

Hidrogel sobre material de fixação em cirurgias maxilofaciais

Hydrogel over synthesis material in maxillofacial surgeries

RESUMO

Introdução: O objetivo do presente trabalho é relatar uma série de casos com o uso do hidrogel protetor em cirurgias maxilofaciais. **Relato de caso:** Cinco pacientes foram submetidos a cirurgias maxilofaciais diversas e uma camada de hidrogel impregnado com antibiótico recobriu o material de síntese. Foi realizada uma revisão de literatura sem restrição de idiomas e tempo de publicação, embora a literatura seja escassa sobre o tema pois trata-se de um produto recente, mas já registrado e liberado para uso nos órgãos competentes brasileiros. **Considerações finais:** O hidrogel protetor mostrou-se efetivo no tratamento e prevenção de infecções por biofilme e apresentou o efeito secundário inesperado de acelerar a reparação local, inclusive diminuindo o tempo de parestesia. É um produto com resultados promissores e, apesar de alguns estudos confirmarem a sua eficácia como antimicrobiano, futuros estudos são necessários para se avaliar a sua eficácia como acelerador de reparação.

Palavras-chaves: Biofilmes; Fixação Interna de Fraturas; Hidrogéis; Infecção Focal

ABSTRACT

Introduction: The present paper's objective is to report a series of cases using the protective hydrogel in maxillofacial surgeries. **Case report:** Five patients underwent several maxillofacial surgeries, and a hydrogel layer covered the synthesis material. A literature review was carried out without restriction of languages and publication time, although the literature is scarce because it is a recent product but already registered and released for use in Brazilian competent agencies. **Final considerations:** The protective hydrogel helps treat and prevent biofilm infections and has the unexpected side effect of speeding up a local repair, including decreasing paresthesia. It is a product with promising results and, although some studies confirm its effectiveness as an antimicrobial, future studies are needed to evaluate its effectiveness as a repair accelerator.

Key-words: Biofilms; Fracture fixation, internal; Hydrogels; Focal infection

Gabriel Pedrosa

Programa de Mestrado, Departamento de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial – Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas, Brazil.

Ricardo Grillo

Professor Assistente, Departamento de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial – Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas, Brazil.

Rubens G Teixeira

Professor Doutor Coordenador, Departamento de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial – Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas, Brazil.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Ricardo Grillo. Faculdade São Leopoldo Mandic, São Paulo/Brazil. Rua Dr. José Rocha Junqueira 13 Ponte Preta – Campinas/São Paulo. CEP: 13045-755 Brasil. Telefone: +55 11 99711-7767. E-mail: doutorgrillo@uol.com.br

INTRODUÇÃO

As infecções pós-operatórias representam um sério problema de saúde pública no mundo todo ^{1,2} e o microorganismo tido como o maior vilão nestas infecções é o *Staphylococcus* ³. Vários passos já consagrados são fundamentais na prevenção de infecções do campo operatório como melhores condutas no centro cirúrgico, métodos eficientes de esterilização, uso de barreiras físicas, aprimoramento de técnicas cirúrgicas e uso rotineiro de profilaxia antibiótica ^{4,5}.

A presença de biofilme, comunidades biológicas com alto grau de organização, sobre materiais aloplásticos (implantes, próteses, material de fixação) estão entre as principais causas de infecções ⁶. Infecções difíceis de serem tratadas ⁷, o que fica atrelado a custos sociais e econômicos elevados ⁸, gerando tratamentos mais intrincados e extensos ^{9,10}. E o pior é que estas taxas de infecção são subestimadas e estão aumentando ¹¹ principalmente pelo aumento de resistência bacteriana ¹², mesmo com uma preocupação constante com as medidas tomadas a fim de se prevenir infecções.

Uma das saídas propostas foi o uso de algum produto que pudesse agir localmente, em sinergia com a medicação sistêmica. Algo que pudesse ser impregnado e promovesse uma liberação local e lenta de antibióticos no sítio cirúrgico. Dentre estes produtos pode-se citar materiais porosos como cimentos, osso esponjoso, esponjas de colágeno e materiais à base de polimetilmetacrilato ¹³.

Hoje temos um novo produto à disposição, um hidrogel, obtido da derivação de ácido hialurônico de baixo peso molecular com o ácido poli-D-L-lático ¹⁴, criado na Itália e já disponível no Brasil. Esse hidrogel visa reduzir a colonização bacteriana na superfície de materiais aloplásticos, principalmente o biofilme microbiano, situação de difícil descontaminação ^{15,16}.

O presente trabalho visa relatar uma série de casos de pacientes que foram submetidos a cirurgias maxilofaciais com cobertura do hidrogel protetor impregnado com antibiótico sobre o material de fixação. Foram avaliadas suas características, composição, vantagens e desvantagens e uma revisão de literatura foi realizada a fim de relatar o que há de atual a respeito do tema.

MATERIAIS E MÉTODOS

Uma série de cinco casos foi relatada. Pacientes submetidos a cirurgias maxilofaciais, duas cirurgias ortognáticas, uma enucleação de lesão + reconstrução e uma substituição de material de fixação. Os cinco casos foram realizados no

Hospital Dr Carlos Correa, Florianópolis, Brasil. Foi realizada uma revisão de literatura a fim de explicar cientificamente a ação do hidrogel nos tecidos bem como discutir conceitos, vantagens e vantagens a respeito desse material relativamente recente.

Triagem dos artigos

Foi realizada uma busca bibliográfica na Pubmed (MEDLINE) e Google Acadêmico até o dia 09/03/2021 sem restrição de idiomas e de data de publicação. A estratégia de busca utilizada foi: ((Vancomycin AND hydrogel) OR (DAC hydrogel vancomycin)) em ambas as plataformas de busca, resultando em 251 artigos. Foi utilizado o unitermo vancomicina por dois motivos: 1) é o antibiótico mais utilizado para impregnação do hidrogel, 2) quando se utiliza outro termo como antibiótico (genérico) ou algum outro antibiótico especificamente (gentamicina, tobramicina, etc), a busca bibliográfica mostra resultados bastante diversos ao proposto, muito mais voltados à engenharia química, engenharia de alimentos ou a análises laboratoriais.

A grande maioria dos artigos citava a química envolvida no processo para fabricação do hidrogel e foram excluídos. Todas as revisões, cartas ao editor e opiniões foram excluídas. Por ser um produto recente, os estudos laboratoriais, não foram excluídos. Alguns artigos foram excluídos pois não foi possível o acesso aos mesmos ¹⁷. Alguns estudos multicêntricos realizados com os mesmos autores e co-autores foram excluídos por serem redundantes, não ficando claro se foi utilizada a mesma casuística, o que poderia levar a resultados discrepantes ¹⁸.

Os artigos que avaliaram o uso não-invasivo do hidrogel como em queimaduras, feridas de difícil cicatrização e pé diabético foram excluídos ¹⁹⁻²⁴. Embora a eficácia do hidrogel tenha sido comprovada nestes estudos, não se trata do escopo do trabalho.

Após exclusão realizada pela leitura do título restaram 16 artigos que discutiram a capacidade antimicrobiana do hidrogel e/ou a capacidade de reparação tecidual.

RESULTADOS

Uma série de cinco casos faz parte deste presente relato, todos os pacientes foram submetidos a alguma cirurgia maxilofacial, sob anestesia geral e todos os casos receberam o hidrogel impregnado com vancomicina sobre o material de síntese. As cinco cirurgias aqui relatadas compreendem: três cirurgias ortognáticas, uma substituição de material de síntese com exposição

e infecção (cirurgia ortognática prévia) e uma curetagem + reconstrução de lesão mandibular.

Tabela 1 - Síntese dos cinco casos atendidos.

idade	sexo	parestesia mento (em dias)		parestesia alveolar inferior (em dias)		dor PO 0 a 10	edema PO 1 a 4 +	
		início da melhora	melhora total	início da melhora	melhora total			
1	19	F	18 dias	30 dias	15 dias	45 dias	1	1
2	14	F	10 dias	25 dias	20 dias	4 meses	1	2
3	42	F	25 dias	2 meses	25 dias	60 dias	1	2
4	28	F	7 dias	20 dias	15 dias	45 dias	2	1
5	26	F	---	---	---	---	0	1

Antes da fixação do material de síntese, o hidrogel protetor (DAC ® Defensive Antibacterial Coating, Novagenit, Itália) foi manipulado e impregnado com antibiótico, vancomicina a 5% o que gera 5ml do produto final (Figura 1). As placas e parafusos foram cobertos com o hidrogel impregnado (Figura 2) e fixadas. Após fixação das mesmas, o restante de hidrogel foi utilizado sobre as placas e parafusos já fixados e sutura hermética de todas as incisões. Apesar de serem cirurgias distintas o protocolo recomendado pelo fabricante é o mesmo, impregnar o material de síntese, fixar e depois utilizar o hidrogel restante sobre a fixação.



Figura 1 - Hidrogel impregnado e pronto para uso.



Figura 2 - Material de fixação sendo coberto com o hidrogel.

O hidrogel impregnado com vancomicina a 5% mostrou-se eficiente na prevenção de infecção em quatro casos aqui relatados e também mostrou-se eficiente no tratamento de uma cirurgia infeccionada devido à presença de biofilme. Nenhuma paciente apresentou deiscência de sutura no pós-operatório imediato e a longo prazo.

O que surpreendeu a todos foi justamente outra característica do uso do hidrogel não relatada na literatura, aceleração do tempo de reparação das parestesias. Com exceção da paciente submetida a curetagem agressiva para tratamento de lesão central de células gigantes, todas as outras quatro pacientes apresentaram uma diminuição evidente do tempo de parestesia pós-operatória, tanto as três pacientes submetida a cirurgia ortognática, quanto a paciente que foi submetida a substituição de material de síntese devido à infecção. Um breve resumo dos cinco casos pode ser visto na tabela 1.

O que intrigou os pesquisadores foi não somente o rápido início de atividade sensorial, mas também o breve período de tempo para retorno total da sensibilidade que algumas pacientes demonstraram. Como não se imaginava essa hipótese, não foi utilizada a escala visual para avaliação da parestesia tampouco algum exame comprobatório como eletroneuromiografia.

DISCUSSÃO

Um biomaterial para tratamento e prevenção de infecções considerado ideal deveria inibir adesão bacteriana e formação de biofilme⁶, e embora medidas utilizadas para a diminuição de infecção no sítio cirúrgico sejam tomadas, elas não são baseadas na patogênese das infecções relacionadas a biofilmes, o que gera taxas intoleráveis de complicações relacionadas a contaminação⁶. O hidrogel impregnado com antimicrobiano é uma alternativa segura a curto e longo prazo^{1,25-27}, não interfere na osseointegração, não induz resistência bacteriana, além de ser de manuseio simples^{6,26,28-30} e biodegradável¹⁷. Além do mais, não existe outra alternativa de profilaxia antibiótica local em casos de implantes não cimentados²⁶.

A utilização somente do hidrogel, sem impregnação de antibióticos está relacionada a um aumento do número de infecções^{26,31} embora não haja diferenças no volume e tempo de aposição óssea próximos aos implantes entre os grupos hidrogel x hidrogel impregnado com antibióticos^{14,29}.

O hidrogel impregnado com vancomicina apresenta eficácia muito superior na redução do biofilme à utilização da vancomicina como medicação via sistêmica. Essa eficácia pode chegar a 100%

ou a números muito próximos. Embora ainda não hajam trabalhos relatando qual a dosagem ideal de vancomicina para impregnação no hidrogel acredita-se que concentrações em torno de 2% já sejam de eficácia máxima ²⁶.

Há a comprovação de que o uso concomitante de antibioticoterapia sistêmica e local (vancomicina) apresentam um efeito sinérgico no tratamento de infecções ^{26,32}. Muito cuidado deve ser tomado com concentrações extremamente altas de antibiótico, tóxica aos osteoblastos, o que pode dificultar o reparo ósseo ²⁹.

Não foram encontrados sinais inflamatórios tampouco degenerativos em segmentos ósseos ou superfícies articulares por meio de estudos de histocompatibilidade ^{14,29,30}. Tampouco alterações na organização estrutural do tecido ósseo entre segmentos tratados com o hidrogel. Segundo alguns estudos não foram encontrados efeitos colaterais detectáveis clínica, laboratorial ou radiograficamente ^{1,14,25,28-30}. Nestes aspectos avaliados a vancomicina leva vantagem sobre todas as outras medicações avaliadas, apresentando um perfil mais seguro histopatológico e hematológico, além da eficiência superior ²⁶.

É considerado uma opção na proteção de implantes ortopédicos passíveis da colonização bacteriana ^{14,28,30}. Em estudos clínicos fica evidente a eficiência do hidrogel impregnado com antibióticos na prevenção de infecções do sítio cirúrgico ^{25,28,29}. Nos casos de substituição protética é gritante a diferença entre o grupo onde a prótese foi coberta pelo hidrogel do grupo controle.

O hidrogel pode ser hidratado com vários compostos antibacterianos (vancomicina, tobramicina, gentamicina, meropenem, lovofoxacino, linezolida, daptomicina, N-acetilcisteína, teicoplanina, ceftazidima, anfotericina B) ^{14,28,29}. Essa flexibilidade na escolha do antimicrobiano é uma das vantagens do hidrogel à base de ácido hialurônico já que a escolha pode ser personalizada a cada caso, possibilitando uma profilaxia antibiótica individualizada ²⁹. Os hidrogéis são tão versáteis que podem inclusive se tornar termorreversíveis, líquido em temperaturas menores e gelatinoso em temperaturas mais altas ²⁹.

Apesar de ser relatado no presente estudo, o que intrigou e chamou a atenção do autor, não foi encontrado nenhum artigo que comprove ou até mesmo cite diminuição do tempo de parestesia pós-operatória. Acredita-se que esta aceleração e reparação tenha uma ligação com o ácido hialurônico e sua capacidade de hidratação e melhora na qualidade biológica celular, já relatada em outros artigos sobre preenchimento dérmico ³³⁻³⁶. Futuros estudos são necessários para confirmar essa hipótese ainda mais que só foi encontrado apenas um trabalho utilizando

o hidrogel na cirurgia bucomaxilofacial ¹.

A parestesia tanto mental quanto na região alveolar inferior é uma intercorrência rotineira nas cirurgias ortognáticas ³⁷⁻³⁹. Apresentam diferentes tempos de recuperação e que pode ser estendido a seis meses ou até mais ³⁷. Várias são as terapias utilizadas no tratamento da parestesia pós-cirúrgica com destaque para a laserterapia ⁴⁰ e utilização de medicações que aceleram a reparação da bainha de mielina como a vitamina B12 ⁴¹. Infelizmente os resultados ainda são inconclusivos a respeito da efetividade destes e de outros tratamento utilizados para a diminuição do tempo de parestesia pós-operatória ^{40,42}.

Não foi encontrado nenhum relato na literatura ligando o uso do hidrogel impregnado a uma aceleração do tempo de reparação sensorial; o presente trabalho pode ter sido o primeiro relato a este respeito. Acredita-se que esta aceleração na reparação tenha relação ao ácido hialurônico, substância utilizada com bastante sucesso em viscosuplementação e rejuvenescimento da região de cabeça e pescoço e mãos, por suas propriedades hidratantes, anti-inflamatórias e condroprotetoras ⁴³⁻⁴⁵. Além do que, a vancomicina já foi relacionada a alguns casos de parestesia ^{46,47}, e por uma lógica linear as propriedades de reparação neuro-sensorial devem estar ligadas ao ácido hialurônico em detrimento à vancomicina.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O hidrogel impregnado com antibiótico é localmente eficiente na prevenção e tratamento de infecções ósseas, principalmente às relacionadas a biofilme. Hoje, a vancomicina apresenta eficácia superior a outros antibióticos, porém a concentração ideal ainda precisa ser estudada. Futuros estudos são necessários a fim de se avaliar a capacidade de aceleração da reparação tecidual mais notadamente em recuperação de parestesias.

REFERÊNCIAS

1. Grillo R, Pedrosa G, Teixeira RG. A new concept: The use of protective hydrogel in maxillofacial surgery – case report. *Protet Stomatol.* 2020;70(4):363–8.
2. ANVISA. Manual de infecção do sítio cirúrgico. Critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde. 2009.
3. Goyal N, Miller A, Tripathi M, Parvizi J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Bone Joint J.* 2013;95-B(1):4–9.
4. Humphreys H. Surgical site infection, ul-

- traclean ventilated operating theatres and prosthetic joint surgery: Where now? *J Hosp Infect.* 2012;81(2):71–2.
5. Illingworth KD, Mihalko WM, Parvizi J, Sculco T, McArthur B, El Bitar Y, et al. How to minimize infection and thereby maximize patient outcomes in total joint arthroplasty: A multicenter approach. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 2013;95(8).
 6. Romanò CL, Scarponi S, Gallazzi E, Romanò D, Drago L. Antibacterial coating of implants in orthopaedics and trauma: A classification proposal in an evolving panorama. *J Orthop Surg Res.* 2015;10(1).
 7. Rochford ETJ, Richards RG, Moriarty TF. Influence of material on the development of device-associated infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(12):1162–7.
 8. Mortazavi JSM, Molligan J, Austin MS, Purtill JJ, Hozack WJ, Parvizi J. Failure following revision total knee arthroplasty: Infection is the major cause. In: *International Orthopaedics.* 2011. p. 1157–64.
 9. Johnson AJ, Zywił MG, Stroh A, Marker DR, Mont MA. Serological markers can lead to false negative diagnoses of periprosthetic infections following total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2011;35(11):1621–6.
 10. Kubista B, Hartzler RU, Wood CM, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG. Reinfection after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2012;36(1):65–71.
 11. Dale H, Hallan G, Espehaug B, Havelin LI, Engesæter LB. Increasing risk of revision due to deep infection after hip arthroplasty: A study on 97,344 primary total hip replacements in the Norwegian Arthroplasty Register from 1987 to 2007. *Acta Orthop.* 2009;80(6):639–45.
 12. Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU nte., Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg.* 2014;27(5):399–406.
 13. Censi R, Casadidio C, Dubbini A, Cortese M, Scuri S, Grappasonni I, et al. Thermosensitive hybrid hydrogels for the controlled release of bioactive vancomycin in the treatment of orthopaedic implant infections. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019;142:322–33.
 14. Giavaresi G, Meani E, Sartori M, Ferrari A, Bellini D, Sacchetta AC, et al. Efficacy of antibacterial-loaded coating in an in vivo model of acutely highly contaminated implant. *Int Orthop.* 2014;38(7):1505–12.
 15. Cho H-K, Karau MJ, Greenwood-Quaintance KE, Hansford KA, Cooper MA, Blaskovich MAT, et al. In Vitro Activity of Vancaptin MCC5145 against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Periprosthetic Joint Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;02443–20.
 16. Vila T, Kong EF, Montelongo-Jauregui D, Van Dijck P, Shetty AC, McCracken C, et al. Therapeutic implications of *C. albicans*-*S. aureus* mixed biofilm in a murine subcutaneous catheter model of polymicrobial infection. *Virulence.* 2021;12(1):835–51.
 17. Foster AL, Boot W, Stenger V, D’Este M, Jaiprakash A, Eglin D, et al. Single-stage revision of MRSA orthopedic device-related infection in sheep with an antibiotic-loaded hydrogel. *J Orthop Res.* 2021;39(2):438–48.
 18. Malizos K, Blauth M, Danita A, Capuano N, Mezzoprete R, Logoluso N, et al. Fast-resorbable antibiotic-loaded hydrogel coating to reduce post-surgical infection after internal osteosynthesis: a multicenter randomized controlled trial. *J Orthop Traumatol.* 2017;18(2):159–69.
 19. Rezaei F, Damoogh S, Reis RL, Kundu SC, Mottaghitalab F, Farokhi M. Dual drug delivery system based on pH-sensitive silk fibroin/alginate nanoparticles entrapped in PNIPAM hydrogel for treating severe infected burn wound. *Biofabrication.* 2020;13(1).
 20. Nuutila K, Grolman J, Yang L, Broomhead M, Lipsitz S, Onderdonk A, et al. Immediate Treatment of Burn Wounds with High Concentrations of Topical Antibiotics in an Alginate Hydrogel Using a Platform Wound Device. *Adv Wound Care.* 2020;9(2):48–60.

21. Aşık MD, Kaplan M, Yalınay M, Güven EÖ, Bozkurt M. Development of a Sequential Antibiotic Releasing System for Two-Stage Total Joint Replacement Surgery. *J Biomed Nanotechnol.* 2019;15(11):2193–201.
22. López-Iglesias C, Barros J, Ardao I, Monteiro FJ, Alvarez-Lorenzo C, Gómez-Amoza JL, et al. Vancomycin-loaded chitosan aerogel particles for chronic wound applications. *Carbohydr Polym.* 2019;204:223–31.
23. Huang J, Ren J, Chen G, Li Z, Liu Y, Wang G, et al. Tunable sequential drug delivery system based on chitosan/hyaluronic acid hydrogels and PLGA microspheres for management of non-healing infected wounds. *Mater Sci Eng C.* 2018;89:213–22.
24. Hoque J, Prakash RG, Paramanandham K, Shome BR, Haldar J. Biocompatible injectable hydrogel with potent wound healing and antibacterial properties. *Mol Pharm.* 2017;14(4):1218–30.
25. Zagra L, Gallazzi E, Romanò D, Scarponi S, Romanò C. Two-stage cementless hip revision for peri-prosthetic infection with an antibacterial hydrogel coating: results of a comparative series. *Int Orthop.* 2019;43(1):111–5.
26. Boot W, Vogely HC, Nikkels PGJ, Pouran B, van Rijen MHP, Ekkelenkamp MB, et al. Prophylaxis of implant-related infections by local release of vancomycin from a hydrogel in rabbits. *Eur Cells Mater.* 2020;39:108–20.
27. Li Y, Li G, Sha X, Li L, Zhang K, Liu D, et al. An intelligent vancomycin release system for preventing surgical site infections of bone tissues. *Biomater Sci.* 2020;8(11):3202–11.
28. Romanò CL, Malizos K, Capuano N, Mezzoprete R, D'Arienzo M, Der C Van, et al. Does an Antibiotic-Loaded Hydrogel Coating Reduce Early Post-Surgical Infection After Joint Arthroplasty? *J Bone Jt Infect.* 2016;1(1):34–41.
29. Boot W, Gawlitta D, Nikkels PGJ, Pouran B, van Rijen MHP, Dhert WJA, et al. Hyaluronic Acid-Based Hydrogel Coating Does Not Affect Bone Apposition at the Implant Surface in a Rabbit Model. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(7):1911–9.
30. Jung SW, Oh SH, Lee IS, Byun JH, Lee JH. In Situ Gelling Hydrogel with Anti-Bacterial Activity and Bone Healing Property for Treatment of Osteomyelitis. *Tissue Eng Regen Med.* 2019;16(5):479–90.
31. Romanò CL, Drago L, Giavaresi G, Sambri V, Fini M, Boot W, et al. Prevenzione delle infezioni peri-protetiche mediante rivestimento riassorbibile anti-batterico: un nuovo approccio? Prevention of implant-related infections by a resorbable, antibacterial-loaded coating: a new approach. *Lo Scalpello.* 2013;27(3):88–94.
32. Lovati AB, Drago L, Bottagisio M, Bongio M, Ferrario M, Perego S, et al. Systemic and Local Administration of Antimicrobial and Cell Therapies to Prevent Methicillin-Resistant Staphylococcus epidermidis -Induced Femoral Nonunions in a Rat Model. *Mediators Inflamm.* 2016;1–12.
33. Nakab L, Hee CK, Guetta O. Improvements in Skin Quality Biological Markers in Skin Explants Using Hyaluronic Acid Filler VYC-12L. *Plast Reconstr surgery Glob open.* 2020;8(3):e2723.
34. Niforos F, Ogilvie P, Cavallini M, Leys C, Chantrey J, Safa M, et al. VYC-12 Injectable Gel Is Safe And Effective For Improvement Of Facial Skin Topography: A Prospective Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:791–8.
35. De Almeida AT, Figueredo V, Da Cunha ALG, Casabona G, Costa De Faria JR, Alves EV, et al. Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxyapatite (Radiessse) as a Face and Body Biostimulatory Agent. *Plast Reconstr Surg - Glob Open.* 2019;7(3).
36. Ogilvie P, Safa M, Chantrey J, Leys C, Cavallini M, Niforos F, et al. Improvements in satisfaction with skin after treatment of facial fine lines with VYC-12 injectable gel: Patient-reported outcomes from a prospective study. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(5):1065–70.
37. Kim YK, Kim SG, Kim JH. Altered sensation after orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(3):893–8.

38. Lee EGL, Ryan FS, Shute J, Cunningham SJ. The impact of altered sensation affecting the lower lip after orthognathic treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(11). rostotic chronic sinusitis as an indication for outpatient intravenous antibiotics. *Laryngoscope.* 2010;120(SUPPL. 4).
39. Seo K, Tanaka Y, Terumitsu M, Someya G. Characterization of different paresthesias following orthognathic surgery of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(3):298–303.
40. Bittencourt MAV, Paranhos LR, Martins-Filho PRS. Low-level laser therapy for treatment of neurosensory disorders after orthognathic surgery: A systematic review of randomized clinical trials. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(6):e780–7.
41. Bor MV, Nexo E, Stabler SP, Herrmann W, Obeid R, Andrès E. Vitamin B12 - cobalamin. In: *Vitamins in the Prevention of Human Diseases.* 2011. p. 187–271.
42. Coulthard P, Kushnerev E, Yates JM, Walsh T, Patel N, Bailey E, et al. Interventions for iatrogenic inferior alveolar and lingual nerve injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4).
43. Henrotin Y, Lambert C, Richette P. Importance of synovitis in osteoarthritis: Evidence for the use of glycosaminoglycans against synovial inflammation. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(5):579–87.
44. Zhao D, Pan J, Yang W, Han Y, Zeng L, Liang G, et al. Intra-Articular Injections of Platelet-rich plasma, Adipose mesenchymal stem cells and Bone marrow mesenchymal stem cells Associated With Better Outcomes than Hyaluronic acid and Saline in Knee Osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2021;
45. Oliveira MZ, Albano MB, Namba MM, Cunha LAM Da, Gonçalves RRDL, Trindade ES, et al. Efeito dos ácidos hialurônicos como condroprotetores em modelo experimental de osteoartrose. *Rev Bras Ortop.* 2014;49(1):62–8.
46. González-García J, Gelabert M, Bandín J, Villa JM, Pravos AG. Cervical epidural abscess as a cause of tetraplegia. *Rev Neurol.* 1999;29(8):727–30.
47. Schaberg MR, Anand VK, Singh A. Hype-