functional and aesthetic balance, seeking facial rejuvenation and improvement of aesthetic facial volume, since there are complaints in relation to the lips, due to deficiency in the definition of the contour , volume and lip projection, the method that can be used for this aesthetic lip improvement is lip filling with hyaluronic acid, being a powerful water retainer and effective in adding volume to the injected tissues, returning the three-dimensional relationship with the rest of the face, being advantageous because it is a safe procedure, due to its reversibility and few side effects. For the realization of this article, the bibliographic review method was used with the use of scientific articles with the descriptors: “hyaluronic acid”, “lip filling”, “orofacial aesthetics”. Finally, it can be concluded that hyaluronic acid is considered an organic substance and, therefore, very safe when applied in esthetic procedures.

Key words: Lip filling; Hyaluronic acid; Dentistry

Sumário

1 INTRODUÇÃO..... 7

2 OBJETIVO..... 9

3 REVISÃO DE LITERATURA..... 10

4 DISCUSSÃO..... 15

5 CONCLUSÃO..... 17

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 18

1. Introdução

É um grande desafio estabelecer excelência estética criando harmonia entre a beleza e a função do sorriso com a delicadeza e a complexidade dos lábios e componentes da face, visto que, os lábios são unidades anatômicas de extrema importância estética, sua definição e dimensões fornecem conotações de juventude, sensualidade e beleza. Tal como a pele, estão sujeitos aos fatores extrínsecos e intrínsecos responsáveis pelo envelhecimento (PAIXÃO et al., 2011; PHILIPP-DORMSTON; HILTON; NATHAN, 2014).

Com intuito de melhorar os contornos faciais prejudicados devido ao envelhecimento, a cirurgia plástica era considerada a principal escolha. Porém em alguns casos, excedia a perda dos contornos faciais, sendo necessário o aumento volumétrico da área a ser tratada. Sendo assim, a restauração de volume foi reconhecida como novo parâmetro, que vem ganhando seu espaço na estética orofacial, devendo então ser refinado cada vez mais.

Para alcançar este aumento volumétrico desejado, é utilizado, portanto os produtos chamados preenchedores faciais que podem ser classificados como reabsorvíveis e não-reabsorvíveis, variando de acordo com o seu tempo de permanência nos tecidos (EDWARDS & FANTASIA 2007). Como todo material que é utilizado em contato íntimo com os tecidos do corpo humano, o material deve apresentar alto grau de biocompatibilidade com os tecidos que ele entrará em contato, ter estabilidade no local que será implantado e deve ser fácil aplicação e remoção. Embora, atualmente no mercado não existe um produto que abrange todas essas características, alguns produtos se destacam na literatura como sendo os mais aplicados nesta técnica como o ácido hialurônico (AH) e o polimetilmetacrilato (PMMA).

O preenchimento labial é uma técnica que consiste em aplicar através de uma seringa, ácido hialurônico nos lábios a fim de preenchê-los. O preenchimento devolve o contorno perdido e ainda remodela pontos específicos do lábio, superior ou ambos. A duração do tratamento é a mesma do preenchimento facial, pois é utilizada a mesma substância.

O AH é o mais utilizado dentre os materiais de preenchimento reabsorvíveis, por ser considerado um material de origem natural, uma vez que é

um importante componente da matriz extracelular (BORGHETTI, 2015). Sua estrutura representa um po polissacarídeo formado por unidades repetidas de ácido glucurônico e N-acetil-glicosamina, isolado pela primeira vez por Meyer e Palmer. Sua molécula exibe tamanhos e agentes de cross-linking variados, os quais afetam a durabilidade do produto (BORGHETTI, 2015). É considerado um implante biossintético temporário (ROMAGNOLI & BELMONTESI 2008; HEDEN et al., 2009) e sua sobrevida na estrutura da derme varia de 3 a 12 meses (GOLD 2007; BOGDAN ALLEMANN & BAUMANN 2008). As propriedades hidrofílicas do AH atraem água para a matriz extracelular aumentando desta forma a elasticidade da pele (MATARASSO et al., 2006).

A busca por lábios carnudos e volumosos tem aumentado significativamente nos últimos tempos. E este anseio pelos pacientes é alcançado com sucesso através dos preenchedores faciais, descritos acima. Os lábios são unidades anatômicas de extrema importância estética; suas definição e dimensões fornecem conotações de juventude, sensualidade e beleza. a realização de modo adequado da técnica de preenchimento labial tem como pré-requisito fundamental o conhecimento da sua vascularização, bem como a anatomia dos lábios, fator de extrema importância na execução desta técnica (PAIXÃO 2015).

O preenchimento labial é uma técnica que consiste em aplicar através de uma seringa, ácido hialurônico nos lábios a fim de preenchê-los. O preenchimento devolve o contorno perdido e ainda remodela pontos específicos do lábio, superior ou ambos. A duração do tratamento é a mesma do preenchimento facial, pois é utilizada a mesma substância (BALLARIN 2018).

Esta técnica pode causar algumas complicações pós-operatória que incluem equimoses, edema, eritema, infecções, reativação herpética, nódulos, granulomas e as decorrentes de danos/oclusões vasculares (PAIXÃO 2015). Estas últimas, pela relevância com o tópico apresentado, abrangem sangramento, necrose e embolização (RHEE et al., 2014).

Embora exista muitos relatos de casos clínicos sobre o uso destes preenchedores na técnica de preenchimento labial, é necessário muito estudo, conhecimento e entendimento da técnica, riscos e manejos com sua aplicação.

2. Objetivo

Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a técnica de preenchimento labial utilizando ácido hialurônico, abrangendo a eficácia deste tratamento, bem como alguns efeitos colaterais e também abranger algumas técnicas existentes.

3. Revisão de Literatura

Coimbra (2014) apontou que no envelhecimento facial, ocorrem mudanças estruturais, que estão relacionadas com a ação muscular, flacidez da pele, perda de sustentação óssea, diminuição, atrofia e migração do volume do compartimento de gorduras faciais, com isso há mudanças significativas na aparência e anatomia da face.

Balasiano e Bravo (2014) demostraram que o AH é considerado, como procedimento padrão ouro para correção de rugas, perda de contorno e reposição de volume facial, porém é de se esperar que, com o crescimento do uso de preenchedores à base de AH, ocorra efeitos indesejáveis e algumas vezes graves. Apesar de se tratar de substância degradável pelo organismo e de a maioria dos efeitos adversos ser apenas inestética, algumas complicações demandam tratamento agressivo e rápido, de forma a diminuir o risco de sequelas ou morbidades.

Abduljabbar e Basendwh (2016) comprovaram que o HA é considerado o preenchedor dérmico mais popular para substituir a perda de volume devido ao envelhecimento normal por várias razões, entre elas sua propriedade hidroscópica, biocompatibilidade e reversibilidade.

Dayan S et al. (2015) avaliaram a eficácia e segurança de um gel as base de AH na concentração de 24 mg/mL associado com 0,3% de lidocaína chamado Juvéderm Ultra XC. Foram realizados o procedimento em 157 indivíduos, enquanto ficou 56 indivíduos para o grupo controle. Após o tratamento foi obtido sucesso em 79,1% dos casos realizados, e mais da metade dos indivíduos (56,4%) manteve a resposta ao tratamento. Além disso os autores observado reação adversas ao tratamento como inchaço local, hematomas e edemas a maioria na severidade leve ou moderada.

Beer et al. (2015) e Glogau et al. (2012) compararam a segurança e a eficácia do AH de pequenas partículas com lidocaína (SPHAL) em sua composição para o aumento dos lábios e Solish & Swift (2011) avaliaram os mesmos requisitos porém com um produto sem a lidocaína em sua composição. Nos três estudos supracitados, o tratamento proporcionou um sucesso de 80%-95% para os lábios

superiores e 84%-94% para os lábios inferiores, com efeitos adversos transitórios de natureza leve a moderada.

Smith et al. (2015) realizaram um estudo no qual avaliaram o efeito do gel com AH de pequenas partículas através de avaliação de algumas medidas de tolerabilidade e a função labial. Os autores observaram que as avaliações foram consideradas normais (função labial, sensação) ou não significativas (movimento, formação em massa, facilidade de reinjeção) na maioria dos pacientes. Quase todas as anormalidades com outras avaliações (textura, firmeza, simetria, palpabilidade do dispositivo) foram leves e transitórias (<4 semanas).

Bertossi et al. (2013) realizaram um estudo que objetivaram estudar um método para validar um modelo humano adequado para comparar a degradação do enchimento dos tecidos moles e a reação tecidual. Foram avaliados a persistência do resultado do preenchimento com o ácido hialuronico (AH) e a ação da hialuronidase (HYAL) realizando testes in vivo e in vitro, ressonância magnética (RM) e exames histológicos e ultraestrutural aos 3 e 6 meses após o tratamento. A RM mostrou a presença de HA no tecido labial, mesmo após 6 meses. As biópsias aos 3 meses revelaram maturação tecidual e aos 6 meses confirmaram a capacidade de HA para reorganizar e integrar a matriz extracelular. A ausência de correlação linear entre HYAL e HA revelou que o resultado clinicamente provavelmente depende de fatores sistêmicos que possam determinar a atividade HYAL e, portanto, a longevidade HA.

Raspaldo et al. (2015) realizaram um estudo comparativo entre o produto Juvéderm Volbella® com Lidocaína e o AH estabilizado não-animal com lidocaína (Restylane-L®), para avaliar a eficácia e a segurança. Os autores concluíram que aos 3 meses após o tratamento, não houve diferença entre os produtos quanto sua eficácia e segurança, porém na avaliação de 6 e 12 meses o produto Juvéderm Volbella apresentou características estéticas superiores quando comparado ao Restylane.

Cartier et al. (2012) realizaram um estudo onde compararam 4 diferentes produtos (HA E Touch, HA E Classic, HA E Lips e HA E Deep) para o tratamento de lábios, linhas de lábios superiores, dobras nasolabiais e linhas de marionete e deixava uma reaplicação opcional após 3 meses. Foram utilizadas algumas

escalas para avaliação, como a escala de classificação de volume dos lábios, avaliação de rugas, efeitos adversos e tolerância. Após as análises os autores observaram que o produ produto HA E Lips apresentou melhores resultados para termos de aumento do volume dos lábios, rugas e avaliações de volume 3-D e alta satisfação do sujeito.

Makino et al. (2017) realizaram um estudo para avaliar a eficácia e a tolerabilidade de um novo tratamento tópico para preenchimento labial em dois passos (HA5 LS). Neste estudo, os indivíduos foram orientados a aplicar o produto por pelo menos 3 vezes por dia para garantir cobertura 8 horas diárias durante quatro semanas. As avaliações clínicas para eficácia e tolerabilidade foram realizadas na 2ª e 4ª semana após o início do tratamento. Os autores concluíram que o produto testado aborda as principais características do envelhecimento dos lábios, oferecendo benefícios tanto a curto quanto a longo prazo.

Downie et al. (2009) realizaram um estudo duplo-cego para comparar quatro produtos para preenchimento facial, sendo eles: PRI 1, PRI 2 (colágeno porcino), Zyplast (colágeno bovino purificado) e Perlane (AH reticulado gel). Os pacientes foram avaliados 1 semana e 1, 3, 6, 9 e 12 meses após a aplicação dos produtos e observaram que o Perlane mostrou o maior aumento de volume dos lábios superiores, e também manteve maiores ganhos de volume labial em cada ponto do tempo. Vale ressaltar que os pacientes mostraram maior índice de insatisfação em relação aos produtos PRI 1 e PRI 2 no mês 9.

Geronemus et al. (2017) avaliaram através de um estudo comparativo a segurança e a eficácia do produto VYC-15L para o preenchimento labial versus um AH estabilizado não animal com lidocaína na sua composição (Restylane-L, NASHA). Os autores analisaram os dados obtidos e concluíram que o VYC-15L apresentou os melhores resultados para as características estéticas labiais e também os efeitos adversos foram relatados com menor frequência para este produto.

Fulton et al. (2012) realizaram um estudo comparativo entre as injeções com microcânulas e agulhas hipodérmicas de preenchedores faciais e avaliaram a facilidade de uso de cada técnica, bem como a quantidade de produto necessária para obter o resultado estético desejado, dor percebida pelo paciente, eventos

adversos como sangramento e contusões e demonstrar as vantagens da técnica de injeção de porta única com a microcânula. Os autores concluíram que o uso da microcânula como alternativa às agulhas hipodérmicas simplificou as injeções de enchimento e produziu menos contusões, equimoses e dor com recuperação mais rápida.

Leonardis et al. (2010) avaliaram, do ponto de vista clínico, a ação do hidrogel de carboximetilcelulose (CMC) reticulado e seus efeitos colaterais, de modo a verificar a segurança e o desempenho do polímero após injeções intradérmicas. Durante o estudo o CMC revelou ser um agente ideal para aumentar o volume dos tecidos moles em relação à segurança e à facilidade de aplicação. Não proporcionou nenhum quadro de infecção, extrusão, migração ou reações adversas nos pacientes que foram acompanhados por dois anos.

Curi et al. (2015) realizaram dois casos clínicos demonstrando o uso do ácido hialuronico, os autores orienta que deve ser, antes de tudo, enfatizou que o enchimento de HA é um tratamento seguro e bem reconhecido para o aumento de tecidos moles, apesar do fato de que efeitos adversos retardados possam ocorrer mais tarde após o tratamento e os clínicos devem estar cientes disso ao estabelecer um diagnóstico oral definitivo

Thomaz et al. (2014) realizaram um estudo retrospectivo com intuito de demonstrar a segurança e a eficácia do material injetável de HA para o aumento de lábios. Neste estudo todos os pacientes experimentaram algum desconforto leve durante a injeção e no período imediato pós-injeção e 33 (94,28%) dos 35 pacientes relataram satisfação completa em relação à este tratamento.

Paixão et al. (2015) ressaltam que existem recomendações gerais e específicas que o profissional deve seguir para o preenchimento labial, conforme cita:

Gerais

- Preferir o uso de microcânulas com ponta romba em áreas de maior chance de dano arterial, prevenindo a injeção diretamente dentro do vaso com agulha convencional.
- Mover a microcânula de ponta romba com suavidade para evitar laceração e estimular vasoconstrição temporária dos vasos.

- Escolher agulhas/microcânulas de menor calibre, pois, embora a pressão inicial para injetar o produto seja maior, essa escolha favorece velocidade mais baixa de injeção e torna menos provável a oclusão vascular ou bloqueio do fluxo periférico.
- Para facilitar a inserção da cânula, fazer uma subcisão ou pré-tunelamento usando agulha de 18G. É procedimento mais seguro do que fazer a dissecção com a própria substância preenchedora.
- Aspirar antes de injetar o produto para verificar se a agulha/ microcânula não está em uma artéria ou veia.
- Evitar a trajetória de uma artéria calibrosa (> 0,5mm), caso contrário use cânula de 25G paralela à artéria para minimizar risco de perfuração acidental vascular.
- Evitar injeção de grandes volumes em planos menos distensíveis, prevenindo altas pressões no local.

Específicas

- A injeção nos lábios em profundidades superior a 3mm logo abaixo do vermelhão pode ser considerada segura para projeção dos lábios.
- A borda do vermelhão á área segura para criar o “arco do cupido” com microcânulas de 30G ou agulha de 27G.
- A injeção feita mais profundamente usando microcânula de 27G, inserida longitudinalmente no meio do lábio para aumentar seu volume, pode ser considerada segura, pois a ALS não costuma ocupar essa porção mais central no lábio.
- A compressão da ALS cerca de 1cm acima da comissura labial é recomendada, no ponto em que ela passa perto do ângulo oral.
- A injeção na borda do lábio inferior é mais segura. A trajetória da ALI é fora do vermelhão do lábio inferior, próxima ao rebordo alveolar. A maioria dos ramos labiais entra no vermelhão perpendicularmente, e as artérias marginais que a conectam com esses ramos terminais no vermelhão são de calibre muito pequeno. Em apenas 4% dos casos a ALI assume trajetória aberrante, correndo mais superiormente e bem mais próximo ao vermelhão.

4. Discussão

O AH é a substância absorvível de maior experiência na prática clínica para preenchimento de rugas e sulcos (PIACQUADIO et al., 1997; DURANTI et al., 1998; OLENIUS 1998; LOWE et al., 2001; ALSTER & WEST 1998, 2000; LARSEN et al., 1993). Há diversas apresentações no mercado, e a durabilidade do efeito clínico tem variado entre elas, sem trabalhos científicos comparativos (ALSTER & WEST 2000). Este estudo revisou os artigos sobre este assunto, realizando uma comparação entre produtos, bem como técnicas utilizadas para sua aplicação.

A maioria dos artigos revisados mostra que a técnica de preenchimento utilizando o AH tem suas vantagens, com pouco efeito colateral. Este fato pode estar relacionado com o efeito de estimulação que o AH tem sobre o colágeno. Monteiro et al. (2013) estudaram os efeitos da adição de ácido hialurônico em culturas de fibroblastos e observaram que a exposição durante 24 horas de culturas de fibroblastos dérmicos humanos ao ácido hialurônico levou a aumento na produção de colágeno, evidenciada pelo aumento da expressão do gene COL1A1, em relação aos controles. Segundo os mesmos autores, esse aumento da expressão de colágeno nas culturas expostas a AH se deva ao maior estímulo por meio de fatores de crescimento, aliado à redução da degradação

O ácido hialurônico, além de biomodular a produção do colágeno dérmico, também tem alto poder de reter água. Este efeito secundário de “hidratação interna” também é visto em tecidos que sofrem cronicamente com o fotoenvelhecimento, como o colo e as mãos, quando estes locais são tratados com a aplicação pontual deste produto

Porém há estudos que relatam alguns casos severos de reação ao AH, como foi o estudo de Esteves et al. (2016). Neste artigo os autores relatam 4 casos clínicos que foi possível observar algumas reações adversas ao AH. Em todos os casos clínicos, tanto os que receberam PMMA quanto os que receberam AH, foram constatados nódulos fibrosos de no máximo 1,0 cm nos lábios superior e inferior. Em ambos os casos a análise histopatológica apresentou característica de reação granulomatosa do tipo corpo estranho associada a material de preenchimento estético compatível com

polimetilmetacrilato. Esses achados corroboram com o as achados de Alcântara et al. (2017) e Woodward et al. (2015) que observaram reações granulomatosas após a utilização de preenchedores faciais, em alguns casos foi possível observar até necrose.

Porém na maioria dos estudos avaliados, a intensidade da reação inflamatória variou de leve a moderada. Muitas variáveis podem interferir na ocorrência e manutenção do processo inflamatório: desde diferenças da composição dos preenchedores, técnica de aplicação até a sensibilidade do paciente frente ao material. Foi sugerido que os resíduos de proteínas que não conseguem ser totalmente eliminados durante o processo de fabricação do produto seriam as causas do processo inflamatório, formação de granulomas, produção de anticorpos e reações de hipersensibilidade (FRIEDMAN et al., 2002)

A partir desta revisão, espera-se que os cirurgiões-dentistas discutem o melhor tratamento com o ácido hialurônico para o preenchimento labial, e principalmente indicar ao paciente a melhor técnica de aplicação e esclarecer os possíveis efeitos colaterais do tratamento.

5. Conclusão

Baseado no levantamento bibliográfico realizado neste estudo, é possível concluir que o tratamento com ácido hialuronico para preenchimento facial se mostrou ser um método eficaz e com pouca taxa de efeitos adversos. Porém deve-se tomar cuidado com os exageros desta técnica e evitar aplicar o produto com muita frequência. É indispensável a aplicação por um profissional capacitado

Referências Bibliográficas

ALCÂNTARA, C. E. P.; NORONHA, M. S.; CUNHA, J. F.; FLORES, I. L.;, MESQUITA, R. A. Granulomatous reaction to hyaluronic acid filler mate-rial in oral and perioral region: A case report and re-view of literature. **J Cosmet Dermatol**., England, [Epub ahead of print], jul. 2017

ALSTER, T. S.; WEST, T. B. New opnions for soft tissue augmentation. **Skin Aging P.**, United States, v. 6, p. 32-36. 1998

ALSTER, T. S.; WEST, T. B. Human-derived and new synthetic injectable materials for soft-tissue augmentation: current status and role in cosmetic surgery. **Plastic and Recont Surg**., United States, v. 7, n. 105, p. 2515-2525, jun. 2000

ATIYEH, B. S.; DIBO, S. A. Nonsurgical nonablative treatment of aging skin: radiofrequency technologies between aggressive marketing and evidencebased efficacy. **Aesth. Plast. Surg.,** United States, v. 33, n. 3, p. 283-294, may. 2009.

BEER, K.; GLOGAU, R. G.; DOVER, J. S.; SHAMBAN, A.; HANDIWALA, L.; OLIN, J. T.; BULLEY, B. A randomized, evaluator-blinded, controlled study of effectiveness and safety of small particle hyaluronic acid plus lidocaine for lip augmentation and perioral rhytides. **Dermatol Surg.,** United States, v. 41, n. Suppl 1, p. S127-S136, apr. 2015

BERTOSSI, D.; SBARBATI, A.; CERINI, R.; BARILLARI, M.; FAVERO, V.; PICOZZI, V.; RUZZENENTE, O.; SALVAGNO, G.; GUIDI, G. C.; NOCINI, P. Hyaluronic acid: in vitro and in vivo analysis, biochemical properties and

histological and morphological evaluation of injected filler. **Eur J Dermatol**., France, v. 23, n. 4, p. 449-455, jul-aug. 2013

BOGDAN ALLEMANN, I.; BAUMANN, L. Hyaluronic acid gel (Juvéderm) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds. **Clin Interv Aging**. New Zealand, v. 3, n. 4, p. 629-634, dec. 2008

BORGHETTI, R. L. **Avaliação *in vitro* da citotoxicidade, genotoxicidade e mutagenicidade de materiais estéticos de preenchimento facial**. 2015. 149 f. Tese (Doutorado em Estomatologia Clínica) – Faculdade de Odontologia, PUCRS, Porto Alegre, 2015.

CALCAGNOTTO, R.; GARCIA, A.C. Uso de microcanulas em tratamentos de restauração do volume facial com ácido poli-L-lático. **Surg Cosmet Dermatol**., v. 3, n. 1, p. 74-6, 2011.

CARTIER, H.; TREVIDIC, P.; RZANY, B.; SATTLER, G.; KESTEMONT, P.; KERROUCHE, N.; DHUIN, J. C. Perioral rejuvenation with a range of customized hyaluronic acid fillers: efficacy and safety over six months with a specific focus on the lips. **J Drugs Dermatol**., United States, v. 11, n. 1 Suppl, p. s17-s26, jan. 2012

CURI, M. M.; CARDOSO, C. L.; CURRA, C.; KOGA, D.; BENINI, M. B.Late-onset adverse reactions related to hyaluronic Acid dermal filler for aesthetic soft tissue augmentation. **J Craniofac Surg**., United States, v. 26, n. 3. p. 782-784, may. 2015

DAYAN, S.; BRUCE, S.; KILMER, S.; DOVER, J. S.; DOWNIE, J. B.; TAYLOR, S. C.; SKORUPA, A.; MURPHY, D. K. Safety and Effectiveness of the Hyaluronic Acid Filler, HYC-24L, for Lip and Perioral Augmentation. **Dermatol. Surg.**, United States, v. 41, n. Suppl 1, p. S293-S301, dec. 2015

DOWNIE. J.; MAO, Z.; RACHEL, L. O. T. W.; BARRY, S.; BOCK, M.; SIEBERT, J. P.; BOWMAN, A.; AYOUB, A. A double-blind, clinical evaluation of facial augmentation treatments: a comparison of PRI 1, PRI 2, Zyplast and Perlane. **J Plast Reconstr Aesthet Surg**., Netherlands, v. 62, n. 12, p. 1636-1643, dec. 2009

DURANTI, F.; SALTI, G.; BOVANI, B.; CALANDRA, M.; ROSATI, M. L. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation: a clinical and histological study. **Dermatol Surg**, United States, v. 24, n. 12, p. 1317-1325, dec. 1998

EDWARDS, P. C.; FANTASIA, J. E. Review of long-term adverse effects associated with the use of chemically-modified animal and nonanimal source hyaluronic acid dermal fillers. **Clin Interv Aging**., New Zealand, v. 2, n. 4, p. 509-519, jan. 2007.

ESTEVES, A. L. V.; PIRES, F. R.; MIRANDA, A. M. M. A.; AMARAL, S. M.; SANTOS NETTO, J. DE N. Foreign body reaction due to aesthetic filling materials: report of four cases. **Rev Bras Odontol**., Brazil, v. 73, n. 4, p. 344-347, out-dez. 2016

FENSKE, N. A.; LOBER, C. W. Structural and functional changes of normal agin skin. **J. Am. Acad. Dermatol.**, United States, v.15, n. 4 pt 1, p. 571-585, oct. 1986

FRIEDMAN, P. M.; MAFONG, E. A.; KAUVAR, A. N.; GERONEMUS, R. G. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. **Dermatol Surg.**, United States, v. 28, n. 6, p. 491-494, 2002

FULTON, J.; CAPERTON, C.; WEINKLE, S.; DEWANDRE, L. Filler injections with the blunt-tip microcannula. **J Drugs Dermatol**., United States, v. 11, n. 9, p. 1098-1103, sep. 2012

GERONEMUS, R. G.; BANK, D. E.; HARDAS, B.; SHAMBAN, A.; WEICHMAN, B. M.; MURPHY, D. K. Safety and Effectiveness of VYC-15L, a Hyaluronic Acid Filler for Lip and Perioral Enhancement: One-Year Results From a Randomized, Controlled Study. **Dermatol Surg**., United States, v. 43, n. 3, p. 396-404, mar. 2017

GLOGAU, R. G.; BANK, D.; BRANDT, F.; COX, S. E.; DONOFRIO, L.; DOVER, J.; GREKIN, S.; LAWRENCE, I.; LIN, X.; NESTOR, M.; SHAMBAN, A.; STEWART, D.; WEISS, R.; AXFORD-GATLEY, R. A.; THEISEN, M. J.; SMITH, S. A randomized, evaluator-blinded, controlled study of the effectiveness and safety of small gel particle hyaluronic acid for lip augmentation. **Dermatol Surg.,** United States, v. 38, n. 7 pt 2, p. 1180-1192, jul. 2012

GOLD, M. H. Use of hyaluronic acid fillers for the treatment of the aging face. **Clin Interv Aging**. New Zealand, v. 2, n. 3, p. 369-376, sep. 2007

HEDÉN, P.; SELLMAN, G.; VON WACHENFELDT, M.; OLENIUS, M.; FAGRELL D. Body shaping and volume restoration: the role of hyaluronic acid. **Aesthetic Plast Surg**., United States, v. 33, n. 3, p. 274-282, may. 2009.

LARSEN, N. E.; POLLAK, C. T.; REINER, K.; LESCHINER, E.; BALAZS, E. A. Hylan gel biomaterial: dermal and immunologic compatibility. **J Biomed Mar Res**., United States, v. 27, n. 9, p. 1129-1134, sep.

LEONARDIS, M.; PALANGE, A.; DORNELLES, R. F.; HUND, F. Use of cross-linked carboxymethyl cellulose for soft-tissue augmentation: preliminary

clinical studies. **Clin Interv Aging**., New Zealand, v. 5, n. x, p. 317-322, nov. 2010

LOWE, N. J.; MAXWELL, A.; LOWE, P.; DUICK, M. G.; SHAH, K. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing. **J Am Acad Dermatol**., United States, v. 6, n. 45, p. 930-933, dec. 2001

MAKINO, E. T.; TAN, P.; QIAN, K.; BABCOCK, M.; MEHTA, R. C. Clinical Assessment of Immediate and Long-Term Effects of a Two-Step Topical Hyaluronic AcidLip Treatment. **J Drugs Dermatol**., United States, v. 16, n. 4, p. 336-371, apr. 2017

MATARASSO, S. L.; CARRUTHERS, J. D.; JEWELL, M. L. Consensus recommendations for soft-tissue augmentation with nonanimal stabilized hyaluronic acid (Restylane). **Plast Reconstr Surg**., United States, v. 117, n. Suppl 3, p. 3-34, mar. 2006

MONTEIRO, M. R.; TERSAROP, I. L. S.; MOURA, G. E. D. D.; STEINER, D. Culture of human dermal fibroblasts in the presence of hyaluronic acid and polyethylene glycol: effects on cell proliferation, collagen production, and related enzymes linked to the remodeling of the extracellular matrix. **Surg Cosmet Dermatol**. Brazil, v. 5, n. 3, p. 222-225. 2013

OLENIUS, M. The first clinical study using a new biodegradable implant for the treatment of lips, wrinkles, and folds. **Aesthet Plast Surg**., United States, v. 22, n. 2, p. 97-101, mar-apr. 1998

PAIXAO, M. P. Conheço a anatomia labial? Implicações para o bom preenchimento. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, Brazil, v. 7, n. 1, p. 10-15. 2015

PHILIPP-DORMSTON, W.G.; HILTON, S.; NATHAN, M. A prospective, openlabel, multicenter, observational, postmarket study of the use of a 15 mg/mL hyaluronic acid dermal filler in the lips. **J Cosmet Dermatol**., v. 13, n. 2, p. 125- 134, Jun. 2014.

PIACQUADIO, D.; JARCHO, M.; GOLTZ, R. Evaluation of hylan b gel as a soft tissue augmention implant material. **J Am Acad Dermatol**., United States, v. 36, n. 4, p. 544-549, apr. 1997

RASPALDO, H.; CHANTREY, J.; BELHAOUARI, L.; ECCLESTON, D.; SALEH, R.; ACQUILLA, R.; MURPHY, D. K. Lip and Perioral Enhancement: A 12-Month Prospective, Randomized, Controlled Study. **J Drugs Dermatol**., United States, v. 14, n. 12, p. 1444-1452, dec. 2015

RHEE, S. M.; YOU, H. J.; HAN, S. K. Injectable tissue-engineered soft tissue for tissue augmentation. **J Korean Med Sci**. Korea, v. 29, n. Suppl 3, p. 170-175, nov. 2014.

ROMAGNOLI, M.; BELMONTESI, M. Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice. **Clin Dermatol.**, United States, v. 26, n. 2, p. 123-159, mar-apr. 2008.

SMITH, S. R.; VANDER PLOEG, H. M.; SANSTEAD, M.; ALBRIGHT, C. D.; THEISEN, M. J.; LIN, X. Functional safety assessments used in a randomized controlled study of small gel particle hyaluronic acid for lip augmentation. **Dermatol Surg**., United States, v. 41, n. Suppl 1, p. S137-S142, apr. 2015

SOLISH, N.; SWIFT, A. An open-label, pilot study to assess the effectiveness and safety of hyaluronic acid gel in the restoration of soft tissue fullness of the lips. **J Drugs Dermatol.,** United States, v. 10, n. 2, p. 145-149, feb. 2011

THOMAS, M.; D' SILVA, J.; KOHLI, S.; SARKAR, S. Lip designing: The need for a beautiful smile: An Indian perspective. Indian J Dent Res., India, v. 25, n. X, p. 449-453. 2014

WOODWARD, J.; KHAN, T.; MARTIN, J. Facial Filler Complications**. Facial Plast Surg Clin North Am**., United States, v. 23, n. 4, p. 447-458, nov. 2015