



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**EFICÁCIA DO ÁCIDO HIALURÓNICO NO PREENCHIMENTO  
LABIAL - OVERVIEW**

Trabalho submetido por  
**Filipa Silvério Martins Antunes**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Setembro de 2022**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**EFICÁCIA DO ÁCIDO HIALURÓNICO NO PREENCHIMENTO  
LABIAL - OVERVIEW**

Trabalho submetido por  
**Filipa Silvério Martins Antunes**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor José Grillo Evangelista**

**Setembro de 2022**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**EFICÁCIA DO ÁCIDO HIALURÓNICO NO PREENCHIMENTO  
LABIAL – OVERVIEW**

Trabalho submetido por  
**Filipa Silvério Martins Antunes**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor José Grillo Evangelista**

e coorientado por  
**Prof<sup>ª</sup>. Doutora Inês M. C. Carpinteiro e Mestre Paulo Sobral Mascarenhas**

**Setembro de 2022**



## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Prof. Doutor José Grillo e coorientadores Prof.<sup>a</sup> Doutora Inês Carpinteiro e Mestre Paulo Mascarenhas, obrigada pelas revisões, esclarecimentos, encorajamento e paciência.

Ao meu marido, Bruno, foste o primeiro a dizer-me para avançar, acreditaste em mim antes de todos os outros. A admiração nos teus olhos impediu-me de sequer pensar em desistir e sei que não teria conseguido alcançar este sonho sem ti.

Aos meus filhos, Francisco e Olívia, que partilharam os primeiros anos com este curso. Espero dar-vos o exemplo de que o sucesso nos vossos sonhos é alcançado através de trabalho, foco e dedicação. Vocês são as minhas maiores e melhores realizações.

Ao Sebastião, meu padrinho e amigo querido desde o primeiro dia de curso, entre desabafos, ensinamentos e amizade ajudaste-me sempre. Espero retribuir-te por muitos anos.

À Milena, a nossa Mimi, ajuda preciosa que me manteve o porto seguro, e tantas vezes incentivou.

Aos Professores e colegas de curso, entretanto amigos, com quem tive o privilégio de aprender. Matilde e Mar'yana amigas e colegas de estudo e de box. Obrigada.



## RESUMO

No presente trabalho pretende-se fazer um levantamento e análise, incluindo cronológica, de todas as revisões sistemáticas publicadas sobre a utilização de ácido hialurónico no preenchimento labial.

Perante o crescente interesse por várias áreas médicas no preenchimento labial com ácido hialurónico e o proporcional aumento do número de revisões sistemáticas sobre a sua aplicação procurou-se, ao mais alto nível de evidência científica, realizar um *Overview*, de forma a sintetizar a informação relevante dos últimos dez anos, demonstrando a evolução do procedimento e reunindo as principais considerações sobre o mesmo de forma detalhada.

Foram reunidas para análise, desde 2013, e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, dez revisões sistemáticas, das quais quatro incluíam meta-análises e uma meta regressão. Após a análise das principais limitações das revisões sistemáticas avaliadas, é sugerido, para futuros estudos, a utilização de determinados parâmetros e métodos de avaliação, com vista a fortalecer a evidência científica neste tema.

**Palavras-chave:** “ácido hialurónico”, “*filler*”, “lábios”, “revisão sistemática



## **ABSTRACT**

In the present work, we intend to make an analysis and overview, including chronologically, of all the systematic reviews on the use of hyaluronic acid in lip filling.

Given the growing interest in various medical areas in lip filling with hyaluronic acid and the proportional number of systematic reviews on its application, an attempt was made, at the highest level of scientific evidence, in overview, to summarize the relevant information from the last ten years, demonstrating the evolution of the procedure and gathering the main considerations about it in detail.

Ten systematic reviews were gathered for analysis, of which four meta-analyses and one meta-regression, after the inclusion and exclusion criteria and starting with the first one published in 2013 until 2021. After analyzing the main limitations of previous systematic reviews, parameters and evaluation methods are suggested, to strengthen the scientific evidence in future studies.

**Key Words:** “Hyaluronic acid”, “filler”, “lips”, “systematic review”.



## ÍNDICE

RESUMO .....	1
ABSTRACT .....	1
ÍNDICE DE FIGURAS .....	7
SIGLAS .....	9
DESENVOLVIMENTO .....	13
<b>Lábios</b>	
___ Anatomia, embriologia e histologia .....	13
___ Conceitos de beleza labial .....	15
___ Envelhecimento, defeitos e cicatrizes .....	17
___ A importância dos lábios no sorriso .....	19
<b>Ácido hialurónico</b> .....	20
Contextualização histórica .....	20
Contexto económico .....	21
Composição e Reologia .....	21
Vantagens do ácido hialurónico .....	23
Desvantagens do ácido hialurónico: dor e eventos adversos, como evitá-los e revertê-los .....	25
<b>RESULTADOS</b> .....	27
1. <i>O aumento de estudos foi proporcional ao aumento de procedimentos injetáveis?</i> .....	27
2. <i>Aumentou o número de indivíduos masculinos estudados?</i> .....	28
3. <i>Aumentou o número de apresentações de AH?</i> .....	29
4. <i>Qual a influência das propriedades reológicas sobre a eficácia?</i> .....	29
5. <i>A idade da população estudada diminuiu?</i> .....	30
6. <i>Quais as escalas utilizadas?</i> .....	30
7. <i>Evoluiu o método de medição de resultados?</i> .....	32
8. <i>Melhoraram os resultados ou a avaliação dos mesmos?</i> .....	33
9. <i>É preferível a avaliação ao vivo ou a análise fotográfica?</i> .....	33
10. <i>O que influencia a longevidade do preenchimento?</i> .....	34
11. <i>O Fototipo Fitzpatrick influencia os resultados?</i> .....	35
12. <i>Há considerações estéticas a respeitar?</i> .....	35
13. <i>A naturalidade importa?</i> .....	36
14. <i>A mobilidade importa?</i> .....	37
15. <i>Outros parâmetros a avaliar?</i> .....	37



16.	<i>Padronizar ou não?</i> .....	38
17.	<i>A dor influencia os resultados?</i> .....	38
18.	<i>A injeção de AH hidrata ou não os lábios?</i> .....	39
19.	<i>O preenchimento labial deve ser definitivo ou temporário?</i> .....	40
20.	<i>É apenas cosmético ou corrige assimetrias e defeitos?</i> .....	40
21.	<i>Aumentaram os efeitos adversos?</i> .....	41
22.	<i>Como gerir erros e efeitos adversos?</i> .....	42
23.	<i>Qual o viés mais comum nos estudos revistos?</i> .....	43
24.	<i>O preenchimento labial com AH é eficaz?</i> .....	44
25.	<i>Melhoraram os Níveis de evidencia?</i> .....	45
	<b>CONCLUSÃO</b> .....	49
	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	53



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Anatomia do lábio superior e inferior “figura do autor” .....	14
Figura 2 Anatomia da artéria labial superior e inferior “figura do autor” .....	15



## **SIGLAS**

AH - Ácido hialurónico

RS - Revisões sistemáticas

CaAH – Hidroxiapatite de cálcio



## INTRODUÇÃO

Neste trabalho foram analisadas todas as revisões sistemáticas (RS) existentes à data, sobre o preenchimento labial com ácido hialurónico (AH).

Pela sua sobeja importância para o tratamento em questão, ressalvamos a importância dos conhecimentos anatómicos sobre a boca e estruturas anexas, fundamentais para a eficácia do tratamento tal como para a redução de erros e efeitos adversos. A familiaridade com a anatomia da face, em especial da boca, é fundamental para a correta aplicação do preenchimento e anestesia, e é uma mais-valia para o conforto e satisfação tanto do paciente como do clínico. Não menos importantes são os critérios estéticos a respeitar, tal como o conhecimento das propriedades das diferentes apresentações de AH, aqui desenvolvidos.

Pretendemos reunir e sintetizar toda a informação relevante sobre o preenchimento labial com AH, fornecendo um retrato cronológico das questões importantes entretanto respondidas, identificando as limitações que se mantiveram e sugerindo formas de as colmatar.

Nesta *overview* foram incluídas as publicações que obedeceram aos critérios de inclusão: Revisões sistemáticas com e sem meta-análise sobre o AH usado para o aumento labial. A pesquisa foi realizada em inglês e português nas bases de dados Cochrane Central Register of controlled trials (CENTRAL), Embase, MEDLINE (via Pubmed) e GoogleScholar a cinco de Novembro de 2021. Foram usados os termos de pesquisa “*Hyaluronic acid*” e “*filler*” e “*lip*” e “*systematic review*” na pesquisa.



## DESENVOLVIMENTO

### Lábios

#### Anatomia, embriologia e histologia

No preenchimento labial é fundamental conhecermos profundamente as características anatómicas dos lábios (Cohen et al., 2013; Cotofana et al., 2020; Ghannam et al., 2019; Stojanovič & Majdič, 2019) tal como do terço inferior da face (Pascali et al., 2018).

Os lábios são constituídos por uma membrana mucosa, vermelhão e superfície cutânea. Conforme a *Figura 1*, o lábio superior é formado por uma depressão central conhecida como filtro (a) rodeado por duas cristas (b), abaixo do septo nasal e acima do arco de cúpido (c), à profundidade encontramos o tubérculo de *procheilon* (d), mesial do lábio superior. A proeminência do músculo orbicular da boca forma o rolo branco, que delimita os bordos dos vermelhões (e).

A mucosa dos vermelhões superior e inferior (f) é três vezes mais fina que a pele da face, e é composta por epitélio escamoso estratificado não queratinizado, e é altamente vascularizada (Meghan Piccinin & Zito Affiliations, 2022).

Os vermelhões apresentam tubérculos, no lábio superior, um mesial (d) e dois laterais (g) e no lábio inferior 2 tubérculos mesiais (h) (Sito et al., 2019). O bordo do vermelhão divide o lábio vermelho do lábio cutâneo ou piloso também denominado lábio branco (i) (Cotofana et al., 2020).



Figura 1 Anatomia do lábio superior e inferior “figura do autor”.

*a-filtro, b-colunas do filtro, c- arco do cúvido, d- tubérculo de procheilon ou mesial, e-bordos dos vermelhões, f-vermelhão, g-tubérculo lateral superior, h- tubérculo mesial inferior.*

O orifício primordial que origina os lábios é aparente desde a terceira semana de gestação, formado pela membrana orofaríngea, rodeada pelo 1<sup>a</sup> arco faríngeo que origina os processos maxilares e mandibulares (Meghan Piccinin & Zito Affiliations, 2022).

Os lábios não apresentam tecido adiposo (Sito et al., 2019) e são vascularizados pelas artérias labiais. As artérias labiais, representadas na *Figura 2*, podem situar-se na camada submucosa, próxima aos dentes (78%), na camada intramuscular, entre as duas camadas do orbicular dos lábios (17,5%), ou na camada subcutânea que é superficial ao orbicular, tanto no lábio vermelho como no branco (2,1%). Em média, a artéria labial encontra-se superiormente a  $5.6 \pm 1.3$  mm de profundidade e inferiormente a  $5.2 \pm 1.4$  mm, apresentando-se mais profunda em homens e em pacientes com índice de massa corporal elevado. O AH injetado localiza-se, 58.3% das vezes, próximo das artérias labiais superior e inferior (Ghannam et al., 2019).

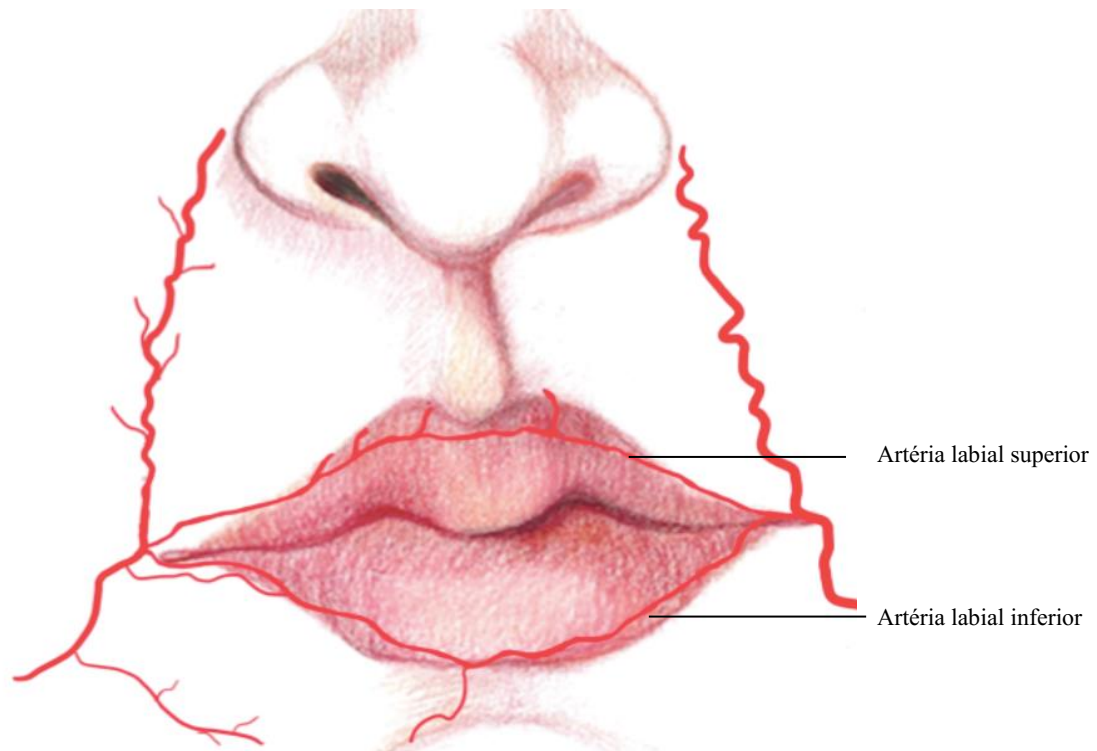


Figura 2 - Anatomia da artéria labial superior e inferior “figura do autor”

A variabilidade da vasculatura do lábio, com múltiplas artérias labiais, mascara e atrasa o reconhecimento dos efeitos adversos. A injeção de AH mais superficial é mais segura, porque a mais profunda, intramuscular ou submucosa, acarreta um risco mais alto de posicionamento intra-arterial e consequente embolia vascular, o evento adverso mais severo possível, neste procedimento (Ghannam et al., 2019).

### **Conceitos de beleza labial**

A forma ideal dos lábios ainda não foi determinada (Moragas et al., 2015; Pascali et al., 2018), ainda que existam diretrizes, e apesar de alguns estudos referiremos parâmetros ideais (Sito et al., 2019). O ideal é individual e só pode ser alcançado de forma harmoniosa em conjunto com as restantes estruturas constituintes do rosto.

Um formato labial bem definido, volume, e a proporção entre lábios de *Phi* 1:1.6 do superior para inferior, são o objetivo estético na sociedade ocidental atual (Moragas et al., 2015; Pascali et al., 2018; Sito et al., 2019; Stojanovič & Majdič, 2019). Especificamente, os lábios devem apresentar um comprimento médio entre os 57 e os 62 mm, o arco de cúpido bem definido, filtro labial de 10 a 11 mm de largura e 12 a 15 mm de comprimento, o vermelhão superior com 8.5 a 9 mm de altura, e o inferior com 9.5 a 10 mm de altura, com um aumento de poucos milímetros nos tubérculos laterais (Hoefflin S. M., n.d.).

O perfil labial deve também repetir o rácio 1.618:1 representado pelo símbolo  $\phi$  *Phi*. O perfil labial é determinado em relação à linha desenhada entre os pontos pogonion e subnasal, projetando-se sobre esta, o lábio superior 3.5 mm e o inferior 2.2 mm (Perkins & Sandel IV, 2007).

A proporção de *Phi*, que se repete entre as várias estruturas dos lábios e do rosto, mantém-se como ideal estético há mais de 2000 anos, desde a Grécia antiga (Sito et al., 2019).

A beleza e rejuvenescimento dos lábios depende do seu formato e volume, bem como da proporção entre o comprimento do filtro e estes (Raphael et al., 2013). É possível parametrizar a beleza labial numa classificação numérica, para as mulheres caucasianas, mediante a altura do filtro, altura do vermelhão superior, proporção entre estes, ou seja, entre filtro e altura do vermelhão superior, e o *golden ratio* (*Phi*) (Czumbel et al., 2021; Quiñonez et al., 2022; Sito et al., 2019), ou entre alturas de vermelhões superior e inferior. Esta parametrização permite-nos classificar os lábios numericamente para além de fotograficamente (Hoefflin S. M., n.d.; Raphael et al., 2013).

Quanto falamos em beleza devemos sempre ter em consideração os ideais culturais e individuais de beleza, a etnia e idade. O sucesso do tratamento de sua observação e respeito. Na generalidade, observam-se lábios finos em caucasianos de origem europeia, proeminentes e cheios em negros africanos e nos sul asiáticos, lábios

mais protuberantes (Vashi et al., 2016). O rácio de proporção labial pretendido pelos negros, por exemplo, é de 50:50 (Quiñonez et al., 2022) e caracteristicamente a sua anatomia facial inclui a protrusão bimaxilar e volume da face média aumentada enquanto, nos asiáticos, a proeminência malar e rosto médio são achatados e o rosto é mais largo e redondo (Vashi et al., 2016).

Há também aspetos negativos a considerar e evitar, que impactam o resultado final dos lábios após o preenchimento labial, como a limitação dos movimentos labiais, presença de nódulos, apagamento dos sulcos do vermelhão, e o cobrimento dos incisivos superiores ao falar e rir (Moragas et al., 2015).

A beleza dos lábios e do sorriso estão interligadas e são interdependentes. Os lábios são determinantes no resultado estético do sorriso (Chan et al., 2017) e o sorriso, por sua vez aumenta a atratividade da face, daí a importância da consideração pela exposição dentária que deverá ser de entre 75% a 100% dos dentes maxilares anteriores durante o sorriso (Passia et al., 2011).

Com o preenchimento podemos aumentar o volume do vermelhão, definir o formato, injetando nas margens do vermelhão ou podemos projetar os lábios injetando abaixo do músculo. O tratamento deve ser ditado pelo defeito a corrigir, a expectativa estética do paciente e as orientações anatómicas, tendo presente que os lábios femininos são em média mais cheios e projetados vistos lateralmente do que os dos homens (Luthra, 2015).

### **Envelhecimento, defeitos e cicatrizes**

A beleza está associada à ausência de defeitos e das rídulhas decorrentes do envelhecimento provocado pela desorganização do colagénio e fibras de elastina e pela

diminuição das conexões de AH (Bukhari et al., 2018). Na pele envelhecida a perda de oligossacarídeos leva à diminuição da retenção de água. O AH, proteoglicanos e glicoproteínas hidrofílicas são fundamentais à hidratação da pele (Naylor et al., 2011).

A idade é a principal causa para o envelhecimento labial, mas a exposição solar ou hábitos tabágicos agravam os seus efeitos, provocando uma diminuição da síntese de colagénio (Knuutinen et al., 2002; Luthra, 2015). Da mesma forma, a síntese de elastina também diminui com o envelhecimento e com ela a espessura e tensão cutânea e a sua elasticidade.

A forma dos lábios também muda com a idade (Stojanovič & Majdič, 2019). Múltiplos fatores levam à perda de volume e definição dos lábios adjuvantes com o passar dos anos. Por exemplo, o fotoenvelhecimento e a perda de estrutura mandibular, diminuem a projeção labial com a redução do arco do cúpido. O envelhecimento labial está também diretamente associado à perda de dimensão vertical, perda de estruturas dentárias e a perda de densidade óssea osteoporótica da mandíbula e maxila que aproxima cada vez mais os lábios do queixo e provoca as linhas de marioneta ou rugas labiomandibulares (Klein, 2005).

Apesar de o vermelhão parar de crescer na infância (Farkas & Deutsch, 1996), o filtro continua o seu alongamento, de forma constante, de tal forma que um estudo (Zankl et al., 2002) o prevê em intervalos de idade, dos 25 aos 45 de 16/17 mm, dos 45 aos 65 anos de 17/19 mm e, com mais de 65 anos, de 19 mm de alongamento comparativamente aos 12 a 15 mm médios considerados “normais”. O envelhecimento agrava o achatamento e alongamento do filtro (Meghan Piccinin & Zito Affiliations, 2022; Sito et al., 2019). Apesar da natural atenção pelo vermelhão cuja cor se vai esbatendo, é o lábio branco o mais afetado pela idade, perda óssea e elastose, levando ao seu afundamento e frouxidão (Sarnoff et al., 2012). No filtro podemos distinguir duas colunas que formam um V invertido e afunilam próximo da columela do nariz (Klein, 2005). O filtro alongado e os lábios finos são a combinação que provoca a maior parte dos casos de insatisfação com a aparência dos lábios (Luthra, 2015; Sarnoff et al., 2012; Stojanovič & Majdič, 2019).

Curiosamente, e contrariamente a teorias anteriores, a membrana mucosa dos nossos lábios não diminui, os lábios ficam mais compridos com o aumento do filtro concomitante à diminuição de vermelhão parecendo, cada vez mais, achatados e atróficos. Comprova-se por ressonância magnética uma diminuição da espessura, mas

não uma perda de volume (Iblher et al., 2008) e o contorno labial perde-se levando à eversão dos lábios (Sito et al., 2019).

Além dos defeitos provocados pela idade podemos encontrar defeitos genéticos como o lábio leporino, a mais comum malformação craniofacial, na qual, 1 em cada 700 nascimentos apresenta a falta de fusão dos processos faciais até às 13 semanas de gestação (Meghan Piccinin & Zito Affiliations, 2022) e conforme a extensão da falha pode afetar desde o lábio superior ao palato mole. A sua correção é interdisciplinar desde o nascimento à fase adulta e muitas vezes, mesmo após os vários procedimentos cirúrgicos, algumas cicatrizes ou assimetrias poderão continuar a afetar a autoestima e a estética facial, bem como o entrosamento social (Molena et al., 2021).

O AH é um preenchedor eficaz como adjuvante à recuperação estética dos lábios e região perioral, melhorando a qualidade de vida do paciente com lábio leporino, tanto reparando tecidos como melhorando a elasticidade e suporte da pele e, portanto, uma ferramenta útil nos procedimentos de medicina estética e procedimentos de medicina dentária (Bukhari et al., 2018; Dayan et al., 2015; Molena et al., 2021).

### **A importância dos lábios no sorriso**

Ainda que o triângulo da beleza facial seja composto, por ordem de importância, pelos olhos, lábios e nariz, (Chan et al., 2017) os lábios são a característica estética chave do terço inferior da face, mais particularmente, o lábio superior que detém um grande peso na apreciação estética da face (Cotofana et al., 2020; Rohrich et al., 2007; Sforza et al., 2007). Não apenas o volume e formato labial, mas a projeção dos lábios relativamente ao ângulo do nariz e ao ângulo mentoniano são importantes características de atratividade e tão

distintas entre homens e mulheres (Sforza et al., 2007)

Não podemos falar de lábios sem referir o sorriso. A nossa atratividade aumenta quando sorrimos e no sorriso o papel dos lábios é determinante, contribuindo em igual medida comparativamente com os dentes (Chan et al., 2017).

O sorriso gengival, que tantas vezes afeta a autoestima do paciente e o impede de sorrir com naturalidade, pode ser, de forma complementar ao tratamento dentário, corrigido ou disfarçado recorrendo ao preenchimento com AH, isolado ou combinado com toxina botulínica (Monnet-Corti et al., 2018).

Nos tratamentos ortodônticos, em que não se tenha totalmente satisfeito a expectativa estética do paciente, pode aumentar-se a projeção do lábio nos casos de Classe II com retrusão do lábio inferior ou aumentar a projeção do lábio superior na Classe III (Toth et al., 2016).

## **Ácido hialurónico**

### **Contextualização histórica**

Aos primeiros preenchimentos labiais, no início do século XIX, com gordura autóloga, por Franz Neuber, seguiram-se os de Robert Gersuny com parafina e depois a matriz de tecido conjuntivo acelular de cadáver humano. A partir de 1981 são autorizados pela FDA os aumentos de volume labial, então com colagénio bovino (Klein, 2005) e, em 1997, com colagénio porcino tipo II mas todos, entretanto, abandonados pela falta de versatilidade, dificuldade de aplicação ou resposta inflamatória. Atualmente os preenchedores aprovados pela FDA são o ácido poli L láctico e a hidroxiapatite de cálcio, que não são indicados para a região perioral, e o AH, o mais utilizado na região perioral (Pascali et al., 2018).

O AH foi originalmente desenvolvido em 1989, mas só começou a ser usado como preenchedor facial em 1995 (Larsen et al., 1995). Inicialmente obtido a partir de fontes animais é, desde 2004, obtido por síntese bacteriana (Czumbel et al., 2013),

através da fermentação de cadeias de bactérias como a *Streptococcus equi* (Moragas et al., 2015).

### **Contexto económico**

O AH é um dispositivo médico implantado, aprovado pela FDA, para o preenchimento temporário em maiores de 21 anos (FDA, gov 16.03. 2022). Na Europa está regulamentado pela portaria EU Medical Device Regulation 2017/745 desde Maio 2020, como dispositivo médico (EUR-Lex - 32017R0745 - EN - EUR-Lex, n.d.).

Segundo o relatório estatístico anual divulgado pela Sociedade Americana de Cirurgia Plástica e Estética ASAPS, foram realizadas em 2018, um total de 810.240 injeções de preenchimento dos tecidos moles nos EUA (Cotofana et al., 2020); nestas, o AH é um dos preenchedores mais utilizados (Czumbel et al., 2021; Stojanovič & Majdič, 2019).

A aplicação de AH representa 25% do mercado global de aumento labial de 2,2 bilhões de USD, com um crescimento esperado de 9,5% de 2020 a 2027 (Dermal Filler Market Share 2022-2028 | Growth Projections Report, n.d.).

A eficácia do preenchimento labial depende do conhecimento anatómico e estrutural da zona de aplicação combinado ao conhecimento das propriedades reológicas do produto a implantar, que determina as taxas de reabsorção e durabilidade. A reabsorção característica do AH obriga à repetição de injeções para manter os resultados estéticos pretendidos (Dermal Fillers (Soft Tissue Fillers) |FDA,n.d.).

### **Composição e Reologia**

O AH pode ser encontrado na matriz extracelular de todos os mamíferos, é um polissacarídeo glicosaminoglicano composto por resíduos alternados dos

monossacarídeos ácido D-glucorônico e N-acetil-D-glucosamina, (Bukhari et al., 2018; Moragas et al., 2015; Pascali et al., 2018; Salwowska et al., 2016) e é inerentemente biocompatível, apresentando a mesma estrutura bioquímica em todas as espécies e tecidos. Num corpo humano de 70 kg perfaz 15 g (Salwowska et al., 2016) e pode ser encontrado em maior concentração na pele (Bosniak et al., 2004).

O AH pode ser combinado com outras moléculas, *cross-linked*, de forma monofásica ou bifásica em diferentes graus e concentrações, alterando as suas propriedades (Downie et al., 2009b; Sze et al., 2016) e assim aumentando a resistência à hialuronidase humana, enzima que o degrada naturalmente (Moragas et al., 2015). Segundo estudos de reologia dinâmica quanto mais longas forem as cadeias de AH do gel, menor a tendência para se quebrarem em meio hidrofóbico ou hidrofílico, e maior a durabilidade (Rzany et al., 2019; Sundaram et al., 2015).

O nome do composto tem origem na palavra grega hyalos que significa vidro, referindo às suas propriedades físicas (Salwowska et al., 2016). Entre as suas principais características salienta-se a viscoelasticidade, que além de proporcionar volume, projeção e suporte, permite a manipulação imediatamente após a aplicação e assim uma distribuição mais fácil (Cohen et al., 2013; Salwowska et al., 2016).

A sua viscoelasticidade deve ser equacionada em conjunto com a profundidade da injeção. A sua viscoelasticidade, denominada, módulo elástico  $G'$  e coesividade intermédia, devem ser baixos para que os lábios, com os seus constantes movimentos de contração e alongamento, incorporem o AH na sua matriz dérmica (Sito et al., 2019).

Idealmente, o material preenchedor deve ser seguro, com resultados naturais e duradouros e a um preço acessível (Pascali et al., 2018); deve também ser altamente maleável e capaz de acompanhar os movimentos faciais.

## **Vantagens do ácido hialurônico**

Além da biocompatibilidade, que explica a baixa taxa de eventos adversos

(Bukhari et al., 2018; Pascali et al., 2018; Salwowska et al., 2016), uma das principais vantagens do AH é a sua reversibilidade, através da injeção de hialuronidase, uma enzima usada clinicamente há mais de 60 anos para degradar o AH (Jung, 2020) nos locais onde foi implantado (Cohen et al., 2013). A associação entre segurança e eficácia explicam o porquê de ser a substância reabsorvível mais utilizada (Sito et al., 2019), é confiável e previsível (Pascali et al., 2018), em todos os fototipos Fitzpatrick (Bukhari et al., 2018; Cohen et al., 2013).

O AH é um multifacetado regulador de processos biológicos, útil no diagnóstico de cancro, e imunomodulação. É antioxidante (Gall, 2010; Toole, 2004) e anti-inflamatório (Chen et al., 2018; Jentsch et al., 2003) ou precursor de inflamação, consoante o seu peso molecular. Estimula também a síntese endógena de AH, e previne a degradação das cartilagens, servindo, frequentemente, como “lubrificante” em oftalmologia ou ortopedia. É utilizado na terapia adjuvante, reduzindo a dor e prolongando o efeito terapêutico comparativamente aos glicocorticoesteroides e anti-inflamatórios não esteroides em doenças crônicas osteoarticulares.

O AH estimula a produção de colagénio por interação com o recetor de fibroblasto CD44, para a reparação da pele e cicatrização de feridas (Hussain et al., 2017; Moragas et al., 2015). Possui uma considerável afinidade para a água, permitindo que a retenha até 1000 vezes o seu peso, o que explica o aumento de volume por hidratação dos tecidos da zona injetada com consequente diminuição das rugas locais (Price et al., 2007). Suprime a formação de rugas por normalização da função da pele e retenção da humidade além de outros fatores, e hidrata a pele (Kawada et al., 2014; Oe et al., 2017).

Relativamente à sua eficácia por absorção oral, confirma-se o seu efeito sobre as rugas em tomas continuadas de AH de peso molecular 2K e 300k (Oe et al., 2017) bem como o efeito sobre a hidratação da pele, em quantidades mínimas de 120mg diários (Kawada et al., 2014).

## **Desvantagens do ácido hialurónico: dor e eventos adversos, como evitá-los e revertê-los**

As maiores desvantagens da aplicação do ácido hialurónico, a dor e efeitos adversos, podem ser evitados ou diminuídos pelo estudo da anatomia. A aplicação de qualquer produto dentro dos lábios, especialmente nos envelhecidos, requer um extenso conhecimento da anatomia oral associado a experiência e habilidade (Cohen et al., 2013; Cotofana et al., 2020; Ghannam et al., 2019; Pascali et al., 2018).

Quando não podemos evitar erros ou efeitos adversos podemos revertê-los colocando, próximo ao AH, a hialuronidase, que, por clivagem das ligações glicosídicas, degrada o AH em monossacarídeos (Jung, 2020). A embolia por injeção vascular é um dos efeitos adversos mais severos, e mesmo esta pode ser revertida por injeção hialuronidase, neste caso de 30–50 IU localmente, de forma subcutânea ao invés de vascular, e de forma repetida com melhores resultados do que em injeção única (Lee et al., 2020).

A hialuronidase deve ser aplicada imediatamente após o reconhecimento de erro ou efeito adverso, preferivelmente no prazo máximo de 4 horas, com ação até 48h após o compromisso vascular (Martyn King et al., 2018). A quantidade de hialuronidase necessária vai depender do tipo de AH aplicado, um AH de maior concentração, reticulação e maior tamanho de partículas terá uma durabilidade maior e, portanto, requer uma maior quantidade de hialuronidase (Kim et al., 2011).

Também utilizada na EU para aumentar a absorção de hematomas e degradar granulomas, a desvantagem da hialuronidase, ainda que desprezível (menor que 0,1% das vezes) é a reação alérgica, pelo que se recomenda o seu uso em quantidades abaixo dos 100,000 IU e precedida por testes de sensibilidade (Cavallini et al., 2013).

A hialuronidase apresenta-se em pó, armazenada em temperatura ambiente a sua qualidade é garantida até 12 meses, uma vez aberta deve ser usada a totalidade da

ampola. Deve ser diluída em 1 a 10 ml de solução salina conforme a indicação e área a tratar. Uma maior diluição é recomendada quando se pretende usar quantidades menores e mais precisas da enzima (Martyn King et al., 2018). A sua presença é obrigatória no arsenal de todo e qualquer clínico utilizador de AH.

A repetida injeção de AH nos lábios, ainda que eficaz, é sem dúvida dolorosa. Na gestão da dor tem sido a lidocaína, primeiro em creme e mais tarde adicionada à preparação de AH, a ferramenta mais utilizada, mas é recomendável combiná-la a outras técnicas anestésicas para um tratamento indolor. Apesar de os preenchimentos noutras áreas do rosto serem confortáveis com a aplicação de frio e anestesia local, os lábios requerem mais técnicas adjuvantes (Guney et al., 2017).

Através do bloqueio regional, com a anestesia troncular como primeira opção, podemos proporcionar uma anestesia mais vasta e profunda, sem distorção dos tecidos aos quais vamos aplicar o AH e dispensando outras anestésias tópicas. Para a anestesia do lábio superior, o bloqueio bilateral do nervo infraorbital, com a injeção de 3 a 5 ml de anestésico, 1 cm abaixo da borda infraorbital no eixo vertical da linha pupilar. O lábio inferior pode ser anestesiado pelo bloqueio mentoniano, por injeção intraoral de 3 a 5 ml de anestésico, 1 cm abaixo da margem gengival, abaixo da raiz do 2º pré-molar inferior. É também possível anestésiar, em ambos os lábios, áreas menores, por injeções intraorais submucosas (Hashim et al., 2017).

A anestesia por vibração ou pressão manual, que não suprime a dor, mas modula-a, tem reunido adeptos nos pacientes que repetem as injeções de preenchimento com 75% a 86% destes a solicitarem-na numa segunda visita (Fallahi et al., 2020).

## RESULTADOS

Esta *overview* inclui dez revisões sistemáticas, sintetizadas e esquematizadas cronologicamente de acordo com 25 questões por elas colocadas e pelas respostas entretanto encontradas desde 2013 à presente data. A sua análise vem demonstrar a evolução de produtos e técnicas, tal como o crescente aumento da complexidade dos efeitos pretendidos, desde o resultado estético à correção de defeitos. Pretendeu-se assim obter um quadro geral da evolução de conhecimentos com vista a reconhecer a eficácia do preenchimento labial com AH e a identificar pontos a melhorar na pesquisa e reporte da evidência científica nesta área.

### **1. O aumento de estudos foi proporcional ao aumento de procedimentos injetáveis?**

Os estudos sobre o preenchimento labial com AH triplicaram de 2013 a 2022, mas a qualidade global da evidência científica não beneficiou deste aumento de forma proporcional.

Desde a primeira revisão sistemática em 2013, é flagrante o aumento dos procedimentos estéticos, já então de 83%, entre 1998 e 2010, com os procedimentos não cirúrgicos a duplicar, e de entre estes, 52% eram injetáveis (Cohen et al., 2013).

Em 2019 o AH representava 25% do mercado do aumento de volume labial de 2.2 bilhões de dólares, com a maior taxa de crescimento de todos os procedimentos não invasivos, superior a 9.5% de 2020 a 2027 i.e. 60,5 milhões UDS em 2021 (Dermal Filler Market Share 2022-2028 | Growth Projections Report, n.d.).

Em 2021 existiam 13 preenchedores de tecidos moles, considerados implantes médicos, aprovados pela FDA para o tratamento dos lábios (Quiñonez et al., 2022), e em 2022 esse número passou para 19 (Dermal Fillers (Soft Tissue Fillers) | FDA,n.d.).

Em 2013 foram revistos sistematicamente cinco estudos, dos quais, dois apresentavam um nível de evidência de 1b e três estudos de evidência 4 (Cohen et al., 2013), enquanto em 2021, foi realizada uma revisão sistemática qualitativa de trinta e dois estudos, mas, destes apenas conseguiram avaliar quantitativamente dez estudos de um total de 1228 participantes (Czumbel et al., 2021).

Apesar de um aumento de 46% de apresentações de AH num só ano e 6 vezes mais estudos do que em 2013, mantêm-se as amostras pequenas e um reduzido número de estudos com um nível de evidência baixo graças ao tratamento estatístico de apenas um terço dos estudos.

## **2. Aumentou o número de indivíduos masculinos estudados?**

Sim, tal como já se previa, como reflexo do aumento da crescente procura, por parte dos homens, de procedimentos estéticos. Em 2015 apenas 4,71% dos pacientes eram homens, de um total de oito estudos com percentagens masculinas desde 0% até 28%. O estudo com maior percentagem de homens, com uma proporção de 417 homens para 1029 mulheres, foi realizado no Rio de Janeiro em 2004 por Bosniak et al. (Moragas et al., 2015). Em 2021 a média de participantes masculinos aumentou de 4,71% para 13% (Czumbel et al., 2021) em linha com a tendência de cada vez mais, pacientes masculinos recorrerem ao preenchimento labial. A anatomia labial masculina é, e deve ser, diferente da feminina, pelo que devemos considerar os seus critérios estéticos específicos. Especial atenção deve ser dada às diferenças anatómicas de projeção labial, por forma a evitar a feminização dos lábios no preenchimento.

### 3. Aumentou o número de apresentações de AH?

Sim, passando de apenas uma apresentação de *small gel particle* (SGA-HA) aprovada pela FDA em 2013 (Cohen et al., 2013), para 13 apresentações em 2021 (Quiñonez et al., 2022), para as atuais 19 apresentações aprovadas pela FDA no espaço de apenas um ano (Dermal Fillers (Soft Tissue Fillers) | FDA, n.d.).

Na Europa estão reguladas como dispositivos médicos desde 2020 pela portaria EU Medical Device Regulation 2017/745 (EUR-Lex - 32017R0745 - EN - EUR-Lex, n.d.).

O aumento de apresentações de AH aprovadas beneficia pacientes e clínicos, aumentando o leque de possibilidades de tratamento e a sua durabilidade.

### 4. Qual a influência das propriedades reológicas sobre a eficácia?

A viscoelasticidade é útil para efeitos de manipulação e distribuição e a rigidez possibilita a projeção. Apesar de em 2013 apenas o *small particle gel* (SPA-AH) estar aprovado pela FDA, já então sabiam que os geis de pequenas e de grandes partículas (LGP-HA), possuíam diferentes propriedades determinantes para as suas aplicações clínicas (Cohen et al., 2013).

O conhecimento das propriedades reológicas específicas de cada apresentação de AH são fundamentais para o aumento de aplicações clínicas e eficácia, diminuição do volume de AH injetado e diminuição de efeitos adversos consequentes.

## 5. A idade da população estudada diminuiu?

Com o aumento das preocupações estéticas, para além da procura do rejuvenescimento labial, já era de prever a diminuição da idade média da população avaliada e constata-se que desde 2013 a média de idades, inicialmente situada entre os 45-55 anos (Cohen et al., 2013), passou para 41-53 anos (Czumbel et al., 2021). Os preenchimentos labiais com AH são aplicados numa população cada vez mais jovem que procura, além do rejuvenescimento labial, outras aplicações clínicas como a correção de assimetrias ou o embelezamento labial.

## 6. Quais as escalas utilizadas?

Em 2013, Cohen et al incluíram estudos com a escala validada *Medicis Lip Fullness Scale* (Beer et al., 2015) e a escala *Lip volume Catherine Knowles-Clark scale* que era não validada (Downie et al., 2009).

Em 2015, dos trinta estudos revistos, apenas em cinco foram utilizadas escalas validadas, a *lip fullness Medicis lip fullness scale* (MLFS), a *lip fullness grading scale* (LFGS), e a *Catherine- Knowles-Clarke* (CKC), então já considerada validada, mas sugerindo o uso de escalas validadas utilizadas por um observador independente, i.e., excluindo pacientes, médicos e enfermeiros, argumentando que as escalas validadas são as mais apropriadas na avaliação dos resultados e ressaltando que as medidas antropométricas estão longe de ser perfeitas porque não avaliavam a naturalidade e a alteração do formato dos lábios (Moragas et al., 2015).

Apesar da satisfação da maioria dos estudos, em 2019, manteve-se o enorme desafio de tratar estatisticamente métodos de avaliação da satisfação tão heterogéneos. De entre as várias escalas utilizadas apenas eram validadas as *Medicis Lip Fullness Scale* (MLFS), *Allergan Lip Fullness Scale* (ALFS), *Lip Fullness Grading Scale*

(LFGS), *Catherine Knowles-Clark scale* (CKCS) e a *FACE-Q*. Continuavam a ser incluídas as não validadas *Visual Analogue Scale* (NRS) e a tão amplamente aceite *Global Aesthetic Improvement Scale* (GAIS) (Stojanovič & Majdič, 2019).

No mesmo ano uma revisão sistemática incluiu estudos com a utilização de escalas de classificação fotográficas (LFS): a *Lip Fullness Grading Scale*, a *Overall Lip Index*, a *Lip Fullness Scale*, e a *Medicis Lip Fullness Lip Scale* (Sito et al., 2019). As escalas LFS apenas classificam de 1 a 5 os lábios entre muito finos a carnudos, logo, ficam por avaliar características fundamentais como a forma, a mobilidade e comprimento do filtro. Em 2019 é preferida a *labial classification system* (LCS) ou sistema de classificação labial (Sito et al.), baseada na análise fotográfica retrospectiva com fotos, no resultado filtro-labial (PLS) e nos valores de exposição dentária, definindo os 4 tipos de pacientes como defeitos do tipo 0 (sem defeitos), tipo 1 (lábio superior fino) tipo 2 (filtro longo) ou tipo 3 (ambos) em que os lábios são considerados “normais” quando o vermelhão superior representa 25% da dimensão total dos lábios (Raphael et al., 2013).

Presentemente propõe-se uma escala validada que avalia os lábios inferior e superior em simultâneo, ao contrário das anteriores que avaliavam os lábios em separado, com pontuação única, denominada *Teoxane lip fullness scale* (TLFS). Esta escala foi validada em pacientes com diferentes fototipos Fitzpatrick, com uma taxa de concordância superior a 78% na análise fotográfica que se manteve na avaliação presencial, possuindo assim, a sensibilidade necessária para medir alterações de volume nas cinco classificações de espessura labial (Treviđic et al., 2022).

De 2013 à presente data, observa-se uma crescente preocupação pela inclusão de estudos que utilizem escalas validadas e de inclusão de um maior número de critérios que incluam altura do filtro, altura do vermelhão superior, rácio entre altura do filtro e do vermelhão superior, *golden ratio* entre altura do vermelhão superior e inferior de *Phi*

## 7. Evoluiu o método de medição de resultados?

Sim, e ainda que o processamento estatístico continue, à presente data, a ser uma tarefa difícil, sabemos hoje que as escalas validadas são um requisito obrigatório dos inquéritos de satisfação e avaliação de resultados.

Enquanto em 2013 usaram a medição direta de volume (Cohen et al., 2013), em 2015, de vinte e sete estudos revistos, apenas cinco usaram medidas antropométricas, os restantes vinte e dois usaram inquéritos qualitativos e quantitativos. Deste modo, os inquéritos de satisfação não validados e diferentes entre os autores, impossibilitaram a comparação de resultados. Os resultados antropométricos eram tidos como mais eficazes e objetivos na avaliação, desde que com o mesmo *endpoint* de avaliação, mas os antropométricos também falham porque não medem o formato do lábio nem as alterações mímicas com o paciente e sorrir ou a falar. Apenas um dos estudos avaliou, então, o sorriso, mas pela força labial e não pelo resultado estético (Moragas et al., 2015).

Ao contrário das revisões anteriores que tratavam inquéritos com escalas validadas e não validadas, em 2021 foram revistos unicamente estudos com escalas *de lip fullness* validadas: *Medicis Lip Fullness Scale* ou a *Allergan Lip Fullness Scale* num total de trinta e dois estudos, dos quais foi possível tratar estatisticamente dez (Czumbel et al., 2021).

## 8. Melhoraram os resultados ou a avaliação dos mesmos?

Ambos, visto que nas revisões sistemáticas, desde 2021, a utilização de escalas não validadas é um fator de exclusão e procuram definir a longevidade do tratamento a um prazo superior a seis meses. Em 2013 a escala validada era usada em um de cada cinco estudos perfazendo o valor de satisfação de 70% após 6 meses (Cohen et al., 2013). Em 2019 as escalas de avaliação mais utilizadas são as fotonuméricas *Lip Fullness Scale* (LFS) das quais 3 foram usadas *Medicis LFS*, *Allergan LFS* e *Lip Fullness Grading Scale* e a satisfação do paciente dependia do tempo de acompanhamento do paciente visto que os resultados variavam entre 71% e 93.2% a 6 meses, mas a 12 meses variavam entre 48.3% e 60% (Stojanovič & Majdič, 2019).

Em 2021 foram apenas incluídos estudos que utilizaram escalas validadas, a *Medicis Lip Fullness Scale* e a *Allergan Lip Fullness Scale* e mantêm-se os níveis de eficácia de 2019 (Czumbel et al., 2021).

## 9. É preferível a avaliação ao vivo ou a análise fotográfica?

A avaliação presencial é mais precisa que as análises fotográficas das imagens tridimensionais porque as fotos podem alterar sombras e rímulas e como tal alterar o resultado (Raspaldo et al., 2015). Apesar de apresentar níveis de concordância em média menores que a análise fotográfica, a avaliação presencial continua a ser considerada o método de avaliação, que mais se aproxima à realidade clínica (Trevidic et al., 2022).

Para avaliação fotográfica ou história clínica, o registo fotográfico é fundamental, com o devido acautelamento de inconsistências pré e pós intervenção

que podem deturpar a avaliação e, assim, a satisfação com o resultado. As fotografias 2D do antes e depois devem ser captadas nas mesmas condições, com especial importância na manutenção do ângulo de luz, entre os 0 e os 30 graus (Hernandez et al., 2021).

## **10. O que influencia a longevidade do preenchimento?**

Desde 2013 que é conhecida a relação direta entre a quantidade de AH injetado e a duração da satisfação com os resultados, mas, apesar da durabilidade ser influenciada pela quantidade de produto injetado, esta tem um impacto económico associado visto que uma maior quantidade representa também um maior custo. Além da quantidade também o tipo de *filler* e a forma de aplicação, influenciam a longevidade. A densidade mais elevada bem como o efeito de subcissão da agulha parecem aumentar a duração do filler (Cohen et al., 2013).

Os estudos revistos apresentam, em média, uma a duas sessões de *follow-up* para retoques e a quantidade média de *filler* utilizada nos estudos é de 0.5 a 1,5 ml por lábio (Moragas et al., 2015). Mesmo com um preenchimento completo, são os *touch ups* ou retoques de pequeno volume que demonstram resultados duradouros e satisfatórios (Bukhari et al., 2018).

Em 2019 o efeito, a longo prazo, da durabilidade e também de efeitos adversos, continua por aferir. O que é certo é que a partir dos seis meses a eficácia relatada desce consideravelmente passando dos 71% a 93.2% de satisfação a 6 meses para 48.3% e 60% a 12 meses reforçando a necessidade de retoques (Stojanovič & Majdič, 2019).

Atualmente, preparações grosseiras podem ainda ser modificadas quimicamente para criar cadeias cruzadas, *cross links*, aumentando assim o tempo de vida do AH injetado, mas a longevidade consequente ainda não foi estatisticamente investigada. Com uma diferença de apenas 2% de satisfação entre o lábio superior e inferior

(Czumbel et al., 2021), fica também por confirmar a relação entre a mímica e a taxa de absorção do AH.

## **11. O Fototipo Fitzpatrick influencia os resultados?**

Em 2013, não foi encontrada relação direta entre o tipo Fitzpatrick e a eficiência ou a frequência de efeitos adversos (Cohen et al., 2013), sendo esta ausência de relação contrariada em 2019 quando, em quatro dos estudos (Eccleston & Murphy, 2012; Fagien et al., 2013; Geronemus et al., 2017; Smith et al., 2015), em que foi tida em conta a classificação de fototipo Fitzpatrick, foi evidenciada uma menor incidência de efeitos adversos entre os tipos de pele IV/V/VI (Stojanovič & Majdič, 2019).

Ainda que em menor quantidade, os principais efeitos adversos nos fotótipos Fitzpatrick V-VI são a hiper e hipopigmentação e a deposição de hemosiderina por hematoma, mais frequentes nas técnicas de injeção múltipla (13%) e mais demoradas do que nas técnicas de punctura linear (2%) ou *linear threading technique* (Quiñonez et al., 2022). Desta forma, ainda que o fototipo Fitzpatrick não pareça influenciar a eficiência do tratamento, parece influenciar a frequência e tipo de efeitos adversos pelo que é pertinente incluir a sua determinação nos inquéritos de satisfação.

## **12. Há considerações estéticas a respeitar?**

Sim, como seria de esperar de um procedimento acima de tudo estético. A primeira revisão, em 2015, a demonstrar preocupações estéticas refere que demasiado volume é mau, se tapar incisivos ao falar ou rir, se afetar o movimento dos lábios, se apresentar nódulos evidentes ou se desaparecerem as rugosidades do vermelhão. O volume só é bonito se associado à forma, ainda que ainda não estivessem estabelecidas as formas mais atrativas (Moragas et al., 2015).

Além da comum preocupação pela beleza do vermelhão do lábio ou lábio vermelho, temos que ter em consideração o lábio branco, i.e., de incluir o filtro no tratamento. Ao injetarmos também as colunas do filtro reduzimos o efeito de

alongamento e redefinimos a estrutura do filtro criando a harmonia fundamental para o resultado estético final (Sito et al., 2019).

Ao selecionar e aplicar o preenchimento com AH é fundamental ter em consideração não apenas a anatomia facial e envelhecimento natural, mas os ideais de beleza e preferências culturais e étnicas de cada um. Existem diferenças fisiológicas, consoante a etnia, que devem ser equilibradas com os objetivos tanto do paciente como do injetor (Quiñonez et al., 2022).

### **13. A naturalidade importa?**

Apesar de subjetiva, a naturalidade é um aspeto importante a ter em consideração na avaliação e pesquisado nos estudos com crescente frequência. O primeiro a referi-lo (Moragas et al., 2015), fê-lo com referência à suavidade, ainda que esta, tal como a mobilidade do lábio tivesse até então sido avaliada em apenas um estudo (Trussler et al., 2008).

Pascalí et al. revê um estudo de Dormston et al. de 2014 que avalia a naturalidade com ou sem retoques e outro estudo de Fischer et al. de 2016 no qual é avaliada a naturalidade e uniformidade do resultado, incluindo a distribuição, fluidez, manipulação e maleabilidade com uma taxa de 95% de bom ou muito bom.

A naturalidade também depende do conhecimento da anatomia e daí a importância de respeitar a curvatura natural do lábio. Esta é determinada pelos tubérculos do lábio superior, 1 mesial e 2 laterais e do lábio inferior com 2 tubérculos mesiais (Sito et al., 2019). Apesar da crescente preocupação pela naturalidade, a

subjetividade que lhe é característica dificulta a sua quantificação, pelo que possivelmente será mais fácil aferir e evitar os aspetos que a afetam, como a alteração da mobilidade, anatomia e exposição dentária naturais.

#### **14. A mobilidade importa?**

Sim, visto que a alteração da mobilidade do lábio impacta negativamente o resultado estético e deve ser tida em conta no momento da avaliação de resultados. Os resultados devem ser avaliados enquanto o paciente fala e sorri e Moraguas et al referiam, em 2015, que ainda não era avaliada a alteração do formato dos lábios, em mímica, provocados pelo preenchimento.

Para além da influência na beleza dos lábios ao sorrir e falar, seria pertinente perceber o impacto da mobilidade na longevidade do tratamento com vista a melhorar os resultados de satisfação.

#### **15. Outros parâmetros a avaliar?**

Para além do aumento do volume e da naturalidade do resultado foi também avaliado num dos estudos revistos, como segundo *endpoint*, o estado geral do paciente bem como a experiência do clínico (Pascali et al., 2018). Além dos aspetos estéticos e anatómicos deve contabilizar-se a experiência do clínico e a sua relação com a eficácia do tratamento. Devemos também procurar a relação entre a eficácia do tratamento e o impacto na autoestima do doente, relevante para o estado geral da saúde física e mental.

## **16. Padronizar ou não?**

A importância da definição de forma correta ou estética já era referida (Moragas et al., 2015) mas a sua definição chega em 2019 no estudo de Sito et al., que se concentra não apenas na forma ideal dos vermelhões, mas na proporcionalidade destes com o filtro.

Mas será a padronização proposta por Sito et al. o caminho correto? Ou as linhas estéticas devem ser apenas orientadoras, a respeitar e adaptar, como no caso das diferentes etnias? Encontram-se já compiladas as diferenças anatômicas por etnia: caucasianas europeias com lábios finos, negras de origem africana com lábios cheios e proeminentes, e leste asiáticas com lábios mais protuberantes (Quiñonez et al., 2022; Vashi et al., 2016).

Quando a falta de experiência do aplicador for uma determinante no sucesso do tratamento, as *guidelines* do tipo étnico labial (Sito et al., 2019), podem revelar-se uma mais-valia, mas devemos procurar atingir a experiência teórica e prática necessária para proporcionar o máximo resultado estético dentro da individualidade de cada paciente.

## **17. A dor influencia os resultados?**

A dor, e como evitá-la, é um tópico de interesse desde a primeira revisão sistemática, sendo então referida a utilização de lidocaína em creme (Cohen et al., 2013; Moragas et al., 2015), aplicado antes da injeção, mas com uma percentagem baixa de efeito analgésico (Jacovella et al., 2006)

Desde então, a qualidade dos AH tem melhorado ao ponto de incluir na sua formulação lidocaína (AHL), possibilitando uma injeção mais confortável. A adição de 0.3% de lidocaína e a sua ação analgésica, aumenta o *patient compliance* de 21% para 92% e, ainda que não altere a sua longevidade ou resultados, a maioria dos pacientes preferiu o conforto do AHL ao AH (Bukhari et al., 2018).

Uma vez que a satisfação relativa ao preenchimento com AH depende de sucessivos retoques, é determinante definir o grau de dor associado, portanto a facilidade com que o paciente admite repetições do preenchimento. Desde o creme com lidocaína, às apresentações que incluem lidocaína devemos procurar um procedimento indolor ou no mínimo confortável.

### **18. A injeção de AH hidrata ou não os lábios?**

A hidratação labial como consequência da injeção de ácido hialurônico não é consensual. A injeção de AH foi associada a lábios secos (Moragas et al., 2015), ainda que alguns estudos afirmem que a injeção de AH promove a hidratação da pele via efeito antioxidante, regenerativo celular e aumento da produção do colagénio (Bukhari et al., 2018).

Atualmente, ainda está por apurar a eficácia da hidratação labial após injeção de AH (Czumbel et al., 2021). Seria de supor que o aumento de volume e consequente exposição de mucosa húmida do lábio secasse os lábios ao invés de os hidratar. Portanto será o efeito direto do ácido hialurônico ou o reforço consciente da hidratação dos lábios, associado a um aumento da autoestima e maior atenção para com *batons*, que levam à sensação de maior hidratação.

## **19. O preenchimento labial deve ser definitivo ou temporário?**

Um tratamento temporário tem a desvantagem da necessidade de retoques, mas a vantagem da reversibilidade. Em 2013 a reversibilidade com a hialuronidase era já considerada uma das grandes vantagens (Cohen et al., 2013).

Visto que o envelhecimento dos lábios e alongamento do filtro são um processo natural com intervalos expectáveis (Sito et al., 2019), podemos atrasá-lo, mas evitá-lo por completo levará a resultados gerais artificiais. Então, um preenchimento definitivo, a longo prazo, trará desarmonia facial.

Em teoria, um produto de longa duração seria preferível para o preenchimento labial, mas apenas se demonstrasse características mecânicas, reológicas e biológicas ideais. No entanto, não existindo ainda o preenchimento ideal e não podendo garantir resultados perfeitos, é preferível que este dure 6 ou 12 meses ou seja possível a sua correção (Moragas et al., 2015).

A aplicação da hialuronidase para reverter procedimentos e efeitos adversos é uma das principais vantagens no perfil de segurança do AH (Cohen et al., 2013; Molena et al., 2021; Salwowska et al., 2016).

## **20. É apenas cosmético ou corrige assimetrias e defeitos?**

Também nos pacientes com malformações, congênitas ou adquiridas, o AH demonstrou grandes capacidades de preenchimento (Bukhari et al., 2018) e eficácia ao preencher cicatrizes nos lábios decorrentes de cirurgia de correção do lábio leporino, bem como, no tratamento de assimetrias faciais e a melhorar a qualidade de vida dos

pacientes intervencionados (Molena et al., 2021).

Moragas et al., inclusive sugere, referindo a Stolic *et al* e Franchi *et al.*, além de aumentar o volume, melhorar a elasticidade e flexibilidade da pele na zona da cicatriz em duas sessões, a primeira sessão através dissecção da cicatriz com a agulha para suavizar os tecidos e a segunda sessão para aumentar o volume com a injeção de AH. Nestes casos de defeitos, 0,5 ml de AH, é eficaz na correção de assimetrias labiais até 4 meses (Molena et al., 2021).

O aumento de estudos e revisões referentes ao tratamento eficaz de defeitos com preenchimento de AH reforça a importância do mesmo como ferramenta complementar e alternativa aos procedimentos cirúrgicos.

## **21. Aumentaram os efeitos adversos?**

Não, em 2015 o ácido hialurônico tinha uma alta taxa de edema de 61.5% e 34.5% de taxa de eritema, valores explicados pela medição imediatamente a seguir ao procedimento (Moragas et al., 2015).

Em 2018 o preenchimento labial com AH é, geralmente, considerado seguro e o risco de efeitos adversos graves é muito baixo, enquanto os efeitos adversos mais frequentes, que são, hematoma, dor, rubor, inchaço e durão, resolvem-se espontaneamente entre 1 e 7 dias (Pascali et al., 2018).

Atualmente, a maioria dos efeitos adversos são ligeiros ou moderados, mas a falta de longevidade de *follow up* impossibilita a avaliação de reações tardias e os efeitos adversos severos são raros (Czumbel et al., 2021).

O acompanhamento e avaliação dos pacientes a mais de 12 meses será importante para a determinação da eficácia do preenchimento com AH a longo prazo, incluindo retoques e dos efeitos adversos decorrentes.

## **22. Como gerir erros e efeitos adversos?**

A melhor forma gerir os erros e efeitos adversos é evitá-los, e para tal é fundamental um profundo conhecimento da anatomia do local a injetar (Cohen et al., 2013; Cotofana et al., 2020). A frequência de efeitos adversos está também relacionada com o número e volume de injeções de AH, a composição do produto bem como questões individuais como o sistema imunitário do paciente e a experiência do clínico (Stojanovič & Majdič, 2019).

A colocação de qualquer produto dentro dos lábios requer competências e experiência e ainda que a injeção esteja limitada à pequena espessura dos lábios, estes possuem vários planos tecidulares e são altamente vascularizados (Cotofana et al., 2020). O seu conhecimento determinará a redução de efeitos adversos e o sucesso estético do tratamento. Atualmente Czumbel et al. relembra a importância dos testes de sensibilidade prévios à injeção para prevenir certos tipos de granulomas tais como os de reação tardia e associa impurezas no AH a potenciais efeitos adversos de origem imunológica.

Perante erros ou efeitos adversos é recomendada a aplicação de hialuronidase por injeção de taxa lenta (0.3 ml/min) (Cohen et al., 2013; Salwowska et al., 2016), mas, ainda que uma das grandes vantagens do AH seja a sua reversibilidade através da hialuronidase, o ideal para o paciente e injetor será evitar erros e efeitos adversos, através de uma correta anamnese e testes de sensibilidade prévios, formação extensa tanto prática como teórica relativa à anatomia do local a injetar e às propriedades reológicas dos diferentes materiais. Mais vale prevenir que remediar.

### 23. Qual o viés mais comum nos estudos revistos?

Uma limitação comum e importante é a falta de avaliação do formato labial, determinante para a avaliação estética, bem como o *reporting bias* em que os pacientes

exageram a satisfação perante o dinheiro e tempo investidos e os cirurgiões também não reportam resultados medíocres (Moragas et al., 2015). Estes, tal como os restantes profissionais de saúde, reportam resultados de satisfação superiores aos leigos, em vários tratamentos (Molena et al., 2021).

O viés mais comum é a pequena dimensão de amostra estudada reportada por várias revisões sistemáticas (Cohen et al., 2013; Pascali et al., 2018; Stojanovič & Majdič, 2019).

Curiosamente uma importante limitação aos estudos de eficácia é que o volume de AH que é aplicado nos estudos é maior que o da prática clínica quotidiana, aumentando a longevidade da satisfação a um ano para 60%, quando, empiricamente, esse valor está nos seis meses (Stojanovič & Majdič, 2019).

Atualmente um viés que leva à exclusão de vários estudos é a falta de informação relativa à eficácia, ou, o uso de escalas de eficácia incomparáveis, que leva a uma avaliação de viés media dos estudos de  $5.5 \pm 1.3$  estrelas na escala de sete pontos modificada (Czumbel et al., 2021).

Não tão comum, mas importante, é a limitação relatada em 2015, de origem muitas vezes comercial, o *Media Bias*, em que um produto é de forma infundada denegrido em detrimento de outro como foi o caso do silicone labial, entretanto retirado do mercado, que veio a demonstrar uma frequência de granulomas de 3% a 4%, abaixo dos 10% a 20% da hidroxiapatite de cálcio (CaAH) que ainda hoje é comercializada. Bem como o patrocínio de alguns estudos, pelos fabricantes dos produtos utilizados nos mesmos, com hipotética manipulação de dados (Moragaset al., 2015).

A diminuição de viés passa pela melhoria do processo de avaliação para que este inclua informação sobre o volume aplicado, formato labial utilizando escalas comparáveis, amostras maiores, observação independente e declarações de *Full disclosure* de patrocínios.

#### **24.O preenchimento labial com AH é eficaz?**

Sim, desde 2013, foi demonstrada a eficácia da injeção com AH no tratamento dos lábios, com base em treze estudos. Os resultados com gel de pequenas e grandes partículas (SGP e LGP-HA) pareciam confiáveis e previsíveis independentemente da área anatômica de aplicação e do fototipo Fitzpatrick, com pelo menos um valor de satisfação como *endpoint* (Cohen et al., 2013).

Com uma alta taxa de satisfação do paciente, efeitos prolongados e poucas complicações ou efeitos secundários, concluiu-se que o preenchimento com AH é confiável e previsível para o tratamento dos lábios e região perioral (Salwowska et al., 2016), aliás, o AH é o preenchimento mais confiável e previsível para o rejuvenescimento perioral (Pascali et al., 2018).

Em 2019 o ácido hialurónico revelou-se eficaz e seguro em todos os estudos incluídos. O *endpoint* de avaliação de eficácia continuava a ser de aumento do volume labial de pelo menos um ponto e apresentou sempre uma diferença estatisticamente significativa entre tratados e não tratados ( $P < 0.001$ ) (Stojanovič & Majdič, 2019).

Actualmente, Czumbel et al, mantendo um ponto de *endpoint* de avaliação de eficácia satisfação na escala *Medicis* ou *Allergan* relata, em 2021: 91% de satisfação a 2 meses, 71% de satisfação a 6 meses e a 12 meses, 46% de satisfação mesmo após um ano de injeção única. Mas é de salientar que apenas 12,5% dos estudos revistos fizeram avaliação a um ano e nenhum em período de *follow up* maior (Czumbel et al.,

2021). Logo a injeção de AH é eficaz no aumento do volume labial até seis meses na maioria dos pacientes tratados e aproximadamente metade destes pacientes tratados com sucesso mantiveram um aumento de volume significativo após doze meses. O importante decréscimo de satisfação de 48% ao fim de um ano de injeção pode dever-se à natural biodegradação do produto (Salwowska et al., 2016).

Para avaliação de resultados não apenas de satisfação, mas também do efeito dos retoques e dos efeitos adversos tardios, é fundamental aumentar o prazo de *follow up* para um mínimo de três anos com e sem retoques.

## **25.Melhoraram os Níveis de evidencia?**

Ao estudarmos as revisões dos últimos vinte anos constatamos que os níveis de evidência mantêm-se baixos.

Já em 2013, Cohen et al, refere que os graus de evidência baixos se devem às amostras reduzidas, ao reduzido *follow up* máximo de um ano, e à heterogeneidade dos parâmetros de avaliação revendo, então, apenas dois estudos no nível 1b de evidência e três estudos com nível 4 de evidência e sugerindo maior uniformidade nos métodos de avaliação e reporte (Cohen et al., 2013).

Desde a primeira RS, passados 8 anos, apenas foi possível sintetizar qualitativamente trinta e dois estudos e quantitativamente dez estudos num total de 1228 participantes (Czumbel et al., 2021).

Em 2019, apesar da maioria dos participantes nos estudos estarem satisfeitos, mantinha-se o enorme desafio de tratar estatisticamente métodos de avaliação da satisfação tão heterogêneos, e, num total de sete escalas, ainda eram utilizadas duas

escalas não validadas, a *Visual Analogue Scale* (NRS) e a *Global Aesthetic Improvement Scale* (GAIS) esta última, globalmente aceita (Stojanovič & Majdič, 2019).

Os estudos contêm uma alta variabilidade e poucos têm subgrupos idênticos impossibilitando a análise estatística, para além de incluírem desenhos de estudo de nível baixo, como os de coorte, o que somando, às razões anteriormente referidas, levam a que o sistema *Grade* classifique a evidência científica sobre a efetividade do AH no aumento do volume labial como *very low* (Czumbel et al., 2021).

Devemos contabilizar o volume injetado bem como o número de reaplicações, a

técnica de injeção, o número de cadeias combinadas no AH e o fototipo do paciente, tal como a prática do investigador e o método de avaliação, todos eles parâmetros a referir nas avaliações de eficácia, por influenciarem o resultado do aumento de volume labial. O tratamento estatístico e metanálise são difíceis porque as durações dos estudos são influenciadas pelo material aplicado, bem como pela técnica, local de aplicação, e procedimentos de *follow up*. Sendo que a durabilidade é uma variável difícil de calcular pretendemos com esta síntese sugerir formatos de avaliação validados, repetíveis e homogêneos que permitam aumentar o LOE.



## CONCLUSÃO

Em 2021 reviram-se seis vezes mais estudos do que em 2013, mas estes ainda são insuficientes e mantêm um nível de evidência baixo com a presença de tratamento estatístico em apenas um terço dos estudos. A população estudada tem aumentado em paralelo com a disseminação do tratamento, cada vez mais jovem e a incluir cada vez mais homens, levando à necessidade de inclusão de parâmetros anatômicos labiais masculinos.

No último ano as apresentações de AH aprovadas pela FDA aumentaram 46%, passando de treze a dezanove apresentações. O aumento de apresentações de AH aprovadas beneficia pacientes e injetores, aumentando o leque de possibilidades de tratamento e a sua durabilidade. Mediante o conhecimento das propriedades reológicas específicas de cada apresentação de AH, podem aumentar-se as aplicações clínicas, eficácia, volume de AH injetado e diminuir os efeitos adversos consequentes.

O aumento do número de injeções com AH deve acompanhar-se pelo aumento do conhecimento dos critérios estéticos: deve ser tido em consideração tanto o lábio vermelho quanto o lábio branco, respeitar a forma acima do volume e o respeito das especificidades étnicas ou culturais para o qual podemos utilizar diretrizes do tipo étnico labial.

Também deve procurar-se a naturalidade, que depende da preservação das referências anatômicas como a curvatura natural do lábio e da mobilidade ao sorrir e falar. A alteração da mobilidade do lábio impacta negativamente o resultado estético pelo que a avaliação da eficácia deve ser feita a sorrir e a falar e, como a mobilidade influencia a taxa de absorção seria pertinente aferir a sua relação com a longevidade com vista a melhorar os resultados de satisfação.

Além dos aspetos estéticos e anatômicos é importante percebermos a relação entre a eficácia e a experiência do clínico tal como o impacto na autoestima do paciente, relevante para o seu estado geral de saúde física e mental. Apesar de não influenciar a eficácia, o fototipo Fitzpatrick parece influenciar a frequência e tipo de efeitos adversos pelo que é pertinente incluir a sua determinação nos inquéritos de satisfação.

Ainda que a longevidade do tratamento seja proporcional à quantidade de AH injetado, e aos sucessivos retoques, também o são os custos e as reações adversas pelo que o conhecimento das propriedades reológicas do AH tal como os conhecimentos anatómicos são a forma mais proficiente de aumentar a durabilidade. Apesar de se observar uma diminuição nos efeitos adversos, ligeiros na maioria, faltam nos estudos acompanhamentos mais longos para avaliar reações tardias

Como a eficácia depende da necessidade de sucessivos retoques, é determinante gerir a dor do procedimento, com técnicas anestésicas que incluem as apresentações de AH com adição de lidocaína, o bloqueio troncular, infra orbital ou mentoniano e anestésias intraorais submucosas. Estas podem ser combinadas com a distração manual por vibração.

A temporalidade do tratamento deve ser equacionada como uma vantagem, porque permite algum envelhecimento natural e porque não é possível garantir resultados perfeitos, assim é preferível que este dure seis ou doze meses e seja possível a sua correção com a hialuronidase. Ainda não é o tratamento ideal, mas é eficaz a corrigir assimetrias, defeitos e cicatrizes.

Apesar da reversibilidade, erros e efeitos adversos podem ser evitados através de uma correta anamnese e testes de sensibilidade prévios, formação extensa prática e teórica relativa à anatomia do local a injetar e às propriedades reológicas dos diferentes materiais.

Desde a primeira revisão sistemática, em 2013, que está demonstrada a eficácia da injeção com AH no aumento do volume dos lábios, atualmente de 91% a dois meses, 76% a seis meses e 52% após um ano. A par dos resultados melhorou também a avaliação dos mesmos com a obrigatoriedade de escalas validadas. Deveria também aumentar o tempo de avaliação da satisfação para 3 anos, efeito dos retoques e dos efeitos adversos tardios. Observa-se uma crescente preocupação pela inclusão de um maior número de critérios estéticos que incluam altura do filtro, altura do vermelhão superior, rácio entre altura do filtro e do vermelhão superior e “golden ratio” entre altura do vermelhão superior e inferior (*Phi*). O método de medição de resultados melhorou, mas o processamento estatístico continua, à presente data, uma tarefa difícil devido à heterogeneidade de escalas e critérios de avaliação.

A avaliação presencial, outrora melhor, poderá evoluir para o processamento de algoritmos fotográficos dependendo da uniformização da captação de imagens. Desde que devidamente calibrada, a análise fotográfica poderá substituir o observador independente na avaliação presencial com uma taxa de erro substancialmente menor. A diminuição de viés também passará pela inclusão de informação sobre o volume aplicado, formato labial utilizando escalas comparáveis, amostras maiores, observação independente e declarações de *full disclosure* de patrocínios.

Para melhorar o tratamento estatístico e aumentar o nível de evidência dos últimos 10 anos sugerimos, para os futuros estudos, aumentar para 3 anos o acompanhamento e incluir os parâmetros que influenciam a eficácia e durabilidade do tratamento e os efeitos adversos. Sugerimos também a utilização de métodos de avaliação validados, repetíveis e homogêneos para tratamento estatístico.

- AH aplicado (nº de *cross links*, com ou sem lidocaína)
- Local de aplicação
- Técnica de aplicação
- Volume injetado
- Número de reaplicações
- Fototipo Fitzpatrick
- Tempo de prática do injetor
- Escala validada de avaliação
- Aumento de amostra

- Fotografia 2D ou 3D calibrada
- Observador independente ou algoritmo fotográfico
- Avaliação labial LCS: estática e em mímica (a sorrir e a falar) consoante género
  - Volume superior e inferior
  - Resultado filtro-labial (PLS)
  - Exposição dentaria (%)
- Rigidez ou limitação de movimento labial (%)
- Impacto na autoestima

## BIBLIOGRAFIA

- Beer, K., Glogau, R. G., Dover, J. S., Shamban, A., Handiwala, L., Olin, J. T., & Bulley, B. (2015). A randomized, evaluator-blinded, controlled study of effectiveness and safety of small particle hyaluronic acid plus lidocaine for lip augmentation and perioral rhytides. *Dermatologic Surgery : Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*, 41 Suppl 1, S127-36. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000199>
- Bosniak, S., Cantisano-Zilkha, M., & Glavas, I. P. (2004). Nonanimal stabilized hyaluronic acid for lip augmentation and facial rhytid ablation. *Archives of Facial Plastic Surgery*, 6(6), 379–383. <https://doi.org/10.1001/ARCHFACI.6.6.379/ASSET/IMAGES/LARGE/QOA40005F5.JPEG>
- Bukhari, S. N. A., Roswandi, N. L., Waqas, M., Habib, H., Hussain, F., Khan, S., Sohail, M., Ramli, N. A., Thu, H. E., & Hussain, Z. (2018). Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. In *International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 120, pp. 1682–1695). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188>
- Cavallini, M., Gazzola, R., Metalla, M., & Vaienti, L. (2013). The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. *Aesthetic Surgery Journal*, 33(8), 1167–1174. <https://doi.org/10.1177/1090820X13511970>
- Chan, M. Y. S., Mehta, S. B., & Banerji, S. (2017). An evaluation of the influence of teeth and the labial soft tissues on the perceived aesthetics of a smile. In *British Dental Journal* (Vol. 223, Issue 4, pp. 272–278). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.713>
- Chen, L. H., Xue, J. F., Zheng, Z. Y., Shuhaidi, M., Thu, H. E., & Hussain, Z. (2018). Hyaluronic acid, an efficient biomacromolecule for treatment of inflammatory skin and joint diseases: A review of recent developments and critical appraisal of preclinical and clinical investigations. *International Journal of Biological*

*Macromolecules*, 116, 572–584. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2018.05.068>

Cohen, J. L., Dayan, S. H., Brandt, F. S., Nelson, D. B., Axford-Gatley, R. A., Theisen, M. J., & Narins, R. S. (2013). Systematic review of clinical trials of small- and large-gel-particle hyaluronic acid injectable fillers for aesthetic soft tissue augmentation. In *Dermatologic Surgery* (Vol. 39, Issue 2, pp. 205–231). <https://doi.org/10.1111/dsu.12036>

Cotofana, S., Alfertshofer, M., Schenck, T. L., Bertucci, V., Beleznyay, K., Ascher, B., Lachmann, N., Green, J. B., Swift, A., & Frank, K. (2020). *Anatomy of the Superior*

*and Inferior Labial Arteries Revised: An Ultrasound Investigation and Implication for Lip Volumization*. <https://doi.org/10.1093/asj/sjaa137/5848461>

Czumbel, L. M., Farkasdi, S., Gede, N., Mikó, A., Csupor, D., Lukács, A., Gaál, V., Kiss, S., Hegyi, P., & Varga, G. (2021). Hyaluronic Acid Is an Effective Dermal Filler for Lip Augmentation: A Meta-Analysis. In *Frontiers in Surgery* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.681028>

Dayan, S., Bruce, S., Kilmer, S., Dover, J. S., Downie, J. B., Taylor, S. C., Skorupa, A., & Murphy, D. K. (2015). Safety and Effectiveness of the Hyaluronic Acid Filler, HYC-24L, for Lip and Perioral Augmentation. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*, 41 Suppl 1, S293–S301. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000540>

*Dermal Filler Market Share 2022-2028 | Growth Projections Report*. (n.d.). Retrieved May 4, 2022, from <https://www.gminsights.com/industry-analysis/dermal-filler-market>

*Dermal Fillers (Soft Tissue Fillers) | FDA*. (n.d.). Retrieved May 4, 2022, from <https://www.fda.gov/medical-devices/aesthetic-cosmetic-devices/dermal-fillers-soft-tissue-fillers>

- Downie, J., Mao, Z., Rachel Lo, T. W., Barry, S., Bock, M., Siebert, J. P., Bowman, A., & Ayoub, A. (2009a). A double-blind, clinical evaluation of facial augmentation treatments: a comparison of PRI 1, PRI 2, Zyplast® and Perlane®. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 62(12), 1636–1643. <https://doi.org/10.1016/J.BJPS.2008.06.056>
- Downie, J., Mao, Z., Rachel Lo, T. W., Barry, S., Bock, M., Siebert, J. P., Bowman, A., & Ayoub, A. (2009b). 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: JPRAS*, 62(12), 1636–1643. <https://doi.org/10.1016/J.BJPS.2008.06.056>
- EUR-Lex - 32017R0745 - EN - EUR-Lex*. (n.d.). Retrieved May 4, 2022, from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>
- Fallahi, H. R., keyhan, S. O., Zandian, D., & Sabzian, R. (2020). A mini review on the common methods of pain reduction before filler and botulinum toxin injection. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(3), 566–569. <https://doi.org/10.1111/JOCD.13138>
- Farkas, L. G., & Deutsch, C. K. (1996). Anthropometric determination of craniofacial morphology. *American Journal of Medical Genetics*, 65(1), 1–4. <https://doi.org/10.1002/AJMG.1320650102>
- Gall, Y. (2010). Hyaluronic acid: Structure, metabolism and implication in cicatrisation. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*, 137(SUPPL. 1). [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70007-7](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70007-7)
- Ghannam, S., Sattler, S., Frank, K., Freytag, D. L., Webb, K. L., Devineni, A., & Cotofana, S. (2019). Treating the Lips and Its Anatomical Correlate in Respect to Vascular Compromise. *Facial Plastic Surgery*, 35(2), 193–203. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683856>
- Guney, K., Sezgin, B., & Yavuzer, R. (2017). The Efficacy of Vibration Anesthesia on Reducing Pain Levels During Lip Augmentation: Worth the Buzz? *Aesthetic Surgery Journal*, 37(9), 1044–1048. <https://doi.org/10.1093/ASJ/SJX073>

- Hashim, P. W., Nia, J. K., Taliercio, M., & Goldenberg, G. (2017). COSMETIC DERMATOLOGY Local Anesthetics in Cosmetic Dermatology. *CUTIS.COM*, 99, 393.
- Hernandez, C. A., Espinal, J. M., Zapata, D. U., Coimbra, D., Alfertshofer, M., Frank, K., Green, J. B., Davidovic, K., Gavril, D. L., & Cotofana, S. (2021). The Influence of Different Light Angles During Standardized Patient Photographic Assessment on the Aesthetic Perception of the Face. *Aesthetic Plastic Surgery*, 45(6), 2751–2759. <https://doi.org/10.1007/S00266-021-02314-3>
- Hoefflin S. M. (n.d.). *Hoefflin SM. The definition of facial beauty. In- Panfilov DE, ed. Aesthetic Surgery of the Facial Mosaic. Berlin, Heidelberg- Springer; 2006-43-51.*
- Hussain, Z., Thu, H. E., Katas, H., & Bukhari, S. N. A. (2017). Hyaluronic Acid-Based Biomaterials: A Versatile and Smart Approach to Tissue Regeneration and Treating Traumatic, Surgical, and Chronic Wounds. *Http://Dx.Doi.Org/10.1080/15583724.2017.1315433*, 57(4), 594–630. <https://doi.org/10.1080/15583724.2017.1315433>
- Iblher, N., Kloeppe, J., Penna, V., Bartholomae, J. P., & Stark, G. B. (2008). Changes in the aging upper lip--a photomorphometric and MRI-based study (on a quest to find the right rejuvenation approach). *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery : JPRAS*, 61(10), 1170–1176. <https://doi.org/10.1016/J.BJPS.2008.06.001>
- Jentsch, H., Pomowski, R., Kundt, G., & Göcke, R. (2003). Treatment of gingivitis with hyaluronan. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(2), 159–164. <https://doi.org/10.1034/J.1600-051X.2003.300203.X>
- Jung, H. (2020). Hyaluronidase: An overview of its properties, applications, and side effects. In *Archives of Plastic Surgery* (Vol. 47, Issue 4, pp. 297–300). Korean Society of Plastic and Reconstructive Surgeons. <https://doi.org/10.5999/aps.2020.00752>

- Kawada, C., Yoshida, T., Yoshida, H., Matsuoka, R., Sakamoto, W., Odanaka, W., Sato, T., Yamasaki, T., Kanemitsu, T., Masuda, Y., & Urushibata, O. (2014). Ingested hyaluronan moisturizes dry skin. In *Nutrition Journal* (Vol. 13, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-70>
- Klein, A. W. (2005). In Search of the Perfect Lip: 2005. *Dermatologic Surgery*, 31(11 Pt 2), 1599–1603. <https://doi.org/10.2310/6350.2005.31247>
- Knuutinen, A., Kokkonen, N., Risteli, J., Vähäkangas, K., Kallioinen, M., Salo, T., Sorsa, T., & Oikarinen, A. (2002). Smoking affects collagen synthesis and extracellular matrix turnover in human skin. *British Journal of Dermatology*, 146(4), 588–594. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2133.2002.04694.X>
- Lee, W., Oh, W., Oh, S. M., & Yang, E. J. (2020). Comparative Effectiveness of Different Interventions of Perivascular Hyaluronidase. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 145(4), 957–964. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006639>
- Luthra, A. (2015). Shaping Lips with Fillers. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 8(3), 139. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.167269>
- Martyn King, by, Convery, C., & Davies, E. (2018). This month's guideline: The Use of Hyaluronidase in Aesthetic Practice (v2.4). *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 11(6), E61. [/pmc/articles/PMC6011868/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35111868/)
- Meghan Piccinin, A. A., & Zito Affiliations, P. M. (2022). *Anatomy, Head and Neck, Lips*.
- Molena, K., Pinto, L. C., & Dalben, G. S. (2021). The use of hyaluronic acid in individuals with cleft lip and palate: Literature review. *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*, 8(2), 143. [https://doi.org/10.4103/jclpca.jclpca\\_2\\_21](https://doi.org/10.4103/jclpca.jclpca_2_21)
- Monnet-Corti, V., Antezack, A., & Pignoly, M. (2018). Comment parfaire l'esthétique du sourire : toujours en rose ! In *L'Orthodontie française* (Vol. 89, Issue 1, pp. 71–80). NLM (Medline). <https://doi.org/10.1051/orthodfr/2018004>
- Moragas, J. S. M., Reddy, R. R., Alfaro, F. H., & Mommaerts, M. Y. (2015). Systematic review of “filling” procedures for lip augmentation regarding types of material, outcomes and complications. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(6), 883–906. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.03.032>

- Naylor, E. C., Watson, R. E. B., & Sherratt, M. J. (2011). Molecular aspects of skin ageing. In *Maturitas* (Vol. 69, Issue 3, pp. 249–256). <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.04.011>
- Oe, M., Sakai, S., Yoshida, H., Okado, N., Kaneda, H., Masuda, Y., & Urushibata, O. (2017). Oral hyaluronan relieves wrinkles: A double-blinded, placebo-controlled study over a 12-week period. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 10, 267–273. <https://doi.org/10.2147/CCID.S14184>
- Pascali, M., Quarato, D., & Carinci, F. (2018). Filling procedures for lip and perioral rejuvenation: A systematic review. In *Rejuvenation Research* (Vol. 21, Issue 6, pp. 553–559). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/rej.2017.1941>
- Passia, N., Blatz, M., & Strub, J. R. (2011). Is the Smile Line a Valid Parameter for Esthetic Evaluation? A Systematic Literature Review. *THE EUROPEAN JOURNAL OF ESTHETIC DENTISTRY*, 6, 314–327.
- Perkins, S. W., & Sandel IV, H. D. (2007). Anatomic Considerations, Analysis, and the Aging Process of the Perioral Region. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 15(4), 403–407. <https://doi.org/10.1016/J.FSC.2007.08.006>
- Price, R. D., Berry, M. G., & Navsaria, H. A. (2007). Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery : JPRAS*, 60(10), 1110–1119. <https://doi.org/10.1016/J.BJPS.2007.03.005>
- Quiñonez, R. L., Agbai, O. N., Burgess, C. M., & Taylor, S. C. (2022). An update on cosmetic procedures in people of color. Part 2: Neuromodulators, soft tissue augmentation, chemexfoliating agents, and laser hair reduction. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 86(4), 729–739. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.07.080>
- Raphael, P., Harris, R., & Harris, S. W. (2013). Analysis and classification of the upper lip aesthetic unit. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 132(3), 543–551. <https://doi.org/10.1097/PRS.0B013E31829ACCB6>

- Raspaldo, H., Chantrey, J., Belhaouari, L., Saleh, R., & Murphy, D. K. (2015). Juvéderm volbella with lidocaine for lip and perioral enhancement: a prospective, randomized, controlled trial. *Plastic and Reconstructive Surgery. Global Open*, 3(3), e321. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000000266>
- Rohrich, R. J., Ghavami, A., & Crosby, M. A. (2007). The role of hyaluronic acid fillers (Restylane) in facial cosmetic surgery: review and technical considerations. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 120(6 Suppl). <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000248794.63898.0F>
- Rzany, B., Converset-Viethel, S., Hartmann, M., Larrouy, J. C., Ribé, N., Sito, G., & Noize-Pin, C. (2019). Efficacy and Safety of 3 New Resilient Hyaluronic Acid Fillers, Crosslinked With Decreased BDDE, for the Treatment of Dynamic Wrinkles: Results of an 18-Month, Randomized Controlled Trial Versus Already Available Comparators. *Dermatologic Surgery : Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*, 45(10), 1304–1314. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001971>
- Salwowska, N. M., Bebenek, K. A., Żądło, D. A., & Weisło-Dziadecka, D. L. (2016). Physicochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. In *Journal of Cosmetic Dermatology* (Vol. 15, Issue 4, pp. 520–526). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jocd.12237>
- Sarnoff, D. S., Facp, F., Gotkin, R. H., & Perelman, R. O. (2012). *Six Steps to the "Perfect" Lip*.
- Sforza, C., Laino, A., D'Alessio, R., Dellavia, C., Grandi, G., & Ferrario, V. F. (2007). Three-dimensional facial morphometry of attractive children and normal children in the deciduous and early mixed dentition. *Angle Orthodontist*, 77(6), 1025–1033. <https://doi.org/10.2319/100206-400.1>
- Sito, G., Consolini, L., & Trévidic, P. (2019). Proposed guide to lip treatment in caucasian women using objective and measurable parameters. *Aesthetic Surgery Journal*, 39(12), NP474–NP483. <https://doi.org/10.1093/asj/sjz026>

- Stojanovič, L., & Majdič, N. (2019). Effectiveness and safety of hyaluronic acid fillers used to enhance overall lip fullness: A systematic review of clinical studies. In *Journal of Cosmetic Dermatology* (Vol. 18, Issue 2, pp. 436–443). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jocd.12861>
- Sundaram, H., Rohrich, R. J., Liew, S., Sattler, G., Talarico, S., Trévidic, P., & Molliard, S. G. (2015). Cohesivity of Hyaluronic Acid Fillers: Development and Clinical Implications of a Novel Assay, Pilot Validation with a Five-Point Grading Scale, and Evaluation of Six U.S. Food and Drug Administration-Approved Fillers. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 136(4), 678–686. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001638>
- Sze, J. H., Brownlie, J. C., & Love, C. A. (2016). Biotechnological production of hyaluronic acid: a mini review. *3 Biotech*, 6(1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/S13205-016-0379-9>
- Toole, B. P. (2004). Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nature Reviews. Cancer*, 4(7), 528–539. <https://doi.org/10.1038/NRC139>
- Toth, E. K., Oliver, D. R., Hudson, J. M., & Kim, K. B. (2016). Relationships between soft tissues in a posed smile and vertical cephalometric skeletal measurements. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 150(2), 378–385. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2016.02.016>
- Trévidic, P., Carey, W., Benedetto, A. V., Joseph, J. H., Eaton, L., Antunes, S., & Maffert, P. (2022). Creation and validation of a photonumeric scale for assessment of lip fullness. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21(3), 949–955. <https://doi.org/10.1111/JOCD.14761>
- Vashi, N. A., de Castro Maymone, M. B., & Kundu, R. v. (2016). Aging Differences in Ethnic Skin. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 9(1), 31. [/pmc/articles/PMC4756870/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34756870/)
- Zankl, A., Eberle, L., Molinari, L., & Schinzel, A. (2002). Growth charts for nose length, nasal protrusion, and philtrum length from birth to 97 years. *American Journal of Medical Genetics*, 111(4), 388–391. <https://doi.org/10.1002/AJMG.10472>