



**PRÓ-REITORIA ACADÊMICA  
DIRETORIA DE PESQUISA, EXTENSÃO E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM ODONTOLOGIA**

**GISELE ROSADA DÔNOLA FURTADO**

**Propriedades Reológicas de Preenchedores à base de Ácido Hialurônico  
Aplicados na Cosmética Estética Facial**

**Rheological Properties of Hyaluronic Acid-Based Fillers Applied in Facial  
Aesthetic Cosmetics**

**MARINGÁ  
2021**



**PRÓ-REITORIA ACADÊMICA  
DIRETORIA DE PESQUISA, EXTENSÃO E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM ODONTOLOGIA**

**GISELE ROSADA DÔNOLA FURTADO**

**Propriedades Reológicas de Preenchedores à base de Ácido Hialurônico  
Aplicados na Cosmética Estética Facial**

**Rheological Properties of Hyaluronic Acid-Based Fillers Applied in Facial  
Aesthetic Cosmetics**

Dissertação formato artigo apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Odontologia, do Centro Universitário Ingá UNINGÁ, como parte dos requisitos a obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração Ortodontia (Harmonização Orofacial)

Orientador: Prof. Dra. Célia Marisa Rizzatti Barbosa

MARINGÁ  
2021

Furtado, Gisele Rosada Dônola  
Propriedades Reológicas de Preenchedores à  
base de Ácido Hialurônico Aplicados na Cosmética  
Estética Facial/ Gisele Rosada Dônola Furtado. -  
Maringá, 2021.  
000 p.53 : il. ; 31 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Centro Universitário  
Ingá Uningá, 2021.

Orientador: Prof. Dra. Célia Marisa Rizzatti  
Barbosa

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a  
reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos  
fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da UNINGÁ  
Protocolo nº:  
Data:

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

GISELE ROSADA DÔNOLA FURTADO

**Propriedades Reológicas de Preenchedores à base de Ácido Hialurônico  
Aplicados na Cosmética Estética Facial**

**Rheological Properties of Hyaluronic Acid-Based Fillers Applied in Facial  
Aesthetic Cosmetics**

Dissertação em formato artigo apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Odontologia, do Centro Universitário Ingá UNINGÁ, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração Ortodontia (Harmonização Orofacial).

Maringá, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2021.

### **BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dra. Célia Marisa Rizzatti Barbosa  
UNINGÁ

---

Prof. Dr.

---

Prof. Dr.  
UNINGÁ

## **DEDICATÓRIA**

A minha família pelo apoio de sempre, a todos os colegas e profissionais que durante todos esses anos acrescentaram na minha vida profissional.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Centro Universitário Uningá.

Ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Uningá pela oportunidade de crescer como pessoa e profissional.

A Profa. Dra. Célia Marisa Rizzati Barbosa, pela dedicação, incentivo e orientação deste trabalho.

Ao Prof. Dr. José Ricardo de Albergaria Barbosa, pelos ensinamentos durante esse ciclo do mestrado.

Ao Prof. Dr. Ricardo Oliveira e a Profa. Dra. Renata Gobbi por ajudar a escrever a história de todos os seus alunos.

As empresas Hialurox e Medbeauty (e.p.t.q) pela gentileza em ceder as amostras de preenchedores.

Aos colegas de turma os quais proporcionaram momentos tão enriquecedores de conhecimento.

A todos, meu muito obrigada.

*“A verdadeira facilidade para escrever vem da arte, não do acaso, pois quem se move com mais facilidade aprendeu a dançar”.*

**Alexander Pope (1688-1744)**

## RESUMO

**Introdução:** Dentre os procedimentos rejuvenescedores da face, uma das opções terapêuticas mais procuradas inclui os preenchedores dérmicos injetáveis à base de ácido hialurônico. O conhecimento das características reológicas e físico-químicas desses materiais se reveste de particular importância para a sua correta indicação pelos profissionais da harmonização facial. **Objetivo:** Caracterizar e comparar as propriedades viscoelásticas de preenchedores dérmicos em diferentes frequências por reometria oscilatória. **Método:** Trata-se de uma pesquisa laboratorial realizada através de análise dos parâmetros reológicos de viscoelasticidade de preenchedores dérmicos comercializados no Brasil, que foram distribuídos em seis grupos (G) (G1: Cromo Saypha; G2: e. p. t. q; G3: Hialurox; G4: Perfecta; G5: Rennova; G6: Yvore), compondo um total de 15 materiais investigados. As análises foram conduzidas em um Reômetro TA-Instruments AR-1500ex, com sistema medição de geometria de placas paralelas, 40 mm jateada, GAP de 500  $\mu\text{m}$  e volume de 0,9 mL exposto a varreduras de frequência de oscilação (0,1 a 100 rad/seg) a 25 °C. **Resultados:** Menores valores de  $G'$  foram obtidos com Rennova Ultra Deep (43,01; 19,75; 10,75 e 10,42 Pa em 100, 10, 1, 0,1 rad/seg, respectivamente). Os  $G'$  máximos foram observados com Hialurox Ultra Lift 26 mg/g (793,45; 554,06; 423,44 Pa, 100, 10 e 1 rad/seg, respectivamente). Os  $G''$  máximo foram encontrados para os preenchedores Hialurox Ultra Fill 24 mg/g (225,25 Pa, 100 rad/seg) e Hialurox Ultra Lift 26 mg/g (141,53; 92,93; 85,89 Pa, 10, 1 e ,01 rad/seg, respectivamente). Os  $G''$  mínimos foram observados no Rennova Ultra Deep em todas as frequências. A menor razão entre  $\tan \delta$  ( $G''/ G'$ ) foi de 0,1117 Pa (100 rad/seg) para Perfectha Derm. Nas demais frequências, os menores valores foram encontrados para o Perfectha Subskin (0,0978; 0,0925; 0,1031 em 10, 1 e 0,1 rad/seg); enquanto as maiores proporções foram para Rennova Ultra Deep em 100 e 10 rad/seg com 0,8120 e 0,6035 Pa, respectivamente. Seguidos por e.p.t.q S 100 0,4766 Pa em 1 rad/seg e Hialurox Ultra Fine 16 mg/g com 0,3730 Pa em 0,1 rad/seg. **Conclusão:** As alterações nas propriedades viscoelásticas indicam que os preenchedores de AH variam em diferentes condições de cisalhamento, o que deve ser considerado em sua indicação clínica.

**Palavras-chave:** Ácido hialurônico. Reologia. Módulo de elasticidade. Rejuvenescimento.



## ABSTRACT

**Introduction:** Among the face rejuvenating procedures, one of the most sought after therapeutic options includes injectable dermal fillers based on hyaluronic acid. Knowledge of the rheological and physicochemical characteristics of these materials is of particular importance for their correct indication by professionals in facial harmonization. **Objective:** Characterize and compare the viscoelastic properties of dermal fillers at different frequencies by oscillatory rheometry. **Method:** This is a laboratory research carried out through the analysis of the rheological parameters of viscoelasticity of dermal fillers marketed in Brazil, which were distributed into six groups (G) (G1: Saypha Chromium; G2: e. p. t. q; G3: Hialurox; G4: Perfecta; G5: Rennova; G6: Yvore), comprising a total of 15 materials investigated. Analyzes were conducted in a TA-Instruments AR-1500ex Rheometer, with a 40 mm blasted parallel plate geometry measuring system, 500  $\mu\text{m}$  GAP and 0.9 mL volume exposed to oscillation frequency scans (0.1 a 100 rad/sec) at 25°C. **Results:** Lower  $G'$  values were obtained with Rennova Ultra Deep (43.01; 19.75; 10.75 and 10.42 Pa at 100, 10, 1, 0.1 rad/sec, respectively). The maximum  $G'$  were observed with Hialurox Ultra Lift 26 mg/g (793.45; 554.06; 423.44 Pa, 100, 10 and 1 rad/sec, respectively). The maximum  $G''$  were found for the fillers Hialurox Ultra Fill 24 mg/g (225.25 Pa, 100 rad/sec) and Hialurox Ultra Lift 26 mg/g (141.53; 92.93; 85.89 Pa, 10, 1 and .01 rad/sec, respectively). Minimum  $G''$  were observed in Rennova Ultra Deep at all frequencies. The lowest ratio of  $\text{Tan } \delta$  ( $G''/ G'$ ) was 0.1117 Pa (100 rad/sec) for Perfectha Derm. At the other frequencies, the lowest values were found for Perfectha Subskin (0.0978; 0.0925; 0.1031 in 10, 1 and 0.1 rad/sec); while the highest proportions were for Rennova Ultra Deep at 100 and 10 rad/sec with 0.8120 and 0.6035 Pa, respectively. Followed by e.p.t.q S 100 0.4766 Pa at 1 rad/sec and Hialurox Ultra Fine 16 mg/g at 0.3730 Pa at 0.1 rad/sec. **Conclusion:** Changes in viscoelastic properties indicate that HA fillers vary in different shear conditions, which should be considered in their clinical indication.

**Keywords:** Hyaluronic acid. Rheology. Elastic modulus. Rejuvenation.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Marca e Lote dos Preenchedores Dérmicos de Tecidos Moles Analisados .....	22
Tabela 2 -	Procedimentos operacionais utilizados nas análises reométricas .....	23
Tabela 3 -	Valores de $G'$ , $G''$ e $\tan \delta$ para os 15 preenchedores dérmicos a base de AH selecionados nas frequências de 100, 10, 1 e 0,1 Hz. ....	29

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Ilustração esquemática do processamento das amostras até obtenção dos resultados.....	25
Figura 2 -	Valores do módulo elasticidade $G'$ (A), valores do módulo viscosidade $G''$ (B) e valores de $\tan \delta$ (C) .....	28
Figura 3 -	Ilustração da aderência de AH. Impacto da viscosidade na forma de comportamento de preenchimento dérmico (antes e depois do enchimento). .....	34
Figura 4 -	Representação esquemática do nível de resistência normal para cargas de AH com alto e baixo $G'$ prime.....	35
Figura 5 -	Representação esquemática do impacto das forças de compressão na deformação e retorno à forma inicial do gel.....	36

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AH	Ácido Hialurônico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
G'	Módulo elástico
G''	Módulo viscoso
Hz	Hertz
Pa	Pascals
rad/s	Radianos/segundos
$\delta$	Delta

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	14
2.	ARTIGO.....	19
3.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	38
4.	RELEVÂNCIA E IMPACTO DO TRABALHO PARA A SOCIEDADE .....	39
	REFERÊNCIAS .....	41
	ANEXOS .....	44

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente, um dos maiores desafios na estética da face é o gerenciamento da pele para controlar os sinais de envelhecimento. A perda das bases estruturais da pele retrata as principais características visíveis do processo de envelhecimento cronológico. Este pode ser definido como um mecanismo fisiológico natural humano que acontece a nível celular, onde essas perdas podem ser explicadas pela alteração das propriedades biomecânicas das células da pele, especialmente dos fibroblastos dérmicos (BIOSMAL *et al.*, 2020).

As mudanças que ocorrem na funcionalidade dos fibroblastos refletem em alterações pontuais do tecido tegumentar e esse mecanismo resulta em envelhecimento com diminuição progressiva das fibras de colágeno e elastina. Essa resposta, que é fisiológica, pode ser explicada por meio do comprometimento da produção de matriz extracelular em decorrência da diminuição na quantidade, qualidade e eficácia dos fibroblastos, ocasionando déficit nas propriedades biomecânicas da pele, conduzido à diminuição na resistência e alta distensão mecânica ou flacidez (HAYDONT *et al.*, 2019).

Existem implicações diretamente relacionadas com a idade para o comprometimento da funcionalidade dos fibroblastos. Tais eventos levam à gradativa perda da renovação da matriz extracelular (LI; WANG, 2011) e diminuição da resistência mecânica da pele (BRUN *et al.*, 2016), que comprometem tanto as células como o tecido dérmico (PHILLIP *et al.*, 2015). Esse tipo de desorganização que ocorre nos fibroblastos resulta em uma expressão menos eficiente da matriz extracelular (PARK *et al.*, 2020; OZCELIKALE *et al.*, 2017; JIN *et al.*, 2016).

Mediante essas perspectivas, entende-se que o processo de envelhecimento da pele compõe-se de um conjunto de fatores bastante complexos que ainda carecem de maiores estudos para elucidá-lo totalmente. Isso porque, constantemente, acontecem interações em diferentes níveis no corpo humano, como é o caso das interações biológicas e físicas (HARMAN, 1981) que resultam em modificações das funções do tecido tegumentar com o passar do tempo (BIOSMAL *et al.*, 2020).

Historicamente, as modificações que ocorrem na pele durante o envelhecimento são estabelecidas por refinamento da epiderme, que leva a

uma redução significativa da renovação celular, ocasionando retardo na proliferação dos queratinócitos (HARMAN, 1981). Deste modo, a derme inicia um estágio de atrofiamento com comprometimento da celularidade e vascularização causando desorganização, fragmentação e redução das fibras colágenas. A senescência também acontece em outras estruturas, como é o caso do tecido adiposo, no qual acontecem os mecanismos de lipólise e consequente redistribuição dos tecidos moles (HARMAN, 1981).

Sob tamanha complexidade, o fenômeno de afinamento da pele resulta ainda em enfraquecimento do suporte adiposo-muscular, evidenciando dessa forma a flacidez da pele. O que se sabe até o momento é que a perda de tecido cutâneo, seja a nível dérmico e/ou hipodérmico, é o principal mecanismo que leva ao surgimento das rugas. Estas, por sua vez, são responsáveis por evidenciar os efeitos do envelhecimento (BIOSMAL *et al.*, 2020).

Para sustentar os vieses dos mecanismos de envelhecimento, uma literatura extensa aborda que a face é uma região de grande complexidade do corpo humano e isso resulta na interação entre estruturas importantes que compõe a face. Neste caso consideram-se ossos, ligamentos, músculos, gordura e pele. Desse modo, o envelhecimento ocorre em diferentes dimensões e escala temporal, considerando-se os distintos compartimentos nos quais essas estruturas se encontram envolvidas (COTOFANA *et al.*, 2016).

Atualmente, diversos procedimentos rejuvenescedores da face com diferentes graus de complexidade estão disponíveis no mercado estético. Das opções terapêuticas mais procuradas com esse intuito incluem-se os preenchedores dérmicos injetáveis à base de ácido hialurônico (AH). Estes são utilizados nos preenchimentos de tecidos moles para tratar a deficiência de volume estrutural, ou com intuito de aprimoramento estético do contorno facial a fim de reduzir os sinais estéticos do envelhecimento cronológico (PIERRE; LIEW; BERNARDIN, 2015; CASCONI; LAMBERTI, 2020).

De modo específico, o mecanismo de ação do AH ocorre por meio de revolumização dos tecidos moles, tornando neutras as depressões e alterações da pele aparentes no processo de envelhecimento (SANCHEZ-CARPINTERO; CANDELAS; RUIZ-RODRÍGUEZ, 2010). Como consequência, ocorre redução na intensidade das dobras cutâneas, rugas, linhas de expressão, além de

preenchimento em áreas estratégicas ao contorno estético da face (DAI *et al.*, 2019).

Estima-se que mais de 2,6 milhões de injeções de AH foram aplicadas em tecido mole nos Estados Unidos em 2018, alcançando o segundo lugar em procedimentos estéticos minimamente invasivos mais realizados no país. Dentre os produtos de preenchimento facial, cerca de 80% são utilizados na composição de ácido hialurônico (ASPS, 2018). O alto consumo de AH justifica-se pelas características de segurança, eficácia e reversibilidade, proporcionando aparência natural em longo prazo com resultados previsíveis (KONTIS, 2013; CAVALLINI *et al.*, 2013; QIAO, 2019).

No cenário brasileiro, apesar de ainda não existir um censo com dados concretos sobre a estimativa do número de aplicações de injeções de AH, é notório o crescimento exponencial desses tratamentos estéticos, acompanhando as tendências globais. Esse comportamento pode ser explicado a partir de dois fundamentos: no primeiro, que houve aumento significativo das opções de preenchedores dérmicos disponíveis no mercado brasileiro; no segundo pelo reflexo da liberação do número de profissionais autorizados a realizar os procedimentos injetáveis com esses produtos (PARADA *et al.*, 2016).

Além do planejamento clínico correto, que é o primeiro pilar para realizar um tratamento estético satisfatório, a aplicação de técnicas eficazes e seguras, e o uso de materiais e instrumentos de qualidade, são princípios indispensáveis para uma harmonização facial de qualidade. Além disto, é necessário que os profissionais da harmonização facial detenham conhecimento sobre as propriedades reológicas dos materiais preenchedores, visto que essas tendem a apresentar diferenças entre os preenchedores comercializados. Em razão disto, as indicações são, portanto, realizadas em planos anatômicos distintos conforme especificação do material, a fim de se evitarem futuras complicações e eventos colaterais (MOLLIARD *et al.*, 2018).

Com base nos estudos reológicos dos AH (COTOFANA *et al.*, 2021; FAGIEN *et al.*, 2019; MOLLIARD *et al.*, 2018) é possível verificar que os diferentes produtos podem compartilhar a mesma indicação, e ao mesmo tempo diferir em suas características físico-químicas e reológicas. Paralelamente, os padrões reológicos são fundamentais para se ter uma



previsão funcional da injeção de AH e para tornar mais adequada sua seleção para um determinado procedimento (FAGIEN *et al.*, 2019; MICHEELS *et al.*, 2016).

Os aspectos reológicos e físico-químicos dos preenchedores são influenciados por reações de reticulação, peso molecular, concentração do polímero e pelo processo utilizado na fragmentação do gel até sua forma injetável final (BORZACCHIELLO *et al.*, 2015; LORENC *et al.*, 2013). Considerando a reologia dos materiais, a reticulação é sem dúvida o fator mais importante para conferir resistência mecânica e longevidade do preenchedor quando implantado nos tecidos moles (STOCKS *et al.*, 2011).

Os preenchedores dérmicos à base de AH com menor reticulação são indicados para planos mais superficiais, enquanto aqueles de maior reticulação são indicados para os planos mais profundos (KABLIK *et al.*, 2009). Considerando essas informações, é importante destacar que as propriedades do módulo de elasticidade ( $G'$ ), módulo viscoso ( $G''$ ), fator de perda ou amortecimento ( $\tan \delta - G''/G'$ ) e o módulo complexo ( $G^*$ ) são igualmente importantes quanto à granulação, porque fazem parte das propriedades reológicas dos materiais (FAGIEN *et al.*, 2019; FLYNN *et al.*, 2011; KABLIK *et al.*, 2009).

As características acima mencionadas são fundamentais para a indicação do AH mais adequado a cada necessidade clínica. Considera-se, por exemplo, que os melhores resultados corretivos são alcançados quando se aplica um preenchedor com menor  $G'$  em planos mais superficiais. Um  $G'$  mais alto possui maior capacidade de tumefação da pele, e, portanto, é o ideal para os planos mais profundos. Ainda é necessário observar que, para proporcionar contorno e suporte da pele nas diferentes áreas tratadas, deve-se considerar os aspectos de qualidade e espessura da pele, pois isso é fator preponderante na seleção do produto a ser empregado (FAGIEN *et al.*, 2019). Da mesma forma, regiões que apresentam maior motilidade por causa da atividade dos músculos da mímica ou dos músculos envolvidos na mastigação, exigem materiais com características específicas que resistam aos movimentos frequentes a que serão submetidos depois de implantados; comportamento distinto seria àqueles indicados para áreas com pouca ou discreta mobilidade. Portanto é preciso considerar a especificidade de cada AH mediante sua

precisa indicação. Esta especificidade encontra vínculo intrínseco com as referidas propriedades do material. Estas propriedades, portanto, precisam estar devidamente esclarecidas no produto a ser empregado, para que o clínico consiga selecionar, de maneira apropriada, qual o material a ser empregado para cada caso clínico específico.

Entretanto nem sempre estas informações estão acessíveis ao profissional, seja através da elucidação das bulas dos produtos, seja através da literatura pertinente. Até o momento, na literatura revisada, não foram encontrados estudos nacionais comparando o comportamento reológico dos preenchedores dérmicos comercializados no país com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Portanto, este estudo visou, através de uma abordagem sobre o assunto e análise laboratorial, proporcionar aos profissionais que atuam em harmonização facial, conhecimento sobre propriedades reológicas de AH comercializados no país e reconhecidos pela ANVISA. Assim sendo, o objetivo principal deste estudo foi caracterizar e comparar as propriedades viscoelásticas de quinze preenchedores dérmicos sob diferentes frequências usando reometria oscilatória.

## 2. ARTIGO

O artigo apresentado foi escrito de acordo com as normas da Revista: **Journal of Biomedical Materials Research Part A** (Anexo 01).

### Rheological Properties of Hyaluronic Acid-based Fillers for Facial Cosmetic Aesthetics

Gisele R. D. Furtado<sup>1</sup>, Kledson L. Barbosa<sup>2</sup>, Andrea L. Sisnando<sup>1</sup>, José R. A. Souza<sup>1</sup>, Luiz C. Foletto-Silva<sup>1</sup>, José R. de Albergaria-Barbosa<sup>1</sup>, Célia M. Rizzatti-Barbosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Professional Master's Program in Dentistry at Ingá University Center, Brazil

<sup>2</sup> Mauricio of Nassau University Center, Maceió-AL, Brazil

#### Abstract

Hyaluronic acid (HA) based dermal fillers are one of the most widely used materials in cosmetology, and their clinical implication is linked to their viscoelastic properties. This study shows the rheology results of the modulus of elasticity and viscosity of fifteen HA brands used in Brazil, under different test conditions. Laboratory analysis of 0.9 mL of the samples were performed by in a TA-Instruments AR-1500ex Rheometer at 25 °C, in oscillation frequencies of 100, 10, 1 and 0.1 radian/second, considering measurements for  $G'$ ,  $G''$  and  $\tan \delta$ . The value of  $G'$  increased as the oscillation frequencies were raised. In parallel, the changes in  $G''$  varied the most for the frequencies 0.1 and 1 radian/second. The maximum  $G'$  were observed with Hialurox Ultra Lift<sup>®</sup> 26 mg/g (793.45; 554.06; 423.44 Pa, 100, 10 and 1 rad/sec, respectively). While the Lowest  $G'$  values were obtained with Rennova Ultra Deep<sup>®</sup> (43.01; 19.75; 10.75 and 10.42 Pa at 100, 10, 1, 0.1 rad/sec, respectively). The changes that occurred in the investigated properties indicated that HA-based fillers vary when subjected to different shear rate conditions, which should be considered in their clinical indication.

**KEYWORDS:** hyaluronic acid, soft tissue fillers, rheological properties, viscoelastic properties

## 1 INTRODUCTION

Há um comportamento crescente no uso de preenchimentos dérmicos à base de ácido hialurônico (AH) para suavizar os efeitos do envelhecimento facial. A escolha do AH está condicionada a alguns fatores, como indicação clínica, região anatômica e qualidade da pele. Essa tendência se reflete em uma variedade de AH com características diferentes com base em suas propriedades reológicas.<sup>1</sup>

Considera-se que o AH implantado com finalidade estética está exposto a interação de forças intrínsecas exercidas pela atividade muscular, volume de gordura e tensão cutânea. Além disso, forças extrínsecas como a posição da cabeça durante o sono e atividade física, também participam desse mecanismo.<sup>2</sup> O estudo reológico do AH torna-se imprescindível para avaliar como ocorrem suas deformações e modificações após sua implantação nos tecidos mediante a influência de situação de estresse mecânico. Isto porque a intensidade e frequência das forças mecânicas podem variar em diferentes regiões anatômicas, definindo que o material sofrerá diferentes graus de deformidade dependendo da região e profundidade em que foi implantado.<sup>2-5</sup>

Propriedades reológicas e físico-químicas do AH são vinculadas ao seu grau de reticulação, tamanho de partícula, comprimento da cadeia plomérica e concentração do material. Esses produtos industrializados são compostos de cadeias polissacarídicas lineares de AH, estabilizadas por reticulação química com éter diglicidílico de 1,4-butanodiol, que é responsável por retardar a quebra enzimática e promover um resultado de correção duradouro.<sup>5-7</sup> Géis de AH mais concentrados resultam em maior interação molecular, promovendo aumento da elasticidade e rigidez do gel.<sup>7</sup>

A viscoelasticidade presente no AH permite que ele se deforme e flua através de uma agulha ou cânula durante sua implantação nos tecidos. Esta propriedade também é capaz de manter sua forma após injetado.<sup>4,5,8</sup> No entanto, outras propriedades podem comprometer a injeção do produto e, portanto, o resultado clínico. Como exemplo podem ser citados a força de extrusão para injetar o AH, facilidade de espalhamento, capacidade de projeção, integrar e mobilizar o tecido durante a dinâmica facial.<sup>4-6</sup>

AH com menor coesividade exibem forças adesivas mais fracas, e se tornam mais suscetíveis à perda de projeção quando comparados a materiais com maior coesividade e  $G'$  equivalente. Da mesma forma, os preenchedores com alta coesão e forças adesivas mais fortes são capazes de resistir às forças de compressão vertical, enquanto permanecem praticamente intactos no plano tratado.<sup>4,5,8,9</sup>

As propriedades reológicas mais comumente estudadas de AH são: módulo de elasticidade ( $G'$ ), módulo viscoso ( $G''$ ), a razão entre  $G''$  e  $G'$  ( $\tan \delta$ ) e o módulo complexo ( $G^*$ ).  $G'$  é responsável por promover a resistência do produto às forças de cisalhamento. Quanto maior o  $G'$ , maior é a força do produto. O  $G''$  refere-se à incapacidade do AH recuperar seu estado original após a deformação, tornando o produto mais líquido. A razão entre  $G''$  e  $G'$ , conhecida como  $\tan \delta$ , determina suas propriedades viscoelásticas. Finalmente, o módulo complexo  $G^*$  define sua viscosidade final.<sup>5,8,10,11</sup>

As evidências até o momento mostram que as propriedades viscoelásticas dos preenchedores dérmicos permanecem constantes, sem alterações físico-químicas importantes quando implantados nos tecidos moles. Apesar dessa hipótese, sabe-se que a face é uma área anatômica com grande dinâmica de expressão. Portanto, ainda faltam estudos para investigar se de fato as características físico-químicas e viscoelásticas dos preenchedores sofrem alterações devido aos movimentos constantes dos tecidos moles da face.<sup>1</sup>

As informações sobre as propriedades do AH são importantes para sua indicação, que é individualizada para o caso clínico em que é aplicável. Geralmente, os profissionais desconhecem esta informação, o que representa uma falha grave na seleção do produto, e isso é particularmente verdadeiro para os AH disponíveis no Brasil.

A fim de impactar a decisão de escolha dos cirurgiões-dentistas e demais profissionais que atuam na harmonização facial quanto à eficácia e durabilidade desses produtos injetados em diferentes áreas nos tratamentos estéticos faciais, o objetivo deste estudo foi determinar o comportamento reológico dos AH utilizados no Brasil, por meio da alteração de suas

características físico-químicas específicas durante a análise de diferentes frequências de teste.

## 2 MATERIAIS E METODOS

### 2.1 Amostras

Quinze preenchedores faciais à base de AH pertencentes a seis marcas comerciais distribuídas no Brasil, foram testadas por reometria oscilatória sem preferência por marca e lote. Todas as amostras foram selecionadas aleatoriamente para o propósito do estudo, e enviadas a um laboratório independente (BioSmart Nanotechnology LTDA - Incubadora Municipal de Araraquara, Distrito Industrial VIII, Araraquara-SP, Brasil) para testes de reologia do produto. A lista dos produtos pode ser conferida na Tabela 1.

**Tabela 1** Marca e lote da AH analisados

Marca	Lote
Croma Saypha <sup>®</sup>	(10) 204446
e.p.t.q S 100 <sup>®</sup>	YLA20007
e.p.t.q S 300 <sup>®</sup>	YLB21002
e.p.t.q S 500 <sup>®</sup>	YLC21002
Hialurox Ultra Soft 8 mg/g <sup>®</sup>	OFH-SOFT 210619-01
Hialurox Ultra Fine 16 mg/g <sup>®</sup>	OFH-FINE 210616-01
Hialurox Ultra Fill 24 mg/g <sup>®</sup>	OFH-FILL 210601-01
Hialurox Ultra Lift 26 mg/g <sup>®</sup>	OFH-LIFT 210608-01
Perfectha Derm <sup>®</sup>	200928-2
Perfectha Subskin <sup>®</sup>	201110-2
Renova Fill Lido <sup>®</sup>	105041
Renova Lift Lido <sup>®</sup>	904042
Renova Ultra Deep <sup>®</sup>	0062101
Yvone Classic Plus <sup>®</sup>	ICK19004
Yvone Volume Plus <sup>®</sup>	IVP20004

Nota: Croma Saypha produzido por CROMA<sup>®</sup> (G1); e.p.t.q.S produzidos por Jetema Co., Ltd., Korea (G2); Hialurox Ultra Soft/Fine/Fill/Lift produzidos por HIALUROX<sup>®</sup>, Brazil (G3); Perfectha Derm/Subskin produzidos por Sinclair Pharma, France (G4); Renova Fill Lido/Lift Lido/Ultra Deep produzidos por INNOVAPHARMA/Croma-Pharma, Austria (G5); Yvone Classic Plus/Volume Plus produzidos por LG Chem Life Sciences Company, South Korea (G6).

## 2.2 Medições Reológicas

Para as etapas experimentais, foi realizado o teste de oscilação de amplitude para todos os preenchedores a fim de determinar a viscoelasticidade linear (yeld point). Após determinar a viscoelasticidade linear, os valores de amplitude foram aplicados em um reômetro (TA-Instruments® AR-1500ex, New Castle-DE, Inglaterra) para obtenção do oscilatório ( $G'$ ,  $G''$  and  $\tan \delta$ ).

As análises para determinar o comportamento reométrico das amostras consistiram em uma técnica oscilatória, onde as amostras foram expostas a diferentes faixas de frequência. Os testes foram conduzidos no reômetro, equipado com um sistema de medição de geometria de placa paralela, 40 mm, jateada e com um GAP de 500  $\mu\text{m}$ . Todas as medições foram realizadas a 25 °C e com volume de 0,9 mL, as quais foram expostas a varreduras de frequência de oscilação (0,1 a 100 radianos/segundo (rad/s) durante o processamento do teste) após um tempo de equilíbrio de 60 segundos a 25 °C.

1

Os parâmetros reológicos examinados neste estudo foram os módulos de elasticidade ( $G'$ ), módulo viscoso ( $G''$ ) e Tan delta ( $\tan \delta$ ) dos procedimentos operacionais<sup>1</sup> os quais podem ser visualizados na Tabela 2.

**Table 2** Procedimentos operacionais usados nas análises reométricas 1

Amplitude Oscilante	Frequência de oscilação
Temperatura: 25 °C	Temperatura: 25 °C
Tempo de imersão: 30 seconds	Tempo de imersão: 30 seconds
Frequência angular: 1 rad/s	Frequência angular: 100 - 0,01 rad/s
Deflexão: 0,01-10 %	Deflexão: value obtained in the previous procedure
Pontos por década: 5	Pontos por década: 5

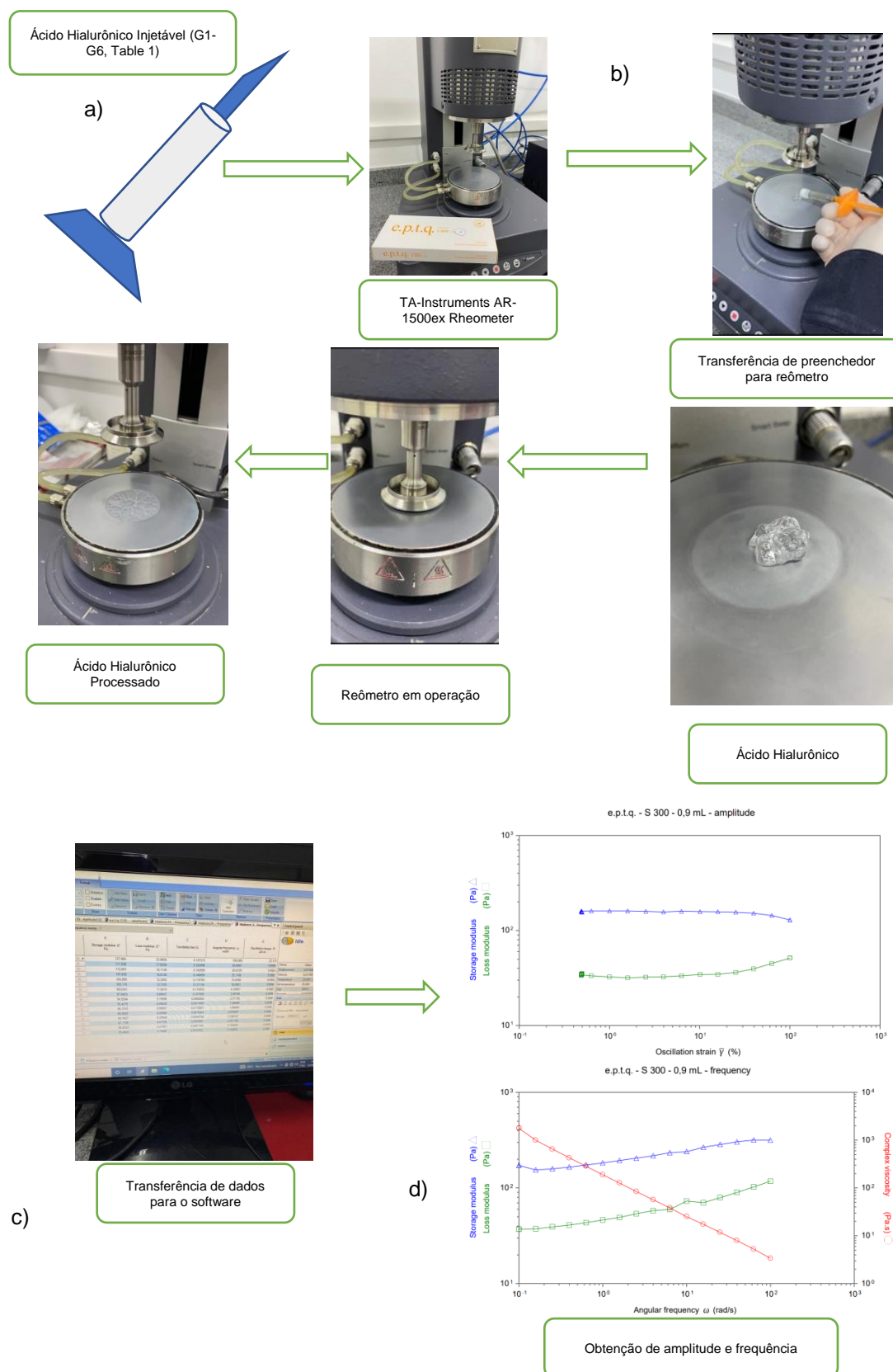
## 2.3 Análise estatística

Após finalização dos experimentos, os dados foram tabulados e analisados através de estatística descritiva para organização e sumarização dos resultados.

### 3 RESULTADOS

Os quinze preenchedores de AH foram analisados com sucesso por meio de Reometria Oscilatória (Figura 1A). As amostras foram injetadas no Reômetro (Figura 1B), processadas nas frequência e amplitude definidas no estudo e encaminhadas para o software (TRIOS, TA Instruments) (Figura 1C). Os parâmetros reológicos foram medidos através da configuração mostrados na Figura 1D. Os resultados tabulados das características reológicas dos 15 preenchedores faciais nas frequências de 100, 10, 1 e 0,1 Hz para  $G'$ ,  $G''$  e  $\tan \delta$  são mostrados na tabela 3.





**FIGURA 1.** Ilustração esquemática do processamento da amostra até os resultados obtidos

### 3.1 Mudanças no Módulo Elástico (G')

Para as mudanças no Módulo Elástico (G'), os menores valores foram encontrados para o preenchedor Rennova Ultra Deep<sup>®</sup> (INNOVAPHARMA/Croma-Pharma, Áustria), com G' mínimo de 43,01; 19,75; 10,75 e 10,42 Pa, testes correspondentes a 100, 10, 1, 0,1 radianos/segundo, respectivamente.

Os G' máximos foram observados para Hialurox Ultra Lift<sup>®</sup> 26 mg/g (HIALUROX<sup>®</sup>), com 793,45; 554,06; 423,44 Pa, correspondentes a 100, 10 e 1 radianos/segundos, respectivamente. Além destes, o Rennova Lift Lido<sup>®</sup> foi o segundo preenchedor com G' máximo, com valor de 355,37 Pa em 0,1 radianos/segundos. As informações detalhadas para os valores de G' nas frequências de 100, 10, 1 e 0,1 radianos/segundos para todos os preenchedores analisados estão mostrados na Tabela 1.

### 3.2 Mudanças no Módulo Viscoso (G'')

Os G'' máximo foram encontrados para os preenchedores Hialurox Ultra Fill<sup>®</sup> 24 mg/g (225,25 Pa em 100 radianos/segundos) e Hialurox Ultra Lift<sup>®</sup> 26 mg/g (141,53; 92,93; 85,89 Pa em 10, 1 e ,01 radianos/segundos, respectivamente). Enquanto os G'' mínimos foram coincidentemente menores em seus valores para o preenchedor Rennova Ultra Deep<sup>®</sup> em todas as frequências, que foram 34,92; 11,92; 4,66 e 2,31 Pa em 100, 10, 1 e 0,1 radianos/segundos. Os valores detalhados para todas as frequências testadas para G'' dos preenchedores são fornecidos na Tabela 3.

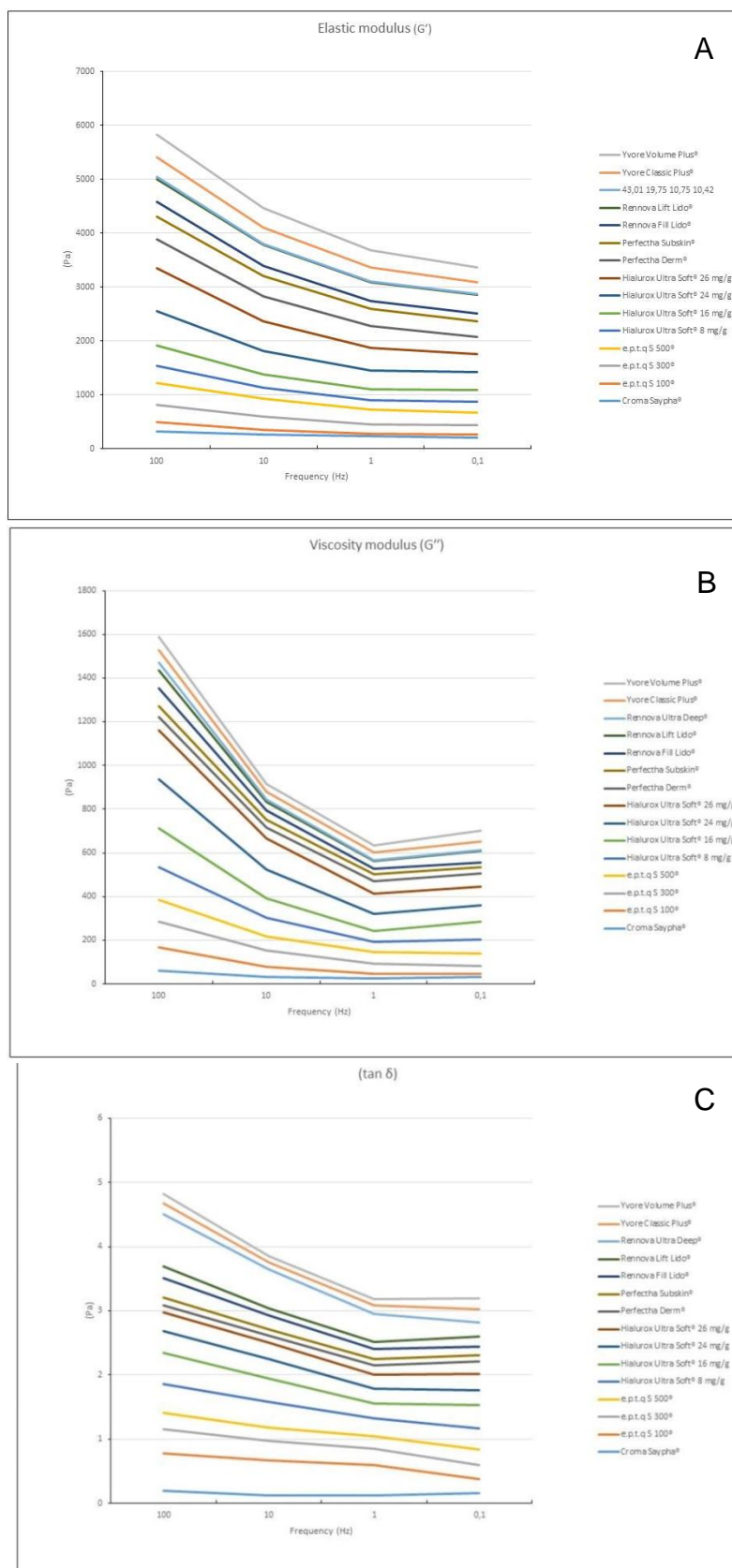
### 3.3 Mudanças em Tan δ

A menor razão entre Tan δ (G''/G') testada para 100 radianos/segundos foi de 0,1117 Pa para o preenchedor Perfectha Derm<sup>®</sup> (Sinclair Pharma). Nas demais frequências, os menores valores foram encontrados para o preenchedor Perfectha Subskin<sup>®</sup> com reduções de 0,0978; 0,0925; 0,1031 em 10, 1 e 0,1 radianos/segundos. Enquanto as maiores proporções foram alcançadas para o Rennova Ultra Deep<sup>®</sup> em 100 e 10 radianos/segundos com 0,8120 e 0,6035 Pa, respectivamente. Seguidos por e.p.t.q S 100 com valor de 0,4766 Pa em 1 radionaos/segundos e Hialurox Ultra Fine 16 mg/g com 0,3730

Pa em 0,1 radianos/segundos. Todas as informações quanto à razão de  $\tan \delta$  estão detalhadas na Tabela 3.

O ácido hialurônico e.p.t.q S<sup>®</sup> têm elasticidade e viscosidade intermediária quando comparados ao Hialurox<sup>®</sup>, correlacionando-se a um padrão intermediário de integração tecidual (Tabela 3). As duas apresentações dos géis de ácido hialurônico Yvore<sup>®</sup> exibiram características de viscosidade semelhantes entre cada frequência de cisalhamento, com valores de  $G'$  e  $\tan \delta$  maiores entre si. Já o preenchedor Croma Saypha<sup>®</sup> exibiu boas características elásticas nas quatro frequências de cisalhamento, com valores de  $\tan \delta$  baixos, mas o módulo viscoso só se mostrou maior quando o gel foi submetido à força de cisalhamento em 100 radianos/segundo, 62,10 Pa, respectivamente (Tabela 3).

A magnitude para o módulo de elasticidade ( $G'$ ), viscosidade ( $G''$ ) e  $\tan \delta$  dos preenchedores comercializados no Brasil são mostrados nas figuras 2A-C. Como pode ser visto nas imagens, dependendo da indicação dos géis HA e do processo de fabricação, há uma variação nos parâmetros reológicos quando aumenta-se a frequência de cisalhamento.



**FIGURA 2.** Valores do módulo elasticidade  $G'$  (A), valores do módulo viscosidade  $G''$  (B) e valores de  $\tan \delta$  (C)

**Tabela 3: Valores  $G'$ ,  $G''$  e  $\tan \delta$  para os 15 preenchedores dérmicos à base de AH selecionados nas frequências de 100, 10, 1 e 0,1 Hz**

Análise	Nome das amostras	100 Hz			10 Hz			1 Hz			0,1 Hz		
		$G'$ (Pa)	$G''$ (Pa)	Tan $\delta$	$G'$ (Pa)	$G''$ (Pa)	Tan $\delta$	$G'$ (Pa)	$G''$ (Pa)	Tan $\delta$	$G'$ (Pa)	$G''$ (Pa)	Tan $\delta$
1	Croma Saypha <sup>®</sup>	318.65	62.10	0.1949	265.09	32.39	0.1222	229.59	26.58	0.1158	199.59	31.18	0.1562
2	e.p.t.q S 100 <sup>®</sup>	178.92	105.46	0.5894	85.31	46.74	0.5478	44.50	21.21	0.4766	69.02	15.22	0.2205
3	e.p.t.q S 300 <sup>®</sup>	316.46	117.70	0.3719	239.62	72.94	0.3044	183.16	46.25	0.2525	172.87	37.05	0.2143
4	e.p.t.q S 500 <sup>®</sup>	400.64	100.78	0.2513	335.80	66.94	0.1993	270.23	50.92	0.1884	228.71	56.15	0.2455
5	Hialurox Ultra Soft <sup>®</sup> 8 mg/g	326.35	149.09	0.4568	204.02	82.45	0.4041	167.94	47.49	0.2826	196.98	63.72	0.3235
6	Hialurox Ultra Fine <sup>®</sup> 16 mg/g	369.08	176.51	0.4782	248.38	89.89	0.3619	211.62	48.88	0.2310	221.35	82.57	0.3730
7	Hialurox Ultra Fill <sup>®</sup> 24 mg/g	646.46	225.25	0.3484	431.15	132.80	0.3080	344.18	80.08	0.2327	327.32	74.13	0.2265
8	Hialurox Ultra Lift <sup>®</sup> 26 mg/g	793.45	224.48	0.2829	554.06	141.53	0.2554	423.44	92.93	0.2195	333.51	85.89	0.2575
9	Perfectha Derm <sup>®</sup>	540.11	60.35	0.1117	469.89	49.99	0.1064	400.12	57.66	0.1441	321.28	60.38	0.1879
10	Perfectha Subskin <sup>®</sup>	421.08	50.33	0.1195	364.54	35.67	0.0978	322.88	29.88	0.0925	286.24	29.50	0.1031
11	Renнова Fill Lido <sup>®</sup>	266.54	82.99	0.3114	190.55	42.45	0.2228	148.37	24.63	0.1660	149.96	19.96	0.1331
12	Renнова Lift Lido <sup>®</sup>	426.78	79.10	0.1830	390.19	40.08	0.1027	343.41	37.11	0.1081	355.37	53.06	0.1493
13	Renнова Ultra Deep <sup>®</sup>	43.01	34.92	0.8120	19.75	11.92	0.6035	10.75	4.66	0.4339	10.42	2.31	0.2216
14	Yvore Classic Plus <sup>®</sup>	359.95	59.28	0.1647	297.25	33.44	0.1125	257.22	34.33	0.1335	209.47	42.62	0.2035
15	Yvore Volume Plus <sup>®</sup>	419.09	61.43	0.1466	365.36	35.78	0.0979	326.22	32.78	0.1005	275.30	47.15	0.1713

Nota: Produtos de preenchimento de tecidos moles à base de ácido hialurônico disponíveis no Brasil.

## 4 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou e descreveu parâmetros físicos-químicos das características reológicas de 15 tipos de preenchedores de ácido hialurônico disponíveis comercialmente no Brasil. Estas análises são imprescindíveis para se verificar o comportamento reológico quanto à viscoelasticidade desses materiais em diferentes frequências entre os módulos  $G'$ ,  $G''$  e  $\tan \delta$ , objetivos desta pesquisa, e para compor a indicação clínica correta de cada material aqui investigado.

A interpretação das frequências aplicadas neste estudo correlaciona-se com o comportamento dos preenchedores em diferentes pontos estratégicos de injeção. Quando a literatura é revisada<sup>1</sup> verifica-se que frequência em radianos/segundos representa o efeito dos diferentes movimentos que acontecem nas áreas da face, como, por exemplo, nos lábios (alta frequência e maior movimento), arco zigomático (baixa frequência e, portanto, menor movimento).<sup>1,2</sup> E, como foi visto, as propriedades viscoelásticas de todos os produtos sofrem mudanças quando as frequências angulares (100 a 0,1 radianos/segundos). Estas propriedades são alteradas, revelando padrões comportamentais distintos (Tabela 3) para cada situação de movimentação. Deste modo, esses conhecimentos devem ser projetados para a prática clínica dos tratamentos estéticos faciais.

Os resultados deste estudo revelaram que o Rennova Ultra Deep<sup>®</sup> possui os menores valores para viscoelasticidade quando comparado aos demais preenchedores faciais analisados. De acordo com os parâmetros reológicos responsáveis por determinar a indicação do produto, o mesmo seria indicado para áreas superfícies, como, por exemplo, os lábios, região de grande mobilidade. Uma vez que ele reportou o menor valor de  $G'$  em 100 rad/seg quando comparado aos demais preenchedores comerciais. Os preenchedores de Hialurox Ultra Fill<sup>®</sup> e Ultra Lift<sup>®</sup> revelaram maior elasticidade e viscosidade e baixo  $\tan \delta$ , podendo prever suas qualidades firmes e menos fluidas (Tabela 3).

O módulo  $\tan \delta$  corresponde à extensão da elasticidade e deste modo, um preenchedor com valor alto de  $\tan \delta$  significa possuir maior fluidez sobre a

elasticidade; e, contrariamente, menor valor de  $\tan \delta$  corresponde a um produto com maior elasticidade sobre a fluidez. Em razão disto, o conjunto de preenchedores dérmicos comerciais: Croma Saypha<sup>®</sup>, Pefecta Derm<sup>®</sup>, Subskin<sup>®</sup>, Rennova Lift<sup>®</sup> e Lido<sup>®</sup>, assim como as duas apresentações do preenchedor Yvore<sup>®</sup> analisados neste estudo, podem ser caracterizados com base neste parâmetro reológico e sob os resultados comparados, como preenchedores de maior elasticidade em vista dos outros preenchedores investigados (Tabela 3).

Avaliando-se os valores de  $\tan \delta$ , que determina o comportamento gelatinoso dos materiais, de forma geral, para todos os quinze preenchedores, observou-se que os valores variaram entre 0,0978 a 0,8120 (Tabela 3). Assim, esses valores determinam que todos os materiais enquadraram-se como materiais elásticos ( $\tan \delta < 1$ ).<sup>12</sup> Em um estudo desenvolvido por Silva,<sup>12</sup> um material à base de AH com  $\tan \delta$  menor do que 1 corresponde a um preenchedor de aspecto gelatinoso, e este mesmo material pode ser considerado elástico o suficiente para implantação em diferentes regiões da face.

Discute-se que os preenchedores faciais apresentem valores baixos de  $\tan \delta$  com índices entre  $0.05 \leq \tan \delta \leq 0.80$ . Portanto, nossos resultados estão de acordo com os parâmetros esperados e descritos na literatura.<sup>12</sup> provando que os seis grupos de materiais encontram-se dentro dos padrões esperados quanto o requisito de extensão da elasticidade. Com exceção para o Rennova Ultra Deep<sup>®</sup> (0,8120) em 100 Hz. Esta constatação leva-nos a acreditar que o comportamento do Rennova Ultra Deep<sup>®</sup> é elástico sob as frequências de cisalhamento de 10, 1 e 0,1 radianos/segundos. Clinicamente, isso significa dizer que este preenchedor quando for submetido a uma deformação, irá recuperar imediatamente suas dimensões originais mantendo o resultado estético.

As questões envolvendo fabricação, armazenamento e aplicação dos preenchedores dérmicos são, desde o passado, alvos de discussão. Isso porque cada categoria de preenchedor deve proporcionar, ao fim do procedimento estético, uma propriedade reológica adequada segundo sua indicação de aplicação. Sendo assim, torna-se imperativo o conhecimento das

velocidades de deformação do produto, assim como as informações sobre seu transporte e condicionamento, a fim de evitar as deformações influenciadas por fatores extrínsecos evitáveis.<sup>13-15</sup>

Estudos sobre reologia de preenchedores dérmicos têm demonstrado evidências importantes através de testes reométricos.<sup>1,4,5,7-9,11</sup> Sob essa óptica, este estudo foi desenvolvido com condições de teste idênticas às apresentadas na literatura<sup>1</sup> (Valores de  $G'$ ,  $G''$ ,  $\tan \delta$ , em frequências angulares entre 0,1 e 100 radianos/segundo, 25°C) para análise dos 15 preenchedores comercializados no Brasil e usados em tratamento estético orofacial. Entretanto, no Brasil existem outros preenchedores comercializados além dos listados (Tabela 1), o que pode representar uma limitação deste estudo. Em adição, os resultados aqui apresentados (Tabela 3) referem-se apenas aos lotes analisados neste estudo, e os valores dos parâmetros podem sofrer alterações de acordo com o processo de fabricação do produto, transporte e estocagem.

A partir dos resultados apresentados neste estudo é possível fornecer uma melhor compreensão sobre a eficácia e durabilidade dos preenchedores estudados e indicados para as diferentes áreas da face. Um preenchedor com baixo  $G'$  será indicativo de que sua recuperação para sua forma original não é adequada quando submetido a forças de deformação. Diferentemente, um produto com  $G'$  alto se recupera mais facilmente à sua forma original após sofrer cisalhamento. Paralelamente, o módulo  $G''$  corresponde à medição de viscosidade do preenchedor. Logo, quanto maior for o  $G''$ , mais viscoso e resistente ao fluxo pela cânula será o produto; características contrárias são definidas para um preenchedor com  $G''$  baixo.<sup>16</sup>

A questão levantada acima serve como base na indicação de um AH mediante o diagnóstico e planejamento do tratamento estético que for proposto. As áreas da face com maior mobilidade ativa correspondem às áreas mediais à linha de ligamentos, isto é, à face medial. Em contrapartida, a área com mobilidade ativa mais baixa correlaciona-se lateralmente à linha de ligamentos, ou seja, na face lateral.<sup>2,17</sup> Ressalte-se que quase todos os músculos da expressão facial correlacionam-se com os movimentos da pele, ao passo que lateralmente, os músculos da expressão facial não se fixam na pele.<sup>17</sup>



Novamente, é necessário considerar os valores de  $G'$  e  $G''$  para a indicação dos AH para estas áreas. Ou seja, aqueles que apresentam  $G''$  baixo pode ser indicados para estas áreas, uma vez que as mesmas não apresentam inferência de fatores extrínsecos de deformação. Entretanto também é necessário considerar a profundidade da aplicação, onde o  $G'$  deverá ser analisado. Quanto mais profunda for à aplicação, maior quantidade de tecidos repousará sobre o AH. Conseqüentemente, maior será a pressão a que o mesmo será submetido. Esta ponderação entre os valores de  $G'$  e  $G''$  deve ser constantemente analisada pelo profissional no momento da indicação do produto. O diagnóstico torna-se soberano na seleção do material e da sua quantidade de deposição tecidual.

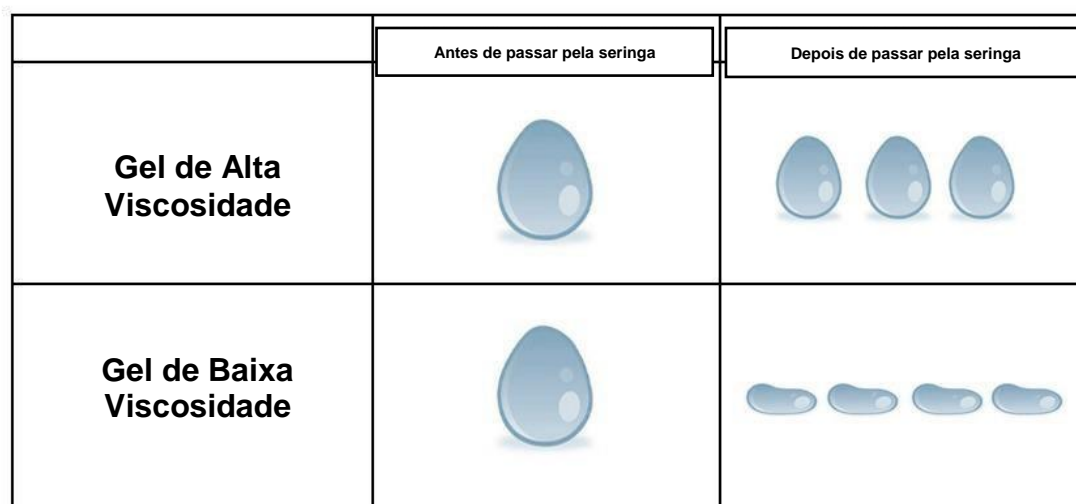
De acordo com os resultados da análise, verificou-se que o valor de  $G'$  se alterou para os 15 preenchedores nas frequências de 0,1 a 100 radianos/segundo. Na prática clínica considera-se que, quando preenchedores com alto  $G'$  são implantados em área de alta mobilidade da face podem tornar-se mais consistente com o passar do tempo devido o aumento da ação do movimento imposto à área em questão e, conseqüentemente, em virtude da frequência de cisalhamento que certamente incidirá sobre o material.<sup>1</sup> Essa mudança é desfavorável ao procedimento estético porque irá reduzir a mobilidade dos tecidos moles causando uma aparência artificial. Pode acontecer ainda um evento adverso pela superficialização do material na pele, resultando em um nódulo de superfície.<sup>1</sup> Produtos mais fluidos e menos viscoso tendem a se distribuir em camadas mais superficiais da fáscia, quando comparado com produtos menos fluidos e mais viscosos. Portanto a escolha do AH deve se fundamentar na capacidade particular do material em manter um resultado estético natural.<sup>18</sup>

Curiosamente, os módulos viscosos ( $G''$ ) dos materiais foram os que mais variaram em diferentes direções para as frequências 0,1 e 1 radianos/segundos quando comparado com os outros dois testes ( $G'$  e  $\text{Tan } \delta$ ). É possível supor que, nos casos em que o  $G''$  diminui mediante o aumento da frequência, tem-se um AH com menor competência para resistir às forças de cisalhamento em áreas de alta mobilidade facial. Isto permite pressupor que existem maiores chances de migração do produto nos tecidos faciais mais

moles e com maior mobilidade. <sup>1</sup> Nesse sentido, esses dados servem como base para conhecimento do quanto um preenchedor pode variar de acordo com a mobilidade em diferentes situações, bem como para a sua contraindicação para áreas com grande mobilidade.

As tecnologias empregadas na formulação de AH têm priorizado a produção de preenchedores com baixa viscosidade em alta taxa de cisalhamento quando estes são extrusados por agulha fina durante sua implantação nos tecidos moles da face. Sabe-se, portanto, que, quanto menor for a viscosidade em alta taxa de cisalhamento, menor será a força de extrusão exercida durante a injeção do preenchedor. <sup>19</sup>

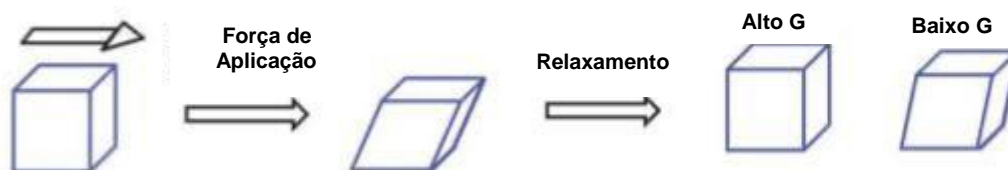
O AH reticulado é um gel preenchedor que apresenta um módulo viscoso, cuja medida orienta a capacidade de dissipar energia quando a força de cisalhamento é aplicada a ele. <sup>9</sup> Após a passagem do AH pela agulha, o mesmo irá se redistribuir pelos tecidos moles (Figure 3). A capacidade de distribuição do material será orientada pelas suas propriedades reológicas e físico-mecânicas intrínsecas do tecido receptor, bem como pela coesividade do gel. <sup>20</sup> Deste modo, a coesividade refere-se à capacidade de um material não se dissociar, por existir uma alta afinidade entre suas moléculas. <sup>21</sup> No entanto, a coesividade não foi um parâmetro avaliado neste estudo.



**FIGURA 3.** Ilustração da aderência de AH. Impacto da viscosidade na forma de comportamento de preenchimento dérmico (antes e depois do enchimento)

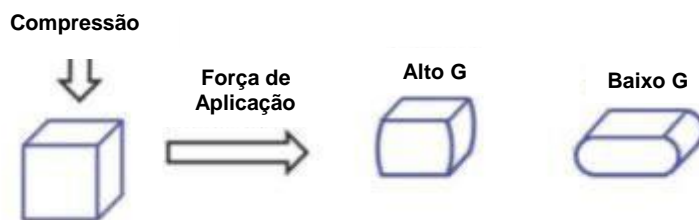
Como pode ser observado na figura 3, quanto mais baixa for à viscosidade em alta taxa de cisalhamento, mais fácil será à força de extrusão para o profissional propelir o material por meio da agulha. Nesse sentido, a viscosidade é, portanto, um parâmetro ideal para se estimar esforço para a injeção do preenchedor de AH, uma vez que esta característica irá influenciar a força de extrusão exercida durante o procedimento estético facial.<sup>20</sup>

A força normal de um preenchedor a base de AH é um parâmetro reológico de grande importância durante a implantação do material nos tecidos moles da face, sendo este parâmetro preponderante para a capacidade de projeção do material nos tecidos.<sup>22</sup> A força normal do gel faz com que o mesmo atravesse os tecidos circundantes e se oponha à deformação e achatamento do produto frente à pressão causada pelos tecidos moles (Figura 4). Deste modo, quanto maior for à força normal (alto G), maior será a força de projetar os tecidos moles.



**FIGURA 4.** Representação esquemática do nível de resistência normal para cargas de AH com alto e baixo G prime

Os preenchedores dérmicos devem apresentar alta capacidade de acompanhar os movimentos mecânicos do rosto de forma suave e natural durante as expressões faciais dinâmicas. Dito isto, o módulo  $E'$  (módulo de elasticidade na compressão), que também é um parâmetro reológico importante para representar a firmeza do gel em condições dinâmicas durante a longevidade do AH<sup>22</sup>, deve ser considerado nos estudos do AH. Este trabalho não investigou est variável. Então considera-se que estudos futuros devam ser conduzidos no sentido de correlacionar os dados deste trabalho com o módulo  $E'$  dos mesmos materiais aqui investigados, para aprimorar ainda mais as possibilidades de discernimento de escolha entre os diferentes materiais quando na sua indicação clínica.



**FIGURA 5.** Representação esquemática do impacto das forças de compressão na deformação e retorno à forma inicial do gel

Conforme figura 5, o módulo de elasticidade representa a capacidade de o preenchedor em resistir à compressão dinâmica que acontece constantemente na face.<sup>20</sup> As tensões de compressão dinâmica in vivo também influenciam na recuperação da forma do AH, como, por exemplo, durante a fala, ao sorrir e ou até mesmo ao comer. Sendo assim, o módulo  $E'$  é um parâmetro reológico que confere melhor capacidade do produto para responder melhor às forças musculares, assim como o efeito natural do AH implantado nos tecidos.<sup>20</sup>

As alterações ocorridas nas propriedades viscoelásticas são indicativas de que os preenchedores à base de AH variam quando submetidos a diferentes condições de cisalhamento, o que deve ser considerado em sua indicação clínica uma vez que esse mesmo comportamento pode ocorrer após o implante do produto nos tecidos moles da face. Entretanto, são necessários mais estudos in vitro e in vivo para avaliar os módulos de elasticidade e viscosidade desses materiais, bem como ensaios clínicos cegos e randomizados sobre a efetividade dos mesmos quando implantados em tecidos moles e em pontos estratégicos da face.

### **CONFLITO DE INTERESSE**

Os autores declaram não ter qualquer interesse proprietário nos produtos mencionados neste artigo e nenhuma divulgação ou conflito de interesses.

### **DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS**

Os dados que suportam os resultados deste estudo estão disponíveis com a autora correspondente, Gisele RD Furtado, mediante solicitação.

## REFERENCIAS

1. Cotofana S, Hamade H, Bertucci V, et al. Change in Rheologic Properties of Facial Soft-Tissue Fillers across the Physiologic Angular Frequency Spectrum. *Plastic Reconstr Surg.* 2021;148:320-331.
2. Casabona G, Frank K, Koban KC, et al. Lifting vs volumizing: The difference in facial minimally invasive procedures when respecting the line of ligaments. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18:1237-1243.
3. Sykes JM, Cotofana S, Trevidic P, et al. Upper face: Clinical anatomy and regional approaches with injectable fillers. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136:204S–218S.
4. Michaud T. Rheology of hyaluronic acid and dynamic facial rejuvenation: topographical specificities. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17:736-743.
5. Pierre S, Liew S, Berardin A. Basics of dermal filler rheology. *Dermatol Surg.* 2015;41:S120-S126.
6. Fallacara A, Manfredini S, Durini E, Vertuani S. Hyaluronic acid fillers in soft tissue regeneration. *Facial Plast Surg.* 2017;33:87-96.
7. Kablik J, Monheit GD, Yu L, et al. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg.* 2009;35:302-312.
8. Fagien S, Bertucci V, von Grote E, Mashburn JH. Rheologic and physicochemical properties used to differentiate injectable hyaluronic acid filler products. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143:707-720.
9. Sundaram H, Cassuto D. Biophysical characteristics of hyaluronic acid soft-tissue fillers and their relevance to aesthetic applications. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132:5S-21S.
10. Borell M, Leslie DB, Tezel A. Lift capabilities of hyaluronic acid fillers. *J Cosmet Laser.* 2011;13:21-27.
11. Lorenc ZP, Ohrlund A, Edsman K. Factors affecting the rheological measurement of hyaluronic acid gel fillers. *J Drugs Dermatol.* 2017;16:876-882.
12. Silva TC. Síntese e avaliação térmica de géis de ácido hialurônico: uso em preenchimento facial e viscosuplementação. Dissertação (mestrado) – *Universidade Estadual Paulista.* 2019, 83 f.
13. Leonardi GR, Mais Campos PMBG. Estabilidade de formulações cosméticas. *Int J Pharm Compd.* 2001;3:154-156.
14. Borzacchiello A, Russo L, Malle BM, Schwach-Abdellaoui K, Ambrosio L. Hyaluronic acid based hydrogels for regenerative medicine applications. *Biomed Res Int.* 2015:2015:871218.
15. Micheels P, Sarazin D, Tran C, Salomon D. Effect of different crosslinking technologies on hyaluronic acid behavior: A visual and microscopic study of

- seven hyaluronic acid gels. *J Drugs Dermatol*. 2016;15:600-606.
16. Rayess HM, Svider PF, Hanba C, et al. A cross-sectional analysis of adverse events and litigation for injectable fillers. *JAMA Facial Plast Surg*. 2018;20:207-214.
  17. Cotofana S, Lachman N. Anatomy of the facial fat compartments and their relevance in aesthetic surgery. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17:399-413.
  18. Swift A, Remington K. BeautiPHication: A global approach to facial beauty. *Clin Plast Surg*. 2011; 38:347-377.
  19. Rosamilia G, Hamade H, Freytag DL. Soft tissue distribution pattern of facial soft tissue fillers with different viscoelastic properties. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19:312-320.
  20. Molliard SG, Bétemps JB, Hadjab B, et al. Key rheological properties of hyaluronic acid fillers: from tissue integration to product degradation. *Plast Aesthet Res*. 2018; 5:2-8.
  21. Micheels P, Besse S, Sarazin D, et al. Ultrasound and histologic examination after subcutaneous injection of two volumizing hyaluronic acid fillers: a preliminary study. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;24:e1222.
  22. Molliard SG, Albert S, Mondon K. Key importance of compression properties in the biophysical characteristics of hyaluronic acid soft-tissues fillers. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2016;61:290-298.

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos sobre reologia dos preenchedores dérmicos à base de ácido hialurônico são importantes para descrever as propriedades desses materiais. Isto certamente reduzirá complicações estéticas, principalmente sob a óptica dos eventos adversos, como nódulos, sub e sobrecorreção, uma vez que essas complicações provocam grande impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Profissionais da área estética que desconhecem a reologia dos materiais preenchedores a base de AH, hipoteticamente podem causar maior número de eventos adversos em sua prática clínica, visto que, em decorrência de sua composição e granulometria, cada apresentação de AH pode possuir indicação específica para determinados planos anatômicos da face. Por essa razão, para entregar resultados mais previsíveis e com menor risco de complicações, é importante o conhecimento da anatomia das áreas de atuação bem como das propriedades reológicas dos materiais a serem utilizados na estética e cosmiatria.

Os resultados deste estudo são pioneiros, e fazem menção à caracterização do material em um mecanismo de cisalhamento *in vitro* e quinze materiais à base de AH amplamente utilizados no Brasil. Entretanto não podem ser considerados imutáveis, mesmo tendo comportamentos similares ao observado *in vivo* quando sofrem influência de fatores biológicos. Associado a isto, informações consistentes sobre as alterações dos preenchedores quando são injetados nos tecidos moles da face ainda se fazem mister. Até o momento não há estudos que tratem dessa questão em um sistema *in vivo*. Portanto, para o preenchimento desta lacuna, futuros ensaios clínicos cegos e randomizados independentes devem abordar essas questões.

Outra questão pontual é que não existem regras sobre incluir detalhadamente as características reológicas dos preenchedores dérmicos à base de AH na bula do produto e também não existe métodos de medição padrão para a caracterização da deformação dos preenchedores *in vivo*. Nesse sentido, estes fatores devem ser levados em consideração, isso porque a face é uma estrutura extremamente complexa, que está sob constante influência de vários fatores, como os tecidos moles, músculos, coxins de gordura, remodelação óssea e outros fatores gerais de envelhecimento.

#### **4. RELEVÂNCIA E IMPACTO DO TRABALHO PARA A SOCIEDADE**

As relações entre estética e procedimentos bem-sucedidos exigem transformações imediatas quanto ao conhecimento sobre os materiais utilizados nos procedimentos minimamente invasivos, bem como nas decisões corretas quanto à escolha do material e da técnica individualizada para cada paciente. Isso deve ser considerado por todos os profissionais que atuam na cosmia minimamente invasiva, que inclui os Cirurgiões-Dentista, cuja competência legal para realizar estes procedimentos está prevista na legislação vigente por meio da Lei 5.081/66, quanto na Resolução-CFO-198/2019 que instituiu a especialidade de Harmonização Orofacial (HOF).

Para promover competitividade tanto na geração de conhecimento científico quanto em produto e serviço e, em face da ascensão em que se encontra a HOF no âmbito nacional, os resultados desta investigação proporcionam respostas às novas demandas da sociedade que atuam sob a

óptica da cosmiatria e no mercado industrial de produção de ácido hialurônico injetável.

É sabido da carência de conhecimento e domínio sobre reologia dos profissionais da harmonização facial. Por essa razão, este estudo buscou reduzir essa lacuna para os profissionais que atuam nesta área, particularmente aos cirurgiões-dentistas que atuam em HOF, oferecendo esta ferramenta de formação profissional. Estes conhecimentos lhe permitirão atuar com maior discernimento e responsabilidade, proporcionando segurança e resultados satisfatórios a partir do domínio das características reológicas dos preenchedores, com vista as mudanças que estes podem apresentar segundo suas forças de cisalhamento, que se correlacionam com as atividades de movimento facial.

Este estudo constitui-se ainda de um dos fatores iniciais mais importantes que antecedem a harmonização facial, que é a escolha do produto adequado para a região a ser tratada. Há uma crescente inserção de preenchedores à base ácido hialurônico no mercado, o que pode gerar dúvidas e incertezas quanto à escolha do produto ideal. Sendo assim, este estudo viabiliza a conscientização para as propriedades físico-químicas dos preenchedores dérmicos, ao tempo que estes podem sofrer mudanças no seu comportamento depois de injetados.

Por fim, este estudo fornece uma avaliação crítica de 15 preenchedores à base de AH, aprovados pela ANVISA e amplamente comercializados o Brasil, com diferentes características reológicas, o que irá assegurar a seleção criteriosa do material a depender da região a ser tratada. Além disto, os profissionais da harmonização facial poderão selecionar a técnica de injeção mais adequada para aperfeiçoar os resultados estéticos e a segurança do paciente frente às complicações por erro de manejo.



## REFERÊNCIAS

ASPS, AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEONS. **Plastic Surgery Statistic Report**. Arlington Heights, IL: ASPS National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics; 2018.

BIOSMAL, F. *et al.* Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies. **Medecine Sciences: M/S**, v. 36, n. 12, p. 1163-72, 2020.

BORZACCHIELLO *et al.* Hyaluronic acid based hydrogels for regenerative medicine applications. **BioMed Research International**, v.2015, n. 871218, p. 1-12, 2015.

BRUN, C. *et al.* Phenotypic and functional changes in dermal primary fibroblasts isolated from intrinsically aged human skin. **Experimental Dermatology**, v. 25, n. 2, p. 113-9, 2016.

CASCONE, S.; LAMBERTI, G. Hydrogel-based commercial products for biomedical applications: A review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 573, n. 1, p. 1-19, 2020.

CAVALLINI, M. *et al.* The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 33, n. 8, p. 1167-74, 2013.

COTOFANA, S. *et al.* The Anatomy of the Aging Face: A Review. **Facial Plastic Surgery**, v. 32, n. 3, p. 253-60, 2016.

COTOFANA S, *et al.* Change in Rheologic Properties of Facial Soft-Tissue Fillers across the Physiologic Angular Frequency Spectrum. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 148, n. 2, p. 320-31, 2021.

DAI, X. *et al.* Safety and effectiveness of hyaluronic acid dermal filler in correction of moderate-to-severe nasolabial folds in Chinese subjects. **Clinical, Comestic and Investigational Dermatology**, v. 12, n. 1, p. 57-62, 2019.

FAGIEN, S. *et al.* Rheologic and Physicochemical Properties Used to Differentiate Injectable Hyaluronic Acid Filler Products. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 143, n. 4, p. 707e-20e, 2019.

FAIVRE, J. *et al.* Advanced Concepts in Rheology for the Evaluation of Hyaluronic Acid–Based Soft Tissue Fillers. **Dermatologic surgery**, v. 47, n. 5, p. 159-167, 2021.

FLYNN, T. C. *et al.* Comparative histology of intradermal implantation of mono and biphasic hyaluronic acid fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 37, n. 5, p. 637-43, 2011.

JIN, T. *et al.* Collagen matrix stiffness influences fibroblast contraction force. **Biomedical Physics & Engineering Express**, v. 2, n. 2, p. 047002, 2016.

HAYDONT, V. *et al.* Transcriptome profiling of human papillary and reticular fibroblasts from adult interfollicular dermis pinpoints the 'tissue skeleton' gene network as a component of skin chrono-ageing. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 179, n. 1, p. 60-77, 2019.

KABLIK, J. *et al.* Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 35, n. 1, p. 302-12, 2009.

KONTIS, T. C. Contemporary review of injectable facial fillers. **JAMA Facial Plastic Surgery**, v. 15, n. 1, p. 58-64, 2013.

LI, B.; WANG, J. H. C. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing: force generation and measurement. **Journal of Tissue Viability**, v. 20, n. 4, p. 108-20, 2011.

LORENC, Z.P. *et al.* Clinical application and assessment of Belotero: A roundtable discussion. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 132, n. 2, p. 69-76, 2013.

MICHEELS, P. *et al.* Effect of Different Crosslinking Technologies on Hyaluronic Acid Behavior: A Visual and Microscopic Study of Seven Hyaluronic Acid Gels. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 15, n. 5, p. 600-6, 2016.

MOLLIARDI, S. G. *et al.* Key rheological properties of hyaluronic acid fillers: from tissue integration to product degradation. **Plastic and Aesthetic Research**, v. 5, n. 17, p. 2-8, 2018.

OZCELIKALE, A. *et al.* Effects of dynamic matrix remodelling on en masse migration of fibroblasts on collagen matrices. **Journal of the Royal Society, Interface**, v. 14, n. 135, p. 1-13, 2017.

PARK, D. *et al.* Extracellular matrix anisotropy is determined by TFAP2C-dependent regulation of cell collisions. **Nature Materials**, v. 19, n. 2, p. 227-38, 2020.

PARADA, M. B. *et al.* Overview and Management of Filler Complications. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 4, p. 342-51, 2016.

PHILLIP, J. M. *et al.* The mechanobiology of aging. **Annual Review of Biomedical Engineering**, v. 17, n. 1, p. 113-41.

PIERRE, S.; LIEW, S.; BERNARDIN, A. Basics of Dermal Filler Rheology. **Dermatologic Surgery**, v. 41, n. 1, p. S120-126, 2015.

SANCHEZ-CARPINTERO, I.; CANDELAS, D.; RUIZ-RODRÍGUEZ, R. Dermal fillers: types, indications, and complications. **Actas Dermo-Sifiliograficas**, v. 101, n. 5, p. 381-393, 2010.

STOCKS, D. *et al.* Rheological evaluation of the physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 10, n. 9, p. 974-80, 2011.

QIAO, J. *et al.* Long-Term Follow-Up of Longevity and Diffusion Pattern of Hyaluronic Acid in Nasolabial Fold Correction through High-Frequency Ultrasound. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 144, n. 2, p. 189e-196e, 2019.

## ANEXOS

### Journal of Biomedical Materials Research

#### AUTHOR GUIDELINES

##### Sections

1. [Submission and Peer Review Process](#)
2. [Article Types](#)
3. [After Acceptance](#)
4. [Appendix](#)

##### 1. Submission and Peer Review Process

Once the submission materials have been prepared in accordance with the Author Guidelines, manuscripts should be submitted online at

<https://mc.manuscriptcentral.com/jbmr>

For help with submissions, please contact:

For JBMR Part A: [JBMRA@wiley.com](mailto:JBMRA@wiley.com)

For JBMR Part B: [JBMRB@wiley.com](mailto:JBMRB@wiley.com)

This journal does not charge submission fees.

##### Article Preparation Support

[Wiley Editing Services](#) offers expert help with English Language Editing, as well as translation, manuscript formatting, figure illustration, figure formatting, and graphical abstract design – so you can submit your manuscript with confidence.

Also, check out our resources for [Preparing Your Article](#) for general guidance about writing and preparing your manuscript.

##### Free format submission

The Journals of Biomedical Materials Research Part A and B now offer [Free Format submission](#) for a simplified and streamlined submission process.

Before you submit, you will need:

- Your manuscript: this should be an editable file including text, figures (can appear embedded within the text where they are referenced), and tables, or separate files—whichever you prefer. All required sections should be contained in your manuscript, including abstract, introduction, methods, results, discussion and conclusions. Figures and tables should be embedded in the main text where they appear and have legends. Figures should be uploaded in the highest resolution possible. References may be submitted in any style or format, as long as it is consistent

throughout the manuscript. Supporting information should be submitted in separate files. If the manuscript, figures or tables are difficult for you to read, they will also be difficult for the editors and reviewers, and the editorial office will send it back to you for revision. Your manuscript may also be sent back to you for revision if the quality of English language is poor.

- An ORCID ID, freely available at <https://orcid.org>.  
(*Why is this important? Your article, if accepted and published, will be attached to your ORCID profile. Institutions and funders are increasingly requiring authors to have ORCID IDs.*)
- The title page of the manuscript, including:
  - Your co-author details, including affiliation and email address.  
(*Why is this important? We need to keep all co-authors informed of the outcome of the peer review process.*)
  - Statements relating to our ethics and integrity policies (see details below), which may include any of the following  
(*Why are these important? We need to uphold rigorous ethical standards for the research we consider for publication*):
    - data availability statement
    - funding statement
    - conflict of interest disclosure
    - ethics approval statement
    - patient consent statement
    - permission to reproduce material from other sources
    - clinical trial registration

## Open Access

Subscription journal that offers an open access option. You'll have the option to choose to make your article open access after acceptance, which will be subject to an APC. You can **read more about APCs** and whether you may be eligible for waivers or discounts, through your institution, funder, or a country waiver.

## Preprint policy:

Please find the Wiley preprint policy **here**.

This journal accepts articles previously published on preprint servers. Please include a link to this preprint in the Cover letter.

You may also post the submitted version of a manuscript to a preprint server at any time. You are requested to update any pre-publication versions with a link to the final published article.

## Data Sharing and Data Availability

This journal expects data sharing. Review **Wiley's Data Sharing policy** where you will be able to see and select the data availability statement that is right for your submission.

## Data Citation

Please review **Wiley's Data Citation policy**.

## Data Protection

By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication. Please review [Wiley's Data Protection Policy](#) to learn more.

## Funding

You should list all funding sources in the Acknowledgments section. You are responsible for the accuracy of their funder designation. If in doubt, please check the [Open Funder Registry](#) for the correct nomenclature.

## Authorship

All listed authors should have contributed to the manuscript substantially and have agreed to the final submitted version. Review [editorial standards](#) and scroll down for a description of authorship criteria.

## ORCID

This journal requires ORCID. Please refer to [Wiley's resources on ORCID](#).

## Reproduction of Copyright Material

If excerpts from copyrighted works owned by third parties are included, credit must be shown in the contribution. It is your responsibility to also obtain written permission for reproduction from the copyright owners. For more information visit [Wiley's Copyright Terms & Conditions FAQ](#).

The corresponding author is responsible for obtaining written permission to reproduce the material "in print and other media" from the publisher of the original source, and for supplying Wiley with that permission upon submission.

## Title Page

The title page should contain:

1. A brief informative title containing the major key words. The title should not contain abbreviations (see [Wiley's best practice SEO tips](#));
2. A short running title of less than 40 characters;
3. The full names of the authors;
4. The author's institutional affiliations where the work was conducted, with a footnote for the author's present address if different from where the work was conducted;
5. Acknowledgments.
6. All authors are required to include an institutional or organizational email when submitting a manuscript. Authors can update their profiles within the submission and review site to include personal emails for cc purposes.

## Main Text File

The main text file should be in Word or PDF format or LaTeX and include:

Manuscripts can be uploaded either as a single document (containing the main text, tables and figures), or with figures and tables provided as separate files. Should your manuscript reach revision stage, figures and tables must be provided as separate files. The main manuscript file can be submitted in Microsoft Word (.doc or .docx) or LaTeX (.tex) format.

Your main document file should include:

- A short informative title containing the major key words. The title should not contain abbreviations
- The full names of the authors with institutional affiliations where the work was conducted, with a footnote for the author's present address if different from where the work was conducted;
- Acknowledgments;
- Abstract
- Up to seven keywords;
- Main body: formatted as introduction, materials & methods, results, discussion, conclusion
- References;
- Tables (each table complete with title and footnotes);
- Figures: Figure legends must be added beneath each individual image during upload AND as a complete list in the text.

## Reference Style

This journal uses a numbered reference style (as indicated below); as the journal offers Free Format submission, however, this is for information only and you do not need to format the references in your article. This will instead be taken care of by the typesetter.

Number references consecutively as they appear in the text. Material accepted for publication but not yet published may be listed in the References, but unpublished observations, personal communications, and material submitted for publication but not yet accepted should be cited parenthetically within the text (and not included among the numbered references). Style references entries using the Council of Biology Editors Style Manual, 5th Edition formats:

For journal articles:

Alexander A, Green WS. Total hip replacements: A second look. *J. Soc. Biomater.* 1989; 45: 345–366.

For books/chapters:

Ricci JL, Guichet J-M. Total hip replacement: A third look. Cindra AB, Franklin DE, editors. *State of the art orthopaedics*, vol 3, Hips. NewYork: Wiley; 1988: 56–59.

For abstracts:

Davidson GRH. Total hip replacement: A fifth look. *TransABCS* 1987;22-341–345.

For presentations:

Goodenough T. Total hip replacement: A sixth look. Presented at the 3rd Annu Mtg Orthop Res Soc, Boston, December 5–7, 1989.

## Figures and Supporting Information

Figures, supporting information, and appendices should be supplied as separate files. You should review the **basic figure requirements** for manuscripts for peer review, as well as the more detailed post-acceptance figure requirements. View **Wiley's FAQs** on supporting information.

## Peer Review

This journal operates under a single-blind **peer review model**. Papers will only be sent to review if the Editor-in-Chief determines that the paper meets the appropriate quality and relevance requirements.

In-house submissions, i.e. papers authored by Editors or Editorial Board members of the title, will be sent to Editors unaffiliated with the author or institution and monitored carefully to ensure there is no peer review bias.

Wiley's policy on the confidentiality of the review process is **available here**.

This journal participates in **Wiley's Transfer Desk Assistant program**.

## Guidelines on Publishing and Research Ethics in Journal Articles

The journal requires that you include in the manuscript details IRB approvals, ethical treatment of human and animal research participants, and gathering of informed consent, as appropriate (see further details in the Appendix). You will be expected to declare all conflicts of interest, or none, on submission. Please review Wiley's policies surrounding **human studies, animal studies, clinical trial registration, biosecurity, and research reporting guidelines**

This journal follows the core practices of the **Committee on Publication Ethics (COPE)** and handles cases of research and publication misconduct accordingly (**<https://publicationethics.org/core-practices>**).

This journal uses iThenticate's CrossCheck software to detect instances of overlapping and similar text in submitted manuscripts. Read **Wiley's Top 10 Publishing Ethics Tips for Authors** and **Wiley's Publication Ethics Guidelines**.

[top ↑](#)

## 2. Article Types

Article Type	Description
<b>Research Article</b>	Full-length papers consisting of complete and detailed descriptions of a research problem, the experimental approach, the findings, and appropriate discussion. Findings should represent significant new additions to knowledge.
<b>Review Article</b>	Scholarly and critical topic-oriented reviews that present a state-of-the-art view. While most reviews are solicited, persons interested in



contributing may contact the Editor

### Technical Note

Short extensions or updates to previously published research, reporting additional controls; projects that represent valuable information regarding protocol and data collection; additions to established tools, experimental or computational methods; description of a specific development, technique or procedure, or a modification of an existing technique, procedure or device; new algorithm or computational method, new experimental method, improved version of an experimental protocol or computational approach, new implementation of an existing algorithm...

### Clinical Case Study (JBMR Part B only)

Papers addressing the clinical performance of a biomaterial or engineered tissue or regenerative construct that may relate to such issues as material processing or synthesis, device construction, regulatory matters, clinical trials, and device retrieval.

[top ↑](#)

## 3. After Acceptance

### First Look

After your paper is accepted, your files will be assessed by the editorial office to ensure they are ready for production. You may be contacted if any updates or final files are required. Otherwise, your paper will be sent to the production team.

### Wiley Author Services

When an accepted article is received by Wiley's production team, the corresponding author will receive an email asking them to login or register with **Wiley Author Services**. You will be asked to sign a publication license at this point as well as pay for any applicable APCs.

### Copyright & Licensing: WALs + standard CTA/ELA and/or Open Access for hybrid titles

You may choose to publish under the terms of the journal's standard copyright agreement, or Open Access under the terms of a Creative Commons License.

Standard **re-use and licensing rights** vary by journal. Note that **certain funders** mandate a particular type of CC license be used. This journal uses the CC-BY/CC-BY-NC/CC-BY-NC-ND **Creative Commons License**.

**Self-Archiving Definitions and Policies:** Note that the journal's standard copyright agreement allows for **self-archiving** of different versions of the article under specific conditions.

### Proofs

Authors will receive an e-mail notification with a link and instructions for accessing HTML page proofs online. Authors should also make sure that any renumbered tables, figures, or references match text citations and that figure legends correspond with text citations and actual figures. Proofs must be returned within 48 hours of receipt of the email.

### Article Promotion Support

**Wiley Editing Services** offers professional video, design, and writing services to create shareable video abstracts, infographics, conference posters, lay summaries, and research news stories for your research – so you can help your research get the attention it deserves.

### Cover Image Submissions

This journal accepts artwork submissions for Cover Images. This is an optional service you can use to help increase article exposure and showcase your research. For more information, including artwork guidelines, pricing, and submission details, please visit the [Journal Cover Image page](#).

### Correction to authorship

In accordance with **Wiley's Best Practice Guidelines on Research Integrity and Publishing Ethics** and the **Committee on Publication Ethics' guidance**, The *Journals of Biomedical Materials Research Part A and B* will allow authors to correct authorship on a submitted, accepted, or published article if a valid reason exists to do so. All authors – including those to be added or removed – must agree to any proposed change. To request a change to the author list, please complete the **Request for Changes to a Journal Article Author List Form** and contact either the journal's editorial or production office, depending on the status of the article. Authorship changes will not be considered without a fully completed Author Change form. Correcting the authorship is different from changing an author's name; the relevant policy for this situation can be seen below.

### Author Name Change Policy

In cases where authors wish to change their name following publication, Wiley will update and republish the paper and redeliver the updated metadata to indexing services. Our editorial and production teams will use discretion in recognizing that name changes may be of a sensitive and private nature for various reasons including (but not limited to) alignment with gender identity, or as a result of marriage, divorce, or religious conversion. Accordingly, to protect the author's privacy, we will not publish a correction notice to the paper, and we will not notify co-authors of the change. Authors should contact the journal's Editorial Office with their name change request.

[top ↑](#)

## 4. Appendix

### Graphical TOC/Abstract

The journal's table of contents will be presented in graphical form with a brief abstract when provided.

The table of contents entry must include the article title, the authors' names (with the corresponding author indicated by an asterisk), no more than 80 words or 3 sentences

of text summarizing the key findings presented in the paper and a figure that best represents the scope of the paper.

Table of contents entries should be submitted to ScholarOne as 'Supplementary material for review' during the initial manuscript submission process.

The image supplied should fit within the dimensions of 50mm x 60mm and be fully legible at this size.

### Species Names

Upon its first use in the title, abstract, and text, the common name of a species should be followed by the scientific name (genus, species, and authority) in parentheses. For well-known species, however, scientific names may be omitted from article titles. If no common name exists in English, only the scientific name should be used.

### Genetic Nomenclature

Sequence variants should be described in the text and tables using both DNA and protein designations whenever appropriate. Sequence variant nomenclature must follow the current HGVS guidelines; see [varnomen.hgvs.org](http://varnomen.hgvs.org), where examples of acceptable nomenclature are provided.

### Sequence Data

**Nucleotide sequence data** can be submitted in electronic form to any of the three major collaborative databases: DDBJ, EMBL, or GenBank. It is only necessary to submit to one database as data are exchanged between DDBJ, EMBL, and GenBank on a daily basis. The suggested wording for referring to accession-number information is: 'These sequence data have been submitted to the DDBJ/EMBL/GenBank databases under accession number U12345'. Addresses are as follows:

- DNA Data Bank of Japan (DDBJ): [ddbj.nig.ac.jp](http://ddbj.nig.ac.jp)
- EMBL Nucleotide Archive: [ac.uk/ena](http://ac.uk/ena)
- GenBank: [ncbi.nlm.nih.gov/genbank](http://ncbi.nlm.nih.gov/genbank)

**Proteins sequence data** should be submitted to either of the following repositories:

- Protein Information Resource (PIR): [georgetown.edu](http://georgetown.edu)
- SWISS-PROT: [ch/sprot/sprot-top](http://ch/sprot/sprot-top)

### Structural Data

For papers describing structural data, atomic coordinates and the associated experimental data should be deposited in the appropriate databank (see below). **Please note that the data in databanks must be released, at the latest, upon publication of the article.** We trust in the cooperation of our authors to ensure that atomic coordinates and experimental data are released on time.

- **Organic and organometallic compounds:** Crystallographic data should not be sent as Supporting Information, but should be deposited with the *Cambridge*

Crystallographic Data Centre (CCDC)  
at [cam.ac.uk/services/structure%5Fdeposit](http://cam.ac.uk/services/structure%5Fdeposit).

- **Inorganic compounds:** *Fachinformationszentrum Karlsruhe* (FIZ; [fiz-karlsruhe.de](http://fiz-karlsruhe.de)).
- **Proteins and nucleic acids:** *Protein Data Bank* ([org/pdb](http://org/pdb)).
- **NMR spectroscopy data:** *BioMagResBank* ([wisc.edu](http://wisc.edu)).

### Cover Image Submissions

This journal accepts artwork submissions for Cover Images. This is an optional service you can use to help increase article exposure and showcase your research. For more information, including artwork guidelines, pricing, and submission details, please visit the [Journal Cover Image page](#).

**Wiley Editing Services** offers a professional cover image design service that creates eye-catching images, ready to be showcased on the journal cover.

### Additional Guidelines for Cover Pictures, Visual Abstracts, Frontispieces and Table of Contents Graphics

- Concepts illustrated in graphical material must clearly fit with the research discussed in the accompanying text.
- Images featuring depictions or representations of people must not contain any form of objectification, sexualization, stereotyping, or discrimination. We also ask authors to consider community diversity in images containing multiple depictions or representations of people.
- Inappropriate use, representation, or depiction of religious figures or imagery, and iconography should be avoided.
- Use of elements of mythology, legends, and folklore might be acceptable and will be decided on a case-by-case basis. However, these images must comply with the guidelines on human participants when they are present.
- Generally, authors should consider any sensitivities when using images of objects that might have cultural significance or may be inappropriate in the context (for example, religious texts, historical events, and depictions of people).
- Legal requirements:
- All necessary copyright permission for the reproduction of the graphical elements used in visuals must be obtained prior to publication.
- Clearance must be obtained from identifiable people before using their image on the cover or the like and such clearance must specify that it will be used on the cover. Use within text does not require such clearance unless it discloses sensitive personal information such as medical information. In all situations involving disclosure of such personal info, specific permission must be obtained. And images of individuals should not be used in a false manner.

**Graphics that do not adhere to these guidelines will be recommended for revision or will not be accepted for publication.**

### Animal Experimentation

For detailed reporting of animal experimentation, the **ARRIVE** guidelines (hosted on the NC3Rs website) should be followed. Manuscripts containing experiments using animals must include a statement in the Experimental Section to state that permission

was obtained from the relevant national or local authorities. The institutional committees that have approved the experiments must be identified and the accreditation number of the laboratory or of the investigator must be given where applicable. If no such rules or permission are stipulated in the particular country where the research/experiments were carried out, this must be mentioned in the manuscript.

### **Human Studies/Subjects and Clinical Samples**

For manuscripts containing experiments with human subjects (including the testing of sensor/wearable technologies) or tissue samples from human subjects, a statement regarding appropriate Institutional Review Board (IRB)/Ethical Committee approval must be included. The informed consent of all participating subjects must be obtained, and a statement to indicate this must be included. Confirmation that the study conforms to recognized standards, such as the **Declaration of Helsinki**, is also required.

When reporting phase II and III clinical trials, reporting on tumor marker studies, or describing human biospecimens, authors should refer, respectively, to the relevant **CONSORT statement**, **REMARK**, or **BRISQ** guidelines. Prospective clinical trials must be registered in **www.clinicaltrials.gov** (or a similar public repository that matches the criteria established by ICMJE) prior to the start of patient enrollment. Trial registration numbers must be reported in the article.

### **Statistical Analysis**

Reported data should be representative and reproducible. For original research articles, a sub-section entitled "Statistical Analysis" should be included at the end of the Experimental Section that fully describes the following:

- Pre-processing of data (e.g., transformation, normalization, evaluation of outliers),
- Data presentation (e.g., mean  $\pm$  SD),
- Sample size/number of replicates ( $n$ ) for each statistical analysis,
- Statistical methods used to assess significant differences (name of the statistical test including one- or two-sided testing, testing level (i.e., alpha value,  $P$  value), if applicable post-hoc test or any alpha adjustment, validity of any assumptions made for the chosen test),
- Software used for statistical analysis.

All relevant figure and table legends should contain information on sample size/number of replicates ( $n$ ), probability ( $P$ ) value, the specific statistical test for each experiment, data presentation, and the meaning of the significance symbol.

### **Note to NIH Grantees**

Pursuant to NIH mandate, Wiley will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. For further information, see **www.wiley.com/go/nihmandate** .