



FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

Especialização em Harmonização Orofacial

Adelia Nunes Gomes

ÁCIDO HIALURÔNICO NO PENCHIMENTO LABIAL

**UBERLANDIA- MG
2022**



Adelia Nunes Gomes

ÁCIDO HIALURÔNICO NO PRENCHIMENTO LABIAL

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Profa. Dra. Álida Lúcia Cardoso

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pela vitória alcançada. Foi amparada em Seu infinito amor e bondade que percorri essa trajetória rumo à conclusão de mais uma jornada.

Aos meus pais, que desde meus primeiros passos caminharam junto comigo, dando-me apoio, segurança e carinho.

Ao meu amado esposo, que sempre esteve ao meu lado, incentivando-me e auxiliando-me em toda a minha caminhada. Aos meus filhos queridos que sempre me apoiaram, o meu muito obrigada.

Aos professores e aos coordenadores da Especialização de Harmonização Orofacial que me forneceram todas as bases necessárias para a realização deste trabalho, agradeço com profunda admiração pelo profissionalismo.

Aos(às) meus(minhas) colegas da profissão/especialização pelas possibilidades da partilha de ideias, e que, assim como eu, experimentam o coroamento desta importante etapa da vida acadêmica.

*“Não há saber mais ou saber menos: há
saberes diferentes.”*

(Paulo Freire)

RESUMO

O uso de preenchedores de Ácido Hialurônico (AH) é dada como solução não cirúrgica para alcançar o padrão de beleza desejado tanto na face como em lábios, sendo que, atualmente os lábios e a região perioral são consideradas regiões importantes para uma boa estética facial. Esse trabalho visa descrever e discutir as propriedades do ácido hialurônico e sua aplicabilidade na região labial tal como abordar as complicações e seus possíveis tratamentos. Trata-se de uma revisão narrativa, com dados obtidos de forma independente, por meio de busca abrangente e não sistemática no PubMed e Google Acadêmico. Os trabalhos encontrados demonstraram que os preenchedores de ácido hialurônico por ser um material biocompatível é consideravelmente seguro para devolver ou adicionar volume aos tecidos injetado, devolvendo a relação tridimensional, mas, apesar de sua segurança pode apresentar complicações imediatamente a sua aplicação ou tardia e uma das formas de evitar e conduzir esses efeitos adversos é com o conhecimento dos dados subjetivos e objetivos do paciente, bem como, a compreensão da anatomia a ser aplicada e do produto utilizado.

Palavras- chave: ácido hialurônico; lábios; estética; preenchedores dérmicos; dentista.

ABSTRACT

The use of hyaluronic acid (HA) fillers is given as a non-surgical solution to achieve the desired standard of beauty both in the face and in the lips, and currently the lips and the perioral region are considered important regions for good facial aesthetics. This paper aims to describe and discuss the properties of hyaluronic acid and its applicability in the labial region as well as to approach the complications and their possible treatments. This is a narrative review, with data obtained independently by means of a comprehensive and non-systematic search on PubMed and Google Scholar. The studies found demonstrated that hyaluronic acid fillers, as a biocompatible material, are considerably safe to restore or add volume to the injected tissues, restoring the three-dimensional relationship. However, despite their safety,

they may present complications immediately after their application or later, and one of the ways to avoid and conduct these adverse effects is by knowing the patient's subjective and objective data, as well as understanding the anatomy to be applied and the product used.

Key Words: Hyaluronic Acid; Lip; Esthetics, Dermal Fillers, Dentists

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. PROPOSIÇÃO	9
3 METODOLOGIA	9
4. REVISÃO	10
4.1 BREVE HISTORICO DO ÁCIDO HIALURÔNICO E SUAS CARACTERÍSTICAS.....	10
4.2 APLICABILIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA ODONTOLOGIA	12
4.3 LÁBIOS E SUA IMPORTÂNCIA NA ESTÉTICA LABIAL	14
4.4 PREENCHIMENTO LABIAL NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL E POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES	16
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

O sorriso tem papel fundamental na vida das pessoas e a forma como se relacionada com as demais estruturas anatômicas da face impactam diretamente na segurança e autoestima dos indivíduos, tal fato, pode ajudar justificar a crescente busca por procedimentos odontológicos estéticos que não visam somente melhorar a aparência dos dentes, mas do sorriso e do rosto como um todo (SANTOS et al.,2016; REZENDE & FAJARDO,2016).

O ácido hialurônico é composto utilizado para diversas finalidades dentro da odontologia, como por exemplo na cicatrização de feridas (CASALE et.al, 2016), tratamento de disfunções temporomandibulares (HOSGOR, 2020) e também como preenchedores de rugas e lábios, seu uso é classificado como seguro sendo bem aceito por se tratar de uma substância presente no tecido conjuntivo com biocompatibilidade e capacidade de auto degradação (ZIMMERMANN & CLERICI,2004). Os efeitos colaterais do ácido hialurônico em suma são de curta duração e os mais comuns são inchaço, hematomas, vermelhidão, dor e sensibilidade no local da aplicação, mas um bom conhecimento de suas indicações e técnicas são fundamentais para minimizar a ocorrência desses agravos (ZHANG, XU & CHEN, 2020).

A harmonização orofacial é uma especialidade odontológica recente que está diretamente relacionada à estrutura do sorriso e interligada a fatores que o compõe aspectos extra e intraoral como gengiva, lábios, pele e proporções faciais (CAVALCANTI, AZEVEDO & MATHIAS,2017). Para um bom resultado estético a avaliação dos terços faciais se faz necessário, eles são divididos em superior, médio e inferior, sendo o inferior responsável pela maioria das queixas estéticas (NAVEGA, 2016).

Os lábios estão localizados no centro do terço inferior e são capazes de transmitir emoções, sensualidade e até mesmo considerados como um fator de saúde (ROHRICH, GHAVAMI & CROSBY, 2007). A posição, ângulos e volume labial estão fortemente correlacionados à padrões de beleza, sendo que lábios mais volumosos e posicionados anteriormente apresentam se como tendência podendo justificar a busca por procedimentos estéticos que visem alcançar esses padrões (AUGER & TURLEY, 1999; YEHEZKEL & TURLEY, 2004)

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho é desenvolver uma revisão narrativa da literatura sobre o ácido hialurônico na harmonização e sua aplicabilidade no preenchimento labial, demonstrando seus fundamentos, características e possíveis complicações.

3 METODOLOGIA

A revisão bibliográfica acerca do tema foi realizada através da busca de trabalhos presentes nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico, publicados tanto em periódicos nacionais quanto em periódicos internacionais e também teses e dissertações com texto completo disponível para acesso e para que fosse possível acompanhar a evolução relativa à temática foram selecionados artigos no período de 1990 a 2022. O

4 REVISÃO

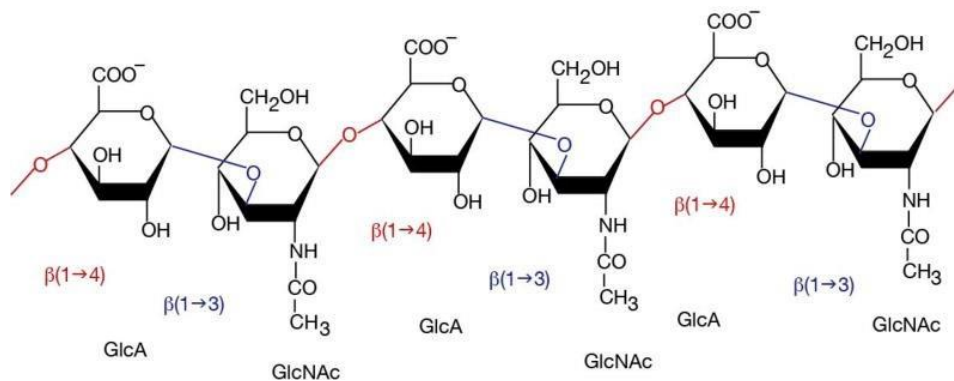
4.1 Breve histórico sobre Ácido Hialurônico e suas características

O ácido hialurônico (AH) ou hialuronano foi descrito pela primeira vez em um estudo realizado por Meyer & Palmer (1934), que avaliava o humor vítreo e sua composição. O humor vítreo é uma substância gelatinosa composta majoritariamente de água e apenas um por cento de diversas substâncias com alto e baixo peso molecular incluindo o ácido hialurônico, ele se localiza no globo ocular que tem por função sustentar a retina (BANIÁK et al.,2015).

Outros tecidos como a pele, cérebro, cordão umbilical e líquido sinovial também tem em sua matriz extracelular grande quantidade de ácido hialurônico, sendo que sua concentração irá depender do tipo de tecido e da idade do indivíduo (KOBAYASHI, CHANMEE & ITANO,2020).

O AH faz parte de macromoléculas chamadas de glicosaminoglicanos, ele é um polissacarídeo composto por ácido glucurônico e várias cadeias de Nacetilglucosamina através de uma ligação glicosídica entre d-galactose e d- glucose, formando uma ligação β ,1-3 e N-acetil-D-glucosamina e ácido D-glucurônico ligados por ligação β ,1-4 (FIGURA 1) (SUDHA & ROSE, 2014; CASTRO, CAMPOS & MEI, 2021). Sua síntese em comparação com outros glicosaminoglicanos é diferente, pois, ao invés de ser produzidos dentro do complexo de Golgi e secretados na matriz extracelular, o ácido hialurônico é produzido diretamente na membrana celular (PASSI & VIGETTI,2019).

Figura 1: Estrutura molecular do Ácido Hialurônico



Fonte: JIANG, LIANG & NOBLE (2011).

Existem três tipos de enzimas que estão correlacionadas com sua síntese e estão localizadas na membrana celular, elas são chamadas de sintase-1 do ácido hialurônico (HAS-1), sintase-2 do ácido hialurônico (HAS-2), sintase-3 do ácido hialurônico (HAS-3) (GARANTZIOTIS & SAVANI,2019). A proteína HAS-1 no corpo humano está localizada no cromossomo 19 sendo capaz de sozinha sintetizar ácido hialurônico (SPICER et al.,1997; YOSHIDA et.al,2000). A HAS-2 está localizada no cromossomo 8 e trabalhos tem relatado sua importância na formação de coxins endocárdicos e de membros (CAMENISCH et al.2002, LI et al.,2007). Por fim, a HAS3 se encontra no cromossomo 16 e é denominada como uma proteína transmembrana e que sintetizam ácido hialurônico de baixo peso molecular (RILLA et.al,2005).

A HAS além de serem classificadas em três tipos são também classificadas em classe I ou II. Em todas elas a síntese ocorre na membrana plasmática na superfície interna, sendo que a de classe I presente em vírus, bactérias do tipo *Streptococcus* e

em vertebrados, catalisa a reação pela adição de N-acetil-d-glucosamina (GlcNAc) e ácido d-glucurônico (GlcA) alternadamente para expandir a cadeia de AH. A de classe II é presente na bactéria *Pasteurella multocida* e catalisa as reações de adição de açúcar e provavelmente se acopla a um aparato de transporte de polissacarídeos composto por múltiplas proteínas para translocar o AH através das duas membranas de bactérias Gram-negativas. (DEANGELIS,1999; WEIGEL,2007; WEIGEL, 2015).

Assim como há enzimas relacionadas a produção de AH, existem as que são responsáveis por degradação, elas são chamadas de hialuronidases e são descritos seis tipos, são elas: Hialuronidases-1(Hyal-1), Hialuronidases-2 (Hyal-2), Hialuronidases-3 (Hyal-3), Hialuronidases-4(Hyal-4), PH-20/SPAM e pseudogene-1 da hialuronidase (HYALP1), sendo que a última embora esteja presente em humanos não é traduzida (STERN & JEDRZEJAS,2006). A PH-20/SPAM desempenha um papel importante na fertilidade por estar presente nos testículos, trabalhos mostram que ela facilita o espermatozoide entrar no ócito, essa enzima é comumente extraída de testículos bovinos (BUHREN et al.,2016).

O AH está envolvido em processos biológicos de diferenciação celular, proliferação tecidual, desenvolvimento e reconhecimento celular (BANSAL, KEDIGE & ANAND,2010). Ele também desempenha importantes papeis na fisiologia celular como a hidratação e lubrificação, podendo ser utilizado na medicina com diferentes intuitos (VOLPI et al.,2009).

Estudos vêm demonstrando o potencial de reparação em processos inflamatórios, cicatriciais e também seu uso em soluções anestésicas pois ele pode potencializar o efeito anestésico durante cirurgias por interferir na dissolução da droga anestésica (SANTILLI et al.,2016; SODANI et al.,2022). Na oftalmologia, algumas de suas aplicabilidades é ajudar em cirurgias de cataratas e também em soluções lubrificantes em casos de desordens oculares como olho seco grave e em lentes de contato (CHANG et al.,2020; CAGINI et al.,2021). Outra indicação é dermatológica, em cremes, com objetivo de combater o envelhecimento por meio de métodos não invasivos e também em métodos mais invasivos como através da aplicação de solução preenchedora para aumento de tecidos moles, sendo um dos procedimentos abordados na harmonização orofacial (GARBUGIO & FERRARI,2010; GOLD et al.,2022).

4.2 Aplicabilidade do Ácido Hialurônico na Odontologia

Em razão de suas propriedades fisiológicas o AH vem sendo estudado para tratar a doença periodontal de maneira não cirúrgica (BOYCHUK-TOVSTA & ROZHKO,2017). Ele está presente no ligamento periodontal e promove adesão, migração e diferenciação celular mediada pelas várias proteínas de ligação do AH e receptores de superfície celular como LYVE-1 E RHAMM e CD44, sendo o último o principal receptor de ligação de AH (OKASALA et al.,1995; DAY, 1999 ARPICCO, DE ROSA & FATTAL,2013).

Relacionado a gengivite, Jentsch e seus colaboradores em 2003 avaliaram um gel com 0,2% de hialuronano em cinquenta indivíduos com gengivite induzidas por placa, o tratamento consistia na aplicação do gel duas vezes ao dia por 3 semanas e os resultados se mostraram promissores quando comparados com o gel placebo. Fawzy El-Sayed et al.,2012 avaliaram um outro gel com AH com uma porcentagem de 0,8% na cirurgia periodontal de 14 pacientes com periodontite crônica. Os resultados demonstraram que do lado em que o gel foi empregado houve uma melhora no nível clínico inserção e reduziu a recessão gengival, outros trabalhos também demonstraram resultados promissores (AYDINYURT et al.,2020; PILLONI et al.,2021). Estudos mais recentes têm avaliado o potencial do AH na engenharia tecidual para reparação e proliferação de tecidos periodontais. Malekpour et al.,2021 avaliaram nanofibras com sinvastatina revestida de ácido hialurônico com intuito de melhorar a interação com fibroblastos e apresentou resultados favoráveis na proliferação, adesão e diferenciação celular. No que tange ao reparo de defeitos ósseos, estudo em cães avaliando gel de ácido hialurônico combinado ou não com colágeno demonstrou resultados satisfatórios na formação de osso e fibras colágenas em comparação com o grupo que não recebeu o gel, ratificando a boa capacidade de induzir a cicatrização e regeneração tecidual (SHIRAKATA et. al,2021).

Na reconstrução de papilas interdentais o ácido hialurônico também se faz presente. As papilas são fundamentais para a saúde e harmonia do sorriso, sua ausência forma o que é denominado *black space* (CUNLIFFE & PRETTY,2009; AWARTANI & TATAKIS,2016). A movimentação ortodôntica, confecções de restaurações e terapias cirúrgicas são exemplos de tratamentos para a perda de tecido entre as papilas

(SHARMA & PARK,2010) juntamente com a aplicação de AH que vem sendo explorado e tem apresentados resultados satisfatórios (PATIL et al.,2020).

Um estudo clínico prospectivo de Alhabashneh et al.,2020 avaliou a eficácia da aplicação do AH em 86 áreas com perda da papila interdental, foram empregues 0,2ml de AH e uma dose repetida após três semanas. O melhor resultado foi obtido após 3 meses de aplicação na qual a papila aumentou de 0,17mm para 0,83mm, entretanto, após 6 meses já houve uma redução desse volume, tais resultados corroboram com os encontrados por NI, SHU & LI, 2019.

Em cirurgias de extração há relatos na literatura de que o AH no formato de gel ou spray pode causar melhoras significativas na cicatrização, controle de edema e trismo (KORAY et al.,2014; ARAÚJO et al.,2021). Alcântara et al.,2018 avaliaram trinta e dois alvéolos dentários que foram preenchidos com gel de AH a 1%, após 30 dias os cortes tomográficos mostraram que os alvéolos tratados tiveram melhor formação óssea, entretanto, após 90 dias não houve diferença entre o grupo que não recebeu, mas ficou evidente que o gel de AH pode acelerar ajuda na cicatrização e no reparo ósseo. A melhora na cicatrização de úlceras orais usando AH também já foi descrita na literatura (NOLAN et al.,2006; LEE, JUNG & BANG,2008).

Recentemente um artigo de revisão foi publicado por uma revista internacional com alto fator de impacto avaliou implantes com tratamento de superfície com AH e os resultados foram favoráveis, entretanto, mais estudos que abordem o tema se fazem necessários para poder comprovar sua eficiência (CERVINO et al.,2021).

Em disfunções da articulação temporomandibular o AH se mostrou benéfico no controle da dor, melhoria em execução de movimentos laterais da mandíbula e também as injeções de AH combinadas com outros procedimentos como a artrocentese intensificando sua eficácia (CHECINSKI et al.,2022).

Além do uso terapêutico do AH ele também pode ser utilizado com fins estéticos, por meio dos preenchedores dérmicos que tem o intuito de combater os sinais do envelhecimento e também surgem como uma alternativa na área do rejuvenescimento da região perioral e labial, sendo que, os lábios têm um papel significativo na composição do terço inferior da face (LA GATTA et al.,2019).

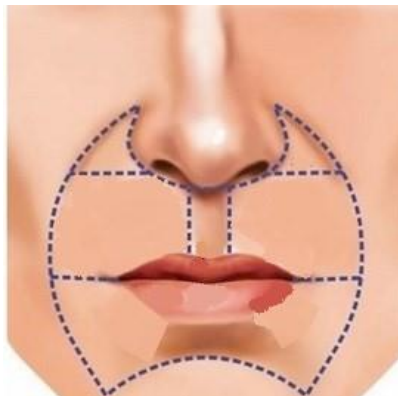
4.3 Lábios e sua importância na estética facial

A autoestima pode ser definida como uma análise que o ser humano faz de si próprio e que irá influenciar na sua relação com a sociedade impactando diretamente na sua qualidade de vida tanto psicológica como social (SCARANO et al.,2020). Pessoa com boa autoestima apresentam padrões mais elevados de saúde, enquanto pessoas com baixa possuem maior tendência em desenvolver fobias, transtornos e várias dificuldades interpessoais (PENNA & DO ESPÍRITO SANTO,2006).

O envelhecimento é um processo fisiológico que envolve todos os tecidos corporais, todavia, a face é apontada como um marcador biológico das alterações decorrentes do envelhecimento como perda de elasticidade e tonicidade muscular considerado como fatores que interferem diretamente na autoestima (PARIOL et al.,2019).

A região perioral localizada no terço inferior da face é compreendida pela região da asa do nariz, lábios até o início do mento (FIGURA 2) e são pontos importantes para estética facial. Os lábios participam de funções como a mastigação, fonação e expressão e tem conotação com a beleza e sensualidade, mas, assim como a pele está sujeito ao envelhecimento e pode apresentar perda de volume e transmitir uma expressão entristecida devido a queda da comissura labial e consequente perda da curvatura (PIHILIPP-DORMSTON, HILTON & NATHAN,2014).

Figura 2 - Representação do terço inferior da face



Fonte: Adaptado de TREVISAN et al. (2021)

Cerca de seis músculos vão contribuir para anatomia dos lábios: orbicular da boca, depressor do ângulo da boca, depressor do lábio inferior, mental ou mentoniano,

levantador ângulo da boca, levantador do lábio e risório e cada um terá uma função. Os homens quando comparados com as mulheres não irão ou terão poucas rugas ao redor dos lábios inferiores e superiores por apresentarem uma camada maior de gordura envolta do músculo orbicular da boca, por conseguinte, além do envelhecimento a estética labial pode ser influenciada por outras circunstâncias como características étnicas, posicionamento dentário, reabsorções ósseas e gênero (SARNOFF & GOTKIN, 2012).

Existem regiões dos lábios que servem de indicadores para uma boa harmonia labial, entre elas temos o contorno labial, vermelhão do lábio, o arco do cupido que é formado por duas elevações paralelas a linha média do lábio superior, os tubérculos que são projeções do lábio, o filtro que é uma depressão abaixo da columela nasal até ao início do arco do cupido e outros conforme ilustrado na Figura 3. (JAHANPARWAR & BLACKWELL, 2002).

Figura 3 - Anatomia Labial Externa



Fonte: LOBO, 2021.

A nutrição vascular dos lábios superiores procede da artéria facial que se subdividem em arterial labial superior com ramos subalares e septal e os lábios inferiores que são irrigados pela artéria labial inferior e pelas as artérias ascendentes a direita e esquerda do filtro. O conhecimento da anatomia muscular e do sistema vascular dos lábios, bem como entender as principais alterações estéticas é fundamental para proporcionar tratamentos mais seguros, eficazes e harmônicos (TANSATIT, APINUNTRUM & PHETUDOM, 2014).

Em relação a estética, lábios que apresentam um volume maior são considerados mais atrativos, principalmente no sexo feminino (SARNOFF & GOTKIN, 2012). Pessoas negras tendem a ter um volume labial maior quando comparados com caucasianos e os efeitos do envelhecimento nesse quesito também tende a ser mais tardios em pessoas com maior melanina, mas, dados da Sociedade Americana de

Cirurgia Plástica, revelam que a proporção de tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos na região dos lábios tem aumentando em todas as etnias no último ano (ASPS,2020; ROSSI et al.,2017; ASPS 2016; BURGESS & AWOSIKA,2015).

Por se tratar de uma profissão que integra tanto questões funcionais como estética visando o equilíbrio não somente em dentes mas da face como um todo, a odontologia teve acrescentado a suas especialidades a Harmonização Orofacial (HOF) que busca através de diversos procedimentos melhorar a qualidade de vida de pacientes, dentre eles, encontra-se os preenchedores dérmicos, sua aplicação é classificada com um procedimento não cirúrgico e seu uso pode ser uma solução para restaurar ou proporcionar um adequado volume labial (VOTTO, READ- FULLER & REDDY,2021).

4.4 PREENCHIMENTO LABIAL NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL E POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES

A Harmonização Orofacial (HOF) é a especialidade mais recente da odontologia, sendo reconhecida em 2019 com ênfase tanto em tratamentos terapêuticos funcionais quanto para procedimentos estéticos (BRASIL, Res. CFO - 198, 2019). A aplicação de preenchedores é uma das abordagens da HOF, sendo uma opção para tratar cicatrizes, rugas, perda de volume em tecidos e também para melhorar o contorno de pontos específicos da face como os lábios (BALLIN, BRANDT & CAZZANIGA,2015).

Os preenchedores podem ser classificados de acordo com seu tempo de duração, podendo ser de caráter permanente ou temporário. São registrados pela *US Food and Drug Administration* (FDA), o polimetacrilato como permanente e hidroxapatita de cálcio, ácido poli-láctico, colágeno e o ácido hialurônico como temporários, sendo atualmente o AH o mais utilizado (ASPS, 2013; BALLIN, BRANDT & CAZZANIGA,2015)

O AH usado como preenchedor dérmico ganhou posição de destaque por apresentar resultados mais favoráveis devido à sua biocompatibilidade, sua natureza hidrofílica que propicia maior entrada de água no tecido circundante garantindo um maior aumento de volume, por sua considerável segurança descartando a necessidade de teste cutâneo e por sua boa duração de 6 a 12 meses (MORAGAS et al.,2015).

Para que tenha um tempo de duração adequado o AH precisa estar na sua forma reticulada, pois dessa forma impede a ação imediata da hialuronidase. Os géis de AH do tipo reticulares podem ser monofásicos ou bifásicos, sendo que o monofásico uma mistura homogênea composta de AH de alto e baixo peso molecular e o bifásico composto por partículas heterogêneas e possui uma alta viscosidade e elasticidade (ATTENELL & MASS, 2015).

O primeiro preenchedor de ácido AH surgiu nos Estados Unidos em 2003 chamado de Restylane. desde então houve um grande desenvolvimento desses produtos com diversas marcas e alguns com indicações a áreas anatómicas específicas (OHRLUND et al.,2018). Ruy, Lu & Zhang- Nunes, 2021 analisaram *in vitro* a resposta da hialuronidase humana em 12 tipos de géis preenchedores sendo Restylane-L e Restylane Lyft os que apresentaram maior sensibilidade a hialuronidase degradando mais facilmente, Ultra, Belotero, Restylane Silk e Restylane Defyne os que degradaram moderadamente e Restylane Refyne, Juvéderm Ultra Plus, Vollure, Versa e Voluma os mais resistentes assim sendo os de fácil dissolução precisaram de 2,5 unidades para 0,2ml de hialuronidase e os mais resistentes precisaram de 20 unidades.

Nikolis et al., 2021 conduziram um estudo quantitativo avaliando os preenchedores Restylane Kysse sendo um preenchedor específico para os lábios, Restylane Refyne indicado para correção de sulco nasolabial, linha de marionete, rugas finas e Restylane Defyne para rugas grossas e as avaliações foram realizadas através de fotografias em imagens em duas dimensões e três dimensões. Os resultados demonstraram que a textura e projeção labial, rugas, tensão, realce e cor dos lábios e foram satisfatórios para o Restylane Kysse sendo usado sozinho ou em conjuntos com os outros. No mesmo ano Bertucci e colaboradores também avaliaram esses mesmo preenchedores em 58 indivíduos em um período de oito semanas e os resultados corroboram com o trabalho de Nikolis et al.,2021.

As aplicações com AH, embora apresentem efeitos estéticos satisfatórios e sejam consideradas seguras podem ainda assim exibir complicações e elas podem classificadas como tardias ou precoces. As precoces surgem em horas ou poucos dias após a administração e aparecem como alergias, edema, dor, hiperemia e equimoses (LAFAILLE & BENEDETTO,2010). As alergias ocorrem 3 a 7 dias após a aplicação e geralmente se resolvem com uso de antialérgicos esteroidais ou não, o edema

geralmente é causado por múltiplas aplicações ou técnica incorreta, a administração bolsa de gelo e corticoide para um curto período é uma alternativa para reversão do quadro. As equimoses comumente aparecem quando as aplicações são feitas superficialmente e pequenos vasos são traumatizados, massagem no local, drenagem e em alguns casos o uso da hialuronidase são suficientes para resolução dessa alteração (GUTMANN & DUTRA,2018).

As complicações tardias incluem infecções, granulomas e necrose tecidual. As infecções podem acontecer por uma contaminação do produto ou falta de assepsia do campo operatório, o tratamento pode ser realizado com antibióticos da classe das penicilinas, cefalosporinas e fluoroquinolonas. Em casos de abscessos pode ser necessária a drenagem e a hialuronidase só deve ser administrada quando a infecção já está controlada concomitante ao uso dos antibióticos (SIGNORINI et al.,2016; GUTMANN & DUTRA,2018)

Rivers & Mistry, 2018 relataram um caso raro de uma infecção grave por *Streptococcus anginosus* em uma paciente de 58 anos após aplicação de AH nos lábios para preenchimento. A paciente apresentou inchaço no lábio superior após um mês da aplicação e como tentativa de resolução uma aplicação de 15 unidades de hialuronidase foi administrada e após 7 dias 60 unidades devido à persistência do inchaço. Cerca de 40 dias após a primeira aplicação a paciente ainda manifesta inchaço e uma reação granulomatosa sem sucesso de reversão e iniciou um edema, um inchaço grave na superfície do lábio e houve necessidade de atendimento de urgência e drenagem do local, a fim de saber sobre o patógeno uma cultura foi realizada e o tratamento com Cefalexina 2 gramas por dias durante três semanas foi orientado e a infecção foi resolvida.

Em relação as formação de granulomas, Alcântara et al.,2018 em seu trabalho descreveu dezoito estudos que relataram reação granulomatosa nos lábios ou região perioral, a média de idade foi de 58 anos, todas mulheres e a região mais acometida foi a perioral, dois anos mais tarde Zang, Xu & Chein, 2020 avaliaram onze pacientes que tiveram granulomas após a aplicação de preenchimentos de AH e 18% tiveram esse tipo de complicação nos lábios após 6 meses ou um ano da administração do produto e todos eles já tinham feito o uso de preenchedores no mínimo a 3 anos atrás e o tratamento foi excisão cirúrgica e os pacientes não apresentaram recidivas. A

necrose tecidual após aplicação do AH muitas vezes acontece pela injeção acidental dentro de vasos de maior calibre, podendo levar a necrose de tecidos distantes o da aplicação e a quantidade de material injetado irá influenciar no nível de obstrução da vascularização. HIRSCH, INFANGER & KRAUS, 2020 descreveram um caso de uma paciente jovem que havia passado por uma aplicação de preenchedor com AH cerca de uma semana e estava com um área necrosada de 8 a 10mm na região do lábio superior esquerdo e inchaço como tratamento foi proposto inicialmente a administração de ácido hialurônico mas devido o tempo decorrido aplicação foi feita anestesia e remoção do material preenchedor, após três meses de acompanhamento o edema havia cessado e uma nova aplicação foi realizada para correção da assimetria respeitando os limites anatômicos sem causar nenhuma intercorrência. O uso de ácido hialurônico para preenchimento da região perioral é um dos procedimentos com alta procura em consultórios odontológicos e embora seja um produto seguro pode haver complicações que é capaz de serem evitadas através de um bom conhecimento sobre a saúde do paciente e de um bom domínio técnico científico dos profissionais.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A harmonização Orofacial é a especialidade mais recente da Odontologia e visa restabelecer e tratar problemas funcionais e estéticos. A região perioral é considerada uma região fundamental para a harmonia da face o que pode ajudar a justificar o aumento na procura por procedimentos estéticos minimamente invasivos em consultório odontológico nessas regiões.

O uso de preenchedores nos lábios é um desses procedimentos que ajudam os pacientes a se sentirem mais confiantes, visto que, os lábios são considerados uma área que expressa sensualidade e saúde sendo fundamental para Cirurgião Dentista atingir resultados satisfatórios o completo entendimento das regiões anatômicas onde o produto será aplicado, bem como o processo de envelhecimento, os produtos

disponíveis no mercado e também as possíveis intercorrências durante e após a execução técnica.

O Ácido Hialurônico como preenchedor dérmico se tornou o produto de escolha pelos profissionais por apresentarem uma boa duração, fornecer bons resultados na estética labial e da região perioral além de serem bem tolerados e considerados seguros devido a sua biocompatibilidade. Entretanto, mesmo que relatos de complicações de sua aplicação nessa região sejam pouco descritos na literatura eles podem ocorrer reafirmando a importância do domínio técnico científico para alcançar bons resultados sem maiores intercorrências.

REFERÊNCIA

1. ALCÂNTARA, Carlos Eduardo P. et al. Granulomatous reaction to hyaluronic acid filler material in oral and perioral region: a case report and review of literature. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 17, n. 4, p. 578-583, 2018.
2. ALHABASHNEH, Rola et al. Interdental papilla reconstruction using injectable hyaluronic acid: A 6 month prospective longitudinal clinical study. **Journal of Esthetic and Restorative Dentistry**, v. 33, n. 3, p. 531-537, 2021.
3. AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEONS. Estatísticas do Banco Internacional de Dados de Cirurgia Cosmética ,2013 Disponível em: <<https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2013/cosmeticprocedure-trends-2013.pdf>>. Acesso em 7 de setembro de 2022.

4. AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEONS. Estatísticas do Banco Internacional de Dados de Cirurgia Cosmética, 2016. Disponível em:<<https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2016/cosmeticprocedures-region-2016.pdf>>. Acesso em 7 de setembro de 2022.
5. AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEONS. Estatísticas do Banco Internacional de Dados de Cirurgia Cosmética, 2020. Disponível em:<<https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/cosmeticprocedures-region-2020.pdf>>. Acesso em 7 de setembro de 2022.
6. AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEONS. Estatísticas do Banco Internacional de Dados de Cirurgia Cosmética, 2020. Disponível em:<<https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/cosmeticprocedures-ethnicity-2020.pdf>>. Acesso em 7 de setembro de 2022.
7. AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEONS. Estatísticas do Banco Internacional de Dados de Cirurgia Cosmética, 2016. Disponível em:<<https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2018/cosmeticprocedures-ethnicity-2018.pdf>>. Acesso em 7 de setembro de 2022.
8. ARAÚJO, Amanda Lago et al. Eficácia do uso do ácido hialurônico no processo de cicatrização de feridas Effectiveness of the use of hyaluronic acid in the wound healing process. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 12, p. 119067119082, 2021.
9. ARPICCO, Silvia; DE ROSA, Giuseppe; FATTAL, Elias. Lipid-based nanovectors for targeting of CD44-overexpressing tumor cells. **Journal of drug delivery**, v. 2013, 2013.
10. ATTENELLO, Natalie Huang; MAAS, Corey S. Injectable fillers: review of material and properties. **Facial Plastic Surgery**, v. 31, n. 01, p. 029-034, 2015.
11. AUGER, T. A.; TURLEY, Patrick K. The female soft tissue profile as presented in fashion magazines during the 1900s: a photographic analysis. **The International journal of adult orthodontics and orthognathic surgery**, v. 14, n. 1,1999.
12. AWARTANI, Fatin A.; TATAKIS, Dimitris N. Interdental papilla loss: treatment by hyaluronic acid gel injection: a case series. **Clinical oral investigations**, v. 20, n. 7, p. 1775-1780, 2016.

13. AYDINYURT, Hacer Sahin et al. Evaluation of biochemical and clinical effects of hyaluronic acid on non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. **Irish Journal of Medical Science (1971-)**, v. 189, n. 4, p. 1485-1494, 2020.
14. BALLIN, Annelyse Cristine; BRANDT, Fredric S.; CAZZANIGA, Alex. Dermal fillers: an update. **American journal of clinical dermatology**, v. 16, n. 4, p. 271283, 2015.
15. BANIAK, N. et al. Vitreous humor: a short review on post-mortem applications. **J Clin Exp Pathol**, v. 4, n. 6, p. 1-7, 2015.
16. BANSAL, Jyoti et al. Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal regeneration. **Indian journal of dental research**, v. 21, n. 4, p. 575, 2010.
17. BERTUCCI, Vince et al. Efficacy and Safety of Flexible Hyaluronic Acid Fillers in Lip and Perioral Enhancement. **Journal of Drugs in Dermatology: JDD**, v. 20, n. 4, p. 402-408, 2021.
18. BOYCHUK-TOVSTA, O. G.; ROZHKO, M. M. Clinical evaluation of 0, 2% hyaluronic acid containing gel “gengigel” in the local treatment of pregnant women with generalized periodontitis on the background of IDA. **The Pharma Innovation**, v. 6, n. 5, Part B, p. 79, 2017.
19. BRASIL. Conselho Federal de Odontologia. Resolução Nº198, de 29 de janeiro de 2019. Reconhece a Harmonização Orofacial como especialidade odontológica, e dá outras providências. Disponível em:<<https://sistemas.cfo.org.br/visualizar/atos/RESOLU%c3%87%c3%83O/SEC/2019/198>> Acesso em 07 de setembro de 2022.
20. BUHREN, Bettina Alexandra et al. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. **European journal of medical research**, v. 21, n. 1, p. 1-7, 2016.
21. BURGESS, Cheryl; AWOSIKA, Olabola. Ethnic and gender considerations in the use of facial injectables: African-American patients. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 136, n. 5S, p. 28S-31S, 2015.
22. CAGINI, Carlo et al. Dry eye and inflammation of the ocular surface after cataract surgery: effectiveness of a tear film substitute based on trehalose/hyaluronic acid vs hyaluronic acid to resolve signs and symptoms. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, v. 47, n. 11, p. 1430-1435, 2021.

23. CAMENISCH, Todd D. et al. Heart-valve mesenchyme formation is dependent on hyaluronan-augmented activation of ErbB2–ErbB3 receptors. **Nature medicine**, v. 8, n. 8, p. 850-855, 2002.
24. CASALE, Manuele et al. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. **International journal of immunopathology and pharmacology**, v. 29, n. 4, p. 572-582, 2016.
25. CASTRO, Karine Cappuccio; CAMPOS, Maria Gabriela Nogueira; MEI, Lucia Helena Innocentini. Hyaluronic acid electrospinning: Challenges, applications in wound dressings and new perspectives. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 173, p. 251-266, 2021.
26. CAVALCANTI, Andrea Nóbrega; AZEVEDO, Juliana Felippi; MATHIAS, Paula. Harmonização Orofacial: a Odontologia além do sorriso. **Journal of Dentistry & Public Health** (inactive/archive only), v. 8, n. 2, p. 35-36, 2017.
27. CERVINO, Gabriele et al. Surface treatment of the dental implant with hyaluronic acid: An overview of recent data. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 9, p. 4670, 2021.
28. CHANG, Wan-Hsin et al. Applications of hyaluronic acid in ophthalmology and contact lenses. **Molecules**, v. 26, n. 9, p. 2485, 2021.
29. CHEŹCIŃSKI, Maciej et al. The Administration of Hyaluronic Acid into the Temporomandibular Joints' Cavities Increases the Mandible's Mobility: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of clinical medicine**, v. 11, n. 7, p. 1901, 2022.
30. CUNLIFFE, Joanne; PRETTY, Iain. Patients' ranking of interdental" black triangles" against other common aesthetic problems. **The European journal of prosthodontics and restorative dentistry**, v. 17, n. 4, p. 177-181, 2009.
31. DAY, A. J. The structure and regulation of hyaluronan-binding proteins. **Biochemical Society Transactions**, v. 27, n. 2, p. 115-121, 1999.
32. DEANGELIS, P. L. Hyaluronan synthases: fascinating glycosyltransferases from vertebrates, bacterial pathogens, and algal viruses. **Cellular and Molecular Life Sciences CMLS**, v. 56, n. 7, p. 670-682, 1999.
33. FAWZY EL-SAYED, Karim M. et al. Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial. **Clinical oral investigations**, v. 16, n. 4, p. 1229-1236, 2012.

34. GARANTZIOTIS, Stavros; SAVANI, Rashmin C. Hyaluronan biology: A complex balancing act of structure, function, location and context. **Matrix Biology**, v. 78, p. 1-10, 2019.
35. GARBUGIO AF, FERRARI GF. Os benefícios do ácido hialurônico no envelhecimento facial. **Uningá Review**, Maringá, v. 2, n. 04. p. 25-36, out. 2010.
36. GOLD, Michael H. et al. Efficacy and tolerability of a hyaluronic acid-based serum and a peptide-rich cream for the face and neck in subjects with photodamaged skin. **Journal of cosmetic dermatology**, 2022.
37. GUTMANN, I. E.; DUTRA, R. T. Reações adversas associadas ao uso de preenchedores faciais com ácido hialurônico. **Rev. eletr. biociências, biotecnologia e saúde**, v. 11, n. 20, p. 07-17, 2018.
38. HIRSCH, Peter; INFANGER, Manfred; KRAUS, Armin. A case of upper lip necrosis after cosmetic injection of hyaluronic acid soft-tissue filler—Does capillary infarction play a role in the development of vascular compromise, and what are the implications?. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 19, n. 6, p. 1316-1320, 2020.
39. HOSGOR, Hatice. Is arthrocentesis plus hyaluronic acid superior to arthrocentesis alone in the treatment of disc displacement without reduction in patients with bruxism? **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 48, n. 11, p. 1023-1027, 2020.
40. JAHAN-PARWAR, Babak; BLACKWELL, Keith. Lips and perioral region anatomy. **eMedicine Journal**, 2002.
41. JENTSCH, H. et al. Treatment of gingivitis with hyaluronan. **Journal of clinical periodontology**, v. 30, n. 2, p. 159-164, 2003.
42. KOBAYASHI, Takashi; CHANMEE, Theerawut; ITANO, Naoki. Hyaluronan: Metabolism and function. **Biomolecules**, v. 10, n. 11, p. 1525, 2020.
43. KORAY, M. et al. Efficacy of hyaluronic acid spray on swelling, pain, and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 43, n. 11, p. 1399-1403, 2014.
44. LA GATTA, Annalisa et al. Hyaluronan-based hydrogels as dermal fillers: The biophysical properties that translate into a “volumetric” effect. **PLoS One**, v. 14, n. 6, p. e0218287, 2019.

45. LAFAILLE, Philippe; BENEDETTO, Anthony. Fillers: contraindications, side effects and precautions. **Journal of cutaneous and aesthetic surgery**, v. 3, n. 1, p. 16, 2010.
46. LEE, J. H.; JUNG, J. Y.; BANG, D. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 22, n. 5, p. 590-595, 2008.
47. LI, Yingcui et al. Hyaluronan in limb morphogenesis. **Developmental biology**, v. 305, n. 2, p. 411-420, 2007.
48. LITWINIUK, Malgorzata et al. Hyaluronic acid in inflammation and tissue regeneration. **Wounds**, v. 28, n. 3, p. 78-88, 2016.
49. LOBO, Maristela. Escultura labial: como potencializar seus conhecimentos sobre materiais preenchedores, a anatomia e a técnica utilizada para obter os melhores resultados para seu paciente. **Revista Face**. 2021. Disponível em: < <https://facemagazine.com.br/escultura-labial-procedimento-estrategico-naharmonia-da-face/>>. Acesso em 05 de setembro de 2022.
50. MALEKPOUR, Zahra et al. Preparation and characterization of poly (lactic-coglycolic acid) nanofibers containing simvastatin coated with hyaluronic acid for using in periodontal tissue engineering. **Biotechnology Progress**, v. 37, n. 6, p. e3195, 2021.
51. MARINHO, Andreia; NUNES, Cláudia; REIS, Salette. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. **Biomolecules**, v. 11, n. 10, p. 1518, 2021.
52. MEYER, Karl; PALMER, John W. The polysaccharide of the vitreous humor. **Journal of Biological Chemistry**, v. 107, n. 3, p. 629-634, 1934.
53. MORAGAS, Joan San Miguel et al. Systematic review of “filling” procedures for lip augmentation regarding types of material, outcomes and complications. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 43, n. 6, p. 883-906, 2015.
54. NAVEGA, Gabriela de Cavalcanti Mello. Análise dos elementos que contribuem para a harmonia e estética do sorriso no contexto da face. Dissertação (Mestrado) - Curso de Odontologia, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10284/5610>. Acesso em 01 de maio de 2022.

55. NI, Jing; SHU, Rong; LI, Chaolun. Efficacy evaluation of hyaluronic acid gel for the restoration of gingival interdental papilla defects. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 77, n. 12, p. 2467-2474, 2019.
56. NIKOLIS, Andreas et al. An objective, quantitative assessment of flexible hyaluronic acid fillers in lip and perioral enhancement. **Dermatologic Surgery**, v. 47, n. 5, p. e168, 2021.
57. NOFF, Deborah S.; GOTKIN, Robert H. Six steps to the "perfect" lip. **Journal of drugs in dermatology: JDD**, v. 11, n. 9, p. 1081-1088, 2012.
58. NOLAN, A. et al. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 35, n. 8, p. 461-465, 2006.
59. ÖHRLUND, Åke et al. Evaluation of rheometry amplitude sweep cross-over point as an index of flexibility for HA fillers. **Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications**, v. 8, n. 02, p. 47, 2018.
60. OKSALA, Olli et al. Expression of proteoglycans and hyaluronan during wound healing. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, v. 43, n. 2, p. 125-135, 1995.
61. PARIOL, Carolina Liz Lopes et al. A influência da autoestima no processo do envelhecimento. **Diálogos Interdisciplinares**, v. 8, n. 1, p. 45-52, 2019.
62. PASSI, Alberto; VIGETTI, Davide. Hyaluronan as tunable drug delivery system. **Advanced drug delivery reviews**, v. 146, p. 83-96, 2019.
63. PATIL, Sayali Chandrakant; DHALKARI, Chandulal D.; INDURKAR, Maya S. Hyaluronic acid: Ray of hope for esthetically challenging black triangles: A case series. **Contemporary Clinical Dentistry**, v. 11, n. 3, p. 280, 2020.
64. PHILIPP-DORMSTON, Wolfgang G.; HILTON, Said; NATHAN, Myooran. A prospective, open-label, multicenter, observational, postmarket study of the use of a 15 mg/mL hyaluronic acid dermal filler in the lips. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 13, n. 2, p. 125-134, 2014.
65. PILLONI, Andrea et al. Treatment of residual periodontal pockets using a hyaluronic acid-based gel: a 12 month multicenter randomized triple-blinded clinical trial. **Antibiotics**, v. 10, n. 8, p. 924, 2021.
66. REZENDE, Maria Cristina Rosifini Alves; FAJARDO, Renato Salviato. Abordagem estética na Odontologia. **Archives of Health Investigation**, v. 5, n. 1, 2016.

67. RILLA, Kirsi et al. Plasma Membrane Residence of Hyaluronan Synthase Is Coupled to Its Enzymatic Activity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 36, p. 31890-31897, 2005.
68. RIVERS, Jason K.; MISTRY, Bhavik D. Soft-tissue infection caused by streptococcus anginosus after intramucosal hyaluronidase injection: a rare complication related to dermal filler injection. **Dermatologic Surgery**, v. 44, p. S51-S53, 2018.
69. ROHRICH, Rod J.; GHAVAMI, Ashkan; CROSBY, Melissa A. The role of hyaluronic acid fillers (Restylane) in facial cosmetic surgery: review and technical considerations. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 120, n. 6S, p. 41S-54S, 2007.
70. RYU, Christine; LU, Jonathan E.; ZHANG-NUNES, Sandy. Response of twelve different hyaluronic acid gels to varying doses of recombinant human hyaluronidase. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, v. 74, n. 4, p. 881-889, 2021
71. SANTILLI, Valter et al. Hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: injection therapies innovations. **Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism**, v. 13, n. 2, p. 131, 2016.
72. SANTOS, Beatiz Carvalho et al. Odontologia estética e qualidade de vida: revisão integrativa. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNITALAGOAS**, v. 3, n. 3, p. 91-91, 2016.
73. SCARANO, Antonio et al. Periauricular wrinkles removed with voltaic arc dermabrasion (Atmospheric Plasma technique). **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 7, p. 1709-1714, 2020.
74. SHARMA, Anita Angela; PARK, Jae Hyun. Esthetic considerations in interdental papilla: remediation and regeneration. **Journal of esthetic and restorative dentistry**, v. 22, n. 1, p. 18-28, 2010.
75. SHIRAKATA, Yoshinori et al. Periodontal wound healing/regeneration of two-wall intrabony defects following reconstructive surgery with cross-linked hyaluronic acid-gel with or without a collagen matrix: a preclinical study in dogs. **Quintessence Int**, v. 52, p. 308-316, 2021.
76. SIGNORINI, Massimo et al. Global aesthetics consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers—evidence-and

- opinionbased review and consensus recommendations. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 137, n. 6, p. 961, 2016.
77. SODANI, Priyanka et al. A comparative study of sodium bicarbonate and hyaluronidase on pain perception, anesthesia, and akinesia during peribulbar anesthesia for cataract surgery. **Anesthesia: Essays and Researches**, v. 16, n. 1, p. 31, 2022.
78. SPICER, Andrew P. et al. Chromosomal localization of the human and mouse hyaluronan synthase genes. **Genomics**, v. 41, n. 3, p. 493-497, 1997.
79. STERN, Robert; JEDRZEJAS, Mark J. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. **Chemical reviews**, v. 106, n. 3, p. 818839, 2006.
80. SUDHA, Prasad N.; ROSE, Maximas H. Beneficial effects of hyaluronic acid. **Advances in food and nutrition research**, v. 72, p. 137-176, 2014.
81. TANSATIT, Tanvaa; APINUNTRUM, Prawit; PHETUDOM, Thavorn. A typical pattern of the labial arteries with implication for lip augmentation with injectable fillers. **Aesthetic plastic surgery**, v. 38, n. 6, p. 1083-1089, 2014.
82. TREVISAN, Flávia et al. Reconstrução perioral após cirurgia micrográfica de Mohs: análise de 108 casos. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 13, p. 1-9, 2021.
83. VOLPI, Nicola et al. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. **Current medicinal chemistry**, v. 16, n. 14, p. 1718-1745, 2009.
84. VOTTO, Samuel S.; READ-FULLER, Andrew; REDDY, Likith. Lip augmentation. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics**, v. 33, n. 2, p. 185-195, 2021.
85. WEIGEL, Paul H. Hyaluronan synthase: the mechanism of initiation at the reducing end and a pendulum model for polysaccharide translocation to the cell exterior. **International journal of cell biology**, v. 2015, 2015.
86. WEIGEL, Paul H.; DEANGELIS, Paul L. Hyaluronan synthases: a decade-plus of novel glycosyltransferases. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 51, p. 36777-36781, 2007.
87. YEHEZKEL, Shaul; TURLEY, Patrick K. Changes in the African American female profile as depicted in fashion magazines during the 20th century. **American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics**, v. 125, n. 4, p. 407-417, 2004.

88. YOSHIDA, Mamoru et al. In vitro synthesis of hyaluronan by a single protein derived from mouse HAS1 gene and characterization of amino acid residues essential for the activity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 1, p. 497506, 2000.
89. ZHANG, Fang Fei; XU, Zhi Xiu; CHEN, Yan. Delayed Foreign Body Granulomas in the Orofacial Region after Hyaluronic Acid Injection. **Chin J Dent Res**, v. 23, n. 4, p. 289-296, 2020.
90. ZIMMERMANN, Ute S.; CLERICI, Thierry J. The histological aspects of fillers complications. In: Seminars in cutaneous medicine and surgery. **WB Saunders**, 2004. p. 241-250.