



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS FLORIANÓPOLIS
CENTRO CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE ODONTOLOGIA

Natália Ávila Sodré

Segurança e Efetividade dos Preenchedores Labiais com Ácido Hialurônico:
Revisão de Literatura de Ensaio Clínicos Randomizados

Florianópolis
2024

Natália Ávila Sodré

Segurança e Efetividade dos Preenchedores Labiais com Ácido Hialurônico:
Revisão de Literatura de Estudos Clínicos Randomizados

Trabalho de Conclusão de Curso
submetido ao curso de Odontologia do
Centro ou Campus ciências da saúde da
Universidade Federal de Santa Catarina
como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel(a) em odontologia.

Orientador(a): Prof.(a), , Dr.(a) Juliana
Silva Ribeiro de Andrade
Coorientador(a): Prof.(a), Dr.(a) Andressa
da Silva Barboza

Florianópolis

2024

Ávila Sodré, Natália

Segurança e Efetividade dos Preenchedores Labiais com
Ácido Hialurônico : Revisão de Literatura de Estudos
Clínicos Randomizados / Natália Ávila Sodré ; orientador,
Juliana Silva Ribeiro de Andrade, coorientador, Andressa
da Silva Barboza, 2024.

43 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Ácido Hialurônico. 3. Preenchimento
labial. 4. Segurança. 5. Efetividade. I. Silva Ribeiro de
Andrade, Juliana . II. da Silva Barboza, Andressa . III.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Odontologia. IV. Título.

Natália Ávila Sodré

Segurança e Efetividade dos Preenchedores Labiais com Ácido Hialurônico:

Revisão de Literatura de Estudos Clínicos Randomizados

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de bacharel e aprovado em sua forma final pelo Curso Odontologia.

CCS, Bloco H - sala H202, 23 de outubro de 2024.

Coordenação do Curso

Banca examinadora

Prof.(a), Dr.(a) Juliana Silva Ribeiro de Andrade
Orientadora

Dr.(a) Adriana Poli Castilho Dugaich
Universidade Federal de Santa Catarina

Dr.(a) Christiane Cabral Leite
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2024.

Porque dele, por meio dele e para ele são todas as coisas.

A ele seja a glória para sempre! Amém.

Romanos 11:36

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por abrir as portas e me permitir concluir um curso tão especial como a Odontologia, por capacitar as minhas mãos para os atendimentos e pela saúde e apoio familiar que ele me concedeu. A minha mãe, você foi minha fonte de inspiração para seguir nesse caminho, obrigada por ser um exemplo a ser seguido e pelos sonhos que estamos construindo juntas agora como colegas de profissão. Ao meu pai por todo incentivo, preocupação e colo protetor, sem você eu não teria chegado até aqui. A Bia, minha dupla que se tornou uma das minhas amigas mais próximas, a quem tive o privilégio de dividir esta trajetória e enfrentarmos os dilemas da vida como um todo nestes últimos 5 anos. Também agradeço às minhas orientadoras deste trabalho, Prof. Ju e Andressa. Obrigada pelo suporte, paciência, dedicação e por tornarem esse fechamento de ciclo mais leve. Todos vocês são especiais para mim, é com muita gratidão que cheguei aqui.

RESUMO

Objetivo: Revisar na literatura estudos que avaliem a segurança e efetividade dos preenchedores labiais à base de ácido hialurônico, visando garantir resultados satisfatórios e minimizar os riscos associados a procedimentos estéticos. **Metodologia:** Foi realizada uma busca na base de dados PubMed em maio de 2024, utilizando as palavras-chave: ((lip OR lips) AND (hyaluron*) AND (esthetic OR rejuvena* OR volume OR youthful OR augmentation*) AND (safety OR efficac* OR effective* OR satisfac*) AND (controlled clinical trial [filter])). Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) que abordavam especificamente a segurança e efetividade dos preenchedores labiais. Relatos de caso, ensaios clínicos não randomizados, ou que avaliavam outros compostos que não o ácido hialurônico foram excluídos. Para a análise qualitativa os dados extraídos incluíram: ano de publicação, autor, objetivo, metodologia, critérios de randomização, cegamento, inclusão e exclusão, principais resultados, duração dos resultados, segurança e efeitos adversos, existência de conflitos de interesse e conclusão. **Resultados:** Foram incluídos 10 (ECRs) realizados entre 2009 e 2022. A análise revelou uma eficácia alta dos preenchedores labiais em termos de satisfação dos participantes, com uma média de 80% a 95% de satisfação reportada. Observou-se variabilidade nas técnicas de injeção e volumes administrados, o que pode impactar os resultados. Além disso, 60% dos estudos apresentaram conflitos de interesse. Efeitos adversos foram raros, ocorrendo em menos de 5% dos pacientes, com os eventos adversos mais comuns relatados sendo edema e hematomas, geralmente de curta duração. **Conclusão:** Os ensaios clínicos randomizados analisados revelam alta segurança e eficácia desses produtos para o aumento do volume labial, com resultados positivos em termos de satisfação dos pacientes e mínima incidência de efeitos adversos, quando utilizados conforme as diretrizes clínicas. No entanto, é crucial reconhecer as limitações metodológicas e os potenciais conflitos de interesse que podem influenciar os resultados.

Palavras-chave: Preenchimento labial, ácido hialurônico, segurança, efeitos adversos, efetividade

ABSTRACT

Objective: Review literature studies assessing the safety and effectiveness of hyaluronic acid-based lip fillers, aiming to ensure satisfactory results and minimize risks associated with aesthetic procedures. **Methodology:** A search was conducted in the PubMed database in May 2024, using the keywords: ((lip OR lips) AND (hyaluron*) AND (esthetic OR rejuvena* OR volume OR youthful OR augmentation*) AND (safety OR efficac* OR effective* OR satisfac*) AND (controlled clinical trial [filter])). Randomized clinical trials (RCTs) specifically addressing the safety and effectiveness of lip fillers were included. Case reports, non-randomized clinical trials, or studies evaluating compounds other than hyaluronic acid were excluded. For qualitative analysis, extracted data included: year of publication, author, objective, methodology, randomization criteria, blinding, inclusion and exclusion criteria, main results, duration of results, safety and adverse effects, existence of conflicts of interest, and conclusion. **Results:** Ten RCTs conducted between 2009 and 2022 were included. The analysis revealed a high efficacy of lip fillers in terms of participant satisfaction, with an average satisfaction rate reported between 80% and 95%. Variability in injection techniques and volumes administered was observed, which may impact the results. Additionally, 60% of the studies reported conflicts of interest. Adverse effects were rare, occurring in less than 5% of patients, with the most common adverse events reported being edema and bruising, generally of short duration. **Conclusion:** The analyzed randomized clinical trials demonstrate high safety and efficacy of these products for lip volume enhancement, with positive results in terms of patient satisfaction and minimal incidence of adverse effects when used according to clinical guidelines. However, it is crucial to acknowledge the methodological limitations and potential conflicts of interest that may influence the results.

Keywords: Lip filler, hyaluronic acid, safety, adverse effects, effectiveness

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AH	Ácido hialurônico
BDDE	1,4- éter diglicídico de butanodiol
CaHa	Hidroxiapatita
DVS	Divinilsulfono
ECR	Ensaio clínico randomizado
EEA	European Economic Area
ETIP	Edema tardio intermitente persistente
EUA	Estados Unidos
FACE-Q	Satisfaction With Lips e Appraisal of Lip Line
FDA	Food and Drug Administration
G'	Módulo de elasticidade
G"	Módulo viscoso
GAIS	Global Aesthetic Improvement Scale
HA	Ácido hialurônico
HA-RK	Restylane Kysse com lidocaína (20 mg/mL HA, Galderma SA, Lausanne, Suíça)
HA-JV	Juvederm Volbella com lidocaína (15 mg/mL HA, Allergan, Pringy, França).
HYC-24L	Juvederm Ultra XC, gel de ácido hialurônico 24 mg/mL contendo 0,3% (p/p) de lidocaína (Allergan, Pringy, França)
IVR	Sistema computadorizado de Resposta de Voz Interativa para randomização dos participantes no estudos
LFS	Medicis Lip Fullness Scale
MEC	Matriz extracelular
NASHA	Ácido hialurônico estabilizado não animal com lidocaína (Restylane-L) Galderma SA, Lausanne, Suíça
PCL	Policaprolactona
PLA	Ácido poli-lático
PMMA	Polimetilmetacrilato
PRI 1	Preenchedor dérmico derivado de colágeno suíno

PRI 2 Preenchedor dérmico derivado de colágeno suíno, tendo um maior grau de reticulação que PRI 1

SBD Sociedade Brasileira de Dermatologia SBD

SGP-HA Ácido hialurônico de pequenas partículas de gel sem lidocaína

VYC-15L Juvederm Volbella XC (Allergan, Pringy, França).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 JUSTIFICATIVA.....	15
1.2 OBJETIVOS.....	16
1.2.1 Objetivo geral.....	16
1.2.2 Objetivos específicos.....	16
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
3. METODOLOGIA.....	24
4. RESULTADOS.....	25
5. DISCUSSÃO.....	30
6. CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS.....	36
ANEXO A- Ata de apresentação do trabalho de conclusão de curso.....	43

1. INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento, um fenômeno natural e contínuo, envolve uma interação complexa de componentes intrínsecos e extrínsecos. Enquanto os fatores extrínsecos, como exposição solar, tabagismo, estresse, má alimentação e uso de álcool podem ser evitados, os intrínsecos, ligados a aspectos cronológicos e genéticos, são inevitáveis (Carruthers *et al.*, 2010; Pires *et al.*, 2021; Kapoor *et al.*, 2021). O envelhecimento é caracterizado pela diminuição dos processos de regeneração e remodelação celular; diminuição da elasticidade da pele, incluindo a diminuição da elastina, um componente fundamental do tecido conjuntivo; perda de gordura subcutânea, bem como a redução da síntese de colágeno dérmico e aumento da degeneração na matriz celular (Ayatollahi; Firooz; Samadi, 2020; Pires *et al.*, 2021; Cui *et al.*, 2021; Kapoor *et al.*, 2021; De Moura *et al.*, 2022).

O envelhecimento facial envolve tanto tecidos moles quanto duros. Os tecidos duros fornecem sustentação aos tecidos moles. Com a remodelação contínua e perda óssea da maxila e mandíbula, o tecido mole perioral (pele, tecido adiposo e músculos) perdem seu suporte resultando no surgimento de ríides na região perioral (Iblher; Stark; Penna, 2012; Ho; Bacos; Dayan, 2019). Essa redução de volume ósseo e gordura no rosto, faz com que ocorra uma discrepância positiva de pele da face, ou seja, ocorre uma sobra de pele. Além disso, soma-se seu envelhecimento. Essa pele tende a ficar flácida, fina e enrugada dando ao rosto um aspecto envelhecido (Radlanski *et al.*, 2016). Nesse contexto, os preenchedores faciais emergem como uma alternativa não cirúrgica eficaz para atenuar os sinais do envelhecimento facial. Esses sinais incluem a perda do volume subcutâneo facial, resultante da redução dos coxins de gordura e suporte ósseo; e o aparecimento de rugas e dobras (De Moura *et al.*, 2022).

A ação repetida dos músculos da expressão facial exerce mudança profunda na aparência da pele, gerando ríides, que eventualmente se tornam alterações estáticas permanentes (Carruthers *et al.*, 2010). Enquanto as rugas peri-orbitárias e lábio-orais têm início por volta dos 30 anos, rugas mais profundas se tornam evidentes no pescoço e nas bochechas em torno dos 50 anos, quando medidas preventivas não são adotadas. Esses sinais são frequentemente citados como queixas principais por aqueles que buscam procedimentos estéticos (Buck II; Alam; Kim, 2009; Cui *et al.*, 2021).

Do ponto de vista minimamente invasivo e cirúrgico os preenchedores faciais desempenham um papel vital na recuperação do volume perdido e na camuflagem dos sinais do envelhecimento, seja por meio do preenchimento físico direto (preenchedores físicos). ou estimulando a síntese de novo colágeno (bioestimuladores) (Guo; Fang; Wang, 2023). A ênfase na prevenção do envelhecimento tornou-se uma tendência global, refletindo a busca por padrões estéticos naturais (Pires *et al.*, 2021). No entanto, é crucial observar que, de acordo com a Food and Drug Administration (FDA), essa classe de medicamentos pertence ao grupo III, associado a um maior risco para os pacientes. Portanto, tais preenchedores não devem apresentar reações autoimunes, cancerígenas, teratogênicas ou infecciosas. Eles devem garantir eficácia, bom custo-benefício, remoção opcional, biodegradabilidade, biocompatibilidade, facilidade de aplicação e proporcionar um efeito duradouro sem causar desconforto (Vasconcelos *et al.*, 2020). Nesse contexto, o ácido hialurônico emerge como um preenchedor padrão ouro, atendendo quase integralmente a esses requisitos, consolidando-se como uma escolha segura e eficiente no campo dos procedimentos estéticos faciais para o contorno de tecidos moles e volumização (Carruthers *et al.*, 2010; Choi *et al.*, 2020; Kapoor *et al.*, 2021; Guo; Fang; Wang, 2023).

Atualmente, lábios volumosos e bem definidos são considerados ideais na cultura ocidental. A face é dividida em terços e os lábios são o componente estético principal do terço inferior. É sabido que os lábios se tornam mais finos e menos definidos com o envelhecimento, e lábios volumosos e arredondados são, portanto, associados à juventude e à beleza (Stojanoviĭ; Majdiĭ, 2019). Preenchimentos dérmicos temporários contendo ácido hialurônico, então, estão sendo amplamente utilizados para aumentar a plenitude labial, melhorar a definição da borda vermelha, definir os lábios, restaurando o suporte estrutural das comissuras orais e colunas filtras e corrigindo as linhas periorais relacionadas à idade (Rivkin *et al.*, 2019).

A ampla divulgação dos preenchedores faciais tem desempenhado um papel crucial no aumento da procura por esses produtos. As redes sociais e influenciadores digitais têm contribuído significativamente para popularizar esses procedimentos, apresentando resultados estéticos rápidos e transformações impressionantes. Essa visibilidade massiva gera uma maior conscientização sobre as opções disponíveis, impulsionando a demanda entre diferentes faixas etárias e perfis demográficos (Atiyeh; Rubeiz; Hayek, 2020). Consequentemente, o mercado

de preenchedores faciais tem crescido exponencialmente, refletindo o desejo crescente da sociedade por soluções estéticas não cirúrgicas que ofereçam rejuvenescimento e harmonização facial de maneira segura e eficaz. No entanto, essa popularização também exige uma responsabilidade maior dos profissionais e regulamentações mais rigorosas para garantir que a qualidade e segurança dos procedimentos acompanhem a demanda crescente (Buck II; Alam; Kim, 2009; Stojanovič; Madjdič, 2019; Pires *et al.*, 2021).

A avaliação da segurança e eficácia dos preenchedores labiais é de grande importância para garantir resultados satisfatórios e minimizar os riscos associados a procedimentos estéticos. A popularidade ascendente dos preenchedores labiais exige uma análise criteriosa de seus efeitos a curto e longo prazo, bem como das possíveis complicações (Reilly; Hakimi, 2023). Sendo estas, inflamação local, hiperemia, sensibilidade, hematomas, eritemas transitórios, edema localizado, efeito “Tyndall”, formação de granulomas e edema tardio intermitente persistente (ETIP) como efeitos colaterais tardios (Vasconcelos *et al.*, 2020). Algumas pacientes desenvolvem hipersensibilidade, reação imunológica exagerada do corpo a uma substância estranha (antígeno). A liberação de histamina causa aumento da permeabilidade vascular, edema, eritema, dor e prurido. Reações alérgicas, em casos graves, podem evoluir com angioedema de rápida progressão e anafilaxia (Leonhardt *et al.*, 2005; Masa Vidič *et al.*, 2018; Benítez *et al.*, 2020). Abscesso, celulite, nódulos não inflamatórios, infecção bacteriana, infecção viral (herpes) e necrose (lesão vascular não tratada) são potenciais efeitos adversos de maior gravidade (Benítez *et al.*, 2020).

Além disso, a efetividade dos preenchedores deve ser mensurada não apenas pela melhora estética, mas também pelo impacto na autoestima e bem-estar dos pacientes. Portanto, estudos robustos e contínuos são essenciais para aperfeiçoar técnicas, aprimorar fórmulas e proporcionar um padrão de segurança elevado, assegurando que os profissionais da área possam oferecer tratamentos eficazes e seguros (Jackson *et al.*, 2022).

Os ensaios clínicos randomizados são fundamentais para uma avaliação crítica dos preenchedores labiais, pois proporcionam evidências científicas robustas e imparciais sobre a segurança e a eficácia desses produtos. Ao comparar grupos de pacientes que recebem diferentes tratamentos de maneira aleatória, esses estudos minimizam vieses e permitem uma análise rigorosa dos resultados. Essa

abordagem metodológica é essencial para identificar possíveis efeitos adversos, determinar a durabilidade dos resultados estéticos e estabelecer diretrizes seguras para a prática clínica (Chang; Pannucci; Wilkins, 2009). Em um cenário onde a demanda por procedimentos estéticos não cirúrgicos está em constante crescimento, a realização de ensaios clínicos randomizados é fundamental para garantir que as intervenções sejam baseadas em dados confiáveis e que os pacientes recebam tratamentos seguros e eficazes (Pires *et al.*, 2021).

Diante desse cenário, este estudo propõe uma revisão de literatura sobre a segurança e efetividade dos preenchedores labiais em ensaios clínicos randomizados. Compreender a diversidade desses preenchedores, suas características intrínsecas, os benefícios e questões como segurança e efetividade que proporcionam torna-se fundamental para profissionais da área da saúde-estética, pesquisadores e consumidores.

1.1 JUSTIFICATIVA

Os preenchedores labiais com ácido hialurônico têm se tornado uma escolha popular para aumento e rejuvenescimento labial devido às suas propriedades biocompatíveis e à capacidade de proporcionar resultados estéticos imediatos. A crescente demanda por procedimentos estéticos não invasivos, reflete uma mudança significativa na abordagem ao envelhecimento e na busca por padrões estéticos que promovam a naturalidade. A popularidade crescente desses procedimentos exige uma avaliação rigorosa da segurança e da efetividade para garantir que os benefícios superem os riscos. Estudos clínicos randomizados são considerados o padrão-ouro para a avaliação de intervenções médicas, fornecendo dados de alta qualidade sobre a eficácia e a segurança dos tratamentos.

Uma revisão de literatura focada em estudos clínicos randomizados sobre preenchedores labiais com ácido hialurônico poderá fornecer uma maior compreensão dos resultados clínicos, ajudando profissionais da saúde a fazerem escolhas informadas sobre os tratamentos e orientando futuras pesquisas na área. Além disso, a compilação e análise desses estudos fornecerão uma base de conhecimento consolidada para melhorar as práticas clínicas e a satisfação dos pacientes. É importante pontuar que a conformidade com os padrões de segurança estabelecidos é crucial para a proteção do consumidor, sendo essencial que os profissionais estejam informados sobre os produtos que escolhem utilizar em seus pacientes.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Revisar na literatura estudos que avaliem a segurança e efetividade dos preenchedores labiais com ácido hialurônico com base em estudos clínicos randomizados.

1.2.2 Objetivos específicos

1. Identificar e compilar estudos clínicos randomizados que investigam a utilização de preenchedores labiais com ácido hialurônico.
2. Revisar os resultados dos estudos em termos de segurança, incluindo a incidência de efeitos adversos e complicações.
3. Revisar os resultados dos estudos em termos de efetividade dos preenchedores labiais com ácido hialurônico, incluindo a satisfação dos pacientes e resultados estéticos.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Histórico

O preenchimento de tecidos moles, tem seu primeiro registro em 1893, quando Neuber descreveu o enxerto autólogo de gordura para corrigir defeitos faciais. Alguns anos mais tarde, a parafina começou a ser utilizada com a finalidade estética. Essas técnicas alcançaram certa popularidade na época, até que os pacientes começaram a desenvolver reações de corpo-estranho e granulomatosas. O uso de silicone líquido para fins estéticos começou na Alemanha, Suíça e Japão na década de 1940. Em 1960 começou a ser usado nos Estados Unidos, e assim como os outros alcançou sucesso, mas uma série de complicações e efeitos adversos foram reportados e impediram sua aprovação na Food and Drug Administration (FDA) e na European Economic Area (EEA) (Buck II; Alam; Kim, 2009).

Na década de 1980 o uso de colágeno bovino na cosmetologia foi o início de uma nova era no preenchimento de tecidos moles. Ao passar de 5 anos, o número de preenchedores faciais aprovados nos EUA e Europa cresceu rapidamente. Os produtos mais usados são: ácido hialurônico, colágeno, ácido poli-lático (PLA), policaprolactona (PCL), polimetilmetacrilato (PMMA) e hidroxiapatita (CaHA). Estes produtos injetáveis, são criados tanto em laboratório, como obtidos a partir dos próprios pacientes (autólogos), de outros usuários (alogênicos) ou de animais e bactérias (xenogênicos) (Pires *et al.*, 2021).

2.2 Tipos

2.2.1 Ácido Hialurônico

O ácido hialurônico é um polissacarídeo natural, presente em diversos locais, como na derme, cordão umbilical, líquido sinovial, cartilagem hialina, e tecido conjuntivo. Ele é um polímero linear pertencente à classe dos glicosaminoglicanas e à subclasse dos heteropolissacarídeos (Guo; Fang; Wang, 2023). Sua composição é a repetição das unidades dissacarídicas de ácido D-glucurônico e N-acetilglucosamina ligados alternativamente por ligações glicosídicas β 1,3 e β 1,4 (De Boulle *et al.*, 2013). A adição de lidocaína a sua composição química reduz o desconforto durante a injeção sem afetar substancialmente as suas propriedades reológicas (Guo; Fang; Wang, 2023). Este pode apresentar duas origens: animal,

extraído da crista de galo; ou sintética, através de um mecanismo de fermentação bacteriana como de cultura de *Streptococcus*, esse último, sendo o mais utilizado (De Moura *et al.*, 2022).

Hidratação, sustentação, lubrificação, elasticidade, estabilidade e volumização são algumas das suas funções (Buck II; Alam; Kim, 2009; Maytin *et al.*, 2016). O ácido hialurônico foi descoberto em 1934, por Karl Meyer e John Palmer, cientistas da Columbia University, em Nova Iorque, por meio do isolamento da substância presente no corpo vítreo do globo ocular de bovinos (Fallacara *et al.*, 2018). A sua forma sintética foi desenvolvida em 1979 por Endre Balazs, este desenvolveu um método eficiente para extrair e purificar o polímero a partir das cristas de galos e cordões umbilicais humanos. Sua forma era biocompatível, entretanto sua duração era de apenas de 1 a 2 dias, no entanto, com a estabilização (reticulação ou *crosslinking*) dura de 6 a 12 meses, a depender da velocidade da enzima hialuronidase endógena em quebrar as ligações glicosídicas e fragmentar a molécula de ácido hialurônico em pequenos fragmentos absorvíveis. O trabalho de Balazs estabeleceu a base para a produção industrial de ácido hialurônico (Fallacara *et al.*, 2018; Bacos *et al.*, 2019; Vasconcelos *et al.*, 2020).

As marcas comerciais se diferem a partir de algumas características, tais como: fonte de origem, tamanho de partícula, peso molecular, agente reticulador, existência de fases não reticuladas, *crosslinking* (grau de reticulação), consistência do gel, concentração, etc (Guo; Fang; Wang, 2023). A reticulação estabiliza o ácido hialurônico, evita a sua degradação e melhora as suas propriedades viscoelásticas. Logo, são produzidos hidrogéis de ácidos hialurônicos, tendo a sua estrutura modificada por BDDE (1,4- éter diglicídico de butanodiol) e DVS (divinilsulfono), ambos reagem com os grupos hidroxílicos do ácido hialurônico e fornecem ligações éter quimicamente estáveis, aumentando assim o tempo de residência do ácido no sítio de inserção e este se torna mais resistente à degradação enzimática, aumentando a sua meia vida (De Boule *et al.*, 2013; Vasconcelos *et al.*, 2020).

Os preenchedores reticulados são classificados em monofásicos ou bifásicos. Os preenchedores monofásicos consistem em um material homogêneo, mistura de alto peso e baixo peso molecular facilitando a sua aplicação, possuindo duas categorias: monodensificados (reticulados uma vez). ou polidensificados (continuamente reticulados). O preenchimento bifásico tem partículas heterogêneas

e possui uma viscosidade e elasticidade alta (Monteiro; Parada *et al.*, 2010; Vasconcelos *et al.*, 2020).

O preenchimento com ácido hialurônico reticulado pode provocar reações inflamatórias após o procedimento como eritema, edema e prurido. Além disso, por conta da sua atividade anticoagulante e do efeito Tyndall (acontece quando a luz interage com o produto, causando uma coloração azulada na pele.), pode em alguns casos formar de contusões superficiais, nódulos, cicatrizes hipertróficas e pequenas regiões descoloridas. Lesões graves, como: granulomas de corpo estranho (reação inflamatória crônica) e oclusão vascular, também podem ocorrer, levando ao risco de necrose tecidual. Os eventos adversos imunomediados citados acima e as injeções inadvertidas são os mais comuns, e tendem a se resolver espontaneamente em poucas horas ou dias. A rápida degradação enzimática através da hialuronidase (enzima que quebra as moléculas do ácido hialurônico) alivia as oclusões vasculares, e a Hylenex, uma formulação recombinante humana de hialuronidasas foi aprovada pela FDA, pode promover a eliminação do produto através dos rins em até 48 horas (Rohrich; Bartlett; Dayan, 2019; Guo; Fang; Wang, 2023).

Além disso, esses potenciais riscos podem ser reduzidos com a experiência do profissional. Este tipo de tratamento precisa ser realizado com cuidado, considerando possíveis complicações e as opções de intervenção rápida para revertê-las. Deve-se evitar áreas com grandes vasos sanguíneos e regiões que tenham afecção cutânea, inflamações ou feridas. É contraindicado para mulheres grávidas e que estejam amamentando; Pacientes com hipersensibilidade ao ácido hialurônico ou a qualquer componente do produto, estreptococos ou bactérias Gram-positivas, lidocaína para produtos que contenham a mesma, proteína de aves para os ácidos que possuem origem animal; Pacientes portadores de doenças autoimunes ativas ou imunossupressoras ou que fazem o uso de anticoagulantes (Vasconcelos *et al.*, 2020). É essencial que um profissional qualificado avalie a condição de saúde do paciente e documente todas as contraindicações durante o preenchimento da ficha de anamnese na primeira consulta de avaliação, antes de prosseguir com o procedimento propriamente dito, visando garantir segurança e minimizar os riscos potenciais envolvidos (Rentfro *et al.*, 2022).

As propriedades físico-químicas do ácido hialurônico utilizado em preenchimentos faciais influenciam diretamente seu comportamento e eficácia nos diferentes tipos de procedimentos. As propriedades reológicas são as características relacionadas ao fluxo e à deformação do ácido hialurônico quando submetido a forças externas, como durante a injeção ou com o movimento facial (Guo; Fang; Wang, 2023). As duas principais propriedades reológicas são módulo de elasticidade (G'), o qual refere-se à rigidez do material e sua capacidade de resistir à deformação. Quanto maior o G' , mais rígido e resistente é o gel, o que o torna adequado para áreas que precisam repor suporte ósseo, como as bochechas e o contorno da linha da mandíbula. Portanto, não é recomendado para áreas móveis. Esses géis fornecem um contorno mais estruturado, mas têm maior potencial para causar efeitos adversos, como o surgimento de nódulos ou rigidez. Este é o principal parâmetro de diferenciação dos diversos produtos. Géis com baixo módulo de elasticidade são mais maleáveis e, por isso, são preferíveis para áreas superficiais de tecido mole, como os lábios, a glabella e a região periorbital. Eles oferecem um resultado mais natural e são menos propensos a causar complicações, como irregularidades na pele. Já o módulo viscoso (G''), mede a resistência do gel às forças de cisalhamento e torção, ou seja, sua capacidade de "dissipar" energia através do atrito. Géis com alto G'' tendem a não recuperar completamente sua forma original após a remoção da força, o que reflete a dificuldade do gel em voltar ao estado inicial após deformação (Herrmann *et al.*, 2018; Vasconcelos *et al.*, 2020; Guo; Fang; Wang, 2023).

A coesividade caracteriza-se pelas forças de adesão interna presente entre as partículas de ácido hialurônico reticulado, as quais mantêm a forma sob tensão. É proporcional ao grau de atração entre as unidades de ácido hialurônico reticuladas. A coesividade aumenta com o grau de ligação cruzada (unidades dissacarídicas ligadas a uma molécula de reticulação). e a concentração de AH (Herrmann *et al.*, 2018; Vasconcelos *et al.*, 2020). Produtos com baixa coesividade são indicados para correção de ríndes moderadas, pois dispersam-se uniformemente, por outro lado os de alta coesividade revolumizam áreas com maiores perdas de volume, pois possuem alta capacidade preenchedora e integrativa. Os preenchedores dérmicos precisam ter coesividade suficiente para resistir às forças compressivas após a injeção evitando sua migração (Guo; Fang; Wang, 2023).

A força de extrusão é exercida pelo gel de ácido hialurônico quando injetado através da agulha de uma seringa, é determinado pelo módulo de elasticidade, tamanho de partícula e faixa de distribuição. Algumas partículas de ácido hialurônico não reticulado podem ser adicionadas ao hidrogel a fim de torná-lo mais fluido e lubrificado, facilitando assim sua extrusão (Guo; Fang; Wang, 2023). Géis com tamanho de partícula maior e altamente viscoelásticos, são mais difíceis de serem injetados, diferentemente, géis com alta propriedade reológica deve possuir menor tamanho de partícula, já os com baixa podem ter uma faixa mais ampla de tamanho de partículas. O tamanho das partículas influencia na velocidade de degradação do produto, sendo os com maior tamanho mais duradouros (Vasconcelos *et al.*, 2020).

Outra propriedade importante é o fator de aumento, ele corresponde ao grau de absorção do gel; sua capacidade de expandir quando se liga com água, característica hidrodinâmica essencial de hidratação; restabelecimento de volume nas camadas intradérmicas e melhora na qualidade e aparência da pele através do suporte duradouro à área tratada. Quando está próximo do equilíbrio, um gel não se distribuirá significativamente após a injeção; caso contrário, absorverá rapidamente água do fluido tecidual circundante. Varia de acordo com a concentração do ácido hialurônico, limites físicos impostos pela reticulação. Altos percentuais de reticulação tendem a diminuir a hidrofilicidade (capacidade de atrair água) do produto. Quando se aumenta o módulo de elasticidade, o fator de aumento do gel diminui (Herrmann *et al.*, 2018; Kruk *et al.*, 2019; Guo; Fang; Wang, 2023).

2.3 Preenchimentos Labiais

Os preenchimentos labiais são procedimentos cosméticos amplamente difundidos, destinados a aumentar o volume dos lábios e melhorar sua estética. (SBD, 2023). O volume pode ser adicionado para lábios que são inerentemente finos, ou que são finos devido ao processo de envelhecimento. O tratamento da região perioral pode trazer múltiplos benefícios, restaurando o suporte estrutural das comissuras orais e colunas filtras e corrigindo as linhas periorais relacionadas à idade (Rivkin *et L.*, 2019). Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), esses procedimentos têm ganhado popularidade significativa devido à capacidade comprovada de corrigir assimetrias labiais e rejuvenescer o rosto (SBD, 2023).

Estudos evidenciam que os preenchedores à base de ácido hialurônico são os mais prevalentes devido à sua biossegurança, reversibilidade e capacidade de moldagem, especialmente quando administrados por profissionais qualificados. Estes produtos apresentam baixo índice de reações adversas, como inflamações e formação de granulomas, comparados a outros agentes preenchedores (Smith *et al.*, 2015).

2.4 Técnicas de Injeção

As técnicas para injeção do ácido hialurônico nos lábios são: rosqueamento linear, punção em série, ventilação radial (fanning) e hachura. No rosqueamento linear (ou tunelamento) retrógrado, a agulha é introduzida ao longo de seu comprimento, então o preenchedor é depositado gradualmente conforme a agulha é retirada, na anterógrada, à medida que a agulha é inserida o gel é disperso. A punção em série envolve múltiplas injeções, as quais devem ser colocadas próximas o suficiente para evitar irregularidades. Massagear a área de aplicação é importante, pois ajudará a distribuir o produto uniformemente. Na técnica de fanning radial (ventilação), o preenchimento é depositado pela técnica do tunelamento. Antes que a agulha seja completamente retirada, ela é inserida novamente em um padrão radial, isso é repetido até obter o efeito estético desejado. A técnica da hachura (crosshatching) é uma variação da técnica de tunelamento, linhas paralelas de preenchimento são criadas na área de tratamento, seguidas por um segundo conjunto de linhas paralelas perpendiculares ao primeiro conjunto, formando um padrão de grade (Sánchez; Candelas; Rodríguez, 2010).

2.5 Tipo de Pele no Preenchimento Labial

O sistema de fototipagem de pele de Fitzpatrick é o método mais usado na tipagem de pele, com base na tendência autorrelatada de uma pessoa a queimaduras solares e bronzeamento. Thomas B. Fitzpatrick (1919-2004), professor de dermatologia da Harvard Medical School, definiu os tipos de pele com base em seu estudo sobre protetor solar ao ar livre na Austrália em 1972. A reatividade da pele ao sol da população australiana clara foi categorizada em: tipo I, sempre queima, nunca bronzeia; tipo II, sempre queima, bronzeia minimamente; tipo III, queima minimamente, bronzeia moderadamente e gradualmente; tipo IV, queima minimamente, bronzeia moderadamente e facilmente. Quatro grupos (fototipos de

pele I-IV) entre participantes de pele branca foram identificados, mais tarde, os fototipos V (pele marrom-escuro tipo V, raramente queima, bronzeia profundamente) e VI (pele marrom-escuro tipo VI, nunca queima, bronzeia profundamente) foram adicionados, com base na cor da pele e não na reatividade ao sol (Gupta; Sharma, 2018).

2.6 Escalas de Avaliação dos Preenchedores Labiais

A Escala de Plenitude Labial Medicis (Lip Fullness scale) é uma escala fotonumérica de cinco pontos (0 = mínimo, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = marcado e 4 = muito marcado) que usa um conjunto de fotos e termos de comparação para classificar a plenitude geral dos lábios. Esse sistema de classificação foi desenvolvido pela Medicis Pharmaceutical Corporation para avaliar a plenitude dos lábios. O LFS foi projetado para ser aplicável a uma ampla gama de apresentações faciais entre todos os tipos de pele de Fitzpatrick, ela é adequada para classificar a plenitude labial em ensaios clínicos. (Kane *et al.*, 2012; Dayan *et al.*, 2015; Rivlin *et al.*, 2019).

O FACE-Q (Satisfaction With Lips e Appraisal of Lip Line) é um instrumento que inclui mais de 40 escalas e listas de verificação projetadas para medir a aparência, efeitos adversos, qualidade de vida relacionada à saúde e experiência de cuidados de saúde. Sua pontuação varia de 0 (mais baixa) a 100 (mais alta). As escalas de aparência e as listas de verificação de efeitos adversos do FACE-Q podem ser usadas na prática clínica, na pesquisa e na melhoria da qualidade para incorporar a perspectiva cosmética dos pacientes nas avaliações de resultados (Klassen *et al.*, 2016).

A escala de Melhoria Estética Global (GAIS) avalia a melhora estética global, autoavaliada pelo paciente e avaliada pelo investigador. Pontuada usando uma escala de 5 pontos: 2 se refere a muito melhorado; 1, melhorado; 0, nenhuma mudança; -1, pior e -2, = muito pior. É uma ferramenta utilizada na área da dermatologia e estética para avaliar a eficácia de tratamentos e intervenções em relação à melhoria estética de pacientes (Geronemus *et al.*, 2017; Weinkle *et al.*, 2018).

3. METODOLOGIA

Para a revisão da literatura sobre a segurança e efetividade dos preenchedores labiais, foi realizada uma busca na base de dados PubMed em maio de 2024, sem limitação de tempo de publicação ou idioma, através da seguinte estratégia de busca: "((lip OR lips) AND (hyaluron*) AND (esthetic OR rejuvena* OR volume OR youthful OR augmentation*) AND (safety OR efficac* OR effective* OR satisfac*) AND (controlled clinical trial [filter]))". Estudos que se tratavam de relato de caso, ensaios clínicos não randomizados, ensaios clínicos randomizados, os quais avaliavam outros parâmetros, que não a segurança e a efetividade; e outros compostos, que não o ácido hialurônico, não foram incluídos neste estudo. Os critérios de inclusão de artigos na revisão envolveram ensaios clínicos randomizados, que avaliaram a segurança e eficácia dos preenchedores labiais. Os temas abordados foram relativos à comparação entre as principais marcas, técnicas e volumes aplicados. Além disso, as referências dos artigos selecionados também foram verificadas para identificar outros artigos potencialmente relevantes. A seleção dos estudos se fez em duas etapas, primeiramente houve a leitura dos títulos de todos os artigos alcançados pela base de dados, selecionando os que correspondiam aos critérios de inclusão e exclusão. A segunda etapa constituiu-se na leitura dos resumos destes artigos e, então, foram selecionados os artigos considerados compatíveis com o tema desta revisão. Após isso, seguiu-se com a leitura na íntegra dos artigos selecionados. Concluída a segunda etapa, os estudos selecionados foram agrupados em uma Tabela no software MS Excel 2016, 16.0 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) extraídos os seguintes dados: Autor, ano de publicação, objetivo do estudo, marcas avaliadas, metodologia (randomização, cegamento, fatores de inclusão e exclusão), principais resultados (duração dos resultados, segurança e efeitos adversos, presença de conflitos de interesse) e conclusão. Por fim, foi realizada uma análise qualitativa a partir dos dados extraídos dos estudos selecionados.

4. RESULTADOS

Na Tabela 1 foram listados os principais resultados dos ensaios clínicos randomizados incluídos na presente revisão. Os estudos foram publicados entre 2009 a 2022. Cinco estudos realizaram a comparação entre diferentes tipos de preenchedor labial a base de ácido hialurônico, sendo eles os estudos de Downie *et al.*, (2009), Raspaldo *et al.*, (2015), Geronemus *et al.*, (2017), Hilton *et al.*, (2018), Steenen *et al.*, (2022). Outros 2 estudos avaliam o preenchedor SPG-HA (ácido hialurônico de pequenas partículas de gel sem lidocaína), Glocau *et al.*, (2012) e Smith *et al.*, (2015). Outros avaliam a marca de preenchedores Juvederm® (Allergan, Irvine, Califórnia, Estados Unidos) sendo eles, Dayan *et al.*, (2015) que avalia o tipo Ultra e Rivkin *et al.*, (2019) que avaliou o tipo Volbella. E o estudo de Carruthers *et al.*, (2010) avalia a combinação de OnabotulinumtoxinA e um preenchimento de gel de HA coeso e liso de 24 mg/mL Juvederm® Ultra (Allergan, Irvine, Califórnia, Estados Unidos).

Tabela 1. Dados demográficos e qualitativos dos estudos clínicos sobre preenchimentos labiais

Autor/Ano	Objetivo do Estudo	Marcas Avaliadas	Metodologia	Randomização	Cegamento	Crítérios de Inclusão	Crítérios de Exclusão	Principais Resultados	Duração dos Resultados	Segurança e Efeitos Adversos	Conflitos de Interesse	Conclusão
Downie, 2009	Comparar quatro preenchedores dérmicos para tratamento de rugas faciais na borda do lábio superior.	PRI 1, PRI 2, Zyplast, Perlane	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com 79 mulheres.	Sim, IVR	Sim, duplo-cego	Mulheres entre 25 e 55 anos com rugas labiais.	Pacientes com doenças autoimunes, câncer, cirurgias estéticas recentes.	Perlane manteve maior volume de lábio superior. Eventos adversos leves como herpes labial.	Até 12 meses	Ocorrência de herpes labial como evento adverso mais comum.	Não mencionado explicitamente.	Todos os preenchedores foram eficazes, com Perlane mostrando melhor desempenho.
Carruthers, 2010	Avaliar a eficácia de onabotulinumtoxina e preenchimento de gel de HA para rejuvenescimento perioral e da face inferior.	Onabotulinumtoxina A, preenchimento de HA 24 mg/mL	Estudo randomizado, multicêntrico, de grupos paralelos. Avaliação de eficácia de HA e onabotulinumtoxina separadamente e em combinação.	Sim, 1:1:1	Não mencionado claramente	Mulheres entre 35 e 55 anos.	Não mencionado	A terapia combinada foi superior aos tratamentos isolados. Melhor resultado para rejuvenescimento facial.	Não avaliou	Não foram relatados eventos adversos graves.	Conflitos de interesse mencionados (consultores da Allergan, Merz).	A terapia combinada mostrou-se superior, com segurança garantida.
Glocau, 2012	Avaliar a eficácia e segurança do SGP-HA para aumento labial.	SGP-HA	Ensaio clínico randomizado, com 180 adultos. Comparação de SGP-HA com controle sem tratamento.	Sim, 3:1	Não mencionado	Adultos com lábios muito finos ou finos.	Não mencionado	93% de melhora na plenitude labial na semana 8, com boa tolerância e poucos efeitos adversos.	Até 24 semanas	Inchaço (58%) e hematomas (44%); a maioria dos casos foi leve.	Apoio financeiro da Medicis Aesthetics.	SGP-HA é eficaz e seguro para aumento labial, com resultados duradouros.
Dayan, 2015	Avaliar a segurança e eficácia do Juvederm Ultra XC para aumento labial.	Juvederm Ultra XC	Ensaio clínico randomizado, controlado, multicêntrico. Injeções administradas de acordo com os objetivos dos pacientes.	Sim, blocos	Sim, duplo-cego	Pacientes com necessidade estética de aumento labial.	Não mencionado	Taxa de resposta de 79.1% no grupo de tratamento	Até 12 meses	Inchaço, hematomas e firmeza; maioria leve a moderada.	Apoio financeiro da Allergan, com autores relacionados à empresa.	Juvederm Ultra XC é seguro e eficaz, com duração dos efeitos por até 1 ano.
Raspaldo, 2015	Avaliar o Juvederm Volbella com lidocaína versus Restylane-L para aumento labial.	Juvederm Volbella, Restylane-L	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, com 280 participantes.	Sim, 1:1	Sim, cego para participantes e avaliadores	Adultos com plenitude labial mínima ou leve.	Alergias a lidocaína ou ácido hialurônico, doenças autoimunes, câncer.	Juvederm Volbella teve menos inchaço e interrupções nas atividades diárias em comparação com Restylane-L.	Até 12 meses	Menos inchaço e interrupções nas atividades diárias com Juvederm Volbella.	Apoio financeiro da Allergan.	Juvederm Volbella foi eficaz, com menos efeitos adversos imediatos.
Smith, 2015	Avaliar múltiplas medidas de tolerabilidade e função labial com SGP-HA.	SGP-HA (sem lidocaína)	Ensaio clínico prospectivo, randomizado, cego. 180	Sim, 3:1	Sim, cego para os	Pacientes com tipos de pele	Não mencionado	97.7% das avaliações de textura foram	Até 24 semanas	Anomalias leves e transitórias,	Não mencionados	Avaliações de segurança funcional foram favoráveis, com limitações no

			pacientes com tipos de pele Fitzpatrick I-VI. Avaliação da textura e função labial.		avaliadores	Fitzpatrick I-VI e pontuação inicial de 1 ou 2 nos lábios.		normais. Anomalias leves e transitórias (menos de 4 semanas). 80.3% de resposta ao tratamento com VYC-15L no mês 3, com taxas de resposta acima de 60% em 1 ano.		sem efeitos adversos graves.	explicitamente.	comparador e subjetividade nas avaliações.
Geronemus, 2017	Avaliar a segurança e eficácia do VYC-15L (Juvederm Volbella XC) para aumento labial.	VYC-15L (Juvederm Volbella XC), NASHA (Restylane-L)	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico. Comparação com NASHA (Restylane-L). Avaliações em 1, 3, 6, 9 meses e 1 ano.	Sim, 3:1	Sim, cego para os avaliadores	Adultos com plenitude labial mínima a moderada.	Não menciona do		Até 12 meses	Menor incidência de eventos adversos graves com VYC-15L.	Apoio financeiro da Allergan.	VYC-15L é seguro e eficaz, com melhora estética durando até 1 ano.
Hilton, 2018	Comparar dois géis de HA para aumento labial, com diferentes tecnologias.	Restylane Kysse (HA-RK), Juvederm Volbella (HA-JV)	Estudo randomizado, cego para avaliador, com 60 participantes. Comparação entre HA-RK (Restylane Kysse) e HA-JV (Juvederm Volbella).	Sim, 1:1	Sim, cego para avaliadores	Participantes com lábios finos a moderadamente grossos.	Cirurgias ou anomalias labiais prévias, doenças de pele ativas.	Menor volume de HA-RK necessário para melhorar plenitude labial em comparação com HA-JV. Ambos os produtos foram eficazes.	Até 12 meses	Ambos os produtos foram bem tolerados, com poucos efeitos adversos leves.	Apoio financeiro da Galderma.	Ambos os produtos proporcionaram resultados duradouros, com menor volume necessário para HA-RK.
Rivkin, 2019	Avaliar a eficácia do tratamento repetido com VYC-15L após 1 ano.	VYC-15L (Juvederm Volbella XC)	Ensaio clínico prospectivo, multicêntrico. Participantes receberam tratamento repetido 1 ano após o inicial.	Sim, 3:1	Sim, cego para os avaliadores	Participantes com plenitude labial mínima a moderada.	Não menciona do	94.3% de resposta 1 mês após o tratamento repetido, com menos volume necessário em comparação ao tratamento inicial.	Até 12 meses	Menor incidência de reações adversas graves após o tratamento repetido.	Apoio financeiro da Allergan.	Repetição do tratamento com VYC-15L é eficaz e requer menos produto para resultados semelhantes.
Steenen, 2022	Comparar a durabilidade, aparência, qualidade de vida e segurança de quatro marcas de preenchimento dérmico.	Juvederm Ultra 3, Belotero Intense, Restylane Kysse, Stylage M	143 mulheres adultas receberam 1,2 mL de um dos produtos. Estudo multicêntrico, randomizado, controlado, paralelo e quádruplo-cego.	Sim, 1:1:1:1	Sim, quádruplo-cego	Adultos do sexo feminino com preenchimento dérmico	Não menciona do	Aumento significativo na altura dos lábios (121 mm), maior com Stylage. Melhora na aparência e bem-estar psicológico.	Até 13 semanas	Sem eventos adversos graves.	Patrocínio da indústria e potenciais conflitos de interesse mencionados.	Nenhum produto foi superior em todas as categorias; Stylage teve maior aumento de volume. Sugestão de futuros ensaios com estereofotogrametria.

LEGENDA: AH: Ácido hialurônico; HA: Ácido hialurônico; HA-RK: Restylane Kysse com lidocaína (20 mg/mL HA, Galderma SA, Lausanne, Suíça); HA-JV: Juvederm Volbella com lidocaína (15 mg/mL HA, Allergan, Pringy, França); IVR: Sistema computadorizado de Resposta de Voz Interativa para randomização dos participantes no estudos; NASHA: Ácido hialurônico estabilizado não animal com lidocaína (Restylane-L) Galderma SA, Lausanne, Suíça; PRI : Preenchedor dérmico derivado de colágeno suíno; PRI 2: Preenchedor dérmico derivado de colágeno suíno, tendo um maior grau de reticulação que PRI; SGP-HA: Ácido hialurônico de pequenas partículas de gel sem lidocaína; VYC-15L: Juvederm Volbella XC (Allergan, Pringy, França).

Em 3 dos 10 estudos (Downie *et al.*, 2009; Carruthers *et al.*, 2010; Steenen *et al.*, 2022) a técnica de injeção do preenchedor não foi relatada. Nos estudos de Glocou *et al.*, (2012) e Smith *et al.*, (2015), as técnicas usadas foram: rosqueamento retrógrado linear, rosqueamento anterógrado linear e punção seriada. Em Dayan *et al.*, (2015) rosqueamento linear, punção em série e leque ou hachura. Em Raspaldo *et al.*, (2015), a tunelização foi a técnica mais usada. No estudo de Geronemus *et al.*, (2017), as técnicas usadas foram a tunelização e a punção seriada. Em Hilton *et al.*, (2018) a técnica mais comum foi a punção seriada. Em Rivkin *et al.*, (2019), tunelização e punção seriada foram utilizadas.

O volume de injeção variou de 1,2 ml no estudo de Steenen *et al.*, (2022) a 6 ml (contando com o retoque) no estudo de Geronemus *et al.*, (2017). Sendo o volume médio de injeção 1,5ml por lábio, por sessão. A idade dos participantes dos estudos contou com uma variação de 18 anos a 79 anos. A participação de homens foi descrita apenas nos estudos de Glocou *et al.*, (2012), Raspaldo *et al.*, (2015), Dayan *et al.*, (2015), Geronemus *et al.*, (2017), Hilton *et al.*, (2018), e Rivkin *et al.*, (2019). Nos estudos de Glocou *et al.*, (2012), Smith *et al.*, (2015), Dayan *et al.*, (2015), Geronemus *et al.*, (2017) e Rivkin *et al.*, (2019) o fator de inclusão para participação do estudo foi uma pontuação geral de plenitude labial de 0 (mínimo), 1 (leve) ou 2 (moderado) na Escala fotonumérica de plenitude labial Allergan Lip Fullness (LFS) de 5 pontos, e desejava uma melhora 1 ponto no LFS ou tinha pele tipo V ou VI de Fitzpatrick com uma pontuação LFS de 3 (marcado) ou 4 (muito marcado) e tratamento desejado do corpo vermelhão de um ou ambos os lábios. Todos os estudos, exceto o de Downie *et al.*, (2009) e o de Smith *et al.*, (2015), apresentaram conflitos de interesse. Sendo que o estudo de Smith *et al.*, (2015) apresentou subjetividade de avaliação dos resultados por não haver um comparador de tratamento.

No estudo de Downie *et al.*, (2009) as pontuações de satisfação dos pacientes foram semelhantes, com uma tendência de maior insatisfação para PRI 1 e PRI 2 no mês 9. Em Glocou *et al.*, (2012) os participantes relataram melhora 93% auto-avaliada na Escala Global de Melhoria Estética (GAIS) na semana 8, e 74% na semana 24, contra 0% no grupo sem tratamento. No estudo de Smith *et al.*, (2015), 99% dos participantes tiveram classificações de melhora na GAIS (Escala de Melhoria Estética Global). Em Dayan *et al.*, (2015), no mês 3, 81,8% atingiram a meta de tratamento para preenchimento labial geral, em Geronemus *et al.*, (2017)

no mesmo mês, 96,1% (VYC-15L) e 88,2% (NASHA) dos indivíduos relataram melhora na satisfação com os lábios conforme avaliado pelo questionário FACE-Q. Em Rivkin *et al.*, (2019), as pontuações do FACE-Q Satisfaction With Lips e Appraisal of Lip Line foram de 1 mês após a repetição do tratamento sendo que 96,7% e 89,3% dos indivíduos apresentaram melhora em relação ao valor inicial na satisfação com os lábios do FACE-Q e na avaliação das linhas dos lábios, respectivamente. A satisfação em relação à função social e bem-estar psicológico aumentou em 19,8% em Steenen *et al.*, (2022).

5. DISCUSSÃO

A partir da avaliação dos resultados dos estudos presentes nesta revisão pode-se observar que os ensaios clínicos randomizados revelaram consistentemente segurança e eficácia desses produtos para o aumento do volume labial, com resultados positivos em termos de satisfação dos pacientes e mínima incidência de efeitos adversos. Nesse contexto, é importante destacar que os preenchedores labiais são amplamente utilizados para fins estéticos, visando o aumento de volume e a definição do contorno dos lábios. A popularidade desses procedimentos tem crescido substancialmente, acompanhada de uma crescente preocupação com a segurança e a efetividade dos produtos disponíveis no mercado. A revisão dos estudos selecionados oferece uma visão abrangente sobre esses aspectos, fornecendo pontuais informações para a avaliação crítica de tais intervenções (Cohen *et al.*, 2008).

A segurança dos preenchedores labiais é uma consideração importante, dado o risco potencial de eventos adversos associados às injeções. Os estudos revisados apresentaram resultados semelhantes, indicando a segurança que os preenchedores fornecem quando administrados corretamente. Os estudos de Downie *et al.*, (2009), Carruthers *et al.*, (2010), Glocou *et al.*, (2012), Smith *et al.*, (2015), Raspaldo *et al.*, (2015), Dayan *et al.*, (2015), Geronemus *et al.*, (2017), Hilton *et al.*, (2018), Rivkin *et al.*, (2019) e Steenen *et al.*, (2022) mostraram que a presença de eventos adversos leves e moderados teve moderada incidência nos pacientes, mas foram temporários e rapidamente resolvidos sem intervenção médica significativa. Estes incluem: edema, eritema, infecções virais (Herpes) e hematomas. Efeitos adversos mais graves como a formação de nódulos subcutâneos foram aparentes em poucos casos segundo Glocou *et al.*, (2012) e resolvidos sem intervenção. Os derivados do ácido hialurônico são particularmente hidrofílicos e podem estar associados a edema localizado maior do que o desejado para tratamento estético (Sclafani *et al.*, 2009).

O preenchimento labial com ácido hialurônico é geralmente considerado seguro quando realizado por profissionais qualificados. No entanto, ele pode apresentar efeitos adversos, incluindo alguns graves como: abscesso, celulite, nódulos não inflamatórios, granulomas, infecção e necrose (lesão vascular) (Benítez

et al., 2020). Segundo Vasconcelos *et al.*, (2020), as reações adversas mais comuns a injeção de ácido hialurônico são: inflamação local, hiperemia, sensibilidade, hematomas, eritemas transitórios, edema localizado, efeito “Tyndall” (uma coloração azulada no local da aplicação), formação de granulomas como efeito colateral tardio. A necrose tecidual ocorre por consequência de comprometimento vascular não tratado, pode resultar em obstrução arterial ou venosa, acarreta em dor intensa, descoloração da pele e perda de tecido (Masa Vidiy *et al.*, 2018; Vasconcelos *et al.*, 2020).

A incidência de infecções é rara, acontece por assepsia inadequada da pele, relacionada a *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes* e micobactérias não tuberculosas, apresentadas de 3 a 6 semanas. Podem formar abscesso, celulite e outras complicações infecciosas (Benítez *et al.*, 2020). Sendo a infecção viral mais comum referente aos preenchimentos labiais após a injeção, o herpes simples. Importante destacar que a presença de herpes simples é contra-indicada para o preenchimento labial tendo em vista o alto fator de virulência (Dougherty *et al.*, 2011; Masa Vidiy *et al.*, 2018).

A formação de nódulos não inflamatórios precoces são geralmente acúmulos localizados de material de preenchimento, causando edemas temporários (Crocco *et al.*, 2012). Já os nódulos derivados de ácido hialurônico, vermelhos, dolorosos, sensíveis e persistentes podem ser tratados com hialuronidase e devem ser tratados como infecções (Sclafani *et al.*, 2009). Falhas na técnica, na profundidade do plano de aplicação e quantidade de injeção podem resultar em assimetria da face e resultados estéticos que não atendem às expectativas do paciente, podendo necessitar de procedimentos corretivos. A injeção incorreta também pode causar dano a nervos, resultando em dor crônica, perda de sensibilidade e fraqueza muscular (Masa Vidiy *et al.*, 2018).

Algumas pessoas podem desenvolver hipersensibilidade, uma reação imunológica exagerada do corpo a uma substância estranha (antígeno). A liberação de histamina causa aumento da permeabilidade vascular, edema, eritema, dor e prurido. As reações alérgicas após injeções de ácido hialurônico, especialmente casos graves com angioedema de rápida progressão e anafilaxia, são potencialmente fatais devido à possível obstrução das vias aéreas, embora sejam raras (Leonhardt *et al.*, 2005; Masa Vidiy *et al.*, 2018; Benítez *et al.*, 2020). Além disso, a presença de BDDE (*1,4-butanediol diglycidyl ether*), um agente reticulante

utilizado para estabilizar o ácido hialurônico, pode contribuir para reações adversas como inflamação e formação de granulomas (De Boulle *et al.*, 2013). Outro fator a ser considerado é o Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP), uma condição inflamatória caracterizada pelo aparecimento de edema intermitente que pode persistir semanas ou até meses após a aplicação. Os edemas tardios surgem a partir de 30 dias após a aplicação. O mesmo, atua de forma recorrente e persiste até total absorção do AH no tecido. Essa reação é frequentemente associada a impurezas ou endotoxinas presentes em produtos de ácido hialurônico mal purificados, destacando a importância de um controle rigoroso da qualidade e pureza dos preenchedores para evitar complicações tardias (Cavallieri *et al.*, 2017).

Com relação às técnicas de injeção, o estudo de Dayan *et al.*, (2015) relatou que não foram observadas diferenças nas taxas de resposta com diferentes planos de injeção e técnicas de injeção. Já no estudo de Glocau *et al.*, (2012) a escolha direcionada da técnica influenciou os resultados. Foram observadas em uma taxa maior de eventos adversos com a técnica de rosqueamento linear do que com punção seriada. Diferentes técnicas de injeção podem influenciar o resultado final do tratamento. Um fator importante de deve ser considerado com a relação a à ocorrência de respostas inflamatórias em eventos adversos é a quantidade de ácido hialurônico injetada. No estudo de Glocau *et al.*, (2008), houve a ocorrência de eventos adversos nos locais de injeção que receberam um volume médio de 1,04 mL de preenchimento, enquanto que locais que receberam 0,8 mL de preenchimento não relataram eventos adversos. Injeções em grandes volumes podem aumentar a pressão nos tecidos, levando a reações inflamatórias locais, edema e até à formação de nódulos, o que ressalta a importância de um planejamento cuidadoso da quantidade a ser aplicada (Glocau *et al.*, 2012).

Para minimizar tais riscos, é fundamental que o procedimento seja realizado por um profissional de saúde qualificado, que utilize produtos de qualidade e siga protocolos de segurança rigorosos a fim de também evitar contaminações durante o procedimento (Vasconcelos *et al.*, 2020). Apesar de um bom perfil de segurança geral, o ácido hialurônico possui certas nuances técnicas específicas para sua aplicação. O peso molecular, a concentração e a reticulação do ácido hialurônico podem afetar suas propriedades reológicas, o que significa que os profissionais de estética precisam selecionar o ácido hialurônico com propriedades apropriadas para uma aplicação específica (Olga Kastritsi; Eleni Kastritsi; Matzakanis, 2023). Além

disso, uma avaliação prévia detalhada e uma consulta sobre os possíveis riscos e benefícios são essenciais para garantir a segurança do paciente (Benitez *et al* 2020).

A eficácia dos preenchedores é medida pela satisfação dos pacientes e a durabilidade dos resultados. Os estudos revisados forneceram dados significativos sobre a eficácia desses produtos (Downie *et al.*, 2009; Carruthers *et al.*, 2010; Glocou *et al.*, 2012; Smith *et al.*, 2015; Dayan *et al.*, 2015; Raspaldo *et al.*, 2015; Geronemus *et al.*, 2017; Hilton *et al.*, 2018; Rivkin *et al.*, 2019; Steenen *et al.*, 2022) relatam aumento significativo na altura dos lábios, melhorias na aparência das linhas periorais e no bem-estar psicológico dos pacientes, resultados duradouros e alta taxa de satisfação com a textura, firmeza e simetria dos lábios. Carruthers *et al.*, (2010), em especial, mostrou que a terapia combinada de onabotulinumtoxinA e do ácido hialurônico (HA) proporcionou melhorias significativas em comparação aos tratamentos isolados, com aumento na plenitude labial e redução de rugas.

Outro aspecto desses estudos foi a baixa participação masculina sendo relatada apenas em dois estudos (Glocou *et al.*, 2012 e Dayan *et al.*, 2015). Mostrando que a procura por procedimentos estéticos não cirúrgicos como o preenchimento labial à base de ácido hialurônico é mais procurado entre as mulheres. Essa tendência pode ser justificada pelas características anatômicas masculinas, que geralmente não favorecem ou demandam volumização labial, além de uma menor pressão sociocultural sobre os homens em relação à estética labial (DAYAN *et al.*, 2015). Segundo o estudo de Dayan *et al.*, (2015), as taxas de resposta ao preenchimento labial foram semelhantes entre sexo, raça e subcategorias dos tipos de pele I/II/ III e IV/V/VI de Fitzpatrick. A análise de subgrupo mostrou que o tratamento com HYC-24L (Juvederm Ultra XC) proporcionou altas taxas de resposta no LFS (lip fullness scale) para todos os tipos de pele de Fitzpatrick (I/II/III e IV/V/VI). No estudo de Geronemus *et al.*, (2017), todos os tipos de pele de Fitzpatrick foram representados, 61,2% dos participantes eram de pele tipo II ou III de Fitzpatrick. Não houve diferença entre estes em relação a reações locais a injeção e a eventos adversos.

Uma característica importante a ser analisada em artigos científicos é a condução metodológica, fundamental para garantir a consistência e a validade dos resultados relatados. Apesar de ensaios clínicos randomizados (ECR) serem considerados o padrão ouro, a ausência de detalhes sobre o cegamento e os

processos de randomização em Stenen *et al.*, (2022), pode comprometer a validade do estudo, já que, sem esses dados, o ensaio não pode ser considerado verdadeiramente randomizado. Além disso, a ausência de comparadores de tratamento em Glocau *et al.*, (2012), Smith *et al.*, (2015), Dayan *et al.*, (2015), Rivkin *et al.*, (2019), limita a capacidade de avaliar a eficácia relativa dos preenchedores. A dependência de avaliações subjetivas por parte dos avaliadores também pode introduzir variabilidade nos resultados, especialmente quando métodos quantitativos padronizados não são utilizados

Além disso, os estudos revisados mostram uma presença significativa de conflitos de interesse, principalmente relacionados ao financiamento e às associações dos autores com empresas farmacêuticas que produzem os produtos avaliados. Esses conflitos podem introduzir viés nos resultados e conclusões dos estudos. Carruthers *et al.*, (2010), Glocau *et al.*, (2012), Raspaldo *et al.*, (2015), Smith *et al.*, (2015), Dayan *et al.*, (2015), Geronemus *et al.*, (2017), Hilton *et al.*, (2018), Rivkin *et al.*, (2019) e Stenen *et al.*, (2022), receberam financiamento direto das empresas produtoras dos preenchedores labiais, como a Allergan, o que pode levar a resultados mais favoráveis aos produtos dessas empresas. E, embora a presença de conflitos de interesse seja frequentemente declarada, a influência real desses conflitos na condução e nos resultados dos estudos pode ser subestimada.

Em resumo, a avaliação dos ensaios clínicos randomizados mostra não só que os preenchedores labiais são eficazes e seguros, mas também destaca a importância de um atendimento especializado e da adoção de boas práticas durante o procedimento. Embora os resultados sejam promissores, a variação nos dados, a presença de conflitos de interesse e as limitações metodológicas evidenciam a necessidade de mais pesquisas independentes e rigorosas. Isso é essencial para fortalecer a base de evidências sobre o uso seguro e eficaz desses produtos, garantindo que as expectativas dos pacientes sejam atendidas e que os riscos sejam minimizados. Assim, diante da crescente popularidade dos procedimentos estéticos, é crucial que tanto os profissionais quanto os pacientes estejam cientes dos possíveis desafios que esses tratamentos podem trazer.

6. CONCLUSÃO

A revisão dos estudos incluídos na presente revisão indica que os preenchedores labiais em geral são seguros e eficazes, com a capacidade de proporcionar resultados duradouros e poucas complicações. A baixa ocorrência de eventos adversos graves, aliada à alta taxa de satisfação dos pacientes, fortalece essa confiança, sendo que a condução de protocolos e manuais de preenchimento baseados em evidências científicas pode ajudar a minimizar complicações. Contudo, é essencial considerar as limitações metodológicas e os potenciais conflitos de interesse que podem influenciar os achados. Para aumentar a confiabilidade das evidências, futuros estudos devem ser realizados de forma independente e adotar melhor condução no delineamento das metodologias, além de fornecer comparações entre tratamentos e medidas mais objetivas de avaliação. A transparência na divulgação de conflitos de interesse também é fundamental para assegurar a integridade e a validade dos estudos.

REFERÊNCIAS

AL-GHANIM, Khalifa; RICHARDS, Robert; COHEN, Steven. A practical guide to selecting facial fillers. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 22, n.12 p. 3232-3236, 2023.

ATIYEH, Bishara S.; RUBEIZ, Michel T.; HAYEK, Shady N. Aesthetic/cosmetic surgery and ethical challenges. **Aesthetic plastic surgery**, v. 44, p. 1364-1374, 2020.

AYATOLLAHI, Azin; FIROOZ, Alireza; SAMADI, Aniseh. 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, 2020.

BACOS, Jonathan T.; DAYAN, Steven H. Superficial dermal fillers with hyaluronic acid. **Facial Plastic Surgery**, v. 35, n. 03, p. 219-223, 2019.

BUCK II, Donald W.; ALAM, Murad; KIM, John YS. Injectable fillers for facial rejuvenation: a review. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, v. 62, n. 1, p. 11-18, 2009.

CARRUTHERS, Alastair et al. Multicenter, randomized, parallel-group study of the safety and effectiveness of onabotulinumtoxinA and hyaluronic acid dermal fillers (24-mg/ml smooth, cohesive gel) alone and in combination for lower facial rejuvenation. **Dermatologic surgery**, v. 36, p. 2121-2134, 2010.

CAVALLIERI, Fernanda Aquino et al. Edema tardio intermitente e persistente ETIP: reação adversa tardia ao preenchedor de ácido hialurônico. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 9, n. 3, p. 218-2222, 2017.

CHANG, Edwin Y.; PANNUCCI, Christopher J.; WILKINS, Edwin G. Quality of clinical studies in aesthetic surgery journals: a 10-year review. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 29, n. 2, p. 144-147, 2009.

CHOI, Moon Seop. Basic rheology of dermal filler. **Archives of Plastic Surgery**, v. 47, n. 04, p. 301-304, 2020.

COHEN, Joel L. Understanding, avoiding, and managing dermal filler complications. **Dermatologic Surgery**, v. 34, p. S92-S99, 2008.

CROCCO, Elisete Isabel; ALVES, Renata Oliveira; ALESSI, Cristina. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. **Surgical & cosmetic dermatology**, v. 4, n. 3, p. 259-263, 2012.

CUI, Yilei et al. Rejuvenation of aged human skin by injection of cross-linked hyaluronic acid. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 147, n. 1S-2, p. 43S-49S, 2021.

DAYAN, Steven et al. Safety and effectiveness of the hyaluronic acid filler, HYC-24L, for lip and perioral augmentation. **Dermatologic Surgery**, v. 41, p. S293-S301, 2015.

DE BOULLE, Koenraad et al. A review of the metabolism of 1, 4-butanediol diglycidyl ether-crosslinked hyaluronic acid dermal fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 39, n. 12, p. 1758-1766, 2013.

DE MOURA, José Allysson et al. Utilização do ácido hialurônico como recurso estético na odontologia: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. e349111430861-e349111430861, 2022.

DOUGHERTY, Alexis L.; RASHID, Rashid M.; BANGERT, Carolyn A. Angioedema-type swelling and herpes simplex virus reactivation following hyaluronic acid injection for lip augmentation. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 65, n. 1, p. e21-e22, 2011.

DOWNIE, Jeff et al. A double-blind, clinical evaluation of facial augmentation treatments: a comparison of PRI 1, PRI 2, Zyplast® and Perlane®. **Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery**, v. 62, n. 12, p. 1636-1643, 2009.

FALLACARA, Arianna et al. Hyaluronic acid in the third millennium. **Polymers**, v. 10, n. 7, p. 701, 2018.

GERONEMUS, Roy G. et al. Safety and effectiveness of VYC-15L, a hyaluronic acid filler for lip and perioral enhancement: one-year results from a randomized, controlled study. **Dermatologic Surgery**, v. 43, n. 3, p. 396-404, 2017.

GLOGAU, Richard G.; KANE, Michael AC. Effect of injection techniques on the rate of local adverse events in patients implanted with nonanimal hyaluronic acid gel dermal fillers. **Dermatologic surgery**, v. 34, p. S105-S109, 2008.

GLOGAU, Richard G. et al. A randomized, evaluator-blinded, controlled study of the effectiveness and safety of small gel particle hyaluronic acid for lip augmentation. **Dermatologic surgery**, v. 38, n. 7pt2, p. 1180-1192, 2012.

GUO, Jiahong; FANG, Wei; WANG, Feifei. Injectable fillers: current status, physicochemical properties, function mechanism, and perspectives. **RSC advances**, v. 13, n. 34, p. 23841-23858, 2023.

GUPTA, Vishal; SHARMA, Vinod Kumar. Skin typing: Fitzpatrick grading and others. **Clinics in dermatology**, v. 37, n. 5, p. 430-436, 2019.

HERRMANN, Jennifer L. et al. Biochemistry, physiology, and tissue interactions of contemporary biodegradable injectable dermal fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 44, p. S19-S31, 2018.

HILTON, Said et al. Randomized, evaluator-blinded study comparing safety and effect of two hyaluronic acid gels for lips enhancement. **Dermatologic Surgery**, v. 44, n. 2, p. 261-269, 2018.

HO, T.T.; BACOS, J.T.; DAYAN, S.H. Corner of the Mouth-Reversing the Earliest Sign of Aging. **Facial Plast Surg.**, v.35, n.2, p.172-175, Apr. 2019.

IBLHER, N.; STARK, G.B.; PENNA, V. The aging perioral region - Do we really know what is happening? **J Nutr Health Aging.**, v.16, n.6, p.581-5, 2012.

JACKSON, K. et al. Effects of social media use on desire for cosmetic surgery among young women. **Current Psychology**, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/journal/12144>. Acesso em: 20 jun. 2024.

KANE, Michael AC et al. Validation of a lip fullness scale for assessment of lip augmentation. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 129, n. 5, p. 822e-828e, 2012.

KAPOOR, Krishan Mohan et al. Treating aging changes of facial anatomical layers with hyaluronic acid fillers. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, p. 1105-1118, 2021.

KASTRITSI, Olga; KASTRITSI, Eleni Diomideia; MATZAKANIS, Georgios. Delayed hypersensitivity reaction following lip fillers, not one but four times in the same patient. **JPRAS open**, v. 37, p. 130-134, 2023.

KLASSEN, Anne F. et al. Development and psychometric validation of the FACE-Q skin, lips, and facial rhytids appearance scales and adverse effects checklists for cosmetic procedures. **JAMA dermatology**, v. 152, n. 4, p. 443-451, 2016.

KRUK, Danuta et al. Mechanism of water dynamics in hyaluronic dermal fillers revealed by nuclear magnetic resonance relaxometry. **ChemPhysChem**, v. 20, n. 21, p. 2816-2822, 2019.

LEONHARDT, Janie M.; LAWRENCE, Naomi; NARINS, Rhoda S. Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid. **Dermatologic surgery**, v. 31, n. 5, p. 577-579, 2005.

MAYTIN, Edward V. Hyaluronan: More than just a wrinkle filler. **Glycobiology**, v. 26, n. 6, p. 553-559, 2016.

MONTEIRO, Érica de O.; PARADA, Meire O. Preenchimentos faciais-parte um. **RBM rev. bras. med**, 2010.

PIRES, Marianna Tavares Fernandes et al. Preenchedores faciais. **ACTA MSM-Periódico da EMSM**, v. 9, n. 2, p. 50-50, 2021.

RADLANSKI, R.J.; WESKER, K.H. **A Face: Atlas ilustrativas de Anatomia. 2 ed. São Paulo: Quintessência**, 2016.

RASPALDO, Hervé et al. Juvéderm volbella with lidocaine for lip and perioral enhancement: a prospective, randomized, controlled trial. **Plastic and Reconstructive Surgery–Global Open**, v. 3, n. 3, p. e321, 2015.

REILLY, M.; HAKIMI, A. Social Media and the Rising Trend of Cosmetic Surgery. **Psychology Today**, 2023. Disponível em: <https://www.psychologytoday.com>. Acesso em: 20 jun. 2024.

RENTFRO, Kathryn et al. Soft Tissue Dermal Filler–Associated Necrosis and Impending Necrosis: A Systematic Review of the Literature. **Dermatologic Surgery**, v. 48, n. 10, p. 1051-1056, 2022.

RIBEIRO, Matheus Rangel Alves et al. Propriedades, eficácia e segurança do uso do ácido hialurônico em harmonização orofacial. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e286101321212-e286101321212, 2021.

RIVKIN, Alexander et al. Safety and effectiveness of repeat treatment with VYC-15L for lip and perioral enhancement: results from a prospective multicenter study. **Aesthetic surgery journal**, v. 39, n. 4, p. 413-422, 2019.

ROHRICH, Rod J.; BARTLETT, Erica L.; DAYAN, Erez. Practical approach and safety of hyaluronic acid fillers. **Plastic and Reconstructive Surgery Global Open**, v. 7, n. 6, 2019.

SÁNCHEZ-CARPINTERO, I.; CANDELAS, D.; RUIZ-RODRÍGUEZ, R. Dermal fillers: types, indications, and complications. **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)**, v. 101, n. 5, p. 381-393, 2010.

SCLAFANI, Anthony P.; FAGIEN, Steven. Treatment of injectable soft tissue filler complications. **Dermatologic Surgery**, v. 35, p. 1672-1680, 2009.

SMITH, Stacy R. et al. Functional safety assessments used in a randomized controlled study of small gel particle hyaluronic acid for lip augmentation. **Dermatologic Surgery**, v. 41, p. S137-S142, 2015.

STEENEN, Serge A. et al. Updated and rectified meta-analysis shows no effect of propranolol versus placebo on traumatic memory reconsolidation disruption. **Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN**, v. 47, n. 5, p. E336, 2022.

STOJANOVIĆ, L.; MAJDI, N. Eficácia e segurança dos preenchimentos de ácido hialurônico usados para melhorar os lábios em geral plenitude: uma revisão sistemática de estudos clínicos. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 18, p. 436-443, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12861>.

VASCONCELOS, Suelen Consoli Braga et al. O uso do ácido hialurônico no rejuvenescimento facial. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v. 6, n. 14, 2020.

VÉLEZ-BENÍTEZ, Estela et al. Safety in the application of facial dermal fillers. Evidence Based Medicine. **Cirugía Plástica**, v. 29, n. 1, p. 67-87, 2020.

VIDIČ, Maša; BARTENJEV, Igor. An adverse reaction after hyaluronic acid filler application: a case report. **Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat**, v. 27, n. 3, p. 165-167, 2018.

WEINKLE, Susan H. et al. Impact of comprehensive, minimally invasive, multimodal aesthetic treatment on satisfaction with facial appearance: the HARMONY study. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 38, n. 5, p. 540-556, 2018.

WILSON, Stelios C. et al. Trends and drivers of the aesthetic market during a turbulent economy. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 133, n. 6, p. 783e-789e, 2014.

ANEXO A - Ata de apresentação do trabalho de conclusão de curso

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA

ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos vigésimo terceiro dias do mês de outubro de dois mil e vinte e quatro, às onze horas, em sessão pública no (a) Centro Ciências da Saúde, bloco H, sala H202 desta Universidade, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Juliana Silva Ribeiro de Andrade

e pelos examinadores:

1 - Adriana Poli Castilho Dugaich,

2 - Christiane Cabral Leite,

o aluno Natália Ávila Sodré

apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado:

Segurança e Eficácia dos Preenchedores Labiais com Ácido Hialurônico: Revisão de Literatura de Ensaio Clínicos Randomizados

como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela aprovação do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente ao aluno e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.

Juliana Silva Ribeiro de Andrade

Presidente da Banca Examinadora

[Assinatura]

Examinador 1

[Assinatura]

Examinador 2

Natália Ávila Sodré

Aluno