UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

AMANDA PRISCILLA SOISTAK

CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS, MORFOLÓGICAS E MECÂNICAS DE DIFERENTES PREENCHEDORES LABIAIS À BASE DE ÁCIDO HIALURÔNICO

PONTA GROSSA
2026

AMANDA PRISCILLA SOISTAK

CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS, MORFOLÓGICAS E MECÂNICAS DE DIFERENTES PREENCHEDORES LABIAIS À BASE DE ÁCIDO HIALURÔNICO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto sensu em Odontologia da Universidade Estadual de Ponta Grossa como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Odontologia, área de concentração em Dentística Restauradora, linha de pesquisa em Propriedades Físico-Químicas e Biológicas de Materiais.

Orientadora: Profª. Drª. Giovana Mongruel Gomes

Coorientador: Profº. Drº. João Carlos Gomes

PONTA GROSSA
2026

Soistak, Amanda Priscilla
S683 Características reológicas, morfológicas e mecânicas de diferentes preenchedores labiais à base de ácido hialurônico / Amanda Priscilla Soistak. Ponta Grossa, 2026.
81 f.

Dissertação (Mestrado em Odontologia - Área de Concentração: Dentística Restauradora), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Profa. Dra. Giovana Mongruel Gomes.
Coorientador: Prof. Dr. João Carlos Gomes.

1. Ácido hialurônico. 2. Preenchedores dérmicos. 3. Lábios. I. Gomes, Giovana Mongruel. II. Gomes, João Carlos. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Dentística Restauradora. IV.T.

CDD: 617.695

Ficha catalográfica elaborada por Vera Lucia Braga da Silva- CRB9/1026

Amanda Priscilla Soistak

Características reológicas, morfológicas e mecânicas de diferentes preenchedores labiais à base de ácido hialurônico

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto sensu em Odontologia da Universidade Estadual de Ponta Grossa como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Odontologia, área de concentração em Dentística Restauradora, linha de pesquisa em Propriedades Físico-Químicas e Biológicas de Materiais.

gov.br Documento assinado digitalmente
GIOVANA MONGRUEL GOMES SCHMIDT
Data: 18/02/2026 18:54:38-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profª Drª Giovana Mongruel Gomes Schmidt
Universidade Estadual de Ponta Grossa

gov.br Documento assinado digitalmente
FABIO SEIGI MURAKAMI
Data: 19/02/2026 12:01:59-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profº Drº Fábio Seigi Murakami
Universidade Federal do Paraná

gov.br Documento assinado digitalmente
PAULO VITOR FARAGO
Data: 19/02/2026 11:11:31-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profº Drº Paulo Vitor Farago
Universidade Estadual de Ponta Grossa

Ponta Grossa, 12 de fevereiro de 2026

Dedico esse trabalho à minha família: meus pais, meu marido e meu irmão; por estarem sempre ao meu lado em cada etapa, com apoio e incentivo incondicional, sempre acreditando em mim. Sem vocês, nada disso seria possível!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por me guiar nos dias difíceis, renovar minhas forças quando o cansaço parecia maior que o sonho e por me conduzir com sabedoria e fé até a conclusão desta etapa. Nada disso teria sido possível sem Sua presença constante em cada momento dessa caminhada e de minha vida.

À minha família, meus pais, Virginia e Jorge e meu irmão André, deixo minha eterna gratidão. Obrigada pelo amor, pelo incentivo, pela paciência, pelas orações silenciosas e pelo apoio que nunca faltou, mesmo quando eu estive ausente ou cansada demais. Vocês foram a base essencial para que essa conquista se realizasse.

Ao meu marido Matheus, meu companheiro de vida, agradeço por caminhar ao meu lado com tanto amor, compreensão e incentivo. Obrigada por acreditar em mim em todos os momentos, por ter paciência, por estar presente nos momentos de dúvidas e dificuldades e por transformar os dias difíceis em dias mais leves.

A minha orientadora, Professora Giovana e ao meu coorientador, Professor João Carlos, agradeço pela confiança, pelo acolhimento desde a iniciação científica e pela orientação ao longo de todo o processo. Obrigada pelo conhecimento compartilhado, pelo incentivo e pelo carinho. A contribuição de vocês foi fundamental para o meu crescimento acadêmico, profissional e pessoal.

Ao Centro de Odontologia Digital (COD-UEPG), agradeço o acolhimento, por proporcionar um ambiente de aprendizado, crescimento e oportunidades, que tornaram possível a realização desta pesquisa.

Aos colegas de mestrado e de doutorado e àqueles que se tornaram amigos ao longo do caminho, agradeço pelas conversas, pelas trocas e pelo apoio nos momentos de incerteza. Em especial, agradeço ao Cleyson, Tobia e Veridiane, pela amizade e parceria diária, pela paciência nos momentos mais difíceis e por tornarem essa jornada mais leve e especial. Agradeço também à Camila Scremin, que sempre nos ajudou nesta nova linha de pesquisa, com oportunidades constantes de aprendizado nessa área tão especial para mim.

Aos meus amigos que se mantiveram desde a graduação e até desde o colégio, por mesmo sem a convivência diária, sempre estar presentes com incentivo e companheirismo durante toda essa etapa.

À Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), ao Programa de Pós-graduação em Odontologia (PPGO), aos laboratórios (C-Labmu) e aos técnicos que contribuíram para este trabalho, especialmente Vanessa e Milton, agradeço a disponibilidade, cuidado e auxílio fundamentais para que esta pesquisa se concretizasse.

À Secretaria da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior (SETI)/ Fundo Paraná, pelo apoio financeiro durante a realização deste projeto e o incentivo constante à pesquisa e à ciência, tão importantes em todas as áreas.

Ao Laboratório de Reometria (LabReo) da UTFPR, agradeço à Géssica e ao Patricky pela parceria, atenção, paciência e pelas contribuições tão importantes para a execução das análises reológicas.

Aos funcionários das clínicas e do PPGO, em especial à tia Joana e à tia Zilmara, meu obrigada pelo carinho e pelo apoio diário, que fizeram toda a diferença nessa caminhada.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, fizeram parte dessa trajetória, que torceram, apoiaram e acreditaram que este sonho seria possível. Cada contribuição, por menor que pareça, teve um significado importante. Muito obrigada!

DADOS CURRICULARES

Amanda Priscilla Soistak

Nascimento: 31/03/2000	Ponta Grossa/PR
Filiação	Jorge Soistak Alzenir Virginia Ferreira Soistak
2018-2022	Curso de Graduação em Odontologia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa- UEPG
2024 - 2026	Curso de Pós-graduação em Odontologia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG Nível de Mestrado em Odontologia Área de Concentração: Dentística Restauradora Ponta Grossa, PR – Brasil
2024-2025	Curso de Especialização em Radiologia Odontológica e Imaginologia. Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG Ponta Grossa, PR – Brasil
2025-2026	Curso de Especialização em Gerontologia. Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG Ponta Grossa, PR – Brasil
2025-2026	Curso de Especialização em Gestão de Saúde. Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG Ponta Grossa, PR – Brasil

RESUMO

SOISTAK, A.P. **Características reológicas, morfológicas e mecânicas de diferentes preenchedores labiais à base de ácido hialurônico.** [Dissertação- Mestrado em Odontologia- Área de concentração Dentística Restauradora- Universidade Estadual de Ponta Grossa, 2026].

O objetivo deste estudo foi caracterizar e avaliar diferentes marcas comerciais de preenchedores labiais à base de ácido hialurônico à fim de auxiliar a escolha clínica do profissional. Foram selecionadas quatro marcas comerciais: Belotero Balance®, Juvéderm Volbella®, Revanesse Kiss® e Restylane Kysse®; sendo utilizada três seringas de 1mL de cada preenchedor. Para análise em Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV), as amostras foram liofilizadas para avaliação quanto ao tamanho, distribuição e uniformidade da estrutura do gel. Para análise reológica, cada amostra foi testada em Reômetro DRH-2 de placas paralelas, sendo as propriedades do gel caracterizadas em regime permanente e oscilatório. A força de extrusão do gel foi avaliada em cada seringa com três diferentes calibres de agulha em Máquina de Ensaios Universais. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística apropriada. As imagens de MEV evidenciaram a morfologia das partículas de cada gel e suas diferenças de homogeneidade estrutural. Em Belotero Balance® observou-se maior homogeneidade. Juvéderm Volbella® exibiu partículas com aspecto mais cristalino. Revanesse Kiss® possuiu morfologia angular e porosidade evidente. Já Restylane Kysse® mostrou aglomerados densos comparado com os demais. As análises reológicas indicaram que todos os géis apresentaram comportamento não newtoniano, caracterizado pela redução da viscosidade com o aumento da taxa de cisalhamento, associado a um comportamento predominantemente elástico (G'>G'') em todos os preenchedores analisados, mostrando uma estrutura coesa e estabilidade sob deformação. Já em relação à força de extrusão observou-se que a força necessária aumentou com a redução do calibre da agulha, variando conforme o gel. Esses resultados indicam diferenças nas propriedades de fluxo e coesividade entre os géis, influenciando diretamente sua facilidade de injeção, força necessária de aplicação e capacidade de sustentação tecidual, reforçando a necessidade de conhecimento das propriedades viscoelásticas dos preenchedores de ácido hialurônico para a aplicação clínica e busca de um melhor resultado individualizado para cada paciente.

Palavras-chave: ácido hialurônico, preenchedores dérmicos, lábios

ABSTRACT

SOISTAK, A.P. **Rheological, morphological, and mechanical characteristics of different hyaluronic acid–based lip fillers.** [Dissertação- Mestrado em Odontologia- Área de concentração Dentística Restauradora- Universidade Estadual de Ponta Grossa, 2026].

The objective of this study was to characterize and evaluate different commercial brands of hyaluronic acid-based lip fillers in order to assist clinicians in product selection. Four commercial brands were selected: Belotero Balance®, Juvéderm Volbella®, Revanesse Kiss®, and Restylane Kysse®. Three 1 mL syringes of each filler were used. For Scanning Electron Microscopy (SEM) analysis, the samples were lyophilized to evaluate particle size, distribution, and uniformity of the gel. Rheological analysis was performed using a DRH-2 rheometer with parallel plate geometry, and the gel properties were characterized under steady-state and oscillatory regimes. The extrusion force of each gel was evaluated using three different needle gauges in a Universal Testing Machine. The obtained data were subjected to appropriate statistical analysis.SEM images revealed the morphology of the particles in each gel and differences in their structural homogeneity. Belotero Balance® exhibited greater homogeneity, while Juvéderm Volbella® showed particles with a more crystalline appearance. Revanesse Kiss® presented angular morphology with evident porosity, whereas Restylane Kysse® demonstrated dense agglomerates compared to the other fillers. Rheological analyses indicated that all gels exhibited non-Newtonian behavior, characterized by a decrease in viscosity with increasing shear rate, along with a predominantly elastic behavior (G’ > G’’) for all evaluated fillers, indicating cohesive structure and stability under deformation. Regarding extrusion force, the required force increased with decreasing needle gauge and varied according to the gel formulation. These results indicate differences in flow properties and cohesivity among the gels, directly influencing injection ease, the force required for application, and tissue support capacity. This reinforces the importance of understanding the viscoelastic properties of hyaluronic acid fillers for clinical application and for achieving improved, individualized outcomes for each patient.

Keywords: hyaluronic acid, dermal fillers, lips.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Descrição do preparo das amostras para MEV.....	42
Figura 2:	Descrição da realização da reologia.....	44
Figura 3:	Descrição do teste de força de extrusão.....	46
Figura 4:	Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura do gel Belotero Balance®.....	48
Figura 5:	Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura do gel Restylane Kysse®.....	49
Figura 6:	Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura do gel Juvéderm Volbella®.....	50
Figura 7:	Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura do gel Revanesse Kiss®.....	51

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Comportamento reológico do gel Belotero Balance® em função da frequência angular (rad/s) 54

Gráfico 2: Comportamento reológico do gel Restylane Kysse® em função da frequência angular (rad/s) 55

Gráfico 3: Comportamento reológico do gel Juvéderm Volbella® em função da frequência angular (rad/s) 55

Gráfico 4: Comportamento reológico do gel Revanesse Kiss® em função da frequência angular (rad/s) 56

Gráfico 5: Curva de viscosidade em função da taxa de cisalhamento para o gel Belotero Balance® 57

Gráfico 6: Curva de viscosidade em função da taxa de cisalhamento para o gel Restylane Kysse® 58

Gráfico 7: Curva de viscosidade em função da taxa de cisalhamento para o gel Juvéderm Volbella® 59

Gráfico 8: Curva de viscosidade em função da taxa de cisalhamento para o gel Revanesse Kiss®..... 60

Gráfico 9: Curvas de viscosidade em função da taxa de cisalhamento para todos os géis preenchedores de ácido hialurônico analisados..... 61

Gráfico 10: Força média de extrusão (N) 65

LISTA DE QUADRO

Quadro 1: Lista de produtos incluídos no estudo..... 40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Valores médios ± desvio padrão dos valores de G', G'' e tan δ (Hz) dos preenchedores labiais em diferentes frequências.....	53
Tabela 2:	Média ± Desvio-padrão dos valores de força de extrusão (N) dos preenchedores labiais.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AH: Ácido hialurônico

ASHC: Aumento superficial horizontal com a cânula

BB: Belotero Balance®

BDDE: 1,4-butanodiol diglicidil éter

CFO: Conselho Federal de Odontologia

CPM®: Cohesive Polydensified Matrix

FDA: Food and Drug Administration

G: Gauge

HAS: Hyaluronan Synthases

HOF: Harmonização Orofacial

Hz: Hertz

JV: Juvéderm Volbella®

kN: Quilonewton

MEV: Microscopia Eletrônica de Varredura

mg: Miligrama (s)

min: Minuto (s)

mL: Mililitro (s)

mm: Milímetro (s)

N: Newton

NASHA®: Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid

nm: Nanômetro (s)

OBT®: Optimal Balance Technology

ºC: Graus Celsius

Pa: Pascal

rad: Radiano

RtK: Restylane Kysse®

RvK: Revanesse Kiss®

s: Segundo (s)

LISTA DE SÍMBOLOS

%: Porcentagem

~: Aproximadamente

<: Menor que

=: Igual

>: Maior que

±: Mais ou menos

®: Marca registrada

G*: Módulo de cisalhamento

G’: Módulo de elasticidade ou de armazenamento

G”: Módulo viscoso ou de perda

n*: Viscosidade complexa

tan δ: Tangente delta/ ângulo de fase

α: Alfa

γ̇: Taxa de cisalhamento

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	17
2	**REVISÃO DE LITERATURA**	19
2.1	**Harmonização orofacial**	19
2.2	**Ácido hialurônico**	21
2.2.1	Histórico	21
2.2.2	Estrutura	22
2.2.3	Funções	23
2.3	**Preenchedores de ácido hialurônico**	24
2.3.1	Propriedades associadas aos géis de preenchedores de ácido hialurônico	25
2.3.2	Propriedades reológicas	28
2.3.3	Força de extrusão	32
2.4	**Preenchedores labiais**	32
2.4.1	Anatomia labial	32
2.4.2	Técnicas de injeção	34
2.4.3	Características dos géis	36
3	**PROPOSIÇÃO**	38
3.1	**Proposição geral**	38
3.2	**Proposições específicas**	38
4	**MATERIAL E MÉTODOS**	39
4.1	**Delineamento do estudo**	39
4.2	**Caracterização físico-química dos preenchedores**	41
4.2.1	Microscopia eletrônica de varredura	41
4.2.2	Reologia	43
4.2.3	Força de extrusão do gel	45
4.3	**Análise estatística**	47
5	**RESULTADOS**	48
5.1	**Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)**	48
5.1.1	Belotero Balance®	48
5.1.2	Restylane Kysse®	49
5.1.3	Juvéderm Volbella®	49

5.1.4 Revanesse Kiss®..... 50
5.2 **Reologia: Varredura de frequência**..... 52
5.3 **Reologia: Regime permanente**..... 57
5.4 **Força de extrusão**..... 62
6 **DISCUSSÃO**..... 66
7 **CONCLUSÃO**..... 72
REFERÊNCIAS..... 73

1 INTRODUÇÃO

A face envelhece como produto de complexas mudanças volumétricas microscópicas e macroscópicas; sendo um processo contínuo, resultado da reabsorção das estruturas ósseas, da gravidade, da redistribuição da gordura subcutânea e de danos à pele (Wongprasert *et al*., 2022, Guinot *et al*., 2002). Nesse contexto, na sociedade atual é comum a grande demanda por procedimentos estéticos com o objetivo de harmonizar o sorriso com a face, tendo como consequência na odontologia moderna uma ampla variedade de opções de tratamentos e procedimentos orofaciais (Moura, *et al*., 2025).

A demanda por tratamentos estéticos minimamente invasivos cresceu significativamente, com a adesão a tais procedimentos aumentando em mais de 75% nos Estados Unidos (EUA) na última década (Ohrlund A., *et al.*, 2024). Dentre esses tratamentos pode-se destacar o uso da toxina botulínica e o ácido hialurônico (AH) (Wanick, 2016).

Os preenchedores injetáveis à base de AH consolidaram-se como uma das principais opções na estética facial, sendo considerados o padrão ouro, por sua biocompatibilidade, segurança e baixa imunogenicidade, sendo amplamente utilizados para corrigir perdas de volume e promover o rejuvenescimento facial (Faivre *et al*., 2021; Nogueira *et al*., 2025).

O AH é um dissacarídeo glicosaminoglicano, apresentado na forma de gel, com pH fisiológico, altamente carregado e solúvel, permitindo ligar-se extensivamente à água (Kablik, *et.al*, 2009; Salwowska, *et al.,* 2016; Moura, *et al*., 2025). Ocorre naturalmente na matriz extracelular encontrada em muitos tecidos humanos, (Laurent, 1991; Almond, 2007), sendo a maior quantidade encontrada na pele e é progressivamente reduzido com o envelhecimento, diminuindo a hidratação e a elasticidade dos tecidos e por consequência levando à formação de marcas de expressão (Vitória, 2020).

Devido a sua estrutura química estável e alta afinidade pela água, o AH possibilita resultados naturais, duradouros e com mínima interferência na mímica facial (Michaud, *et al.,* 2015; Pierre, *et al*., 2015). Na sua forma injetável, pode ser aplicado em diferentes regiões da face como lábios, sulcos nasolabiais e olheiras,

promovendo hidratação, elasticidade, suavização das rugas e recuperação de volume perdido (Moura, *et al.,* 2025).

Para proporcionar sucesso e satisfação do procedimento de aumento labial, uma compreensão completa de anatomia labial e perioral, das propriedades dos vários preenchedores de AH e técnicas de injeção são essenciais (Cooper, *et al.*, 2023). A região labial caracteriza-se por constante movimentação, exigindo um material que não apenas proporcione resultados estéticos satisfatórios, mas também mantenha sua integridade e funcionalidade em condições dinâmicas (Edsman, Öhrlund, 2018; Moura, *et al*., 2025). Assim, o objetivo do preenchimento labial é criar lábios cheios, suaves e naturais; lábios contornados com o equilíbrio correto entre a parte superior e inferior, com bordas vermelhas bem definidas, proporcionando melhoria estética sem prejudicar movimentos faciais naturais (Michaud, *et al.*, 2015; Bertucci, *et al.,* 2021).

As propriedades físico-químicas e mecânicas dos géis de ácido hialurônico influenciam diretamente o comportamento do material após a injeção, determinando sua capacidade de integração tecidual, resistência às forças dinâmicas da face e durabilidade clínica (Edsman; Öhrlund, 2018; Wongprasert *et al*., 2022). Assim, diferentes produtos apresentam variadas concentrações e características reológicas distintas, impactando na capacidade de hidratação, preenchimento e volumização esperados, refletindo no desempenho clínico de cada material (Wanick, 2016).

A análise reológica dos preenchimentos de AH permite compreender não apenas as diferenças entre os vários produtos disponíveis no mercado, mas também como essas características afetam os resultados clínicos em diferentes áreas da face, especialmente os lábios (Moura, *et al.,* 2025).

Apesar do amplo uso clínico, as diferenças entre as formulações de AH ainda não estão completamente elucidadas, dificultando a escolha do material mais adequado para cada aplicação estética. Além disso, nota-se uma ampla variedade de marcas disponíveis, com pouca evidência comparando as propriedades reológicas, morfológicas e força de extrusão específicas dos preenchedores labiais e como essas diferenças interferem no comportamento clínico. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi caracterizar as propriedades de diferentes preenchedores labiais, comparando suas propriedades e contribuindo para fornecer uma análise crítica comparativa entre as opções clínicas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Harmonização orofacial

O envelhecimento facial é um processo multifatorial e inevitável, mas, com o avanço tecnológico é possível retardar esse processo, por meio de procedimentos que hidratam, estimulam colágeno e/ou sustentam a pele, aumentando assim a procura pela estética como um fator importante na vida das pessoas (Pires, Ribeiro, 2021; Valle, 2018, Moura, *et al.*, 2025).

A odontologia se enquadra numa área qualificada da saúde, que reúne as finalidades estética e funcional, necessitando da coexistência dos dois princípios para a harmonia e equilíbrio nos tratamentos (Dall'Magro, *et al.,* 2015; Cunha, *et al.,* 2016). Ela segue um curso evolutivo natural com renovação constante das técnicas, instrumentais, materiais e metodologias em todas as suas áreas, e a harmonização orofacial (HOF) surge a partir destas evoluções científicas assim como as demais especialidades odontológicas preexistentes (Leite, *et al.*, 2022).

A HOF é um conjunto de procedimentos capaz de equilibrar o rosto dos pacientes de forma a torná-lo mais harmonioso, de acordo com as características de cada um, avaliando a queixa principal do paciente, com uma anamnese de forma criteriosa, bem como uma análise facial, para assim, indicar o melhor tratamento dentro da HOF de forma segura e eficaz (Pires, Ribeiro, 2021; Cavalcanti *et al.*, 2017; Machado, 2020).

O número de pessoas que buscam uma melhora na aparência tem aumentado consideravelmente, por ser a face, a parte do corpo responsável por causar uma boa primeira impressão (Cotofana, *et al.,* 2019). Assim a demanda pelos procedimentos estéticos vem aumentando nos consultórios odontológicos, e o preparo profissional torna-se incontestável para a assistência integral ao paciente, com responsabilidade ética (Acosta, *et al.,* 2015). E a partir disso, a qualificação profissional, nas recentes especializações em HOF torna-se imprescindível, com necessidade de disciplinas voltadas para a melhoria do atendimento (Santini, 2017).

Com a evolução da profissão e conhecimento nesta área, a resolução nº176/2016 do Conselho Federal de Odontologia (CFO), determinou: Art. 1º - Autorizar a utilização da toxina botulínica e dos preenchedores faciais pelo cirurgião dentista, para fins terapêuticos funcionais e/ou estéticos, desde que não extrapole sua área

anatômica de atuação (CFO, 2016). Dessa forma, a partir da resolução nº176/2016 do CFO, o cirurgião-dentista torna-se um profissional apto a atuar em área estética e funcional da face, permitindo maior área de atuação (Conselho Federal de Odontologia [CFO], 2016).

Porém até a publicação da Resolução 198/2019, grandes discussões ético-legais acerca dos limites da odontologia e a incursão às extensões da área médica foram elencadas (Pires, Ribeiro, 2021). Com a Resolução CFO nº 198/2019 essas discussões chegaram ao fim, reconhecendo a HOF como especialidade odontológica, permitindo aos dentistas a utilização de toxina botulínica e preenchedores faciais na região orofacial e em estruturas anexas, bem como a realização de procedimentos com vistas a “harmonizar os terços superior, médio e inferior da face”, citando alguns dos biomateriais indutores de colágeno, agregados leucoplaquetários, intradermoterapia e o uso de indutores percutâneos, laserterapia dentro da sua área de atuação e em estruturas relacionadas anexas e afins (Conselho Federal de Odontologia [CFO], 2019).

Neste cenário, verifica-se ao longo do tempo o avanço das práticas tradicionais vinculadas à funcionalidade e à estética odontológica. Por exemplo, a indicação terapêutica considerada em amplo espectro de substâncias como a toxina botulínica tipo A, em casos de bruxismo, disfunção temporomandibular (DTM), sorriso gengival, pós-operatório cirúrgico, hipertrofia do músculo masseter, assimetria facial, estética facial e cefaleias (Hamilton & Burgess, 2010; Jacometti, *et al.,* 2017), o ácido hialurônico, outros biomateriais e técnicas baseados em padrões científicos vigentes, atuais e em evolução (Leite, *et al.*, 2022).

O AH é amplamente utilizado na prática clínica para rejuvenescimento facial e correção de perda de volume de tecidos moles, sendo considerado o biomaterial injetável mais popular para esse tipo de procedimento (Borzacchiello, *et al.*, 2015; Nogueira, *et al.*, 2025).

2.2 Ácido hialurônico

2.2.1 Histórico

A primeira menção citada da molécula de ácido hialurônico (AH) é referida a Pierre Portes, em 1880, em que observou uma mucina em humor vítreo bovino, exibindo propriedades distintas quando comparado a outras substâncias com uma consistência semelhante em córnea e a cartilagem, denominando esse composto como “hialomucina” (Fallacara, *et al.,* 2018; Grabowski, *et al*., 2025).

A partir disso, em 1934, Meyer e Palmer isolaram esse composto, extraindo uma fração pela precipitação com acetona fria e álcool, evitando tratamentos agressivos que pudessem quebrar o polímero. Isso permitiu que eles isolassem a fração não protéica do humor vítreo, composta principalmente por ácido urônico e aminoaçúcares, confirmando um polissacarídeo ácido de alto peso molecular, posteriormente denominado ácido hialurônico, de coloração transparente, viscoelástico e hidrofílico (Meyer K. e Palmer J.W., 1934).

Assim, diversos estudos continuaram a ser realizados, inclusive por Meyer para investigação da molécula de AH. Em 1954, Bernard Weissmann e Karl Meyer determinaram a composição do polissacarídeo como ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glicosamina, estabelecendo as ligações e confirmando a estrutura básica da molécula obtida através de um cordão umbilical (Weissmann, B., Meyer, K., 1954).

Já a partir de 1960-70, a caracterização da molécula foi determinada. Laurent, Ryan & Pietruszkiewicz (1960), demonstraram a polidispersividade do AH, estabelecendo métodos de fração por densidade, separando as faixas de peso molecular. Pigman, Hawkins, Gramling et al. (1960) investigaram seu pH, concentração e como a presença de íons afetavam a viscosidade do AH.

Balazs (1959–1966) e Shimada e Matsumura (1975) continuaram os estudos e identificaram o comportamento viscoelástico do AH, relacionando sua estrutura com as propriedades mecânicas. Definindo também seu peso molecular e relações diferentes quando encontrado o AH em alto ou baixo peso molecular, informação essencial para aplicações médicas e cosméticas.

A partir da década de 1980, os estudos sobre o AH deram um salto significativo, trazendo como foco os genes responsáveis pela sua síntese, chamados de HAS (Hyaluronan Synthases), com estudos de Itano *et al.* (1999), Weigel *et al.* (1997), Jiang

et al. (2007) e Tammi *et al*. (2011). Esses estudos definiram os genes AHS1, AHS2 e AHS3, presentes na membrana plástica do ácido hialurônico, sendo a principal a AHS2, essencial no desenvolvimento embrionário. Além disso, também mostraram que diferentes tipos celulares expressam diferentes AHS dependendo do estímulo que receberem, como inflamação ou fatores de crescimento.

2.2.2 Estrutura

Por fim, define-se o ácido hialurônico como um dissacarídeo glicosaminoglicano composto de unidades repetidas alternadamente de ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glucosamina, ligadas por b- (1–4) e b- (1–3) glicosídeos (Kablik *et al.* 2009; Salwowska *et al.*, 2016). Estas unidades dissacarídicas podem ser vistas como monômeros, pequenas moléculas que se ligam quimicamente a outros monômeros idênticos ou diferentes para formar o polímero (Tezel *et al.*, 2008; Kablik *et al.*, 2009). O AH é um polianiônico polímero em pH fisiológico e, portanto, é altamente carregado, tornando-o solúvel e permitindo ligar-se extensivamente à água (Kablik, *et al*., 2009).

O AH também é capaz de atingir pesos moleculares excepcionalmente altos, ou até mesmo baixos, sendo que essa característica estrutural distinta permite que ele retenha grandes quantidades de água, dando origem as suas propriedades viscoelásticas: alta elasticidade sob altas taxas de cisalhamento e alta viscosidade em baixas taxas de cisalhamento (Cleland, 1968; Grabowski, *et al.*, 2025).

A solubilidade em água ocorre por unidade de repetição do dissacarídeo, de quatro grupos hidroxila (-OH) e um grupo salino (-COO-Na+), sendo que os grupos hidroxila podem auxiliar na interação do hidrogênio com a água, firmando seu estado solúvel. O grupo salino separa-se em água com liberação adequada de energia livre oriunda da energia de solvatação dos íons resultantes (- COO-Na+) e o ganho na decomposição do íon de sódio libertado (Na+) (Wanick, 2016; Wassall, 2021).

O AH têm sido um sistema promissor como preenchedor dérmico devido a sua capacidade de dilatação e retenção de água em sua estrutura, tornando-os flexíveis e semelhantes aos tecidos fisiológicos (Al-Sibani, *et al.*, 2021). Além disso são amplamente utilizados devido a sua alta biocompatibilidade e baixa imunogenicidade, com uma baixa taxa de complicações, e efeito duradouro (6–9 meses) (Tezel, *et al.*,

2008, Faivre, *et al.*, 2021). Outra vantagem é a suscetibilidade do AH à degradação pela ação da hialuronidase ou dano oxidativo causado por radicais livres (Fallacara, 2018, Perera *et al.*, 2024).

A estrutura química do ácido hialurônico, caracterizada por seu peso molecular, caráter hidrofílico e comportamento viscoelástico, fundamenta suas propriedades físicas e biológicas, diretamente relacionadas ao desempenho clínico dos preenchedores dérmicos.

2.2.3 Funções

Assim, seguiram-se, até hoje, estudos sobre as funções do AH no corpo humano, sendo que ele está presente naturalmente na matriz extracelular encontrada em muitos tecidos humanos (Laurent, 1991), sendo o AH o principal constituinte extracelular da matriz de tecido conjuntivo, pele, líquido sinovial e cordão umbilical, presente em fluidos fisiológicos, formando uma solução viscosa que hidrata a matriz extracelular, proporcionando volume e resistência às forças compressivas (Matarasso, 2004; Perez, 2021).

Portanto, o AH é crucial para manter a integridade mecânica dos tecidos, sendo que mais de 50% de AH no corpo está presente na pele e desempenha papéis fisiológicos importantes na manutenção da viscoelasticidade, hidratação dos tecidos, transporte de água e organização de proteoglicanos na matriz extracelular (Di Mola, *et al.*, 2022). Estima-se que adultos pesando 70 kg possuem aproximadamente 15 g de AH sintetizados e degradado diariamente, e aproximadamente metade dessa quantidade (7–8 g) é encontrada na pele (Sudha, 2014; Vasvani, *et al.,* 2021; Perera, *et al.*, 2024).

Inicialmente na década de 70, Balazs et. al, foi pioneiro na aplicação de AH para osteoartrite e uso ocular, patenteado e aprovado em 1983. Em seguida, a partir de 1998, estudos clínicos de Duranti et.al, demonstraram a aplicação para preenchimento dérmico. Com estudos permanentes, o AH se tornou reconhecido por suas aplicações terapêuticas e cosméticas, sendo amplamente utilizado até os dias atuais.

Suas áreas de atuação se dão na ortopedia, com injeções intra-articular, para lubrificação e proteção da cartilagem; para oftalmologia, utilizado em cirurgias e

colírios, protegendo e lubrificando o tecido; além de auxiliar na regeneração tecidual em cicatrizações de feridas e, também o uso na dermatologia e na harmonização orofacial, aliando estética para reposição de volume, hidratação com preenchimentos faciais até mesmo reabilitações faciais, com a correção de assimetrias (Price, *et al.*, 2007; Yasin, *et al.*, 2022; Bukhari, *et al.*, 2018).

As funções fisiológicas do ácido hialurônico na matriz extracelular explicam sua capacidade de promover hidratação, sustentação tecidual e resistência mecânica, justificando seu uso em aplicações dermatológicas, estéticas e odontológicas.

2.3 Preenchedores de ácido hialurônico

Ensaios clínicos com colágeno bovino foram realizados entre 1977 e 1978 para melhorar rugas relacionadas à idade e, em 1981, esse agente foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para injeção cosmética. Por outro lado, testes de alergia são necessários antes de sua aplicação, o que motivou a busca por outros agentes de preenchimento. O AH surgiu como uma alternativa devido a sua alta biocompatibilidade e baixa imunogenicidade, bem como a sua longa duração de ação. Seu uso foi aprovado em 2003 pelo FDA e continua sendo o agente de preenchimento mais utilizado até hoje (Kontis, Rivkin, 2009). Segundo a Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos (2024), e a Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica e Estética (2024), os procedimentos de preenchimento com ácido hialurônico foram o segundo procedimento minimamente invasivo mais realizado no ano de 2024 no mundo, mantendo o Brasil como segundo colocado em maior número de procedimentos (ASPS, 2024; ISAPS, 2024).

Os preenchedores de AH usados em indicações estéticas geralmente consistem em moléculas de AH quimicamente reticuladas, resultando em um hidrogel que é menos suscetível à degradação enzimática, tendo maior duração, e propriedades reológicas aprimoradas em comparação com o AH não reticulado (Kablik, *et al.*, 2019; Guardia, 2022).

Outro ponto a ser considerado são as características que podem contribuir para a popularidade dos tratamentos com preenchedores de AH. Estas incluem sua biocompatibilidade, segurança e tolerabilidade, alta hidrofilicidade, facilidade de administração, tempo mínimo de recuperação, resultados imediatos e baixa incidência

de reações imunológicas (Wassall, 2021). Suas propriedades impactam as características de desempenho, ou seja, capacidade de elevação, resistência à deformação e integração do tecido, que, juntamente com a técnica de injeção e a interação do preenchedor com o tecido circundante, podem afetar os resultados clínicos (Michaud, 2018).

2.3.1 Propriedades associadas aos géis de preenchedores de ácido hialurônico

A) Concentração

A concentração de AH no hidrogel contribui para sua duração, dureza e grau de reticulação, sendo expressa em mg/mL (Borzacchiello, *et al.*, 2015; Allemann, *et al.*, 2007). As concentrações mais usuais de AH estão entre 20 e 24 mg/mL (Gold, 2007). Esta medida é a quantidade total de AH encontrada no preenchedor, compreendendo tanto o AH reticulado insolúvel quanto o AH solúvel, principalmente derivado do AH não reticulado, adicionado para facilitar a passagem do gel através de uma agulha (Kablik, *et al.*, 2019; Fagien, *et al.*, 2019).

O AH insolúvel é o AH reticulado e a base para a eficácia e durabilidade do preenchedor. A concentração de AH impacta todos os parâmetros (Guardia, 2022).

B) Fator de inchaço/ Swelling factor

A capacidade de um hidrogel de absorver água e expandir é descrita como fator ou índice de inchaço, que é calculado pela razão entre o volume inicial do hidrogel antes (V0) e após a hidratação (V) (fator de inchaço = V/V0) (Fundaro, *et al*., 2022; Edsman, *et al.*, 2012; Ohrlund, *et al.*, 2015).

Um alto fator de inchaço descreve um hidrogel com alta capacidade de hidratação e vice-versa (Fundaro, *et al*., 2022), estando relacionado à concentração e ao peso molecular do AH, bem como ao grau de reticulação (Wongprasert, *et al.*, 2022). As alterações na absorção de água ocorrem principalmente imediatamente após a injeção e podem contribuir para a volumização inicial (Hee, *et al.*, 2015).

C) Grau de reticulação

A reticulação é a base para a resistência mecânica do gel e qualifica a longevidade do produto, sendo que as moléculas de AH podem interagir com o agente de reticulação por meio de duas formas principais: modificação pendente ou reticulação (Kablik, *et al.* 2009; Yang, *et al.*, 2015). A reticulação é mais eficaz na

redução da taxa de degradação e no prolongamento do intervalo do tratamento estético, sendo, portanto, priorizada (Perera, *et al.*, 2024).

A reticulação pode ser feita por meio da introdução de ligações químicas entre as cadeias do AH empregando um agente de reticulação ou pelo balanceamento dos emaranhados que acontecem espontaneamente (Kablik, *et al.*, 2009). Sendo que quanto maior o grau de reticulação, maior a dureza do hidrogel, bem como sua capacidade de resistir à degradação enzimática (Tezel *et al.*, 2008; Herrmann, *et al.*, 2018).

A seleção do agente de reticulação impacta as características e o desempenho do hidrogel após a aplicação na pele (Zerbinati, *et al.*, 2021; Monheit, *et al.*, 2006). Com base nessas características, o preenchedor ideal para cada local e o tipo de correção necessária são selecionados de forma mais adequada (Fundaro, *et al.*, 2022).

O éter diglicidílico de 1,4-butanodiol (BDDE), introduzido na Europa em 1996, tem sido considerado o reticulador padrão ouro devido ao seu histórico clínico comprovado e incomparável de mais de 20 anos (Faivre, *et al.*, 2021). A reação é realizada em condições fortemente alcalinas para garantir a formação de ligações éter estáveis (DeBoulle, *et al.*, 2013), um aspecto importante que visa uma longa permanência do AH na pele. Essa reação deve ocorrer rapidamente para evitar a degradação do AH, pois é altamente sensível ao pH e à temperatura (Faivre, *et al.*, 2021).

Diversas tecnologias de fabricação de AH reticulado estão disponíveis comercialmente, as principais tecnologias de fabricação encontradas no mercado, que permitem a obtenção de produtos com diversas propriedades reológicas, incluem NASHA® (Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid), Matriz 3D, VYCROSS®, OBT® (Optimal Balance Technology), CPM® (Cohesive Polydensified Matrix) (Perera, *et al.*, 2024).

As diferentes tecnologias de reticulação empregadas nos preenchedores de ácido hialurônico exercem influência direta sobre sua microestrutura, comportamento reológico e desempenho clínico, uma vez que determinam o grau de interação entre as cadeias poliméricas e a organização tridimensional do gel (Edsman; Öhrlund, 2018; Guardia, *et al*., 2022).

D) Tamanho de partícula

O tamanho da partícula também está relacionado à dureza do hidrogel de AH. Em geral, quanto maior o tamanho da partícula, maior a dureza do hidrogel (Fundaro, *et al.*, 2022). O tamanho da partícula também afeta características macroscópicas, como a textura, em que hidrogéis com partículas maiores têm sido indicados para tratamentos mais profundos, enquanto formulações com partículas menores são indicadas para tratamentos mais superficiais (Kablik, *et al.*, 2009).

Os géis reticulados que constituem os preenchedores dérmicos devem ter tamanho de partícula suficiente para que possam ser injetados facilmente através de uma agulha de tamanho apropriado (Kablik, *et al.*, 2009). Quando o gel possui partículas maiores, esse produto será dificilmente empurrado através de uma agulha de pequeno calibre, porém partículas medianas e menores resultarão em um produto com extrusão facilitada através da agulha (Wanick, 2016).

E) Coesividade

A coesividade é uma propriedade essencial que se associa à manutenção da integridade do gel, colaborando para a sustentação do tecido com contornos naturais e diminuindo as irregularidades da superfície, conservando a capacidade do material de não se dissociar (Borrell, *et al.*, 2021; Sundaram, *et al.*, 2015), é a soma das forças internas que mantêm as fases sólida e líquida unidas (Wongprasert, *et al.*, 2022).

Quanto menor a coesividade, mais rápido o preenchedor dérmico é distribuído aos tecidos locais, sendo mais fáceis de moldar e espalhar, porém não mantém tanta forma e projeção quando submetidos às forças compressivas (Pierre, *et al.*, 2015). Quanto maior a coesividade, maior a probabilidade do preenchedor dérmico permanecer no local de aplicação desejado sem deslocamento, resistindo à força e mantendo a forma original (Pierre, *et al.*, 2015).

Os fabricantes usam métodos diferentes para determinar a coesividade dos preenchedores de AH, e não existe nenhum ensaio padronizado (Edsman, *et al.*, 2015). Por esse motivo, a determinação da coesividade antes da injeção no tecido deve ser analisada cuidadosamente, com ensaios para avaliação desse parâmetro que devem simular o desempenho do produto em condições fisiológicas (Wongprasert, *et al.*, 2022; Edsman, *et al.*, 2018).

As propriedades físico-químicas dos géis de ácido hialurônico, como concentração, grau de reticulação, tamanho de partícula e coesividade, influenciam

diretamente a durabilidade, a resistência mecânica e o comportamento do material nos tecidos.

2.3.2 Propriedades reológicas

Reologia é o estudo do fluxo, no caso dos materiais fluidos ou líquidos, de como um material se deforma e reage sob estresse (Picout, *et al.*, 2003).

Uma vez injetados os preenchedores encontram várias forças, como movimento relativo (cisalhamento) entre tecidos e camadas da pele, gravidade e compressão por tecidos subjacentes e pressão externa (Guardia, *et al.*, 2022). Assim, a caracterização reológica é uma etapa crucial no desenvolvimento de hidrogéis, pois fornece informações sobre o desempenho clínico do preenchedor dérmico (Kaya, Oytun, 2021), determinando o comportamento do hidrogel após a aplicação de diferentes forças de deformação (Zerbinati, *et al.*, 2021; Choi, 2020).

A) Viscoelasticidade

Viscoelasticidade é um parâmetro usado para explicar o comportamento viscoso e elástico após a deformação de um material. Um material com propriedades “elásticas” é capaz de recuperar sua forma original após a deformação (até um certo limite). O material com características “viscosas”, por sua vez, sofre uma deformação enquanto a força é aplicada e não consegue recuperar sua forma original (Pierre, *et al.*, 2015). Um material com propriedades elásticas é difícil de injetar, enquanto materiais viscosos são muito líquidos (Fundaro, *et al.*, 2022).

As propriedades viscoelásticas são expressas por quatro parâmetros diferentes: o módulo elástico ou de armazenamento (G′), que avalia as propriedades elásticas; o módulo viscoso ou de perda (G″), que avalia as propriedades viscosas; o módulo de cisalhamento (G*), que representa a razão entre a tensão de cisalhamento e a deformação de cisalhamento; e a tan δ, que representa a razão entre as propriedades viscosas e elásticas (Choi, 2020).

Um preenchedor de AH necessita preencher os seguintes requisitos: ser viscoso durante a injeção deformando quando passa pela agulha ou cânula e elástico, pois após sua colocação no tecido ele deve recuperar sua forma original, sendo fundamental que a viscoelasticidade do produto seja coerente com a área que vai recebê-lo durante o tratamento (Perera, *et al.*, 2024; Choi, 2020).

Durante a injeção, a viscosidade molda-se à forma como o AH desliza a partir da agulha ou cânula. Sendo assim o AH ideal, segundo a propriedade de viscosidade, deve oferecer baixa força de extrusão do gel, facilidade de aplicação e exatidão na dosagem durante a injeção, auxiliando o trabalho do profissional e minimizando o trauma no local da aplicação (Alves, 2021).

B) Módulo Elástico (G')

O módulo de elasticidade, de armazenamento ou G prime (G′) descreve as propriedades elásticas de um material, ou seja, seu comportamento quando uma força de deformação é aplicada e sua capacidade de resistir a essa força e recuperar sua forma original após a deformação (Perera, *et al.*, 2024; Borrell, *et al.*, 2011; Fagien, *et al.*, 2019; Lee, *et al.*, 2020; Falcone, *et al.*, 2007). Este parâmetro também ajuda a prever a capacidade de elevação da carga e está associado à dureza do hidrogel, podendo ser descrita como a capacidade de volumização do preenchedor dérmico (Kablik, *et al.*, 2009; Sundaram, 2013).

Um hidrogel com alto valor de G′ é mais rígido e, portanto, possui maior capacidade de resistir à deformação. Quando sua forma é alterada, o material retorna à sua forma original com mais facilidade. Por outro lado, hidrogéis com valores de G′ mais baixos resultam em formulações menos rígidas, preenchedores macios, que apresentam menor capacidade de resistir à deformação e têm maior dificuldade em retornar à forma original (Borrell, *et al.*, 2011; Lundgren, *et al.*, 2018). A maioria dos preenchedores de AH disponíveis é predominantemente elástica, com valores de G′ e G" quase iguais (Guardia, *et al.*, 2022).

Este parâmetro reológico também tem implicações para a força de injeção necessária, em que G′ aumenta com a concentração do reticulador e, portanto, uma força de injeção maior deve ser considerada (Kaya, Oytun, 2021; Perera, *et al.*, 2024). Apesar dessas diferenças, observa-se que a força de injeção inicial necessária para deslocar o êmbolo da seringa tende a ser mais elevada; contudo, na prática clínica, torna-se essencial o controle cuidadoso dessa força, uma vez que a aplicação excessiva ou descontrolada pode comprometer a precisão do procedimento (Lee, *et al.*, 2021).

Outro ponto relevante é que aumentar o grau de reticulação ou a concentração aumentará a elasticidade do gel, elevando assim o G′ (Kablik, *et al.*, 2009). Em cargas de AH fabricadas com a mesma tecnologia e com o mesmo grau de reticulação, o aumento da concentração de AH levará a um aumento de G′, resultando em uma

carga mais firme (Kablik, *et al.*, 2009). Dureza (G′) e coesão são inversamente relacionadas, quanto maior o G′, menor a coesividade e vice-versa (Fundaro, *et al.*, 2022).

C) Módulo Viscoso (G”)

O módulo viscoso, ou G″, mede as propriedades viscosas do gel e representa a energia perdida durante a deformação, por isso, também é conhecido como "módulo de perda”, sendo uma medida da energia (calor) dissipada ou perdida por ciclo de deformação, descrevendo as propriedades viscosas de um gel (Chun, *et al.*, 2016; La Gatta, *et al.*, 2011; Fundaro, *et al.*, 2022). Diferentemente da situação anterior, o gel não retorna a sua forma original após a deformação, assim G″ descreve a incapacidade do preenchedor de recuperar sua forma após a remoção do estresse de cisalhamento, e está ligado ao comportamento líquido do gel, permitindo que o gel se deforme e flua até certo ponto durante a injeção (La Gatta, *et al.*, 2016; Marino, *et al.*, 2023).

Altos valores de G″ indicam que a energia transmitida ao hidrogel por forças externas é perdida por meio do calor e do atrito causados pelo fluxo molecular, indicando que uma maior quantidade de movimento molecular viscoso faz o material se comportar como um líquido (Salti, Fundaro, 2020). Do ponto de vista prático, hidrogéis com G″ mais alto são mais espessos e, portanto, mais força é necessária para expulsá-los pela agulha durante a aplicação, porém uma vez que o hidrogel é inserido na pele, as propriedades elásticas (G′) são predominantes (Michaud, 2018; Heitmiller, *et al.*, 2021; Jeong, *et al.*, 2021).

Para que qualquer preenchedor de AH seja eficaz, ele precisa ser viscoelástico, ou seja, viscoso o suficiente para ser injetado e inicialmente moldado, mas elástico o suficiente para resistir às forças de deformação por cisalhamento e proporcionar uma correção duradoura após a implantação no tecido mole (Fagien, *et al.*, 2019; Lorenc, *et al.*, 2017, Fundaro, *et al.*, 2022).

O ponto de cruzamento representa o momento em que as curvas G' e G” interseccionam, que também é o ponto de fluxo. Em teoria, quanto maior o valor de tensão no ponto de cruzamento, maior a dificuldade de injeção do produto. Da mesma forma, quanto maior o valor de deformação no ponto de cruzamento, maior a probabilidade teórica de o produto exercer efeitos duradouros. Já um ponto de gel, corresponde a G’=G’’, onde a viscosidade é igual à elasticidade, após esse ponto, o

componente elástico do produto não é mais superior ao seu componente viscoso, assemelhando-se assim a uma espécie de fluxo (Michels, 2018).

D) Módulo de Cisalhamento

O módulo de cisalhamento (G*) representa a quantidade total de energia necessária na forma de tensão de cisalhamento para deformar o hidrogel. Ele avalia a capacidade de um hidrogel de resistir à deformação independentemente da deformação ser recuperável (mais elástica) ou irrecuperável (mais viscosa). Este parâmetro está diretamente relacionado à rigidez de um material, representando sua resistência (dureza) ou a energia total necessária para deformá-lo (Choi, 2020; Sundaram, *et al.*, 2013.; Lee, *et al.*, 2020; Kwon, *et al.*, 2018).

O G* é obtido por meio de uma equação matemática que considera os valores de G′ e G″ obtidos experimentalmente com um reômetro, onde G' é a energia armazenada no hidrogel durante a deformação por cisalhamento, e G″ é a perda de energia pelo hidrogel durante a deformação por cisalhamento (Sundaram, *et al.*, 2013). Quanto maior o grau de reticulação, maior o valor de G′ e G*, pois o sistema terá maior capacidade de resistir à deformação por cisalhamento (Michaud, 2018).

$$G^* = \sqrt{(G')^2 + (G")^2}$$

E) Delta Tangencial (tan δ)

Tan δ é um parâmetro usado para definir se o hidrogel possui propriedades mais elásticas ou viscosas. É calculado pela razão entre G″ e G′ (G″/G′). Quanto menor o valor de tan δ, mais elástico é o hidrogel, pois possui um módulo de elasticidade (G′) maior do que o módulo viscoso (G″). Se, em uma constante, G″ > G′ (tan δ > 1), o hidrogel se comporta mais como um líquido viscoso. Em uma situação oposta, onde G′ > G″ (tan δ < 1), o hidrogel se comporta mais como um material sólido elástico (Michaud, 2018; Choi, 2020; Sundaram, *et al.*, 2013; Heitmiller, *et al.*, 2021). A tan δ é geralmente baixa em cargas de AH reticuladas (tan δ <1 (ou seja, G′ > G″), o que significa que o comportamento elástico sob baixa tensão de cisalhamento é dominante sobre o comportamento viscoso (Guardia, *et al.*, 2022).

Hidrogéis de AH com altos valores de tan δ (mais macios) são mais indicados como preenchedores dérmicos de linhas finas e rugas superficiais. Hidrogéis de AH com valores de tan δ mais baixos (mais duros), por sua vez, são mais indicados para restauração do volume tecidual (Fundaro, *et al.*, 2022). Se tân δ for próximo de 0, o fluido é elástico e próximo de um sólido; quanto mais próximo tân δ for de 1, mais o produto se comporta como um fluido (Michels, 2018).

Dessa forma, as propriedades reológicas descritas são determinantes para a seleção clínica dos preenchedores labiais e justificam a necessidade de compreender como tais parâmetros influenciam o desempenho clínico, aspecto diretamente relacionado ao objetivo do presente estudo.

2.3.3 Força de extrusão

A força necessária para extruir o gel depende fortemente da viscosidade do preenchedor. Esse comportamento tem um enorme impacto no resultado clínico: se o operador parar de aplicar uma força constante em qualquer ponto, todo o processo precisa ser repetido para atingir o regime viscoso novamente; iniciar e parar pode resultar em uma distribuição irregular do produto, criando um resultado irregular e indesejado (Wongprasert, *et al.*, 2022).

2.4 Preenchedores labiais

2.4.1 Anatomia labial

Os lábios, em particular, têm sido historicamente um componente importante da face, contribuindo para a atratividade geral e aparência jovem (Jacono, 2008; Sarnoff, Gotkin, 2012). Além disso, várias alterações cutâneas ocorrem com a idade; há perda de elasticidade epidérmica e alongamento do lábio cutâneo superior (Sarnoff, Gotkin, 2012). Também ocorrem diminuição da aparência do vermelhão e diminuição do arco de Cupido, juntamente com perda de gordura subcutânea e atenuação do sulco branco do lábio superior. As comissuras orais inclinam-se para baixo, o lábio inferior volta-se para dentro lateralmente e o movimento repetitivo prolongado do músculo orbicular da boca resulta em linhas periorais estáticas (Carruthers, *et al.*, 2010; Sclafani, 2005, Cooper, *et al.*, 2023). A diminuição do volume nas estruturas ósseas subjacentes da parte inferior da face também contribui para a perda de volume dos lábios e da região perioral (Chiu, *et al.*, 2016). Como resultado, os pedidos de aumento labial são comuns na prática clínica odontológica e dermatológica (Cooper, *et al.*, 2023).

O preenchimento labial é um dos procedimentos mais comuns de serem realizados dentro da HOF; no entanto para realçar os lábios é necessário analisá-lo dentro do perfil facial, visto que, resultados podem ser alcançados com tratamentos de forma direta ou não, ou seja, a aplicação pode ser executada no próprio lábio, ou pode-se promover uma adequação de todo o perfil facial do paciente (Bacos, Dayas, 2019; Arruda, 2023).

O aumento labial e perioral bem-sucedido começa com uma compreensão completa da anatomia como base de conhecimento, levando à redução do risco de eventos adversos e maximizando o aumento bem-sucedido das estruturas labiais e periorais (Cooper, *et al.*, 2023). Por exemplo, quando injetado na parte inferior da face, o AH apresenta maior dinâmica muscular se comparada à região superior, portanto, as injeções quando aplicadas em lábios caracterizam-se por sofrer maior degradação e reabsorção comumente mais rápidas (Alam, Tung, 2018).

Os limites anatômicos do lábio superior consistem na base do nariz, superiormente, na mucosa inferiormente e nas pregas nasolabiais lateralmente. Os limites do lábio inferior incluem a mucosa superiormente e a mandíbula inferiormente, com as comissuras orais compreendendo as bordas laterais (Mannino, Lipner, 2016).

Com as mudanças que inevitavelmente ocorrem com a idade, é importante lembrar os princípios do que torna um lábio esteticamente agradável: um arco de Cupido bem formado, comissuras orais voltadas para cima, borda vermelha bem definida, volume labial superior e inferior que diminui lateralmente com a acentuação dos tubérculos superiores e inferiores e simetria esquerda-direita, sendo fundamental preservar e acentuar essas estruturas ao usar preenchedores injetáveis (Keramidas, *et al.*, 2021; Mannino, Lipner, 2016).

As características individuais do paciente e os objetivos do tratamento exigirão uma abordagem personalizada para garantir um resultado cosmético ideal. Em relação aos componentes de lábios esteticamente desejáveis, os objetivos do tratamento podem incluir aumentar o volume labial, definir as margens labiais, reduzir a aparência de rítides periorais, corrigir assimetrias ou alguma combinação desses fatores. O domínio de múltiplas técnicas de injeção otimiza a capacidade do operador de abordar uma ampla variedade de objetivos do paciente e otimizar o resultado cosmético para cada paciente (Cooper, *et al.*, 2023).

2.4.2 Técnicas de injeção

Um item extremamente relevante neste processo é o tamanho da agulha. Agulhas de pequeno calibre, variando entre 27G½ e 30G½, garantirão efeitos colaterais mais suaves, tais como dor, edema, hematomas e sangramento durante a punctura da pele (Kablik, *et al.*, 2009). Logo, as partículas de gel devem ter a espessura necessária para passarem pelas agulhas de calibre fino, com uma força de extrusão oportuna (Wanick, 2016).

As aplicações em lábios podem ocorrer de acordo com a profundidade da aplicação (intradérmica: utilizado em injeção superficial; subdérmica: utilizado em injeção média ou subcutânea: utilizado em injeção profunda) e de acordo com a indicação (contorno do lábio; regeneração da superfície labial; aumento de volume dos lábios) (Sattler e Gout, 2017; Arruda, *et al.*, 2023).

Diversas técnicas podem ser utilizadas para o preenchimento labial, e serão citadas abaixo conforme um resumo da literatura.

A) Tunelização linear: aplicação da injeção próximo ao ângulo da boca, acompanhando as bordas do vermelhão da boca, e no tratamento do filtro e em seguida, avançando até o arco do cupido, preservando-o (Sattler e Gout, 2017; Arruda, *et al.*, 2023; Cooper, *et al.*, 2023; Gutowski, 2016).

Envolve a inserção completa da agulha ou cânula longitudinalmente na área de tratamento com extrusão do preenchedor ao longo de uma costura imaginária, pode ser usada em vários locais anatômicos e com muitos dos preenchedores de AH atualmente disponíveis (Chiu, 2016; Klein, 2005; Smith, *et al.*, 2013; Cooper, *et al.*, 2023).

A inserção linear pode ser realizada com injeções retrógradas ou anterógradas, com uma retração do lábio suavemente para proporcionar uma superfície de fluxo ideal (Klein, 2005). A agulha ou cânula deve entrar em um ângulo aproximado de 45 graus no lado da mucosa e, em seguida, ser redirecionada em um ângulo de 20 a 30 graus em relação ao lábio (Chiu, 2016; Klein, 2005; Cooper, *et al.*, 2023). Com a inserção linear retrógrada o produto é depositado à medida que a agulha é lentamente retirada, implantando um depósito contínuo de preenchedor, com a injeção interrompida antes da remoção da agulha da pele para evitar deposição superficial (Smith, *et al.*, 2013; Cooper, *et al.*, 2023). Durante a inserção linear anterógrada, o produto é injetado à medida que a agulha percorre o plano de tratamento, e quando

um ponto de resistência é encontrado, a continuação da injeção é movida para o próximo ponto (Klein, 2005; Cooper, *et al.*, 2023).

B) Aumento Superficial Horizontal com a Cânula (ASHC) do lábio inferior ou superior ou das rugas radiais: aplicação da injeção próximo ao ângulo da boca direcionado medialmente, realizar em cada quadrante, com uma profundidade de aplicação intradérmica ou subdérmica (Sattler e Gout, 2017; Arruda, *et al.*, 2023).

C) Técnica linear em lábio vermelho: aplicação da injeção próximo ao ângulo da boca (por quadrante do lábio), sendo sobre o músculo orbicular da boca (Sattler e Gout, 2017; Arruda, *et al.*, 2023).

D) Método de Fanning: semelhante ao movimento linear retrógrado, envolve a inserção longitudinal da agulha ou cânula e a extrusão do preenchedor enquanto a agulha ou cânula é retirada, sendo que o instrumento não é totalmente removido, apenas sua direção é alterada, com o preenchedor colocado ao longo de múltiplas linhas curtas, criando depósitos lineares em um padrão de raio de roda. Pode ser usado para aumentar o corpo do vermelhão, inserindo a agulha lateralmente em um ângulo de 45 graus e, em seguida, direcionando-a medialmente em um ângulo de 20 graus, com o alongamento do lábio que facilitará um fluxo uniforme do gel (Chui, 2016; Cooper, *et al.*, 2023).

E) Técnica de tenda: projetada com a intenção de abordar simultaneamente o volume e a projeção, é realizada inserindo a agulha logo após a borda vermelha do lábio, verticalmente em direção à borda úmida-seca. A agulha é então lentamente retirada enquanto se injeta uma quantidade muito pequena de preenchedor (aproximadamente 0,05 mL). A injeção pode continuar após a retirada, de modo que uma quantidade muito pequena de preenchedor seja colocada dentro do rolo branco, além da submucosa. Essa técnica é repetida a cada 2 a 3 milímetros ao longo de ambos os lábios, com exceção do filtro (Cooper, *et al.*, 2023).

F) Técnica de Hashtag: embora usado com menos frequência do que as técnicas descritas anteriormente, pode ser benéfica ao sustentar as comissuras laterais dos lábios, pode ser alcançada aplicando injeções lineares perpendiculares logo abaixo de cada comissura lateral, resultando em uma curva ascendente esteticamente agradável (Gutowski, 2016; Fagien, *et al.*, 2013; Cooper, *et al.*, 2023).

Vários autores utilizam os princípios-chave descritos acima para criar regimes específicos de aumento labial e suas próprias técnicas, que podem variar de acordo com cada injetor (Cooper, *et al.*, 2023).

Orienta-se que no primeiro dia, logo após as aplicações é importante que atividades exercidas exijam o mínimo esforço possível, assim como se deve evitar o consumo de bebidas alcoólicas por pelo menos nas 48 horas seguintes, e ao dormir, a cabeça deve estar levemente elevada (Devgan, *et al.*, 2019; Arruda, *et al.*, 2023). Os pacientes também devem evitar a aplicação de maquiagem durante 24 horas após o procedimento, recomendando-se usar maquiagens novas após esse período, além disso recomenda-se também que os pacientes evitem exposição exagerada ao sol, uso de sauna e câmara de bronzeamento artificial, massagens faciais, tratamentos a laser, radiofrequência e terapia facial por ultrassom (Baranska-Rybak *et al*., 2024).

2.4.3 Características dos géis

Existem vários preenchedores de AH com a combinação apropriada de elasticidade, coesividade, maciez e absorção de água que se mostraram eficazes para tratar os lábios (Kappor, *et al.*, 2021; Fischer, *et al.*, 2016; Geronemus, *et al.*, 2017). Principalmente por estarem em constante movimento, as características viscoelásticas dos preenchedores tornam-se ainda mais importantes para garantir que o material resista às forças aplicadas sem comprometer o resultado natural (Edsman, Öhrlund, 2018; Gavard, *et al.*, 2018).

Para realçar os lábios, os preenchedores são geralmente descritos como macios, ou seja, com elasticidade (G′) de baixa a média e coesividade de baixa a média, visto que o desafio nessa área é evitar bordas e saliências, além disso, um baixo fator de inchaço é geralmente recomendado para evitar resultados com aparência artificial (Fagien, *et al.*, 2019; Eccleston, Murphy, 2012). Além disso, produtos de AH com um valor de G' menor são ideais para tratar os lábios e a área perioral, pois podem ser usados em um plano superficial e resultam em aumento de volume sem distorcer o movimento natural dessa área altamente dinâmica (Gutowski, 2016; Cooper, *et al.*, 2023).

Para um efeito de suavização, os preenchimentos labiais requerem menor capacidade de elevação e fácil moldabilidade (Geronemus, *et al.*, 2017; Fischer, *et al.*, 2016). Aumentar a coesividade de baixa para média ou mesmo para alta contribuirá para a projeção e volumização (Faivre, *et al.*, 2021; Geronemus, *et al.*, 2017; Wende, *et al.*, 2017).

Apesar da ampla utilização dos preenchedores de ácido hialurônico em lábios, observa-se na literatura uma variabilidade significativa quanto às técnicas, produtos e parâmetros reológicos utilizados, o que reforça a necessidade de estudos que auxiliem na padronização e compreensão dos fatores que impactam os resultados clínicos

3 PROPOSIÇÃO

3.1 Proposição Geral

Caracterizar as propriedades reológicas, mecânicas e morfológicas de diferentes géis de ácido hialurônico indicados para preenchimento labial, correlacionando os módulos viscoelásticos e força de extrusão com a microestrutura e o desempenho clínico.

3.2 Proposições específicas

A) Descrever, por meio de Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV), a morfologia das partículas dos diferentes géis de ácido hialurônico selecionados; avaliando distribuição e porosidade.

B) Avaliar as propriedades viscoelásticas dos géis de ácido hialurônico determinando valores de G' (módulo elástico), G" (módulo viscoso) e tan ō (ângulo de fase) em regime oscilatório e análise da curva de viscosidade em regime permanente.

C) Determinar a força de extrusão necessária para aplicação de cada gel de ácido hialurônico em sua respectiva seringa e agulhas com diferentes calibres: $27G^{1/2}$, $30G^{1/2}$ e $32G^{1/2}$, relacionando com a facilidade de injeção e controle clínico.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo

Este estudo foi realizado na Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), nos Laboratórios de Farmacotécnica e no Complexo de Laboratórios Multiusuários (C-LabMu), com apoio do Laboratório de Reometria (LabReo) da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) - Campus Curitiba, caracterizando-se como um estudo laboratorial.

Para este estudo foram selecionadas quatro marcas comerciais adquiridas no mercado local de preenchedores à base de ácido hialurônico para preenchimento labial: Belotero Balance (BB), Juvéderm Volbella (JV), Revanesse Kiss (RvK) e Restylane Kysse (RtK). A descrição detalhada para cada preenchedor está descrita no Quadro 1. Para cada grupo foram necessárias três seringas de 1 mL de preenchedor, as quais foram divididas para os procedimentos de caracterização físico-química dos preenchedores descritos abaixo.

Quadro 1 – Lista de produtos incluídos no estudo

Preenchedores labiais	Marca comercial/ Fabricante	Lote	Composição*
	Belotero Balance®/ Merz Aesthetics (Frankfurt, Alemanha)	B00055490	-Hialuronato de sódio reticulado (22,5 mg/mL) -Tampão fosfato pH 7 1.q. s.p. (1 mL)
	Juvéderm Volbella®/ Allergan (Dublin, Irlanda)	1002951113	-Gel de ácido hialurônico (15 mg) -Cloridrato de lidocaína (3 mg) -Tampão de fosfato pH 7,2 q.s.p. (1 mL)
	Revanesse Kiss®/ (Prollenium Medical Technologies, Canadá)	24L015	-Ácido hialurônico (25 mg/mL) -Cloridrato de lidocaína (3 mg/mL) -Cloreto de sódio (7,05 mg/mL) -Cloreto de potássio (0,0176 mg/mL) -Fosfato de potássio monobásico (0,24 mg/mL) -Fosfato de sódio bibásico (1,44 mg/mL) -Água para injeção q.s.p.
	Restylane Kysse®/ Galderma (Uppsala, Suécia)	22267-1	-Ácido hialurônico reticulado (20 mg/mL) -Cloridrato de lidocaína (3 mg/mL) -Soro fisiológico com tampão fosfato pH 7 q.s.ad (1mL)

* informações retiradas da bula dos respectivos fabricantes.

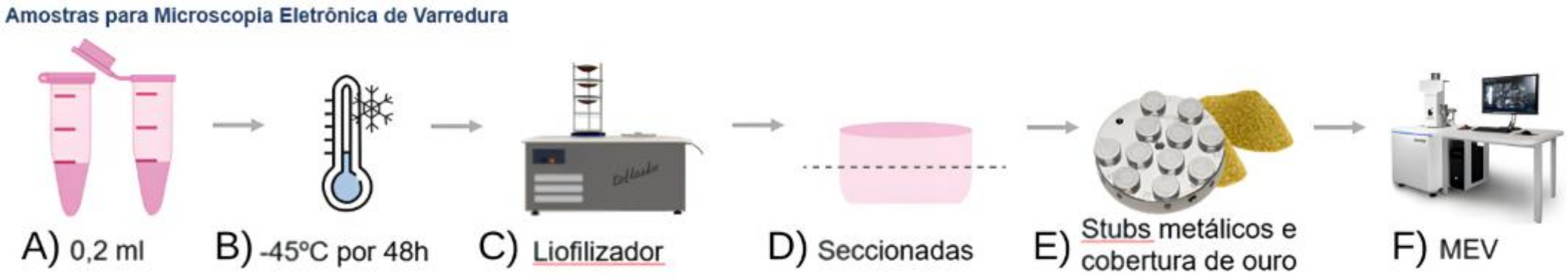
4.2 Caracterização físico-química dos preenchedores

Os quatro preenchedores foram avaliados e caracterizados pelos métodos de caracterização físico-química abaixo:

4.2.1 Microscopia eletrônica de varredura

Para análise da morfologia e caracterização das partículas de cada ácido hialurônico as amostras foram avaliadas em Microscopia eletrônica de varredura por efeito de campo (FEG) (MIRA 3, Tescan, Brno, República Tcheca) no Complexo de Laboratórios Multiusuário da UEPG. As amostras foram liofilizadas para avaliação. Aproximadamente 0,2 mL de cada ácido hialurônico foram congeladas a uma temperatura de -45ºC por 48 horas e, em seguida, levadas ao Liofilizador Terroni/LD 1500 (Terroni Equipamentos Científicos Ltda, São Carlos, São Paulo, Brasil), sob vácuo a uma temperatura de -55°C por 48 horas. Após esse período, as amostras foram seccionadas transversalmente, cuidadosamente depositadas em *stubs* metálicos e recobertas com ouro, gerando uma cobertura de 5 nm seguindo a metodologia proposta por Vitória, 2020. Aumentos de 250x e 1000x foram utilizados para visualização e descrição qualitativa das amostras (Figura 1).

Figura 1: Descrição do preparo das amostras para MEV

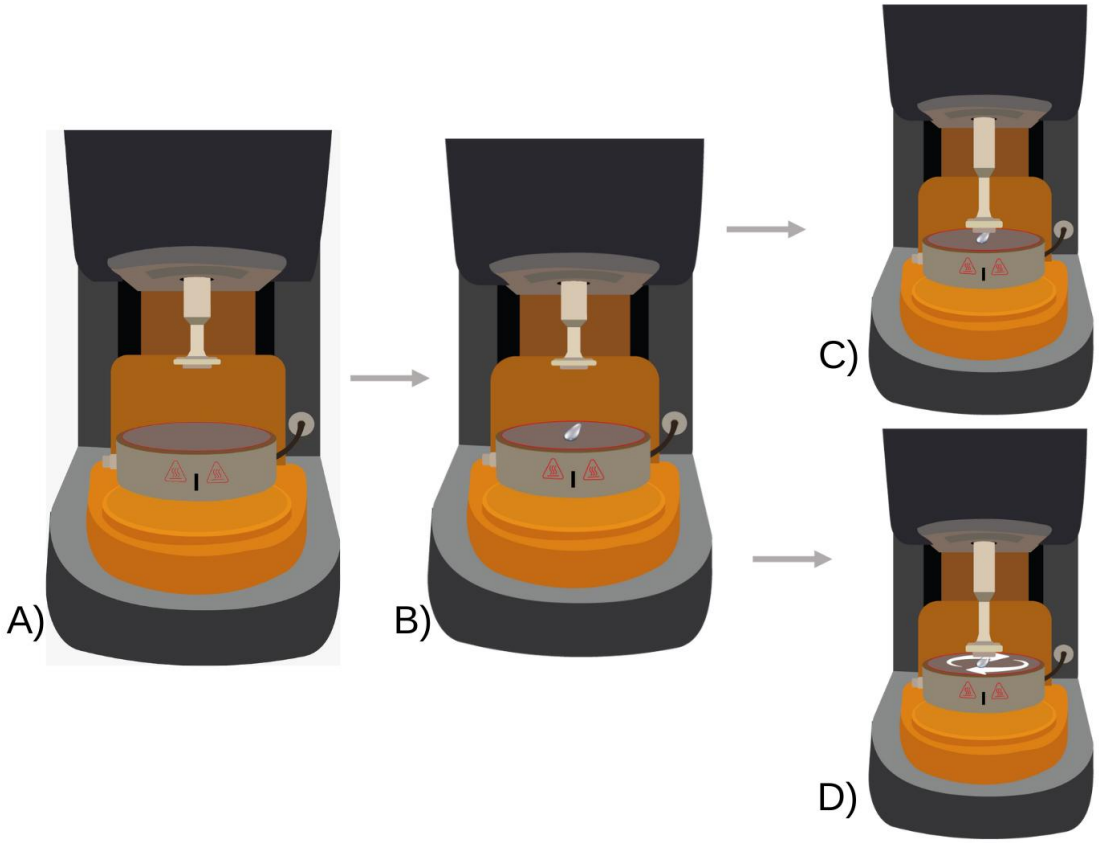


Fonte: A autora. A) Quantidade de amostra em cada eppendorf; B) Congelamento das amostras em Ultrafreezer; C) Liofilização das amostras; D) Seccionamento transversal das amostras; E) Recobrimento de ouro em *stubs* metálicos; F) Análise em MEV.

4.2.2 Reologia

Os testes reológicos foram realizados em Reômetro DRH-2 (TA Instruments, New Castle, DE, EUA) no Laboratório de Reometria (LabReo) da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Campus Curitiba. As propriedades dos diferentes géis de ácido hialurônico foram caracterizadas em regime permanente e oscilatório, com a geometria de placas paralelas de 20 mm. Os testes foram realizados em triplicata, sendo utilizado 0,3 mL de cada gel em cada repetição. O sistema foi termostatizado a 25ºC, com variação de 0,1ºC. A partir dos testes de Shimojo, 2011, as medidas oscilatórias foram conduzidas na região viscoelástica linear, com uma tensão de oscilação de 1,188 Pa, em uma faixa de frequência de 0,1 a 10 Hz. Os módulos de armazenamento/módulo elástico (G') e de perda/viscoso (G'') foram obtidos em função da frequência na região viscoelástica. A tangente do ângulo de fase (δ) foi calculada como a razão entre o módulo de perda (G") e o módulo de armazenamento (G') (tan δ = G" /G'). As medidas em regime permanente foram efetuadas com taxas de cisalhamento entre 0,1 a 50 s^{-1} com duração de 15 minutos com a obtenção da curva de viscosidade de cada gel avaliado (Figura 2).

Figura 2: Descrição da realização da reologia

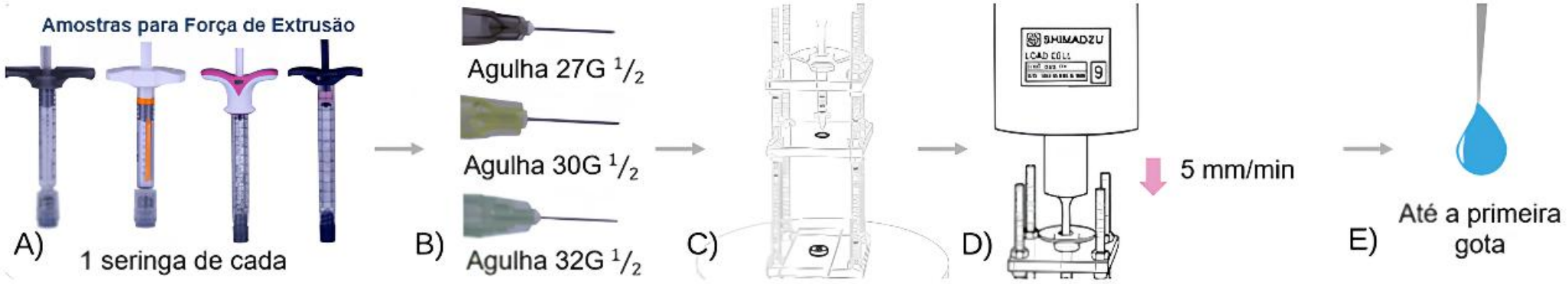


Fonte: a autora. A) Reômetro DRH-2; B) Posicionamento de 0,3 mL de gel para cada teste; C) Varredura de frequência a ser realizada; D) Curva de viscosidade a ser realizada.

4.2.3 Força de extrusão do gel

As seringas respectivas de cada gel preenchedor foram acopladas em uma plataforma desenvolvida para estabilização da seringa e posicionados na Máquina de Ensaios Universal (Autograph AG-I AG-I 10kN, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão), com as respectivas agulhas (27G ½, 30G ½ e 32G ½), sendo todas indicadas para uso em preenchimento labial. O êmbolo das seringas foi empurrado em uma velocidade constante de 5mm/min e a força necessária até a extrusão da primeira gota do material foi registrada em Newtons, sendo o teste realizado em triplicata (Figura 3).

Figura 3: Descrição do teste de força de extrusão



Fonte: A autora. A) Seleção da seringa de cada gel; B) Uso das três agulhas a serem avaliadas; C) Seringa em posição na plataforma para estabilização; D) Posicionamento na Máquina de Ensaios Universal e realização do teste em velocidade de 5mm/min; E) Teste realizado até a extrusão da primeira gota do gel.

4.3 Análise estatística

A análise de Microscopia foi realizada com descrição qualitativa de formato, uniformidade e superfície das partículas para cada gel preenchedor. Os resultados obtidos nas análises reológicas dos preenchedores foram expressos como média ± desvio padrão para cada um dos parâmetros analisados, para permitir uma descrição detalhada da variação observada entre as amostras. Os valores de força de extrusão para as diferentes condições experimentais foram expressos em média ± desvio-padrão e foram submetidos a análise de variância (ANOVA) de dois fatores (calibre da agulha vs gel preenchedor) e um nível de significância estabelecido em 95% ($\alpha = 0,05$).

5 RESULTADOS

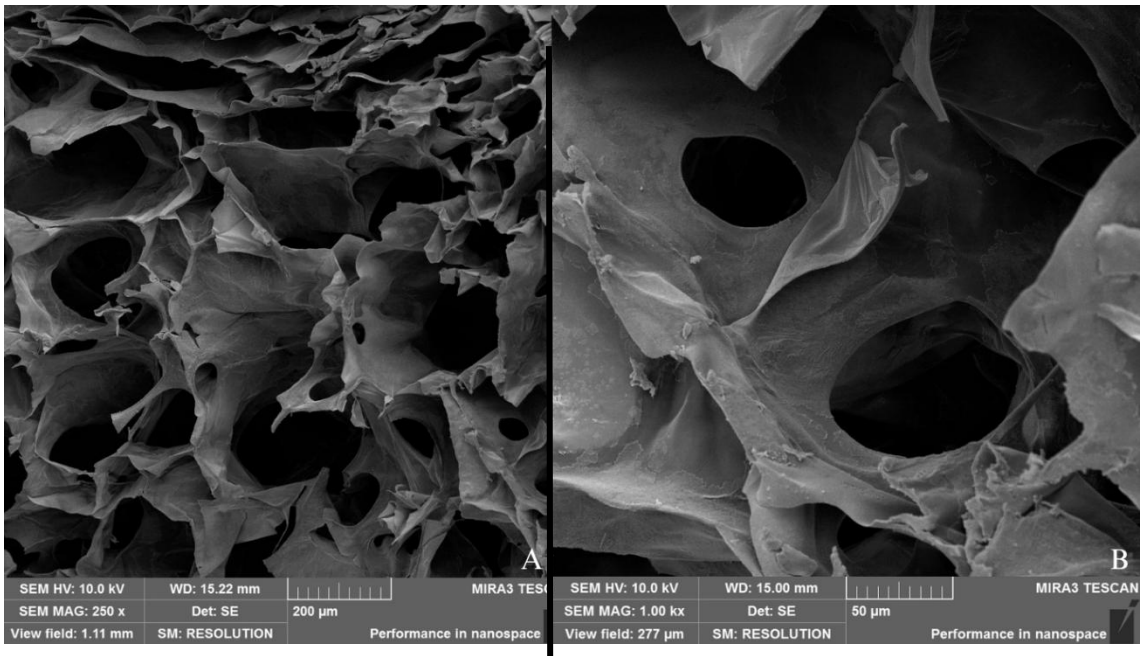
5.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As imagens de microscopia eletrônica de varredura para os diferentes géis de ácido hialurônico podem ser vistas nas Figuras 4, 5, 6 e 7.

5.1.1 Belotero Balance®

As imagens do gel Belotero Balance® (BB) identificam, de forma qualitativa, uma rede relativamente organizada, com poros visíveis, bem definidos e distribuição relativamente homogênea e interligados, formando uma rede densa com poucos espaços vazios visíveis. Os poros em maior aumento (1000x), destacam-se com um contorno bem definido e paredes delgadas, o que sugere uma matriz mais regular e contínua.

Figura 4: Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura do gel Belotero Balance®

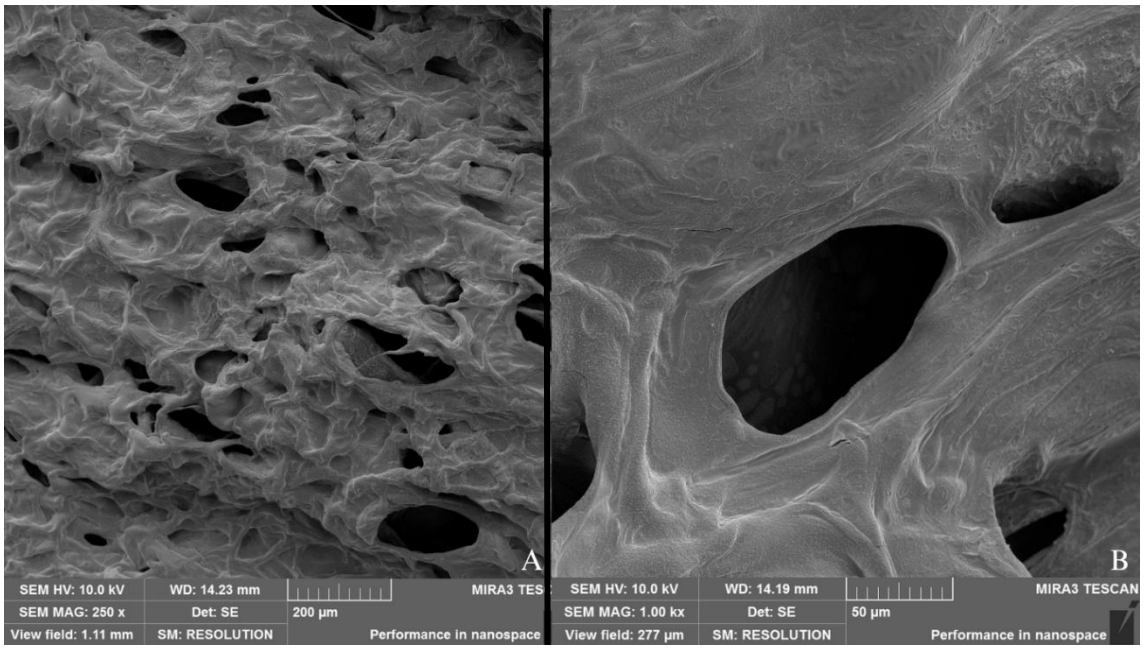


Fonte: A autora. A) Imagem do gel BB® no aumento de 250x; B) Imagem do gel BB® no aumento de 1000x.

5.1.2 Restylane Kysse®

As imagens de Restylane Kysse® (RtK) evidenciam uma rede de aspecto visual mais denso e compacto, composta por poros menores e mais distribuídos. Os poros apresentam-se isolados de tamanhos variados, delimitados por paredes mais espessas e bem definidas, sugerindo, qualitativamente, um gel com menor homogeneidade.

Figura 5: Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura do gel Restylane Kysse®

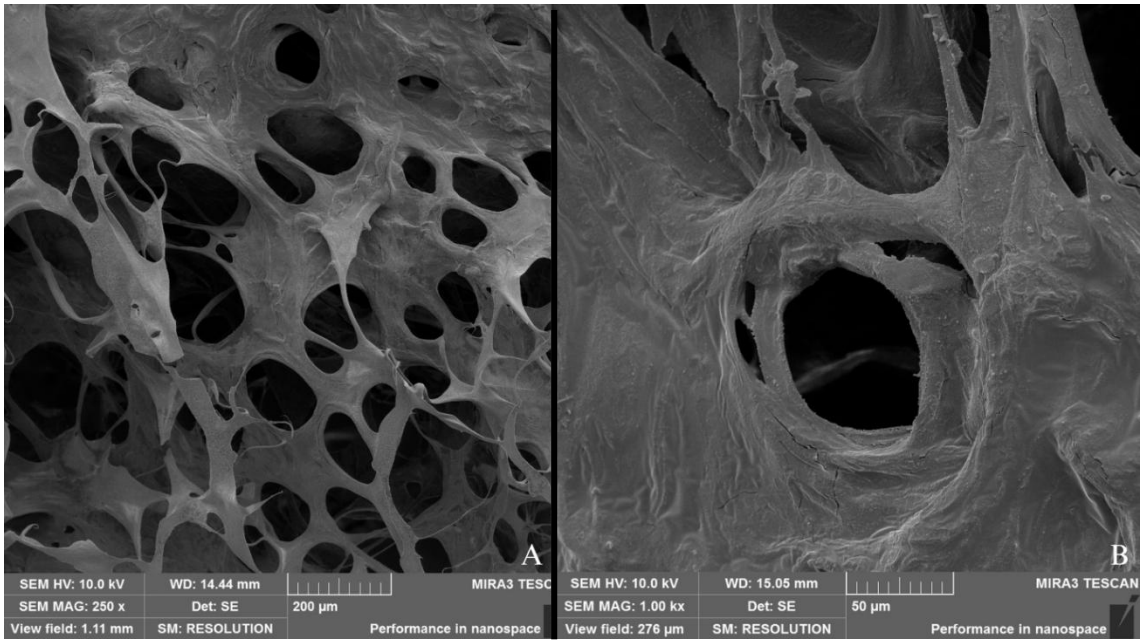


Fonte: a autora. A) Imagem do gel RtK® no aumento de 250x; B) Imagem do RtK no aumento de 1000x.

5.1.3 Juvéderm Volbella®

Nas imagens do gel Juvéderm Volbella® (JV) observa-se uma rede tridimensional com poros alongados e interconectados, distribuídos de maneira heterogênea. A presença de estruturas mais irregulares sugere maior variabilidade na porosidade da matriz. Verifica-se também a presença de grandes poros delimitados por paredes espessas e rugosas, indicando uma estrutura visualmente menos uniforme. Essa arquitetura pode refletir diferenças no processo de reticulação do gel, resultando em propriedades reológicas específicas.

Figura 6: Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura do gel Juvéderm Volbella®

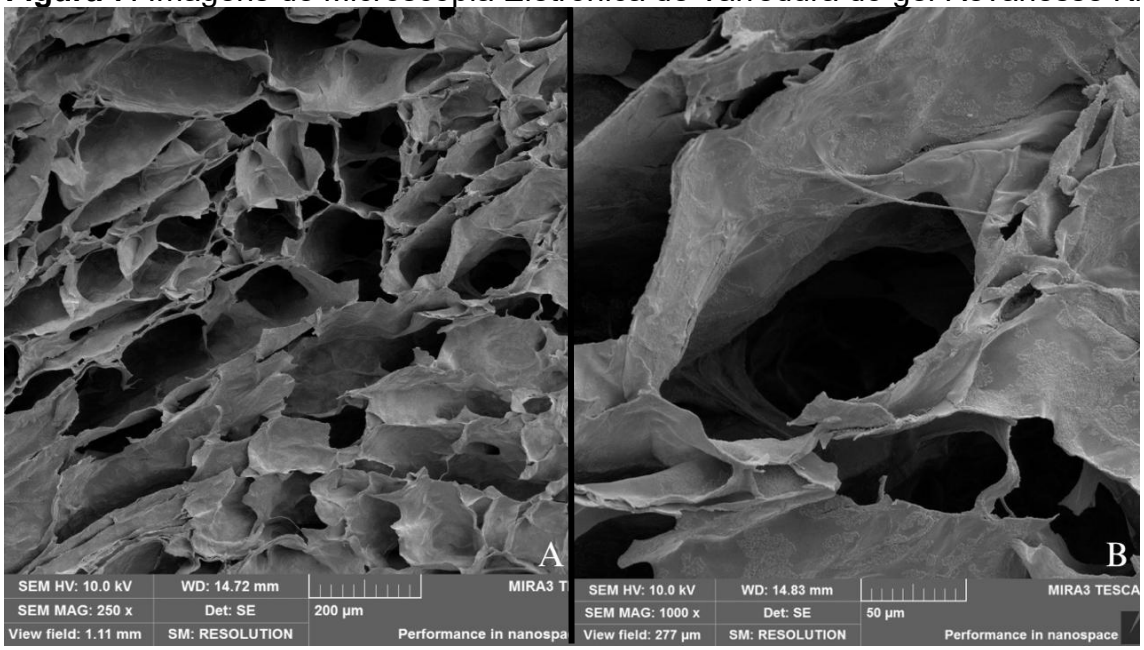


Fonte: A autora. A) Imagem do gel JV® no aumento de 250x; B) Imagem do JV® no aumento de 1000x.

5.1.4 Revanesse Kiss®

As imagens obtidas do gel de ácido hialurônico Revanesse Kiss® (RvK) evidenciam uma rede tridimensional densa, de morfologia irregular, com áreas interconectadas e de poros delimitados e interconectados, sugerindo uma matriz estável. Observa-se uma disposição heterogênea da rede, com áreas interligadas por regiões de diferentes dimensões e formatos de poros, conferindo à matriz um padrão estrutural não uniforme.

Figura 7: Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura do gel Revanesse Kiss®



Fonte: A autora. A) Imagem do gel RvK® no aumento de 250x; B) Imagem do RvK® no aumento de 1000x.

A análise por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) realizada neste estudo apresenta limitações inerentes à própria técnica, sendo que as imagens obtidas permitiram apenas uma avaliação qualitativa e descritiva da morfologia superficial dos géis de ácido hialurônico. Dessa forma, os achados morfológicos demonstram diferenças entre os géis avaliados, porém devem ser interpretados de maneira combinada aos resultados reológicos e mecânicos.

5.2 Reologia: Varredura de frequência

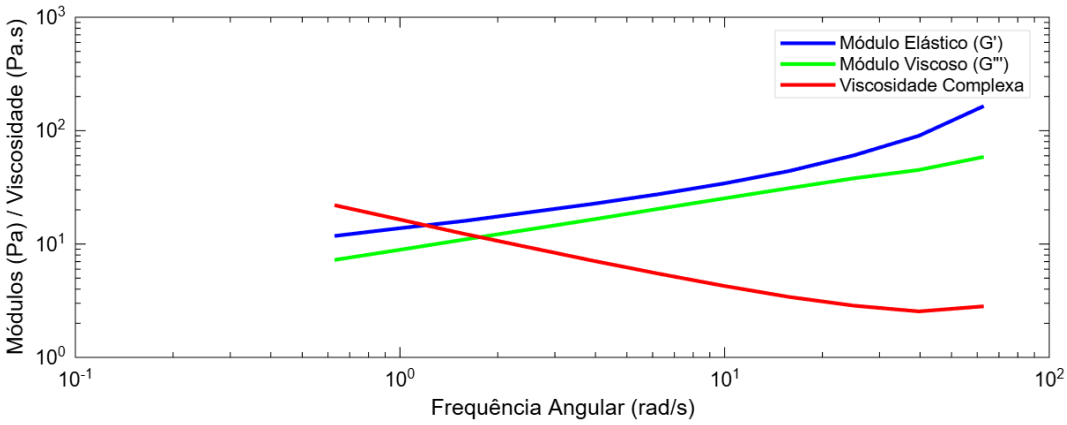
A Tabela 1 apresenta os valores médios de G′ e G″ dos preenchedores labiais avaliados em três diferentes frequências (0,1 Hz, 1 Hz e 10 Hz).

Tabela 1: Valores médios ± desvio padrão dos valores de G', G'' e tan δ (Hz) dos preenchedores labiais em diferentes frequências

FREQUÊNCIA (Hz)	PREENCHEDORES LABIAIS											
	Belotero Balance® (BB)			Restylane Kysse® (RyK)			Juvéderm Volbella® (JV)			Revanesse Kiss® (RvK)		
	G'	G''	tan δ	G'	G''	tan δ	G'	G''	tan δ	G'	G''	tan δ
0,1	14,2 ± 0,4	7,2 ± 2,5	0,62 ± 0,02	124,2 ± 3,9	14,5 ± 1,3	0,13 ± 0,01	206,5 ± 3,2	44,9 ± 0,7	0,22 ± 0,01	40,9 ± 3,2	14,9 ± 1,3	0,37 ± 0,01
1	32,4 ± 1,0	23,7 ± 0,5	0,74 ± 0,03	147,2 ± 5,5	21,1 ± 2,5	0,15 ± 0,0	257,9 ± 2,7	30,6 ± 0,2	0,12 ± 0,0	68,2 ± 5,5	26,3 ± 1,7	0,39 ± 0,01
10	144,2 ± 18,2	79,5 ± 1,2	0,38 ± 0,25	310,0 ± 49,7	36,5 ± 2,4	0,16 ± 0,04	343,3 ± 0,8	26,1 ± 0,0	0,07 ± 0,01	242,8 ± 6,0	50,0 ± 7,8	0,25 ± 0,06

O gel Belotero Balance® apresentou valores de G' classificados como baixos em todas as frequências testadas (14,2 ± 0,4; 32,4 ± 1,0; 144,2 ± 18,2 Pa), indicando ser um gel mais flexível e menos elástico. Os valores de G″ (7,2 ± 2,5; 23,7 ± 0,5; 79,5 ± 1,2 Pa) foram proporcionais ao G′, reforçando seu comportamento mais viscoso em comparação aos demais géis. Isso também pode ser verificado no gráfico 1, que confirma esse comportamento, mostrando G' e G'' com valores baixos e próximos entre si, com a viscosidade complexa (η*) em declínio com a frequência. O valor de tan δ avaliado variou entre 0,40 e 0,75, mostrando um comportamento relativamente mais viscoso, especialmente em 1 Hz, indicando também uma maior moldabilidade na aplicação.

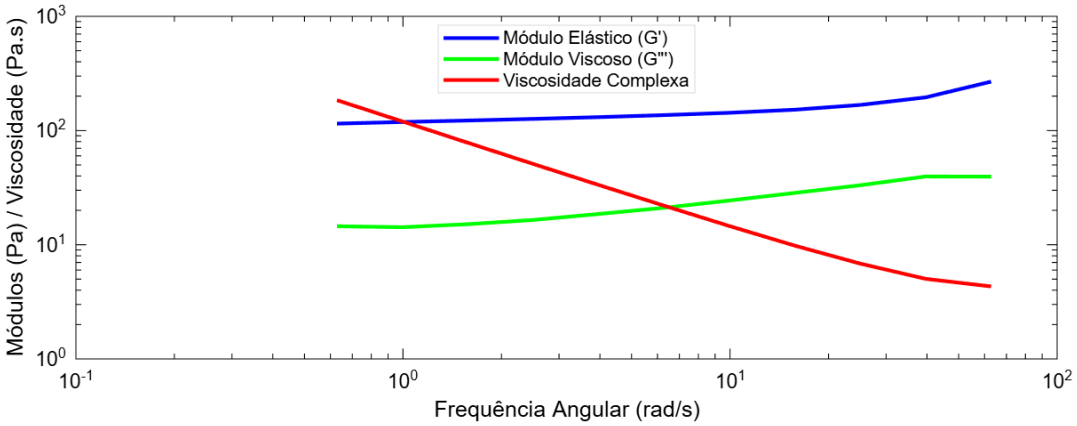
Gráfico 1: Comportamento reológico do gel Belotero Balance® em função da frequência angular (rad/s)



Fonte: a autora. Gráfico representa os módulos viscoelásticos do gel em função da frequência angular (rad/s).

O gel Restylane Kysse® apresentou valores de G′ elevados já em baixas frequências (124,2 ± 3,9 Pa em 0,1 Hz), mantendo esse padrão em 1 Hz (147,2 ± 5,5 Pa) e alcançando 310,0 ± 49,7 Pa em 10 Hz, indicando um gel de G' de médio a alto. Essa característica indica um gel altamente coeso e elástico, com boa capacidade de resistir a deformações. Os valores de G″ (14,5 ± 1,3; 21,1 ± 2,5; 36,5 ± 2,4 Pa) foram relativamente baixos quando comparados ao G′, reforçando um perfil predominantemente elástico. A curva apresentada no gráfico 2 mostra a curva de G' bem acima de G'', reforçando a dominância elástica e alta coesividade, sendo que η* também decresce com a frequência. A tan δ variou entre 0,13 e 0,16, reforçando a predominância elástica, com baixa contribuição viscosa e capacidade de projeção labial.

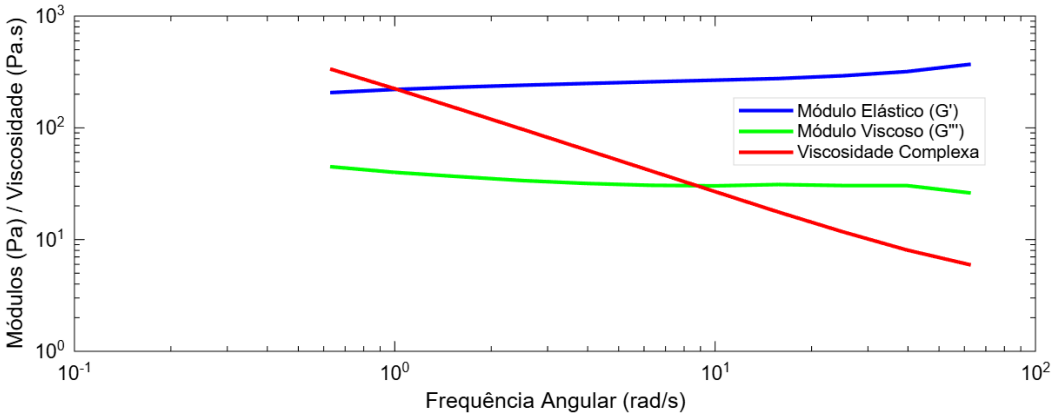
Gráfico 2: Comportamento reológico do gel Restylane Kysse® em função da frequência angular (rad/s)



Fonte: a autora. Gráfico representa os módulos viscoelásticos do gel em função da frequência angular (rad/s).

O gel Juvéderm Volbella® apresentou os maiores valores de G’ em todas as frequências analisadas (206,5 ± 3,2; 257,9 ± 2,7; 343,3 ± 0,8 Pa), refletindo uma estrutura extremamente elástica e firme. O comportamento de G″ foi relativamente baixo em comparação ao G′ (44,9 ± 0,7; 30,6 ± 0,2; 26,1 ± 0,0 Pa), o que sugere um material de alta elasticidade, com predomínio sólido sobre as propriedades viscosas. O gráfico 3 evidencia seu G’ elevado e sempre predominante sobre G’’, com queda acentuada da viscosidade complexa (η*) conforme a frequência aumenta. Os valores de tan δ variaram de 0,07 a 0,22, justificado pelos baixos valores de G”, caracterizando o comportamento predominantemente elástico e indicando um gel com melhor projeção e definição labial.

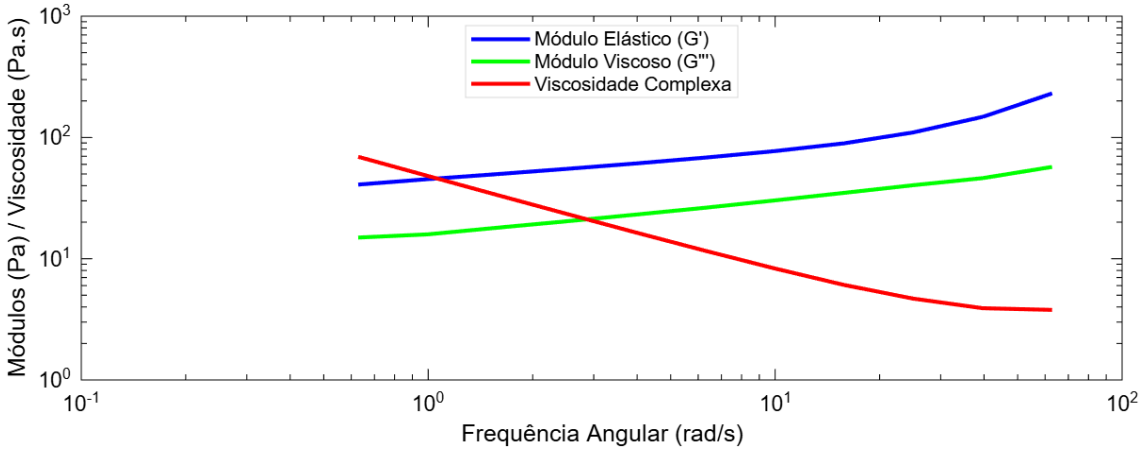
Gráfico 3: Comportamento reológico do gel Juvéderm Volbella® em função da frequência angular (rad/s)



Fonte: a autora. Gráfico representa os módulos viscoelásticos do gel em função da frequência angular (rad/s).

O gel Revanesse Kiss® apresentou valores intermediários de G′ (40,9 ± 3,2; 68,2 ± 5,5; 242,8 ± 6,0 Pa), sugerindo um gel de elasticidade moderada. Os valores de G″ (14,9 ± 1,3; 26,3 ± 1,7; 50,0 ± 7,8 Pa) indicam contribuição viscosa significativa, especialmente em baixas frequências, o que pode estar associado a maior maleabilidade do gel durante a aplicação. O gráfico 4 mostra a curva de G' acima de G'', mas ambas seguindo de forma paralela, enquanto η* diminui progressivamente. A tan δ se manteve entre 0,35 e 0,39, indicando um equilíbrio entre os componentes elástico e viscoso.

Gráfico 4: Comportamento reológico do gel Revanesse Kiss® em função da frequência angular (rad/s)



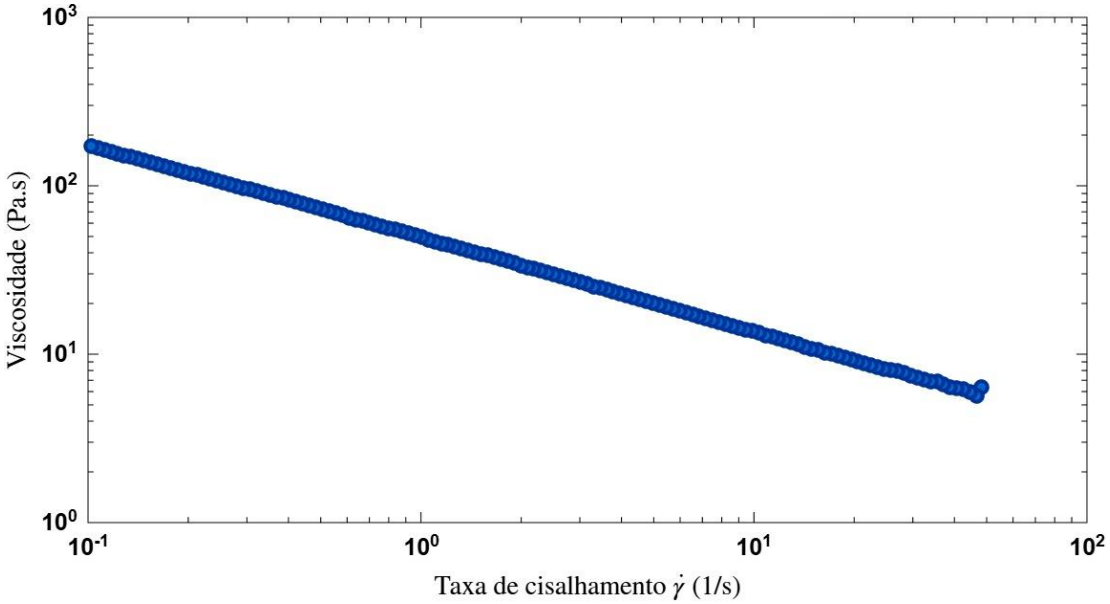
Fonte: a autora. Gráfico representa os módulos viscoelásticos do gel em função da frequência angular (rad/s).

5.3 Reologia: Regime permanente

O teste de regime permanente realizado com as curvas de viscosidade obtidas indicou géis não newtonianos (comportamento pseudoplástico), caracterizado pela diminuição da viscosidade (curva decrescente) com o aumento da taxa de cisalhamento, sendo não constante e sem um patamar newtoniano. Isso indica que, em repouso ou em baixas deformações, os géis são mais viscosos e consistentes; mas, quando submetidos à força, como durante a injeção através de uma agulha ou cânula, sua viscosidade diminui, facilitando o escoamento.

O gel Belotero Balance® apresentou valores de viscosidade inicial em torno de 100 Pa.s, em baixas taxas de cisalhamento, com redução progressiva até valores próximos de ~5 a10 Pa·s em altas taxas de cisalhamento. Esse perfil indica um material de menor resistência ao fluxo, com menos viscosidade, tendo uma injeção mais fluida que favorece o espalhamento homogêneo nos tecidos.

Gráfico 5: Curva de viscosidade em função da taxa de cisalhamento para o gel Belotero Balance®



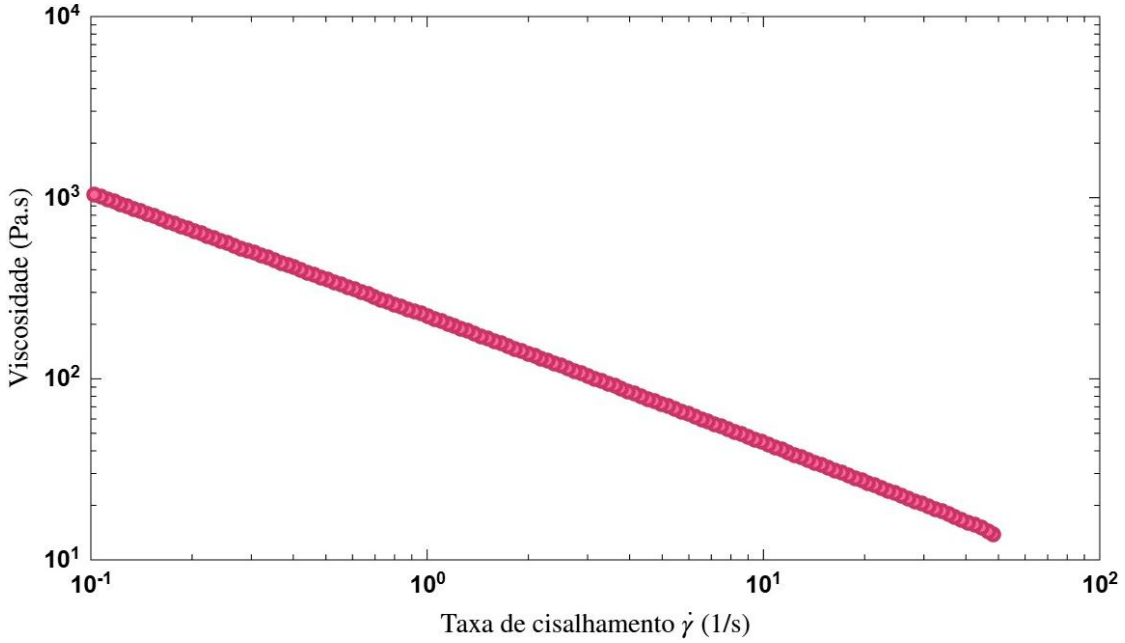
Fonte: a autora.

Curva reológica do gel de ácido hialurônico Belotero Balance® representando a variação da viscosidade (Pa·s) em função da taxa de cisalhamento (γ̇, 1/s), em escala logarítmica.

O gel Restylane Kysse® destacou-se como o produto mais viscoso, com valores iniciais acima de 10^3 Pa·s e redução até aproximadamente 30–40 Pa·s nas maiores taxas. Esse perfil reológico indica um gel mais rígido em repouso e maior resistência à extrusão, podendo indicar maior coesividade e potencial de sustentação

volumétrica, características desejáveis em aplicações que exigem projeção e durabilidade.

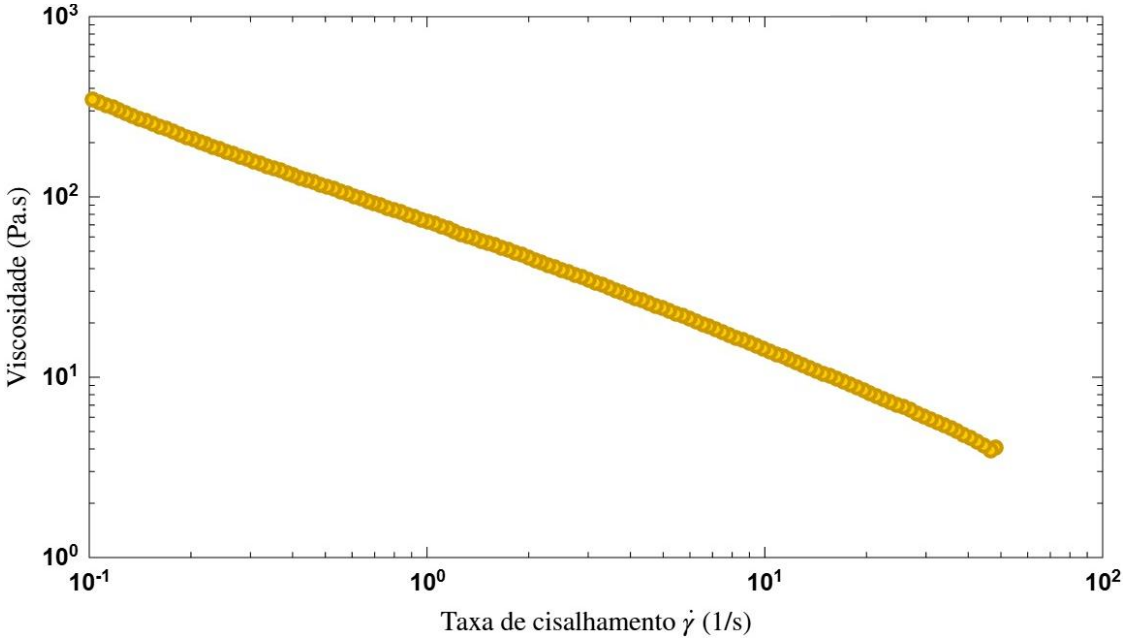
Gráfico 6: Curva de viscosidade em função da taxa de cisalhamento para o gel Restylane Kysse®



Fonte: a autora. Curva reológica do gel de ácido hialurônico Belotero Balance® representando a variação da viscosidade (Pa·s) em função da taxa de cisalhamento (γ̇, 1/s), em escala logarítmica.

O gel Juvéderm Volbella® iniciou com viscosidade em torno de 300 Pa·s, mas manteve valores discretamente mais altos ao longo de toda a curva atingindo cerca de 20 Pa·s em maiores taxas de cisalhamento, sugerindo um equilíbrio, mantendo uma consistência moderada em repouso, seguido de fluidez durante a injeção, indicando maleabilidade durante a injeção e capacidade de manter a coesão no tecido injetado.

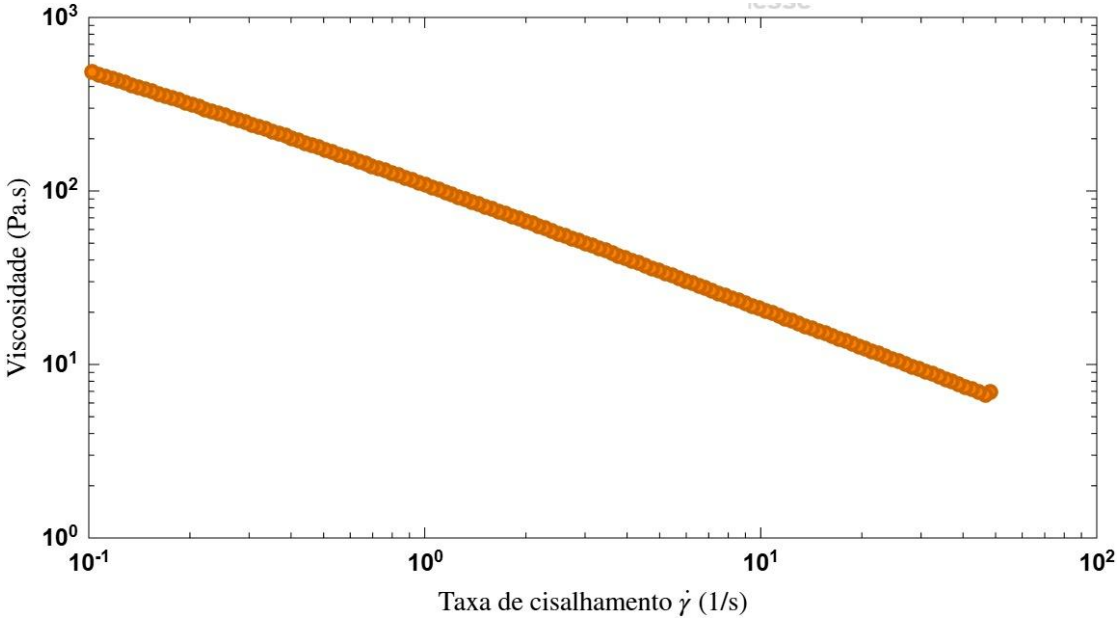
Gráfico 7: Curva de viscosidade em função da taxa de cisalhamento para o gel Juvéderm Volbella®



Fonte: a autora. Curva reológica do gel de ácido hialurônico Belotero Balance® representando a variação da viscosidade (Pa·s) em função da taxa de cisalhamento (γ̇, 1/s), em escala logarítmica.

O gel Revanesse Kiss® apresentou viscosidade inicial em média de 300 Pa·s, semelhante ao gel Juvéderm Volbella®, porém com queda para valores próximos a 10 Pa·s, configurando-se como um gel de comportamento intermediário entre fluidez e sustentação.

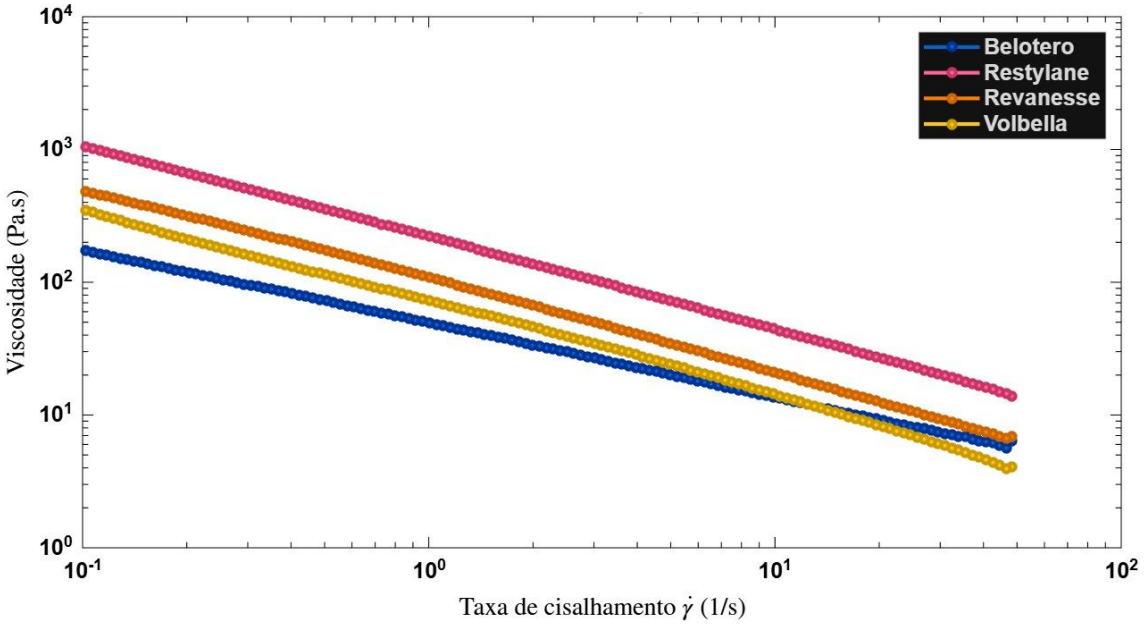
Gráfico 8: Curva de viscosidade em função da taxa de cisalhamento para o gel Revanesse Kiss®



Fonte: a autora. Curva reológica do gel de ácido hialurônico Belotero Balance® representando a variação da viscosidade (Pa·s) em função da taxa de cisalhamento (γ̇, 1/s), em escala logarítmica.

Por fim, o gráfico 9, apresenta a união das curvas de viscosidade de todos os géis avaliados no estudo, onde é evidenciado que o gel Restylane Kysse® apresentou os maiores valores de viscosidade em toda a faixa de cisalhamento analisada, indicando maior coesividade e potencial de sustentação tecidual, embora com maior resistência à injeção. Em contraste, o Belotero Balance® mostrou-se o menos viscoso, mantendo valores significativamente inferiores em relação aos demais, o que sugere maior facilidade de aplicação e melhor espalhamento nos tecidos, mas com menor capacidade de projeção. Os géis Revanesse Kiss® e Volbella mantiveram-se em posição intermediária de viscosidade.

Gráfico 9: Curvas de viscosidade em função da taxa de cisalhamento para todos os géis preenchedores de ácido hialurônico analisados



Fonte: a autora. Curvas de viscosidade dos géis de ácido hialurônico Belotero Balance®, Revanesse Kiss®, Juvéderm Volbella® e Restylane Kysse®, representando a variação da viscosidade (Pa·s) em função da taxa de cisalhamento (γ̇, 1/s), em escala logarítmica.

5.4 Força de extrusão

A tabela 2 apresenta os valores médios de força de extrusão (N) para os diferentes géis para cada calibre de agulha avaliado (27G ½, 30G ½, 32G ½), sendo os valores obtidos na extrusão da primeira gota de gel.

Tabela 2- Média e desvio-padrão da Força de extrusão (N) dos preenchedores segundo o calibre da agulha

PREENCHEDORES LABIAIS	CALIBRE DA AGULHA		
	27G ½	**30G ½**	**32G ½**
Belotero Balance® (BB)	$6,09 \pm 0,23^{aB}$	$11,67 \pm 2,80^{bB}$	$30,09 \pm 4,06^{cB}$
Restylane Kysse® (RyK)	$8,96 \pm 1,69^{aA}$	$12,96 \pm 3,25^{bA}$	$41,50 \pm 7,27^{cA}$
Juvéderm Volbella® (JV)	$2,59 \pm 0,35^{aC}$	$3,00 \pm 0,14^{bC}$	$11,93 \pm 0,46^{cC}$
Revanesse Kiss® (RvK)	$7,88 \pm 0,78^{aB}$	$9,83 \pm 0,82^{bB}$	$25,74 \pm 2,03^{cB}$

Fonte: a autora. Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa entre calibres de agulha para o mesmo preenchedor. Letras maiúsculas diferentes na mesma coluna indicam diferença significativa entre preenchedores para o mesmo calibre ($p < 0,05$, teste de Tukey).

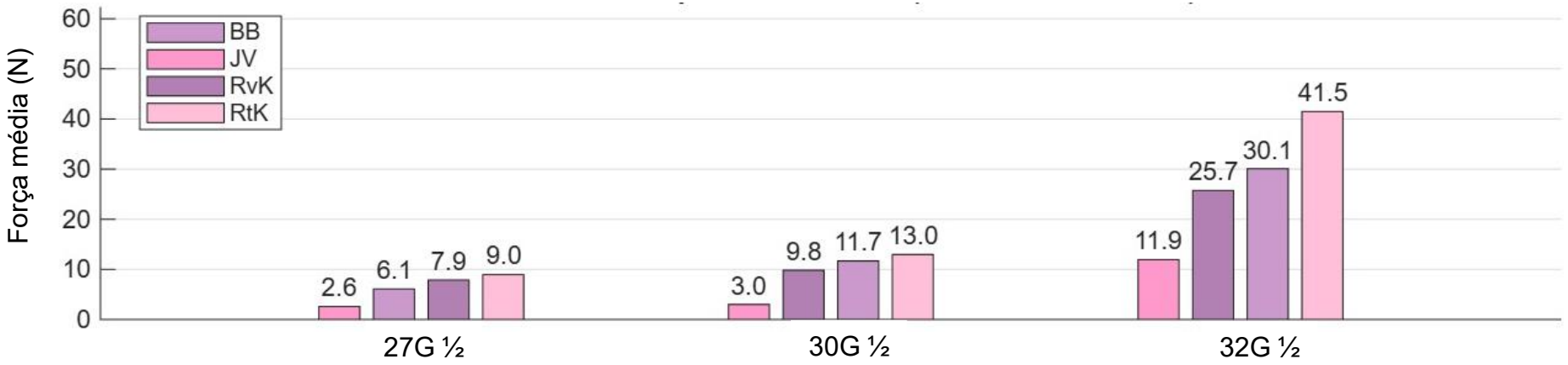
Observou-se que, independentemente do material avaliado, a força necessária para extrusão aumentou conforme o diâmetro interno da agulha diminuiu, sendo significativamente maior para o calibre 32G½ em comparação com 30G½ e 27G½ ($p < 0,001$), indicando que a força de extrusão é influenciada tanto pelas propriedades do gel, como sua viscosidade quanto pelo calibre da agulha empregada.

Entre os preenchedores analisados, o Restylane Kysse® apresentou maiores valores de força de extrusão em todos os calibres. Belotero Balance® e Revanesse Kiss® apresentaram valores intermediários e não diferiram entre si ($p > 0,05$). O Juvéderm Volbella®, por sua vez, mostrou menores forças em todos os calibres, com diferença estatística significativa em relação aos demais grupos ($p < 0,001$).

A interação entre os fatores “calibre” e “grupo” foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$), o que indica que o comportamento de extrusão variou de acordo com a combinação entre material e diâmetro da agulha. Esse efeito foi mais evidente para Restylane Kysse® e Belotero Balance®, que apresentaram valores mais acentuados na força de extrusão ao utilizar calibres menores. Já o Juvéderm Volbella®, apresentou menor variação dos valores de força de extrusão entre os calibres.

O gráfico 10 ilustra visualmente os dados apresentados na tabela, comparando a força média de extrusão dos quatro géis em cada calibre de agulha. A partir disso, fica evidente a tendência crescente da força com a diminuição do diâmetro da agulha (27G < 30G < 32G).

Gráfico 10: Força média de extrusão (N)



Fonte: A autora. Força média de extrusão (N) de cada gel avaliado em cada calibre de agulha analisado

BB: Belotero Balance®; RyK: Restylane Kysse®; JV: Juvéderm Volbella®; RvK: Revanesse Kiss®

6 DISCUSSÃO

A análise integrada deste estudo, envolvendo microscopia eletrônica de varredura, ensaios reológicos e teste de força de extrusão, permitiu compreender de forma abrangente a microestrutura e o comportamento mecânico de diferentes géis de ácido hialurônico indicados para preenchimento labial. Essa abordagem multifatorial evidenciou diferenças estruturais e reológicas entre os materiais, aspectos fundamentais que influenciam diretamente a escolha clínica do preenchedor, seu desempenho, a previsibilidade do resultado estético e a segurança do procedimento, considerando que os lábios apresentam elevada mobilidade, vascularização e exigência estética.

As imagens de MEV demonstraram variações significativas na microestrutura dos géis, especialmente no que se refere à organização da rede tridimensional, tamanho e forma dos poros e espessura das paredes da matriz polimérica. Esses achados sugerem que os diferentes géis apresentam características químicas e físicas distintas, corroborando os achados de Tezel e Fredrickson (2008) e Kablik *et al*. (2009), que descreveram que a arquitetura da rede de ácido hialurônico reflete diretamente o tipo e o grau de reticulação empregados no processo de fabricação, sendo determinante para as propriedades mecânicas do material.

A reticulação dos géis avaliados no presente estudo mostrou-se variável entre as diferentes marcas. A tecnologia OBT®, empregada no gel Restylane Kysse®, por exemplo, combina diferentes densidades de reticulação em uma matriz mais flexível (Puljic, *et al.,* 2025); o que pode ser observado no presente estudo por meio das imagens de MEV, que indicaram uma microestrutura menos homogênea. Além disso, o estudo de Öhrlund, *et al.* (2024) demonstrou que, embora esses géis apresentem menor resistência à deformação em comparação com géis mais firmes, apresentam maior flexibilidade, permitindo tolerar deformações e retornar à forma original assim que a tensão é removida. Essa característica justifica sua indicação para áreas altamente dinâmicas da face, como os lábios, onde a flexibilidade do gel permite acompanhar os movimentos naturais dos lábios sem comprometer o volume ou a definição ao longo do tempo.

Já a tecnologia Vycross®, presente no gel Juvéderm Volbella®, utiliza uma combinação de cadeias de ácido hialurônico de baixo e alto peso molecular, o que foi refletido nas imagens de MEV por uma distribuição mais heterogênea da rede polimérica. Essa característica está associada a uma maior capacidade de elevação tecidual e a valores de G' mais elevados, favorecendo uma maior projeção tecidual (Puljic, *et al*., 2025). No contexto labial, esse comportamento favorece procedimentos voltados à definição de contorno, arco do cupido e projeção sutil, especialmente em pacientes que demandam refinamento estético com menor risco de rigidez excessiva.

Por sua vez, o gel Belotero Balance®, desenvolvido com a tecnologia CPM®, apresenta uma matriz contínua e altamente homogênea, sendo descrito como um gel altamente coeso e com maior viscosidade (Micheels, *et al*., 2018; Fundaro, *et al.,* 2022). Essa característica foi confirmada no presente estudo, no qual as imagens de MEV evidenciaram uma rede mais homogênea e regular. Além disso, os valores de tan δ encontrados, entre 0,50 e 0,70, indicam comportamento relativamente mais viscoso, corroborando os dados de Micheels, *et al*. (2018), que relataram valores de tan δ próximos a 0,58 na fase de platô, sugerindo menor risco de irregularidades de aplicação e boa capacidade de espalhamento clínico.

Já, o gel Revanesse Kiss® utiliza uma tecnologia de reticulação própria, baseada em alta eficiência de ligação cruzada, porém mantendo o BDDE como agente reticulante, resultando em um gel com propriedades intermediárias de suporte e moldabilidade, sendo essa característica observada nesse estudo por uma matriz mais heterogênea. Estudos prévios indicam que formulações reticuladas com BDDE tendem a apresentar menor elasticidade (Vitória, 2020), o que foi confirmado pelo valor intermediário de G' observado neste trabalho, tornando esse gel clinicamente versátil para técnicas que exigem equilíbrio entre definição e naturalidade.

Essa relação entre microestrutura e comportamento mecânico dos géis avaliados foi corroborada pelos resultados reológicos, nos quais todos os géis apresentaram comportamento viscoelástico típico de materiais poliméricos reticulados, com predominância do módulo elástico (G') em relação ao módulo viscoso (G''). De acordo com Borrell, *et al.* (2011) e Edsman e Öhrlund (2018), a condição G' > G'' indica comportamento predominantemente sólido-elástico, essencial para que o preenchedor mantenha sua forma após a aplicação e resista às deformações impostas pelos movimentos faciais, proporcionando resultados mais naturais e melhor

integração tecidual em regiões altamente dinâmicas. Clinicamente, esse comportamento é particularmente relevante na região labial, que está submetida a constantes forças dinâmicas durante a fala, mastigação e expressão facial (Michaud, *et al.*, 2015; Cooper, *et al.,* 2023).

A análise reológica desse estudo foi realizada em diferentes frequências, permitindo avaliar os parâmetros de G', G'' e tan δ em condições que simulam deformações de curto prazo (alta frequência) e longo prazo (baixa frequência) (Puljic, *et al.,* 2025). Em geral, produtos com G′ mais elevado apresentam maior firmeza e suporte estrutural (projeção), enquanto produtos com G′ intermediários ou mais baixos estão associados a maior maciez e flexibilidade, características desejáveis para o preenchimento labial (Sundaram, *et al.,* 2010; Fagien, *et al.,* 2019). Essa diferenciação permite ao profissional selecionar o gel mais adequado de acordo com o objetivo clínico do preenchimento labial, seja projeção, definição de contorno, hidratação ou restauração volumétrica com maior naturalidade.

Os valores de G' obtidos no presente estudo mostraram-se compatíveis com a literatura. Puljic *et al.* (2025) realizaram a caracterização reológica na frequência de 1 Hz, a 25 °C, e observaram para o Restylane Kysse® um valor de G' de 152,7, enquanto, neste estudo, o mesmo gel apresentou valor médio de 147,2 ± 5,5. Para o Juvéderm Volbella®, Puljic *et al.* (2025) relataram G' de 212,1, ao passo que neste estudo o valor foi de 257,9 ± 2,7 na mesma condição experimental. Essas diferenças podem ser atribuídas a variações de lote, método de análise ou condições experimentais, sem comprometer a comparabilidade dos resultados.

Assim, a análise comparativa dos géis avaliados comprovou que géis com maior flexibilidade e menor homogeneidade estrutural, como o Restylane Kysse®, mostram-se mais adequados para áreas de alta dinâmica e movimento, enquanto géis com maior G' e capacidade de suporte, como o Juvéderm Volbella®, favorecem procedimentos de definição de contorno e projeção sutil. Por outro lado, materiais com matriz mais homogênea e maior moldabilidade, como o Belotero Balance® e o Revanesse Kiss®, mostram-se vantajosos para técnicas que exigem espalhamento uniforme e menor risco de irregularidades superficiais.

De forma semelhante, os valores de tan δ mostraram-se concordantes entre os estudos: para o Restylane Kysse®, variaram entre 0,11 e 0,14 no presente trabalho,

coincidindo com o valor de 0,11 descrito por Puljic *et al*. (2025); já para o gel Juvéderm Volbella®, os valores encontrados situaram-se entre 0,08 e 0,21, permanecendo dentro da faixa relatada na literatura. Esses achados reforçam que géis com menores valores de tan δ apresentam comportamento mais elástico, sendo mais indicados para restauração tecidual, projeção e definição de contornos, enquanto valores mais elevados estão associados a materiais mais macios e com maior capacidade de moldabilidade clínica (Fundaro, *et al*., 2022).

No regime permanente, todos os géis apresentaram comportamento não newtoniano do tipo pseudoplástico, caracterizado pela redução da viscosidade com o aumento da taxa de cisalhamento. Esse comportamento, conhecido como *shear thinning*, é amplamente descrito na literatura como uma propriedade desejável dos preenchedores de ácido hialurônico, pois facilita a injeção do material sem comprometer sua estabilidade após a aplicação, com controle mais preciso do volume de aplicação e pressão aplicada (Wanick, 2016).

A análise conjunta da viscosidade e da força de extrusão demonstrou correlação direta entre resistência ao fluxo e força necessária para injeção. Géis com maior viscosidade, como o Restylane Kysse®, demandaram maiores forças de extrusão, especialmente em agulhas de menor calibre, enquanto o Juvéderm Volbella® apresentou menor resistência e maior facilidade de injeção. Do ponto de vista clínico, os resultados relacionados à força de extrusão assumem especial relevância, uma vez que valores mais elevados de força podem dificultar o controle da injeção, aumentar o risco de depósito abrupto do material e contribuir para desconforto do paciente e do profissional (Pluda *et al.,* 2023).

Na análise de força de extrusão dos géis, onde os valores médios variaram de aproximadamente 6 N nas agulhas de maior calibre, 10 N em calibre intermediário a cerca de 27 N no menor calibre avaliado, ficou evidenciada a importância de que os profissionais injetores conheçam e sejam capazes de estimar com precisão a força necessária para a injeção de cada gel. Observou-se ainda que a força exigida para a extrusão aumentou à medida que o diâmetro interno da agulha diminuiu, demonstrando que esse parâmetro é influenciado tanto pelas propriedades reológicas do material quanto pelo calibre e pelo tipo de agulha utilizada, aspecto fundamental para garantir maior controle do procedimento, segurança e previsibilidade clínica.

Esses achados indicam que a força de extrusão é influenciada de forma combinada pelas propriedades reológicas dos géis e pelo calibre da agulha e corroboram com o estudo de Frank, *et al.* (2021), que também avaliou a força de extrusão de géis de ácido de hialurônico com agulhas de calibres de 27 e 30 G½, revelando que os módulos elásticos (G') e viscosos (G'') de um produto estão significativamente relacionados à sua força de extrusão, sendo que produtos com maiores valores de G'/G'' requerem forças de extrusão mais elevadas e que entre calibres também há diferenças estatisticamente significativas para a força de extrusão. De forma complementar, Puljic *et al.* (2025) reforçaram que a força de extrusão não deve ser subestimada na prática clínica, uma vez que valores elevados podem dificultar o controle da injeção e favorecer a liberação abrupta do material, especialmente em procedimentos delicados como o preenchimento labial, nos quais a precisão, a previsibilidade e a segurança são fundamentais.

Sendo assim, o conhecimento dessas características reológicas dos géis e da força necessária para extrusão impactam diretamente nas decisões e na rotina clínica do profissional, assim como mostrou esse estudo, ressaltando impacto do calibre da agulha e do G' na escolha do melhor preenchedor para cada paciente.

Além disso, é importante destacar que, embora as condições experimentais não reproduzam integralmente o ambiente clínico, os resultados obtidos permitem uma análise comparativa consistente entre os materiais, uma vez que todos os géis foram avaliados sob as mesmas condições experimentais. Dessa forma, as tendências observadas entre microestrutura, comportamento reológico e força de extrusão permanecem relevantes e clinicamente aplicáveis, mesmo diante das limitações inerentes ao modelo laboratorial.

É importante destacar também que as condições reológicas foram avaliadas em condições estáticas a 25 ºC, o que não representa também completamente o ambiente dinâmico da estrutura em camadas da pele. No entanto, o conhecimento das propriedades em repouso é essencial para prever o efeito de preenchimento dos materiais, mesmo considerando que os movimentos de expressões faciais influenciam o resultado clínico (Puljic, *et al.,* 2025).

Mesmo com as essas limitações, os resultados deste estudo evidenciam que não existe um preenchedor labial universalmente ideal, mas sim diferentes perfis

reológicos e mecânicos que devem ser selecionados de maneira individualizada, principalmente no contexto do preenchimento labial, em que a escolha do melhor preenchedor contribui diretamente para resultados mais naturais, seguros e personalizados, respeitando a anatomia, a dinâmica labial e as expectativas estéticas individuais de cada paciente. Assim, essa seleção das diferentes marcas dos preenchedores são importantes para o profissional injetor para subsidiar a sua prática clínica, embasando o critério de seleção por meio de estudos científicos.

Em estudos futuros deve-se buscar investigar o comportamento dos preenchedores em condições que levem em consideração a temperatura corporal, simulação de forças e estudos clínicos prospectivos, trazendo uma correlação entres os parâmetros reológicos, mecânicos e satisfação do paciente, com uma compreensão mais completa do desempenho de cada produto, auxiliando na personalização dos tratamentos.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que as análises reológicas, mecânicas e morfológicas demonstraram que os preenchedores labiais de ácido hialurônico apresentam propriedades distintas.

Em todos os géis avaliados foi comprovado o comportamento predominantemente elástico (G’ > G’’) e não newtoniano, características que conferem coesividade e facilitam a extrusão do gel durante a aplicação clínica. O gel Restylane Kysse® destacou-se pela elevada viscosidade e maiores forças de extrusão, refletindo sua maior densidade estrutural e potencial de sustentação volumétrica. O gel Juvéderm Volbella® apresentou maior rigidez elástica, mas associada à menor resistência de extrusão, com integração tecidual e maior facilidade de aplicação. Belotero Balance® exibiu os menores valores reológicos e estrutura mais delicada, compatível com maior maleabilidade e espalhamento, enquanto o Revanesse Kiss® apresentou comportamento intermediário, tanto reológico quanto morfológico.

Assim, os achados confirmam que as propriedades viscoelásticas e microestruturais estão diretamente associadas ao desempenho clínico dos preenchedores, determinando sua indicação para diferentes técnicas e profundidades de aplicação e confirmando a importância de compreender essas diferenças na escolha adequada do produto, visando resultados estéticos individualizados e seguros para cada paciente.

REFERÊNCIAS

ACOSTA, R. T.; KELMER, F.; OLIVEIRA, R. C. G.; OLIVEIRA, R. C. G. Use of botulinum toxin as a therapeutic means for the treatment of facial asymmetry caused by masseter muscle hypertrophy. **Revista UNINGÁ Review**, v. 21, n. 1, 2015.

ALAM, M.; TUNG, R. Injection technique in neurotoxins and fillers: indications, products and results. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 79, n. 3, p. 423–435, 2018.

ALLEMANN, I. B.; BAUMANN, L. Hyaluronic acid gel (Juvéderm™) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds. **Clinical Interventions in Aging**, v. 3, p. 629-634, 2008.

AL-SIBANI, M.; AL-HARRASI, A.; NEUBERT, R. H. Study of the effect of mixing approach on cross-linking efficiency of hyaluronic acid-based hydrogel cross-linked with 1,4-butanediol diglycidyl ether. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 25, n. 91, p. 131–137, 2016.

ALVES, P. Reologia de fluídos. São Paulo: E-disciplinas USP, 2021.

AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEONS. **Plastic Surgery Statistics***,* 2024. Arlington Heights. Disponível em: https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2024/plastic-surgery-statistics-report-2024.pdf. Acesso em: 16 set. 2025.

ARRUDA E.M.G; VASCONCELOS R.G., VASCONCELOS M.G. Preenchimento Labial com Ácido Hialurônico: Revisão de Literatura. **Archives of Health Investigation**, v.12, n.1, p.103-110, 2023.

BACOS, J. T.; DAYAN, S. H. Superficial dermal fillers with hyaluronic acid. **Facial Plastic Surgery**, v. 35, n. 3, p. 219–223, 2019.

BALAZS, E. A.; SUNDBLAD, L. Viscosity of hyaluronic acid solutions containing proteins. **Acta Societatis Medicorum Upsaliensis**, v. 64, p. 137–146, 1959.

BARANSKA-RYBAK, W., LAJO-PLAZA, J.V., WALKER, L. *et al.* Late-Onset Reactions after Hyaluronic Acid Dermal Fillers: A Consensus Recommendation on Etiology, Prevention and Management. **Dermatol and Therapy (Heidelb***)*, v.14, p.1767–1785, 2024.

BORRELL, M.; LESLIE, D. B.; TEZEL, A. Lift capabilities of hyaluronic acid fillers. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 13, p. 21-27, 2011.

BORZACCHIELLO, A.; MAYOL, L.; GENNARO, S. D.; SCHIRALDI, C. Hyaluronic acid: a key molecule in skin aging. **Dermato-endocrinology**, v. 7, n. 1, p. 77–91, 2015.

BORZACCHIELLO, A.; RUSSO, L.; MALLE, B. M.; SCHWACH-ABDELLAOUI, K.; AMBROSIO, L. Hyaluronic acid-based hydrogels for regenerative medicine applications. **BioMed Research International**, p. 1-12, 2015.

BRASIL. Conselho Federal de Odontologia. Resolução CFO nº 176, de 6 de setembro de 2016. Rio de Janeiro, CFO, 2016. Disponível em: http://sistemas.cfo.org.br/visualizar/atos/RESOLU%c3%87%c3%83O/SEC/2016/176.

BRASIL. Conselho Federal de Odontologia. Resolução CFO Nº 198, de 29 de janeiro de 2019. Rio de Janeiro, CFO, 2019. Disponível em: http://sistemas.cfo.org.br/visualizar/atos/RESOLU%C3%87%C3%83O/SEC/2019/198.

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. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: a review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 120, 2018.

CARRUTHERS, A.; CARRUTHERS, J.; MONHEIT, G. et al. Multicenter, randomized, parallel-group study of the safety and effectiveness of onabotulinumtoxina and hyaluronic acid dermal fillers (24 mg/mL smooth, cohesive gel) alone and in combination for lower facial rejuvenation. **Dermatologic Surgery**, v. 36, p. 2121–2134, 2010.

CAVALCANTI, A. N.; et al. Orofacial Harmonization: Dentistry beyond the smile. **Journal of Dental Public Health**, v. 8, n. 2, p. 35–36, 2017.

CHIU, A.; FABI, S.; DAYAN, S.; NOGUEIRA, A. Lip injection techniques using small-particle hyaluronic acid dermal filler. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 15, n. 9, p. 1076–1082, 2016.

CHOI, M. S. Basic rheology of dermal filler. **Archives of Plastic Surgery**, v. 47, p. 301–304, 2020.

CHUN, C.; LEE, D. Y.; KIM, J.; KWON, M.; KIM, Y.; KIM, S. Effect of molecular weight of hyaluronic acid (HA) on viscoelasticity and particle texturing feel of HA dermal biphasic fillers. **Biomaterials Research**, v. 20, p. 1-7, 2016.

CLELAND, R. L. Ionic polysaccharides II: Comparison of the polyelectrolytic behavior of hyaluronic acid with that of carboxymethyl cellulose. **Biopolymers**, v. 6, p. 1519-1529, 1968.

COOPER, H., GRAY, T., FRONEK, L., WITFILL K. Lip Augmentation with Hyaluronic Acid Fillers: A Review of Considerations and Techniques. **Journal of Drugs in Dermatology**, v.22, n.1, p.23-28, 2023

COTOFANA, S.; et al. The Surface-Volume Coefficient of the Superficial and Deep Facial Fat Compartments: A Cadaveric Three-Dimensional Volumetric Analysis. **Plastic and Reconstructive Surgery**, 2019.

DACUNHA, M. G.; DAZA, F.; REZENDE, F. C.; MACHADO FILHO, C. D. A. Application of poly-l-lactic acid for the treatment of body sagging. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 4, p. 322-327, 2016.

DALL'MAGRO, A. K.; SANTOS, R. D.; DALL'MAGRO, E.; FIOR, B.; MATIELLO, C. N.; CARLI, J. P. D. Applications of botulinum toxin in dentistry**. Salusvita**, v. 34, n. 2, p. 371-382, 2015.

DEVGAN, L.; SINGH, P.; DURAIRAJ, K. Minimally invasive facial cosmetic procedures. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 52, n. 3, p. 443–459, 2019.

DI MOLA, A.; LANDI, M. R.; MASSA, A.; D'AMORA, U.; GUARINO, V. Hyaluronic acid in biomedical fields: new trends from chemistry to biomaterial applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 22, 2022.

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

ECCLESTON, D.; MURPHY, D. K. Juvéderm (®) Volbella™ in the perioral area: a 12-month prospective, multicenter, open-label study. **Clinical, Cosmetic ang Investigantional Dermatology**, v. 5, p. 167–172, 2012.

EDSMAN, K. L.; WIEBENSJÖ, A. M.; RISBERG, A. M.; ÖHRLUND, J. A. Is there a method that can measure cohesivity? Cohesion by sensory evaluation compared with other test methods. **Dermatologic Surgery**, v. 41, n. 1, p. 365-372, 2015.

EDSMAN, K.; NORD, L. I.; OHRLUND, Å.; LARKNER, H.; KENNE, A. H. Gel properties of hyaluronic acid dermal fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 38, p. 1170-1179, 2012.

EDSMAN, K.; ÖHRLUND, Å. Cohesion of hyaluronic acid fillers: correlation between cohesion and other physicochemical properties. **Dermatologic Surgery**, v. 44, n. 6, p. 756–62, 2018.

FAGIEN, S.; BERTUCCI, V.; VON GROTE, E.; MASHBURN, J. H. Rheologic and physicochemical properties used to differentiate injectable hyaluronic acid filler products. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 143, n. 4, p. 707-720, 2019.

FAIVRE, J.; GALLET, M.; TREMBLAIS, E.; TRÉVIDIC, P.; BOURDON, F. Advanced concepts in rheology for the evaluation of hyaluronic acid-based soft tissue fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 47, n. 5, p. 159–167, 2021.

FAIVRE J., MURPHY, J., MCCAFFREY, C. A comparative assessment of rheology and biophysical properties of hyaluronic acid dermal fillers**. Aesthetic Surgery Journal**, v.41, n.4, p.240-253, 2021.

FALCONE, S. J.; DOERFLER, A. M.; BERG, R. A. Novel synthetic dermal fillers based on sodium carboxymethylcellulose: comparison with crosslinked hyaluronic acid-based dermal fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 33, n. 2, p. 136-143, 2007.

FALLACARA, A.; BALDINI, E.; MANFREDINI, S.; VERTUANI, S. Hyaluronic acid in the third millennium. **Polymers (Basel)**, v. 10, n. 701, 2018.

FISCHER, T. C.; SATTLER, G.; GAUGLITZ, G. G. Hyaluron filler containing lidocaine on a CPM basis for lip augmentation: reports from practical experience. **Facial Plastic Surgery,** v. 32, n. 03, p. 283–288, 2016.

FRANK, K.; SCHENCK, T. L.; GAVRIL, D.; SWIFT, A.; LIEW, S.; FREYTAG, D. L.; KAISER, A.; GREEN, J. B.; BELEZNAY, K.; COTOFANA, S. Influence of rheological properties and needle size on extrusion forces of hyaluronic acid-based soft tissue fillers. **Journal of Drugs in Dermatology**, New York, v. 20, n. 5, p. 498–505, 2021.

FUNDARO, S. P.; SALTI, G.; MALGAPO, D. M. H.; INNOCENTI, S. The rheology and physicochemical characteristics of hyaluronic acid fillers: their clinical implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, p. 1-19, 2022.

GAVARD MOLLIARD, S.; BON BÉTEMPS, J.; HADJAB, B.; CARLIER, A. Key rheological properties of hyaluronic acid fillers: from tissue integration to product degradation. **Plastic and Aesthetic Research**., v. 5, p. 17, 2018.

GERONEMUS, R. G.; BANK, D. E.; HARDAS, B.; SHAMBAN, A.; WEICHMAN, B. M.; MURPHY, D. K. Safety and effectiveness of VYC-15L, a hyaluronic acid filler for lip and perioral enhancement: one-year results from a randomized, controlled study. **Dermatology Surgery**, v. 43, n. 03, p. 396–404, 2017.

GOLD, M. H. Use of hyaluronic acid fillers for the treatment of the aging face. **Clinical Interventions in Aging**, v. 2, p. 369-376, 2007.

GRABOWSKI, M.; GMYREK, D.; ŻURAWSKA, M.; TRUSEK, A. Hyaluronic acid: production strategies, gel-forming properties, and advances in drug delivery systems. **Gels**, v. 11, n. 6, 2025.

GUARDIA, C., VIRNO, A., MUSUMECI, M., BERNARDIN, A., SILBERBERG, M.B. Rheologic and Physicochemical Characteristics of Hyaluronic Acid Fillers: Overview and Relationship to Product Performance. **Facial Plast Surg**, v.38, p.116–123, 2022.

GUTOWSKI, K. Hyaluronic acid fillers: science and clinical uses. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 43, n. 3, p. 489–496, 2016.

HAMILTON, T. K.; BURGESS, C. M. Considerations for the use of injectable poly-L-lactic acid in people of color. **Journal of Drugs in Dermatology***: JDD*, v. 9, n. 5, p. 451-456, 2010.

HEE, C. K.; SHUMATE, G. T.; NARURKAR, V.; BERNARDIN, A.; MESSINA, D. J. Rheological properties and in vivo performance characteristics of soft tissue fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 41, n. 1, p. 373-381, 2015.

HEITMILLER, K.; RING, C.; SAEDI, N. Rheologic properties of soft tissue fillers and implications for clinical use. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 1, p. 28–34, 2021.

HERRMANN, J. L.; HOFFMANN, R. K.; WARD, C. E.; SCHULMAN, J. M.; GREKIN, R. C. Biochemistry, physiology, and tissue interactions of contemporary biodegradable injectable dermal fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 44, p. 1-13, 2018.

INTERNATIONAL SOCIETY OF AESTHETIC PLASTIC SURGERY. **ISAPS International Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures***,* 2024. Disponível em: https://www.isaps.org/discover/media-center/. Acesso em: 16 set. 2025.

JACONO, A. A new classification of lip zones to customize injectable lip augmentation. **Archives of Facial Plastic Surgery**, v. 10, n. 1, p. 25–29, 2008.

JEONG, C. H.; KIM, D. H.; YUNE, J. H.; KWON, H. C.; SHIN, D. M.; SOHN, H.; LEE, K. H.; CHOI, B.; KIM, E. S.; KANG, J. H.; KIM, E. K.; HAN, S. G. In vitro toxicity assessment of crosslinking agents used in hyaluronic acid dermal filler. **Toxicology in Vitro**, v. 70, p. 1–9, 2021.

KABLIK, J.; MONHEIT, G. D.; YU, L.; CHANG, G.; GERSHKOVICH, J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. **Dermatological Surgery**, v. 35, p. 302-312, 2009.

KAYA, G.; OYTUN, F. Rheological properties of injectable hyaluronic acid hydrogels for soft tissue engineering applications. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, v. 11, p. 84, 2021.

KERAMIDAS, E.; RODOPOULOU, S.; GAVALA, M. A safe and effective lip augmentation method: the step-by-step phi technique. **Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open**, v. 9, n. 2, e3332, 2021.

KLEIN, A. In search of the perfect lip: 2005. **Dermatology Surgery**, v. 31, n. 11 Pt 2, p. 1599-1603, 2005.

KONTIS, T. C.; RIVKIN, A. The history of injectable facial fillers. **Facial Plastic Surgery**, v. 25, p. 67-72, 2009.

KWON, H. J.; KO, E. J.; CHOI, S. Y.; CHOI, E. J.; JANG, Y. J.; KIM, B. J.; LEE, Y. W. The efficacy and safety of a monophasic hyaluronic acid filler in the correction of nasolabial folds: A randomized, multicenter, single blinded, split-face study. **Journal of Cosmetic Dermatology**., v. 17, n. 4, p. 584-589, ago. 2018.

LA GATTA, A.; SCHIRALDI, C.; PAPA, A.; DE ROSA, M. Comparative Analysis of Commercial Dermal Fillers Based on Crosslinked Hyaluronan: Physical Characterization and in Vitro Enzymatic Degradation. **Polymer Degradation and Stability**., v. 96, p. 630–636, 2011.

LAURENT, T.C., LAURENT, U.B.G., FRASER, J.R.E. The structure and function of hyaluronan: an overview. **Immunology and Cell Biology**, v.74, n.2, p.1-7, 1996.

LEE, W.; HWANG, S. G.; OH, W.; KIM, C. Y.; LEE, J. L.; YANG, E. J. Practical guidelines for hyaluronic acid soft-tissue filler use in facial rejuvenation. **Dermatology Surgery,** v. 46, n. 01, p. 41–49, 2020.

LEITE, T.N.R, CARVALHO, L.G.A, LUNA, V.M.S., VIEIRA, A.P.S.B Orofacial harmonization as a new specialty in dentistry: legal aspects. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2. 2022.

LORENC, Z. P.; ÖHRLUND, Å.; EDSMAN, K. Factors affecting the rheological measurement of hyaluronic acid gel fillers. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 16, n. 09, p. 876–882, 2017.

LUNDGREN, B.; SANDKVIST, U.; BORDIER, N.; GAUTHIER, B. Using a new photo scale to compare product integration of different hyaluronan-based fillers after injection in human ex vivo skin. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 17, n. 9, p. 982-986, 2018.

MACHADO, A. L. R.; et al. Knowledge of undergraduate dentistry students about orofacial harmonization**. Revista da ABENO**, v. 20, n. 2, p. 16-25, 2020.

MANNINO, G.; LIPNER, S. Current concepts in lip augmentation. **Cutis**, v. 98, n. 5, p. 325–329, 2016.

MARINO, M.M., PINTO, S.A.A., DIAS, F.J.N. Hyaluronic acid-based fillers properties and its importance in the practice of orofacial harmonization. **Concilium**, v.23, n.20, p. 664- 686, 2023.

MATARASSO, S. L. Understanding and using hyaluronic acid. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 24, p. 361–364, 2004.

MEYER, K.; PALMER, J. W. The polysaccharide of vitreous humor. **Journal of Biological Chemistry**, v. 107, p. 629–634, 1934.

MICHAUD, T. Rheology of hyaluronic acid and dynamic facial rejuvenation: topographical specificities. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 17, n. 5, p. 736-743, 2018.

MICHEELS, P., OBAMA, M. Rheological Properties of Several Hyaluronic Acid-Based Gels: A Comparative Study**. Journal of Drugs in Dermatology**, v.17, n.9, p.948-954, 2018.

MONHEIT, G. D.; COLEMAN, K. M. Hyaluronic acid fillers. **Dermatologic Therapy**, v. 19, p. 141-151, 2006.

MOURA, M.F.L., DUTRA, K.M.C, SILVA, A.M.P. The Use of Orofacial Harmonization Resources in Dentistry. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v..50, n.3, p.61-66, 2025.

NOGUEIRA, P.M.S., ROMEIRO, R.L., CORTELLI, S.C. Rheological Properties of Hyaluronic Acid Fillers for Lip Volumization. **Aesthetic Plastic Surgery**, 2025.

OHRLUND, J. Å.; EDSMAN, K. L. M. The myth of the “biphasic” hyaluronic acid filler. **Dermatologic Surgery**, v. 41, p. 358-364, 2015.

ÖHRLUND, Å.; WINLÖF, P.; BROMÉE, T.; PRYGOVA, I. Differentiation of NASHA and OBT hyaluronic acid gels according to strength, flexibility, and associated clinical significance. **Journal of Drugs in Dermatology**, New York, v. 23, n. 1, p. 1332–1336, 2024.

PERERA, G. G.; ARGENTA, D. F.; CAON, T. The rheology of injectable hyaluronic acid hydrogels used as facial fillers: a review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 268, n. 2, 2024.

PEREZ, L. A.; HERNANDEZ, R.; ALONSO, J. M.; PEREZ-GONZALEZ, R.; SAEZ-MARTÍNEZ, V. Hyaluronic acid hydrogels crosslinked in physiological conditions: synthesis and biomedical applications. **Biomedicines**, v. 9, p. 1–20, 2021.

PICOUT, D. R.; ROSS-MURPHY, S. B. Rheology of biopolymer solutions and gels. **The Scientific World Journal**, v. 3, p. 105-121, 2003.

PIERRE, S.; LIEW, S.; BERNARDIN, A. Basics of dermal filler rheology. **Dermatologic Surgery**, v. 41, n. 1, p. 120-126, 2015.

PIRES, Y.S, RIBEIRO, P.M.C. Orofacial Harmonization and the Use of Hyaluronic Acid and Botulinum Toxin: The Power to Restore Self-Esteem. **Journal Multidisciplinary de Psychologies.** V.15, N.56, p. 252-260, 2021.

PLUDA, S.; SALVAGNINI, C.; FONTANA, A.; MARCHETTI, A.; DI LUCIA, A.; GALESSO, D.; GUARISE, C. Investigation of crosslinking parameters and characterization of hyaluronic acid dermal fillers: from design to product performances. **Gels Basel**, v. 9, n. 9, p. 733, 2023.

PRICE, R. D.; BERRY, M. G.; NAVSARIA, H. A. Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, v. 60, n. 10, p. 1110-1119, 2007.

PULJIC, A.; FRANK, K.; COHEN, J.; OTTO, K.; MAYR, J.; HUGH-BLOCH, A.; KUROKI-HASENÖHRL, D. A scientific framework for comparing hyaluronic acid filler crosslinking technologies. **Gels Basel**, v. 11, n. 8, p. 487, 2025.

SALTI, G.; FUNDARO, S. P. Evaluation of the rheologic and physicochemical properties of a novel hyaluronic acid filler range with excellent three-dimensional reticulation (XTR™) technology. **Polymers (Basel)**, v. 12, p. 1-17, 2020.

SANTINI, L. P. Evolution of Dentistry through the multiplication of specializations. Universal, 2017.

SARNOFF, D.; GOTKIN, R. Six steps to the “perfect” lip. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 11, n. 9, p. 1081–1088, 2012.

SATTLER, G.; GOUT, V. Illustrated guide to injectable fillers: bases, indications and treatments. São Paulo: Quintessence, 2017.

SCLAFANI, A. Soft tissue fillers for management of the aging perioral complex. **Facial Plastic Surgery**, v. 21, p. 74-78, 2005.

SHIMADA, E.; MATSUMURA, G. Viscosity and molecular weight of hyaluronic acids. **Journal of Biochemistry**, v. 78, n. 3, p. 513-517, 1975.

SMITH, S.; LIN, X.; SHAMBAN, A. Small gel particle hyaluronic acid injection technique for lip augmentation. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 12, n. 7, p. 764-769, 2013.

SUDHA, P. N.; ROSE, M. H. Beneficial effects of hyaluronic acid. 1. ed. Amsterdam: Elsevier Inc., 2014.

SUNDARAM, H.; ROHRICH, R. J.; LIEW, S.; SATTLER, G.; TALARICO, S.; TRÉVIDIC, P.; MOLLIARD, S. G. 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 US Food and Drug Administration-approved fillers. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 136, p. 679-696, 2015.

TEZEL, A., FREDRICKSON, G.H. The science of hyaluronic acid fillers. **Journal Cosmetic Laser Therapy**.v.10, p.35-42, 2008.

VASVANI, S.; KULKARNI, P.; RAWTANI, D. Hyaluronic acid: a review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 151, p. 1012–1029, 2020.

VITÓRIA, Matheus Sousa. Caracterização de géis de ácido hialurônico reticulados com polietileno glicol diglicidil éter e butanodiol diglicidil éter com indicações na odontologia. Orientador: Osmir Batista de Oliveira Junior. 2020. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Odontológicas) - Universidade Estadual Paulista, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Araraquara, 2020.

WANICK, F.B.F. Study of dermal remodeling induced by intradermal application of hyaluronic acid in photoaged skin. **Tese** (Doutorado em Ciências Médicas) - Universidade Federal Fluminense-Faculdade de Medicina. Niterói, 2016.

WASSALL, L. F. The rheological properties of hyaluronic acid and its physicochemical characteristics. Monografia (Curso de Especialização em Harmonização Facial) – Faculdade Sete Lagoas FACSETE, São Paulo, 2021.

WEISSMANN, B.; MEYER, K. The structure of hyalobiuronic acid and of hyaluronic acid from umbilical cord. **Journal of the American Chemical Society**, v. 76, n. 7, 1954.

WENDE, F. J.; GOHIL, S.; NORD, L. I.; HELANDER KENNE, A.; SANDSTRÖM, C. 1D NMR methods for determination of degree of cross-linking and BDDE substitution positions in HA hydrogels. **Carbohydr Polym**, v. 157, p. 1525–1530, 2017.

WONGPRASERT, P., DREISS, C.A., MURRAY, G. Evaluating hyaluronic acid dermal fillers: a critique of current characterization methods. **Dermatologic Therapy**, v. 35, n. 6, p. 2-9, 2022.

YANG, B.; GUO, X.; ZANG, H.; LIU, J. Determination of modification degree in BDDE-modified hyaluronic acid hydrogel by SEC/MS. **Carbohydrate Polymers**, v. 131, p. 233-239, 2015.

YASIN, A.; REN, Y.; LI, J.; SHENG, Y.; CAO, C.; ZHANG, K. Advances in hyaluronic acid for biomedical applications. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 10, 2022.

ZERBINATI, N.; SOMMATIS, S.; MACCARIO, C.; CAPILLO, M. C.; GRIMALDI, G.; ALONCI, G.; PROTASONI, M.; RAUSO, R.; MOCCHI, R. Toward physicochemical and rheological characterization of different injectable hyaluronic acid dermal fillers cross-linked with polyethylene glycol diglycidyl ether. **Polymers (Basel)**, v. 13, p. 1-11, 2021.