

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA  
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ANDRESSA SOVINSKI SCHEUER

ESTUDO SOBRE REAÇÕES ADVERSAS E COMPLICAÇÕES DE  
PREENCHEDORES CUTÂNEOS DE ÁCIDO HIALURÔNICO: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA

PONTA GROSSA  
2022

ANDRESSA SOVINSKI SCHEUER

ESTUDO SOBRE REAÇÕES ADVERSAS E COMPLICAÇÕES DE  
PREENCHEDORES CUTÂNEOS DE ÁCIDO HIALURÔNICO: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA

Dissertação de mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos,  
Medicamentos e Biociências aplicadas à  
Farmácia, da Universidade Estadual de Ponta  
Grossa, em associação ampla com a Universidade  
Estadual do Centro-Oeste.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Vitor Farago  
Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Mazureki  
Campos

PONTA GROSSA  
2022

S328 Scheuer, Andressa Sovinski  
Estudo sobre reações adversas e complicações de preenchedores cutâneos de ácido hialurônico: uma revisão sistemática / Andressa Sovinski Scheuer. Ponta Grossa, 2022.  
177 f.

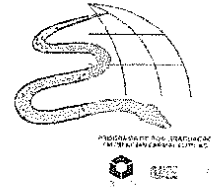
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Área de Concentração: Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Vitor Farago.

Coorientadora: Profa. Dra. Patrícia Mazureki Campos.

1. Reação isquêmica. 2. Reação não isquêmica. 3. Complicações preenchedores. 4. Reação rara. I. Farago, Paulo Vitor. II. Campos, Patrícia Mazureki. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia. IV.T.

CDD: 615



Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas  
Associação Ampla entre a  
Universidade Estadual do Centro-Oeste e a Universidade Estadual de Ponta Grossa

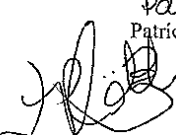
ATA DE EXAME DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FÁRMACOS, MEDICAMENTOS E BIOCÊNCIAS APLICADAS À FARMÁCIA NÚMERO 06/2022 DA MESTRANDA ANDRESSA SOVINSKI SCHEUER REALIZADA NO DIA 26 DE AGOSTO DE 2022, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

Aos vinte e seis dias do mês de agosto de dois mil e vinte e dois, às 13h30, na Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), em sessão aberta, no Auditório do PPGCF (M115), sob a presidência da Professora Doutora Patrícia Mazureki Campos, reuniu-se a Banca Examinadora de exame de defesa de dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas da mestranda **ANDRESSA SOVINSKI SCHEUER**, na linha de pesquisa: Desenvolvimento e controle de fármacos, medicamentos e correlatos, constituída pela Professora Doutora Patrícia Mazureki Campos (UEPG/PR), demais Doutores (membros titulares): Patrícia Mathias Doll Boscardin (UEPG/PR) e Mona Lisa Simionatto Gomes (UNICESUMAR/PR). Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e à candidata das normas que regem o exame de defesa de dissertação de Mestrado e definiu-se a ordem a ser seguida pelos examinadores, para arguição. O título do trabalho foi: “**ESTUDO SOBRE REAÇÕES ADVERSAS E COMPLICAÇÕES DE PREENCHEDORES CUTÂNEOS DE ÁCIDO HIALURÔNICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**”. Encerrada a defesa, a banca considerou APROVADA a Dissertação, considerada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. A aluna deverá entregar, no prazo de até 30 (trinta) dias, a versão definitiva da Dissertação de Mestrado, com as modificações sugeridas pelos membros da Banca Examinadora. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Observações (se necessário): \_\_\_\_\_

Alteração de título: sim  não

Novo título: \_\_\_\_\_

  
Patrícia Mathias Doll Boscardin (UEPG/PR)  
Titular

  
Mona Lisa Simionatto Gomes (UNICESUMAR/PR)  
Titular

Ponta Grossa, 26 de agosto de 2022.

## AGRADECIMENTOS

Só tenho a agradecer a todos que passaram pelo meu caminho e que com certeza deixaram um aprendizado e alegria. Muitas pessoas passaram por minha vida e só tenho a agradecer a cada uma delas, as quais foram imprescindíveis para a realização e conclusão desse trabalho.

Agradeço a Deus por sempre estar ao meu lado, que mesmo nos dias que pensei em desistir me deu forças para continuar e alcançar esse meu sonho.

Aos meus pais Janice e Luiz Antonio, que desde sempre estiveram ao meu lado e por me aturarem nos meus dias de nervosismo, vocês foram o alicerce para eu chegar onde cheguei.

Ao meu irmão Arthur pelo apoio e bom humor de sempre.

À minha avó Reny (*in memorium*) que sempre acreditou em mim.

Ao meu marido Eduardo pela paciência, por toda a ajuda e dedicação principalmente quando eu mais precisava, que esteve ao meu lado com muito carinho.

À minha amiga de longa data Jéssica, que sempre tinha uma palavra de ânimo para mim.

Ao meu orientador Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Paulo Vitor Farago e minha coorientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Patrícia Mazureki por todas as oportunidades que me deram durante esses anos, tanto no período de graduação como no mestrado, por me auxiliarem e clarearem as ideias para tornar este trabalho real.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de mestrado.

À todos os que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento do presente trabalho, meu muito obrigada!

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.

(Albert Einstein)

## RESUMO

A pele é o órgão mais visível do corpo humano, onde o envelhecimento é muito perceptível, onde podem ocorrer alterações cutâneas associadas ao envelhecimento intrínseco ou extrínseco, como aparecimento de linhas de expressão, rugas, sulcos e ríptides, isso faz com que as pessoas busquem por procedimentos cosméticos para melhorar a aparência da sua pele. As injeções de preenchimento de ácido hialurônico (AH) reduzem essas marcas de envelhecimento, substituindo o volume subcutâneo perdido na pele, pois o AH é um preenchedor dérmico, sendo muito utilizado em harmonização facial. Este estudo é uma revisão sistemática sendo uma pesquisa do tipo exploratório-descritiva qualitativa, com relatos de casos de reações adversas, onde foram estudados 110 artigos com casos de reações adversas e complicações advindas do uso do AH como preenchedor facial, com relatos de casos contendo reações adversas com reações adversas não isquêmicas e isquêmicas, reportados de 2003 a 2021. Foram relatados 213 casos de reações adversas com preenchedores de AH em diferentes regiões da face, sendo 75 destas consideradas graves. Estes dados demonstraram que com a utilização do AH pode levar à ocorrer diversos tipos de reações adversas, sendo as complicações consideradas mais graves raras de ocorrer, com 75 casos graves dentre 213 reações adversas do total encontrado. Dentre os casos graves, destacou-se alguns casos raros, como três casos de alopecia, seis de Síndrome de Nicolau, dois de trombose e um de linfangioma, relacionados a complicações isquêmicas. E três casos de xantelasma e um de sarcoidose, estes relacionados à complicações não isquêmicas. O local de preenchimento com mais reações adversas relatadas foi o sulco nasolabial, seguido por lábios e nariz. As reações mais raras podem se tornar mais frequentes, devido ao aumento do uso deste preenchedor atualmente. Desta forma os profissionais injetores devem trabalhar para minimizar os riscos adotando uma técnica de injeção mais segura e tendo um conhecimento profundo da anatomia facial tridimensional. Eles devem também serem capazes de reconhecer a apresentação clínica das complicações, tendo protocolos claros e vias de referência em vigor. Portanto, os resultados fornecem uma base teórica para considerar os preenchimentos de AH uma estratégia viável de harmonização facial, que pode levar à reações adversas, não sendo totalmente seguro.

**Palavras-chave:** REAÇÃO ISQUÊMICA; REAÇÃO NÃO ISQUÊMICA;  
COMPLICAÇÕES PREENCHEDORES; REAÇÕES RARAS.



## ABSTRACT

The skin is the most visible organ of the body, where aging is very noticeable, where it can change the appearance associated with aging or extrinsic, such as the appearance of expression lines, wrinkles, furrows and rhytids, this makes people look for cosmetic procedures to improve the appearance of your skin. Ideal filler (AH) filler inclusions which are used for aging, replacing lost volume is a lost filler, because replacing dermal facial, being in a lot lost. This study is a systematic review being a qualitative description research, with reports of adverse reactions, where cases of reactions and complications arising from the use of HA as a facial filler were studied, with reports of adverse reactions with ischemic adverse reactions and reported from 2003 to 2021. There were 213 cases of unreported adverse reactions with HA filling in different regions of the face, with 75 cases of adverse reactions reported with HA fillings in different regions of the face, with 75 adverse reaction regions with HA filling in different regions of the face. These cases of occurrences can occur with several species, with the total occurrences of HA leading to the occurrence of adverse reactions, the most serious occurrences of diverse occurrences, with the use of more than 75 adverse reactions of occurrences in total. Among the severe cases, some rare cases stood out, such as three cases of alopecia, six of Nicholas Syndrome, two of thrombosis and one of lymphangioma, related to ischemic complications. And three cases of xanthelasma and one of sarcoidosis, the latter related to non-ischemic complications. The filling site with the most adverse reactions reported was the nasolabial fold, followed by lips and nose. Rarer reactions may become more urgent, due to increased filler use or currently. In this way, injection professionals must work to minimize risks by adopting a safer injection technique and having a deep knowledge of facial anatomy. They should also be protocols for presenting complications, having clear and forceful referral routes. Therefore, the results provide a theoretical basis for considering filling a viable facial matching strategy, which can lead to adverse reactions and is not entirely safe.

**Keywords:** ISCHEMIC REACTION; NON-ISCHEMIC REACTION; FILLING COMPLICATIONS; RARE REACTIONS.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mercado antienvhecimento mundial, de 2020 a 2026 .....	18
Figura 2. Fluxograma da informação com as diferentes fases de uma revisão sistemática .....	24
Figura 3. Zonas de risco para preenchimento .....	29
Figura 4. Desenho artérias da região mentual .....	34
Figura 5. Artéria angular (AA) e artéria facial (AF) .....	33
Figura 6. Desenho esquemático da artéria supratroclear e supraorbital .....	35
Figura 7. Locais anatômicos de preenchimento facial.....	40
Figura 8. Estrutura da molécula de AH.....	49
Figura 9. Estrutura química da unidade tetrassacarídica de AH .....	51
Figura 10. Punção em série .....	54
Figura 11. Em fio linear .....	54
Figura 12. Hachura.....	55
Figura 13. Em leque .....	56
Figura 14. Em camadas .....	56
Figura 15. Em depósito .....	57
Figura 16. Desenho esquemático da técnica de pré-túnel .....	58
Figura 17. Agulha .....	59
Figura 18. Cânula.....	60
Figura 19. Utilização da cânula .....	60
Figura 20. Códigos MD.....	62
Figura 21. Agulhas e cânulas.....	63
Figura 22. Vias para o êmbolo de preenchimento atingir a artéria oftálmica .....	82
Figura 23. Estrutura do AH e clivagem pela hialuronidase.....	84
Figura 24. Fluxograma das etapas de seleção dos artigos .....	89
Figura 25. Efeito Tyndall.....	106
Figura 26. Edema labial.....	107
Figura 27. Eritema.....	107
Figura 28. Equimose .....	108
Figura 29. Reativação de herpes .....	109
Figura 30. Erupções pustulosas .....	110
Figura 31. Reação pós vacina.....	115
Figura 32. Sarcoidose .....	118
Figura 33. Xantelasma .....	120
Figura 34. Isquemia nos lábios.....	121
Figura 35. Oclusão vascular na língua .....	123
Figura 36. Perda visual olho direito .....	126
Figura 37. Necrose.....	128
Figura 39. Perda de visão e necrose.....	129
Figura 38. Isquemia, perda de visão e necrose.....	130
Figura 40. Aparência livedóide .....	131

Figura 41. Alopecia .....	132
Figura 42. Trombose .....	133
Figura 43. Erosão óssea do mento .....	135
Figura 44. Reabsorção óssea .....	136
Figura 45. Linfangioma.....	137

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Itens do checklist para revisão sistemática ou meta-análise .....	22
Quadro 2. Principais preenchedores utilizados .....	42
Quadro 3. Principais preenchedores de AH .....	44
Quadro 4. Propriedades reológicas de preenchedores de AH .....	46
Quadro 5. Orientações sobre preenchimentos e sua relação com vacinas.....	75
Quadro 6. Estratégias de tratamento para complicações vasculares.....	79
Quadro 7. Manejo da necrose iminente: protocolo de tratamento e recomendações	86
Quadro 8. Dados sobre as reações adversas de preenchimento de AH encontrados na revisão.....	92

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Três dimensões
5-FU	5-fluoracil
$\eta$	Viscosidade
AA	Artéria angular
ACE-1	enzima conversora de angiotensina 1
ACE-2	enzima conversora de angiotensina 2
AF	Artéria facial
AH	Ácido hialurônico
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANGII	Angiotensina II
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC	Célula apresentadora de antígeno
BDDE	Éter diglicídico de 1,4-butanodiol
DVS	Divinilsulfona
C	Carbono
CaHa	Hidroxiapatita de cálcio
CD44	Célula marcadora
CD8	Célula citotóxica
CFBio	Conselho Federal de Biologia
CFF	Conselho Federal de Farmácia
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
COFEN	Conselho Federal de Enfermagem
CS	Sulfato de condroitina
Da	Dalton
DJE	Diário de Justiça Eletrônico
DS	Sulfato de dermatan
EUA	Estados Unidos da América

FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
G	grama
G	propriedades viscoelásticas gerais
G'	propriedades elásticas
G''	propriedades viscosas
g/2h	grama por 2 horas
GAG	Glicosaminoglicano
GFs	derivados de plaquetas
H1	histamina
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HCV	Vírus da hepatite
HIV	Vírus da imunodeficiência humana adquirida
HP	heparina
HS	sulfato de heparina
HZV	Vírus da herpes
IFN- $\alpha$	Interferon
IgE	Imunoglobulina E
IL12	Interleucina 12
IV	Intravenoso
kDa	kilo Dalton
KS	sulfato de queratan
LED	Diodo Emissor de Luz
mL	mililitro
mg/mL	miligrama por mililitro
mRNA	RNA mensageiro
n°	número
NASHA	Ácido Hialurônico Estabilizado Não Animal
NR	Não Relatado

NTG	pastas t3pica de nitroglicerina
OA	oclus3o arterial
OCT	tomografia de coer3ncia 3ptica
Pa	Pascal
pDCs	c3lulas dendr3ticas plasmocitoides
PEG	polietilenoglicol
PDGF	fator de crescimento derivado de plaquetas
PGE1	prostaglandina E1
PLLA	3cido poli-L-l3ctico
PMMA	polimetilmetacrilato
PRISMA	Itens de relat3rio preferido para revis3es sistem3ticas e meta-an3lises
PRP	plasma rico em plaquetas
TGF	fator de crescimento de transforma3o
TH1	T helper 1
TH2	T helper 2
TLRs	receptores semelhantes a toll
TNF	fator de necrose tumoral
UV	Ultra Violeta
VEGF	fator de crescimento endotelial vascular

## LISTA DE SÍMBOLOS

®	marca registrada
α	alfa
β	beta
η	eta
μm	Micrômetro
%	porcentagem
<	menor que
>	maior que



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>21</b>
2.1 Objetivo geral .....	21
2.2 Objetivo específico.....	21
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>22</b>
3.1 Seleção de estudos .....	24
3.2 Critérios de exclusão .....	25
<b>4 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>27</b>
4.1 Anatomia facial.....	27
4.2 Harmonização facial.....	35
4.3 Preenchedores.....	39
4.4 Ácido hialurônico .....	47
4.5 Técnicas de preenchimento .....	53
4.6 Profissionais injetores .....	64
4.7 Efeitos adversos/reações .....	67
4.7.1 Efeito Tyndall.....	69
4.7.2 Síndrome de Nicolau .....	69
4.7.3 Herpes.....	70
4.7.4 Nódulos .....	71
4.7.5 Hipersensibilidade .....	73
4.7.6 Granuloma.....	75
4.7.7 Sarcoidose .....	76
4.7.8 Oclusão vascular.....	77
4.7.9 Perda de visão .....	80
4.7.10 Necrose .....	81
4.8 Hialuronidase.....	83
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>87</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>105</b>
6.1 Herpes .....	108
6.2 Hipersensibilidade e Reação semelhante à gripe/COVID-19 .....	110
6.3 Nódulo/Biofilme/Granuloma .....	115

<b>6.4 Sarcoidose .....</b>	<b>117</b>
<b>6.5 Xantelasma .....</b>	<b>119</b>
<b>6.6 Isquemia/oclusão vascular .....</b>	<b>120</b>
<b>6.7 Perda visual .....</b>	<b>123</b>
<b>6.8 Necrose .....</b>	<b>126</b>
<b>6.9 Síndrome de Nicolau.....</b>	<b>130</b>
<b>6.10 Alopecia .....</b>	<b>131</b>
<b>6.11 Trombose .....</b>	<b>132</b>
<b>6.12 Erosão óssea .....</b>	<b>134</b>
<b>6.13 Linfangioma.....</b>	<b>137</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>139</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>142</b>

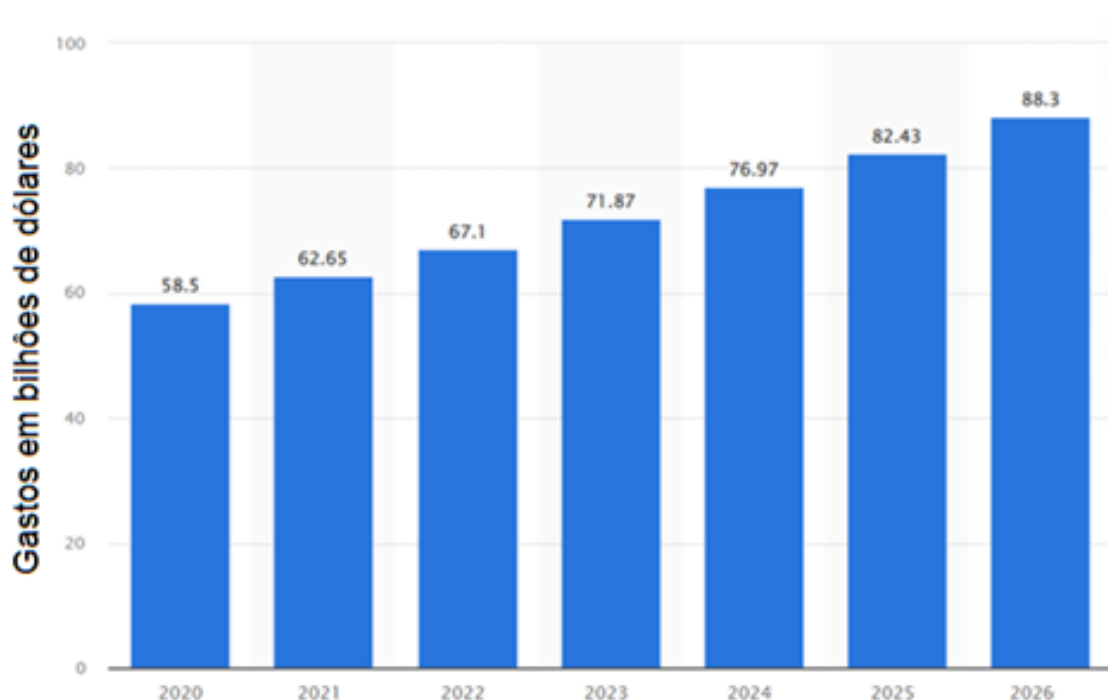
## 1 INTRODUÇÃO

A pele é o órgão mais externo e visível do corpo humano, uma barreira mecanicamente protetora e flexível, órgão mais externo, onde todas as mudanças, incluindo o envelhecimento, são muito perceptíveis (HOHN et al., 2017). Sofre, portanto, danos ambientais causados por agentes como poluição do ar e tabagismo, que resulta no envelhecimento cutâneo, também chamado de envelhecimento extrínseco ou fotoenvelhecimento. O envelhecimento extrínseco ocorre devido à exposição à luz solar via radiação UV (Ultra Violeta), sendo caracterizado por mudanças como rugas, flacidez e alterações na pigmentação (KHAVKIN; ELLIS, 2011; KOOHGOLI et al., 2017). A pele também está sujeita ao envelhecimento intrínseco, conhecido como envelhecimento cronológico, que é determinado geneticamente, um processo inevitável, caracterizado por flacidez e algumas linhas de expressão mais fortes (KHAVKIN; ELLIS, 2011). Tanto o envelhecimento intrínseco quanto o extrínseco podem levar à diminuição da integridade estrutural da pele e perda da função fisiológica (DURAI et al., 2012). Deterioração do tom e da textura da pele, deflação devido à perda de osso e gordura, descida dos tecidos moles devido à perda do tônus muscular e da elasticidade da pele, desproporção como esvaziamento e/ou hipertrofia podem ocorrer em diferentes áreas faciais, em diferentes graus e tempos cronológicos (MCKEE et al., 2021; SWIFT et al., 2021).

Com o avanço tecnológico e o investimento de produtos anti-idade, houve uma contribuição imensa para o crescimento do mercado de anti envelhecimento (STATISTA, 2022). A qual pode ser obtida por meio de procedimentos minimamente invasivos, que incluem *lasers*, cosmecêuticos, medicamentos tópicos, *peeling* físico e químico, injeções de preenchimento, injeções de toxina botulínica, preenchimentos dérmicos, biomateriais e fios de sustentação. São procedimentos que dispensam a necessidade de cirurgia, não necessitando de período de internação e com poucas chances de resultar em complicações (CHUANG, 2016; PENG; PENG, 2020). O desejo dos pacientes de evitar a cirurgia e obter resultados rápidos com recuperação mínima levou a uma transformação na cirurgia plástica facial, exigindo que os profissionais estéticos se tornassem atualizados e eficientes em procedimentos minimamente invasivos. Desenvolvimentos recentes em formulações levaram a inúmeros produtos, com diferentes propriedades intrínsecas e usos clínicos, permitindo tratar melhor as diferentes ocorrências da face, reduzir a

dor pós-procedimento e otimizar os resultados (BACOS; DAYAN, 2019). Os preenchimentos dérmicos têm sido injetados com uma frequência crescente nas últimas três décadas, por ser cada vez mais promissor no tratamento para envelhecimento, e com crescente investimento no mercado, que tem aumentado a cada ano (STATISTA, 2022), como mostrado na Figura 1.

Figura 1. Mercado antienvelhecimento mundial, de 2020 a 2026



Fonte: Adaptado de Statista, 2022.

Dentre os procedimentos minimamente invasivos, o preenchimento facial está em alta para a harmonização facial (HALEPAS, 2019). Devido à sua segurança, facilidade de aplicação e resultados estéticos satisfatórios. Os preenchimentos faciais fornecem volume adequado em áreas deprimidas da pele (como rugas, vincos e pregas e sulcos na pele) e permitem que uma aparência jovem e rejuvenescida seja restaurada (CHUANG, 2016; PENG; PENG, 2020). Estes procedimentos são utilizados também para corrigir certos tipos de cicatrizes, para correção de lipoatrofia associada a pacientes com HIV (vírus da imunodeficiência humana) e viscosuplementação tanto em articulações, como na área

temporomandibular. O imediatismo dos resultados e a previsibilidade dos resultados os tornam tratamentos de escolha na maioria das circunstâncias clínicas (BASS, 2015; HALEPAS, 2019).

Enquanto os procedimentos de cirurgia plástica para fins estéticos diminuíram, em geral, 10,9% em 2020, com o fechamento temporário das clínicas dos cirurgiões de todo o mundo durante a pandemia da COVID-19. Os procedimentos minimamente invasivos continuaram a aumentar. O país número um no mundo em procedimentos cirúrgicos e minimamente invasivos (sendo o maior aplicador de preenchimento de AH), é o EUA (Estados Unidos da América), e o Brasil com a segunda posição destes procedimentos realizados globalmente (*American Society of Plastic Surgeons, 2020*). Os procedimentos mais comuns no mundo são toxina botulínica (3,2% de todos os procedimentos), AH (28,1%), remoção de pelos (12,8%), redução não cirúrgica de gordura (3,9%) e fotorejuvenescimento (3,6%). Sendo que 85% dos procedimentos minimamente invasivos são realizados pelas mulheres (*American Society of Plastic Surgeons, 2020*).

O AH é uma molécula higroscópica com a capacidade de se ligar a água em quantidades de até 1000 vezes superior a seu volume (BAUMANN, 2008; FALLACARA et al., 2018). Sendo este fator essencialmente importante ao nível da pele, pelo seu potencial hidratante e preenchedor, colaborando para preservar ou recuperar a sua elasticidade (SON, et al., 2017). É um componente importante da matriz extracelular (MEC) e está normalmente presente na medula óssea de mamíferos, cartilagem articular e líquido sinovial. A maioria das células do organismo humano tem a capacidade de sintetizar AH durante algum ponto de seus ciclos celulares, e sua função está presente em vários processos biológicos fundamentais (FALLACARA et al., 2017; FALLACARA et al., 2018).

O AH é um produto biodegradável e biocompatível, o que faz com que não seja considerado necessário realizar teste cutâneo para hipersensibilidade antes do preenchimento (LIPKO-GODLEWSKA et al., 2021). O AH não possui especificidade de órgão ou espécie e até recentemente foi considerado imunologicamente inerte e teoricamente não possui risco de alergia (CYPHERT et al., 2015; URDIALES-GALVEZ et al., 2018). Considera-se baixo o potencial antigênico dos preenchedores de AH (URDIALES-GALVEZ et al., 2018). Diversos produtos de AH estão disponíveis no mercado com diferenças na sua concentração, reticulação e

propriedades viscoelásticas, permitindo a seleção do produto para diferentes locais de tratamento e diferentes resultados (ORTIZ et al., 2019). O processo de estabilização varia de acordo com cada fabricante e tecnologia utilizada, existindo diferenças na longevidade e na viscosidade dos diferentes produtos. Outro fator importante do procedimento de preenchimento com AH é que possui longevidade parcial, devendo ser repetido em intervalos de alguns meses (LIPKO-GODLEWSKA et al., 2021).

Alguns efeitos colaterais raros podem aparecer, sendo que a maioria dessas complicações não é grave e desaparecerá quando o produto for degradado com a enzima hialuronidase (b ANDRE, 2004; LIPKO-GODLEWSKA et al., 2021). Tais complicações podem ser leves e transitórias (HIRSCH et al., 2007). Há distinção entre complicações precoces que aparecem nas primeiras duas semanas de tratamento, como infecções, reações alérgicas, sangramentos, oclusões vasculares. Existem também as complicações tardias, a partir da terceira semana do preenchimento. Eventos adversos graves são considerados raros (SINORINI et al., 2016; BECKER et al., 2021). E incluem dor por lesão nos nervos, comprometimento venoso e linfático, hematomas graves por lesão vascular, oclusão vascular e lesões graves como a necrose (podendo ser por pressão local da pele e/ou necrose distal de tecidos dérmicos) (SCHEUER et al., 2017). A necrose também pode ser causada devido ao aumento da pressão em áreas de pele com menor elasticidade, como em um tecido cicatricial, ou áreas que possuem artérias terminais como na região do nariz e da glabella (MCKEE et al., 2019). Assim, à medida que a frequência e a complexidade dos procedimentos com AH aumentam, esse uso generalizado levou a um aumento também nos relatos de complicações associadas. Os profissionais injetores devem estar totalmente cientes dos sinais e sintomas relacionados às complicações e estar preparados para tratá-los com confiança, possuindo também estratégias de prevenção e manejo das complicações (URDIALES-GALVEZ et al., 2018; BELEZNAY et al., 2019).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Obter uma revisão sistemática sobre complicações e reações adversas de preenchedores de ácido hialurônico.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Pesquisar em diferentes bases de dados para coleta dos artigos específicos através de uma revisão sistemática;
- Investigar as reações adversas e complicações decorrentes do uso do preenchedor dérmico de ácido hialurônico em relatos de casos, utilizados na harmonização facial, encontrados na literatura.

### 3 METODOLOGIA

Neste estudo foi realizada uma revisão sistemática de acordo com as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins et al., 2019). Consiste numa pesquisa do tipo exploratório-descritiva qualitativa (GONDIM; SOUZA, 2021) a qual foi realizada usando as diretrizes dos Itens Preferenciais de Relatório para Revisões Sistemáticas e MetaAnálises (PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (MOHER et al., 2009), a qual recomenda 27 itens que estão definidos no Quadro 1, e também um fluxograma de quatro etapas (Figura 3).

Quadro 1. Itens do checklist para revisão sistemática ou meta-análise

(continua)

Seção	Número	Item do checklist
<b>Título</b>		
Título	1	Identificar o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.
<b>Resumo</b>		
Resumo	2	Apresentar um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática
<b>Introdução</b>		
Justificativa	3	Descrever a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos	4	Apresentar uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos.
<b>Métodos</b>		
Protocolo e registro	5	Indicar se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado e, se disponível, fornecer informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Critérios de elegibilidade	6	Especificar características do estudo (ex.: extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.
Fontes de informação	7	Descrever todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca	8	Apresentar a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.
Seleção de estudos	9	Apresentar o processo de seleção dos estudos (rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).
Processo de coleta de dados	10	Descrever o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.



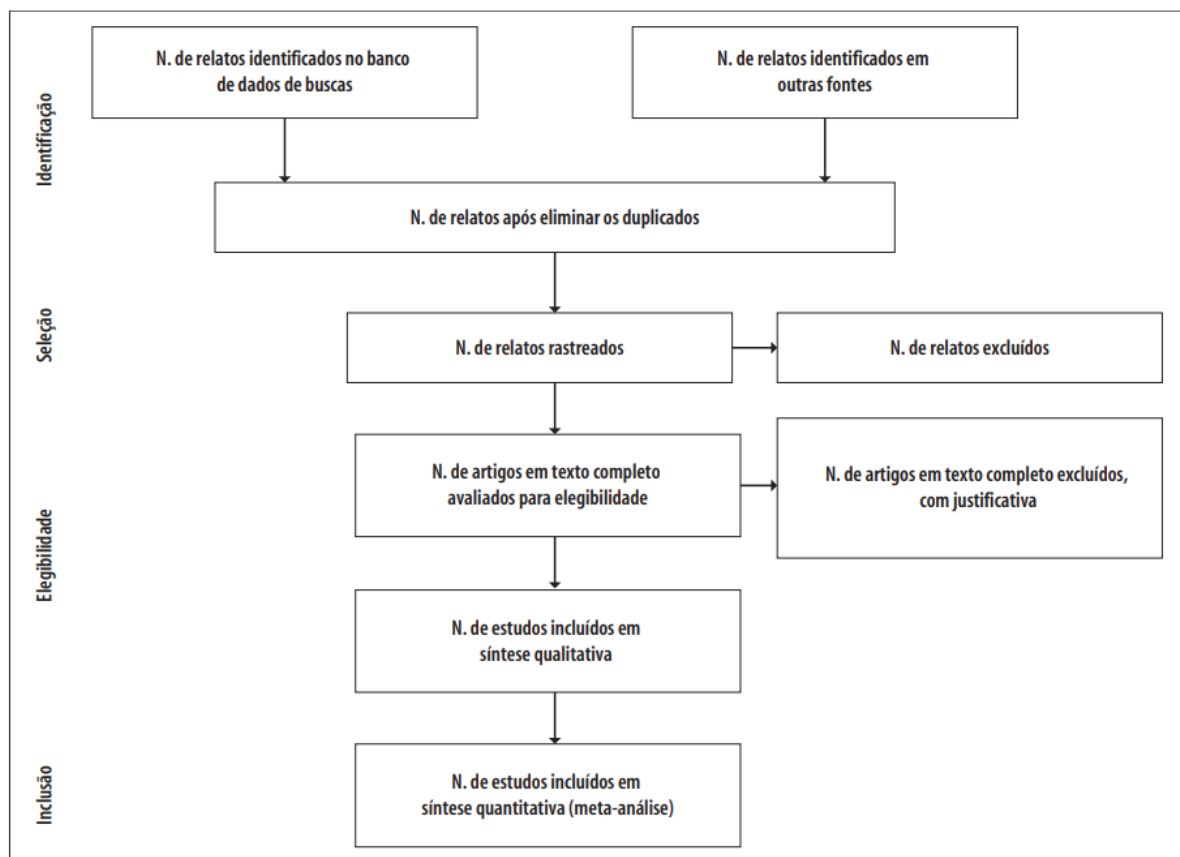
Quadro 2. Itens do checklist para revisão sistemática ou meta-análise

(conclusão)

<b>Seção</b>	<b>Número</b>	<b>Item do checklist</b>
Lista de dados	11	Listar e definir todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.
Risco de viés em cada estudo	12	Descrever os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo, e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	13	Definir as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	14	Descrever os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência, para cada meta-análise.
Risco de viés entre estudos	15	Especificar qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16	Descrever métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.
<b>Resultados</b>		
Seleção de estudos	17	Apresentar números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresentar características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés em cada estudo	19	Apresentar dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12)
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresentar para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.
Síntese dos resultados	21	Apresentar resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência
Risco de viés entre estudos	22	Apresentar resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).
Análises adicionais	23	Apresentar resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).
<b>Discussão</b>		
Sumário da evidência	24	Sumarizar os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25	Discutir limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).
<b>Conclusões</b>	26	Apresentar a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
<b>Financiamento</b>		
Financiamento	27	Descrever fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.

Fonte: Adaptado de Moher et al., 2009.

Figura 2. Fluxograma da informação com as diferentes fases de uma revisão sistemática



Fonte: Adaptado de Moher et al., 2009.

Nota: N. é usado como abreviação para número.

### 3.1 Seleção de estudos

Os artigos foram selecionados nos sites eletrônicos das seguintes bases de dados: Cochrane (<https://www.cochrane.org/>), Embase (<https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>), Google Scholar (<https://scholar.google.com.br/>), Lilacs (<https://lilacs.bvsalud.org/>), Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scielo (<https://scielo.org/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>) e Web of Science (<https://www.webofknowledge.com/>), sendo utilizadas palavras-chaves delimitadas de acordo com os objetivos do estudo para afunilar a pesquisa, as seguintes palavras-chave foram pesquisadas, em inglês: *hyaluronic acid AND complication AND filler*; *hyaluronic acid AND adverse reaction AND filler*, *hyaluronic acid AND toxicity AND filler*. Várias combinações de termos-chave foram usadas

para restringir os resultados da pesquisa. A data de publicação não foi restringida durante este processo, e documentos datados de 2003 a 2021 foram alcançados. Os documentos foram exportados e armazenados no programa da web EndNote. Documentos duplicados foram excluídos usando a ferramenta EndNote chamada “localizar duplicatas”. Foram realizadas leituras parciais considerando os títulos e resumos. As leituras completas foram realizadas em relação ao conteúdo completo do artigo.

### **3.2 Critérios de exclusão**

Os seguintes documentos foram inicialmente excluídos dos arquivos de pesquisa: livros, índices, correspondência, manuais, conteúdos, blogs e artigos em outros idiomas além do inglês. Na etapa seguinte dos estudos, em que os títulos e resumos foram investigados, os critérios de exclusão foram:

(1) material de preenchimento que não seja AH, ou utilização de outros preenchedores concomitantemente ao uso do AH; (2) local de injeção que não seja na área facial; (3) Cirurgia facial anterior, implantes faciais permanentes, utilização de outros tipos de preenchedores de materiais diferentes ou qualquer procedimento cosmético facial concomitante; (4) artigos que foram publicados em idiomas diferentes do inglês; (5) resumos educacionais e artigos de revisão, artigos de revisão, metanálise, cartas ao editor; (6) artigos que usaram preenchimento para gerenciar patologias; (7) profissional injetor não habilitado para realização de preenchimento; (8) utilização de preenchimentos específicos para as locais do corpo que não a face; (9) completaram um ensaio clínico randomizado comparando dois preenchimentos de AH diferentes; (10) envolveram técnicas de aumento suplementares, como injeções de toxina botulínica; (11) artigos que realizaram testes em animais, ou cadáveres; e (12) artigos onde houve preenchedores e/ou preenchimentos não regulamentados ou aprovados para uso no país realizado na pesquisa, no momento do estudo, também foram excluídos desta revisão.

Foram incluídas publicações que atenderam aos seguintes critérios de elegibilidade: (1) ensaios clínicos randomizados, séries de casos e relatos de casos; (2) AH utilizado para intervenção em harmonização facial; (3) participantes adultos

saudáveis; (4) registros escritos em inglês ou disponíveis em tradução para o inglês; (5) local da injeção: face.

Todos os títulos e resumos foram selecionados quanto à relevância, e duplicatas entre as bases de dados foram removidas. O gerenciador de referência EndNote (*Clarivate Analytics*, Filadélfia, EUA, versão: X9.3.3) foi usado para organizar e gerenciar os registros, e eliminar as duplicatas.

Após a remoção das duplicatas, os registros restantes foram selecionados para adequação pelo autor, com base nos títulos e resumos dos artigos originais publicados. A elegibilidade dos textos completos dos registros restantes foi avaliada.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 Anatomia facial

A face é composta por múltiplas camadas de tecido, iniciando com a pele, que superficialmente estende-se profundamente até a parte óssea do esqueleto facial. Há uma camada subcutânea, profundamente ligado à pele, que está conectada ao sistema aponeurótico muscular superficial, onde há bolsas de gordura distintas, separadas por limites septais que também funcionam como ligamentos de retenção. Ligamentos de retenção especializados em locais anatômicos-chave servem para ancorar os tecidos moles e a pele sobrejacentes ao esqueleto ósseo (ROHRICH; PESSA, 2008; MCKEE et al., 2019).

Outra camada de gordura distinta situa-se profundamente ao sistema aponeurótico muscular superficial, adicionando volume, definindo ainda mais os contornos estruturais da face. O tecido subcutâneo do corpo humano é dividido por membranas fibrosas que transportam o suprimento sanguíneo para a pele. Essa rede de tecido conjuntivo interligado fornece estabilidade e proteção para o suprimento vascular da face durante sua movimentação (ROHRICH; PESSA, 2008; MCKEE et al., 2019). Os músculos faciais são interpostos dentro e entre os compartimentos de gordura superficiais e profundos. A maior parte dos músculos está envolvido na expressão facial, então mudanças em sua atividade, frouxidão das ligações dérmicas, atrofia e descida da gordura circundantes têm implicações profundas para a aparência estática e dinâmica da face (OWSLEY; ROBERTS, 2008).

O corpo, assim como a face, é composto por territórios vasculares chamados angiossomas. Angiossomas são áreas da pele e tecidos subjacentes vascularizados por uma artéria fonte, são uma rede contínua de territórios anatômicos e estão ligados entre si por vasos anastomóticos. Angiossomas são distintos em área e fornecem blocos tridimensionais de tecido, incluindo a pele. Algumas áreas da pele são supridas por uma única arteríola perfurante cutânea, que se origina de dentro da subunidade angiossômica da artéria fonte, enquanto outras são supridas por uma única perfurante cutânea que supre vários territórios vasculares por meio de uma das duas conexões anastomóticas. A chamada

anastomose verdadeira consiste em vasos de alta pressão que mantêm a permeabilidade e o fluxo consistentes, já os vasos de estrangulamento são de baixa pressão e podem colapsar para evitar que materiais nocivos passem para os territórios vasculares adjacentes (TAYLOR et al., 1987; TAYLOR et al., 2020). Quando um preenchedor é introduzido em uma artéria, ele inicia o espasmo desses vasos anastomóticos ao redor do perímetro do angiossoma para conter a substância dentro do território anatômico desse vaso e evitar a disseminação, desde que essas artérias anastomóticas sejam de calibre reduzido, ou seja, os vasos de estrangulamento (TAYLOR et al., 2020).

As áreas-alvo para injeção de preenchedores devem ser classificadas de acordo com o risco e nunca descritas como áreas seguras. "Seguro" não implica risco, podendo ser enganoso e perigoso. Há sempre um risco quando a agulha rompe a barreira da pele. O injetor deve sempre considerar o nível de risco associado a uma determinada área ao planejar um tratamento. Para auxiliar na visualização dessas zonas anatômicas de risco, a Figura 4 identifica a área da face separando-as em zonas de risco, sendo: baixa, moderada, alta e muito alta (MURRAY et al., 2021a).

Figura 3. Zonas de risco para preenchimento



Fonte: Adaptado de Murray et al., 2021a.

É muito importante compreender a anatomia da beleza, ou seja, os aspectos que contribuem para um rosto bonito, bem como possuir o conhecimento da anatomia facial e do processo de envelhecimento, gerando recursos para realizar uma boa avaliação facial e um plano de tratamento estético adequado, abordando as prioridades de tratamento de cada paciente, utilizando técnicas mais adequadas (BRAZ; EDUARDO, 2020). Alguns pontos de referência da aplicação facial precisam de uma consideração particular como zonas potencialmente perigosas, onde podem ocorrer eventos adversos graves. Estas zonas de perigo devem ser evitadas. Se ainda for necessário, as injeções de preenchimento nessas áreas requerem conhecimento detalhado da anatomia (SCHEUER et al., 2017). As zonas de perigo:

região temporal, glabella, área do nariz, região infraorbitária, sulcos nasolabiais, lábios e queixo (WOLLINA; GOLDMAN, 2020).

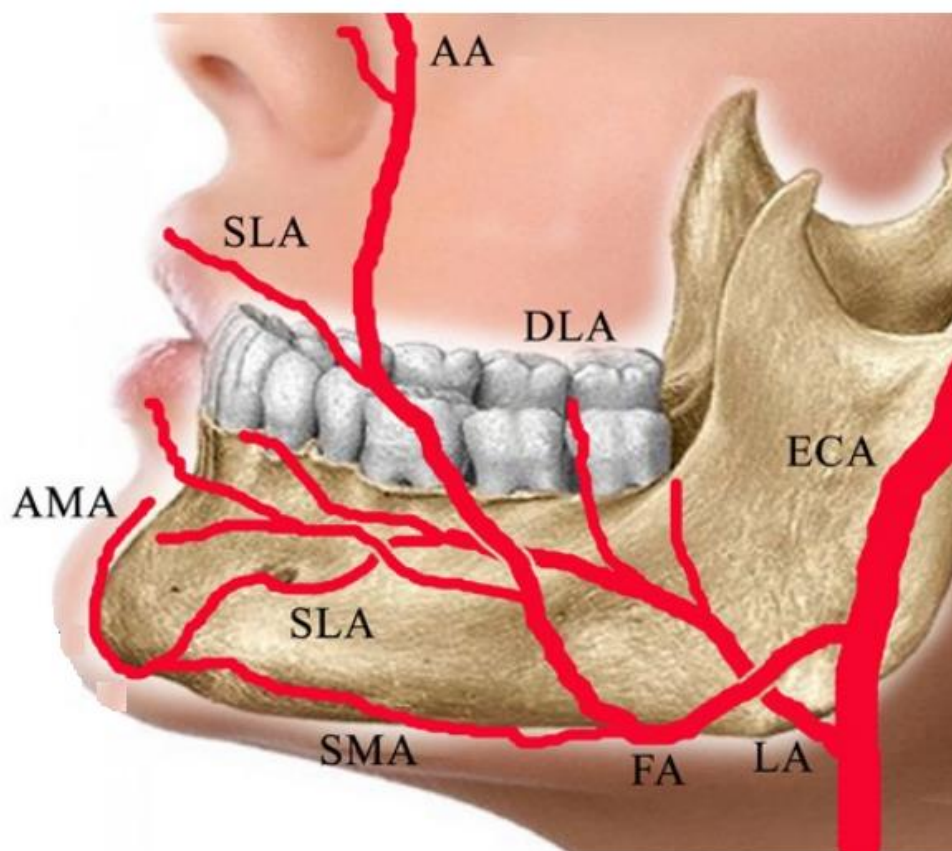
A região temporal é composta por camadas anatômicas: a pele, tecido subcutâneo, fáscia temporal superficial, fáscia temporal profunda, coxim de gordura temporal superficial e músculo temporal. A proximidade da fáscia temporal e das redes arteriais musculares nessa região podem representar risco para injeção perivascular e complicações associadas. O ramo frontal da artéria temporal superficial e a veia temporal média devem ser evitados durante as injeções de preenchimento. A artéria temporal superficial está inserida em um coxim de gordura entre a fáscia temporal superficial e profunda. Uma “zona de perigo venoso” está localizada nos planos interfasciais da fossa temporal, que contém a parte principal da veia temporal média e seus afluentes (KAPOOR et al., 2020; WOLLINA; GOLDMAN, 2020).

A glabella e a região nasal (canto interno e dorso nasal), estão ancorados na borda orbital, que contém um plexo de veias de grande calibre e as conexões arteriovenosas. As conexões arteriovenosas entre a artéria e a veia oftálmica na órbita e entre os vasos no canto interno permitem a passagem de grandes êmbolos. As anastomoses de estrangulamento entre os vasos ciliares posteriores e anteriores podem reagir com espasmo ao material de preenchimento. Verdadeiras anastomoses entre as artérias oftálmica e facial existem sem redução de calibre, permitindo êmbolos de locais remotos. As veias oftálmicas e faciais não possuem válvulas que permitam o fluxo reverso. O suprimento sanguíneo nasal é realizado pelas artérias nasais angulares, laterais e dorsais (TAYLOR et al., 2020; WOLLINA; GOLDMAN, 2020).

Na área do queixo e maxilar, a artéria submentoniana e a artéria facial são os principais vasos dessa região. A artéria submentoniana originada da artéria facial pode anastomosar-se com a artéria mentual, um ramo da artéria maxilar (TAMURA, 2013).



Figura 4. Desenho artérias da região mental



Fonte: Tansatit et al., 2019

Nota: AA, a artéria angular; ASM, o ascendente artéria mental; DLA, a artéria lingual dorsal; ECA, o exterior artéria carótida; FA, a artéria facial; LA, a artéria lingual; SLA, a artéria sublingual; SMA, o artéria submentoniana.

O suprimento sanguíneo da pele da face é fornecido principalmente por três ramos da artéria carótida externa: artéria facial, artéria temporal superficial e artéria facial transversa, que é um ramo da artéria temporal superficial. A artéria carótida interna (ACI) envia ramos para a testa e o nariz. A artéria oftálmica, o primeiro ramo da ACI, é a principal fonte de suprimento sanguíneo para a órbita. Os ramos da artéria oftálmica são divididos em um grupo orbital, que distribui sangue para a órbita e partes adjacentes, e um grupo ocular, que distribui sangue para os músculos e bulbo do olho. A área orbital é composto pela artéria lacrimal, artéria supraorbital, artéria etmoidal posterior, artéria etmoidal anterior, artéria palpebral interna, artéria frontal e artéria nasal. A área ocular consiste na artéria ciliar longa, artéria ciliar curta, artéria ciliar anterior, artéria central da retina e artéria muscular (CARRUTHERS et al., 2015).

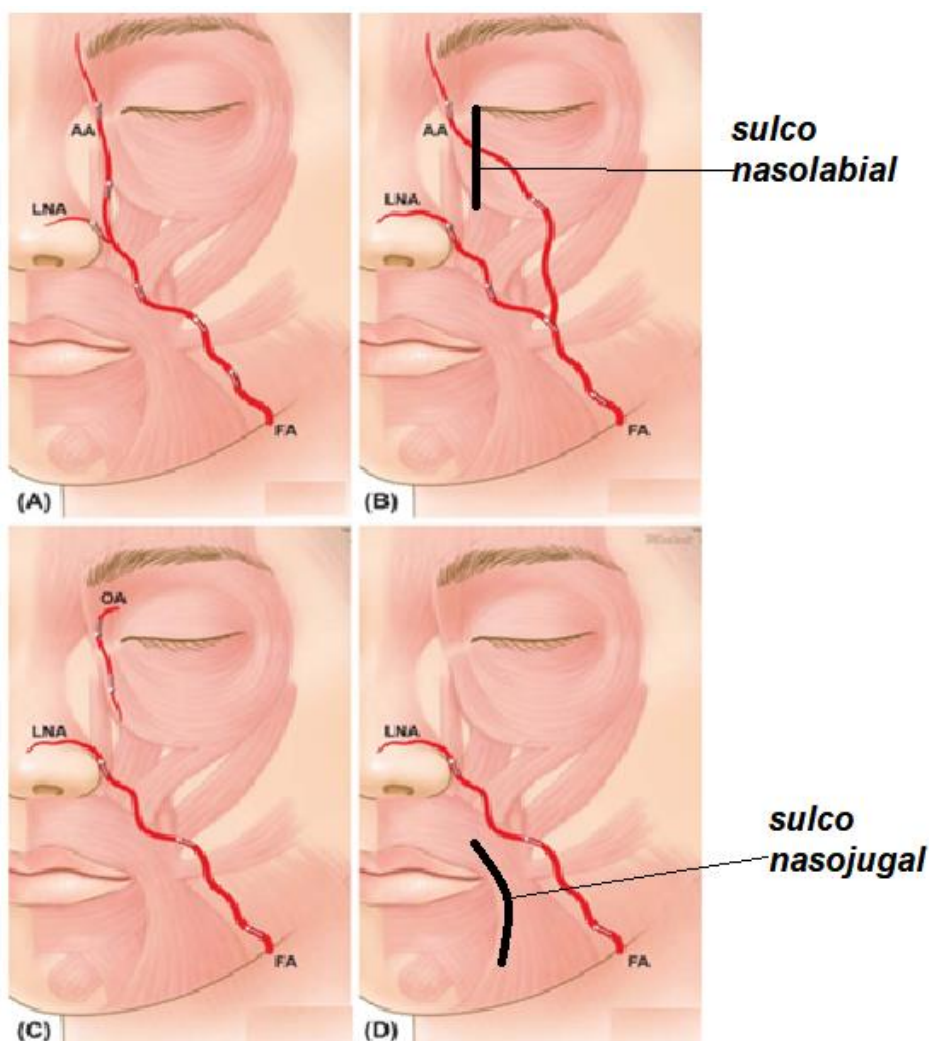
Já a parte medial do canal lacrimal estende-se obliquamente do canto medial até a linha pupilar média. Composto por pele e por uma parte palpebral do músculo orbicular do olho, e limitado pelo ligamento lacrimal abaixo. Nesta região não há tecido subcutâneo. Assim, depositar um preenchimento em bolus (técnica de preenchimento em depósito) nessa área pode levar a uma coloração azulada, causando um efeito *Tyndall* ou até mesmo resultar em uma protuberância não natural. Além disso, a artéria infraorbitária e a artéria angular estão próximas a essa região, que exige maiores cuidados com injeções (COTOFANA et al., 2015).

A artéria supraorbitária também pode, ser a via de embolização do material injetado. Este ramo origina-se da artéria oftálmica e se divide em ramos superficiais e profundos que nutrem o tegumento, os músculos e o pericrânio da frente. Seus ramos terminais se anastomosam com a artéria supratroclear, o ramo frontal da artéria temporal superficial e a artéria supraorbitária contralateral. O segundo ramo terminal da artéria oftálmica, a artéria nasal dorsal, pode ser responsável pela transmissão de êmbolos após injeções na parte inferior da glabella ou proximal à raiz nasal. Ela se anastomosa com a artéria angular, a artéria nasal dorsal do lado oposto e o ramo nasal lateral da artéria facial.

A artéria facial origina-se da artéria carótida externa que supre as estruturas da face. A artéria facial passa para frente e para cima através da bochecha até o ângulo da boca, onde se arboriza e dá origem aos sistemas labiais e, mais distalmente, à artéria nasal lateral, que supre a asa e o dorso do nariz, formando anastomoses com seu contralateral, com os ramos septal e alar, com o ramo nasal dorsal da artéria oftálmica e com o ramo infraorbitário da maxila interna. Segue ascendendo ao longo da lateral do nariz, terminando no canto medial, onde é denominada artéria angular. Após suprir a área lacrimal (olheira) e o orbicular do olho, termina por anastomosar-se com o ramo nasal dorsal da artéria oftálmica. A artéria angular na bochecha distribui ramos que se anastomosam também com a artéria infraorbitária. A artéria facial deve ser considerada para embolização após injeções na bochecha, sulcos nasolabiais e lábios (De LORENZI, 2012; WOLLINA; GOLDMAN, 2020).

Os sulcos nasolabial e o sulco nasojugal, estão intimamente associados a complicações fatais, como necrose de pele e perda de visão, são áreas pelas quais a artéria facial e a artéria angular atravessam e se anastomosam com a vasculatura circundante, como mostrado na Figura 5 (PARK et al., 2012).

Figura 5. Artéria angular (AA) e artéria facial (AF)



Fonte: Adaptado de Kim, Choi, et al., 2014.

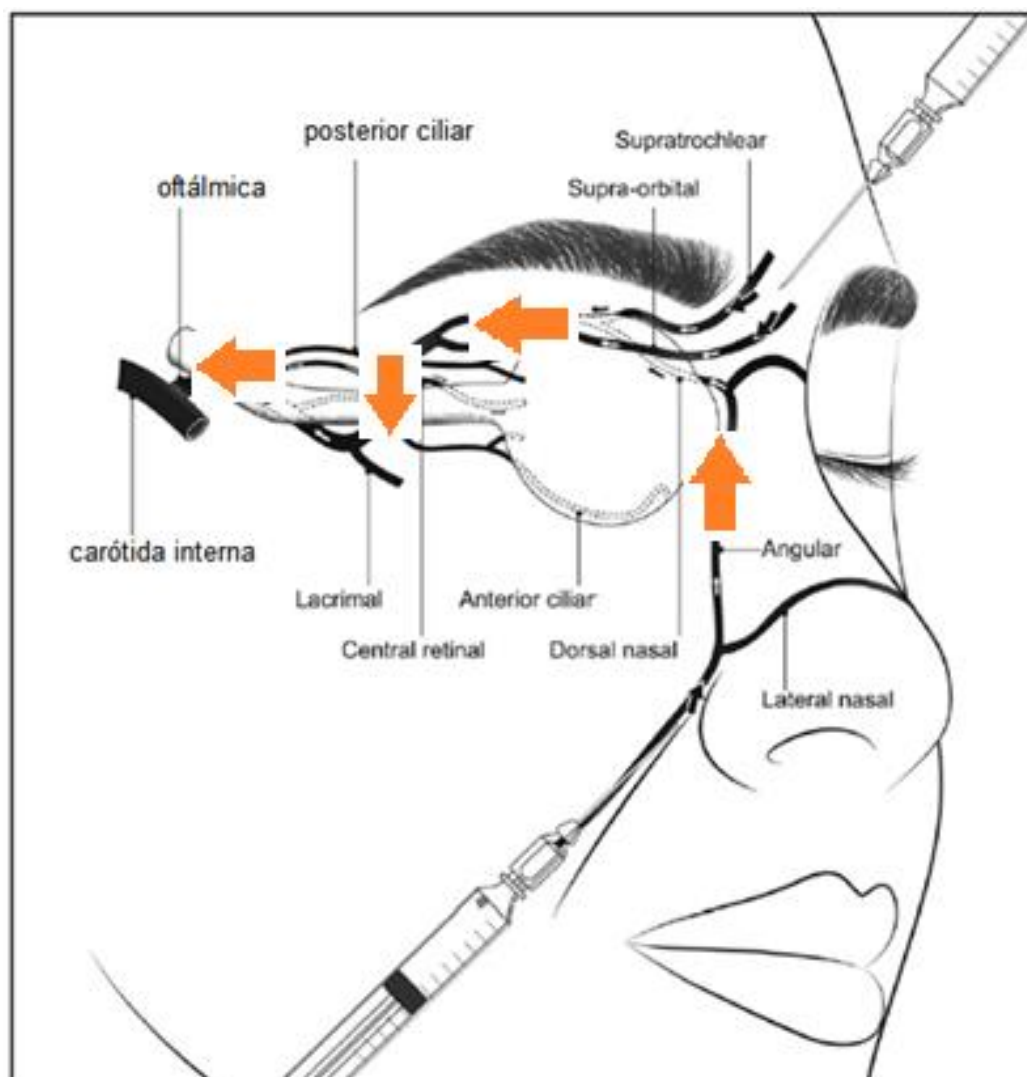
Nota: Ilustrações esquemáticas mostrando os padrões de travessia da artéria facial AA. (A) Tipo I, o padrão persistente em que o AA se origina do ponto de ramificação da (artéria lateral nasal) LNA da artéria facial (FA) adjacente à asa do nariz. (B) Tipo II, o padrão de desvio em que o AA atravessa continuamente a partir do ramo desviante da FA e ascende verticalmente para as áreas nasojugal e cantal medial. (C) Tipo III, o padrão alternativo em que o AA se origina apenas do artéria oftálmica (OA). (D) Tipo IV, o padrão latente em que o FA termina ao redor da área nasolabial sem emitir um ramo AA. As setas indicam a rota do fluxo sanguíneo nas artérias. Onde artéria facial (FA), artéria angular (AA) artéria nasal lateral (LNA).

Os ramos distais da artéria oftálmica, incluindo artéria supraorbitária, artéria supratroclear e artéria nasal dorsal, estendem-se para a fronte e o nariz (BELEZNAY et al., 2015b). Estando, estas artérias, mais prováveis de estarem envolvidas em complicações vasculares durante a injeção da glabella, nariz e fronte. A embolização da artéria central da retina está relacionada ao deslocamento arterial retrógrado dos

produtos injetados dos vasos periféricos para o sistema arterial oftálmico proximal à retina central e segue o movimento anterior subsequente da substância injetada, se a ponta da agulha penetrar na parede de um ramo distal da artéria oftálmica, a força da injeção pode expandir as arteríolas e causar fluxo retrógrado. Se a pressão aplicada pelo injetor exceder a da artéria sistólica, o material injetado pode migrar para o local proximal do sistema arterial e, posteriormente, mover-se distalmente, obstruindo a artéria oftálmica ou retiniana e seus ramos quando o êmbolo é liberado, levando à cegueira (MABRY, 1981; LAZZERI, 2012).

As artérias supratroclear e supraorbital são as possíveis entradas para o fluxo retrógrado na região glabellar. A anastomose da artéria nasal dorsal da artéria oftálmica, artéria angular e artéria nasal lateral da artéria facial é a possível entrada para o fluxo retrógrado no sulco nasolabial. A Figura 6 demonstra esquematicamente a rota do fluxo retrógrado dos materiais embólicos (PARK et al., 2012).

Figura 6. Desenho esquemático da artéria supratroclear e supraorbital



Fonte: Adaptado de Park et al., 2012.

Nota: Desenho esquemático do suprimento sanguíneo da face e dos olhos em relação aos locais das injeções de preenchimento facial cosmético, onde mostra as artérias. As setas indicam a rota do fluxo retrógrado dos materiais embólicos.

## 4.2 Harmonização facial

A pele é um órgão que cobre toda a superfície do corpo, sendo um órgão complexo. Proporciona uma barreira física protetora entre o corpo e o meio ambiente, evitando perdas de água e eletrólitos, reduzindo a penetração de produtos químicos e protegendo contra microrganismos patogênicos. É importante na regulação da temperatura corporal e fornece também proteção imunológica. Contém

nervos sensoriais e autônomos e receptores sensoriais, que detectam estímulos de toque, vibração, pressão, temperatura, dor e coceira (KHAVKIN; ELLIS, 2011).

A pele é um componente importante da beleza externa, sendo afetado diretamente pela perda da jovialidade. O envelhecimento é caracterizado por uma perda progressiva da funcionalidade e do potencial regenerativo. É um processo multifatorial que afeta quase todos os aspectos de sua biologia e função. As alterações cutâneas associadas ao envelhecimento levam os pacientes a buscarem procedimentos estéticos para melhorar a aparência (KHAVKIN; ELLIS, 2011; HOHN et al., 2017).

Mas a beleza não pode ser definida por uma fórmula matemática, há muitas variáveis envolvidas, como época e localização, no entanto é fortemente relacionada com a harmonia e simetria da face, refletindo a estrutura óssea, a posição e o volume do tecido subcutâneo, a qualidade da pele e a personalidade de cada pessoa, sendo bastante individualizada (SHAMBAN, 2019). O rosto jovem, comumente definido como uma mistura de características harmoniosas, simétricas e equilibradas, é capaz de transmitir sentimentos e tendências mais positivas. Portanto, o tratamento bem-sucedido do envelhecimento facial, a harmonização facial, alcança resultados atraentes e de aparência natural impactando positivamente na autoimagem de um indivíduo e em como ele é percebido por aqueles com quem tem interações sociais. Os sinais faciais podem afetar as relações interpessoais, influenciando o caráter percebido ou traços de personalidade ou contribuindo para emoções erroneamente projetadas (como raiva, cansaço ou tristeza) que não refletem os verdadeiros sentimentos e intenções do indivíduo (REILLY et al., 2015; STATISTA, 2022).

O envelhecimento facial representa um processo complexo, envolvendo os efeitos combinados da diminuição da elasticidade do tecido, reabsorção óssea progressiva, gravidade e redistribuição da plenitude subcutânea, não estando sujeita apenas ao envelhecimento intrínseco, mas também sobreposta ao envelhecimento extrínseco (MACIERZYNSKA et al., 2014). Os processos de envelhecimento são acompanhados por alterações fenotípicas nas células cutâneas, bem como alterações estruturais e funcionais nos componentes da matriz extra celular (MEC), como colágeno, elastina e proteoglicanos, que são necessários para fornecer resistência à tração, elasticidade e hidratação da pele, respectivamente (HUERTAS et al., 2016).

O envelhecimento intrínseco é um processo fisiológico que resulta em pele fina e seca, rugas finas e atrofia dérmica gradual, enquanto o envelhecimento extrínseco é gerado por fatores do ambiente externo, como poluição do ar, tabagismo, estresse, má nutrição (baixa ingestão de nutrientes essenciais) e exposição à radiação UV que resulta em rugas mais espessas, perda de elasticidade e aparência de textura áspera. A principal diferença entre o envelhecimento intrínseco e o extrínseco é que o último está dentro do controle do indivíduo (MONTAGNA; CARLISLE, 1979; HUERTAS et al., 2016; KRUTMAN et al., 2017).

O envelhecimento extrínseco também é conhecido como fotoenvelhecimento, exposição a longo prazo à radiação solar, radiação UV a qual é considerada a mais deletéria para a pele (HUERTAS et al., 2016). Os sinais clínicos do fotoenvelhecimento incluem ressecamento, rírides, pigmentação irregular, perda de elasticidade, telangiectasias e áreas de púrpura. Histologicamente, a pele fotoenvelhecida é caracterizada pelo acúmulo de elastina logo abaixo da junção dermo-epidérmica, conhecido como elastose. A atrofia epidérmica e a fragmentação das fibras colágenas e elásticas também estão associadas à pele fotoenvelhecida (BAUMANN, 2007), levando a mudanças estruturais e funcionais na derme, incluindo redução de volume, perda de elasticidade, diminuição da espessura epidérmica, aumento de rugas e diminuição da capacidade de reter umidade através da pele devido à diminuição do AH (um composto responsável pela retenção de água nas estruturas da pele) na MEC, já que na pele fotoenvelhecida, uma das particularidades é o nível reduzido de AH. O qual é encontrado na pele na periferia das fibras de colágeno e elastina e onde esses tipos de fibras se cruzam. Tais conexões com AH desaparecem com o avançar da idade (GHERSETICH et al., 1994; BAUMANN, 2007; CALLEJA-AGIUS et al., 2013). As diminuições nos níveis de AH no processo de envelhecimento, contribuem para a sua dissociação com colágeno e elastina, bem como a redução da ligação de água, envolvidas nas alterações na pele, incluindo enrugamento, elasticidade alterada, turgidez reduzida e capacidade diminuída de suporte a microvasculatura da pele (BAUMANN, 2007; CALLEJA-AGIUS et al., 2013).

O envelhecimento da população mundial e a crescente ênfase na manutenção da aparência física resultam no aumento da demanda por produtos, dispositivos e procedimentos médicos antienvelhecimento. A terapia de rejuvenescimento com AH pode oferecer uma melhora para pacientes que se

apresentam muito cedo para cirurgia estética, aqueles que não desejam cirurgia ou aqueles que já realizaram cirurgia, mas se beneficiariam de outras melhorias faciais sutis. As injeções de AH reduzem as linhas e rugas, substituindo o volume subcutâneo perdido na pele, ao contrário das injeções botulínicas, que reduzem a tração da pele pelos músculos faciais. O AH, além de proporcionar volume, suaviza e hidrata a pele. Assim, o AH torna-se um preenchedor dérmico ideal para remodelar o rosto, sendo tolerável e raramente levar a respostas imunes (BANH, 2013; MCKEE et al., 2019).

Os preenchimentos injetáveis permitem o aumento tridimensional de regiões da face, nas dimensões horizontal, vertical e transversal (BRAZ; EDUARDO, 2020). É necessário verificar a anatomia facial como uma construção tridimensional, mas também considerar a quarta dimensão, como a animação dinâmica (AKINBIYI et al., 2020). Para melhorar a estrutura da pele, produtos de maior elasticidade são desejáveis. Um gel mais macio pode ser usado quando a pele é muito fina e para tratamentos de refinamento, em áreas mais dinâmicas, como a região perioral. Os preenchedores dérmicos são uma opção no tratamento da deficiência de volume, cicatrizes e ríides; escultura facial; contorno facial; e aumento de locais anatômicos específicos, como os lábios, para tanto os profissionais injetores devem revisar regularmente as opções de tratamento para fornecer aos pacientes opções de preenchimento seguras e eficazes (BALLIN et al., 2015; BRAZ; EDUARDO, 2020).

Os objetivos de cada procedimento podem variar, desde a correção de alterações relacionadas à idade até a otimização das proporções faciais, pois o envelhecimento da pele causa complexas mudanças faciais no indivíduo, porém previsíveis. Existem taxas variadas em que essas alterações afetam o envelhecimento da pele, dependendo de fatores intrínsecos e extrínsecos, incluindo predisposição genética, etnia, exposição ao sol, uso de tabaco, doenças sistêmicas e poluição do ar, entre outros (KHAVKIN; ELLIS, 2011; WONG; CHEW, 2021). Embora as irregularidades do contorno superficial e as ríides possam ser corrigidas com o uso de preenchedores, as alterações devido a profundas mudanças estruturais podem ser apenas modestamente melhoradas, com anormalidades mais significativas também exigindo rejuvenescimento cirúrgico (SUNDARAM et al., 2016). Um local onde há muita atenção tem sido a área da cavidade lacrimal ou olheira, para rejuvenescimento. A presença de um sulco na parte medial dessa área resulta em uma deformidade do canal lacrimal, que geralmente é resolvida com



injeção de enchimento dérmico de AH, a qual é uma técnica minimamente invasiva e tem resultados estéticos altamente positivos (FLOWERS, 1993; PARK et al., 2012).

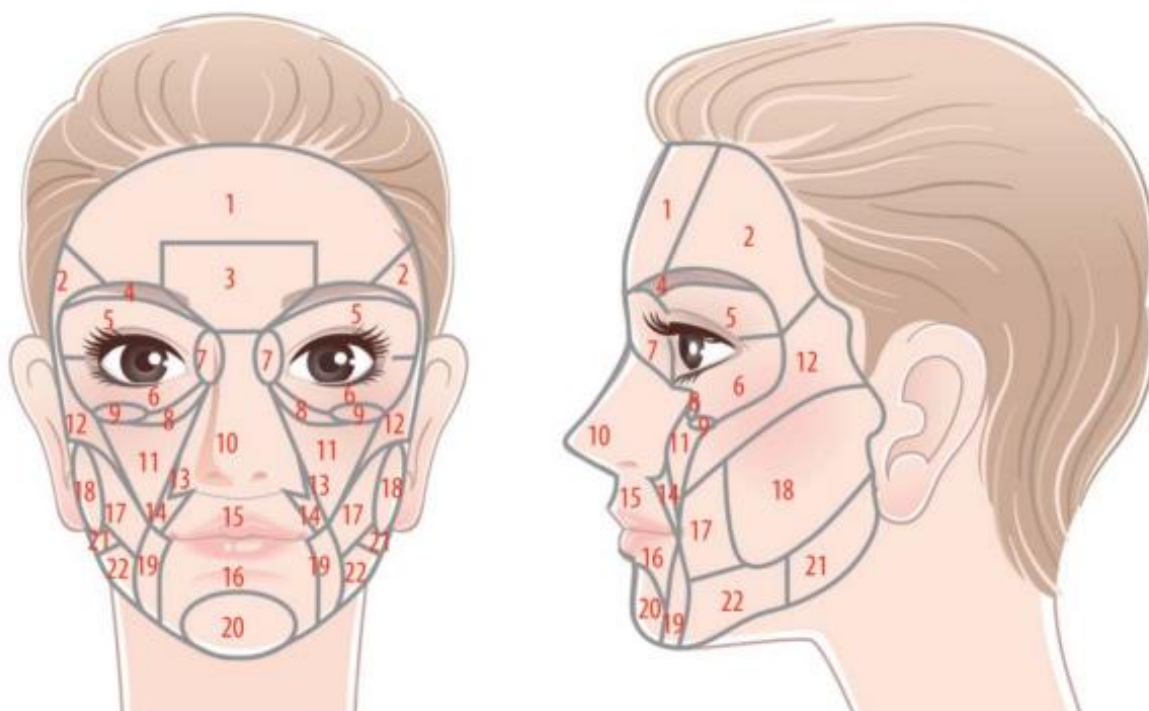
O tratamento com preenchedores injetáveis pode remodelar diversas áreas anatômicas de forma eficaz e segura. Mesmo em pacientes mais jovens, onde o embelezamento pode ser alcançado por meio da correção do déficit constitucional; pode-se também obter realce do contorno da face, melhorando e definindo o formato facial (BRAZ; EDUARDO, 2020). Em cada década ocorrem mudanças típicas relacionadas à idade na aparência facial, aos 20 anos a pele se apresenta lisa e brilhante, com contornos faciais definidos e contínuos. Aos 30 e 40 anos acontecem os aparecimento de ríides finas e fotoenvelhecimento, com aparecimento de sulcos e dobras faciais e aumento da frouxidão dos tecidos moles. A partir dos 50 anos começam a ocorrer aprofundamento das ríides estáticas e dinâmicas com fotoenvelhecimento significativo ocorre também perda de volume/projeção em todos os níveis de tecido, dobras aprofundadas, descida gravitacional tecidual significativa e perda de volume (AKINBIYI et al., 2020). O rejuvenescimento moderno com AH é mais do que apenas corrigir linhas e dobras. Com tratamentos mais sofisticados e ferramentas de escultura mais refinadas, torna-se cada vez mais necessário que o profissional realize uma análise facial detalhada para cada paciente, em cada fase de sua vida. Existe atualmente diversos tipos de preenchimento de AH, cada qual com objetivos distintos. Os preenchimentos de AH mais rígidos podem adicionar suporte e levantar porções que desceram, incluindo a ponta nasal ou sobrancelhas por exemplo, e restaurar a resistência do tecido. Preenchimentos de AH mais suaves podem alterar o contorno e a forma das características faciais, como o maxilar ou a testa, restaurando o bem-estar e a jovialidade de cada indivíduo (MCKEE et al., 2019).

### **4.3 Preenchedores**

A face é caracterizada por um arranjo complexo dividido em camadas que consiste em pele, gordura subcutânea, músculos, compartimentos de gordura profundos, ligamentos de retenção e ossos. O uso de preenchedores de AH auxilia no manejo das alterações relacionadas à idade nessas várias camadas. Existem vários subtipos de preenchedores de AH com características variadas que podem

ser usados em cada camada anatômica específica da face (KRUGLIKOV et al., 2016; KAPOOR et al., 2021), mostrado na Figura 7.

Figura 7. Locais anatômicos de preenchimento facial



Fonte: Adaptado de Tamura, 2013.

Nota: (1) frontal/testa, (2) têmporas, (3) glabella, (4) sobrancelha, (5) pálpebra superior, pálpebra inferior (6), (7) nasociliar, (8) sulco nasojugal, (9) sulco palpebro lateral, (10) nariz, (11) malar, (12) zigomático, (13) fossa canina, (1) sulco nasolabial, (15) lábio superior, (16) lábio inferior, (17) bochecha, (18) pré-auricular, (19) sulco labiamental, (20) mento, (21) região mandibular posterior, (22) região mandibular anterior.

A compreensão do processo de envelhecimento da face e as suas inter-relações anatômicas influenciam a utilização dos preenchedores de AH e a avaliação única e individual de cada paciente, com novas tecnologias de produtos e para realizar o preenchimento (como as cânulas rombas), a abordagem do rosto inteiro desafia o profissional a olhar para a face como um todo, e o paciente a confiar no plano de tratamento. O resultado mais importante dos procedimentos estéticos é a fisionomia não parecer estática, mas em movimento, e como as pessoas lêem as emoções da face do indivíduo (LIPKO-GODLEWSKA et al., 2021).

Dentre os diversos tipos de preenchedores, existem os preenchimentos biodegradáveis que incluem AH, colágeno (bovino, suíno e humano), ácido poli-L-láctico (PLLA), hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e grânulos de dextrano em AH. Já os preenchimentos não biodegradáveis, incluem microesferas de polimetilmetacrilato com colágeno bovino, microesferas de polimetilmetacrilato suspensas em gel de carboxigluconato, silicone, hidrocarbonetos saturados, suspensão de silicone de polimetilmetacrilato, partículas de hidrogel acrílico suspensas em AH, gel de poliacrilamida, microesferas de polivinil suspensas em poliacrilamida, e politetrafluoretileno e gordura autóloga (JORDAN; STOICA, 2015).

Os preenchimentos dérmicos à base de AH foram disponibilizados pela primeira vez em 1996 na Europa, quando o primeiro cosmético injetável de AH foi aprovado. Restylane® (Q-Med, Uppsala, Suécia), foi o primeiro gel de AH aprovado nos EUA pela *Food and Drug Administration* em 2003 (FDA), seguido pelo Hylaform® em 2004 (Genzyme [agora Allergan], Santa Barbara, CA, EUA) (ANDRE, 2004a).

A duração do preenchedor no organismo utilizado depende da porcentagem e do tipo de reticulação de AH, da taxa metabólica do paciente, da natureza dinâmica dos locais receptores, e assim podem variar geralmente de 3 a 18 meses, sendo necessário novas aplicações. As diferentes modificações químicas usadas para reticular o AH contribuem para as propriedades físicas do enchimento, mas normalmente as informações específicas da formulação são protegidas pelas fabricantes. Atualmente, Juvéderm® (Allergan) e Restylane® (Galderma) representam as linhas de produtos de AH mais usadas nos EUA. O polimetilmetacrilato (PMMA), o ácido poli-L-láctico (PLLA) e a hidroxiapatita de cálcio representam preenchedores de tecidos moles de ação prolongada, não baseados em AH, que resultam em volumização por meio de mecanismos bioestimulatórios distintos. O PMMA (Bellafill®; Suneva Medical, Inc.) e o PLLA (Sculptra®; Galderma) são compostos de microesferas de polímero que estimulam a neocolagênese durante um período de 3 meses, enquanto a hidroxiapatita de cálcio, um componente natural dos ossos e dentes (Radiesse®; Merz Estética), também estimula a formação de colágeno ao longo do tempo (BUTTERWICK; LOWE, 2009; JOSEPH et al., 2015). Estes preenchedores são mostrados no Quadro 2.

Quadro 3. Principais preenchedores utilizados

Nome comercial	Material	Fabricante	Ano de aprovação (FDA)	Duração (meses)	Indicação aprovada
Restylane Lyft®	AH ± Lidocaína	Galderma Laboratories	2003, 2011, 2018	6 - 9	Rugas faciais moderadas a graves Aumento de bochechas e deficiências de contorno do meio da face Aumento labial
Restylane® Refyne e Defyne	Hialuronato de sódio	Galderma Laboratories	2016	6 - 9	Rugas e sulcos faciais
Restylane Silk®	AH ± Lidocaína	Galderma Laboratories	201	6 - 9	Aumento labial Rítides periorais
Restylane-L®	AH + Lidocaína	Galderma Laboratories	2012	6 - 9	Rugas e sulcos faciais Aumento labial
Restylane®	AH	Galderma Laboratories	2011	6 - 9	Aumento labial
Sculptra Aesthetic®	PLLA	Galderma Laboratories	2009	12 - 2	Deficiências do contorno nasolabial Rugas faciais Lipoatrofia em pacientes com HIV
Revanesse Versa®	AH ± Lidocaína	Prollenium Medical Technologies Inc.	2018	6 - 12	Rugas e sulcos nasolabiais
Juvederm Ultra XC®	AH ± Lidocaína	Allergan	2010	12	Rugas e sulcos nasolabiais Aumento labial
Juvederm Vollure XC®	AH + Lidocaína	Allergan	2017	12 - 18	Rugas e sulcos nasolabiais
Juvederm Volbella®	AH + Lidocaína	Allergan	2016	12	Aumento labial Rítides periorais
Juvederm Voluma XC®	AH	Allergan	2013	12 - 24	Aumento de bochechas e deficiências no contorno do meio da face
Radiesse®	Hidroxiapatita	Merz Pharmaceuticals	2006	12 - 15	Rugas e sulcos faciais Lipoatrofia em pacientes HIV
Bellafill®	PMMA, Colágeno + lidocaína	Suneva Medical, Inc.	2006	12 - 72	Perioral

Fonte: Adaptado de FDA.

Em 2006, o FDA aprovou Radiesse® (Merz Aesthetics, Raleigh, NC) como um preenchedor de hidroxiapatita de cálcio (CaHA) para aumento de sulcos nasolabiais moderados a graves e lipoatrofia facial associada ao vírus da

imunodeficiência humana (HIV). O Radiesse® é considerado um preenchedor semipermanente composto de osso sintético não imunogênico (CaHA) com microesferas de 25 a 45 mm de diâmetro dentro de um gel carreador de carboximetilcelulose a 70% (LEE; LORENC, 2016).

O polimetilmetacrilato (PMMA), cuja nome comercial é Bellafill® (Suneva Medical, San Diego, CA) é o único preenchedor injetável de PMMA aprovado pela FDA disponível nos EUA. O preenchedor Bellafill® é composto por microesferas lisas e redondas de PMMA de 30 mm a 50 mm suspensas em um gel à base de água contendo 3,5% de colágeno bovino e 0,3% de lidocaína. Oitenta por cento da microesfera é composta pelo transportador de colágeno, que é absorvido 1 a 3 meses após a injeção. As microesferas de PMMA não biodegradáveis restantes atuam como um substrato para a neocolagênese por um período estimado de 3 meses. Devido à presença de colágeno bovino, Bellafill® requer um teste de injeção de hipersensibilidade na pele semanas antes do tratamento no antebraço volar (LEE; LORENC, 2016). As complicações decorrentes do uso do PMMA são consideradas raras, mas também são graves e permanentes e podem ser impossíveis de tratar com sucesso (MEDEIROS et al., 2013).

O ácido poli-L-láctico (PLLA) está em uso clínico há mais de 20 anos como um componente importante de algumas suturas absorvíveis e em parafusos cirúrgicos, pinos e grampos usados em cirurgias bucomaxilofaciais e procedimentos ortopédicos. Foi aprovado pela FDA como um implante injetável em 2004 com o nome de Sculptra® (Galderma, Fort Worth, TX). O preenchedor Sculptra® é composto por 150 mg de micropartículas de PLLA variando de 0 a 63 mm e suspensas em sódio, carboximetilcelulose e manitol aprotinogênico. O PLLA é um polímero atóxico e reabsorvível (aproximadamente 0 - 50 kDa) (LEE; LORENC, 2016).

O silicone líquido ou gel de silicone para injeção para preencher rugas ou aumentar tecidos em qualquer parte do corpo não é aprovado pelo FDA.

As injeções faciais cosméticas podem causar oclusão da artéria do fundo do olho. A injeção de gordura autóloga tende a estar associada à cegueira dolorosa, ptose, oftalmoplegia e resultados visuais ruins. O prognóstico é muito pior com a injeção de gordura autóloga do que com a injeção de AH (YANYUN, et al., 2014).

Um dos efeitos colaterais mais comuns dos preenchedores dérmicos é a formação de nódulos e granulomas. Essa complicação é relatada em preenchedores

de AH, CaHA, PLLA, preenchedores à base de colágeno e em preenchimentos à base de silicone e poliacrilamida. Todos esses materiais podem potencialmente induzir nódulos, caroços e granulomas. No entanto, os preenchimentos de AH são mais seguros devido à sua natureza temporária e resposta às injeções de hialuronidase (MEDEIROS, et al., 2013). No quadro 3, estão os principais preenchedores de AH comercializados atualmente.

Quadro 4. Principais preenchedores de AH

(continua)

Nome comercial	Fabricante	Ano aprovação FDA	Material	AH concentração (mg/mL)	Indicação aprovada	Duração (meses)
<b>Restylane Lyft®</b>	Galderma Laboratories	2003	AH ± Lidocaína	20	Rugas faciais moderadas a graves Aumento de bochechas e deficiências de contorno do meio da face Aumento dos lábios	6 – 9
<b>Belotero®</b>	Merz Pharmaceuticals	2006	AH	22,5	Rugas e dobras faciais	–
<b>Restylane®</b>	Galderma Laboratories	2011	AH	20	Aumento labial	6 – 9
<b>Restylane-L®</b>	Galderma Laboratories	2012	AH ± Lidocaína	20	Rugas e dobras faciais Aumento labial	6 – 9
<b>Restylane Silk®</b>	Galderma Laboratories	2014	AH ± Lidocaína	20	Aumento labial Rítmides periorais	6 – 9
<b>Juvederm Ultra XC®</b>	Allergan	2010	AH ± Lidocaína	24	Rugas e dobras faciais Aumento labial	12

Quadro 3. Principais preenchedores de AH

(conclusão)

Nome comercial	Fabricante	Ano aprovação FDA	Material	AH concentração (mg/mL)	Indicação aprovada	Duração (meses)
Juvederm Voluma XC®	Allergan	2013	AH	20	Aumento da bochecha e deficiências de contorno da face média	12 – 24
Juvederm Volbella XC®	Allergan	2016	AH ± Lidocaína	15	Aumento labial Ríptides periorais	12
Juvederm Vollure XC®	Allergan	2017	AH ± Lidocaína	17,5	Rugas e dobras faciais	12 – 18
Revanesse Versa®	Prollenium Medical Technologies Inc.	2018	AH ± Lidocaína	22 – 28	Rugas e dobras faciais	6 – 12

Fonte: Adaptado de FDA.

Os preenchedores de AH têm propriedades reológicas e físico-químicas diferentes, e isso pode afetar a forma como certos produtos se dissolvem após a exposição à hialuronidase (BUHREN et al., 2018). O grande desafio dos injetores está na escolha fundamentada do produto a ser utilizado em função da área anatômica a ser corrigida. Cada região da face está sujeita a restrições mecânicas específicas. Dependendo da região da face em que for implantado, o AH estará sujeito a 2 tipos de forças, cada uma causando uma deformação do produto em um plano diferente. A primeira, em um plano horizontal paralelo à superfície da pele, é a força de cisalhamento lateral ou de torção. A segunda, é a força de compressão/alongamento, e é aplicada em um plano vertical perpendicular à superfície. As tensões mecânicas faciais envolvem uma combinação desses 2 tipos de forças e, dependendo da região em questão, um tipo de deformação pode ser predominante. Enquanto isso, o AH pode ser definido pela viscoelasticidade e coesividade, que determinará a resistência à deformação durante os esforços mecânicos. A viscoelasticidade está relacionada à resistência à deformação no plano horizontal (cisalhamento lateral ou torção), enquanto a coesividade está

relacionada à resistência no plano vertical (compressão/estiramento) (AKINBIYI et al., 2020). A resistência às forças de cisalhamento laterais ou torção no plano horizontal é determinada pelas propriedades viscosas e elásticas do AH, que são propriedades reológicas. As propriedades reológicas estão demonstradas no Quadro 4.

Quadro 5. Propriedades reológicas de preenchedores de AH

<b>Produto</b>	<b>G' (Pa)</b>	<b>G'' (Pa)</b>	<b>Viscosidade (<math>\eta</math>)</b>	<b>Concentração de AH (mg/mL)</b>	<b>Tamanho de partícula (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>Restylane®</b>	349	145	119,180	20	547
<b>Restylane Lyft®</b>	411	199	124,950	20	1.024
<b>Juvederm Ultra®</b>	94	35	25,627	24	NR
<b>Juvederm Ultra Plus®</b>	135	38	36,384	24	NR
<b>Juvederm Voluma®</b>	284	58	62,902	20	703

Fonte: Adaptado de Greene et al., 2015 e de Akinbiyi et al., 2020.

O parâmetro G mede propriedades viscoelásticas gerais ou “dureza”. Enquanto o parâmetro G' (dado em Pa) descreve as propriedades elásticas de um produto. A compressão deforma materiais puramente elásticos até certo ponto. Os preenchedores de AH com maior G' resistem às forças dinâmicas dos movimentos musculares e proporcionam melhor suporte e sustentação, além de maior duração da correção. O G'' é uma medida das propriedades viscosas de um preenchimento, das propriedades de fluxo quando o cisalhamento lateral é aplicado. O G vem da soma de G' e G'' e mede as propriedades viscoelásticas gerais (Kablik et al., 2009). Ou seja, G' (mede propriedades elásticas), G'' (mede propriedades viscosas) (PIERRE et al., 2015; AKINBIYI et al., 2020).

O módulo G representa a energia total necessária para deformar o preenchedor no plano horizontal. Assim sendo, G reflete a deformabilidade geral das múltiplas unidades de AH reticulado. Os preenchedores de baixo G são ideais para



preenchimento superficial, enquanto os de alto G são adequados para volumização mais profunda (PIERRE et al., 2015).

Enquanto isso, o módulo de elasticidade  $G'$  (módulo de armazenamento) representa a fração de energia de G armazenada pelo gel e representa a medida da capacidade de um material resistir à compressão (PIERRE et al., 2015; MICHAUD, 2018). O  $G'$  mede a elasticidade do gel, ou seja, a sua capacidade de recuperar sua forma inicial e assim resistir à deformação. Depende do grau de reticulação do AH, quanto mais um AH é reticulado, mais resiste à deformação e, portanto, mais o módulo  $G'$  aumenta. Já o módulo viscoso  $G''$  (módulo de perda) representa a fração de energia de G perdida após a deformação por atrito interno.  $G''$  reflete a incapacidade do gel de retornar à sua forma original após a deformação e define a capacidade do produto de ser deformado e a resistência ao fluxo. A viscosidade é o parâmetro que permite que um gel seja injetado através de uma agulha. A viscosidade é ditada pela capacidade das moléculas de AH se moverem umas em relação às outras dentro do gel, o que depende do tamanho e da massa molecular das partículas (PIERRE et al., 2015; MICHAUD, 2018; AKINBIYI et al., 2020).

A coesividade descreve a capacidade de um preenchedor de manter a integridade do gel necessária para dar suporte aos contornos e diminuir as irregularidades da superfície. O preenchedor de AH com menor  $G'$  e coesividade tende a perder projeção quando o gel com alta coesividade resiste à compressão e mantém a forma inicial de depósito do preenchimento (SUNDARAM et al., 2015; PIERRE et al., 2015; AKINBIYI et al., 2020). Os preenchedores de baixa coesividade se espalham facilmente após a injeção, tornando-os adequados para áreas superficiais e altamente dinâmicas, enquanto a alta coesividade mantém sua estrutura e projeção, tornando-os mais adequados para injeção profunda para volumização e estrutura (PIERRE et al., 2015; MICHAUD, 2018).

#### **4.4 Ácido hialurônico**

Em 1934, Meyer e Palmer isolaram do humor vítreo bovino um polissacarídeo, até então desconhecido, contendo um amino açúcar e um ácido urônico e o denominaram AH, de “ácido urônico” e de “hialoide” (vítreo). Desde

então o AH tem sido estudado em diversas áreas de pesquisa (MEYER; PALMER, 1934; SIMONI et al., 2002).

É um polímero de ocorrência natural, sendo praticamente onipresente em humanos. Está amplamente distribuído em vertebrados, presente como componente do revestimento celular de muitas cepas de bactérias (BROWN; JONES, 2005). O AH é um componente natural da MEC em todos os tecidos animais (COHEN et al., 2015). Em humanos é encontrado na MEC de diversos tecidos, incluindo cartilagem hialina humana, líquido sinovial da articulação, derme da pele, cérebro, líquido vítreo e tecidos conjuntivos moles, sendo encontrado em maiores concentrações no cordão umbilical, líquido sinovial, pele e no corpo vítreo do olho (MEYER; PALMER, 1993; FRASER et al., 1997; SIMONI et al., 2002). Alguns dos AH formam revestimentos pericelulares ou estão localizados dentro das célula (ANDEREGG et al., 2014).

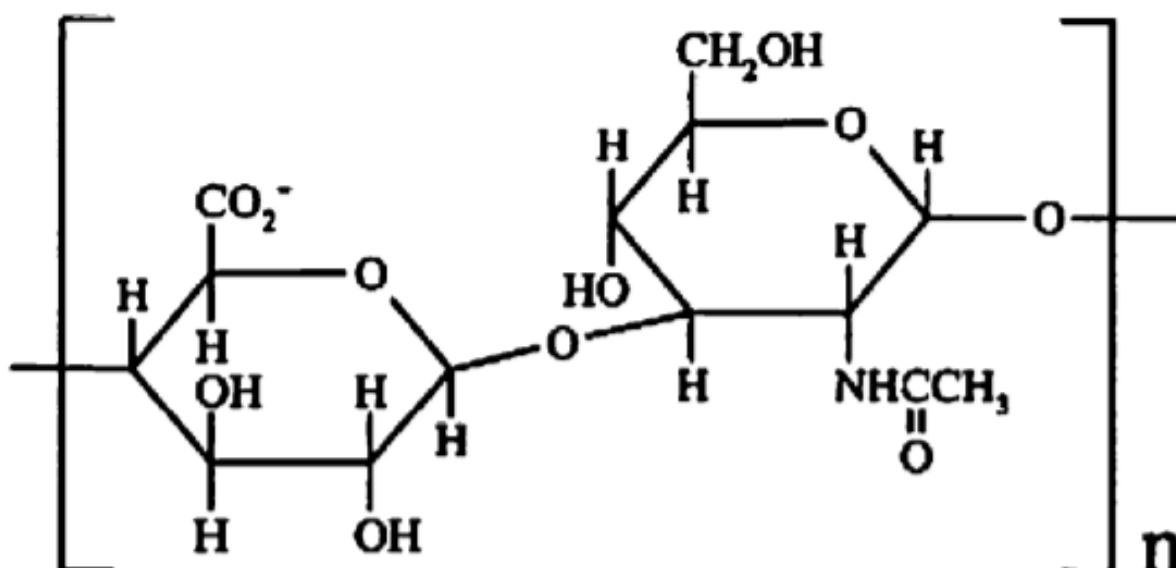
Sua estrutura do AH é uma cadeia linear contendo unidades repetidas de dissacarídeos de um açúcar amino (N-acetil-galactosamina ou N-acetil-glucosamina) e um açúcar urônico (ácido glicurônico, ácido idurônico ou galactose), ligadas por ligações  $\beta$ -1 glicosídicas (KOGAN et al., 2007), como mostrada na Figura 8.

O AH é um polímero não ramificado pertencente a um grupo de heteropolissacarídeos denominados glicosaminoglicanos (GAGs) (GIRISH; KEMPARAJU, 2007). Os GAGs são polissacarídeos não ramificados de cadeia longa. O termo GAG representa seis tipos diferentes de cadeias polissacarídicas lineares longas compostas por unidades dissacarídicas específicas, que são eles o sulfato de condroitina (CS), sulfato de dermatan (DS), sulfato de queratan (KS), sulfato de heparina (HS), heparina (HP) e AH. Como as cadeias de GAG contêm numerosos grupos carboxila e sulfato carregados negativamente, elas tem funções importantes na manutenção da água no tecido. Como um dos GAGs primários, de natureza polar (hidrofílica), o AH pode ligar 1000 vezes sua massa molecular em água e pode ajudar a pele a reter e manter a água (ANDEREGG et al., 2014; MARCOTTI et al., 2018). O AH é o GAG mais simples do ponto de vista de sua via de síntese, sendo de estrutura linear não sulfatado, composto por até 10.000 repetições de sua unidade dissacarídica ácido D-glicurônico ( $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3) e N-acetil-D-glucosamina ( $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4). Sua síntese ocorre na membrana plasmática por três AH sintases (HAS1-3), e as moléculas de AH sintetizadas são secretadas diretamente

para fora da membrana celular (OH et al., 2011; ANDEREGG et al., 2014; COHEN et al., 2015; LEE et al., 2016).

O AH difere de outros GAGs por não ser sulfatado e não ser sintetizado pelas enzimas do Complexo de Golgi em associação com proteínas, sendo produzido na face interna da membrana plasmática pelas hialuronas sintases (HAS-1, HAS-2 e HAS-3), sem qualquer ligação covalente a um núcleo proteico (FRASER et al., 1997; GIRISH; KEMPARAJU, 2007; KNOPF-MARQUES et al., 2016; FALLACARA et al., 2018; GALLO et al., 2019).

Figura 8. Estrutura da molécula de AH



Fonte: Kogan, et al., 2007.

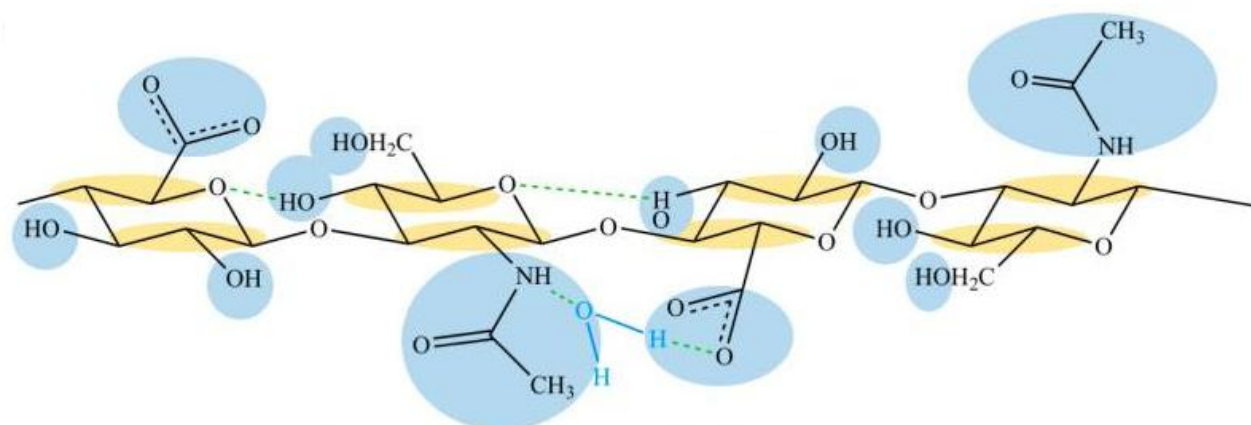
Nota: Estrutura da unidade de repetição do dissacarídeo do AH.

Com uma ampla faixa de massa molecular, o AH possui múltiplas propriedades físicas e fisiológicas que dependem da sua massa molecular e concentração, que são reguladas pelo equilíbrio entre a biossíntese e a degradação do AH (HASCALL et al., 2015). Sua permeabilidade está predominantemente relacionada à sua massa molecular, onde o AH de alta massa molecular (> 600 kDa) tem permeabilidade muito limitada através da pele [o AH não penetra na pele após aplicação tópica. Sendo utilizado com sucesso como agente temporário de preenchimento dérmico (BAUMANN, 2007)] e permanece principalmente na superfície da pele, formando uma fina camada protetora de hidratação. Ao contrário,

o AH com baixa massa molecular é capaz de penetrar no estrato córneo, na epiderme e até mesmo nas camadas mais profundas da derme (ZHU et al., 2020). Até 30.000 dos dissacarídeos do AH podem ser ligados para formar uma longa cadeia de massa molecular variando de 105 a 107 Da (ANDEREGG et al., 2014; MARCOTTI et al., 2018). O AH pode atingir uma massa molecular muito alta (108 Da), enquanto os outros GAGs são relativamente menores em tamanho ( $<5 \times 10^4$  Da, geralmente  $1,5 - 2 \times 10^4$  Da) (FRASER et al., 1997; GIRISH; KEMPARAJU, 2007; KNOPF-MARQUES et al., 2016).

A estrutura primária do AH é a cadeia linear contendo unidades repetidas de dissacarídeos ligadas por ligações  $\beta$ -1,4-glicosídicas. Quando ambos os monossacarídeos (N-acetil-D-glucosamina e ácido d-glucurônico) estão na configuração  $\beta$ , uma estrutura muito estável energeticamente é formada, pois cada grupo funcional volumoso (hidroxila, carboxila, acetamido, carbono anomérico) está na posição equatorial estericamente favorável, enquanto cada átomo de hidrogênio ocupa a posição axial menos energeticamente favorável. Já a estrutura secundária do AH é uma hélice esquerda de fita simples com dois resíduos de dissacarídeos por volta (formando estrutura em duplas hélices), onde as moléculas de água ligam os grupos carboxila e acetamido do AH com ligações H que estabilizam essa estrutura secundária do biopolímero. E em solução aquosa, o AH é carregado negativamente e forma sais geralmente chamados de hialuronano ou hialuronato, que são altamente hidrofílicos e, conseqüentemente, atraem moléculas de água, como mostrado na Figura 9. As moléculas de água ligam os grupos AH carboxila e acetamido com ligações H que estabilizam a estrutura secundária do biopolímero. Conseqüentemente, em solução aquosa é formada uma estrutura terciária, em folha  $\beta$ , onde são formadas estruturas chamadas duplexes pelas duplas hélices de AH (da estrutura secundária), devido a interações hidrofóbicas e ligações intermoleculares, que permitem a agregação de cadeias poliméricas com a formação de uma malha estendida. A formação dessa também depende da massa molecular e da concentração. Essas redes de AH são reforçadas e, conseqüentemente, as soluções de AH apresentam viscosidade e viscoelasticidade progressivamente aumentadas (WEISSMANN; MEYER, 1954; SCOTT et al., 1991; FRASER et al., 1997; KOGAN et al., 2007; GIRISH; KEMPARAJU, 2007; FALLACARA et al., 2018).

Figura 9. Estrutura química da unidade tetrassacarídica de AH



Fonte: Adaptado de Fallacara et al., 2018.

Nota: Em azul são os grupos hidrofílicos, em amarelo são as partes hidrofóbicas e os tracejados em verde são as ligações de hidrogênio. Os grupos destacados em azul representam os grupos funcionais que podem ser ionizados em pH fisiológico ou participar de ligações de hidrogênio com a água.

A ligação de hidrogênio intramolecular minimiza a rotação livre, levando a uma conformação rígida de porções polares e não polares na molécula de AH (FALLACARA et al., 2018). Por formar uma hélice rígida, as macromoléculas de AH atraem grande quantidade de água e organizam os amplos domínios da estrutura polimérica terciária (ALMOND et al., 1998; COWMAN et al., 2015; SNETKOV et al., 2020).

No entanto, o AH apresenta propriedades mecânicas fracas e rápida degradação. A degradação do AH no corpo humano é realizada por dois mecanismos diferentes, um é específico, mediado por enzimas (hialuronidases), enquanto o outro é inespecífico, determinado por dano oxidativo devido a espécies reativas de oxigênio (EROs), que dificultam seu uso para algumas bioaplicações. As propriedades físico-químicas, estabilidade e meia-vida do AH linear ou nativo, através de melhorias na molécula de AH, como mudanças nas cadeias de AH através da reticulação (*crosslinking*), melhoram as propriedades do AH e sua bioaplicação (KHUNMANEE et al., 2017). Os agentes de reticulação são uma das modificações químicas mais bem sucedidas do AH e atuam como espécies químicas conectando duas seções das cadeias de baixa massa molecular de maneira

semelhante a uma ponte. As principais espécies de reticulação atualmente empregadas são o éter diglicídico de 1,4-butanodiol (BDDE) e o éter diglicídico de polietilenoglicol (PEG) (CASSUTO et al., 2021). Nos dias atuais existe um maior desenvolvimento de AH com a formação de redes reticuladas duplas com diferentes cinéticas de reticulação que permitem ajustar suas propriedades reológicas para a aplicação prevista do AH [ou seja, ajustar o tempo de gelificação para afinamento por cisalhamento e formação de gel em 3D (três dimensões) ou imitação das propriedades reológicas de tecidos biológicos complexos] (PÉREZ et al., 2021).

No processo de síntese bacteriana do AH, são utilizadas várias bactérias geneticamente modificadas, como *Bacillus subtilis* e *Streptococcus* do Grupo A e C (*Streptococcus zooepidemicus* e outros), *Escherichia coli*, que posteriormente é realizada a extração e feita sua modificação química para criar ligações cruzadas (*crosslinking*) entre os polímeros de AH. Esse avanço na produção bacteriana contribuiu muito para o sucesso cada vez maior dos preenchedores, com o aumento da pureza dos produtos e a diminuição das reações imunológicas causadas por AH derivados de animais (LIU et al., 2011; SZE et al., 2016; SCHUURMANS et al., 2021). Como os diversos estreptococos incluem vários patógenos humanos, é necessária uma purificação precisa e cara do AH produzido (De OLIVEIRA et al., 2016).

O primeiro preenchedor de AH foi lançado no mercado na Europa em 1996. Nesse ano a Biomatrix® (NJ, EUA) lançou pela primeira vez um AH derivado de animais, proveniente de crista de galo, não sendo recomendado para os indivíduos que são alérgicos a produtos avícolas (WALKER et al., 2020). Já o AH derivado de microorganismos é biocompatível com o corpo humano, pois a estrutura do AH é altamente conservada entre as diferentes espécies (PREHM, 1990; De OLIVEIRA et al., 2016). Cada vez mais, diferentes empresas pesquisam e lançam no mercado seus AHs. A Q-Med AB® (Uppsala, Suécia) e LEA-DERM® (Paris, França) são as principais empresas a ter um AH de origem não animal. Esse AH é produzido por fermentação bacteriana a partir de uma cepa específica de estreptococos. Desde 1997, a Q-Med®, que tem seu próprio processo de estabilização, patenteou o NASHA® (ácido hialurônico estabilizado não animal) estabilizado em um gel (ANDRE, 2004b).

Há pesquisas muito limitadas detalhando como diferentes marcas de preenchimento de AH se dissolvem em hialuronidase em comparação umas com as

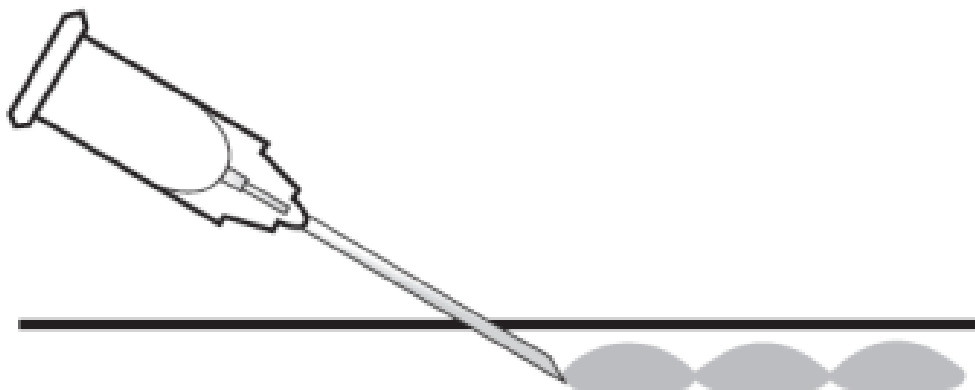
outras, assim como há muito pouco conhecimento sobre todas as propriedades químicas de muitos preenchantos de AH disponíveis globalmente (MURRAY et al., 2021a). No uso de hialuronidase foi relatado como uma causa potencial de respostas alérgicas em algumas literaturas anestésicas e oftálmicas. No entanto, existem poucos relatos de reações alérgicas à hialuronidase na medicina cosmética (WU; LIU et al., 2017). Mesmo com aparente segurança do uso da hialuronidase, é necessário fazer um teste cutâneo para alergia, pois há risco de reação anafilática (hipersensibilidade tipo I) com o uso da hialuronidase (MURRAY et al., 2021b).

#### 4.5 Técnicas de preenchimento

O uso de AH pode corrigir assimetrias faciais congênitas ou adquiridas, sulcos, rugas e dobras, assim devolvendo e/ou também criando no paciente proporções adequadas e harmoniosas entre as estruturas orofaciais. Sua utilização em planos corretos, técnica e quantidades adequadas é capaz de criar um jogo harmonioso de luz e sombra, favorecendo a escultura dos contornos e volumes para cada caso. O profissional injetor deve ser extremamente cuidadoso. Existem atualmente várias técnicas e métodos de preenchimento, que dependem da experiência e preferência do injetor e das características de cada paciente. Abaixo estão listadas algumas técnicas de Bass, 2015; Galderma Laboratories, 2018; e Akinbiyi, e colaboradores, 2020:

1. Punções em série (*serial puncture*) (Figura 10): (recomendada apenas para agulha) envolve injeções múltiplas e espaçadas ao longo de rugas ou dobras. Embora a punção seriada permita a colocação precisa do preenchedor, ela produz múltiplas perfurações que podem ser indesejáveis para alguns pacientes.

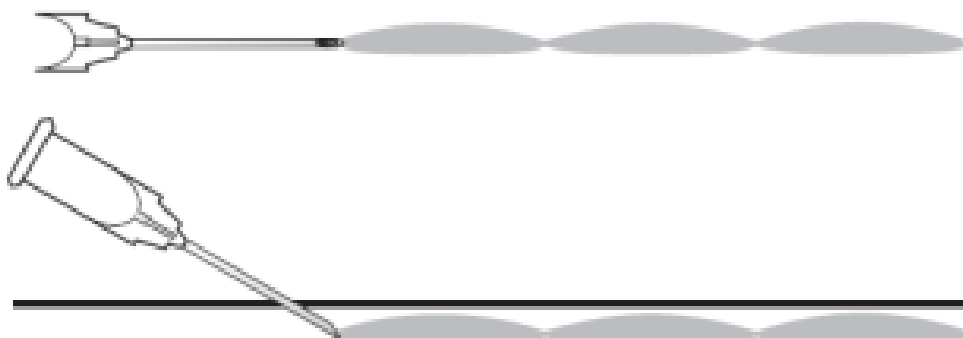
Figura 10. Punção em série



Fonte: Galderma Laboratories, 2018.

2. Em fio linear (*linear threading*) (Figura 11): é um preenchimento realizado inserindo totalmente a agulha ou a cânula, no meio da ruga ou dobra e injetando o enchimento ao longo do trilho como um “fio”. Embora essa colocação de preenchimento seja mais comumente praticada após a inserção completa da agulha/cânula e retirada, também pode ser realizada enquanto a agulha/cânula avança (técnica “empurrar para a frente”). A agulha/cânula é inserida na profundidade apropriada e depositada por retroinjeção.

Figura 11. Em fio linear

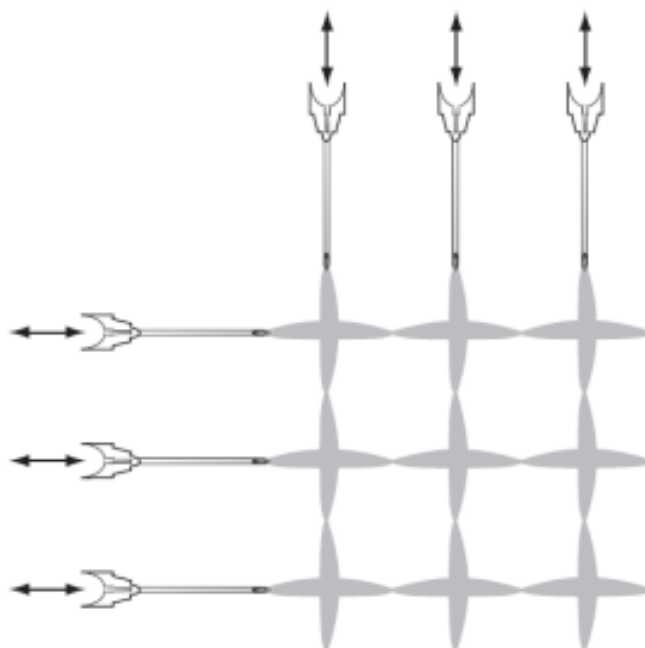


Fonte: Galderma Laboratories, 2018.



3. Em hachura (*cross-hatching*) (Figura 12): consiste em uma série de fios lineares paralelos injetados em intervalos de cinco a dez milímetros seguidos por uma nova série de fios injetados perpendicularmente ao primeiro conjunto, formando assim uma grade. Esta técnica é particularmente útil no contorno facial quando a cobertura da região de tratamento precisa ser maximizada.

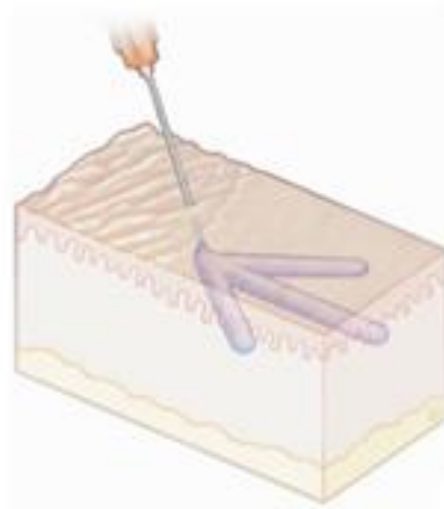
Figura 12. Hachura



Fonte: Galderma Laboratories, 2018.

4. Em leque (*fanning*) (Figura 13): a deposição radial do material de enchimento é obtida redirecionando a agulha em vários ângulos a partir de um único ponto de entrada.

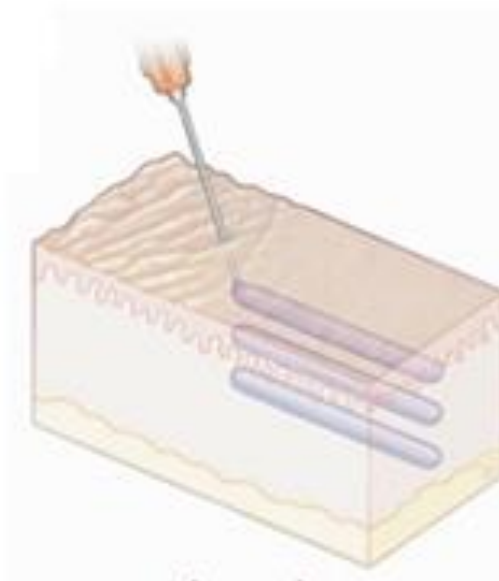
Figura 13. Em leque



Fonte: Akinbiyi, et al., 2020.

5. Em camadas (*layering*) (Figura 14), também conhecida como técnica de estratificação, ou empilhamento, envolve a injeção de enchimento em várias profundidades para aumentar o volume de forma incremental.

Figura 14. Em camadas



Fonte: Akinbiyi, et al., 2020.

6. Em depósito (*depot injection*) (Figura 15), também chamada de bolus. Nesta técnica a agulha/cânula avança profundamente ao nível dos depósitos de gordura ou periósteo, e um bolus de 0,1 - 0,2 cm<sup>3</sup> de enchimento é depositado.

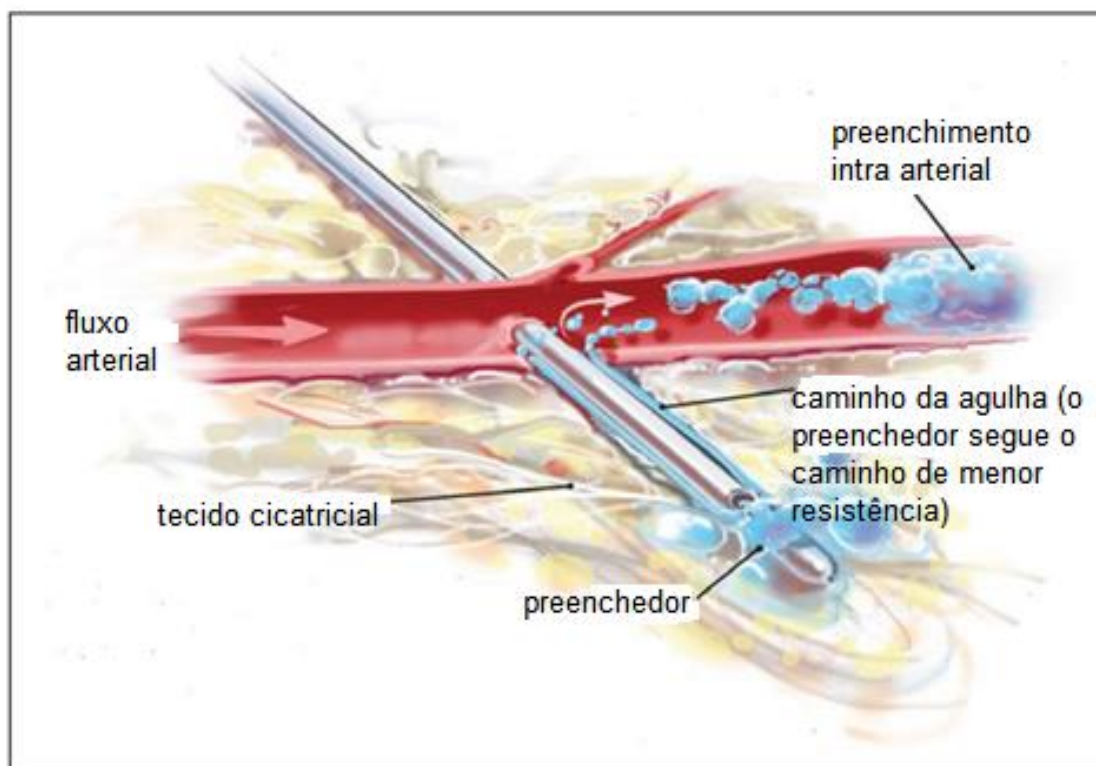
Figura 15. Em depósito



Fonte: Akinbiyi, et al., 2020.

7. Técnica pré-túnel, onde uma agulha ou cânula é passada pelos tecidos, e o preenchedor é injetado lentamente após a retirada, como mostrado na Figura 16. Se os tecidos estiverem cicatrizados, a trilha da agulha atua como um conduto para o fluxo de enchimento, e a penetração de um vaso pode causar embolia intravascular, mesmo que a ponta da cânula ou agulha esteja muito além do lúmen do vaso (sendo mais provável de ocorrer quando há tecido cicatricial presente nos tecidos moles), a penetração de tecidos cicatriciais com uma agulha ou cânula cria um caminho para o fluxo de enchimento. Essa técnica diminui riscos de oclusão vascular pois à medida que uma agulha ou cânula é inserida nos tecidos, isso pode criar um caminho artificial para o fluxo de enchimento (DeLORENZI, 2017).

Figura 16. Desenho esquemático da técnica de pré-túnel



Fonte: De Lorenzi, 2017.

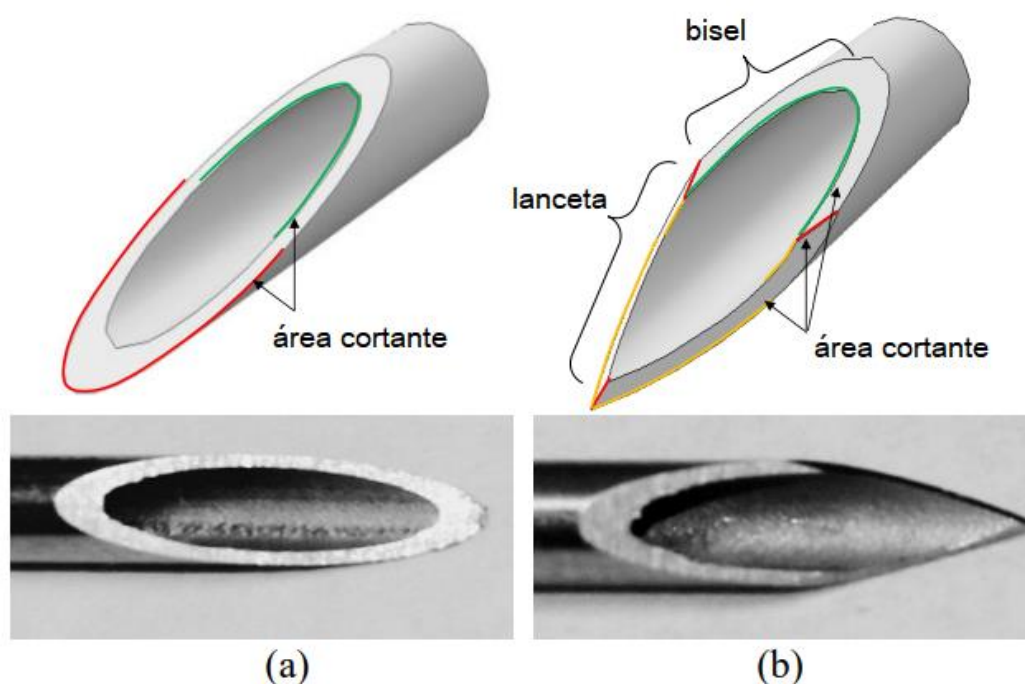
Nota: Nessa técnica uma agulha ou cânula é passada pelos tecidos, e o preenchedor é injetado lentamente após a retirada.

No caso do volume de preenchimento, os pesquisadores Khan e colaboradores (2016) concluíram que a quantidade aplicada em cada região da face deve ter um volume de máximo, que não deve ser excedido, por segurança. Como na região glabellar, que recomenda-se por sessão de tratamento, não exceder 0,085 mL, pois o volume médio da artéria supratrociliar da glabella ao ápice orbitário é de 0,085 mL próxima á artéria, podendo causar algum dano á artéria, que levaria a possíveis reações complicadas e não desejáveis de oclusão vascular. Mais recentemente, e para melhor controle e máxima segurança, não recomenda-se exceder mais que 0,05 – 0,2 mL de preenchimento injetados por passagem, de forma lenta, independentemente da técnica (KHAN et al., 2016; SCHEUER et al., 2017; MCKEE et al., 2019).

No entanto, apesar de serem denominados minimamente invasivos, tais preenchedores ainda precisam de injeção dérmica, geralmente por meio de uma cânula roma ou agulha afiada, normalmente de tamanho calibrado (VAN LOGHEM, 2018). Para evitar lesões nas estruturas neurovasculares, o conhecimento

anatômico é obrigatório, podendo esse conhecimento ser ampliado pelo correto uso de cânulas e agulhas, principalmente de pequeno calibre (CARRUTHERS et al., 2014). As agulhas (Figura 17), mais comumente utilizadas, são menores e mais afiadas que as cânulas, podendo ser utilizadas para transectar conexões profundas e rígidas, melhorando os resultados estéticos por meio de maior precisão, o desafio é que possuem mais risco de hematomas, maior tempo de inatividade pós-procedimento e possível perfuração da vasculatura (PAVICIC et al., 2017). Devido a isso, o uso da cânula (Figura 18) para preenchimento facial tem tido um aumento, uma vez que as cânulas não são tão traumáticas na pele (Figura 19), causando menos dor e hematomas e consideradas mais seguras, principalmente, na área infraorbitária, por ser bastante vascularizada (VAN LOGHEM et al., 2016). É considerado interessante a combinação de ambas, agulha e cânula, no caso do preenchimento do canal lacrimal, resultando em um contorno suave na junção da pálpebra, sem déficit de volume na região do canal lacrimal (SHARAD, 2020).

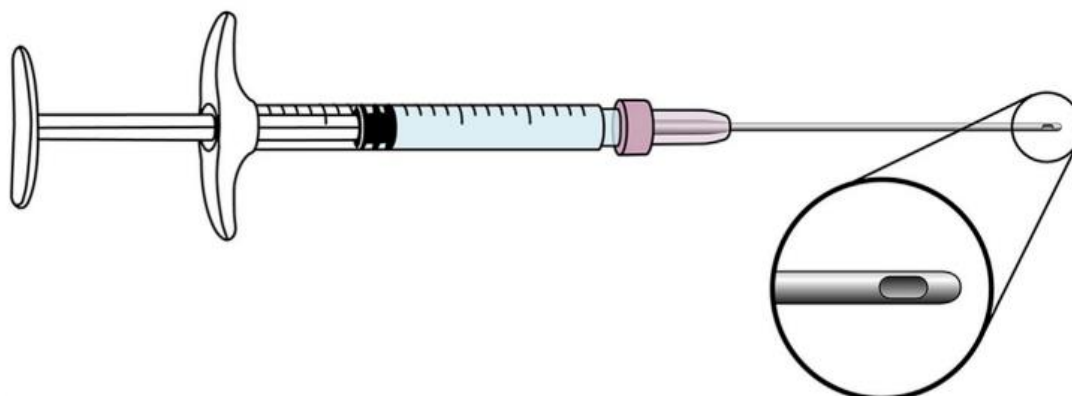
Figura 17. Agulha



Fonte: Tai, et al., 2013.

Nota: Dois tipos de agulhas - (a) bisele de polarização e (b) agulha de ponta de lanceta.

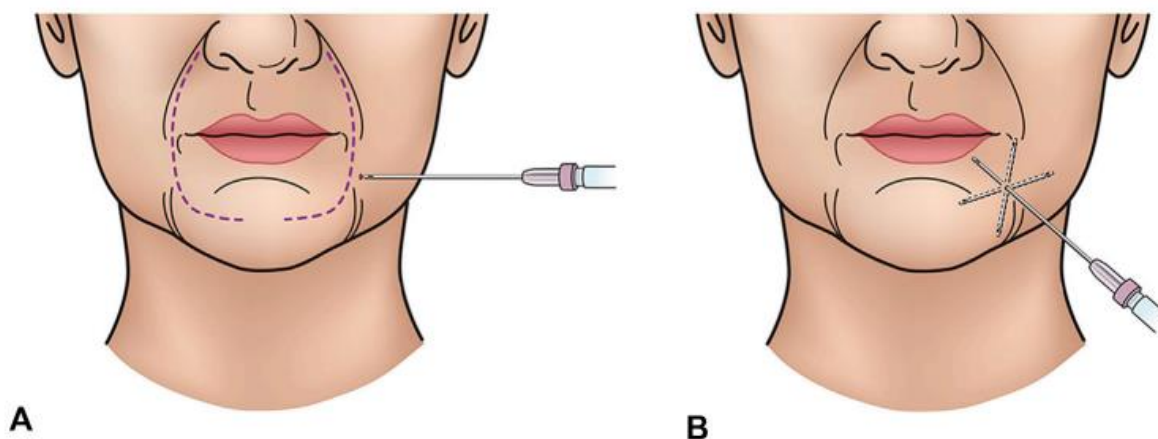
Figura 18. Cânula



Fonte: Adaptado de Alam; Tung, 2018.

Nota: Para evitar hematomas e minimizar o risco de disseminação intravascular, cânulas de ponta romba com portas de ejeção laterais podem ser conectadas a seringas de enchimento em vez de agulhas.

Figura 19. Utilização da cânula



Fonte: Adaptado de Alam; Tung, 2018.

Nota: A) As cânulas auxiliam o injetor a evitar traumas e hematomas. Com menos passagens com uma agulha ou cânula podem reduzir a lesão microvascular, de maneira semelhante. Para inserir uma cânula de calibre 27 na linha da marionete (dobra nasolabial), uma agulha de calibre 25 é usada para perfurar a pele e a cânula é inserida por esse orifício minúsculo. B) Um único local de entrada da cânula pode ser suficiente para tratar toda uma área anatômica unilateral. A cânula é retirada e reinserida em diferentes direções para realizar o preenchimento.

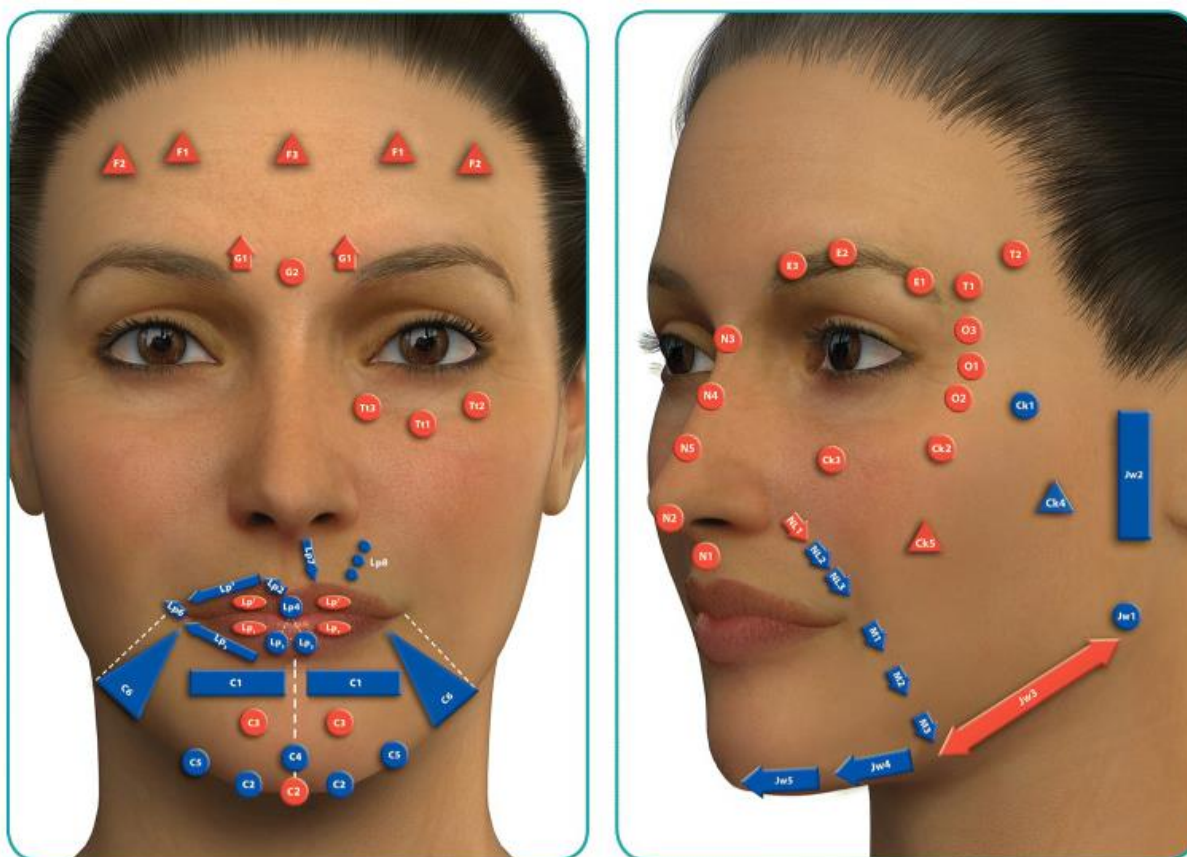
Dentre os métodos para preenchimento facial, existe o *MD Codes*. MD de códigos médicos, método bastante difundido atualmente. Desenvolvida pelo cirurgião plástico brasileiro Maurício de Maio. Este método de preenchimento para harmonização facial codifica os pontos de sustentação da face, que auxiliam na potencialização dos resultados com preenchimento para a redução da perda de volume e melhora do contorno facial. Como cada rosto tem um formato distinto,

flacidez em pontos diferentes, perda de volume de gordura em áreas específicas e menor ou maior estrutura óssea, o tratamento previne com mais eficácia o envelhecimento, e é individualizado para cada caso (De MAIO, 2020).

Os Códigos MD representam subunidades anatômicas específicas para injeção de preenchedores de AH. Cada Código MD inclui informações sobre a profundidade alvo de injeção, a técnica de aplicação adequada (alíquota, bolus, entre outros), a ferramenta de aplicação adequada para cada caso (agulha ou cânula) e o volume mínimo de produto recomendado para obter resultados visíveis e reproduzíveis (sendo gerado um número que será utilizado como referência para o tratamento) (De MAIO, 2020).

Nos códigos MD, existem códigos vermelhos mostrados na Figura 20, onde exhibe locais de diferentes níveis de cautela ao usar agulhas e cânulas. Os códigos de alerta nunca devem ser usados para orientar a injeção por profissionais iniciantes. O tratamento de áreas de alerta só deve ser realizado por especialistas altamente treinados com ampla experiência em injeção, conhecimento profundo da anatomia e fisiologia de cada área e capacidade de gerenciar complicações graves, caso ocorram (De MAIO, 2020).

Figura 20. Códigos MD



Fonte: De Maio, 2020.

Nota: MD Codes: correlatos anatômicos em relação à anatomia topográfica. Os códigos vermelhos indicam áreas de alerta.

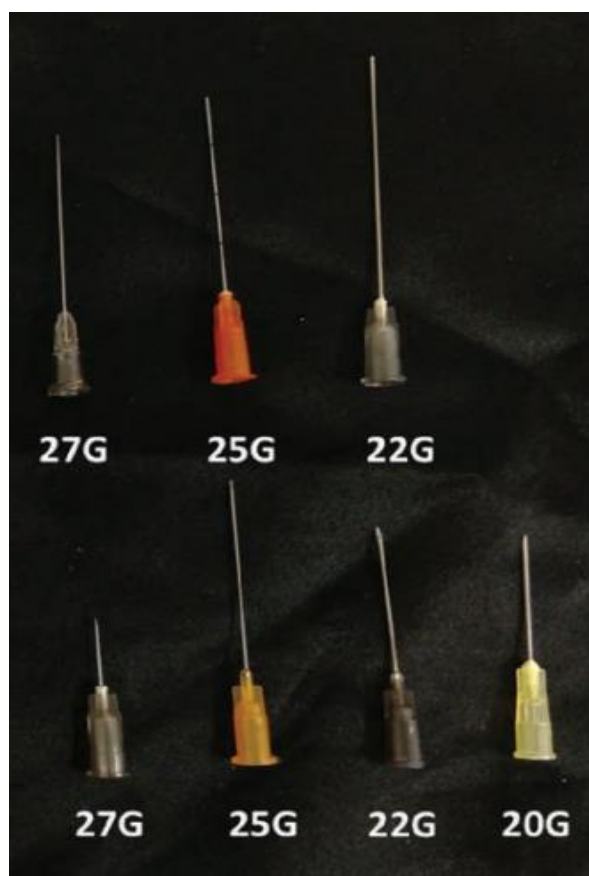
Os códigos MD apropriados para cada paciente são selecionados usando algoritmos focados em diminuir os atributos faciais desfavoráveis (olhar flácido, cansado, triste) e melhorar os atributos positivos (rosto mais jovem, mais contornado). Este códigos fornecem uma linguagem simbólica universal para reduzir a variabilidade na técnica de injeção, indo além do tratamento de linhas e dobras e se concentrando na redução de atributos faciais desfavoráveis. Um conjunto de Códigos MD que prescrevem o tratamento de uma deficiência facial específica é agrupado para formar uma equação. Por exemplo, a equação para tratar a área lacrimal (olheira), é  $Tt1 + Tt2 + Tt3$ , onde cada código denota a unidade facial (Tt) e a subunidade (1, 2 ou 3) (De MAIO, 2020).

Existe uma força necessária para realizar a injeção de preenchimento, sendo que diminuindo o tamanho das agulhas e cânulas, a força necessária para penetrar na vasculatura arterial facial diminui significativamente. As cânulas (calibres 22 e



25), como mostra a Figura 21, exigem forças maiores para penetração intra-arterial em relação com agulhas de tamanho correspondente. Se a segurança for definida como a capacidade diminuída de penetrar na vasculatura arterial facial, sendo as cânulas consideradas mais seguras do que as agulhas de tamanho correspondente. Porém, há estudos que comparam as forças necessárias para a penetração na vasculatura arterial facial entre uma agulha de calibre 27 e uma cânula de calibre 27, não existindo uma diferença significativa (PAVICIC et al., 2019). Em relação a precisão de injeção de preenchimento, segundo Pavic e colaboradores, 2017; definida como o material de preenchimento que permanece no plano de implantação pretendido, o uso de cânulas possui mais precisão em comparação com agulhas quando se quer um plano mais profundo. As aplicações com agulhas resultam na distribuição do preenchimento em camadas mais superficiais da pele, o que não é observado para as cânulas (PAVICIC et al., 2017).

Figura 21. Agulhas e cânulas



Fonte: Pavicic, et al., 2019.

Nota: Na parte superior tem-se as cânulas de calibre calibre 27 (38 mm), calibre 25 (38 mm) e 22 (50 mm). E agulhas de calibre 27 (37 mm), calibre 25 (40 mm), calibre 22 (36 mm) e calibre 20 (30 mm).

#### 4.6 Profissionais injetores

Os profissionais habilitados para realizar preenchimento dérmico na face, no Brasil, são regulados pela legislação vigente. Considerando que o Conselho Federal de Medicina não reconhece a "Medicina Estética" como especialidade médica (Superior Tribunal de Justiça, Recurso Especial nº 1.038.260, publicado no DJE de 10/02/2010), e considerando o artigo 25 do Decreto Federal nº 20.931/32, que dispõe que os procedimentos invasivos não cirúrgicos podem ser de competência dos profissionais da área da saúde, em geral. Assim sendo, os profissionais habilitados que podem fazer uso preenchimento de AH são os profissionais da área de saúde, devidamente certificados e de acordo com a legislação local (BRASIL, 2015), destacando aqui:

a) Farmacêutico: Resolução nº - 645, de 27 de julho de 2017 – (Atualizando as Resolução nº 616, de 25 de novembro de 2015, sobre preenchedores dérmicos absorvíveis - Ementa: Dá nova redação aos artigos 2º e 3º e inclui os anexos VII e VIII da Resolução/CFF nº 616/15, e da Resolução nº 573 de 22 de maio de 2013, que reconhece a saúde estética como área de atuação do farmacêutico) (BRASIL, 2015; BRASIL, 2017). O Conselho Federal de Farmácia (CFF), conforme as suas atribuições previstas na Lei Federal nº 3.820/60 resolve: o farmacêutico é capacitado para exercer a saúde estética, desde que preencha um dos seguintes requisitos: ser egresso de programa de pós-graduação *lato sensu* reconhecido pelo Ministério da Educação, na área de saúde estética; ser egresso de curso livre de formação profissional em saúde estética reconhecido pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF), de acordo com os referenciais mínimos definidos em nota técnica específica, disponível no sítio eletrônico do CFF ([www.cff.org.br](http://www.cff.org.br)). Em função da habilitação, o profissional farmacêutico é o responsável técnico para compra e utilização das substâncias e equipamentos necessários para os procedimentos estéticos em consonância com a sua capacitação profissional (BRASIL, 2017).

b) Cirurgião dentista: Resolução nº 176, de 6 de setembro de 2016 – Ementa: Revoga as Resoluções CFO-112/2011, 145/2014 e 146/2014, referentes à utilização de preenchedores faciais, e aprova outra em substituição (BRASIL, 2016). Considerando que as aplicações de preenchedores faciais não são considerados procedimentos cirúrgicos; considerando o parecer exarado pela Comissão Especial,

designada para elaborar estudo sobre a modificação da atual resolução sobre preenchedores faciais na Odontologia, nomeada pela Portaria CFO-SEC-49/2016. Autorizando a utilização dos preenchedores faciais pelo cirurgião dentista, para fins terapêuticos funcionais e/ou estéticos, desde que não extrapole sua área anatômica de atuação (BRASIL, 2016).

c) Médicos (dermatologista, cirurgião plástico): Lei Federal nº 12.842, de 10/07/2013 - DOU 11/07/2013. Cabe ao médico a indicação da execução e execução de procedimentos invasivos, sejam diagnósticos, terapêuticos ou estéticos, incluindo os acessos vasculares profundos, as biópsias e as endoscopias, além disso, o médico é o profissional preparado para enfrentar possíveis complicações decorrentes dessa aplicação, sabendo tratá-las da forma correta. Vale ainda ressaltar que os locais de realização de procedimentos invasivos precisam contar com infraestrutura necessária para sua execução, atendendo aos requisitos mínimos estabelecidos pela Resolução CFM nº 2.073/2014 (BRASIL, 2013).

d) Biomédico: Ato Resolução nº 241, de 29 de maio de 2014 - Ementa: Dispõe sobre atos do profissional biomédico com habilitação em biomedicina estética e regulamenta a prescrição por este profissional para fins estéticos (Brasil, 2014). O profissional biomédico para habilitar-se legalmente em biomedicina estética e poder realizar a administração e prescrição de substâncias para fins estéticos, que são adquiridas somente mediante prescrição, deverá comprovar a conclusão de curso de pós-graduação em biomedicina estética que contemple disciplinas ou conteúdos de semiologia e farmacologia e demais recursos terapêuticos e farmacológicos utilizados na biomedicina estética ou comprovar estágio supervisionado em biomedicina estética com no mínimo 500 horas/aula durante a graduação ou título de especialista em biomedicina estética de acordo com normas vigentes da Associação Brasileira de Biomedicina (ABBM) ou por meio de residência biomédica de acordo com normas e Resoluções nºs 169 e 174, do Conselho Federal de Biomedicina (BRASIL, 2014). O biomédico que possuir habilitação em Biomedicina Estética poderá realizar a prescrição de substâncias e outros produtos para fins estéticos incluindo preenchimentos dérmicos, subcutâneos e supraperiosteal (excetuando-se o Polimetilmetacrilato/PMMA), seguindo as normatizações da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (BRASIL, 2014).

e) Enfermeiro: A Resolução COFEN nº 626/2020, do Conselho Federal de Enfermagem, altera a Resolução nº 529, de 9 de novembro de 2016, que trata da

atuação do Enfermeiro na área da Estética, e dá outras providências. O Enfermeiro deverá ter pós-graduação *lato sensu* em estética, de acordo com a legislação estabelecida pelo MEC, e que no mínimo tenha 100 horas de aulas práticas. O Enfermeiro habilitado poderá realizar os procedimentos na área da estética e realizar as demais atividades de Enfermagem estética, como os procedimentos injetáveis, assim como o preenchimento com AH, que foram autorizados pelo COFEN (Conselho Regional de Enfermagem) e também não infringem o ato médico pela resolução nº 12.842, de 10 de julho de 2013 (BRASIL; COFEN, 2020).

f) Biólogo: Conforme a Resolução CFBio nº 582/2020, do Conselho Federal de Biologia, para o biólogo possuir habilitação e atuação na área de Saúde Estética, é requisito mínimo possuir conhecimento em biologia celular, histologia humana, anatomia humana, química, bioquímica, biofísica, fisiologia humana, microbiologia, imunologia, parasitologia, farmacologia, biotecnologia, patologia geral, saúde estética, intercorrências dos procedimentos da saúde estética e primeiros socorros, além de estágio curricular supervisionado de 360 horas na graduação ou pós-graduação *Lato sensu*, conforme dispõe o art. 6º da Resolução CFBio nº 582/2020 (BRASIL; CFBio, 2020).

g) Esteticista e cosmetólogo: A Lei nº 13.643/2018 regulamenta o exercício da profissão de esteticista e cosmetólogo. Com graduação de nível superior com concentração em Estética e Cosmética, ou equivalente, oferecido por instituição regular de ensino no Brasil, devidamente reconhecida pelo MEC, ou oferecido por escola estrangeira, com diploma revalidado no Brasil, por instituição de ensino devidamente reconhecida pelo MEC (BRASIL, 2018).

Logo, enfermeiros, biomédicos, farmacêuticos, biólogos estetas e profissionais em estética e cosmética podem aplicar injetáveis, tais como preenchedores dérmicos, pois o artigo 4º, parágrafo 4º, da Lei do Ato Médico, Lei nº 12.842/13, não o proíbem de realizarem este tipo de procedimento.

#### 4.7 Efeitos adversos/reações

A classificação das complicações do preenchimento pode ser dividida de acordo com a natureza (complicações isquêmicas e não isquêmicas), gravidade (leve, moderada ou grave) ou momento do início. De acordo com o tempo de início, as complicações do preenchimento podem ser classificadas como de início imediato (até 24h após o procedimento), início precoce (24h a 4 semanas), e início tardio (mais de 4 semanas) (URDIALES-GALVEZ et al., 2018).

As reações não isquêmicas de início imediato e precoce apresentam dor, equimose, eritema, edema, hipersensitividade tipo I e efeito Tyndall. E as reações de início tardio estão hipersensitividade tipo IV, granuloma, abscesso, herpes, biofilme, nódulo (SIGH; NOOREYEZDAN, 2020). As complicações não isquêmicas incluem um amplo espectro de efeitos adversos de reações no local da injeção, como eritema, edema, prurido, hematomas e endurecimento que são muito comuns nas primeiras 72 horas após o preenchimento. Outro grupo de complicações não isquêmicas consiste em eritema persistente, prurido, despigmentação, endurecimento, reação de corpo estranho granulomatosa, irregularidades de contorno, descoloração azulada, efeito Tyndall, reações inflamatórias e infecção e formação de biofilme (URDIALES-GALVEZ et al., 2018). Existem duas vias possíveis para a infecção: contaminação bacteriana no local da injeção e infecção bacteriana e resposta inflamatória ao preenchimento dérmico. A infecção pode ser de início imediato e precoce (VANAMAN et al., 2016).

As complicações também podem ser classificadas como isquêmicas, de início imediato e precoce (comprometimento vascular, oclusão arterial retiniana) e de início tardio (hematomas, angioedema, edema não mediado por anticorpos (retardado), descoloração da pele, hiperpigmentação, nódulos, nódulos inflamatórios, granulose de corpo estranho, necrose tecidual) (URDIALES-GALVEZ et al., 2018). Os sinais de reações isquêmicas incluem branqueamento ou descoloração na injeção, dor, manchas, formação de bolhas, descoloração azulada e, posteriormente, necrose do tecido. Nem todos esses sinais podem estar presentes. O branqueamento ou a descoloração e a dor podem ser transitórios e despercebidos se os anestésicos forem administrados concomitantemente. Manchas na área de uma distribuição vascular maior do que a área injetada é um indício de

que está ocorrendo isquemia vascular. A aparência manchada pode então se transformar em descoloração azulada (HONG et al., 2017). A complicação precoce mais grave e temida associada ao uso de preenchedores dérmicos é a oclusão arterial ou venosa, que leva à isquemia, com posterior necrose da pele e/ou perda da visão. A necrose pode ser atribuída a um de dois fatores, ou uma interrupção do suprimento vascular devido à compressão ou obstrução fraca dos vasos por injeção direta do material no próprio vaso (BRAVO et al., 2015).

Os biomateriais usados como preenchedores dérmicos podem desenvolver uma ampla variedade de reações adversas, como inflamação, trombose, fibrose e necrose. Embora os preenchedores de AH sejam descritos como não tóxicos e não imunogênicos, diversos autores relataram hipersensibilidade e reações granulomatosas de corpo estranho após o seu uso (GHISLANZONI et al., 2006; ALIJOTAS-REIG et al., 2013a; CURI et al., 2015).

Os efeitos colaterais raros para a injeção de AH, incluem infecção, necrose do tecido, corpo estranho granulomatoso e ativação do vírus da herpes labial (WALKER et al., 2020). A reação granulomatosa de corpo estranho tem sido uma reação raramente documentada à injeção de AH, sendo que esta pode ser causada por uma reação a impurezas bacterianas remanescentes do processo de produção. Na histologia, as células gigantes multinucleadas podem ser visíveis no local da injeção onde está ocorrendo a reação granulomatosa de corpo estranho (JEONG, K. et al., 2018).

As contraindicações para o uso de preenchimento de AH incluem hipersensibilidade ao AH ou a qualquer um dos componentes da formulação, história de reação alérgica grave ou anafilaxia ao AH, reação de hipersensibilidade a proteínas de bactérias gram-positivas (para produtos derivados de origem bacteriana), reação de hipersensibilidade à lidocaína (para produtos que contém lidocaína), problemas de sangramento e injeção em locais diferentes dos locais recomendados pela rotulagem (SUH et al., 2017; ANIDO et al., 2020). O AH obtido de animais não é recomendado para os indivíduos que são alérgicos a produtos avícolas, incluindo frango, ovos, aves ou produtos de aves ou de penas (WALKER et al., 2020).

#### 4.7.1 Efeito Tyndall

Uma leve descoloração azul-acinzentada no local da injeção do preenchedor geralmente é um sinal de que um produto à base de AH foi colocado muito superficialmente. Este fenômeno é denominado efeito Tyndall, definido como a dispersão da luz quando encontra um meio turvo. Evita-se o efeito Tyndall injetando produtos de preenchimento na profundidade adequada dentro do tecido, pois a injeção muito perto da superfície da pele produz uma descoloração “azulada”. Dependendo do AH específico usado, ele deve ser injetado por via subdérmica, subcutânea ou supraperiosteal (VANAMAN et al., 2016). O efeito Tyndall se assemelha com uma contusão leve, mas profunda, não mudando ao longo do tempo até que o material seja removido, podendo ser prontamente tratada com hialuronidase (HIRSCH et al. 2006; DeLORENZI, 2013; VANAMAN et al., 2016).

O efeito Tyndall é uma complicação relativamente comum, particularmente propensa a se formar na área periocular, especialmente no canal lacrimal. Rootman et al. (2014) postularam que a coloração azulada resulta do deslocamento das veias, que se tornam visíveis através da fina pele periocular. Podendo ser observada precocemente (semanas) ou tardiamente (meses ou anos) após injeções de AH (ROOTMAN et al., 2014).

#### 4.7.2 Síndrome de Nicolau

Em 1925 foi descrita pela primeira vez a dermatite livedoide de Nicolau, após injeção intra-arterial com produtos oleosos, posteriormente sendo também relatadas com diversos produtos injetados. A síndrome de Nicolau (também conhecida como dermatite livedoide) é definida como necrose cutânea asséptica local, e às vezes muscular, observada no local da injeção de uma preparação intramuscular em geral (PARK et al., 2010; GARCÍA-VILANOVA-COMAS et al., 2010).

Sendo uma reação adversa localizada de acometimento vascular rara, mas grave, a síndrome de Nicolau se caracteriza por dor ao redor da injeção logo após a sua administração, padrão livedoide (embranquecimento imediato nem sempre evidente), edema, eritema e pelo aparecimento de crostas e necrose da pele alguns

dias depois, também podendo ocorrer na gordura subcutânea ou no tecido muscular. A localização para locais de injeção recentes e a ausência de doença sistêmica e intervenção cardiovascular fazem da necrose o diagnóstico mais provável. Os achados histológicos incluem trombose de vasos na derme reticular como evento primário ou secundário. O tratamento de suporte consiste no uso de antibióticos, corticóides, antiinflamatórios e sintomático os analgésicos (LUTON et al., 2006; PARK et al., 2010; GARCÍA-VILANOVA-COMAS et al., 2010).

#### 4.7.3 Herpes

As injeções de preenchimento dérmico podem levar à reativação de infecções pelo vírus da herpes (SIGNORINI et al., 2016; URDIALES-GALVEZ et al., 2018). Os pacientes, quando forem realizar procedimentos como o preenchimento, não devem ser tratados se estiverem sofrendo de infecção ativa (herpética ou outra), pois podem levar à reativação e se foram submetidos recentemente ou estão planejando se submeter a outros procedimentos como limpeza dentária, geralmente dentro de uma semana (URDIALES-GALVEZ et al., 2018).

A maioria das recorrências herpéticas ocorre na área perioral, mucosa nasal e mucosa do palato duro. Quando uma reação vesicular ocorre fora das áreas de infecção recorrente pelo vírus do herpes simples, o comprometimento vascular deve ser seriamente considerado. Pacientes com histórico de herpes labial grave devem receber prescrição de medicação anti-herpética de forma profilática antes do tratamento quando forem planejadas injeções em áreas vulneráveis. Nesses pacientes, recomenda-se utilizar o valaciclovir 1g ou 2g 1 dia antes e 3 dias após a injeção do preenchedor. Em pacientes com lesões de herpes ativas, as injeções devem ser adiadas até sua resolução completa (FUNT; PAVICIC, 2015; FITZGERALD et al., 2016; SIGNORINI et al., 2016; URDIALES-GALVEZ et al., 2018).



#### 4.7.4 Nódulos

Os nódulos de preenchimentos são um dos eventos adversos mais comuns após procedimentos de preenchimento dérmico, mas sua incidência pode ser reduzida tomando cuidado para evitar a colocação do preenchimento muito superficialmente, selecionando o produto a ser injetado mais adequado para o local do tecido, e massageando o local após a injeção garantindo uma distribuição mais uniforme e suave (FUNT; PAVICIC, 2015).

Nódulos e inchaços podem ocorrer imediatamente após a injeção, podendo ter início intermediário, ocorrendo de 2 semanas a 1 ano, ou podendo ser adiada, às vezes por muitos anos. Os nódulos são frequentemente multifatoriais. No caso de injeções de preenchimento, o nódulo ocorre quando muito material se acumula em uma área como resultado de técnica inadequada (supercorreção, colocação muito superficial de um preenchedor ou uso de um preenchedor para uma indicação incorreta), este material pode ficar visível em áreas onde a pele é mais fina. Os nódulos podem ser classificados como inflamatórios ou não inflamatórios, podendo ser não inflamatórios e não dolorosos ou inflamatórios e dolorosos. Os nódulos inflamatórios, são também chamados de granulomas. Sendo que um nódulo não inflamatório pode resultar em uma massa palpável e visível (FUNT; PAVICIC, 2015).

Nódulos palpáveis, mas não visíveis, são comuns e normalmente desaparecem de 2 a 6 semanas após a colocação. Eles também podem ser massageados para redistribuir o produto. Se os nódulos forem esteticamente aparentes ou dolorosos, o tratamento recomendado inclui a injeção intralesional de esteroides (VANAMAN, 2016). Os que não se resolvem podem responder aos corticosteroides. As opções de tratamento adicionais são injeções de 5-fluorouracil (5-FU) e triancinolona. Sendo que a incisão e a drenagem também são recomendadas para expelir o máximo possível da substância encontrada no nódulo. A excisão cirúrgica do material é utilizada apenas como último recurso (NARINS et al., 2009; PAVICIC; FUNT, 2013).

Os nódulos aparecem precocemente após o procedimento e devem ser diferenciados dos granulomas de corpo estranho, ou biofilmes, que são resultado de uma reação inflamatória ao redor do produto ou local da infecção e ocorrem mais tarde (SCLAFANI; FAGIEN, 2009). Os nódulos crônicos e intratáveis que persistem

por meses apesar da ruptura e que se tornam cada vez mais fibróticos são provavelmente granulomas de corpo estranho e requerem excisão (FUNT; PAVICIC, 2015). Se houver flutuação, ou seja movimentação dos nódulos, deve ser aspirado e enviado para cultura, as quais devem ser acompanhadas por até 21 dias, pois microrganismos atípicos podem estar presentes, devido a uma infecção ou também ativação de um biofilme (NARINS et al., 2009; PAVICIC; FUNT, 2013; KING et al., 2016), que podem causar uma infecção local, uma infecção sistêmica ou uma resposta granulomatosa ou inflamatória (NARINS et al., 2009; CHRISTENSEN, 2009; FUNT; PAVICIC, 2015).

Os biofilmes são comunidades de microrganismos aderidos a superfícies biológicas e abióticas. Pode estar envolvido na patogênese de doenças crônicas, principalmente infecções associadas ao uso de preenchimento (AKANDA et al., 2018; MORRIS et al., 2019). As células bacterianas são incorporadas em uma matriz autoproduzida de substâncias poliméricas extracelulares (polissacarídeos, proteínas, lipídios e ácidos nucleicos). Essas estruturas são caracterizadas por baixa suscetibilidade a antibióticos. Além disso, o biofilme é caracterizado por menor atividade metabólica, crescimento mais lento e maior oportunidade de troca de genes de resistência a antibióticos (AKANDA et al., 2018). Podendo ser reativada por punções de injeções repetidas. Os biofilmes são capazes de resistir à dessecação, forças de cisalhamento e radiação UV. Isso pode explicar por que algumas infecções crônicas são difíceis de gerenciar de forma eficaz (RAMAGE et al., 2010, DeLORENZI, 2013).

Para evitar qualquer tipo de contaminação bacteriana, é essencial remover a maquiagem antes das injeções, remover cabelos e joias próximas às áreas de tratamento e limpar bem a pele com uma solução antimicrobiana. As técnicas adequadas devem ser usadas para evitar a contaminação dos locais de injeção ou contaminantes de preenchimento. Além disso, as injeções devem ser adiadas se houver quaisquer sinais de infecção ou inflamação nas proximidades da área de tratamento, incluindo infecções de ouvido, nariz, garganta, dentes. Também deve-se evitar procedimentos de preenchimento quando houve procedimento odontológico, procedimentos cosméticos e vacinação recentes (De BOULLE; HEYDENRYCH, 2015).

O protocolo de tratamento de biofilmes, consiste primeiramente na drenagem e remoção de tecidos necrobióticos, depois a remoção completa do corpo

estranho no qual o biofilme se formou e então, antibioticoterapia empírica na forma de terapia combinada por um período prolongado (HØIBY et al., 2015). Recomenda-se uma tentativa de antibióticos como uma quinolona e um macrolídeo (por exemplo, ciprofloxacina 500 mg duas vezes ao dia e claritromicina 500 mg duas vezes ao dia) por 2 semanas. A hialuronidase nunca deve ser injetada com uma infecção ativa devido ao risco de disseminação de material infeccioso no tecido adjacente, porém não havendo melhora ao uso do antibiótico, a hialuronidase pode ser injetada. Se a hialuronidase foi ineficaz, a triancinolona intralesional pode ser administrada. A dose inicial recomendada é de 0,1 mL com concentração de 10 mg/mL. Mas a duração do tratamento com antibióticos depende do grau de infecção (NARINS et al., 2009; PAVICIC; FUNT, 2013; KING et al., 2016). O uso de antibioticoterapia combinada contra o tipo de bactéria que forma o biofilme é muito importante, por isso a importância da cultura de identificação bacteriana. Como resultado dessa abordagem, o desenvolvimento de resistência a antibióticos pode ser evitado e todo o espectro de bactérias que podem ser agentes etiológicos pode ser contabilizado. A menos que toda a infecção seja erradicada, a microbiota do biofilme podem sobreviver e causar uma recaída após o término do tratamento com antibióticos (HØIBY et al., 2015).

#### 4.7.5 Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade aos preenchedores dérmicos podem ser classificadas como agudas ou tardias, dependendo do tempo de início. As reações de hipersensibilidade aguda, também conhecidas como reações de hipersensibilidade do tipo I, ocorrem minutos ou horas após as injeções, devido a uma resposta imune mediada por IgE ao preenchimento dérmico. Eles podem se manifestar como angioedema ou reações anafiláticas que ocorrem após exposição inicial ou repetida. Já as reações de hipersensibilidade tardia são caracterizadas por endurecimento, eritema e edema, e são mediadas por linfócitos T em vez de anticorpos. Eles geralmente ocorrem 8 - 72 horas após a injeção, mas podem ser vistos até várias semanas a muitos meses. Pode ocorrer tanto em pacientes previamente injetados quanto em pacientes de primeira vez, mas podem ser observadas até várias semanas após a injeção e podem persistir até por meses

(ARRON; NEUHAUS, 2007; BHOJANI-LYNCH, 2017; TURKMANI et al., 2019). Enquanto as reações tardias são respostas inflamatórias dos linfócitos T e podem apresentar-se como nódulos dolorosos e eritematosos (ALIJOTAS-REIG et al., 2013b; BHOJANI-LYNCH, 2017).

A reação tardia dos preenchedores de AH está relacionada a uma hipersensibilidade tipo IV, provavelmente desencadeada por uma interação imunológica entre os preenchedores dérmicos e infecções sistêmicas (TURKMANI et al., 2019). Os pacientes com distúrbios autoimunes ou alérgicos não são candidatos ideais ao preenchimento devido ao risco de desenvolvimento de formação tardia de nódulos inflamatórios. Devendo ser implementadas técnicas assépticas extras na limpeza meticulosa e preparação da face do paciente. Os pacientes que foram submetidos a injeções periorais ou labiais podem ainda ser preparados por meio de lavagens intraorais (URDIALES-GALVEZ et al., 2018).

Há relatos de casos de reações de hipersensibilidade tardia a preenchimentos dérmicos após doenças como a gripe (influenza) (TURKMANI et al., 2019; ROWLAND-WARMANN, 2021). Bhojani-Lynch relatou cinco casos de reação de hipersensibilidade do tipo retardado a preenchimentos dérmicos, com sintomas semelhantes aos da gripe ocorrendo alguns dias antes do início da inflamação (BHOJANI-LYNCH, 2017). Diversos ensaios clínicos sobre vacinas do COVID-19 (Pfizer-BioNTech, Moderna e AstraZeneca) relataram algumas reações adversas cutâneas (MULLIGAN et al., 2020; RAMASAMY et al., 2020; WALSH et al., 2020; BADEN et al., 2021).

A Sociedade Americana de Cirurgia Dermatológica (ASDS) emitiu um relatório de orientação sobre os efeitos adversos relacionados à vacina e, em particular, sobre reações inflamatórias tardias de preenchimento dérmico relacionados à vacinas (Sociedade Americana de Cirurgia Dermatológica, 2021), conforme o Quadro 5.

Quadro 6. Orientações sobre preenchimentos e sua relação com vacinas

<b>Orientações atuais da Sociedade Americana de Cirurgia Dermatológica (ASDS) sobre preenchimentos dérmicos e a vacina:</b>
Eventos inflamatórios de preenchimento dérmico ocorrem muito raramente com preenchedores de AH e de ácido não hialurônico
Evidências sugerem que essas reações podem ser desencadeadas imunologicamente por doenças virais e bacterianas, vacinas (as contra influenza) e procedimentos odontológicos
Eventos adversos raros são temporários e respondem a tratamentos como corticosteróides orais e hialuronidase, e muitas vezes desaparecem sem tratamento
Pacientes já tratados com preenchedores dérmicos não devem ser desencorajados ou impedidos de receber vacinas de qualquer tipo. Os pacientes que receberam vacinas não devem ser impedidos de receber preenchimentos dérmicos no futuro
Os preenchimentos dérmicos devem ser administrados por profissionais certificados pelo conselho que são especialistas tanto na injeção de preenchimentos dérmicos quanto no gerenciamento de complicações decorrentes deles

Fonte: Adaptado de Sociedade Americana de Cirurgia Dermatológica, 2021.

#### 4.7.6 Granuloma

A granulomatose cutânea é um grupo heterogêneo de dermatoses de mecanismo fisiopatológico pouco conhecido. É uma reação inflamatória granulomatosa a uma ampla variedade de estímulos, como infecções, inflamações sistêmicas, neoplasias, distúrbios metabólicos e produtos químicos, possuindo uma grande variedade de apresentações clínicas e histológicas. Dependendo de sua etiologia, a granulomatose cutânea pode ser localizada ou mais disseminada. Caracterizada por uma lesão elementar, com uma pápula infiltrada, indolor, arredondada, bem delimitada, rósea-avermelhada. Histologicamente é mais comum a presença de infiltrado inflamatório granulomatoso na derme e/ou hipoderme, composto principalmente por macrófagos agrupados em nódulos, em paliçada ou intersticial. Patogeneticamente os granulomas são divididos em granulomas não infecciosos e infecciosos (Lo SCHIAVO et al., 2014; ASAI, 2017).

O granuloma é uma forma específica de inflamação envolvendo principalmente células dendríticas, linfócitos T e macrófagos, que são o tipo de célula dominante presente. As principais funções dos macrófagos teciduais, denominadas histiócitos, são a fagocitose e a eliminação de microrganismos, bem como a apresentação de antígenos, também desempenhando um papel na indução e produção de citocinas, quimiocinas e lipídios quimiotáticos. A formação de granulomas é impulsionada por uma inflamação não específica induzida por corpos estranhos ou uma reação de hipersensibilidade retardada específica a um antígeno (ITO et al., 2013; ROSENBACH; ENGLISH, 2015).

Doenças de pele granulomatosas não infecciosas incluem granuloma anular, necrobiose lipóidica, nódulos reumáticos, granulomas de corpo estranho, sarcoidose cutânea e dermatite granulomatosa intersticial. Os granulomas infecciosos da pele são causados principalmente por micobactérias (como *Mycobacterium tuberculosis* ou micobactérias atípicas), parasitas ou fungos. Geralmente, nas formas disseminadas, o microorganismo não é detectado nas lesões cutâneas, consideradas como reações de hipersensibilidade tardia a antígenos infecciosos (ROSENBACH; ENGLISH, 2015; BERETTA-PICCOLI et al., 2018).

#### 4.7.7 Sarcoidose

A sarcoidose é uma doença sistêmica heterogênea de causa desconhecida, que afeta predominantemente os pulmões, bem como o coração, olhos, vias aéreas superiores, sistemas endócrinos e sistema nervoso central, no entanto, a pele é o segundo órgão mais frequentemente envolvido. A sarcoidose é caracterizada por inflamação granulomatosa não caseosa (SAKTHIVEL; BRUDER, 2017) e pela desregulação da porção mediada por células do sistema imunológico. Há a hipótese de que a exposição a um antígeno (ambiental, infeccioso ou autoimune) juntamente com uma predisposição genética leve à ativação de macrófagos e células T, com subsequente formação de granuloma (BINDOLI et al., 2016).

Os achados cutâneos são frequentemente o sintoma inicial de apresentação da sarcoidose. Quando o sistema imunológico está funcionando normalmente, os macrófagos teciduais e os linfócitos T formam granulomas para se defender contra um antígeno estranho que não pode ser facilmente eliminado, mas para o qual a

imunidade mediada por células está intacta. O granuloma isola o patógeno do resto do tecido, enquanto o sistema imunológico o destrói lentamente (CAPLAN et al., 2020). Pode ser que vários gatilhos, como micobactérias (*Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*), *Propionibacterium acnes*, um autoantígeno ou moléculas orgânicas ou inorgânicas do ambiente, que precipitam a doença. Independentemente do agente etiológico, ocorre na sarcoidose uma resposta imune predominantemente Th1, com contribuições do Th17 do sistema imune. As citocinas importantes na fisiopatologia da sarcoidose incluem interleucinas (IL)-1, IL-2, IL-12, IL-17, IL18, IL-23, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  (SAKTHIVEL; BRUDER, 2017; IMADOJEMU; ROSENBAACH, 2019).

#### 4.7.8 Oclusão vascular

Uma oclusão vascular é um resultado adverso potencialmente grave que pode ocorrer quando o preenchimento de AH é injetado em um vaso sanguíneo (MURRAY et al., 2021b). Os preenchedores de AH podem ser implantados em todos os planos teciduais, trazendo um risco associado de injeção intravascular (TAYLOR et al., 2020). É um evento sensível ao tempo, mas não crítico, a menos que haja distúrbio visual ou neurológico. A falha ou atraso na dissolução pode levar à necrose tecidual, cicatrização, cegueira e/ou acidente vascular cerebral (MURRAY et al., 2021b). A oclusão arterial é caracterizada por dor intensa imediata e branqueamento, sendo relacionado à técnica de injeção, e podendo ser induzida por qualquer preenchimento dérmico (NARINS et al., 2006; MURRAY et al., 2021b).

A hipótese atual para a perda visual, após a injeção do preenchedor é a canulação inadvertida de um ramo cutâneo da artéria oftálmica e a embolização retrógrada do preenchedor contra o fluxo arterial, onde a pressão de injeção excedeu a sístole nos angiossomas. No entanto, a perda visual ainda ocorre por injeção arterial não intencional fora do território oftálmico, geralmente através da artéria facial ou de um de seus ramos (TAYLOR et al., 2020). O preenchimento dérmico injetado oclui diretamente o fluxo sanguíneo arterial, resultando em alterações isquêmicas, incluindo uma mancha vermelho-azulada da pele sobrejacente. A oclusão arterial direta pode ocorrer de forma anterógrada. Na oclusão vascular anterógrada, a pressão de injeção não excede a pressão arterial

sistêmica e o êmbolo aprisionado causa diminuição do fluxo sanguíneo a jusante para as tributárias vasculares, resultando principalmente em alterações da superfície da pele. Em contraste, a oclusão vascular retrógrada permite que o êmbolo desloque o sangue arterial e viaje contra o fluxo sanguíneo arterial devido ao aumento da pressão de injeção em relação à pressão intra-arterial. O êmbolo muitas vezes volta para um bifurcação, ponto em que o gradiente de pressão arterial se estabiliza, e o êmbolo pode então causar oclusão anterógrada em um local mais posterior do que o local inicial da injeção. A oclusão arterial e a subsequente não perfusão são especificamente prováveis de ocorrer nos capilares distais (CHANG et al., 2016).

Além da oclusão intravascular direta, a compressão ou o espasmo vascular podem dar origem a alterações isquêmicas no tecido, e conseqüentemente ao vasoespasmo. Quando o tecido está isquêmico, o vasoespasmo ocorre devido à dessensibilização ao óxido nítrico. Combinado com a compressão devido ao edema extravascular, podem ocorrer alterações no tecido circundante. Além disso, o preenchimento de AH, pode atuar como um estímulo nocivo, produzindo inflamação e vasoespasmo ainda mais intenso (TAYLOR et al., 2020).

Se uma oclusão vascular não for prontamente diagnosticada e tratada adequadamente, pode levar a uma necrose tecidual. Os resultados são ainda mais catastróficos quando envolvem conexões anastomóticas entre as artérias carótidas externa e interna, pois nestas circunstâncias, podem ocorrer cegueira e derrame, e causando também um infarto retiniano entre 12 a 15 minutos (TOBALEM et al., 2018). Tais complicações desencadeiam necrose persistente da pele, oftalmoplegia, perda permanente unilateral ou bilateral da visão e acidente vascular cerebral (BELEZNAY et al., 2019).

As injeções de preenchimento lentas e superficiais podem reduzir a probabilidade de um episódio de oclusão vascular. A aspiração pré-injeção é uma manobra em que o injetor tenta extrair sangue para o centro da agulha, mantendo a agulha e a seringa contendo o enchimento estacionárias por algum tempo enquanto puxa o êmbolo para trás para criar uma pressão negativa contínua (SIGNORINI et al., 2016), revelando um *flash* vermelho se a ponta foi posicionada erroneamente dentro de um vaso, demonstrando que houve uma entrada em algum vaso sanguíneo, entretanto, devido ao pequeno calibre das agulhas utilizadas e à alta viscosidade de muitos preenchedores, a ausência de um *flash* vermelho pode não significar que um vaso não tenha sido comprometido. Mesmo quando um vaso é



perfurado, a injeção gradual pode fornecer uma força menor do que a contrapressão no vaso, evitando assim o enchimento no lúmen do vaso. Os volumes totais de injeção e o número de agulhas individuais podem ser minimizados em regiões com maiores riscos de lesão vascular (CAREY; WEINKLE, 2015; MINKIS et al., 2016; VAN LOGHEM et al., 2016).

Um protocolo de tratamento foi desenvolvido, sugerido por Belezny, et al., 2014; para ser implementado se houver suspeita de complicações vasculares, mostrado na Quadro 6.

Quadro 7. Estratégias de tratamento para complicações vasculares

<b>Compressas mornas, 10 minutos a cada 1 - 2 horas</b>
<b>Massagem vigorosa, bloqueio nervoso se necessário, sem epinefrina</b>
<b>Hialuronidase se o preenchimento for de AH</b>
<b>Considerar pasta tópica de nitroglicerina 2%. Pode ser aplicado com a frequência inicial de 1 a 2 horas. Uma vez em casa, o paciente pode aplicar até 3 vezes ao dia na área afetada, desde que não desenvolva sintomas de tontura</b>
<b>Considerar administrar aspirina, 325mg sob a língua imediatamente e 80mg diariamente a partir de então</b>
<b>Considerar prednisona oral 20 – 40mg diariamente por 3 – 5 dias</b>
<b>Considerar oxigênio hiperbárico</b>
<b>Acompanhar o paciente diariamente até melhora. Fornecer ao paciente instruções claras por escrito sobre gerenciamento em casa e manter contato</b>

Fonte: Adaptado de Belezny, et al., 2014.

Para tratamento de oclusão vascular, uma das medidas, é o uso da hialuronidase. Outra medida é uso de vasodilatador, como a pasta tópica de nitroglicerina a 2%, e a nitroglicerina transdérmica para combater a isquemia tecidual local. Com preenchedores de AH, as etapas de interrupção da injeção e massagem geralmente são suficientes. Como o branqueamento deve ser análogo à oclusão coronária, a primeira prioridade é restabelecer a circulação para o tecido isquêmico. Compressas mornas também podem ser úteis para produzir vasodilatação local (NARINS et al., 2006; BEER et al., 2012).

Os corticosteroides também são indicados, neste caso para diminuir o componente inflamatório da lesão, que pode levar a maior comprometimento vascular. Corticosteroides orais em doses que variam de 40 até 60mg de prednisona são recomendados nos primeiros 2 a 3 dias após a oclusão, como o uso da sua forma ativa a metilprednisolona (BEER et al., 2012).

#### 4.7.9 Perda de visão

A perda de visão é uma complicação rara de acontecer, mas completamente devastadora, da injeção de preenchimento cosmético. Uma causa primária de perda de visão após a injeção de AH é a embolização intravascular retrógrada nas pequenas artérias oculares (KIM; EOM, 2015). Atualmente não existe tratamento que seja totalmente seguro, viável e confiável para a embolia retiniana iatrogênica. No entanto, a terapia deve ser direcionada para diminuir a pressão intraocular para deslocar o êmbolo para vasos mais periféricos da circulação retiniana, assim aumentando a perfusão retiniana e o fornecimento de oxigênio aos tecidos hipóxicos (LAZZERI et al., 2012).

A cegueira iatrogênica catastrófica de preenchimentos é uma complicação mais provável com o aumento do uso de diversos preenchedores faciais, por aqueles menos familiarizados com a anatomia vascular periocular. Como a artéria central da retina é uma artéria terminal, não há vasos comunicantes, os quais poderiam auxiliar na perfusão retiniana (CARRUTHERS et al., 2015).

A injeção acidental nos ramos terminais da artéria facial, particularmente na artéria retiniana, quase invariavelmente leva à cegueira unilateral e, ocasionalmente, bilateral. A oclusão da artéria retiniana ocorre com mais frequência no tratamento do nariz, mas essa artéria também pode ser alcançada a partir da glabella, sendo locais que se deve redobrar o cuidado na hora do preenchimento (SITO et al., 2019).

#### 4.7.10 Necrose

A oclusão vascular pode levar à necrose da pele, ptose, oftalmoplegia e perda visual. A necrose da pele é uma complicação rara, sendo potencialmente devastadora do tratamento com preenchedores injetáveis. A necrose ocorre em 0,00001% dos pacientes (DeLORENZI, 2013). A necrose pode ser atribuída a um de dois fatores, uma interrupção do suprimento vascular devido à compressão ou obstrução dos vasos por injeção direta do material no próprio vaso (GLAICH et al., 2006).

Causas extravasculares incluem compressão venosa externa devido ao volume excessivo de injeção, ou edema e reação inflamatória causada por um componente do preenchedor. Os fatores de risco para injeção intravascular incluem o local de aplicação (injeção profunda de produtos de preenchimento no local ou próximo ao local de vasos nomeados), volume aplicado (quantidades maiores de produto podem causar um grau proporcionalmente maior de obstrução arterial) e cicatrizes anteriores (cicatrizes profundas do tecido pode estabilizar e fixar as artérias no lugar, facilitando a penetração com pequenas agulhas) (DeLORENZI, 2014).

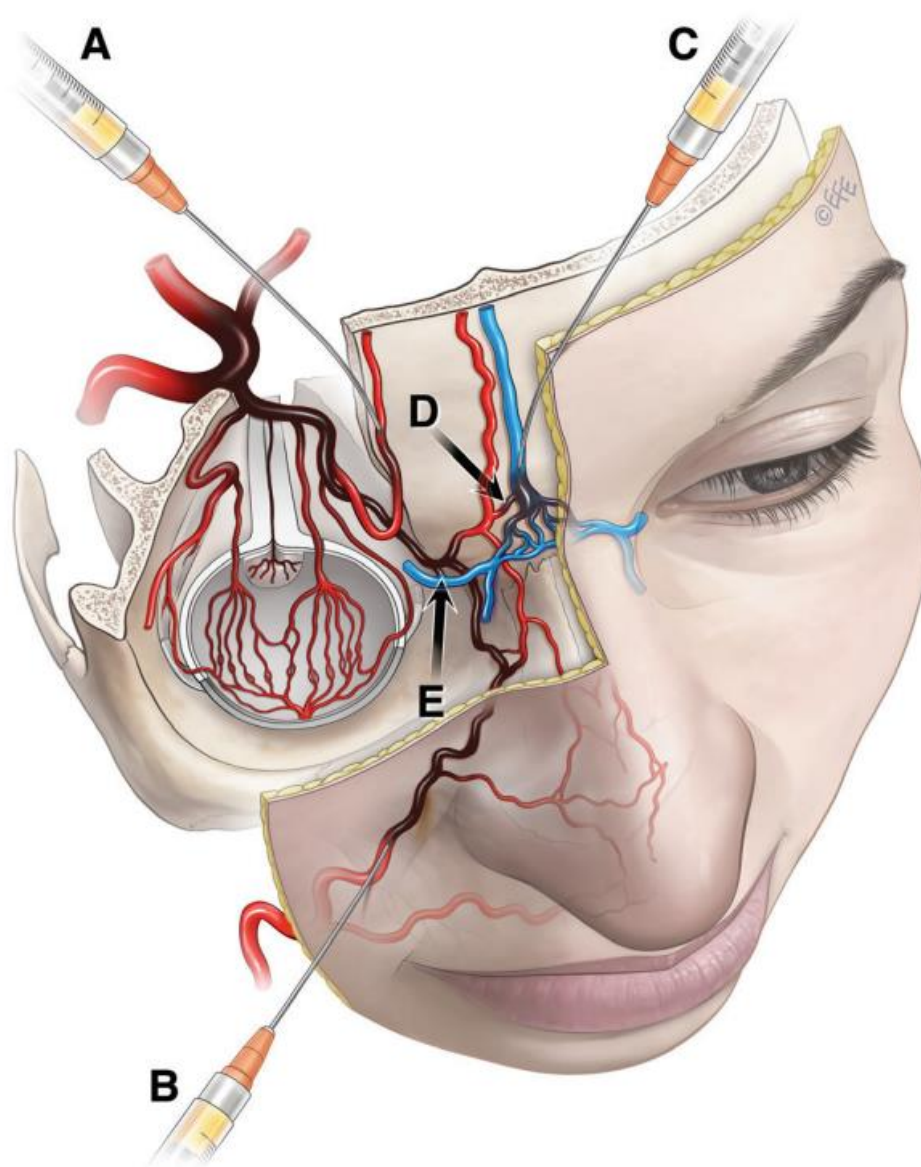
Os sintomas iniciais de eventos vasculares podem incluir dor e desconforto desproporcional nos vasos ocluídos, incluindo branqueamento, padrão livedo ou descoloração violácea (DeLORENZI, 2014; CHIANG et al., 2017). Branqueamento ou palidez são os sinais mais fortes que sugere uma oclusão arterial. A descoloração vermelha ou azulada tende a sugerir congestão venosa (CHIANG et al., 2017).

O período de tempo em que ocorrem são importantes e incluem dor, palidez da pele durante ou após a injeção (segundos), descoloração semelhante a livedo (descoloração cianótica com aspecto rendilhado) (minutos), descoloração azulada (minutos - horas), formação de bolhas (horas - dias) e necrose da pele (dias - semanas) (DeLORENZI, 2014).

A glabella tem sido o local mais comum de necrose relatada com preenchimento, isso se deve à presença de pequenos vasos ramificados das artérias supratroclear e supraorbital que fornecem suprimento sanguíneo para a região glabellar e têm fluxo sanguíneo colateral limitado. A glabella oferece alvos

fáceis para injeção inadvertida de preenchedores, pois os ramos da artéria oftálmica são concentrados e fixados às margens orbitárias, tornando-os vulneráveis, há um plexo de veias de grande calibre e de fácil injeção conectadas a ambas as órbitas que permitem fluxo em qualquer direção. Existem conexões arteriovenosas unindo esses sistemas, e este é um local comum para anastomoses entre a artéria oftálmica e o ramo angular da artéria facial. Esta última conexão anastomótica, combinada com as frequentes vias anastomóticas, explicam a via arterial para impactação embólica de um local remoto (TAYLOR, et al., 2020) como mostrado na Figura 22.

Figura 22. Vias para o êmbolo de preenchimento atingir a artéria oftálmica



Nota: Possíveis vias para o êmbolo de preenchimento (sombreado em preto) atingir a artéria oftálmica, globo ocular e circulação cerebral através (A) de um de seus ramos cutâneos, mostrado o supraorbital; (B) um sítio remoto conectado por anastomoses, mostradas através da artéria facial e a conexão entre seu ramo angular e o ramo nasal externo da artéria oftálmica; e (C) através de um *shunt* arteriovenoso na região da glabella (D) ou na órbita entre a artéria e a veia oftálmicas (E).

*Shunt* é um termo que descreve o sangue que entra no leito arterial sistêmico sem passar pelas áreas ventiladas do pulmão, levando à redução da pressão arterial parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ). A viabilidade do tecido é, portanto, mais facilmente comprometida quando o suprimento de sangue é diminuído. Devido à localização superficial e proximidade dos vasos ramificados menores ao sulco glabellar, a interrupção por materiais de enchimento é possível tanto pelo produto que leva à pressão externa sobre esses vasos quanto por injeção intravascular, levando à necrose (GLAICH et al., 2006; HIRSCH et al., 2007).

Mas quando a necrose progredir além da fase aguda, a cirurgia reconstrutiva deve ser realizada (HIRSCH et al., 2007; KANG et al., 2016). Os pacientes devem ser questionados se receberam injeções de preenchimento no passado, para auxílio no diagnóstico e tratamento de complicações, principalmente quando ocorrem tardiamente (GABRIELPILLAI et al., 2020).

O tratamento recomendado para a necrose de preenchimento dérmico é o conjunto de injeções de hialuronidase, massagem vigorosa, compressas quentes, aspirina oral, monitoramento diário e pasta de nitroglicerina tópica (CARLEY et al., 2020).

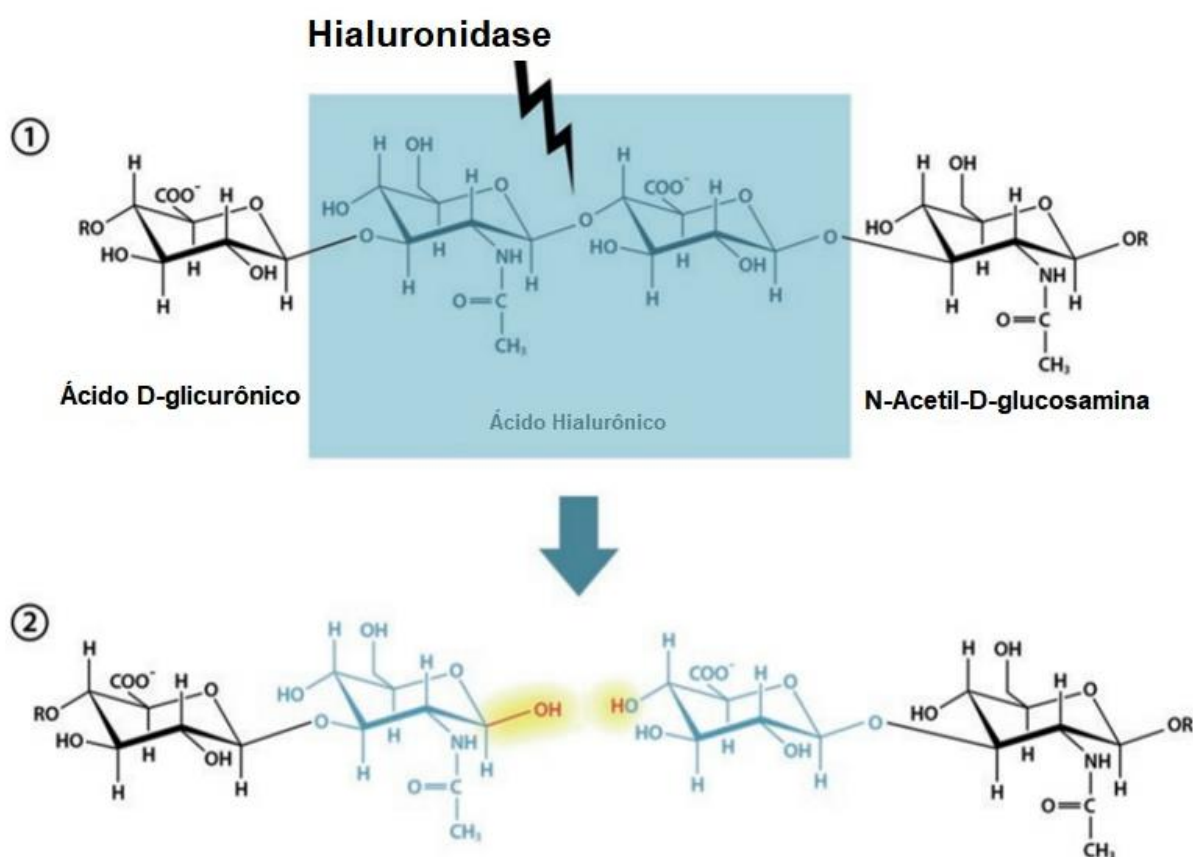
#### 4.8 Hialuronidase

As primeiras formas terapêuticas foram extraídas de tecido testicular bovino e ovino. Estes eram extratos brutos contendo substâncias imunogênicas como imunoglobulinas e proteases. Formas mais puras foram posteriormente produzidas a partir da bactéria *Streptococcus agalactiae* (CAVALLINI et al., 2013).

As hialuronidases são enzimas (endoglicosidases) que podem despolimerizar o AH, levando à sua degradação pela hidrólise dos dissacarídeos nas ligações  $\beta$ -1 a  $\beta$ -4 hexosaminídicas (CAVALLINI et al., 2013; BUHREN et al., 2016). Existem seis hialuronidases conhecidas em humanos: Hyal 1, Hyal 2, Hyal 3, Hyal 4, HyalP e PH20, que são todas  $\beta$ ,1-4 endoglucosaminidases (JIANG et al., 2007).

A degradação do AH no corpo humano é realizada por dois mecanismos diferentes, o primeiro que é específico, mediado por enzimas (hialuronidases), enquanto o outro é inespecífico, determinado pelo dano oxidativo devido às espécies reativas de oxigênio (EROs). Juntos, hialuronidase e EROs degradam localmente cerca de 30% dos 15 g de AH presentes no corpo humano. Os outros 70% são catabolizados sistemicamente, sendo que o hialuronano é principalmente transportado pela linfa para os linfonodos, onde é internalizado e catabolizado pelas células endoteliais dos vasos linfáticos. Além disso, uma pequena parte do AH é transportada para a corrente sanguínea e degradada pelas células endoteliais do fígado (HELDIN et al., 2018). A clivagem do AH pela hialuronidase é mostrada na Figura 23.

Figura 23. Estrutura do AH e clivagem pela hialuronidase



Fonte: Adaptado de Labrou, 2019.

Nota: O AH é um polissacarídeo que consiste na repetição do dissacarídeo ácido D-glicurônico e N-acetil-D-glicosamina. A hialuronidase cliva as ligações β1,-glicosídicas.

A hialuronidase é utilizada como adjuvante para aumentar a absorção de substâncias injetadas catalisando a hidrólise do AH, aumentando assim a

permeabilidade tecidual. Essa enzima é capaz de promover a difusão do fármaco na matriz extracelular e aumentar a permeabilidade dos vasos sanguíneos, sendo também utilizada na dispersão de anestésicos locais e estudos de fertilidade (GIRISH, KEMPARAJU; 2007). Melhorando a permeação cutânea de injeções subcutâneas ou intramusculares, anestésicos locais e infusões subcutâneas e para promover a reabsorção do excesso de fluidos e sangue. Outras aplicações da hialuronidase incluem usos para anestesia de infiltração local, para aumentar a biodisponibilidade de medicamentos aplicados localmente, para gerenciamento de extravasamento e, também para o gerenciamento de complicações associadas ao preenchimento de AH (DeLORENZI, 2013; CAVALLINI et al., 2013; BUHREN et al., 2016; LABROU, 2019).

Na dermatologia e cosmética, a hialuronidase tem sido utilizado experimentalmente no tratamento de esclerodermia, linfedema e cicatrizes quelóides, mas seu uso mais frequente é para dissolver preenchimentos à base de AH usados em tratamentos cosméticos em diversas áreas do corpo (DeLORENZI, 2013; LANDAU, 2015). Sendo que os profissionais injetores são incentivados a tê-la prontamente disponível para tratar a assimetria de resultados cosméticos desfavoráveis, como hipercorreções, efeito Tyndall, biofilmes, formação de nódulos precoces ou tardios, edema persistente e recorrente e principalmente em situações de urgência, como necrose iminente por envolvimento de oclusão vascular (CAVALLINI et al., 2013; DeLORENZI, 2013; PIERRE; LEVY, 2007; BUHREN et al., 2016; ALAM et al. 2018). Como mostrado no Quadro 7.

Quadro 8. Manejo da necrose iminente: protocolo de tratamento

<b>Após o primeiro reconhecimento de comprometimento vascular</b>	(1) Usar uma quantidade significativa de uma enzima hialuronidase na área de necrose (ou seja, no mínimo 200U). (2) Aplicar uma compressa morna e massagear vigorosamente. (3) Massagear a pasta tópica de nitroglicerina (NTG) na área. (4) Introduzir um regime de aspirina oral, com dois comprimidos de 325 mg por dia
<b>Acompanhamento diário</b>	(1) Procurar sinais de melhora ou quaisquer outros sinais de oclusão ou necrose. (2) Com melhorias, parar a pasta NTG. (3) Sem melhora, repetir o esquema de hialuronidase, pasta NTG e aspirina.
<b>Pós-tratamento do paciente</b>	(1) Cuidados de rotina de feridas: (a) Assegurar uma hidratação adequada. (b) Desbridamento da ferida da pele necrótica. (2) Cuidados gerais de suporte. (3) Monitorar para infecção secundária.

Fonte: Adaptado de Cohen et al., 2015.

É necessário bom conhecimento das indicações, modalidades de aplicação e efeitos adversos da hialuronidase, pois esta pode causar reações alérgicas (CAVALLINI et al., 2013; BRAVO et al., 2021).

De Lorenzi (2017) apresenta um protocolo com altas doses de hialuronidase, onde a dosagem é quantificada com base nas regiões da face afetada (por exemplo: para a região glabellar 500 UI de hialuronidase). Já Ciancio (2019) argumenta que o uso de quantidades elevadas de hialuronídeos é necessário para o tratamento dos eventos adversos do preenchedor relacionados com oclusão vascular. Mesmo nos piores cenários de necrose tecidual iminente, devido à interrupção do suprimento vascular para a área por compressão, a hialuronidase pode oferecer uma solução eficaz na reversão desses eventos embólicos (HIRSCH et al, 2007). Em geral, recomenda-se o paciente receber hialuronidase independentemente do tipo de preenchedor injetado, pois esta ação diminui a pressão no suprimento sanguíneo ao dissolver o AH nativo e injetado (BEER et al., 2012).



## 5 RESULTADOS

As buscas foram realizadas entre setembro e outubro de 2021 nos sites eletrônicos das seguintes bases de dados: Cochrane (<https://www.cochrane.org/>), Embase (<https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>), Google Scholar (<https://scholar.google.com.br/>), Lilacs (<https://lilacs.bvsalud.org/>), Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scielo (<https://scielo.org/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>) e Web of Science (<https://www.webofknowledge.com/>).

A busca inicial forneceu um total de 37.016 arquivos. Os passos da seleção são demonstrados no Fluxograma 1. Estes arquivos foram selecionados de 9 base de dados diferentes, e em seguida foram utilizados diversos critérios de seleção. Dentre os artigos selecionados foram excluídas duplicações automaticamente pelo uso do Endnote. Outros artigos foram identificados manualmente como duplicatas e excluídos. Além dos artigos escritos em inglês também foram encontrados documentos em espanhol, francês, alemão e coreano, que foram excluídos da revisão. Após a exclusão de livros, índices, manuais, conteúdos e blogs, 65 arquivos envolvendo artigos e literatura cinza permaneceram para leitura de seus títulos e resumos. Levando em consideração os critérios de exclusão, foram escolhidos 167 artigos para a leitura completa. Cinquenta e sete desses documentos foram então excluídos por não se encaixarem na pesquisa. Portanto, 110 artigos foram escolhidos para escrever esta revisão sistemática. Os artigos incluídos no presente estudo referem-se a relatos de caso em humanos relativos a efeitos adversos, ou algum tipo de reação quando da administração do preenchedor dérmico AH, com ou sem adição de lidocaína, em pacientes injetados em diferentes áreas do rosto, para melhoria da aparência de ríndes, sulcos, dobras, linhas, depressões, e/ou aumento de áreas específicas, harmonizando expressões no geral, realizados de 2003 a 2021.

O objetivo da busca na literatura foi analisar a literatura publicada, incluindo artigos e pesquisas originais, relatos de casos, ensaios clínicos, séries de casos, estudos de casos prospectivos, relacionadas aos vários tipos de reações adversas após preenchimentos de AH. Procedimentos estes de harmonização facial, realizado em diferentes países. Para serem elegíveis, os artigos tiveram que relatar casos com

algum tipo de reação adversa após um procedimento de preenchimento de AH na face. Títulos e resumos dos resultados da pesquisa foram selecionados, e manuscritos de texto completo dos artigos selecionados recuperados. Informações relevantes como idade, área de injeção do preenchimento, utilização de AH, reação/reações adversas, tratamento utilizado para manejo da reação adversa, ou quaisquer outros dados relevantes foram extraídos o máximo possível. O processo de triagem, seleção de artigos e critérios de exclusão dos demais artigos são mostrados no fluxograma mostrado na Figura 24.

Figura 24. Fluxograma das etapas de seleção dos artigos

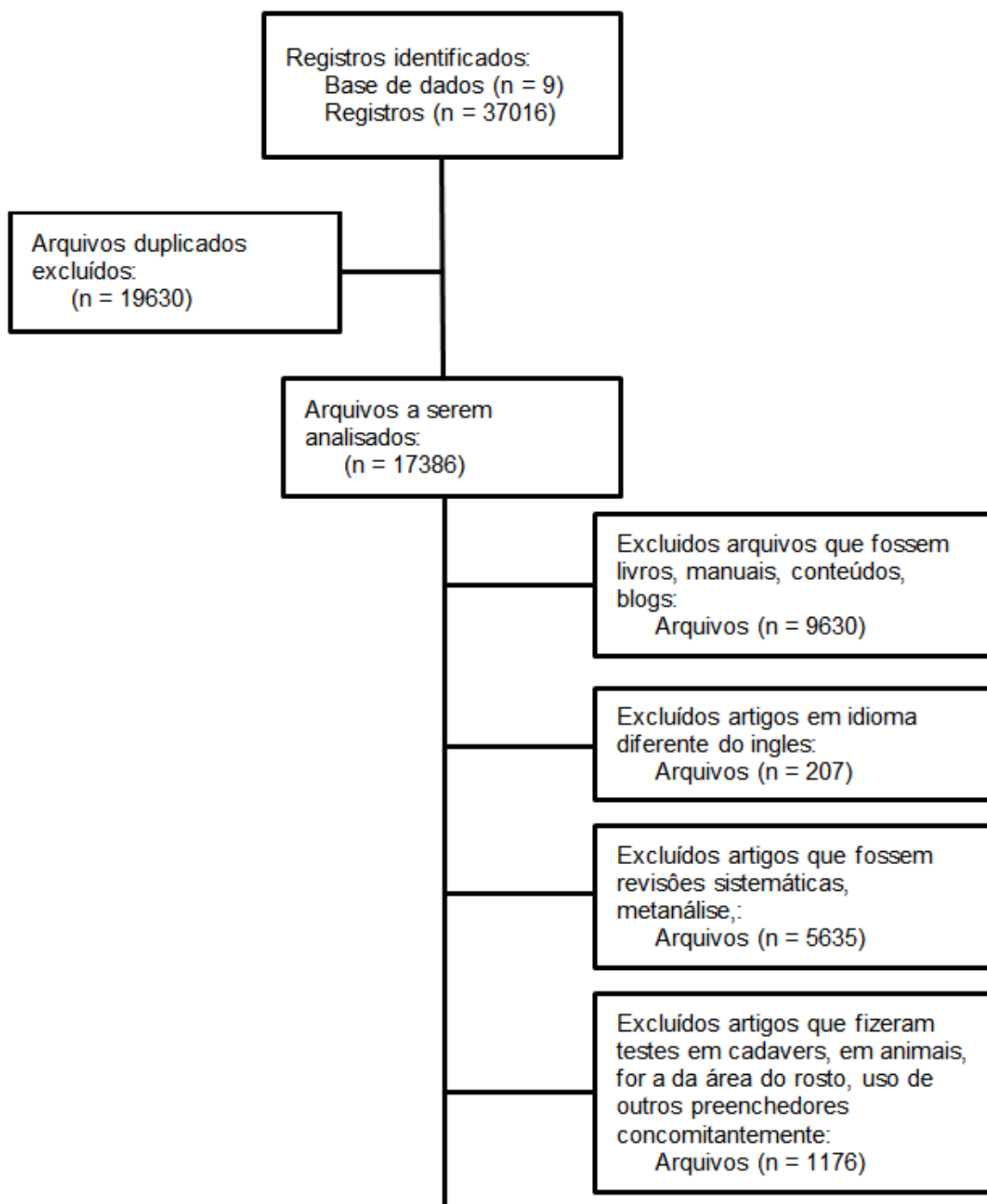
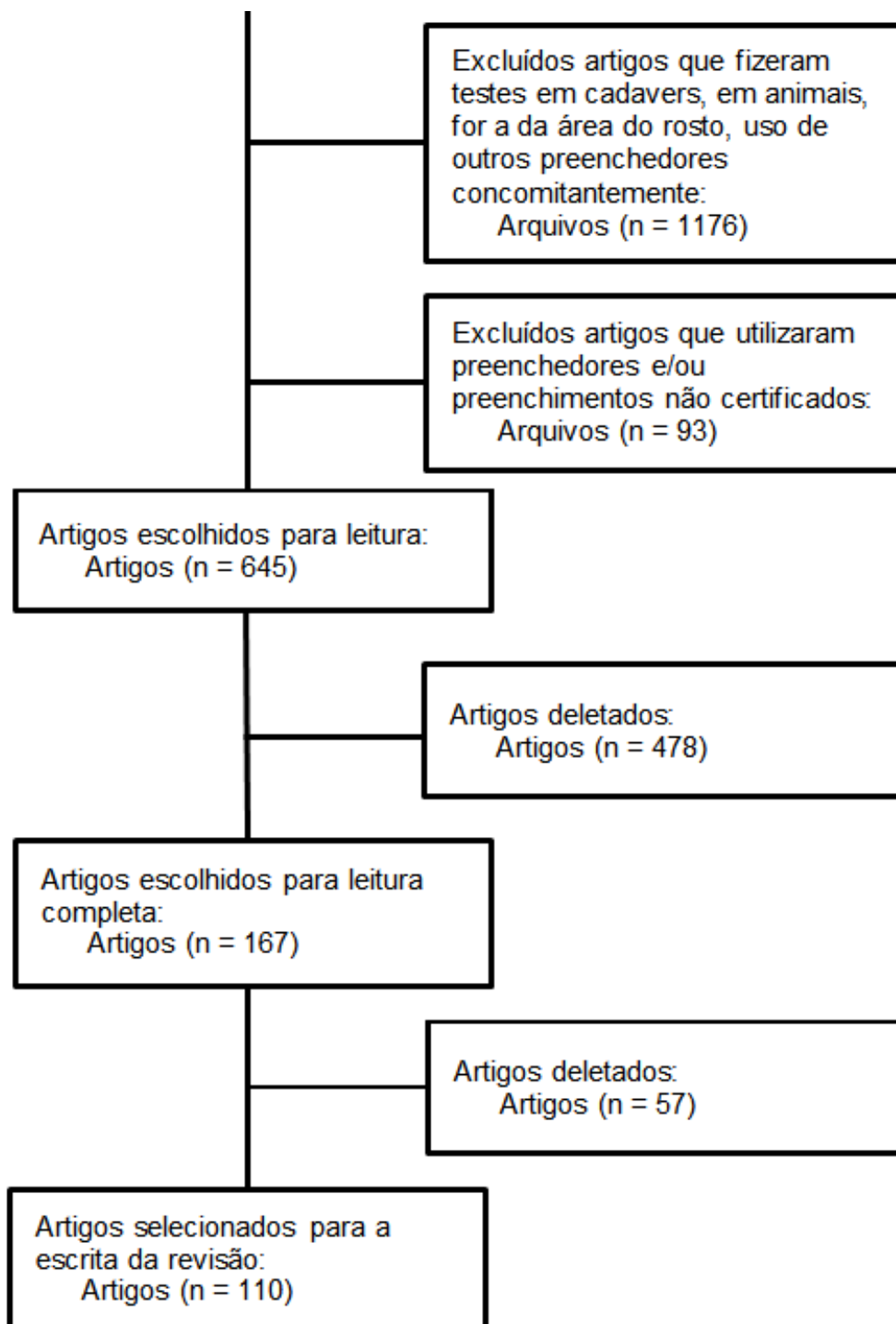


Figura 24. Fluxograma das etapas de seleção dos artigos



Fonte: o autor

Os dados extraídos dos 110 artigos selecionados foram agrupados no Quadro 8, onde um resumo dos resultados da pesquisa foram selecionados. Informações mais relevantes como número de casos, preenchedor utilizado, área de injeção, reações adversas relatadas, tratamento utilizado, país e autor estão descritos no Quadro 8.

Os dados foram tabulados após a leitura de todo o texto de cada um dos 110 artigos selecionado. Estes foram elaborados para extrair dados disponíveis nos artigos sobre o autor, ano do relato do caso, região geográfica, idade, sexo, substância do preenchedor, local da injeção, tipo de reação adversa e sintomas, tratamento utilizado. Os achados foram apresentados na forma de quadro e resumos narrativos.

Vários artigos excluídos não possuíam informações suficientes sobre utilização de preenchedor de AH ou se utilizou algum outro tipo de preenchimento/substância. Outros artigos por não indicarem em que local houve o preenchimento ou em que região aconteceu a reação adversa. Enquanto outros ou não relataram os tratamentos realizados para conter/melhorar as reações adversas/complicações, ou colocaram informações confusas/incompletas.

Os 110 artigos que foram selecionados para esta revisão, que atenderam os critérios da pesquisa, por serem artigos que eram estudos de caso, relatos de casos, ensaios clínicos, séries de casos, estudos de casos prospectivos e retrospectivos, para a detecção de efeitos adversos e complicações e auxiliando na detecção de casos raros de reações adversas.

Foram encontrados 213 casos de reações adversas. Numerosos estudos reportaram o uso de AH sem especificar qual marca foi utilizada, dificultando para o conhecimento das diferentes marcas de preenchedores e possível uso de algum preenchedor não aprovado para uso.

O local anatômico de maior incidência de reações adversas foi o sulco nasolabial, com 55 relatos. Seguido por lábios, com 34 casos, nariz com 31 casos, glabella com 26 casos, região malar com 24 casos e a região da área lacrimal com 20 casos. As reações adversas mais descritas foram dor, edema, descoloração e nódulos.

Quadro 9. Dados sobre as reações adversas de preenchimento de AH encontrados na revisão

(continua)

<b>n° de casos</b>	<b>Produto de preenchimento utilizado</b>	<b>Local injeção</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Tratamento utilizado para as reações adversas</b>	<b>País</b>	<b>Autor</b>
<b>1 caso</b>	Stylage®	Lábios	Angioedema migratório	Hialuronidase; anti-histamínicos não sedativos; prednisona	Líbano	Alawami; Tannous, 2020
<b>1 caso</b>	Surgiderm® (30XP, Corneal, France)	Olheira	Massa mole, grumosa e azulada	Hialuronidase	França e Suíça	Andre; Levi, 2007
<b>6 casos</b>	Restylane®, Glytone®, AH, Juvederm®, Teosyal®	Sulcos nasolabiais, nariz, lábios	Síndrome de Nicolau	Aspirina, solução antisséptica, hialuronidase, laser	França e Suíça	Andre; Haneke, 2016
<b>1 caso</b>	AH	Glabela	Perda visão olho direito, necrose nariz	Aspirina, prednisona	EUA	Ansari et al., 2018
<b>1 caso</b>	AH	Supercílio	Alopecia, oclusão vascular	Hialuronidase, aspirina, amoxicilina, ácido clavulânico, triancinolona	México	Asz-Sigall et al., 2019
<b>1 caso</b>	Restylane® (Medicis Aesthetics Inc., Scottsdale, AZ)	Perioral	Isquemia	Nitroglicerina, oxigênio hiperbárico	EUA	Banh, 2013
<b>1 caso</b>	Restylane® (Q-Med, Uppsala, Sweden)	Perioral	Granuloma	Betametasona	Itália	Bardazzi et al. 2007
<b>1 caso</b>	AH	Arco zigomático, mandíbula	Edema inflamatório	Antibióticos, drenagem, hialuronidase	Alemanha	Becker et al., 2021
<b>9 casos</b>	AH	Nasolabia, nasojuval	Equimose, roxo, dor	Hialuronidase, massagem, compressa, prednisona	Canadá	Beleznay et al., 2014
<b>5 casos</b>	Hydrafill® Softline® (Inamed Aesthetics, Wicklow, Ireland), Teosyal® Puresense Ultra Deep® (Teoxane S.A., Geneva, Switzerland), Belotero® Intense (Anteis S.A, Geneva, Switzerland, Restylane® (Q-Med AB, Uppsala, Sweden)	Sulcos nasolabiais, bochechas, mento, lábios, glabella, peribucal, sulcos melomentonianas	Inchaço, vermelhidão, sensibilidade	Massagem, prednisona, antihistamínicos, esteroides, hialuronidase, prednisolona	Reino Unido	Bhojani-Lynch, 2017
<b>1 caso</b>	Juvederm vollift® – Allergan	Lábios	Oclusão vascular	Compressa quente, massagem	Brasil	Bravo et al., 2020
<b>1 caso</b>	AH	Nariz	Necrose	Hialuronidase, prednisolona	Brasil	Bravo et al., 2021

Quadro 8. Dados sobre as reações adversas de preenchimento de AH encontrados na revisão

(continuação)

<b>n° de casos</b>	<b>Produto de preenchimento utilizado</b>	<b>Local injeção</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Tratamento utilizado para as reações adversas</b>	<b>País</b>	<b>Autor</b>
<b>3 casos</b>	Restylane®	Peribucal, periorbital, Sulcos nasolabiais	Nódulos, granuloma, eritema, inchaço, migração	Hialuronidase, triancinolona, cefalexina, trimetoprim-sulfisoxazol, prednisona	EUA	Brody, 2005
<b>1 caso</b>	Juvederm®	Lábios	Edema	Feniramina	Turquia	Bulam et al., 2015
<b>1 caso</b>	AH	Testa	Oclusão artéria retiniana, perda visual olho esquerdo	NR	EUA	Carle et al., 2014
<b>1 caso</b>	Restylane® (Galderma)	Testa	Edema, eritema, dor, pústulas	Hialuronidase, prednisolona	Brasil	Cassiano et al., 2019
<b>3 casos</b>	Juvéderm® (Allergan, Inc., Irvine, CA), Restylane® (Medicis Aesthetics Inc., Scottsdale, AZ)	Glabela, bochechas, palpebral	Edema	Hialuronidase, citorredução cirúrgica	EUA	Chang et al., 2015
<b>1 caso</b>	AH altamente reticulado	Lado direito médio da face	Perda visual total do olho direito	Hialuronidase, aspirina	EUA	Chesnut, 2017
<b>2 casos</b>	AH	Sulcos nasolabiais	Eritema	Hialuronidase, corticosteroides, terapia antiplaquetária, antibioticoterapia, aspirina, óxido nítrico creme	Itália	Ciancio et al., 2019
<b>1 caso</b>	AH	Malar, submalar, lábios	Eritema, edema, pápulas vermelhas	Ibuprofeno, clorfenamina, prednisolona, hialuronidase	Escócia	Collier, 2012
<b>1 caso</b>	AH	Lábios	Nódulos, efeito Tyndall, infecção	Antibióticos, esteróides, hialuronidase	Inglaterra	Costa, 2014
<b>5 casos</b>	(Restylane®, Medicis Aesthetics, Scottsdale, AZ), AH, (Juvederm® Ultra, Allergan, Irvine, CA)	Bochecha pálpebra sulco nasolabial mandíbula, lábios	Mácula branca, edema, efeito Tyndall, eritema, equimose	Compressa, hialuronidase, minociclina, claritromicina, pomada nitroglicerina	EUA	Cox, 2009

Quadro 8. Dados sobre as reações adversas de preenchimento de AH encontrados na revisão

(continuação)

<b>n° de casos</b>	<b>Produto de preenchimento utilizado</b>	<b>Local injeção</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Tratamento utilizado para as reações adversas</b>	<b>País</b>	<b>Autor</b>
<b>2 casos</b>	AH, Restylane® (Medicis Inc, Scottsdale, AZ)	Lábios	Nódulo, granuloma, edema	Hialuronidase, antiinflamatórios	Brasil	Curi et al., 2015
<b>1 caso</b>	Juvederm Ultra XC® (Allergan Medical, Irvine, CA)	Sulcos nasolabiais	Edema, placa purpúrica	Compressa, mupirocina, hialuronidase, aspirina, ibuprofeno	EUA	Darling et al., 2020
<b>2 casos</b>	Hylaform®	Sulcos nasolabiais, perioral, glabella	Edema, erupção cutânea macular, urticariforme papular, nódulos	Esteroides, antihistamínicos	Bélgica	De Boulle, 2004
<b>1 caso</b>	AH	Perioral, sulco nasolabial	Lesão granulomatosa sarcóide, edema, nódulos com púrpura	Costicosteróides, interferon e ribavirina	França	Descamps et al., 2008
<b>1 caso</b>	AH	Nariz	Perda total visão olho esquerdo, necrose	Hialuronidase, massagem, metilprednisolona, antibiótico, aspirina	Emirados Árabes Unidos	Eldweik, 2021
<b>1 caso</b>	Juvederm Voluma® (Allergan Inc., Irvine, Calif.)	Queixo	Manchas, branqueamento, dor, dificuldade de engolir	Hialuronidase, aspirina, cefixima, pomada mupirocina	Índia	Fang et al., 2018
<b>3 casos</b>	Restylane® (Q Med, Uppsala, Sweden)	Lábios	Adenoma, hiperplasia fibrosa, fibroma	NR	EUA	Farahani et al., 2021
<b>1 caso</b>	Restylane®	Lábios	Granuloma	NR	Espanha	Fernández-Aceñero et al., 2003
<b>1 caso</b>	AH	Testa	Edema, dor de cabeça, flashes de luz no olho direito, trombose da veia frontal direita	Heparina, apixaban, ressecamento da parte da veia trombosada sob anestesia	Alemanha	Gabrielpillai et al., 2020
<b>1 caso</b>	Restylane® (Medicis, Scottsdale, AZ, USA)	Têmporas	Dor, alopecia	Triancinolona intralesional	Coréia do Sul	Gan et al., 2013
<b>1 caso</b>	Restylane®	Sulco nasolabial, glabella, periorbital	Nódulos eritematosos	Antibióticos, esteróides	Itália	Ghislanzoni et al., 2006
<b>1 caso</b>	AH	Lábios	Nódulos	Antibióticos	Itália	Grippaudo et al., 2014



Quadro 8. Dados sobre as reações adversas de preenchimento de AH encontrados na revisão

(continuação)

<b>n° de casos</b>	<b>Produto de preenchimento utilizado</b>	<b>Local injeção</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Tratamento utilizado para as reações adversas</b>	<b>País</b>	<b>Autor</b>
<b>3 casos</b>	AH	Olheira, periorbital, pálpebras, glabella	Gripe, edema, descoloração púrpura	AINEs, compressa, dexametasona, antibióticos	Turquia	Guduk, 2018
<b>9 casos</b>	Biohyalux® (Bloomage BioTechnology, Shandong, China), Restylane® (Q-Med, Uppsala, Suécia), Yvoire® (LG Life Sciences, Seul, Coreia)	Mento	Erosão óssea	Genioplastia	China	Guo et al., 2018
<b>1 caso</b>	AH	Mento	Erosão óssea	Genioplastia	China	Guo et al., 2020
<b>1 caso</b>	Biohyalux® (Bloomage Freda Biopharm Co, Jinan, China)	Testa	Necrose	Gel de fator de crescimento, pomade antibiótica	China	Han et al., 2018
<b>1 caso</b>	AH	Sulcos nasolabiais	Eritema, focos reticulados violáceos, evento embólico	Aspirina, pasta nitroglicerina, compressa, hialuronidase	Canadá	Hirsch et al., 2007
<b>2 casos</b>	Volbella VR® (Allergan, Dublin, Ireland), Volift VR® (Allergan)	Bochechas, mandíbula, queixo	Edema, pústulas, infecção estreptocócica, dor de garganta, eritema	Incisão e drenagem, luz intensa pulsada, prednisona, fisioterapia, antibióticos	Suíça	Homsy et al., 2017
<b>2 casos</b>	AH	Sulcos nasolabiais, testa, nariz	Mancha violácea, branqueamento, eritema, eritema, ulceração, tecido fibroso, comprometimento vascular	Hialuronidase, nitroglicerina sublingual, aspirina, oxigênio hiperbárico, antibióticos, LED 833nm	Coréia do Sul	Hong, Seok et al., 2016
<b>2 casos</b>	AH	Testa	Múltiplos nódulos	Hialuronidase, massagem, radiofrequência	Coréia do Sul	Hong, Suh et al., 2016
<b>1 caso</b>	AH	Sulcos nasolabiais	Edema, lesões papulocísticas nodulares eritematosas palpáveis e dolorosas, abscessos graves	Incisão e drenagem, correção cirúrgica	Alemanha	Hönig et al., 2003

Quadro 8. Dados sobre as reações adversas de preenchimento de AH encontrados na revisão

(continuação)

n° de casos	Produto de preenchimento utilizado	Local injeção	Reações adversas	Tratamento utilizado para as reações adversas	País	Autor
1 caso	AH	Sulcos nasolabiais, sulco melomentanianos	Edema, eritema, celulite pré-septal. Granuloma com necrose liquefativa	Antibióticos, esteroides, excisão	EUA	Horriat et al., 2020
6 casos	AH, Restylane® (Q-med AB, Uppsala, Sweden) Hyadermis® (Blink, SciVision Biotech Inc., Kaohsiung, Taiwan)	Pálpebra, olheira, periocular	Inflamação periorbital	Esteroides	Taiwan	Hou et al., 2020
1 caso	AH	Testa	Perda visual olho direito, dor, edema, ptose, oclusão artéria ciliar posterior direita	Hialuronidase, oxigênio hiperbárico, aspirina, acetazolamida, dexametasona	China	Hu et al., 2016
1 caso	Juvederm®, (Allergan Plc, Parsippany-Troy Hills, NJ)	Pálpebra inferior	Edema	Hialuronidase	EUA	Iverson, 2017
1 caso	AH	Nariz	Complicações vasculares	Hialuronidase	Coréia do Sul	Jeong, G. et al., 2018
1 caso	Restylane®	Testa, lábios	Linha vermelha elevada e protuberante na testa	Observação	Canadá	Jordan, 2005
1 caso	AH	Lábios, sulcos nasolabiais	Granuloma, migração	Excisão	Polônia	Kaczorowski et al., 2019
1 caso	AH	Glabela, testa, nariz	Edema, vermelhidão, pústulas, necrose	Hialuronidase, plasma rico em plaquetas	Coréia do Sul	Kang et al., 2015
1 caso	Restylane® (Q-Med, Uppsala, Sweden)	Sulcos nasolabiais	Necrose cutânea gangrenosa, oclusão vascular	Heparina (HBPM), alprostadil, cirurgia de remoção, enxerto de pele	Coréia do Sul	Kang et al., 2011
1 caso	AH	Periorbital, glabella	Edema, xeroflalmia	Hialuronidase	EUA	Khalil et al., 2019
1 caso	Restylane® (Q-Med AB, Uppsala, Sweden)	Pálpebra	Visão turva do olho direito	Aspiração do injetado, gatifloxicina, rimexolona	Coréia do Sul	Kim; Eom; Kim, 2015

Quadro 8. Dados sobre as reações adversas de preenchimento de AH encontrados na revisão

(continuação)

<b>n° de casos</b>	<b>Produto de preenchimento utilizado</b>	<b>Local injeção</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Tratamento utilizado para as reações adversas</b>	<b>País</b>	<b>Autor</b>
<b>1 caso</b>	AH	Glabela	Necrose	Hialuronidase, massagem, compressa	Coréia do Sul	Kim; Hwang, 2018
<b>1 caso</b>	AH	Sulco nasolabial	Cefaléia temporal, dor ombro, vesículas, eritema, herpes zoster	Valaciclovir	Brasil	Kim et al., 2020
<b>1 caso</b>	AH	Nariz	Congestão venosa, edema	Punção e compressão, pomada antibiótica, prostaglandina IV	Coréia do Sul	Kim; Lee et al., 2011
<b>1 caso</b>	Restylane® (R, Q-Med AB, Uppsala, Sweden)	Nariz	Perda visual olho esquerdo, dor cabeça e dentes, manchas ulcerativas eritematosas violáceas com crostas, quemose grave, córnea edemaciada, atrofia da íris	Metilprednisolona IV, prednisolona, aspirina	Coréia do Sul	Kim; Kim et al., 2011
<b>1 caso</b>	AH	Nariz	Ptose, oftalmoplegia, perda visão olho direito, oclusão artéria	Costicosteróides	Coréia do Sul	Kim; Byun et al., 2014
<b>3 casos</b>	NASHA®	Periocular, olheira	Descoloração violácea, descoloração azulada	Incisão e drenagem, hialuronidase	EUA	Kopp et al., 2014
<b>2 casos</b>	AH	Nariz, sulcos nasolabiais, queixo	Oclusão artéria maxilar, oclusão artéria	Hialuronidase, tadalafil, ácido fusídico, prednisolona, aspirina, plasma rico em plaquetas, antibióticos, oxigênio hiperbárico, valaciclovir	Holanda	Kruize et al., 2019
<b>1 caso</b>	AH	Nariz	Oclusão artéria oftálmica, isquemia, ptose, blefaroptose, diplopia, dor,	Aspirina, colírios, pulsoterapia com esteróide sistêmico, fator de crescimento epidérmico, gel de hialuronato de sódio, hialuronidase, antibióticos	Coréia do Sul	Kwon et al., 2013

Quadro 8. Dados sobre as reações adversas de preenchimento de AH encontrados na revisão

(continuação)

<b>n° de casos</b>	<b>Produto de preenchimento utilizado</b>	<b>Local injeção</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Tratamento utilizado para as reações adversas</b>	<b>País</b>	<b>Autor</b>
<b>4 casos</b>	AH	Lábios, nariz, sulcos nasolabiais	Dor, descoloração, eritema, edema, necrose, obstrução intravascular	Hialuronidase, nitroglicerina tópica, aspirina, antibióticos, antiherpético	EUA, Israel	Landau et al., 2020
<b>1 caso</b>	Bellast® (Dongkook Pharm. Co., Seoul, Korea)	Nariz	Diminuição acuidade visual, equimose, blefaroptose, dor, tontura	Hialuronidase, esteroides, antibióticos, fator de crescimento, pomada antibacteriana	Coréia do Sul	Lee, 2017
<b>7 casos</b>	AH	Nariz, glabella	Oclusão artéria, púrpura, ptose, oftalmoplegia	Hialuronidase, pulsoterapia com esteroide, oxigênio hiperbárico, eritropoietina	Coréia do Sul	Lee et al., 2021
<b>1 caso</b>	AH	Bochechas, arco zigomático, nariz, sulcos nasolabiais, mento	Mancha amarelada, palidez, nodulos, diminuição do lúmen do vaso sanguíneo	Hialuronidase	Brasil	Lima et al., 2019
<b>1 caso</b>	AH	Olheira	Descoloração, pápulas, xantelasma	Laser Er:YAG (Sciton Contour TRL)	EUA	Liu et al., 2021
<b>1 caso</b>	AH	Várias áreas do rosto	Branqueamento, livedo reticular	Hialuronidase pulsada em alta dose, aspirina, antibiótico	India	Loh et al., 2018
<b>1 caso</b>	AH	Sulcos nasolabiais	Dor, descoloração, bolhas, necrose, inflamação, trombose sinuosa cavernosa	Hospitalização, enxerto	Irã	Manafi et al., 2015
<b>22 casos</b>	AH	Sulcos nasolabiais, peribucal, cavidades lacrimais, lábios, bochechas, queixo, glabella, melomentoni ano, testa, mandíbula, têmporas	Biofilme	Punção da lesão, hialuronidase, antibióticos, formulação probiótica	Polônia	Marusza et al., 2019

Quadro 8. Dados sobre as reações adversas de preenchimento de AH encontrados na revisão

(continuação)

<b>n° de casos</b>	<b>Produto de preenchimento utilizado</b>	<b>Local injeção</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Tratamento utilizado para as reações adversas</b>	<b>País</b>	<b>Autor</b>
<b>1 caso</b>	AH	Sulco nasolabial	Branqueamento, dor, roxo	Massagem, compressa, hialuronidase, prostaglandina E1	Espanha	Megías-Vericat et al., 2017
<b>2 casos</b>	Juvéderm Volite® (Allergan inc.), Juvéderm Volift® (Allergan Inc.), Juvederm Volbella® (Allergan Inc.), Juvederm Volux® (Allergan Inc.)	Queixo, mandíbula, olheira, arco zigomático, sulco palpebromalar	Sintomas semelhantes à gripe, edema	Hialuronidase	Canadá	Michon, 2021
<b>1 caso</b>	AH	Testa, periorbital	Nódulos, ptose	Orbitotomia	Israel	Mosleh et al., 2019
<b>1 caso</b>	AH	Sulco nasolabial, perioral	Pápula, múltiplos nódulos	Prednisona	Brasil	Mulinari-Brenner et al., 2016
<b>4 casos</b>	Restylane Lyft® (Galderma), Juvederm Voluma® (Allergan), Juvederm Volbella® (Allergan), Juvederm Voluma®, Juvederm Ultra® (Allergan)	Têmpora, bochechas, lábios, lóbulo das orelhas, malar, sulcos nasolabiais, olheira	Edema, mal estar, fadiga, mialgia, sensibilidade	Lisinopril, hialuronidase, costicosteróide, 5-fluoracil	EUA	Munavalli et al., 2021
<b>1 caso</b>	AH	Glabela, nariz	Descoloração, perda visual olho direito, oclusão da artéria oftálmica	Hialuronidase, uroquinase	Coréia do Sul	Oh et al., 2015
<b>1 caso</b>	AH	Sulco nasolabial	Descoloração, dor, retinoblastoma, lacrimejamento, ferida, herpes	Hialuronidase, ciproflxacina, claritromicina, prednisona, oxigênio hiperbárico	Polônia	Olszanski et al., 2018
<b>2 casos</b>	Juvederm®	Palpebral inferior	Xantelasma	Esteróide, 5-fluoracil, excisão	EUA, Itália, Israel	Or et al., 2016
<b>1 caso</b>	AH	Sulcos nasolabiais	Eritema com distribuição reticular, crosta necrótica	Hialuronidase, compressa, pomada bacitracina	Coréia do Sul	Park, K et al., 2011

Quadro 8. Dados sobre as reações adversas de preenchimento de AH encontrados na revisão

(continuação)

<b>n° de casos</b>	<b>Produto de preenchimento utilizado</b>	<b>Local injeção</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Tratamento utilizado para as reações adversas</b>	<b>País</b>	<b>Autor</b>
<b>3 casos</b>	AH	Sulco nasolabial, glabella	oclusão artéria retiniana ramificada, defeito do campo visual, ptose, oftalmoplegia	Massagem, paracentese de camera anterior	Coréia do Sul	Park et al., 2012
<b>3 casos</b>	AH	Lábios, nariz, pálpebras inferiores	Massa palpável, sinais inflamatórios, edema	Hialuronidase, cirurgia de correção, antibióticos, massagem, laser, incisão	Coréia do Sul	Park T, et al., 2011
<b>1 caso</b>	Juvina® (by Hironic), Aliaxin® (by ProDerma)	Arco zigomático	Edema	Antibióticos, hialuronidase, triancinolona	Emirados Árabes Unidos	Parulan et al., 2018
<b>1 caso</b>	Restylane® (Q-Med, Uppsala Sweden)	Sulco nasolabial, perioral	Edema, eritema extensor, endurecimento, hipersensibilidade	Massagem, prednisona, triancinolona	EUA	Patel et al., 2005
<b>1 caso</b>	AH	Terço inferior da face	Lesões duras, edema, paniculite	Claritromicina, prednisona, triancinolona, hialuronidase	Espanha, Chile	Pérez-Pérez et al., 2017
<b>1 caso</b>	Restylane® (QMed AB, Uppsala, Sweden)	Glabela, bochechas	Perda parcial da visão olho direito	Acetazolamida	Alemanha	Peter; Mennel, 2006
<b>1 caso</b>	Belotero® (Merz Pharma GmbH, Dassau-Rosslau, Germany)	Sulco nasolabial, lábios	Lesões palpáveis	Ibuprofeno	Suíça	Pézier et al., 2013
<b>2 casos</b>	Perlance® (Q-Med, Uppsala, Sweden), Juvederm Voluma® (Allergan, Pringy, France)	Lábios, bochecha	Nódulos palpáveis (pseudocística anecoica oval)	Hialuronidase guiado por ultrassom	Chile	Quezada-Gaón; Wortsman, 2015
<b>1 caso</b>	Juvederm® (Allergan, Goleta, CA, USA)	Glabela, bochecha, sulco nasolabial, perioral	Edema, nódulos firmes	Minociclina	França, Itália	Rongioletti et al., 2014
<b>1 caso</b>	PerfectHA® (SubSkin, Sinclair Pharma, London UK)	Nariz	Edema, eritema, edurecimento, sensibilidade, protuberância dorsal	Observação	Reino Unido	Rowland-Warmann, 2021

Quadro 8. Dados sobre as reações adversas de preenchimento de AH encontrados na revisão

(continuação)

nº de casos	Produto de preenchimento utilizado	Local injeção	Reações adversas	Tratamento utilizado para as reações adversas	País	Autor
1 caso	Juvederm Voluma® (Allergan Inc, Irvine, California)	Queixo	Nódulo não eritematoso, tonalidade azulada	Hialuronidase	Índia	Saputra; Kapoor, 2020
1 caso	AH	Lábios	Nódulos eritematosos, dor, sensibilidade, edema eritematoso doloroso	Metilprednisolona	Itália	Savva et al., 2021
1 caso	Restylane®	Bochechas	Lesão dolorosa, celulite	Antibióticos, esteróide sistêmico e intralesional, hialuronidase	Coréia do Sul	Shin et al., 2018
1 caso	AH	Glabela	Perda total de visão olho direito, espessamento coróide, descolamento de retina exsudativo e membranas vítreas, fraqueza braço esquerdo	Esteróides orais, aspirina	Arábia Saudita	Shoughy, 2019
1 caso	Restylane® (Q-Med Aesthetics, Stockholm, Sweden)	Sulcos nasolabiais	Edema, dor, calor, eritema, escurecimento e descamação	Levofloxacino, metilprednisolona, prednisona, hialuronidase	EUA	Saparkar; Patrinely, 2005
1 caso	Juvederm® (Allergan, Irvine, CA, USA)	Nariz	Eritema, edema, dor, múltiplas pústulas, escara, necrose	Hialuronidase, esteroide, antibióticos, terapia com células tronco derivadas do tecido adiposo	Coréia do Sul	Sung et al., 2012
1 caso	AH	Pálpebra inferior	Edema palpável, múltiplos nódulos	Excisão	EUA	Teo et al., 2015
6 casos	Restylane® (Galderma, Uppsala, Sweden), Modelis® (Merz, Frankfurt, Germany), Hyacorp® (Bioscience, Dümmer, Germany), Belotero® (Volume, Merz)	Nariz, testa, têmpora esquerda	Dor, náusea, diminuição visão olho esquerdo, oftalmoplegia, ptose, tontura, perda visão olho direito, oclusão artéria central da retina, petéquias, isquemia, edema, oclusão artéria oftálmica esquerda	Hialuronidase, oxigênio hiperbárico, laser, paracentese de câmara anterior, metilprednisolona, antiplaquetários, antibióticos, esteróides, olho artificial, massagem, colírios, aspirina, nitroglicerina transdérmica	Tailândia	Thanasarnak sorn et al., 2018
1 caso	Restylane Silk® (Galderma, Lausanne, Switzerland)	Olheira, sulco nasojuval	Edema infraorbital	Monitoramento, hialuronidase	EUA	Vasquez et al., 2019

Quadro 8. Dados sobre as reações adversas de preenchimento de AH encontrados na revisão

(continuação)

<b>n° de casos</b>	<b>Produto de preenchimento utilizado</b>	<b>Local injeção</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Tratamento utilizado para as reações adversas</b>	<b>País</b>	<b>Autor</b>
<b>1 caso</b>	AH	Glabela, lábios, nariz	exantema eritematoso, livedoide, com borda na região glabellar, incluindo a área da raiz nasal ao couro cabeludo e pálpebra superior esquerda, pálpebras inchadas	Azitromicina, metilprednisolona	Eslôvenia	Vidič; Igor Bartenjev, 2018
<b>2 casos</b>	AH	Mento, queixo	Dor, edema, palidez, dormência lado direito da língua, língua edemaciada, dor cabeça, desconforto nuca, Descoloração vermelha com bolhas	Hialuronidase, compressa, gel de fator de crescimento epidérmico humano recombinante	China	Wang, Q. et al., 2017
<b>1 caso</b>	AH	Lábios	Secura nos lábios, formigamento, inchaços múltiplos bilaterais lineares flutuantes no lábio superior	Excisão	Inglaterra	Wege et al., 2021
<b>1 caso</b>	AH	Nariz	Branqueamento, ptose, visão turva, dor olho direito, pústulas, piora quadro visual	Massagem, hialuronidase, hialuronidase pulsada, aspirina, antibióticos	Indonésia, Índia, Inglaterra, Alemanha	Wibowo et al., 2019
<b>1 caso</b>	Restylane Silk® (Galderma Laboratories, LP), Restylane Lyft® (Galderma Laboratories, LP)	Sulco nasolabial, maxilla	Equimose, perda visão olho esquerdo, ceratite, edema, dor, irritação, vermelhidão	Laser 532nm, pomada eritromicina, hialuronidase, aspirina, ibuprofeno, pomada nitroglicerina, colírio de loxacina, eritromicina, ciclopentolato, oxigênio hiperbárico, vancomicina, tobromicina, valaciclovir	EUA	Worley et al., 2020



Quadro 8. Dados sobre as reações adversas de preenchimento de AH encontrados na revisão

(continuação)

<b>n° de casos</b>	<b>Produto de preenchimento utilizado</b>	<b>Local injeção</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Tratamento utilizado para as reações adversas</b>	<b>País</b>	<b>Autor</b>
<b>1 caso</b>	Restylane® (Medicis, Scottsdale, AZ, USA)	Têmporas	Edema, queimação, descoloração, ferida necrótica, alopecia	Bolsa de gelo, dexametasona IV, hialuronidase, gel de fator de crescimento de fibroblasto básico bovino, minoxidil 2%	China	Yang et al., 2017
<b>4 casos</b>	AH	Nariz, periocular, pálpebra superior	Neuropatia óptica isquêmica anterior olho esquerdo, dor de cabeça, oclusão artéria central retiniana olho direito, ptose, oclusão artéria oftálmica olho esquerdo, oclusão artéria oftálmica olho direito, oftalmoplegia, tontura, vômito	nitroglicerina, massagem, colírio, aspirina, prednisona, fotocoagulação pan-retiniana	China	Yanyun et al., 2014
<b>1 caso</b>	AH	Testa	Perda repentina da visão olho esquerdo, dor intensa, dor de cabeça, fraqueza de membro superior direito, edema corneano, câmara anterior rasa, dilatação pupilar no olho esquerdo, oclusão da artéria oftálmica	Trombólise, corticosteroides, oxigenoterapia	China	Yao et al., 2019
<b>1 caso</b>	Restylane®, Teosyal®	Sobrancelha	Edema	Hialuronidase	Reino Unido, Hungria	Yu et al., 2017

Quadro 8. Dados sobre as reações adversas de preenchimento de AH encontrados na revisão

(conclusão)

<b>n° de casos</b>	<b>Produto de preenchimento utilizado</b>	<b>Local injeção</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Tratamento utilizado para as reações adversas</b>	<b>País</b>	<b>Autor</b>
<b>1 caso</b>	AH	Sulcos nasolabiais, sulco melomentani ano, glabella	Descoloração, dor livedo reticular, bolhas	Massagem, compressa, aspirina, hialuronidase, pasta de nitroglicerina, ácido fusídico, betametasona	Grécia	Zambacos et al., 2018
<b>1 caso</b>	AH	Lábios	Dor, isquemia	Hialuronidase, pomada nitroglicerina, diclofenaco, antibiótico, oxigênio hiperbárico, alginogel enzimático, cessar tabagismo, triancinolona, lipoenxertia	Bélgica	Zeltzer et al., 2019
<b>4 casos</b>	AH	Nariz, glabella, testa, pálpebra superior	Visão turva, ptose, edema, dor oftalmoplegia, náuseas, vômito, perda completa visão olho direito, palidez	Glicocorticoides, manitol IV, punção câmara anterior direita, hialuronidase, nitroglicerina sublingual	China	Zhang et al. 2020

Fonte: o autor

Nota: O preenchedor Hylaform® não está mais no mercado, Elevess® foi renomeado como Hydrelle® em 2010, o preenchedor Perlane® foi também renomeado, para Restylane Lyft® em junho de 2015.

## 6 DISCUSSÃO

As complicações são melhor gerenciadas com reconhecimento precoce. Para eritema, edema e hematomas, complicações mais simples de gerenciar e de menor gravidade, compressas frias devem ser usadas. Os pacientes devem evitar exercícios por 24 a 48 horas para evitar a progressão dessas complicações. Para nódulos e inchaços precoces relacionados à colocação inadequada de preenchimento, uma massagem suave pode ser instruída. Para nódulos refratários, efeito Tyndall ou hipercorreção, a hialuronidase pode ser usada para dissolver o produto (COHEN et al., 2015). Alguns biomateriais podem induzir a resposta imune agindo como adjuvantes e não como antígenos por si mesmos. Em vários casos de efeitos adversos relacionados à preenchimentos, podem ser encontrados fatores desencadeantes, principalmente traumas locais, infecções ou vacinas (ALIJOTAS-REIG et al., 2013a). O conhecimento da anatomia vascular não é à prova de falhas, pois a anatomia vascular é altamente variável e os eventos vasculares ainda podem ocorrer nas mãos de injetores experientes (GOODMAN et al., 2016). Existem muitas anastomoses entre diferentes artérias da face e ramos do sistema de artérias oftálmicas, colocando praticamente qualquer local anatômico de injeção em risco de complicações vasculares (BELEZNAY et al., 2015b).

Vários fatores podem influenciar o resultado do preenchimento facial, devido a variabilidade técnica e nível de especialização e também medidas subjetivas, como o volume injetado, o número de tratamentos de retoque, o tipo de técnica de injeção, o número de ligações cruzadas na reticulação do produto de AH, e também a experiência dos injetores (DAYAN et al., 2015; CZUMBEL et al., 2021; TRIHN; GUPTA, 2021). Um grande desafio é a escolha fundamentada do produto de AH a ser utilizado em função da área anatômica a ser corrigida. Cada região da face está sujeita a restrições mecânicas específicas (AKINBIYI et al., 2020). A importância de compreender e respeitar a anatomia nunca deve ser subestimada (MURRAY et al., 2021a). Nenhuma recomendação de tratamento ideal pode ser concluída. Os regimes de tratamento devem ser personalizados para cada paciente (TRINH; GUPTA, 2021).

Nos artigos encontrados nesta revisão, não foram especificados quais tipos de profissionais injetores fizeram os procedimentos, geralmente foram citados como

profissional ou citando que foi algum médico, tendo sido excluídos desta revisão aplicações feitas por não profissionais, ou profissional não habilitado para realizar preenchimentos de AH.

O efeito Tyndall (Figura 25) é uma das complicações não graves e para melhor evitá-lo, recomenda-se injetar produtos de preenchimento na profundidade adequada dentro do tecido. Uma vez presente, pode ser tratada com uma injeção de hialuronidase para degradar o preenchedor (VANAMAN, 2016).

Figura 25. Efeito Tyndall



Fonte: Cox, 2009.

Nota: Efeito Tyndall apontado pela seta.

Dentre as reações adversas mais relatadas estão edema, dor (Figura 26) e eritema (Figura 27), sendo este, considerado o de menor gravidade. O edema é uma complicação de longo prazo, podendo ocorrer meses ou mesmo anos após a injeção inicial. A avaliação e o tratamento de pacientes com edema e xeroftalmia pós-tratamento de preenchimento com AH deve começar com o uso de hialuronidase para remover qualquer preenchimento que possa estar bloqueando a glândula e/ou sistema ductal (KHALIL et al., 2019).

Figura 26. Edema labial



Fonte: Bulam et al., 2014.

Nota: Edema progressivo que ocorreu minutos após a injeção de AH, para aumento labial.

Figura 27. Eritema



Fonte: Cox, 2009.

Equimoses (Figura 28) e hematomas podem ocorrer se o paciente ingerir álcool, antiagregantes plaquetários, ticlopidina, vitamina E ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) dias antes ou após o preenchimento. Essas complicações

geralmente são resolvidas naturalmente após 2 a 7 dias, não sendo específicas para tipos determinados de preenchimento (URDIALES-GALVEZ et al., 2018).

Figura 28. Equimose



Fonte: Cox, 2009.

## 6.1 Herpes

Foram encontrados 2 casos de reativação da herpes pelo preenchimento de AH, um descrito por Olszanski, et al., e outro por 2018 e Kim, et al., 2020. A reativação do vírus da herpes zoster (HZV) é uma complicação rara após o uso de preenchedores de AH, e a apresentação clínica pode mimetizar a isquemia tecidual. Pode ser causada por lesão direta do axônio pela agulha, por manipulação tecidual e por reação inflamatória (SIREs, 2008). Os sintomas aparecem 2 a 8 horas após o procedimento. O padrão de reativação depende do vírus envolvido e ocorre mais comumente na via do gânglio trigeminal quando causado pelo vírus da herpes simples (HSV) e ramo oftálmico do nervo trigêmeo pelo HZV (KING, 2017). Para

diferenciar a infecção por herpes zoster da oclusão vascular após procedimento cosmético com uso de injetáveis, a ultrassonografia pode ser útil, principalmente antes do aparecimento de vesículas, pois ambas podem apresentar eritema e dor intensa. A ultrassonografia permite a visualização do AH injetado auxiliando para descartar injeção intravascular do preenchedor e compressão extrínseca (KING, 2017; KIM, et al., 2020). A reativação da herpes pode ser confundida com erupções pustulosas, a reativação da herpes e sua diferenciação são mostradas nas Figuras 29 e 30.

Figura 29. Reativação de herpes



Fonte: Olszanski et al., 2018.

É importante fazer a diferenciação entre erupção pustulosa e reativação da herpes, para melhor manejo de cada reação adversa.

Figura 30. Erupções pustulosas



Fonte: Landau et al., 2020.

Nota: A) Erupção pustulosa ao longo do nariz, bochechas mediais e área glabelar (3 dias após a injeção); B) Erupção pustulosa não herpética ao longo das dobras nasolabiais esquerdas (4 dias após a injeção).

## 6.2 Hipersensibilidade e Reação semelhante à gripe

Uma complicação da injeção de preenchimento dérmico é uma reação de corpo estranho, sendo esta a última etapa do processo de inflamação e cicatrização de feridas (SHIN et al., 2017). A resposta inflamatória de início tardio ocorre pelo menos 2 meses após a injeção de AH, e geralmente apresenta-se como inflamação difusa, firme, vermelha e não flutuante de todas as áreas que contêm o preenchedor dérmico. Os pacientes são considerados sistemicamente bem. Tais reações podem ocorrer com qualquer preenchedor dérmico de AH, mas sua incidência pode variar dependendo da tecnologia de fabricação (FERNANDEZ-ACEÑERO, 2003; BHOJANI-LYNCH, 2017).

Embora não haja efeitos colaterais sistêmicos relatados, há diversos relatos de problemas locais com AH reticulado. Devido à falta de especificidade e imunogenicidade do AH, existe um maior uso do uso do preenchedor de AH, entretanto, muitos relatos de reações inflamatórias levantam questões sobre a falta



de resposta imune ao AH (FERNANDEZ-ACENËRO et al., 2003; BARDAZZI et al., 2007).

Hou, e colaboradores, 2020 apresentaram seis casos de inflamação periorbitária após injeções de AH na região periocular, manifestando-se clínica e radiograficamente semelhante ao pseudotumor orbitário. O pseudotumor orbitário, uma doença inflamatória orbitária idiopática, é um processo inflamatório não infeccioso benigno da órbita sem causa local ou sistêmica identificável. É um diagnóstico de exclusão baseado na história, evolução clínica, resposta à corticoterapia e teste laboratorial com ou sem biópsia, excluindo infecções, tumores e outros distúrbios orbitais. Entre os pacientes com pseudotumor orbitário, alguns estão associados a doença relacionada a IgG, mas a etiologia permanece desconhecida. O casos descritos por Hou, e colaboradores (2020), foram únicos, pois nenhum deles tinham uma doença anterior, e concluíram que a inflamação periorbital tardia pode ocorrer após injeções de preenchimento periocular de AH. Embora a patogênese precise de mais investigação (HOU et al., 2020).

As reações de hipersensibilidade tardia imunomediadas, os pacientes podem vir a desenvolver, além de reações inflamatórias no local da injeção, também reação de pustulose exantemática generalizada tardia. Tais reações podem ser causadas por uma possível reação imunológica contra os preenchedores de AH, pois as moléculas de AH contidas nos preenchedores são as mesmas moléculas de polissacarídeos que compõem a maior parte da nossa pele. Portanto, a própria molécula de AH geralmente não é considerada imunogênica, mas no entanto, como sugerido por Bitterman-Deutsch e colaboradores (2015), em algumas condições, o glicosaminoglicano (AH no caso) pode desencadear diretamente uma resposta imune específica sem a fase primária da inflamação, como um “superantígeno”. Outros componentes que são adicionados para estabilizar moléculas de AH como agentes de reticulação e de conservação, também podem ser imunogênicos (HOMSY, et al., 2017). Ainda, pode ser possível também que a hipersensibilidade seja causada por impurezas do processo de fermentação bacteriana e não pelo próprio AH, justificando as reações tardias (CURI et al., 2015).

Em vários casos, os sintomas podem ocorrer após uma doença como à gripe. No entanto, não se sabe se a hipersensibilidade se deve a uma verdadeira reação alérgica ao preenchedor ou à infecção viral (TURKMANI et al., 2019). A hipótese por trás da associação de hipersensibilidade com preenchedores dérmicos

se deve ao fato de que os sintomas podem se resolver completamente após a dissolução dos preenchedores com hialuronidase. Sendo assim, apesar das alegações de que os preenchedores de AH não são imunogênicos ou que as complicações são muito incomuns, ocorrem efeitos colaterais indesejados, sim. Os profissionais injetores devem estar cientes das reações de hipersensibilidade tardias, considerando que, os pacientes muitas vezes não associam as reações ao procedimento pelo tempo que passou da realização do preenchimento (ALAWAMI; TANNOUS, 2020). A apresentação muito tardia de alguma hipersensibilidade, mais de um ano após a última injeção, pode ocorrer em alguns casos, dependendo da localização do produto injetado e da velocidade de degradação do preenchedor (FERNANDEZ-ACEÑERO, 2003). E embora os efeitos do AH devam persistir apenas por uma duração entre 6 e 18 meses, o AH pode persistir no corpo por vários anos e tem o potencial de migrar para outros locais, causando infiltração em camadas subcutâneas mais superficiais da face (JORDAN; STOICA, 2015). Existem registros, realizado por ressonância magnética, que os preenchimentos cosméticos de tecidos moles podem ser detectados por até 12 anos nos tecidos (MASTER, 2021).

A vacinação pode induzir reações inflamatórias tardias em pacientes que anteriormente tinham preenchedores de AH. São incomuns e geralmente autolimitadas, com resolução espontânea frequente. Considerando a demanda mundial por vacinas, os profissionais de estética devem estar cientes dos riscos representados pela interação de vacinas em pacientes que já receberam ou procuraram injeções de preenchimento de tecidos moles com AH (MICHON, 2021). Diversos fatores podem contribuir para reações tardias de preenchimento de AH, muitos relatando uma doença semelhante à gripe antes das reações tardias, incluindo influenza e SARS-CoV-2 (vírus do COVID-19) (BELEZNAY et al., 2015a; TURKMANI et al., 2019; ROWLAND-WARMANN, 2021).

Em revisões de prontuários de 702 tratamentos, Belezny et al. observaram uma doença semelhante à gripe em 39% dos pacientes que apresentaram nódulos de início tardio com incidência de 0,5% para Juvederm Voluma® (BELEZNAY et al., 2015a). Turkmani e colaboradores, 2019, descreveu edema eritematoso e doloroso alguns dias após o início de uma doença semelhante à gripe, em uma série de casos, em um paciente com histórico de injeções de preenchimento cosméticos. Após procedimentos de preenchimento, AHs de baixa massa molecular estão

presentes devido à degradação e também como um componente de reticulação (De BOULLE et al., 2013; BELEZNAY et al., 2015a; JORDAN et al., 2015). As reações inflamatórias do tipo retardado estão imunologicamente relacionadas à interação da vacina de mRNA COVID-19 recebida e enchimentos de tecidos moles de AH. Essas reações são provavelmente devidas à ativação de CD44 por AH de baixa massa molecular, causando risco de hipersensibilidade para pacientes que receberam preenchimentos de tecidos moles de AH. É importante ressaltar que muitas reações inflamatórias tardias desencadeadas por um processo imunológico são localizadas e autolimitadas com resolução espontânea frequente (BELEZNAY et al., 2015a).

Beleznay e colaboradores (2015a), observaram que o preenchimento residual começa a se decompor entre 3 a 5 meses. Enquanto Decates e colaboradores (2021), postularam que alguns subtipos de antígenos leucocitários humanos podem predispor a reações adversas de preenchimento relacionadas ao sistema imunológico. Eles encontraram um aumento de quatro vezes nas chances de eventos adversos imunomediados em indivíduos com subtipos de antígeno leucocitário humano (BELEZNAY et al., 2015a; DECATES et al., 2021).

É necessário o AH estar com massa molecular adequada para sua aplicação, devendo apresentar um nível elevado de pureza, pois as moléculas que possuem uma expressiva massa molecular podem desencadear comportamentos de reações granulosa de corpo estranho, em seguida da aplicação das injeções intradérmica (WOLLINA; GOLDMAN, 2017). O AH de alta massa molecular é conhecido por seus efeitos anti-inflamatórios, enquanto o AH de baixa massa molecular, de menos de 20 kDa demonstrou ser pró-inflamatório. Os macrófagos e células dendríticas são ativados por AH de baixa massa molecular e sinaliza as células T via receptores de superfície celular CD44 (MIKKILINENI et al., 2020). Beleznay, et al. 2015a postularam que as respostas inflamatórias sistêmicas podem acelerar a degradação de AH de baixa massa molecular a partir da produção aguda de EROs influenciando a sinalização de CD44-AH e resultando em reações inflamatórias tardias. Acredita-se também que esse processo seja a causa do inchaço do preenchimento observado após a infecção por SARS-CoV-2, relatado em um caso por Rowland-Warmann, 2021. A vacinação pode se tornar um dos gatilhos mais comuns de reação inflamatória tardia, associado ao preenchimento de AH. E tem um curso de tempo mais rápido do que o da hipersensibilidade imunomediada clássica (MUNAVALLI et al., 2021; DECATES et al., 2021).

Foram descritos 8 casos de hipersensibilidade após vacina contra COVID-19, um por Rowland-Warmann, 2021; um por Savva et al., 2021; 2 por Michon, 2021; e 4 por Munavalli et al., 2021. Sendo que Munavalli e colaboradores., propuseram um mecanismo relacionado ao receptor da enzima conversora de angiotensina (ACE-2), teorizando que as vacinas de mRNA COVID-19 diminuiriam potencialmente a conversão da angiotensina-II pró-inflamatória (ANGII) presente na pele. Portanto, o aumento do nível de ANGI estímularia a inflamação e a resposta imune, resultando em reações inflamatórias tardias (ALIJOTAS-REIG et al., 2013a; MUNAVALLI et al., 2021). Para casos de edema de preenchimento dérmico resultantes da vacinação contra SARS-CoV-2 foram tratados com sucesso com Lisinopril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ACE-1) para diminuir a inflamação cutânea em 72 horas. O tratamento com ACE-1 foi usado anteriormente no tratamento de cicatrizes hipertróficas, queloides e outros distúrbios inflamatórios da pele e pode auxiliar na regulação negativa de CD44 pela inibição da angiotensina II pró-inflamatória. O lisinopril é bem tolerado e uma dose de 10mg por 3 - 5 dias foi administrada nesses casos (MUNAVALLI et al., 2021). Devido à ativação do CD44 pelo AH de baixa massa molecular, a hipersensibilidade é um risco para todos os pacientes que recebem preenchimento dérmico de AH (Figura 31), pois todos serão expostos à doenças semelhantes a gripe em algum momento. O risco pode ser atualmente aumentado com o aumento das taxas de infecção de SARS-CoV-2. À medida que a popularidade do tratamento de preenchimento dérmico com AH aumenta e o SARS-CoV-2 é generalizado, os pacientes devem ser aconselhados adequadamente sobre os possíveis riscos de hipersensibilidade secundária (ROWLAND-WARMANN, 2021). As reações inflamatórias tardias para preenchimentos de tecidos moles com AH são relativamente raros e não devem ser um impedimento para receber a vacina COVID-19, não desencorajando jamais a vacinação (MICHON, 2021; BELEZNAY et al., 2015a).

Figura 31. Reação pós vacina



Fonte: Munavalli et al., 2021.

Nota: Pós preenchimento realizado no meio da bochecha e lábios. A, Inchaço 24 horas após a vacinação Moderna COVID-19 (primeira dose). B, 30 horas após o início da terapia com 10 mg de lisinopril.

### 6.3 Nódulo/Biofilme/Granuloma

Nódulos de início tardio (de 4 semanas a 1 ano ou até mais) são geralmente inflamatórios (respostas imunes ao material de preenchimento) e/ou relacionados à infecção (incluindo biofilme) (LEDON et al., 2013). Esses podem ser extremamente difícil de distinguir a inflamação devido a um biofilme bacteriano de uma reação de hipersensibilidade de baixo grau (URDIALES-GALVEZ et al., 2018).

Foram encontrados 22 casos de biofilme, descritos por Marusza, et al., 2019. Todos os casos foram infecções bacterianas tardias após o aumento estético facial usando preenchedores de AH. Sendo que são complicações relativamente raras, mas graves e difíceis de tratar.

Marusza, e colaboradores, 2019; realizaram um protocolo de uso de antibiótico junto com probiótico. Que mostrou que o tratamento com flora fisiológica da pele pode diminuir o risco de infecções bacterianas tardias após a administração de AH reticulado. Para isso, utilizaram uma formulação que é o único probiótico registrado na Polônia como medicamento, e não como mero suplemento (MARUSZA et al., 2019).

Foram descritos por Rodriguez et al., 2013, infecções faciais por *Mycobacterium* devido à aplicação tópica de gelo não estéril antes da injeção de

preenchimento. Podendo não ter tido mais relatos de biofilme por esta revisão utilizar dados de preenchimentos realizados por preenchedores aptos, considerando que infecções bacterianas podem ocorrer por falta de limpeza na área a ser injetado o preenchimento, levando microorganismos que estão em contato com a pele para o organismo e assim podendo levar à infecções e formação de biofilmes.

As doenças granulomatosas inflamatórias (sarcoidose cutânea, necrobiose lipoídica, granuloma anular e dermatite granulomatosa reativa) podem estar associadas a uma doença sistêmica subjacente e, apresentado em um sistema imunológico desregulado. Foram descritos poucos casos de reações granulomatosas crônicas por AH na literatura, em que a maioria foi autolimitada (IMADOJEMU; ROSENBACH, 2019).

A patogênese do desenvolvimento de uma reação granulomatosa em alguns pacientes após a injeção intradérmica de AH ainda não é completamente conhecida; algumas hipóteses têm sido sugeridas, geralmente envolvendo uma reação alérgica causada pela presença de componentes proteicos no produto originário da fermentação bacteriana ou pelos produtos de degradação da reticulação. Exigindo sempre o potencial de uma resposta alérgica quando há uma introdução de uma substância estranha na pele (BARDAZZI et al., 2007).

Como a sarcoidose é uma doença sistêmica de múltiplos órgãos, a avaliação de pacientes com sarcoidose sistêmica requer investigação para envolvimento de outros órgãos, incluindo, mas não se limitando às doenças pulmonar, cardíaca, oftalmológica e endócrina. O controle da doença cutânea nem sempre se correlaciona com o controle da doença extracutânea (IMADOJEMU; ROSENBACH, 2019).

Alguns medicamentos, como o interferon e os novos imunomoduladores podem produzir reação granulomatosa em pacientes com preenchedores dérmicos, como o AH. Outro medicamento, a leflunomida, interfere na sintase do AH, suprimindo a produção de AH nos sinoviócitos tipo fibroblasto em efeito dose-dependente, auxiliando no tratamento da artrite reumatoide. O uso de leflunomida (assim como de metotrexato) em pacientes com artrite reumatoide favorece o desenvolvimento de uma resposta granulomatosa com aumento da frequência de nódulos reumatoides (STUHLMEIER, 2005).

Um desvio da imunidade de T *helper* 2 (Th2) para Th1 explica a reação granulomatosa descrita em granulomas induzidos por interferon (BITTERMAN-

DEUTSCH et al., 2015). Em relação à associação com artrite reumatoide, alguns relatos sugerem a relativa contra-indicação dos procedimentos de preenchimento com AH em pacientes com algumas doenças autoimunes, como lúpus eritematoso, porém não há descrições que mencionem artrite reumatoide. A artrite reumatoide, assim como o uso de medicamentos como a leflunomida, podem facilitar a ocorrência de complicações e devem ser contra-indicações para procedimentos de preenchimento à base de AH. As complicações causadas por preenchedores de AH podem ocorrer tardiamente, após a duração média do período de degradação (18 meses após o procedimento) (MULINARI-BRENNER et al., 2016). A ultrassonografia de alta frequência e a tomografia computadorizada fornecem técnicas não invasivas, convenientes e rápidas para a avaliação de massas induzidas por preenchimento, mas o estudo histopatológico continua sendo a técnica padrão-ouro para confirmação (PÉREZ-PÉREZ et al., 2017).

#### **6.4 Sarcoidose**

Foi encontrado um caso descrito de ocorrência de sarcoidose após preenchimento de AH, descrito por Descamps, et al., 2008. Nesse caso o paciente desenvolveu granulomas sarcóides em uma área onde anteriormente um preenchimento dérmico havia sido injetado, que foi a área peribuca e sulco nasolabial (DESCAMPS et al., 2008), como mostra a Figura 32.

Em março de 2001, uma mulher de 64 anos recebeu uma injeção de AH nas rugas peribucais. Em setembro de 2002, foi diagnosticada hepatite C crônica e iniciou tratamento com interferon e ribavirina. Em março de 2003, desenvolveu edema e nódulos infiltrados com púrpura nos lábios e nas áreas injetadas. A biópsia de lesão cutânea confirmou granuloma de corpo estranho. Interferon e ribavirina foram descontinuados e seus sintomas cutâneos melhoraram espontaneamente. Mas em setembro de 2004, uma cirrose foi diagnosticada após uma biópsia hepática, e interferon e ribavirina foram administrados novamente, a biópsia foi típica de sarcoidose (DESCAMPS et al., 2008).

Figura 32. Sarcoidose



Fonte: Descamps et al., 2008.

A resolução completa da sarcoidose pode ser esperada após a interrupção do tratamento com interferon. Quando ocorrem sintomas sistêmicos ou quando as manifestações cutâneas são graves, geralmente são administrados corticosteroides. Mas os corticosteroides podem aumentar a carga viral do vírus da hepatite (HCV) sendo necessário o monitoramento de uma infecção pelo HCV (DESCAMPS et al., 2008). O interferon (IFN)- $\alpha$  é comumente usado para o tratamento da hepatite C crônica devido às suas atividades antivirais e imunomoduladoras em combinação com a ribavirina. Uma lesão cutânea induz a expressão local de IFN- $\alpha$  e o IFN- $\alpha$  é um gatilho de sarcoidose em indivíduos predispostos. Além disso, a terapia com ribavirina pode aumentar ainda mais a expressão de IFN- $\alpha$  na pele previamente ferida (BUSS et al., 2013). O IFN- $\alpha$  é um potente imunestimulante que é utilizado para o tratamento de doenças infecciosas e neoplásicas. O IFN- $\alpha$  mostrou induzir a ativação e maturação de células dendríticas em células apresentadoras de antígenos potentes e estimular diretamente a ativação de células T e a polarização TH1. Além disso, o IFN- $\alpha$  diferencia as células B imaturas em plasmócitos



secretores de anticorpos e promove a citotoxicidade das células NK (BUSS et al., 2013). Os macrófagos, por sua vez, são ativados por citocinas, como o interferon-gama e o TNF- $\alpha$ , levando a um ciclo de *feedback* positivo, muitas vezes levando à inflamação crônica. A resposta T helper 1 (Th1) mediada por interferon-gama, fator de necrose tumoral  $\alpha$  e interleucina (IL) 1, 2, 6 e a resposta Th1 mediada por IL-17 tem papéis importantes no desenvolvimento e manutenção de doenças como a sarcoidose (IMADOJEMU; ROSENBACH, 2019).

A sarcoidose pode estar associada a outras dermatoses granulomatosas com interferon, não se limita a pacientes tratados para hepatite C crônica. Havendo relatos de sarcoidose induzida por interferon em pacientes tratados para leucemia mieloide crônica e melanoma (DESCAMPS et al., 2008; IMADOJEMU; ROSENBACH, 2019).

## 6.5 Xantelasma

Foram encontrados 3 casos de xantelasma após procedimentos de preenchimento com AH. Sendo 2 casos descritos por Or et al., 2016; após preenchimento na área da pálpebra inferior, e um caso descrito por Liu et al., 2021; após preenchimento na área lacrimal.

O xantelasma se manifesta como placas fibróticas amareladas nas pálpebras inferiores, resultantes da deposição de histiócitos carregados de colesterol na derme. Histologicamente, os xantelasma são compostos por células de xantoma, ou células espumosas, que são tipicamente encontradas nas camadas média e superficial da derme em locais perivascular e perianexuais, com evidência de fibrose e inflamação concomitantes (OR et al., 2016). O xantelasma induzido por preenchimento não tem seu mecanismo de ação exato claro. As injeções de AH na matriz extracelular são capazes de se ligar ao LDL (lipoproteína de baixa densidade) extravasado. O complexo LDL-glicosaminoglicanos é internalizado por macrófagos e histiócitos mais intensamente que o LDL nativo e isso pode desempenhar um papel na formação do xantelasma. As possíveis explicações são que as injeções de AH na matriz extracelular podem se ligar à LDL extravasada, ambas mais favorecidas para internalização por macrófagos e histiócitos do que a LDL nativa. Sendo que quando o LDL é exposto a um

glicosaminoglicano, torna-se suscetível à oxidação, o que pode, posteriormente, levar à formação de células espumosas encontradas no xantelasma. Por meio de receptores de eliminação de macrófagos, os macrófagos incorporam complexos LDL-AH, e também LDL oxidado, que foi oxidado durante o tempo de retenção. O atrito e o movimento podem favorecer o desenvolvimento do xantelasma (BERGMAN, 1994; LIU et al., 2021). O edema associado à injeção de AH pode aumentar a permeabilidade vascular, o que aumenta o extravasamento capilar de LDL (D'ACUNTO et al., 2012). Liu e colaboradores, 2021 indicam que a resolução completa pode ser alcançada com o laser Er:YAG® (Sciton Contour TRL), pois o uso desse laser pode vaporizar o conteúdo lipídico, minimizando efeitos adversos, como cicatrizes e hiperpigmentação. A Figura 33 mostra um caso de xantelasma.

Figura 33. Xantelasma



Fonte: Or et al., 2016.

## 6.6 Isquemia/oclusão vascular

À medida que o preenchedor entra, pode bloquear os vasos sanguíneos e então manifestar a isquemia. A avaliação clínica do paciente deve ser contínua e persistente. O objetivo do tratamento é a dissolução completa da obstrução de preenchimento. Para conseguir isso, deve haver concentração suficiente de hialuronidase no local certo por tempo suficiente para resultar em hidrólise (suficientemente) completa (De LORENZI, 2017).

Um possível mecanismo de isquemia torna-se aparente se um vaso for penetrado por uma agulha ou cânula, mesmo que o enchimento seja depositado a

alguma distância além do vaso, o enchimento pode voltar ao longo do caminho da agulha e depois entrar diretamente no vaso, seguindo um caminho de menor resistência. Os eventos de isquemia são resultado de embolia de preenchimento que ocorre no momento do tratamento com algum preenchimento (Figura 34) (De LORENZI, 2017). No momento da injeção do preenchimento, a força de injeção pode ser alta o suficiente para que as partículas de enchimento possam ser empurradas ainda mais retrógradas em direção à circulação cerebral. A artéria cerebral média pode então ser ocluída quando a força retrocede, com subsequente infarto cerebral (WU; PAN et al., 2017). No entanto, quando a ponta da agulha penetra na artéria e a pressão é aplicada no êmbolo, o preenchedor pode reverter o fluxo nele, movendo-se como uma coluna proximal à origem da artéria retiniana. Se o injetor exercer mais pressão sobre o êmbolo por mais tempo, a coluna pode atingir a origem da artéria oftálmica, e parte do êmbolo de enchimento pode acessar a artéria carótida interna e, posteriormente, atingir a circulação cerebral (SITO et al., 2019).

Figura 34. Isquemia nos lábios



Isquemia vascular nos lábios. Fonte: Bravo et al., 2020.

As estruturas vasculares com maior risco de canulação durante as injeções glabellares são as artérias supratrocLEAR e supraorbital, ambas as quais suprem os aspectos superomediais da frente. Embora exista a possibilidade de injeção acidental na câmara anterior (KIM; EOM, 2015).

A apresentação inicial dos eventos vasculares embólicos é a presença de clareamento momentâneo, que pode durar apenas alguns segundos (às vezes até ausente). Progredir para livedo reticularis (que pode durar até alguns dias), bolhas (que geralmente aparecem no terceiro dia), crostas, necrose, descamação e, finalmente, cicatrização, que pode levar seis semanas ou mais. Os sintomas podem incluir dor e desconforto desproporcionais aos normalmente experimentados em preenchimentos convencionais. No entanto, é fundamental observar que os preenchedores mais novos são compostos por anestésicos locais, alterando o quadro clínico nesses casos (De LORENZI, 2017; BRAVO et al., 2020).

No caso descrito por Wang e colaboradores, 2017; ocorreu dormência no lado direito da língua após um procedimento de preenchimento de AH no queixo. Os sinais e sintomas (dor, dormência, descoloração e edema) da língua (Figura 35) indicam a oclusão vascular súbita. O mecanismo da reação isquêmica do preenchedor nos ramos da artéria lingual profunda é provavelmente relacionado ao transporte intravascular do preenchimento através das ricas anastomoses vasculares, após ser injetado na artéria submentoniana, ou em um de seus ramos (WANG et al., 2017).

Figura 35. Oclusão vascular na língua



Fonte: Wang, et al., 2017.

Nota: O lado afetado da língua tornou-se levemente atrófico a partir do terceiro dia, embora a hialuronidase tenha sido aplicada no dia seguinte à injeção de AH.

## 6.7 Perda visual

Nas reações adversas pode ocorrer perda visual total ou também perda visual de um dos olhos. Foram encontrados 10 casos relatados de perda visual do olho direito e 4 casos de perda visual do olho esquerdo. A perda visual súbita no olho direito pode ser acompanhada de outros sintomas, como no caso relatado por Shoughy, onde o paciente relatou fraqueza do braço esquerdo contralateral. Esse achado destaca a possibilidade de que a força de injeção foi alta o suficiente para ter levado à embolia cerebrovascular (SHOUGHY, 2019). Podendo ocorrer também a oftalmoplegia transitória, que é a paralisia de um ou mais músculos oculares, ocorrendo por um evento embólico sutil na artéria ciliar ou no ramo muscular da

artéria oftálmica sem oclusão vascular retiniana. Portanto, sendo recomendado realizar exames oftalmológicos adequados para todos os pacientes com complicações vasculares suspeitas após injeção facial para especificar o local da oclusão vascular, independentemente da presença de lesões cutâneas (LEE et al., 2017).

O AH pode ser injetado com força e magnitude suficientes para superar as pressões arteriais sistêmicas médias e ir de forma retrógrada para a circulação cerebral através do Círculo de Willis. Assim, pode se dispersar através das artérias cerebrais anterior e média, por todo o lobo parietal direito para produzir infartos dispersos. O preenchedor que não entrou na circulação cerebral, fluindo de forma anterógrada, pode entrar na artéria oftálmica, que é o primeiro ramo da carótida caudal. A tomografia de coerência óptica (OCT) demonstra perda profunda das camadas interna e externa da retina, supridas pela artéria central da retina e pela vasculatura coróide, respectivamente, e na necrose cutânea na ponta nasal, a artéria nasal dorsal (CARRUTHERS et al., 2015; ANSARI et al., 2018). Belezny e colaboradores (2015a) revisaram a literatura e avaliaram 98 casos de deficiência visual induzida por preenchimento, e relataram que o AH é responsável por 23,5% das complicações vasculares (LEE et al., 2017). E não só injeções de preenchimentos cosméticos, Lee e colaboradores, 2017 descobriram que injeções periorbitais de anestésicos locais podem causar perda visual devido à OAO (oclusão da artéria oftálmica) nesta área anatômica (OH et al., 2014; PARK et al., 2012).

A oclusão oftálmica da artéria iatrogênica é caracterizada por um doloroso “apagão” da visão, imediatamente após as injeções de preenchimento. A oclusão da artéria oftálmica iatrogênica está associada à cegueira dolorosa, coróide fina, infarto cerebral e visão prejudicada. Recomenda-se realizar exame oftalmológico e ressonância magnética cerebral sistemática em pacientes com dor ocular (PARK et al., 2012) (TOBALEM et al., 2018). O vaso sanguíneo afetado influencia significativamente no desfecho da complicação vascular. Sendo a oclusão da artéria oftálmica mais frequentemente associada à ausência de melhora do que a de outros vasos sanguíneos, principalmente a artéria nasociliar. No entanto, os eventos adversos mais perigosos (ou seja, infartos cerebrais) ocorrem como consequência final da oclusão da artéria retiniana (SITO et al., 2019). As injeções de baixa pressão com liberação da menor quantidade de substância possível devem ser consideradas mais seguras do que injeções em bolus. O volume total de preenchimento injetado

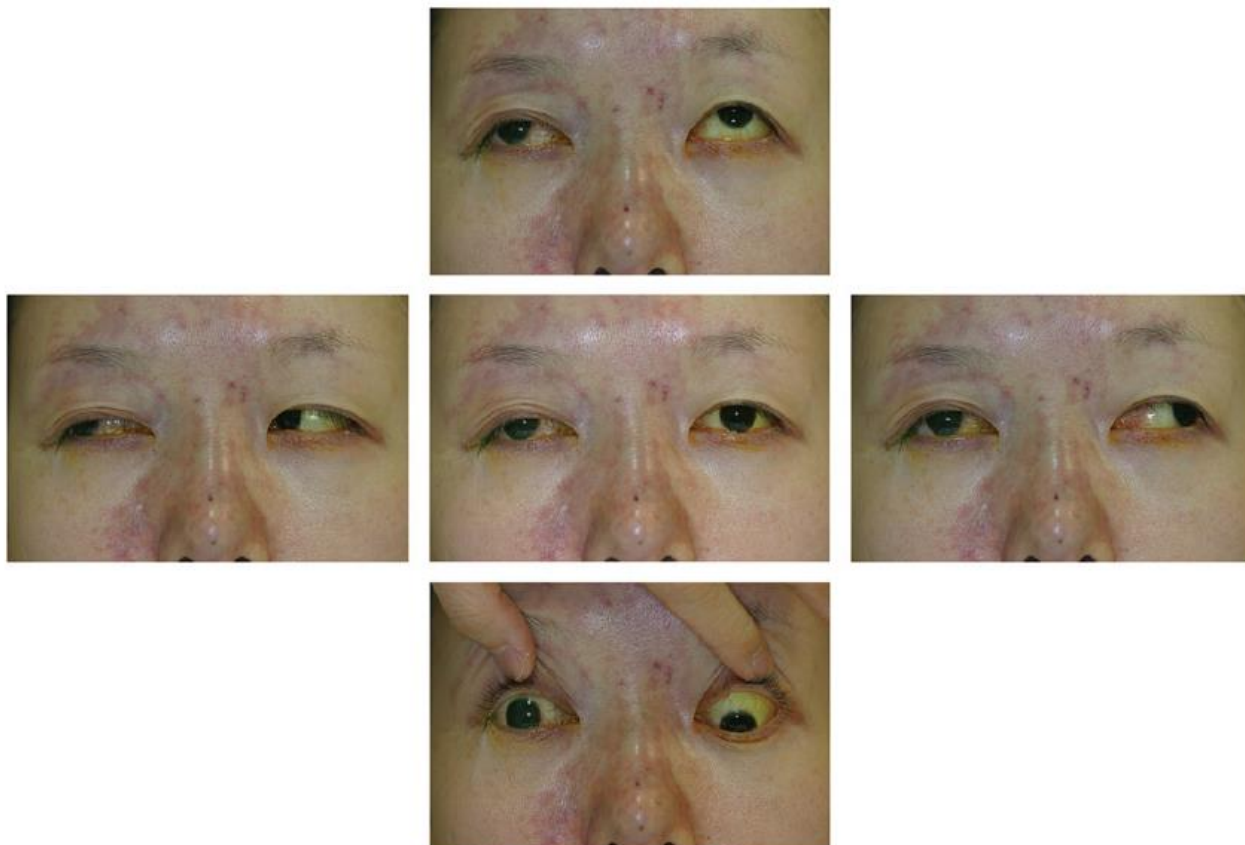
durante toda a sessão de tratamento deve ser limitado e injeções em tecidos pré-traumatizados devem ser evitadas. Não existe tratamento seguro, viável e confiável para a embolia retiniana iatrogênica. No entanto, a terapia deve teoricamente ser direcionada para diminuir a pressão intraocular para deslocar o êmbolo para vasos mais periféricos da circulação retiniana, aumentando a perfusão retiniana e o fornecimento de oxigênio aos tecidos hipóxicos (De LORENZI, 2017).

No entanto, se ligados por vasos sem redução de calibre (ou seja, as verdadeiras anastomoses), esse espasmo protetor parece se perder, de modo que a substância do preenchimento passará livremente para o território angiossômico adjacente, unindo-os efetivamente como um só, até impactar em uma artéria com um perímetro de vaso de estrangulamento. Isso pode ocorrer no segundo angiossoma ou em um local remoto ligado por uma série de anastomoses verdadeiras. As áreas irregulares de necrose vistas na face, após a injeção inadvertida de AH em um ramo da artéria facial, podem ficar confinadas pelo espasmo do vaso de estrangulamento ao redor do território desse vaso impactado, mas em outros casos, por causa de uma verdadeira via anastomótica, a injeção da ponta nasal, por exemplo, pode produzir necrose na testa, ou a injeção do lábio superior direito pode causar cegueira no olho esquerdo. Além disso, o fluxo turbulento dentro dos vasos pode causar fragmentação do AH e uma oclusão distal ao local da injeção. É importante que toda a área isquêmica seja tratada para garantir que os êmbolos sejam dissolvidos (TAYLOR et al., 2020).

O sulco nasolabial, que foi o local de injeção mais realizado nos artigos encontrados, com 55 relatos no total, é uma das áreas mais afetadas pelo comprometimento vascular. Essa área está intimamente associada a complicações fatais, incluindo oclusão da artéria retiniana, hemorragia localizada e necrose extensa. O fluxo sanguíneo retrógrado na artéria facial através da anastomose da artéria nasal dorsal, pode causar embolia cerebral. Esses efeitos colaterais podem ser evitados adquirindo conhecimento da localização anatômica detalhada e precisa do AA (PARK et al., 2012; KIM; CHOI et al., 2014). Casos de comprometimento vascular, podem resultar em necrose, a necrose induzida por injeção é uma consequência rara, mas grave. O uso de hialuronidases para prevenir complicações graves e potencialmente irreversíveis é bastante utilizado, mas considerado “*off label*” em estética (De LORENZI, 2013; CAVALLINI et al., 2013; COHEN et al., 2015;

BUHREN et al., 2016). A Figura 36 mostra um paciente com perda de visão do olho direito.

Figura 36. Perda visual olho direito



Fonte: Oh et al., 2014.

Nota: Oclusão da artéria oftálmica e ramos do artéria carótida externa direita. Com pupila dilatada e não reativa, exotropia de grande ângulo, ptose palpebral superior e oftalmoplegia total do olho direito. Descoloração da pele ao redor da glabella direita e asa nasal.

## 6.8 Necrose

A necrose da pele causada por preenchedores de AH incluem angioespasmo e embolização. Primeiramente, várias causas podem levar a ocorrência de necrose, que pode ocorrer por múltiplos fatores, como compressão do vaso (pelo injetado ou também por hematoma), por lesão direta do vaso com a agulha ou cânula, ou por reflexo arterio-arterial ou veno-arterial de imunoalérgicos. Uma outra causa que pode levar à necrose de pele, por sua vez, é causada pela



injeção intra-arterial do material. Observações clínicas e anatomopatológicas corroboram a teoria da embolização porque micropartículas de AH foram encontradas no interior das arteríolas. A ideia por trás da injeção de pequenos volumes de cada vez é dupla (primeiramente, evita grandes volumes de AH para criar uma embolia semelhante a bolus que pode obstruir grandes vasos. Em segundo lugar, a injeção de volumes menores evita que material de enchimento suficiente atinja a vasculatura distal por um fluxo retrógrado transitório) (ANSARI et al., 2018). Cassiano et al. descreveram a necrose tardia da pele da testa após 2 dias da injeção de AH, e Bravo et al. relataram necrose várias horas após a injeção de AH (BRAVO et al., 2015; GABRIELPILLAI et al., 2020; CASSIANO et al., 2020).

Foi relatado por Fang, et al., 2018, um caso de necrose no mento. A embolia intravascular pode resultar em necrose local da pele do mento. Em casos raros, também pode levar à oclusão do vaso no tecido distal (WANG et al., 2017). A região do mento é considerada uma área mais segura, pois poucos casos de complicações vasculares pós-preenchimento foram relatados na literatura. A presença da artéria submentoniana e sua comunicação com a artéria labial inferior e a artéria mentoniana poderiam ser baseadas em um envolvimento mais extenso durante a injeção intravascular inadvertida de substância de preenchimento (FANG et al., 2018).

Outra possível complicação é a necrose do nariz após injeção no triângulo alar, que muitas vezes resulta em desfiguração da forma do nariz e necessidade de reparo cirúrgico subsequente (MANAFI et al., 2015), conforme mostrados nas Figuras 37, 38 e 39.

Figura 37. Necrose



Fonte: Sung et al., 2011.

Figura 38. Isquemia, perda de visão e necrose



Fonte: Wibowo et al., 2019.

Figura 39. Perda de visão e necrose



Fonte: Wibowo et al., 2019.

### 6.9 Síndrome de Nicolau

Foram relatados 6 casos de Síndrome de Nicolau, por Andre; Haneke, 2016. A Síndrome de Nicolau é uma reação adversa de comprometimento vascular após injeção de AH. Esse tipo de complicação é rara, mas pode ser dramático e os injetores devem estar cientes disso. Um conhecimento profundo da anatomia facial é obrigatório para evitar as áreas faciais de risco. O uso de uma cânula flexível em vez de uma agulha afiada tem muito menos risco de ferir os vasos e deve ser preferido. O suporte do paciente deve ser discutido e um protocolo de tratamento também deve ser proposto (ANDRE; HANEKE, 2016).

Os sintomas clínicos se caracteriza por dor imediata, padrão livedoide (como mostra a Figura 40) e alguns dias depois pelo aparecimento de crostas e necrose da pele (ANDRE; HANEKE, 2016).

Figura 40. Aparência livedóide



Fonte: Andre; Haneke, 2016.

Nota: Síndrome de Nicolau após injeção na ponta do nariz.

## 6.10 Alopecia

Outra reação que foi discutida em 3 casos desta revisão, por Yang et al., 2017; foi a alopecia (Figura 41). Acredita-se que ocorra secundariamente ao comprometimento vascular e seja devido ao volume excessivo de preenchimento resultando em tamponamento vascular ou por embolização de AH levando a oclusão intravascular; ambos resultando em hipóxia tecidual (GAN et al., 2013). A etiologia, características clínicas, estratégias de tratamento, resultados e possível reversibilidade da alopecia induzida por AH não foram caracterizadas na literatura. A alopecia induzida por AH é uma complicação raramente relatada que pode resultar em trauma psicológico secundário grave (YANG et al., 2017). A injeção imediata de hialuronidase é o tratamento mais eficaz para o comprometimento vascular. Pode

também ocorrer um tipo de alopecia não cicatricial provavelmente causada por oclusão vascular e ruptura secundária da fase anágena devido à hipóxia tecidual (GAN et al., 2013; ASZ-SIGALL et al., 2019).

Figura 41. Alopecia



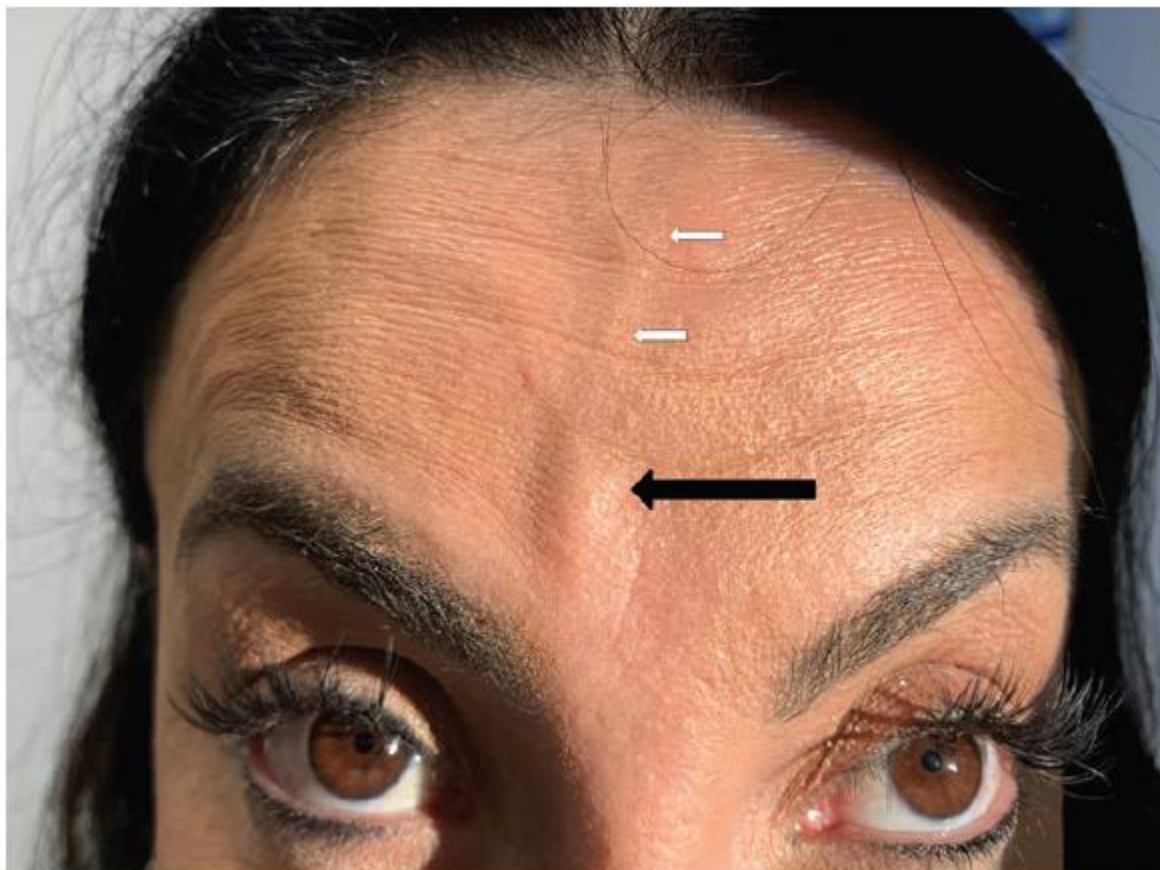
Fonte: Asz-Sigall et al., 2019.

### 6.11 Trombose

Foram encontrados 2 casos de trombose, um relatado por Manafi, et al., (2015) e um caso relatado por Gabrielpillai e colaboradores, 2020; em que houve um aparecimento de trombose 3 meses após a injeção do preenchedor (Figura 42), descrevendo uma reação de início tardio de vários meses após uma injeção de preenchimento. O tratamento urgente da oclusão arterial e tromboembolismo causados pela injeção de AH é a hialuronidase intralesional em altas doses. Atualmente a heparina é a mais recomendada como terapia adjuvante, principalmente a heparina de baixa massa molecular (HBPM), devido à sua ação anticoagulante e propriedades antiinflamatórias. A HBPM limita o extravasamento de células inflamatórias na parede da veia trombosada. O risco mais temido é que a

trombose possa progredir para o sistema venoso profundo, levando à complicação com risco de vida de uma trombose da veia sinusal. Em última análise, a cirurgia é recomendada para remover a trombose (GABRIELPILLAI et al., 2020).

Figura 42. Trombose



Fonte: Gabrielpillai et al., 2020.

Nota: Fotografia mostrando trombose (seta preta) da veia frontal direita, com cerca de 2 cm de diâmetro. Acima da trombose é visível a veia congestionada (setas brancas).

No entanto, os profissionais não devem confiar na aspiração como sua única verificação de segurança, pois as evidências publicadas por Van Loghem, 2018; demonstraram que a confiabilidade da aspiração é entre 33 e 63%. A precisão da aspiração depende do diâmetro da agulha, tempo de aplicação da pressão negativa no êmbolo, se a agulha está preparada e comprimento da agulha. Além de estar associada a reologia do preenchedor como principal fator na obtenção de um aspirado verdadeiro positivo, existe uma associação entre o módulo de elasticidade do enchimento ( $G'$ ), coesividade (por peso da gota) e seção transversal do lúmen da agulha (VAN LOGHEM, 2018; TORBECK et al., 2019).

Para evitar vasoespasmos, recomenda-se o uso de cânulas rombas com calibre mínimo 22 para preenchimento da pele facial. Isso minimizará as chances de canulação do vaso, evitando danos arteriais, que podem causar inflamação e contribuir ainda mais para o vasoespasmos (CASSIANO et al., 2019). Entretanto, dados publicados mais recentemente parecem sugerir que a segurança associada ao uso de uma cânula pode estar superestimada. Zhou e colaboradores, 2020; relataram 28 casos de embolia grave de AH, nove casos de cegueira, um caso de cegueira com acidente vascular cerebral e 18 casos de necrose de grande área; sendo que 25 desses 28 pacientes foram injetados com cânula (com tamanhos entre 22 – 27 G), em vez de agulhas. Afirmando que devem ser evitadas cânulas menores que 25 G ao injetar preenchimento (ZHOU et al., 2020). Sendo então necessária avaliação de cada profissional injetor e em cada caso, a necessidade de usar agulha, cânula ou ambos. Independentemente da técnica, todas as medidas e verificações de segurança devem ser aplicadas (ZHOU et al., 2020).

### **6.12 Erosão óssea**

Foram encontrados 10 casos de erosão óssea, descrito por Guo et al., 2018 e Guo et al., 2020. Guo, et al., 2018, relata pela primeira vez, nove casos de absorção óssea mental após o aumento do queixo usando AH. A reabsorção óssea é um fenômeno comum relacionado ao aumento do queixo usando implantes diversos, em pacientes na faixa dos vinte anos (POLO, 2017). No entanto, a reabsorção óssea associada à injeção de AH foi raramente relatada.

Uma das causas pode ser um fenômeno relacionado à pressão. A erosão óssea (Figura 43) é um fenômeno comum no aumento do mento relacionado ao implante, e embora o preenchimento de tecidos moles possa existir apenas temporariamente, a injeção intermitente e frequente também pode imitar um efeito de pressão semelhante. O equilíbrio entre osteoclastos e osteoblastos é prejudicado pela afinidade do AH pelos osteoclastos (SUZUKI et al., 2014). A injeção de AH pode induzir a reabsorção óssea no mento (Figura 44), e a gravidade está correlacionada com o volume de injeção por tempo; porém, o resultado estético não é prejudicado. A injeção de intervalo curto dentro de 6 meses deve ser evitada (GUO et al., 2020).



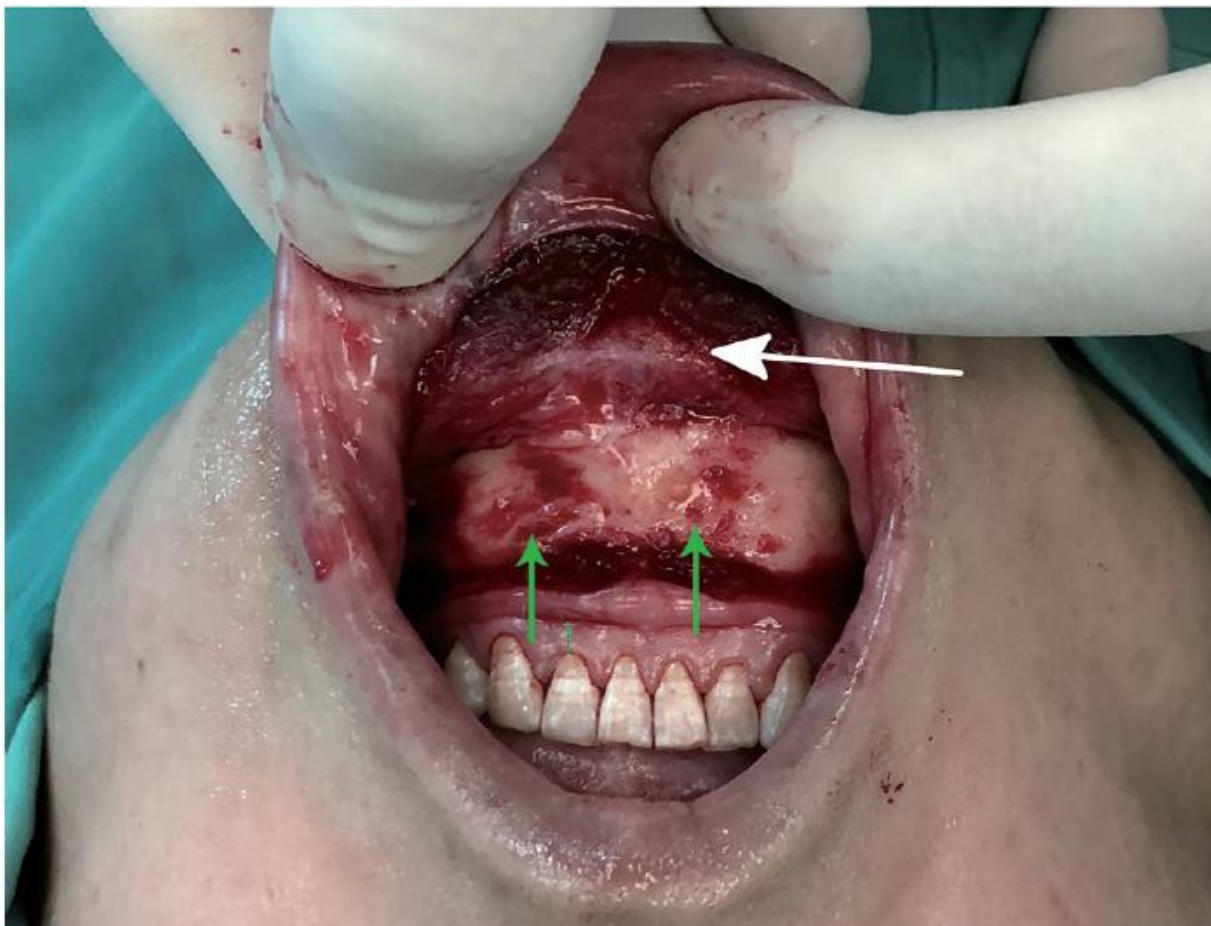
Figura 43. Erosão óssea do mento



Fonte: Guo et al., 2020.

Nota: Tomografia computadorizada de visão sagital do crânio. A seta vermelha indica a erosão óssea no mento.

Figura 44. Reabsorção óssea



Fonte: Guo et al., 2020.

Nota: Fotografia intraoperatória. A reabsorção óssea pode ser encontrada na fossa incisiva bilateral. As setas verdes indicam a perda óssea e a seta branca indica o AH remanescente.

A injeção de menor volume pode ser mais segura. Um pequeno volume em vez de um grande volume é menos suscetível à erosão óssea, assim, um volume menor pode ser mais seguro. Além disso, diferentemente da injeção subdérmica para rejuvenescimento facial, os planos de injeção mais recomendados para aumento do mento são supraperiosteio e subderme (GUO et al., 2020).

A injeção de AH pode induzir a reabsorção óssea no mento sem no entanto, prejudicar a estética. A gravidade da perda óssea foi positivamente correlacionada com o volume de injeção por tempo, portanto, a injeção de grande volume de AH deve ser realizada com cautela. Os pacientes devem ser totalmente informados sobre essa complicação no pré-operatório (GUO et al., 2020).

### 6.13 Linfangioma

Wege e colaboradores relataram o único caso na literatura de um linfangioma (Figura 45) após aumento labial com AH. Apesar da formação de nódulos não ser incomum, os linfangiomas são extremamente raros. Embora geralmente congênitas, podem ser adquiridas por trauma, inflamação ou bloqueio linfático. Os linfangiomas adquiridos são tipicamente formados pelo bloqueio da drenagem linfática levando à dilatação dos canais linfáticos (BHAYYA et al., 2015; WEGE et al., 2021).

Figura 45. Linfangioma



Fonte: Wege et al., 2021.

Nota: Fotografia extra-oral mostrando múltiplos nódulos de coloração mucosa homogênea bem definida no lábio superior. O aspecto profundo dos edemas infiltrou-se difusamente no músculo orbicular da boca subjacente, sem plano claro de excisão.

Os linfangiomas são hamartomas incomuns do sistema linfático. Os hamartomas são tumores benignos bastante comuns, de causa ainda não esclarecida, e que possuem a mesma composição dos tecidos que o cercam, com

ambos crescendo na mesma proporção. Entretanto, o hamartoma cresce de forma desorganizada. Este tipo de tumor é mais comum nos pulmões, embora possa afetar coração, rins, hipotálamo, baço, pele (especialmente face, lábios e pescoço), dentre outros órgãos. O hamartoma pode ser solitário ou multifocal e pode estar associado a esplenomegalia, hiperesplenismo, anemia e trombocitopenia (ARAVA et al., 2016; WEGE et al., 2021).

O termo hamartoma do linfonodo, praticamente inclui apenas uma lesão: o hamartoma angiomiomatoso. Embora mais comum em linfonodos inguinais, o hamartoma angiomiomatoso pode ser detectado em linfonodos de todo o corpo e é relatado em linfonodos poplíteos, cervicais e femorais (AGUILERA; AUERBACH, 2018). O hamartoma pode ser assintomático. Contudo, pode causar desconforto em decorrência da pressão que exerce sobre órgãos ou tecidos próximos a ele. A sintomatologia varia de acordo com a localização do tumor. Quando nos pulmões, geralmente são assintomáticos; no coração pode levar à insuficiência cardíaca; no hipotálamo costuma ser sintomático, podendo levar a convulsões, problemas visuais, irritabilidade e puberdade precoce. Outro risco que o hamartoma oferece é o de hemorragia grave, pois estes tumores podem interferir nos vasos sanguíneos (ARAVA et al., 2016; AGUILERA; AUERBACH, 2018).

## 7 CONCLUSÃO

O uso adequado dos preenchedores de AH requer conhecimento especializado da anatomia facial, análise da morfologia facial e envelhecimento, bem como as características do produto utilizado. Embora as complicações não possam ser evitadas completamente, os injetores devem estar cada vez mais bem preparados para a máxima segurança, tendo conhecimento da anatomia facial, planos de injeção seguros e meios de minimizar e tratar complicações. A anatomia vascular da face é complexa e os profissionais injetores que aplicam preenchimentos faciais devem estar familiarizados com ela. O profissional injetor também deve reconhecer rapidamente os sinais e sintomas de uma condição adversa e ter em mente o manejo recomendado nesses casos, para realizar os procedimentos adequados, evitando danos ao paciente, ou ainda o encaminhamento a um médico ou ao um hospital. Compreender as propriedades básicas do AH, técnicas de injeção, ter profundo conhecimento anatômico para realizar a harmonização facial, de acordo com a individualidade do paciente pode levar a resultados mais previsíveis.

O uso da hialuronidase confere ao preenchedor de AH bastante segurança, a maioria das reações adversas são de menor gravidade, e de resolução obtida pela degradação do AH pelo uso da hialuronidase. Dos 213 casos de reações adversas encontrados, houve 75 casos considerados mais graves, geralmente relacionados à oclusão vascular, as reações adversas isquêmicas, que podem levar à perda visual e necrose, mas também podem levar a casos mais raros de substancial gravidade, que foram os casos relatados de Síndrome de Nicolau (6 casos), alopecia (3 casos) e linfangioma (1 caso). Reações não isquêmicas também podem levar à reações raras e de certa gravidade, como o xantelasma (3 casos) e a sarcoidose (1 caso). Estes casos mais raros, tanto isquêmicos quanto não isquêmicos, podem ocorrer com maior frequência, devido ao aumento do uso deste preenchedor.

Devido à alta variabilidade e ao baixo número de estudos contendo subgrupos idênticos, não foi possível realizar uma análise estatística abrangente para investigar os efeitos de tais fatores de confusão. Mesmo o AH sendo biocompatível, pode ocorrer reações adversas, pois continua sendo um material exógeno ao organismo quando aplicado através dos preenchedores cutâneos. Para

tanto, existem diversos relatos de casos das diferentes reações adversas relacionadas a esse tipo de procedimento minimamente invasivo que é realizado no mundo todo, o que aumenta a probabilidade de ocorrências de tais eventos adversos. Como estratégia de tratamento para as complicações relacionadas a aplicação de AH, a administração de hialuronidase é a mais recorrente para o manejo e dissolução das complicações provocadas.

Uma limitação do presente trabalho é o número relativamente grande de artigos encontrados sobre o tema, embora havendo muitas subestimado a quantidade de reações adversas. Embora a análise do trabalho tenha revelado uma delimitação do problema, por haver tantos dados diferenciados, dificultando de agrega-los por terem não o mesmo profissional injetor, ou utilização de técnicas diferentes, falta de detalhes sobre qual agulha ou cânula foi utilizada, e por terem sido realizados diferentes tratamentos para uma mesma complicação. Por exemplo, o volume de injeção de AH e a técnica de injeção não foram fornecido. Além disso, diferentes estudos usaram diferentes esquemas de notificação e redação para detectar reações adversas/complicações. Faltando dados sobre que tipo de profissional injetor realizou os procedimentos de preenchimento.

Os produtos de preenchimento à base de AH têm estabelecido na área de rejuvenescimento facial, com boa biodisponibilidade e biodegradabilidade, gerando boa aceitação por parte dos pacientes. Para isso, com a grande diversidade de produtos disponíveis é importante entender a aplicabilidade e as limitações de cada preenchedor, bem como considerar as medidas de segurança e abordagens técnicas para prevenir e minimizar as complicações que, por ventura, decorram da aplicação dos preenchedores cutâneos.

Nesta revisão foram relatados diversos casos de reações consideradas raras. Sugere-se realizar mais estudos sobre estes tipos de procedimentos e de reações, ficando atentos à todas as possibilidades de complicações. Essa análise é de grande importância por estar baseada em eventos relatados de casos de pacientes. Paralelamente, torna em evidência a atenção para a subestimação do número e tipo de complicações/reações adversas associados ao preenchimento facial. Eles devem também serem capazes de reconhecer a apresentação clínica das complicações, tendo protocolos claros e vias de referência em vigor.

Para trabalhos futuros, seria interessante um delineamento de estudos mais específico/aprofundado em algum dos preenchedores de AH mais especificamente,

também seria interessante verificar um estudo com as diferentes concentrações de AH de cada preenchedor, diferença entre cada agulha, cânula e outros no preenchimento. Assim estudando mais profundamente cada item que foi abordado de uma forma mais abrangente nesta revisão. Sendo interessante surgirem estudos futuros mais específicos e aprofundados, captando dados para uma metanálise mais completa com dados sobre cada agulha/cânula/microcânula de preenchimento, com cada concentração de preenchedor, relacionando com as reações adversas/complicações, assim facilitando evitar as reações adversas/complicações, em um futuro mais próximo.

## REFERÊNCIAS

AGUILERA, N. S; AUERBACH, A. Hamartoma, choristomas and malformation of the spleen and lymph node. **Seminars in Diagnostic Pathology**. 2018. DOI:10.1053/j.semmp.2018.11.003 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0740257018301138> Acesso em 04 de abr. de 2022.

AKANDA, Z. Z; TAHA, M; ABDELBARY, H. Current review-The rise of bacteriophage as a unique therapeutic platform in treating peri-prosthetic joint infections. **J Orthop Res**, v. 36, p. 1051–1060. 2018

AKINBIYI, T; OTHMAN, S; FAMILUSI, O; CALVERT, C; CARD, E. B; PERCEC, I. Better Results in Facial Rejuvenation with Fillers. **Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open**, v. 8, n. 10, p. 2763. 2020. DOI:10.1097/gox.0000000000002763. Disponível em: [https://journals.lww.com/prsgo/Fulltext/2020/10000/Better\\_Results\\_in\\_Facial\\_Rejuvenation\\_with\\_Fillers.17.aspx](https://journals.lww.com/prsgo/Fulltext/2020/10000/Better_Results_in_Facial_Rejuvenation_with_Fillers.17.aspx) Acesso em 04 de maio de 2022.

ALAM, M; HUGHART, R; GEISLER, A; PAGHDAL, K; MAISEL, A; WEIL, A; WEST, D. P; VELEDAR, E; POON, E. Effectiveness of low doses of hyaluronidase to remove hyaluronic acid filler nodules: a randomized clinical trial. **JAMA Dermatol**. v. 15, n. 7, p. 765-772. 2018. DOI:10.1001/jamadermatol.2018.0515. disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2678840> Acesso em 04 de abr. de 2022.

ALAM, M; TUNG, R. Injection technique in neurotoxins and fillers: Indications, products, and outcomes. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 79, n. 3, p. 423–435. 2018. DOI:10.1016/j.jaad.2018.01.037. Disponível em: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)30156-7/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)30156-7/fulltext) Acesso em 04 de abr. de 2022.

ALAWAMI, A. Z; TANNOUS, Z. Late onset hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal fillers manifesting as cutaneous and visceral angioedema. **J Cosmet Dermatol**. v. 4, p. 1–3. 2020. DOI:10.1111/jocd.1389. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.12846> Acesso em 18 de abr. de 2022.

ALIJOTAS-REIG, J; FERNÁNDEZ-FIGUERAS, M. T; PUIG, L. Late-Onset Inflammatory Adverse Reactions Related to Soft Tissue Filler Injections. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 5, n. 1, p. 97–108. 2013a.

ALIJOTAS-REIG, J; FERNÁNDEZ-FIGUERAS, M. T; PUIG, L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. **Semin Arthritis Rheum**, v. 3, n. 2, p. 21-258. 2013b.

ALMOND, A; BRASS, A; SHEEHAN, J.K. Deducing polymeric structure from aqueous molecular dynamic simulations of oligosaccharides: Prediction from



simulation of hyaluronan tetrasaccharides compared with hydrodynamic and X-ray fiber diffraction data. **J. Mol. Biol.**, v. 284, p. 1425–1437. 1998

AMERICAN SOCIETY FOR DERMATOLOGIC SURGERY (ASDS). **Guidance issued for COVID-19 vaccine side effects in dermal filler patients. Dermatology Times.** Jan. 2021. Disponível em: <https://www.dermatologytimes.com/view/guidance-issued-for-covid-19-vaccine-side-effects-in-dermal-filler-patients> Acesso em 13 de jul. de 2022.

ANDEREGG, U; SIMON, J. C; AVERBECK, M. More than just a filler - the role of hyaluronan for skin homeostasis. **Experimental Dermatology**, v. 23, n. 5, p. 295–303. 2014.

ANDRE, P. Evaluation of the safety of a non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA - Q-Medical, Sweden) in European countries: a retrospective study from 1997 to 2001. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 18, n. 4, p. 422–425. 2004a.

ANDRE, P. Hyaluronic acid and its use as a “rejuvenation” agent in cosmetic dermatology. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 23, p. 218–222. 2004b.

ANDRE, P; LEVY, P. M. Hyaluronidase offers an efficacious treatment for inaeesthetic hyaluronic acid overcorrection. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 6, n. 3, p. 159–162. 2007.

ANDRE, P; HANEKE, E. Nicolau syndrome due to hyaluronic acid injections. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 18, p. 239–2. 2016.

ANIDO, J; FERNÁNDEZ, J. M; GENOL, I; RIBÉ, N; PÉREZ SEVILLA, G. Recommendations for the treatment of tear trough deformity with cross-linked hyaluronic acid filler. **Journal of Cosmetic Dermatology**. 2020. DOI:10.1111/jocd.13475. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocd.13475> Acesso em 14 de jul. de 2022.

ANSARI, Z. A; CHOI, C. J; RONG, A. J; ERICKSON, B. P; TSE, D. T. Ocular and cerebral infarction from periocular filler injection. **Orbit**, v. 1–3. 2018. DOI:10.1080/01676830.2018.1537287. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01676830.2018.1537287?journalCode=iorb20> Acesso em 14 de jul. de 2022.

ARAVA S, GAHLOT GP, DEEPAK R, SHARMA MC, NATH D, ASHOK S. Angiomyomatous hamartoma of lymph nodes: Clinicopathological study of 6 cases with review of literature. **Indian J Pathol Microbio**, v. 59, n. 2, p. 206-208, Apr-Jun, 2016.

ARRON, S. T; NEUHAUS, I. M. Persistent delayed-type hypersensitivity reaction to injectable non-animal-stabilized hyaluronic acid. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 6, n. 3, p. 167–171. 2007.

ASAI, J. What is new in the histogenesis of granulomatous skin diseases? **J Dermatol**. v. 44, n. 3, p. 297–303. 2017. DOI:10.1111/1346-8138.13662. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1346-8138.13662> Acesso em 15 de jul. de 2022.

ASZ-SIGALL, D; IÑIGO-GOMEZ, K; ORTEGA-SPRINGALL, M. F; VEGA-MEMIJE, M. E; ARENAS, R; TOSTI, A. Alopecia Secondary to Hyaluronic Acid Embolization: Trichoscopic Findings. **Skin Appendage Disorders**, p. 1–5. 2019. DOI:10.1159/000502262. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/502262> Acesso em 04 de jul. de 2022.

BACOS, J. T; DAYAN, S. H. Superficial Dermal Fillers with Hyaluronic Acid. **Facial Plastic Surgery**, v. 35, n. 3, p. 219–223. 2019. DOI:10.1055/s-0039-1688797. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1688797> Acesso em 10 de jun. de 2022.

BADEN L.R; EL SAHLY H.M; ESSINK B; KOTLOFF K; FREY S; NOVAK R; DIEMERT D; SPECTOR S.A; ROUPHAEL N; CREECH C.B; MCGETTIGAN J; KHETAN S; SEGALL N; SOLIS J; BROSZ A; FIERRO C; SCHWARTZ H; NEUZIL K; COREY L; ..., ZAKS T. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. **New England Journal of Medicine**; v. 38, n. 5, p. 03–16. 2021. DOI: 10.1056/nejmoa2035389. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2035389> Acesso em 16 de jul. de 2022.

BALDWIN, A. D; KIICK, K. L. Polysaccharide-modified synthetic polymeric biomaterials. **Biopolymers**, v. 9, n. 1, p. 128–10. 2010.

BALLIN, A. C; BRANDT, F. S; CAZZANIGA, A. Dermal fillers: an update. **Am J Clin Dermatol**. Aug;16(4):271-283. 2015. DOI:10.1007/s40257-015-0135-7. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-015-0135-7> Acesso em 08 de maio de 2022.

BANH, K. Facial Ischemia after Hyaluronic Acid Injection. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 4, n.1 , p. 169–170. 2013.

BARDAZZI, F; RUFFATO, A; ANTONUCCI, A; BALESTRI, R; TABANELLI, M. Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid gel: Another case. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 18, n. 1, p. 59–62. 2007.

BASS, L. S. Injectable Filler Techniques for Facial Rejuvenation, Volumization, and Augmentation. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 23, n. 4, p. 79–88. 2015.

BAUMANN, L. Skin ageing and its treatment. **The Journal of Pathology**, v. 211, n. 2, p. 21–251. 2007. DOI:10.1002/path.2098. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.2098> Acesso em 04 de jul. de 2022.

BECKER, P; PABST, A; THIELE, O; RUDAT, J; WERKMEISTER, R. Adverse side effects with hyaluronic acid fillers: A case report. **Advances in Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 2, p. 10003. 2021. DOI:10.1016/j.adoms.2021.10003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666352X21000169> Acesso em 14 de jul. de 2022.

BELEZNAY, K; CARRUTHERS, J. D. A; CARRUTHERS, A; MUMMERT, M. E; HUMPHREY, S. Delayed-Onset Nodules Secondary to a Smooth Cohesive 20 mg/mL Hyaluronic Acid Filler. **Dermatologic Surgery**, v. 1, n. 8, p. 929–939. 2015a. doi:10.1097/dss.000000000000018. Disponível em: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2015/08000/Delayed\\_Onset\\_Nodules\\_Secondary\\_to\\_a\\_Smooth.10.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2015/08000/Delayed_Onset_Nodules_Secondary_to_a_Smooth.10.aspx) Acesso em 10 de jul. de 2022.

BELEZNAY, K; CARRUTHERS, J. D. A; HUMPHREY, S; JONES, D. Avoiding and Treating Blindness From Fillers: A review of the world literature. **Dermatol Surg**. v. 41, p. 1097–1117. 2015b.

BELEZNAY, K; CARRUTHERS, J. D. A; HUMPHREY, S; CARRUTHERS, A; JONES, D. **Update on Avoiding and Treating Blindness from Fillers: A Recent Review of the World Literature. Aesthetic Surgery Journal**. 2019. DOI:10.1093/asj/sjz053. Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/article/39/6/662/5364893> Acesso em 13 de mar. de 2022.

BELEZNAY, K; HUMPHREY, D; CARRUTHERS, J. D. A; CARRUTHERS, A. Vascular compromise from soft tissue augmentation: experience with 12 cases and recommendations for optimal outcomes. **J Clin Aesthet Dermatol**. v. 7, n. 9, p. 37-3. 2014.

BEER, K; DOWNIE, J; BEER, J. A treatment protocol for vascular occlusion from particulate soft tissue augmentation. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 5, n. 5, p. 4-7. 2012.

BENEDETTA-PICCOLI, B. T; MAINETTI, C; PEETERS, M.-A; LAFFITTE, E. Cutaneous Granulomatosis: a Comprehensive Review. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, 54(1), 131–146. 2018. DOI:10.1007/s12016-017-8666-8. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-017-8666-8> Acesso em 12 de mar. de 2022.

BERGMAN, R. The pathogenesis and clinical significance of xanthelasma palpebrarum. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 30, n. 2, p. 236–22. 1994. doi:10.1016/s0190-9622(9)70023-0. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962294700230> Acesso em 16 de jul. de 2022.

BHAYYA, H; PAVANI, D; AVINASH TEJASVI, M. L; GEETHA, P. Oral lymphangioma: a rare case report. **Contemp Clin Dent**. V. 6, n. 4, p. 58–587. Oct-Dec 2015.

BHOJANI-LYNCH, T. Late-onset inflammatory response to hyaluronic acid dermal fillers. **Plast Reconstr Surg Glob Open**. v. 22, n. 5(12), p. 1532. Dec, 2017. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001532. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5889432/> Acesso em 14 de jul. de 2022.

BINDOLI, S; DAGAN, A; TORRES-RUIZ, J. J; PERRICONE, C; BIZJAK, M; DORIA, A; SHOENFELD, Y. Sarcoidosis and Autoimmunity: From Genetic Background to Environmental Factors. **Isr Med Assoc J**. v. 18, n. 3-4, p. 197-202. 2016.

BITTERMAN-DEUTSCH, O; KOGAN, L; NASSER, F. Delayed immune mediated adverse effects to hyaluronic acid fillers: report of five cases and review of the literature. **Dermatology Reports**, v. 7, n. 1. 2015.

BUHREN, B. A; SCHRUMPF, H; HOFF, N. P; BÖLKE, E; HILTON, S; GERBER, P.A. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. **Eur J Med Res**. v. 13, n. 21, p. 5. 2016.

BUHREN, B. A; SCHRUMPF, H; BÖLKE, E; KAMMERS, K; GERBER, P. A. Standardized in vitro analysis of the degradability of hyaluronic acid fillers by hyaluronidase. **Eur J Med Res**. Aug 20;23(1):37. 2018. DOI: 10.1186/s40001-018-0334-9. Disponível em: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-018-0334-9> Acesso em 14 de jul. de 2022.

BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA (CFB). Resolução nº 241 de 29 mai. 2014. Atos do profissional biomédico com habilitação em biomedicina estética e regulamenta a prescrição por este profissional para fins estéticos. 2014. Disponível em: <http://crbm1.gov.br/novosite/wp-content/uploads/2013/12/RESOLUCAOCFBM-n-241-2014.pdf>. Acesso em 26 de jul. de 2022.

BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Resolução nº 616, de 25 de novembro de 2015. Define os requisitos técnicos para o exercício do farmacêutico no âmbito da saúde estética, ampliando o rol das técnicas de natureza estética e recursos terapêuticos utilizados pelo farmacêutico em estabelecimentos de saúde estética. 2015. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1;pagina=228;data=27/11/2015>. Acesso em 26 de jul. de 2022.

BRASIL. Lei nº 13.643/2018. Regulamenta as profissões de Esteticista, que compreende o Esteticista e Cosmetólogo, e de Técnico em Estética. 2018. [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2015-2018/2018/lei/L13643.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/lei/L13643.htm). Acesso em 27 de jul. 2022.

BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE BIOLOGIA (CFBio). (2020). Resolução CFBio nº 582/2020. Normatiza a atuação do Biólogo na área de Estética. 2020. <https://cfbio.gov.br/2020/12/24/resolucao-no-582-de-17-de-dezembro-de-2020/> Acesso em 28 de jul. de 2022.

BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM (COFEN). RESOLUÇÃO COFEN Nº 626/2020. NORMATIZA A ATUAÇÃO do Enfermeiro na área de Estética. 2020. [http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-626-2020\\_77398.html](http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-626-2020_77398.html) Acesso em 28 de jul. de 2022.

BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Resolução nº 645 de 27 jul. 2017. Nova redação aos artigos 2º e 3º e inclui os anexos VII e VIII da Resolução/CFF nº 616/15. 2017. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=04/08/2017;jornal=1;pagina=326;totalArquivos=328>. Acesso em 28 de jul. de 2022.

BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Lei Federal nº 12.842 de 10 jul. 2013. DOU 11 jul. 2013. Exercício da Medicina. 2013. Disponível em: [https://www.mpba.mp.br/sites/default/files/biblioteca/mais\\_medicos\\_lei\\_12842\\_ato\\_medico\\_1.pdf](https://www.mpba.mp.br/sites/default/files/biblioteca/mais_medicos_lei_12842_ato_medico_1.pdf). Acesso em 27 de jul. de 2022.

BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA (CFO). Resolução nº 176 de 6 set. 2016. Revoga as Resoluções CFO-112/2011, 145/2014 e 146/2014, referentes à utilização da toxina botulínica e preenchedores faciais, e aprova outra em substituição. 2016. Disponível em: [http://www.lex.com.br/legis\\_27187904\\_RESOLUCAO\\_N\\_176\\_DE\\_6\\_DE\\_SETEMBRO\\_DE\\_2016.aspx](http://www.lex.com.br/legis_27187904_RESOLUCAO_N_176_DE_6_DE_SETEMBRO_DE_2016.aspx). Acesso em 27 de jul. de 2022.

BRAVO, B. S. F; BALASSIANO, L. K. DE ALMEIDA; DA ROCHA, C. R. M; PADILHA, C. B. DE S; TORRADO, C. M; DA SILVA, R. T; AVELLEIRA, J. C. R. Delayed-type Necrosis after Soft-tissue Augmentation with Hyaluronic Acid. **J Clin Aesthet Dermatol.** v. 8, n. 12, p. 2–7. 2015.

BRAVO, B. S. F; BASTOS, J. T; NASSIF, K. C. Reversal of lip ischemia with local heat after filling with Hyaluronic Acid. **Surg Cosmet Dermatol.** Rio de Janeiro v.12, n. 2, p. 262-5. Dez. 2020.

BRAVO, B. S. F; BIANCO, S; BASTOS, J. T. DE, CARVALHO, R. de M. Hyaluronidase: What is your fear? **Journal of Cosmetic Dermatology.** 2021.

BRAVO, B. S. F; DA ROCHA, C. R. M; BRAVO, L. G; CARVALHO, R. M; JOFFILY, L. Septal Ulcer After Nasal Filling with Hyaluronic Acid. **J Clin Aesthet Dermatol.** v. 1, n. 1, p. 2-26. Jan. 2021.

BRAZ, A; EDUARDO, C. C. P. Reshaping the Lower Face Using Injectable Fillers. **Indian J Plast Surg.** v. 53, n. 2, p. 207-218. Ago. 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1716185. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1716185> Acesso em 10 de jul. de 2022.

BRODY, H. J. Use of Hyaluronidase in the Treatment of Granulomatous Hyaluronic Acid Reactions or Unwanted Hyaluronic Acid Misplacement. **Dermatologic Surgery,** v. 31, n. 8, p. 893–897. 2005.

BULAM, H; SEZGIN, B; TUNCER, S; FINDIKCIOGLU, K; CENETOGLU, S. A Severe Acute Hypersensitivity Reaction after a Hyaluronic Acid with Lidocaine Filler Injection to the Lip. **Archives of Plastic Surgery**, v. 2, n. 2, p. 25. 2015.

BUTTERWICK, K; LOWE, N. J. Injectable poly-L-lactic acid for cosmetic enhancement: Learning from the European experience. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 61, n. 2, p. 281–293. 2009. DOI:10.1016/j.jaad.2008.11.881. Disponível em: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(08\)02401-8/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(08)02401-8/fulltext) Acesso em 19 de maio de 2022.

BROWN, M; JONES, S. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 19, n. 3, p. 308–318. 2005.

BUSS, G; CATTIN, V; SPRING, P; MALINVERNI, R; GILLIET, M. Two Cases of Interferon-Alpha-Induced Sarcoidosis Koebnerized along Venous Drainage Lines: New Pathogenic Insights and Review of the Literature of Interferon-Induced Sarcoidosis. **Dermatology**, v. 226, p. 289–297. 2013.

CALLEJA-AGIUS, J; BRINCAT, M; BORG, M. Skin connective tissue and ageing. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 27, n. 5, p. 727–740. 2013. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2013.06.004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693413000746?via%3Dihub> Acesso em 22 de abr. de 2022.

CAPLAN, A; ROSENBACH, M; IMADOJEMU, S. Cutaneous Sarcoidosis. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**. 2020. DOI:10.1055/s-0040-1713130. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1713130> Acesso em 22 de jan. de 2022.

CAREY, W; WEINKLE, S. Retraction of the Plunger on a Syringe of Hyaluronic Acid Before Injection. **Dermatologic Surgery**, v. 41, p. 340–S346. 2015. DOI:10.1097/dss.0000000000000557. Disponível em: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/12001/Retraction\\_of\\_the\\_Plunger\\_on\\_a\\_Syringe\\_of.10.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/12001/Retraction_of_the_Plunger_on_a_Syringe_of.10.aspx) Acesso em 09 de jan. de 2022.

CARLE, M. V; ROE, R; NOVACK, R; BOYER, D. S. Cosmetic Facial Fillers and Severe Vision Loss. **JAMA Ophthalmology**, v. 132, n. 5, p. 637. 2014.

CARLEY, S. K; KRAUS, C. N; COHEN, J. L. Nitroglycerin, or Not, When Treating Impending Filler Necrosis. **Dermatol Surg.** v. 46, n. 1, p. 31-40. Jan. 2020. DOI: 10.1097/DSS.0000000000002030. Disponível em: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2020/01000/Nitroglycerin,\\_or\\_Not,\\_When\\_Treating\\_Impending.6.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2020/01000/Nitroglycerin,_or_Not,_When_Treating_Impending.6.aspx) Acesso em 08 de jan. de 2022.

CARRUTHERS, J; CARRUTHERS, A. A Prospective, Randomized, Parallel Group Study Analyzing the Effect of BTX-A (Botox) and Nonanimal Sourced Hyaluronic Acid (NASHA, Restylane) in Combination Compared with NASHA (Restylane) Alone in Severe Glabellar Rhytides in Adult Female Subjects: Treatment of Severe Glabellar

Rhytides with a Hyaluronic Acid Derivative Compared with the Derivative and BTX-A. **Dermatologic Surgery**, v. 29, n. 8, p. 802–809. 2003.

CARRUTHERS, J. D. A; FAGIEN, S; ROHRICH, R. J; WEINKLE, S; CARRUTHERS, A. Blindness Caused by Cosmetic Filler Injection. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 134, n. 6, p. 1197–1201. 2014. DOI:10.1097/prs.0000000000000754. Disponível em: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2014/12000/Blindness\\_Caused\\_by\\_Cosmetic\\_Filler\\_Injection\\_\\_A.16.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2014/12000/Blindness_Caused_by_Cosmetic_Filler_Injection__A.16.aspx) Acesso em 11 de out. de 2021.

CARRUTHERS, J; FAGIEN, S; DOLMAN, P. Retro or Peribulbar Injection Techniques to Reverse Visual Loss After Filler Injections. **Dermatologic Surgery**, v. 1, p. 35–357. 2015. DOI:10.1097/dss.0000000000000558. Disponível em: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/12001/Retro\\_or\\_Peribulbar\\_Injection\\_Techniques\\_to.12.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/12001/Retro_or_Peribulbar_Injection_Techniques_to.12.aspx) Acesso em 09 de jan. de 2022.

CASSIANO, D; MIYUKI IIDA, T; LÚCIA RECIO, A; YARAK, S. Delayed skin necrosis following hyaluronic acid filler injection: A case report. **Journal of Cosmetic Dermatology**. 2020. DOI:10.1111/jocd.13287. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocd.13287> Acesso em 29 de out. de 2021.

CASSUTO, D; BELLIA, G; SCHIRALDI, C. An Overview of Soft Tissue Fillers for Cosmetic Dermatology: From Filling to Regenerative Medicine. **Clin Cosmet Investig Dermatol**. v. 22, n. 14, p.1857-1866. Dez. 2021. DOI: 10.2147/CCID.S276676. Disponível em: <https://www.dovepress.com/an-overview-of-soft-tissue-fillers-for-cosmetic-dermatology-from-filli-peer-reviewed-fulltext-article-CCID> Acesso em 18 de jul. de 2022.

CAVALLINI, M; GAZZOLA, R; METALLA, M; VAIENTI, L. The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. **Aesthet Surg J**. v. 33, n. 8, p. 1167-117. 2013. DOI:10.1177/1090820X13511970. Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/article/33/8/1167/2801366?login=false> Acesso em 07 de jan. de 2022.

CHANG, J. R; BAHARESTANI, S; SALEK, S. S; PILUEK, W. J; EBERHART, C. G; MCCULLEY, T. J. Delayed Superficial Migration of Retained Hyaluronic Acid Years Following Periocular Injection. **Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 33, p. 116–118. 2017.

CHANG, S. -H; YOUSEFI, S; QIN, J; TARBET, K; DZIENNIS, S; WANG, R; CHAPPELL, M. C. External Compression Versus Intravascular Injection. **Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 32, n. 4, p. 261–266. 2016.

CHESNUT, C. Restoration of Visual Loss With Retrobulbar Hyaluronidase Injection After Hyaluronic Acid Filler. **Dermatologic Surgery**, v. 1. 2017. DOI:10.1097/dss.0000000000001237. Disponível em: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Citation/2018/03000/Restoration\\_of\\_Visual\\_Loss\\_With\\_Retrobulbar.16.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Citation/2018/03000/Restoration_of_Visual_Loss_With_Retrobulbar.16.aspx) Acesso em 09 de jul. de 2022.

CHIANG, Y. Z; PIERONE, G; AL-NIAIMI, F. Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. **J Eur Acad Dermatol Venereol**; v. 31, n. 3, p. 405-413. 2017.

CHRISTENSEN, L. H. Host Tissue Interaction, Fate, and Risks of Degradable and Nondegradable Gel Fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 35, p. 1612–1619. 2009.

CHUANG, J. Overview of facial plastic surgery and current developments. **Surg J**. 2016. DOI:10.1055/s-0036-1572360. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5553462/> Acesso em 12 de ago. de 2022.

CIANCIO, F; TARICO, M. S; GIUDICE, G; PERROTTA, R. E. Early hyaluronidase use in preventing skin necrosis after treatment with dermal fillers: Report of two cases. **Department of Plastic and Reconstructive Surgery**. Bari, 7012, Italy. Department of Plastic an. Apr. 2019. DOI:10.12688/f1000research.15568.2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6449787/> Acesso em 15 de maio de 2022.

COHEN, J. L; BIESMAN, B. S; DAYAN, S. H; DELORENZI, C; LAMBROS, V. S; NESTOR, M. S; SADICK, N; SYKES, J. Treatment of Hyaluronic Acid Filler-Induced Impending Necrosis With Hyaluronidase: Consensus Recommendations. **Aesthet Surg J**. V. 5, n. 7, p. 844-9. Set. 2015. DOI:10.1093/asj/sjv018. Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/article/35/7/844/2589169?login=false> Acesso em 27 de maio de 2022.

COLLIER, H. An exaggerated altered immune response following treatment with an HA dermal filler. **Journal of Aesthetic Nursing**, v. 1, n. 3, p. 10–15. 2012.

COSTA, N. S. Correction and management of dermal filler misplacement post lip augmentation. **Journal of Aesthetic Nursing**, v. 3, n. 6, p. 286–291. 2014.

COTOFANA, S; SCHENCK, T. L; TREVIDIC, P; SYKES, J; MASSRY, G. G; LIEW, S; GRAIVIER, M; DAYAN, S; DE MAIO, M; FITZGERALD, R; ANDEWS, J. T; REMINGTON, B. K. Midface. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 136, p. 219–234. 2015. doi:10.1097/prs.0000000000001837. Disponível em: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2015/11001/Midface\\_\\_Clinical\\_Anatomy\\_and\\_Regional\\_Approaches.31.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2015/11001/Midface__Clinical_Anatomy_and_Regional_Approaches.31.aspx) Acesso em 29 de out. de 2021.

COX, S. E. Clinical Experience With Filler Complications. **Dermatologic Surgery**, v. 35, p. 1661–1666. 2009.

COWMAN, M.K; SCHMIDT, T.A; RAGHAVAN, P; STECCO, A. Viscoelastic properties of hyaluronan in physiological conditions. **F Research**; v. 4, p. 622. 2015. DOI: 10.12688/f1000research.6885.1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4648226/> Acesso em 09 de fev. de 2022.

CURI, M. M; CARDOSO, C. L; CURRA, C; KOGA, D; BENINI, M. B. **Late-Onset Adverse Reactions Related to Hyaluronic Acid Dermal Filler for Aesthetic Soft Tissue**



Augmentation. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 26, n. 3, p. 782–78. 2015. DOI:10.1097/scs.0000000000001358. Disponível em: [https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Abstract/2015/05000/Late\\_Onset\\_Adverse\\_Reactions\\_Related\\_to\\_Hyaluronic.41.aspx](https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Abstract/2015/05000/Late_Onset_Adverse_Reactions_Related_to_Hyaluronic.41.aspx) Acesso em 19 de jul. de 2022.

CYPHERT, J. M; TREMPUS, C. S; GARANTZIOTIS, S. Size Matters: Molecular Weight Specificity of Hyaluronan Effects in Cell Biology. **International Journal of Cell Biology**, v. 4, p. 1–8. 2015. DOI:10.1155/2015/563818. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/282669024\\_Size\\_Matters\\_Molecular\\_Weight\\_Specificity\\_of\\_Hyaluronan\\_Effects\\_in\\_Cell\\_Biology](https://www.researchgate.net/publication/282669024_Size_Matters_Molecular_Weight_Specificity_of_Hyaluronan_Effects_in_Cell_Biology) Acesso em 12 de fev. de 2022.

CZUMBEL, L. M; FARKASDI, S; GEDE, N; MIKÓ, A; CSUPOR, D; LUKÁCS, A; GAÁL, V; KISS, S; HEGYI, P; VARGA, G. Hyaluronic Acid Is an Effective Dermal Filler for Lip Augmentation: A Meta-Analysis. **Front Surg.** v. 6, n. 8, p. 681028. 2021. DOI:10.3389/fsurg.2021.681028. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8377277/> Acesso em 14 de jun. De 2022

D'ACUNTO, C; PAZZAGLIA, M; RAONE, B; MISCIALI, C; BADIALI, L; NERI, I; PATRIZI, A. Xanthelasma palpebrarum: a new adverse reaction to intradermal fillers? **British Journal of Dermatology**, v. 168, n. 2, p. 37–39. 2012. DOI:10.1111/j.1365-2133.2012.11152.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2012.11152.x> Acesso em 21 de fev. de 2022.

DAYAN, S; BRUCE, S; KILMER, S; DOVER, J. S; DOWNIE, J. B; TAYLOR, S. C; SKORUPA, A; MURPHY, D. K. Safety and effectiveness of the hyaluronic acid filler, HYC-24L, for lip and perioral augmentation. **Dermatol Surg.** v. 41, n. 1, p. 293–301. 2015. DOI:10.1097/DSS.0000000000000540. Disponível em: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/12001/Safety\\_and\\_Effectiveness\\_of\\_the\\_Hyaluronic\\_Acid.4.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/12001/Safety_and_Effectiveness_of_the_Hyaluronic_Acid.4.aspx) Acesso em 17 de out. de 2021.

DARLING, M. D; PETERSON, J. D; FABI, S. G. Impending Necrosis After Injection of Hyaluronic Acid and Calcium Hydroxylapatite Fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 40, n. 9, p. 109–1052. 2014.

De BOULLE, K. Management of complications after implantation of fillers. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 3, n. 1, p. 2–15. 2004.

De BOULLE, K; HEYDENRYCH, I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**. V. 8, p. 205-214. 2015. DOI: 10.2147/CCID.S80446. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404720/> Acesso em: 11 de jul. De 2022

De BOULLE, K; GLOGAU, R; KONO, T; NATHAN, M; TEZEL, A; ROCA-MARTINEZ, J.-X; PALIWAL, S; STROUMPOULIS, D. A Review of the Metabolism of 1,-Butanediol Diglycidyl Ether-Crosslinked Hyaluronic Acid Dermal Fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 39, n. 12, p. 1758–1766. 2013. DOI:10.1111/dsu.12301.

Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dsu.12301> Acesso em 05 de jul. de 2022.

De OLIVEIRA, J. D; CARVALHO, L. S; GOMES, A. M; QUEIROZ, L. R; MAGALHÃES, B. S; PARACHIN, N. S. Genetic basis for hyper production of hyaluronic acid in natural and engineered microorganisms. **Microb. Cell Fact**;15:119. 2016. DOI:10.1186/s12934-016-0517-4. Disponível em: <https://microbialcellfactories.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12934-016-0517-4> Acesso em 02 de jul. de 2022.

DECATES, T. S; VELTHUIS, P. J; SCHELKE, L. W; LARDY, N; PALOU, E; SCHWARTZ, S; BACHOUR, Y; NIESSEN, F. B; NIJSTEN, T; ALIJOTAS-REIG, J. Increased risk of late-onset, immune-mediated, adverse reactions related to dermal fillers in patients bearing HLA-B \*08 and DRB1 \*03 haplotypes. **Dermatologic Therapy**. v. 34, n. 1, p. 14644. 2020. DOI:10.1111/dth.14644 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14644> Acesso em 09 de fev. de 2022.

DELORENZI, C. Complications of injectable fillers, part I. **AesthetSurg J**. v. 33, n. 4, p. 561-75. 2013. DOI: 10.1177/1090820X13484492 Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/article/33/4/561/2801405?login=false> Acesso em 09 de set. de 2021.

DELORENZI C. Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. **Aesthet Surg J**. v. 1, n.34, p. 584–600. Maio. 2014. DOI:10.1177/1090820X14525035. Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/article/34/4/584/2801399?login=false> Acesso em 09 de set. de 2021.

DELORENZI, C. New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events. **Aesthet Surg J**. V. 37, n. 7, p.81–825. 2017. DOI:10.1093/asj/sjw251. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/315343167\\_New\\_High\\_Dose\\_Pulsed\\_Hyaluronidase\\_Protocol\\_for\\_Hyaluronic\\_Acid\\_Filler\\_Vascular\\_Adverse\\_Events](https://www.researchgate.net/publication/315343167_New_High_Dose_Pulsed_Hyaluronidase_Protocol_for_Hyaluronic_Acid_Filler_Vascular_Adverse_Events) Acesso em 17 de fev. de 2022.

De MAIO, M. MD Codes™: A Methodological Approach to Facial Aesthetic Treatment with Injectable Hyaluronic Acid Fillers. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 45, n. 2, p.690–709. 2020. DOI:10.1007/s00266-020-01762-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8012343/> Acesso em 09 de jul. de 2022.

DESCAMPS, V; LANDRY, J; FRANCÈS, C; MARINHO, E; RATZIU, V; CHOSIDOW, O. Facial Cosmetic Filler Injections as Possible Target for Systemic Sarcoidosis in Patients Treated with Interferon for Chronic Hepatitis C: Two Cases. **Dermatology**, v. 217, n. 1, p.81–8. 2008. doi:10.1159/000128281. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/128281> Acesso em 04 de jan. de 2022.

DURAI, P.C; THAPPA, D.M; KUMARI, R; MALATHI, M. Aging in elderly: chronological versus photoaging. **Indian J. Dermatol**. v. 57, p.343–352. 2012. DOI:10.4103/0019-5154.100473. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3482795/> Acesso em 25 de jan. de 2022.

ELDWEIK, L. Orbital infarction syndrome following hyaluronic acid filler rhinoplasty. **American Journal of Ophthalmology Case Reports**, v. 22, p.101063. 2021. doi:10.1016/j.ajoc.2021.101063. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8020441/> Acesso em 22 de out. de 2021.

FALLACARA, A; VERTUANI, S; PANOZZO, G; PECORELLI, A; VALACCHI, G; MANFREDINI, S. Novel artificial tears containing cross-linked hyaluronic acid: an in vitro re-epithelialization study. **Molecules**. V. 22, p.2104. 2017. DOI:10.3390/molecules22122104. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/22/12/2104> Acesso em 19 de jun. de 2022.

FALLACARA, A; BALDINI, E; MANFREDINI, S; VERTUANI, S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. **Polymers (Basel)**. V. 25, n. 10, p.701. 2018. DOI:10.3390/polym10070701. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4360/10/7/701> Acesso em 02 de ago. de 2022.

FANG, M; RAHMAN, E; KAPOOR, K. M. Managing Complications of Submental Artery Involvement after Hyaluronic Acid Filler Injection in Chin Region. **Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open**, v. 6, n. 5, p.1789. 2018. DOI:10.1097/gox.0000000000001789. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5999422/> Acesso em 02 de set. de 2021.

FARAHANI, S; SEXTON, J; STONE, J. D; QUINN, K; WOO, S.-B. Lip Nodules Caused by Hyaluronic Acid Filler Injection: Report of Three Cases. **Head and Neck Pathology**, v. 6, n.1, p.16–20. 2011.

FDA. Dermal Fillers Approved by the Center for Devices and Radiological Health. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices/cosmetic-devices/dermal-fillers-approved-center-devices-and-radiological-health-0>. Acesso em: 21 de maio de 2022.

FERNÁNDEZ-ACEÑERO, J; ZAMORA, E; BORBUJO, J. Granulomatous Foreign Body Reaction Against Hyaluronic Acid: Report of a Case After Lip Augmentation. **Dermatologic Surgery**, v. 29, n. 12, p.1225–1226. 2003.

FITZGERALD, R; BERTUCCI, V; SYKES, J. M; DUPLECHAIN, J. K. Adverse Reactions to Injectable Fillers. **Facial Plast Surg**. v. 32, n. 5, p.532-55. 2016. DOI: 10.1055/s-0036-1592340. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1592340> Acesso em 05 de out. de 2021.

FLOWERS, R; F. Tear trough implants for correction of tear through deformity. 1993. **Clin Plast Surg**, v. 20, p.03–15.

FRASER, J. R; LAURENT, T. C; LAURENT, U. B. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. **Intern Med**. v. 22, n. 1, p.27-33. Jul. 1997.

FUNT, D; PAVICIC, T. Dermal Fillers in Aesthetics. **Plastic Surgical Nursing**, v. 35, n. 1, p.13–32. 2015. DOI:10.1097/psn.0000000000000087. Disponível em: [https://journals.lww.com/psnjournalonline/Abstract/2015/01000/Dermal\\_Fillers\\_in\\_Aesthetics\\_\\_An\\_Overview\\_of.6.aspx](https://journals.lww.com/psnjournalonline/Abstract/2015/01000/Dermal_Fillers_in_Aesthetics__An_Overview_of.6.aspx) Acesso em 02 de out. de 2021.

GABRIELPILLAI, J; SALAMAT, A; SCHAEFER, C; KANIA, A; LUNATSCHEK, C; EICHHORN, K. W; BOOTZ, F; SEND, T. Hyaluronic acid-based filler injection: late-onset thrombosis of the frontal vein. **Plast Reconstr Surg Glob Open**, v. 8, p.3216. 2020. DOI:10.1097/GOX.00000000000003216. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7722585/> Acesso em 02 de out. de 2021.

GALLO, N; NASSER, H; SALVATORE, L; NATALI, M.L; CAMPA, L; MAHMOUD, M; CAPOBIANCO, L; SANNINO, A; MADAGHIELE, M. Hyaluronic acid for advanced therapies: Promises and challenges. **Eur. Polym.** v. 117, p.134–147. 2019. DOI:10.1016/j.eurpolymj.2019.05.007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014305719306895> Acesso em 02 de ago. de 2022.

GAN, S. D; ITKIN, A; WOLPOWITZ, D. Hyaluronic Acid-Induced Alopecia: A Novel Complication. **Dermatologic Surgery**, v. 39, n. 11, p.172–1725. Nov. 2013. DOI:10.1111/dsu.12333. Disponível em: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Citation/2013/11000/Hyaluronic\\_Acid\\_Induced\\_Alopecia\\_\\_A\\_Novel.28.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Citation/2013/11000/Hyaluronic_Acid_Induced_Alopecia__A_Novel.28.aspx) Acesso em 20 de set. de 2021.

GARCÍA-VILANOVA-COMAS, A; FUSTER-DIANA, C; CUBELLS-PARRILLA, M; PÉREZ-FERRIOLS, M. D; PÉREZ-VALLES, A; ROIG-VILA, J. V. Nicolau syndrome after lidocaine injection and cold application: a rare complication of breast core needle biopsy. **International Journal of Dermatology**, v. 50, n. 1, p.78–80. 2010.

GHERSETICH, I; LOTTI, T; CAMPANILE, G; GRAPPONE, C; DINI, G. Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging. **International Journal of Dermatology**, v. 33, n. 2, p.119–122. 1994.

GHISLANZONI, M; BIANCHI, F; BARBARESCHI, M; ALESSI, E. Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid gel. **British Journal of Dermatology**, v. 154, n. 4, p.755–758. Abr. 2006. DOI:10.1111/j.1365-2133.2005.07074.x. Disponível em: <https://academic.oup.com/bjd/article-abstract/154/4/755/6637280> Acesso em 20 de set. de 2021.

GIRISH, K. S; KEMPARAJU, K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: a biological overview. **Life Sci.** v. 80, n. 21, p.1921-193. 2007.

GLAICH, A. S; COHEN, J. L; GOLDBERG, L. H. Injection Necrosis of the Glabella: Protocol for Prevention and Treatment After Use of Dermal Fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 32, n. 2, p.276–281. 2006.

GOODMAN, G. J; ROBERTS, S; CALLAN, P. Experience and Management of Intravascular Injection with Facial Fillers: Results of a Multinational Survey of Experienced Injectors. **Aesthetic Plast Surg**; v. 40, p.549–555. 2016.

GONDIM, F.M.L; SOUZA, B.E.S. The use of laser therapy in the prevention and treatment of oral mucositis: a literature review. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p.591011019. 2021.

GREENE, J. J; SIDLE, D. M. The Hyaluronic Acid Fillers. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 23, n. 4, p.423–432. 2015. DOI:10.1016/j.fsc.2015.07.002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1064740615000772?via%3Dihub> Acesso em 26 de fev. de 2022.

GRIPPAUDO, F. R; DI GIROLAMO, M; MATTEI, M; PUCCI, E; GRIPPAUDO, C. Diagnosis and management of dermal filler complications in the perioral region. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 16, n. 5, p.26–252. 2014.

GUDUK, S. S. An Unusual Delayed Type Reaction Following Periorbital Filler Injection With Hyaluronic Acid. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 38, n. 8, p.109-113. 2018. DOI:10.1093/asj/sjy035. Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/article/38/8/NP109/4840077?login=false> Acesso em 01 de out. de 2021.

GUO, X; SONG, G; ZONG, X; JIN, X. Bone Resorption in Mentum Induced by Unexpected Soft-Tissue Filler. **Aesthetic Surgery Journal**. 2018. DOI:10.1093/asj/sjy156. Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/article/38/10/NP147/5062983> Acesso em 23 de set. de 2021.

GUO, X; ZHAO, J; SONG, G; ZONG, X; ZHANG, D; LAI, C; JIN, X. **Unexpected Bone Resorption in Mentum Induced by the Soft-Tissue Filler Hyaluronic Acid: A Preliminary Retrospective Cohort Study of Asian Patients. Plastic & Reconstructive Surgery**, v. 16, n. 2, p.17–155. 2020. DOI:10.1097/prs.0000000000006979. Disponível em: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2020/08000/Unexpected\\_Bone\\_Resorption\\_in\\_Mentum\\_Induced\\_by.13.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2020/08000/Unexpected_Bone_Resorption_in_Mentum_Induced_by.13.aspx) Acesso em 20 de set. de 2021.

HALEPAS, S; CHEN, X. J; FERNEINI, E. M. Thread-lift Sutures: Anatomy, Technique, and Review of Current Literature. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. 2019. DOI:10.1016/j.joms.2019.11.011. Disponível em: [https://www.joms.org/article/S0278-2391\(19\)31338-2/fulltext](https://www.joms.org/article/S0278-2391(19)31338-2/fulltext) Acesso em 24 de set. de 2021.

HAN, J; HE, Y; LIU, K; YANG, Q. Necrosis of the Glabella After Injection With Hyaluronic Acid Into the Forehead. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 1. 2018. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004987 Disponível em: [https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Abstract/2018/10000/Necrosis\\_of\\_the\\_Glabella\\_After\\_Injection\\_With.121.aspx](https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Abstract/2018/10000/Necrosis_of_the_Glabella_After_Injection_With.121.aspx) Acesso em 10 de set. de 2021.

HASCALL, V; ESKO, J.D. Hyaluronan. In: Varki A; Cummings R.D; Esko J.D; Stanley P; Hart G.W; Aebi M; Darvill A.G; Kinoshita T; Packer N.H; Prestegard J.H; et al; editors. **Essentials of Glycobiology**. 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press; Cold Spring Harbor, NY, USA. p. 197–206. 2015.

HELDIN P; LIN C.Y; KOLLIPOULOS K; CHEN Y.H; SKANDALIS S.S. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. **Matrix Biol.** 2018. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0945053X1730450X?via%3Dihub> Acesso em 20 de mar. de 2022.

HIGGINS, J.P.T; THOMAS, J; CHANDLER, J; CUMPSTON, M; LI, T; PAGE, M.J; WELCH, V.A. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. (2th ed.), **John Wiley and Sons**. p. 728. 2019.

HIRSCH, R. J; COHEN, J. L; CARRUTHERS, J. D. A. Successful Management of an Unusual Presentation of Impending Necrosis Following a Hyaluronic Acid Injection Embolus and a Proposed Algorithm for Management with Hyaluronidase. **Dermatologic Surgery**, v. 33, n. 3, p.357–360. 2007.

HIRSCH, R. J; NARURKAR, V; CARRUTHERS, J. Management of injected hyaluronic acid induced Tyndall effects. **Lasers Surg Med.** v. 38, p. 202-204. 2006. DOI:10.1002/lsm.20283. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lsm.20283> Acesso em 11 de nov. de 2021

HÖHN A; WEBER D; JUNG T; OTT C; HUGO M; KOCHLIK B; KEHM R; KÖNIG J; GRUNE T; CASTRO J.P. Happily (n)ever after: Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence. **Redox Biol**; v. 11, p.482–501. 2017. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5228102/> Acesso em 30 de set. de 2021.

HØIBY, N; BJARNSHOLT, T; MOSER, C; BASSI, G. L; COENYE, T; DONELLI, G; HALL-STOODLEY, L; HOLÀ, V; IMBERT, C; KIRKETERP- MØLLER, K; LEBEAUX, D; OLIVER, A; ULLMAN, A. J; WILLIAMS, C. ESCMID\* guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, p.1–25. 2015.

HOMSY, A; RÜEGG, E. M; JANDUS, P; PITTET-CUÉNOD, B; MODARRESSI, A. Immunological reaction after facial hyaluronic acid injection. **Case Reports in Plastic Surgery and Hand Surgery**, v. 1, p.68–72. 2017. DOI:10.1080/23320885.2017.1356202. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5532757/> Acesso em 23 de set. de 2021.

HONG, J. Y; SEOK, J; AHN, G. R; JANG, Y.-J; LI, K; KIM, B. J. Impending skin necrosis after dermal filler injection: A “golden time” for first-aid intervention. **Dermatologic Therapy**, v. 30, n. 2, p. 120. 2017.

HONG, J. Y; SUH, J. H; KO, E. J; IM, S. I; KIM, B. J; KIM, M. N. Chronic, intractable nodules after filler injection successfully treated with a bipolar radiofrequency device. **Dermatologic Therapy**, v. 30, n. 1, p. 1200. 2016.

HÖNIG, J. F; BRINK, U; KORABIOWSKA, M. Severe Granulomatous Allergic Tissue Reaction After Hyaluronic Acid Injection in the Treatment of Facial Lines and Its Surgical Correction. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 1, n. 2, p. 197–200. 2003. DOI:10.1097/00001665-200303000-00011. Disponível em: [https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Abstract/2003/03000/Severe\\_Granulomatous\\_Allergic\\_Tissue\\_Reaction.11.aspx](https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Abstract/2003/03000/Severe_Granulomatous_Allergic_Tissue_Reaction.11.aspx) Acesso em 30 de set. de 2021.

HORRIAT, N; WOODS, T. R; MEDINA, A. An unusual and delayed complication of hyaluronic acid filler injection: a case report. **Case Reports in Plastic Surgery and Hand Surgery**, v. 7, n. 1, p. 68–72. 2020.

HOU, T; KAU, E; TSAI, C. Delayed periorbital inflammation presenting as orbital pseudotumour after hyaluronic acid dermal filler injection. **Clinical and Experimental Optometry**. 2020. DOI:10.1111/cxo.13073. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1111/cxo.13073?journalCode=tceo20> Acesso em 20 de set. de 2021.

HU, X. Z; HU, J. Y; WU, P. S; YU, S. B; KIKKAWA, D. O; LU, W. Posterior Ciliary Artery Occlusion Caused by Hyaluronic Acid Injections Into the Forehead. **Medicine**, v. 95, n. 11, p. 312. 2016.

HUERTAS, A. C. M; SCHMELZER, C. E. H; HOEHENWARTER, W; HEYROTH, F; HEINZ, A. Molecular-level insights into aging processes of skin elastin. **Biochimie**, v. 128-129, p. 163–173. 2016. DOI:10.1016/j.biochi.2016.08.010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300908416301584?via%3Dihub> Acesso em 28 de mar. de 2022.

INTERNATIONAL SOCIETY OF AESTHETIC PLASTIC SURGERY. **ISAPS International survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2020**. Disponível em: [https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2022/01/ISAPS-Global-Survey\\_2020.pdf](https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2022/01/ISAPS-Global-Survey_2020.pdf) Acesso em: 17 de junho de 2022.

IMADOJEMU, S; ROSENBACH, M. Advances in Inflammatory Granulomatous Skin Diseases. **Dermatologic Clinics**, v. 37, n. 1, p. 9–6. 2019. DOI:10.1016/j.det.2018.08.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733863518311057?via%3Dihub> Acesso em 09 de jun. de 2022.

ITO, T; CONNETT, J. M; KUNKEL, S. L; MATSUKAWA, A. The linkage of innate and adaptive immune response during granulomatous development. **Front Immunol** v. 4, n. 10. 2013. DOI:10.3389/fimmu.2013.00010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3560376/> Acesso em 01 de jul. de 2022.

IVERSON, S. M; PATEL, R. M. Dermal filler-associated malar edema: Treatment of a persistent adverse effect. **Orbit**, v. 36, n. 6, p. 73–75. 2017.

DOI:10.1080/01676830.2017.1337203. Disponível em:  
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01676830.2017.1337203?journalCode=iorb20> Acesso em 30 de set. de 2021.

JEONG, K. H; GWAK, M. J; MOON, S. K; LEE, S. J; SHIN, M. K. Efficacy and durability of hyaluronic acid fillers for malar enhancement: A prospective, randomized, split-face clinical controlled trial. **J Cosmet Laser Ther.** v. 20, n. 3, p. 184-188. Jun. 2018. DOI:10.1080/14764172.2017.1279333. Disponível em:  
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14764172.2017.1279333?journalCode=ijcl20> Acesso em 01 de out. de 2021.

JEONG, G. J; KWON, H. J; PARK, K. Y; KIM, B. J. Pulsed-dye laser as a novel therapeutic approach for post-filler bruises. **Dermatologic Therapy**, p. 12721. 2018. DOI:10.1111/dth.12721. Disponível em:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dth.12721> Acesso em 02 de nov. de 2021.

JIANG, D; LIANG, J; NOBLE, P. W. Hyaluronan in tissue injury and repair. **Rev Cell Dev Biol**; v. 23, p. 435–61. 2007. DOI:10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123337. Disponível em:  
[https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123337?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123337?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed) Acesso em 02 de nov. de 2021.

JORDAN, A. R; RACINE, R. R; HENNIG, M. J. P; LOKESHWAR, V. B. The Role of CD44 in Disease Pathophysiology and Targeted Treatment. **Frontiers in Immunology**, v. 6. 2015. DOI:10.3389/fimmu.2015.00182. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404944/> Acesso em 15 de nov. de 2021.

JORDAN, D. R; STOICA, B. Filler Migration. **Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 31, n. 4, p. 257–262. 2015. DOI:10.1097/iop.0000000000000368. Disponível em: [https://journals.lww.com/opsrs/Abstract/2015/07000/Filler\\_Migration\\_\\_A\\_Number\\_of\\_Mechanisms\\_to.1.aspx](https://journals.lww.com/opsrs/Abstract/2015/07000/Filler_Migration__A_Number_of_Mechanisms_to.1.aspx) Acesso em 02 de set. de 2021.

JORDAN, D. R. Delayed Inflammatory Reaction to Hyaluronic Acid (Restylane). **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, v. 21, n. 5, p. 01–02. 2005.

JOSEPH, J. H; EATON, L. L; COHEN, S. R. Current Concepts in the Use of Bellafill. **Plastic and Reconstructive Surgery**, 136, 171S–179S. 2015. DOI:10.1097/prs.0000000000001839. Disponível em:  
[https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2015/11001/Current\\_Concepts\\_in\\_the\\_Use\\_of\\_Bellafill.26.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2015/11001/Current_Concepts_in_the_Use_of_Bellafill.26.aspx) Acesso em 05 de nov. de 2021.

KABLIK, J; MONHEIT, G. D; YU, L; CHANG, G; GERSHKOVICH, J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. **Dermatol Surg.** v. 35, Suppl 1, p. 302-12. Fev. 2009. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.01046.x. Disponível em:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1524-4725.2008.01046.x> Acesso em 16 de jun. De 2022



KACZOROWSKI, M; NELKE, K; ŁUCZAK, K; HAŁOŃ, A. Filler Migration and Florid Granulomatous Reaction to Hyaluronic Acid Mimicking a Buccal Tumor. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 1. 2019. DOI:10.1097/scs.00000000000005928. Disponível em:

[https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Abstract/2020/01000/Filler\\_Migration\\_and\\_Florid\\_Granulomatous\\_Reaction.116.aspx](https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Abstract/2020/01000/Filler_Migration_and_Florid_Granulomatous_Reaction.116.aspx) Acesso em 02 de nov. de 2021.

KANG, B. K; KANG, I. J; JEONG, K. H; SHIN, M. K. Treatment of glabella skin necrosis following injection of hyaluronic acid filler using platelet-rich plasma. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, 18(2), 111–112. 2016. doi:10.3109/176172.2015.1052512. Acesso em 06 de out. de 2021.

KANG, M. S; PARK, E. S; SHIN, H. S; JUNG, S. G; KIM, Y. B; KIM, D. W. Skin Necrosis of the Nasal Ala after Injection of Dermal Fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 37, n. 3, p. 375–380. 2011.

KAPOOR, K. M; SAPUTRA, D. I; PORTER, C. E; COLUCCI, L; STONE, C; BRENNINKMEIJER, E. E. A; SLOANE, J; SAYED, K; WINAYA, K. K; BERTOSI, D. Treating Aging Changes of Facial Anatomical Layers with Hyaluronic Acid Fillers. **Clin Cosmet Investig Dermatol**. v. 26, n. 14, p. 1105-1118. Ago. 2021. DOI: 10.2147/CCID.S294812. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8405095/> Acesso em 08 de nov. de 2021.

KHALIL, K; ARNOLD, N; SEIGER, E. Chronic eyelid edema and xerophthalmia secondary to periorbital hyaluronic acid filler injection. **Journal of Cosmetic Dermatology**. 2019. DOI:10.1111/jocd.13111. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocd.13111> Acesso em 21 de out. de 2021.

KHAN, T. T; COLON-ACEVEDO, B; METTU, P; DELORENZI, C; WOODWARD, J. A. An Anatomical Analysis of the Supratrochlear Artery: Considerations in Facial Filler Injections and Preventing Vision Loss. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 37, n. 2, p. 203–208. 2016. DOI:10.1093/asj/sjw132. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/306246111\\_An\\_Anatomical\\_Analysis\\_of\\_the\\_Supratrochlear\\_Artery\\_Considerations\\_in\\_Facial\\_Filler\\_Injections\\_and\\_Preventing\\_Vision\\_Loss](https://www.researchgate.net/publication/306246111_An_Anatomical_Analysis_of_the_Supratrochlear_Artery_Considerations_in_Facial_Filler_Injections_and_Preventing_Vision_Loss) Acesso em 22 de nov. de 2021.

KHAVKIN, J; ELLIS, D. A. F. Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 19, n. 2, p. 229–23. 2011.

KHUNMANEE, S; JEONG, Y; PARK, H. Crosslinking method of hyaluronic-based hydrogel for biomedical applications. **J Tissue Eng**. v. 6, n. 8, p. 2041731417726464. 2017. DOI: 10.1177/2041731417726464. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5590699/> Acesso em 27 de nov. de 2021.

KIM, D. -Y; EOM, J.-S; KIM, J. Y. Temporary Blindness After an Anterior Chamber Cosmetic Filler Injection. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 39, n. 3, p. 28–30. 2015.

KIM, J; HWANG, H. Forehead reconstruction using modified double-opposing rotation-advancement flaps for severe skin necrosis after filler injection. **Arch Craniofac Surg.** v. 19, n. 1, p. 6–67. 2018.

KIM, J. S. T. W; GUADANHIM, L. R. S; NUNES, J. B; DA ROCHA, M. A. D; MUNIA, M. A; YARAK, S. **Herpes Zoster as a Differential Diagnosis for Ischemia after Facial Hyaluronic Acid Filler.** *J Clin Aesthet Dermatol.* v.13, n. 12, p. 29-31. 2020.

KIM, S. G; LEE, C. J; KIM, Y. J; LEE, S. I. Salvage of Nasal Skin in a Case of Venous Compromise After Hyaluronic Acid Filler Injection Using Prostaglandin E. **Dermatologic Surgery,** v. 37, n. 12, p. 1817–1819. 2011.

KIM, S. N; BYUN, D. S; PARK, J. H; HAN, S. W; BAIK, J. S; KIM, J. Y; PARK, J. H. Panophthalmoplegia and vision loss after cosmetic nasal dorsum injection. **Journal of Clinical Neuroscience,** v. 21, n. 4, p. 678–680. 2014. DOI:10.1016/j.jocn.2013.05.018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0967586813004281> Acesso em 26 de set. de 2021.

KIM, Y. J; KIM, S. S; SONG, W. K; LEE, S. Y; YOON, J. S. Ocular Ischemia With Hypotony After Injection of Hyaluronic Acid Gel. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery,** v. 27, n. 6, p. 152–155. 2011. DOI:10.1097/iop.0b013e3182082f37. Disponível em: [https://journals.lww.com/opsrs/Abstract/2011/11000/Ocular\\_Ischemia\\_With\\_Hypotony\\_After\\_Injection\\_of.37.aspx](https://journals.lww.com/opsrs/Abstract/2011/11000/Ocular_Ischemia_With_Hypotony_After_Injection_of.37.aspx) Acesso em 22 de out. de 2021.

KIM, Y. -S; CHOI, D. -Y; GIL, Y. -C; HU, K. -S; TANSATIT, T; KIM, H. -J. The Anatomical Origin and Course of the Angular Artery Regarding Its Clinical Implications. **Dermatologic Surgery,** v. 40, n. 10, p. 1070–1076. 2014. DOI:10.1097/01.dss.000052661.619. Disponível em: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2014/10000/The\\_Anatomical\\_Origin\\_and\\_Course\\_of\\_the\\_Angular.2.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2014/10000/The_Anatomical_Origin_and_Course_of_the_Angular.2.aspx) Acesso em 05 de nov. de 2021.

KING M. Prophylaxis and Treatment of Herpetic Infections. **J Clin Aesthet Dermatol;** v. 10, n. 1, p. 5–7. 2017. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/313382836\\_Prophylaxis\\_and\\_Treatment\\_of\\_Herpetic\\_Infections](https://www.researchgate.net/publication/313382836_Prophylaxis_and_Treatment_of_Herpetic_Infections) Acesso em: 23 de jan. De 2022

KING, M; BASSETT, S; DAVIES, E; KING, S. Management of Delayed Onset Nodules. **J Clin Aesthet Dermatol.** v. 9, n. 11, p. 1-5. Nov. 2016

KNOPF-MARQUES, H; PRAVDA, M; WOLFOVA, L; VELEBNY, V; SCHAAF, P; VRANA, N.E; LAVALLE, P. Hyaluronic Acid and Its Derivatives in Coating and Delivery Systems: Applications in Tissue Engineering, Regenerative Medicine and Immunomodulation. **Adv. Healthc. Mater;** v. 5, p. 2841–2855. 2016. DOI: 10.1002/adhm.201600316. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adhm.201600316> Acesso em 02 de maio de 2022.

KOOHGOLI, R; HUDSON, L; NAIDOO, K; WILKINSON, S; CHAVAN, B; BIRCH-MACHIN, M.A. Bad air gets under your skin. **Exp. Dermatol.** v. 26, p. 384–387. 2017. DOI:10.1111/exd.13257. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/exd.13257> Acesso em 10 de dez. de 2021.

KOGAN, G; ŠOLTÉS, L; STERN, R; GEMEINER, P. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. **Biotechnol Lett.** V. 29, n. 1, p.17-25. 2007. DOI:10.1007/s10529-006-9219-z. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10529-006-9219-z> Acesso em 04 de dez. de 2021.

KOPP, S; LAWRENCE, N; DONOFRIO, L; COX, S. E. Delayed Migration of Hyaluronic Acid Fillers: A New Complication? **Dermatologic Surgery**, v. 40, n. 1, p. 85–87. 2014. doi:10.1111/dsu.12379. Acesso em 12 de set. de 2021.

KRUIZE, R. G. F; TEGUH, D. N; VAN HULST, R. A. Hyperbaric Oxygen Therapy in Hyaluronic Acid Filler–Induced Dermal Ischemia. **Dermatologic Surgery**, v. 1. 2019. DOI:10.1097/dss.0000000000002109. Disponível em: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Citation/2020/12000/Hyperbaric\\_Oxygen\\_Therapy\\_in\\_Hyaluronic\\_Acid.61.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Citation/2020/12000/Hyperbaric_Oxygen_Therapy_in_Hyaluronic_Acid.61.aspx) Acesso em 01 de nov. de 2021.

KRUGLIKOV, I; TRUJILLO, O; KRISTEN, Q; ISAC, K; ZORKO, J; FAM, M; OKONKWO, K; MIAN, A; THANH, H; KOBAN, K; COTOFANA, S. The Facial Adipose Tissue: A Revision. **Facial Plastic Surgery**, v. 32, n. 6, p. 671–682. 2016. DOI:10.1055/s-0036-1596046. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0036-1596046> Acesso em 21 de fev. de 2022.

KRUTMANN, J; BOULOC, A; SORE, G; BERNARD, B. A; PASSERON, T. The skin aging exposome. **Journal of Dermatological Science**, v. 85, n. 3, p. 152–161. 2017.

KWON, S. G; HONG, J. W; ROH, T. S; KIM, Y. S; RAH, D. K; KIM, S. S. Ischemic Oculomotor Nerve Palsy and Skin Necrosis Caused by Vascular Embolization After Hyaluronic Acid Filler Injection. **Annals of Plastic Surgery**, v. 71, n. 4, p. 333–334. 2013. DOI:10.1097/sap.0b013e3182f21da.

LABROU, N. Therapeutic Enzymes: Function and Clinical Implications. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. p. 257. 2019. DOI:10.1007/978-981-13-7709-9. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-13-7709-9> Acesso em 25 de jul. de 2022.

LANDAU, M. Hyaluronidase caveats in treating filler complications. **Dermatol Surg.** v. 1, n. 1, p. 37-353. 2015. DOI:10.1097/DSS.0000000000000555. Disponível em: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/12001/Hyaluronidase\\_Caveats\\_in\\_Treating\\_Filler.11.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/12001/Hyaluronidase_Caveats_in_Treating_Filler.11.aspx) Acesso em 14 de out. de 2021.

LANDAU, M; LIN, E. M; WAMBIER, C. Pustular rash after dermal filler injection should not be interpreted as Herpes Simplex infection. **Surg Cosmet Dermatol**. Rio de Janeiro. v. 12, n. 3, p. 281-5. Jul-set. 2020.

LAZZERI, D; AGOSTINI, T; FIGUS, M; NARDI, M; PANTALONI, M; LAZZERI, S. Blindness following Cosmetic Injections of the Face. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 129, n. 4, p. 995–1012. 2012.

LEE, D. H; OH, J.-H; CHUNG, J. H. Glycosaminoglycan and proteoglycan in skin aging. **Journal of Dermatological Science**, v. 83, n. 3, p. 17–181. 2016.

LEE, J. C; LORENC, Z. P. Synthetic Fillers for Facial Rejuvenation. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 3, n. 3, p. 97–503. 2016. DOI:10.1016/j.cps.2016.03.002. Disponível em: [https://www.plasticsurgery.theclinics.com/article/S0094-1298\(16\)30013-X/fulltext](https://www.plasticsurgery.theclinics.com/article/S0094-1298(16)30013-X/fulltext) Acesso em 02 de dez. de 2021.

LEE, J. I; KANG, S. J; SUN, H. Skin Necrosis with Oculomotor Nerve Palsy Due to a Hyaluronic Acid Filler Injection. **Archives of Plastic Surgery**, p. 30–33. 2017. DOI: 10.5999/aps.2017.44.4.340 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5533056/> Acesso em 14 de nov. de 2022.

LEE, K; KIM, G; SA, H. The clinical spectrum of periorbital vascular complications after facial injection. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 5, p. 1532–150. 2020. DOI: 10.1111/jocd.14019 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.14019> Acesso em 25 de out. de 2021.

LEDON, J. A; SAVAS, J. A; YANG, S; FRANCA, K; CAMACHO, I; NOURI, K. Inflammatory Nodules Following Soft Tissue Filler Use: A Review of Causative Agents, Pathology and Treatment Options. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 14, n. 5, p. 401–411. 2013. DOI:10.1007/s40257-013-0043-7. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-013-0043-7> Acesso em 02 de out. de 2021.

LIMA, V. G. DE F; REGATTIERI, N. A. T; POMPEU, M. F; COSTA, I. M. C. External vascular compression by hyaluronic acid filler documented with high-frequency ultrasound. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 18, n. 6, p. 1629–1631. 2019. DOI:10.1111/jocd.12901. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.12901> Acesso em 02 de dez. de 2021.

LIU, A; KOLLIPARA, R; HOSS, E; GOLDMAN, M. P. Lower eyelid xanthelasma following hyaluronic acid filler injections to the tear troughs. **Journal of Cosmetic Dermatology**. 2021. DOI:10.1111/jocd.1166. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.13686> Acesso em 30 de out. de 2021.

LIU, L; LIU, Y; LI, J; DU, G; CHEN, J. Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges and perspectives. **Microb Cell Fact**. v. 10, p. 99. 2011.

DOI:10.1186/1475-2859-10-99. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3239841/> Acesso em 02 de fev. de 2022.

LIPKO-GODLEWSKA S, BOLANČA Ž, KALINOVÁ L, KERMEN I, ONISAK B, PAPP I, REBROV M, VALANČIENĚ G. Whole-Face Approach with Hyaluronic Acid Fillers. **Clin Cosmet Investig Dermatol.** v. 17, n. 14, p. 169-178. 2021. DOI: 10.2147/CCID.S292501. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7901566/> Acesso em 19 de jun. de 2022.

LOH, K. T. D; PHOON, Y. S; PHUA, V; KAPOOR, K. M. Successfully Managing Impending Skin Necrosis following Hyaluronic Acid Filler Injection, using High-Dose Pulsed Hyaluronidase. **Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open**, v. 6, n. 2, p.1639. 2018. DOI:10.1097/gox.0000000000001639. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5865919/> Acesso em 09 de out. de 2021.

LO SCHIAVO, A; RUOCCO, E; GAMBARDELLA, A; O'LEARY, R. E; GEE, S. Granulomatous dysimmune reactions (sarcoidosis, granuloma annulare, and others) on differently injured skin areas. **Clin Dermatol.** v. 32, n. 5, p. 646–653. 2014. DOI:10.1016/j.clindermatol.2014.04.012. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X14001035?via%3Dihub> Acesso em 01 de out. de 2021.

LUTON, K; GARCIA, C; POLETTI, E; KOESTER, G. Nicolau Syndrome: three cases and review. **International Journal of Dermatology**, v. 5, n. 11, p. 1326–1328. 2006.

MANAFI, A; BARIKBIN, B; MANAFI, A; HAMED, Z. S; MOGHADAM, S. A. Nasal alar necrosis following hyaluronic Acid injection into nasolabial folds: a case report. **World J Plast Surg.** v. 1, p. 7-8. 2015. Acesso em 23 de set. de 2021.

MACIERZYŃSKA, A; PIERZCHAŁA, E; PLACEK, W. Volumetric techniques: three-dimensional midface modeling. **Postepy Dermatol Alergol.** V. 31, n. 6, p. 388-91. 2014. DOI:10.5114/pdia.2014.40981. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4293387/> Acesso em 13 de jul. de 2022.

MARCOTTI, S; MAKI, K; REILLY, G.C; LACROIX, D; ADACHI, T. Hyaluronic acid selective anchoring to the cytoskeleton: An atomic force microscopy study. **PLoS UM**; v. 13, p. 0206056. 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0206056. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6201909/> Acesso em 23 de set. de 2021.

MARUSZA, W; OLSZANSKI, R; SIERDZINSKI, J; OSTROWSKI, T; SZYLLER, K; MLYNARCZYK, G; NETSVYETAYEVA, I. Treatment of late bacterial infections resulting from soft-tissue filler injections. **Infection and Drug Resistance**, v. 12, p. 69–80. 2019.

MASTER, M. Hyaluronic acid filler longevity and localization: magnetic resonance imaging evidence. **Plast Reconstr Surg**; v. 17, n. 1, p. 50-53. 2021. DOI:10.1097/PRS.0000000000000729. Disponível em: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2015/02000/Surgical\\_Treatment\\_of\\_Extracranial\\_Arteriovenous.40.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2015/02000/Surgical_Treatment_of_Extracranial_Arteriovenous.40.aspx) Acesso em 23 de fev. de 2022.

MCKEE, D; REMINGTON, K; SWIFT, A; LAMBROS, V; COMSTOCK, J; LALONDE, D. Effective Rejuvenation with Hyaluronic Acid Fillers. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 143, n. 6, p. 1277–1289. 2019. DOI:10.1097/prs.0000000000005607. Disponível em: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2019/06000/Effective\\_Rejuvenation\\_with\\_Hyaluronic\\_Acid.46.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2019/06000/Effective_Rejuvenation_with_Hyaluronic_Acid.46.aspx) Acesso em 27 de mar. de 2022.

MEDEIROS, C. C. G; CHERUBINI, K; SALUM, F. G; DE FIGUEIREDO, M. A. Z. Complications after polymethylmethacrylate (PMMA) injections in the face: a literature review. **Gerodontology**, v. 31, n. 4, p. 25–250. 2013.

MEGÍAS-VERICAT, J. E; RICART, J. M; RIBES-ARTERO, H; POVEDA, J. L. Prostaglandin Injection After Arterial Compromise Related to Hyaluronic Acid Filler. **Dermatologic Surgery**, v. 3, n. 7, p. 975–977. 2017.

MEYER K; PALMER J.W. The polysaccharide of the vitreous humor. **J. Biol. Chem.** V. 107, n. 3, p. 629–634. Pages 629-634. Dez. 1934. DOI:10.1016/S0021-9258(18)75338-6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925818753386> Acesso em 21 de nov. de 2021.

MICHAUD, T. Rheology of hyaluronic acid and dynamic facial rejuvenation: Topographical specificities. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 17, n. 5, p. 736–743. 2018. DOI:10.1111/jocd.12774. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.12774> Acesso em 30 de jun. de 2022.

MICHON, A. Hyaluronic acid soft tissue filler delayed inflammatory reaction following COVID-19 vaccination – A case report. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 9, p. 268–2690. 2021. DOI: 10.1111/jocd.14312 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8447415/> Acesso em 24 de set. de 2021.

MINKIS, K; WHITTINGTON, A; ALAM, M. Dermatologic surgery emergencies. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 75, n. 2, p. 243–262. 2016. DOI:10.1016/j.jaad.2015.11.013. Disponível em: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(15\)02479-2/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(15)02479-2/fulltext) Acesso em 26 de set. de 2021.

MIKKILINENI, R; WIPF, A; FARAH, R; SADICK, N. New Classification Schemata of Hypersensitivity Adverse Effects After Hyaluronic Acid Injections: Pathophysiology, Treatment Algorithm, and Prevention. **Dermatologic Surgery**, v. 6, n. 11, p. 104–109. 2020. DOI:10.1097/dss.0000000000002385. Disponível em: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2020/11000/New\\_Classification\\_Schemata\\_of\\_Hypersensitivity.8.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2020/11000/New_Classification_Schemata_of_Hypersensitivity.8.aspx) Acesso em 23 de nov. de 2021.

MOHER, D; LIBERATI, A; TETZLAFF, J; ALTMAN, D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. **Open Medicine**, v. 3, n. 2, p. 123-130. 2009. DOI:10.1016/j.jclinepi.2009.06.005. Disponível em: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(09\)00179-6/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(09)00179-6/fulltext) Acesso em 27 de ago. de 2021.

MONTAGNA, W; CARLISLE, K. Structural Changes in Aging Human Skin. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 73, n. 1, p. 7–53. 1979.

MORRIS, J; KELLY, N; ELLIOT, L; GRANT, A; WILKINSON, M; HAZRATWALA, K; MCEWEN, P. Evaluation of bacteriophage anti-biofilm activity for potential control of orthopedic implant-related infections caused by *Staphylococcus aureus*. **Surg Infect (Larchmt)**; v. 20, p. 16–24. 2019. DOI: 10.1089/sur.2018.135. Disponível em: [https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2018.135?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2018.135?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed) Acesso em 23 de set. de 2021.

MOSLEH, R; MUKARI, A; KRAUSZ, J; HARTSTEIN, M. E; AZZAM, S. H. Orbit mass secondary to migration of dermal hyaluronic acid filler. **JAAD Case Reports**, v. 5, n. 6, p. 88–90. 2019. DOI:10.1016/j.jdcr.2019.03.002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6536854/> Acesso em 13 de set. de 2021.

MULLIGAN M.J; LYKE K.E; KITCHIN N; ABSALON J; GURTMAN A; LOCKHART S; NEUZIL K; RAABE V; BAILEY R; SWANSON K.A; LI P; KOURY K; KALINA W; COOPER D; FONTES-GARFIAS C; SHI P.Y; TÜRECI Ö; TOMPKINS K.R; WALSH E.E; ..., JANSEN K.U. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. **Nature**; v. 586, n. 7830, p. 589–593. 2020. doi: 10.1038/s1586-020-2639-4. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2639-4> Acesso em 22 de set. de 2021.

MULINARI-BRENNER, F; CUMMINGS, D; WERNER, B; RIEDI GUILHERME, M. Late granulomatous reaction to hyaluronic acid associated with rheumatoid arthritis treated with leflunomide. **Surg Cosmet Dermatol**. v. 7, p. 361-8. 2016.

MUNAVALLI, G. G; KNUTSEN-LARSON, S; LUPO, M. P; GERONEMUS, R. G. Oral angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment of delayed inflammatory reaction to dermal hyaluronic acid fillers following COVID-19 vaccination-a model for inhibition of angiotensin II-induced cutaneous inflammation. **JAAD Case Reports**, v. 10, p. 63-68. 2021. DOI:10.1016/j.jdcr.2021.02.018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7923909/> Acesso em 12 de set. de 2021.

MURRAY, G; CONVERY, C; WALKER, L; DAVIES, E. Guideline for the Management of Hyaluronic Acid Filler-induced Vascular Occlusion. **J Clin Aesthet Dermatol**. v. 14, n. 5, p. 61–69. 2021a.

MURRAY, G; CONVERY, C; WALKER, L; DAVIES, E. Guideline for the Safe Use of Hyaluronidase in Aesthetic Medicine, Including Modified High-dose Protocol. *J Clin Aesthet Dermatol.* v. 14, n. 8, p. 69-75. Ago. 2021b.

NARINS, R. S; JEWELL, M; RUBIN, M; COHEN, J; STROBOS, J. Clinical Conference: Management of Rare Events Following Dermal Fillers-Focal Necrosis and Angry Red Bumps. ***Dermatologic Surgery***, v. 32, n. 3, p. 26–3. 2006.

NARINS, R. S; COLEMAN, W. P; GLOGAU, R. G. Recommendations and Treatment Options for Nodules and Other Filler Complications. ***Dermatologic Surgery***, v. 35, p. 1667–1671. 2009. DOI:10.1111/j.1524-4725.2009.01335.x. Disponível em: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2009/10002/Recommendations\\_and\\_Treatment\\_Options\\_for\\_Nodules.13.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2009/10002/Recommendations_and_Treatment_Options_for_Nodules.13.aspx) Acesso em 30 de nov. de 2021.

NAYLOR, E. C; WATSON, R. E; SHERRATT, M. J. Molecular aspects of skin ageing. ***Maturitas***. v. 69, n. 3, p. 249-56. 2011. DOI: 10.1016/j.maturitas.04.011. Disponível em: [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(10\)00198-2/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(10)00198-2/fulltext) Acesso em 23 de set. de 2021.

OH, B.-L; JUNG, C; PARK, K. H; HONG, Y. J; WOO, S. J. Therapeutic Intra-arterial Hyaluronidase Infusion for Ophthalmic Artery Occlusion Following Cosmetic Facial Filler (Hyaluronic Acid) Injection. ***Neuro-Ophthalmology***, v. 38, n. 1, p. 39–43. 2014.

OH, J. H; KIM, Y. K; JUNG, J. Y; SHIN, J. E; KIM, K. H; CHO, K. H; EUN, H. C; CHUNG, J. H. Intrinsic aging- and photoagingdependent level changes of glycosaminoglycans and their correlation with water content in human skin. *J Dermatol Sci* 62: 192-201. 2011. doi:10.1016/j.jdermsci.2011.02.007. Acesso em 13 de fev. de 2022.

OWSLEY, J. Q; ROBERTS, C. L. Some anatomical observations on midface aging and long-term results of surgical treatment. ***Plast Reconstr Surg***. v. 121, n. 1, p. 258-268. 2008. DOI: 10.1097/01.prs.0000293872.14916.bb. Disponível em: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2008/01000/Some\\_Anatomical\\_Observations\\_on\\_Midface\\_Aging\\_and.32.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2008/01000/Some_Anatomical_Observations_on_Midface_Aging_and.32.aspx) Acesso em 30 de mar. de 2021.

OLSZAŃSKI, R; DĄBROWIECKI, Z; MARUSZA, W; NETSVYETAYEVA, I; NIEWIEDZIAŁ, D; SIERMONTOWSKI, P; ZIELIŃSKI, E. Vascular complication in aesthetic treated with hyperbaric oxygenation. ***PoIHypRes***; v. 63, n. 2, p. 33 – 38. 2018.

OR, L; EVIATAR, J. A; MASSRY, G. G; BERNARDINI, F. P; HARTSTEIN, M. E. Xanthelasma-Like Reaction to Filler Injection. ***Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery***, v. 33, n. 4, p. 24–27. 2016. DOI:10.1097/iop.0000000000000722. Disponível em: [https://journals.lww.com/opsrs/Abstract/2017/07000/Xanthelasma\\_Like\\_Reaction\\_to\\_Filler\\_Injection.4.aspx](https://journals.lww.com/opsrs/Abstract/2017/07000/Xanthelasma_Like_Reaction_to_Filler_Injection.4.aspx) Acesso em 25 de out. de 2021.

ORTIZ, A. E; AHLUWALIA, J; SONG, S. S; AVRAM, M. M. Analysis of U.S. Food and Drug Administration Data on Soft-Tissue Filler Complications. ***Dermatologic Surgery***, v. 1. 2019. DOI:10.1097/dss.0000000000002208. Disponível em:



[https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2020/07000/Analysis\\_of\\_U\\_S\\_\\_Food\\_and\\_Drug\\_Administration\\_Data.19.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2020/07000/Analysis_of_U_S__Food_and_Drug_Administration_Data.19.aspx) Acesso em 23 de nov. de 2021.

PARK, H. -J; KIM, M. -S; PARK, N. -H; JUNG, S. -W; PARK, S. -I; PARK, C. -S. Sonographic findings in Nicolau syndrome following intramuscular diclofenac injection: **A case report**. *Journal of Clinical Ultrasound*, v. 39, n. 2, p. 111–113. 2010. DOI:10.1002/jcu.2073. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7754500/> Acesso em 20 de out. de 2021.

PARK, K. Y; SON, I. P; LI, K; SEO, S. J; HONG, C. K. Reticulated Erythema After Nasolabial Fold Injection with Hyaluronic Acid: The Importance of Immediate Attention. **Dermatologic Surgery**, v. 37, n. 11, p. 1697–1699. 2011.

PARK, T. -H; SEO, S.-W; KIM, J.-K; CHANG, C.-H. Clinical experience with Hyaluronic acid-filler complications. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, v. 6, n. 7, p. 892–896. 2011. DOI:10.1016/j.bjps.2011.01.008. Disponível em: [https://www.jprasurg.com/article/S1748-6815\(11\)00009-X/fulltext](https://www.jprasurg.com/article/S1748-6815(11)00009-X/fulltext) Acesso em 03 de dez. de 2021.

PARK, S. W; WOO, S. W; PARK, K. H; HUH, J. W; JUNG, C; KWON, O. K. Iatrogenic retinal artery occlusion caused by cosmetic facial filler injections. **Am J Ophthalmol**. V. 15, n. 4, p. 653-662.e1. 2012.

PARULAN, M. A. A; SUNDAR, G; LUM, J. H; RAMACHANDRAN, U. A case report on dermal filler-related periorbital granuloma formation. **Orbit**, v. 38, n. 2, p. 169-172 2018. DOI:10.1080/01676830.2018.177806. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01676830.2018.1477806?journalCode=iorb20> Acesso em 19 de set. de 2021.

PATEL, V. J; BRUCK, M. C; KATZ, B. E. Hypersensitivity Reaction to Hyaluronic Acid with Negative Skin Testing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 117, n. 6, p. 92–94. 2006. DOI:10.1097/01.prs.0000209926.79944.36. Disponível em: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/Citation/2006/05000/Hypersensitivity\\_Reaction\\_to\\_Hyaluronic\\_Acid\\_with.22.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Citation/2006/05000/Hypersensitivity_Reaction_to_Hyaluronic_Acid_with.22.aspx) Acesso em 18 de set. de 2021.

PAVICIC, T; FRANK, K; ERLBACHER, K; NEUNER, R; TARGOSINSKI, S; SCHENCK, T; GOTKIN, R. H; COTOFANA, S. Precision in Dermal Filling: A Comparison Between Needle and Cannula When Using Soft Tissue Fillers. **J Drugs Dermatol**. v. 1, n. 16, p. 866-872. 2017.

PAVICIC, T; WEBB, K. L; FRANK, K; GOTKIN, R. H; TAMURA, B; COTOFANA, S. Arterial Wall Penetration Forces in Needles versus Cannulas. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 143, n. 3, p. 504–512. 2019. DOI:10.1097/prs.0000000000005321. Disponível em: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2019/03000/Arterial\\_Wall\\_Penetration\\_Forces\\_in\\_Needles\\_versus.11.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2019/03000/Arterial_Wall_Penetration_Forces_in_Needles_versus.11.aspx) Acesso em 14 de jul. de 2022.

PENG, J. H. PENG, P. H. HA Filler Injection and Skin Quality-Literature Minireview and Injection Techniques. **Indian J Plast Surg**. v. 53, n. 2, p. 198-206. 2020. DOI:

10.1055/s-0040-1715545. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7458846/> Acesso em 17 de jul. de 2022.

PÉREZ, L. A; HERNÁNDEZ, R; ALONSO, J. M; PÉREZ-GONZÁLEZ, R; SÁEZ-MARTÍNEZ, V. Hyaluronic Acid Hydrogels Crosslinked in Physiological Conditions: Synthesis and Biomedical Applications. **Biomedicines**. v. 30, n. 9, p. 1113. 2021. DOI: 10.3390/biomedicines9091113. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8466770/> Acesso em 13 de fev. de 2022.

PÉREZ-PÉREZ, L; GARCÍA-GAVÍN, J; WORTSMAN, X; SANTOS-BRIZ, Á. Delayed Adverse Subcutaneous Reaction to a New Family of Hyaluronic Acid Dermal Fillers With Clinical, Ultrasound, and Histologic Correlation. **Dermatologic Surgery**, 3(4), 605–608. 2017. DOI:10.1097/dss.000000000000095. Disponível em:  
[https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/04001/A\\_Randomized,\\_Evaluator\\_Blinded,\\_Controlled\\_Study.3.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/04001/A_Randomized,_Evaluator_Blinded,_Controlled_Study.3.aspx) Acesso em 29 de mar. de 2022.

PETER, S; MENNEL, S. Retinal branch artery occlusion following injection of hyaluronic acid (Restylane). **Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 3, n. 4, p. 363–36. 2006.

PÉZIER, T; MORAND, G; TISCHLER, V; KLEINJUNG, T. Delayed granulomatous reaction to hyaluronic acid gel injection. **European Journal of Plastic Surgery**, v. 37, n. 1, p. 5–8. 2013. DOI:10.1007/s00238-013-0883-7. Disponível em:  
[https://www.researchgate.net/publication/256474877\\_Delayed\\_granulomatous\\_reaction\\_to\\_hyaluronic\\_acid\\_gel\\_injection](https://www.researchgate.net/publication/256474877_Delayed_granulomatous_reaction_to_hyaluronic_acid_gel_injection) Acesso em 24 de out. de 2021.

PIERRE, A; LEVY, P. M. Hyaluronidase offers an efficacious treatment for inaeesthetic hyaluronic acid overcorrection. **J Cosmet Dermatol**. v. 6, n. 3, p. 159-162. 2007.

PIERRE, S; LIEW, S; BERNARDIN, A. Basics of dermal filler rheology. **Dermatol Surg**. V. 41, Suppl 1, p. 120-6. Abr. 2015. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000334. Disponível em:  
[https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/04001/Basics\\_of\\_Dermal\\_Filler\\_Rheology.2.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/04001/Basics_of_Dermal_Filler_Rheology.2.aspx) Acesso em 24 de jun. de 2022.

POLO, M. Bone resorption under chin implants: The orthodontist's role in its diagnosis and management. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 151, n. 1, p. 201–208. 2017. DOI:10.1016/j.ajodo.2016.06.035. Disponível em: [https://www.ajodo.org/article/S0889-5406\(16\)30647-3/fulltext](https://www.ajodo.org/article/S0889-5406(16)30647-3/fulltext) Acesso em 24 de nov. de 2021.

PREHM, P. Release of hyaluronate from eukaryotic cells. *Biochem J*. 267:185–9. 1990. DOI:10.1042/bj2670185. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1131262/> Acesso em 27 de jun. de 2022.

QUEZADA-GAÓN, N; WORTSMAN, X. Ultrasound-guided hyaluronidase injection in cosmetic complications. **Journal of the European Academy of Dermatology and**

**Venereology**, v. 30, n. 10, p. 39–40. 2015. DOI:10.1111/jdv.13286. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.13286> Acesso em 22 de jun. de 2022.

RAMAGE, G; CULSHAW, S; JONES, B; WILLIAMS, C. Are we any closer to beating the biofilm: novel methods of biofilm control. **Curr Opin Infect.** v. 23, p. 560-566. 2010. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32833e5850. Disponível em: [https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Abstract/2010/12000/Are\\_we\\_any\\_closer\\_to\\_beating\\_the\\_biofilm\\_\\_\\_novel.5.aspx](https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Abstract/2010/12000/Are_we_any_closer_to_beating_the_biofilm___novel.5.aspx) Acesso em 11 de jun. de 2022.

RAMASAMY, M.N; MINASSIAN, A.M; EWER, K.J; FLAXMAN, A.L; FOLEGATTI, P.M; OWENS, D.R; VOYSEY, M; ALEY, P.K; ANGUS, B; BABBAGE, G; BELIJ-RAMMERSTORFER, S; BERRY, L; BIBI, S; BITTAYE, M; CATHIE, K; CHAPPELL, H; CHARLTON, S; CICCONI, P; CLUTTERBUCK, E.A; ..., ZIZI, D. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. **The Lancet**; v. 396, n. 10267, p. 1979–1993. 2020. DOI: 10.1016/S016-6736(20)3266-1. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/363420134\\_Psychological\\_factors\\_associated\\_with\\_reporting\\_side\\_effects\\_following\\_COVID-19\\_vaccination\\_a\\_prospective\\_cohort\\_study\\_CoVAccS\\_-\\_wave\\_3](https://www.researchgate.net/publication/363420134_Psychological_factors_associated_with_reporting_side_effects_following_COVID-19_vaccination_a_prospective_cohort_study_CoVAccS_-_wave_3) Acesso em 28 de out. de 2021.

REILLY, M. J; TOMSIC, J. A; FERNANDEZ, S. J; DAVISON, S. P. Effect of facial rejuvenation surgery on perceived attractiveness, femininity, and personality. **JAMA Facial Plast Surg.** v. 17, n. 3, p. 202-7. Maio-Jun. 2015. DOI:10.1001/jamafacial.2015.0158. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/274725176\\_Effect\\_of\\_Facial\\_Rejuvenation\\_Surgery\\_on\\_Perceived\\_Attractiveness\\_Femininity\\_and\\_Personality](https://www.researchgate.net/publication/274725176_Effect_of_Facial_Rejuvenation_Surgery_on_Perceived_Attractiveness_Femininity_and_Personality) Acesso em 24 de jun. de 2022. Acesso em 04 de jun. de 2022.

ROSENBAACH, M; ENGLISH, J. C. Reactive granulomatous dermatitis: a review of palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis, interstitial granulomatous dermatitis, interstitial granulomatous drug reaction, and a proposed reclassification. **Dermatol Clin.** v. 33, n. 3, p. 373–387. 2015. DOI:10.1016/j.det.2015.03.005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733863515000182?via%3Dihub> Acesso em 24 de jun. de 2022.

RODRIGUEZ, J. M; XIE, Y. L; WINTHROP, K. L; SCHAFER, S; SEHDEV, P; SOLOMON, J; JENSEN, B; TONEY, N. C; LEWIS, P. F. Mycobacterium chelonae Facial Infections Following Injection of Dermal Filler. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 33, n. 2, p. 265–269. 2013.

ROOTMAN, D. B; LIN, J. L; GOLDBERG, R. Does the Tyndall effect describe the blue hue periodically observed in subdermal hyaluronic acid gel placement? **Ophthalmic Plast Reconstr Surg.** v. 30, n. 6, p. 524-7. Nov-Dez. 2014. DOI: 10.1097/IOP.000000000000293. Disponível em: <https://journals.lww.com/op->

rs/Abstract/2014/11000/Does\_the\_Tyndall\_Effect\_Describe\_the\_Blue\_Hue.16.aspx  
Acesso em 05 de jun. de 2022.

RONGIOLETTI, F; ATZORI, L; FERRELI, C; PAU, M; PINNA, A. L; MERCURI, S. R; ASTE, N; FRAITAG, S. Granulomatous reactions after injections of multiple aesthetic micro-implants in temporal combinations: a complication of filler addiction. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 29, n.6, p. 1188–1192. 2014. DOI:10.1111/jdv.12788. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.12788> Acesso em 22 de jun. de 2022.

ROWLAND-WARMANN, M. Hypersensitivity reaction to Hyaluronic Acid Dermal filler following novel Coronavirus infection – a case report. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 5, p. 1557–1562. 2021.

SAKTHIVEL, P; BRUDER, D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Current Opinion in Hematology*, 24(1), 59–65. 2017. DOI:10.1097/moh.0000000000000301. Disponível em: [https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2017/01000/Mechanism\\_of\\_granuloma\\_formation\\_in\\_sarcoidosis.11.aspx](https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2017/01000/Mechanism_of_granuloma_formation_in_sarcoidosis.11.aspx) Acesso em 24 de fev. de 2022.

SAPUTRA, D. I; KAPOOR, K. M. Management of Non-inflammatory Nodule in Chin after a large-volume bolus injection of Hyaluronic Acid Filler. *Dermatologic Therapy*. 2020. DOI: 10.1111/dth.13424. Disponível em: 10.1111/dth.13424 Acesso em 10 de jul. de 2022.

SAVVA, D; BATTINENI, G; AMENTA, F; NITTARI, G. Hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler after the Pfizer vaccination against SARS-CoV-2. **Int J Infect Dis**. V. 113, p. 233-235. Dez. 2021. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.09.066. Disponível em: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(21\)00773-6/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(21)00773-6/fulltext) Acesso em 11 de jun. de 2022.

SCHEUER, J. F. III, SIEBER, D. A; PEZESHK, R. A; CAMPBELL, C. F; GASSMAN, A. A; ROHRICH, R. J. Anatomy of the facial danger zones: Maximizing safety during soft-tissue filler injections. **Plast Reconstr Surg**; v. 139, p. 50–58. 2017.

SCLAFANI, A. P; FAGIEN, S. Treatment of injectable soft tissue filler complications. **Dermatol Surg**. v. 35 (Suppl 2), p. 1672 – 1680. 2009.

SCOTT, J. E; CUMMINGS, C; BRASS A; Chen Y. Secondary and tertiary structures of hyaluronan in aqueous solution, investigated by rotary shadowing-electron microscopy and computer simulation. Hyaluronan is a very efficient network-forming polymer. **Biochem, J**. v. 27, p. 699–705. 1991.

SHAMBAN, A. The signature feature: a new concept in beauty. **J Cosmet Dermatol**. 2019. DOI:10.1111/jocd.12944. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.12944> Acesso em 02 de jun. de 2022.

SHARAD, J. Treatment of the tear trough and infraorbital hollow with hyaluronic acid fillers using both needle and cannula. **Dermatologic Therapy**, v. 33, p. 3. 2020.

DOI:10.1111/dth.13353. Disponível em:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dth.13353> Acesso em 24 de jul. de 2022.

SCHUURMANS, C. C. L; MIHAJLOVIC, M; HIEMSTRA, C; ITO, K; HENNINK, W. E; VERMONDEN, T. Hyaluronic acid and chondroitin sulfate (meth)acrylate-based hydrogels for tissue engineering: synthesis, characteristics and pre-clinical evaluation. **Biomaterials**. V. 268, p. 120602. 2021. DOI:10.1016/j.biomaterials.2020.120602. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961220308486> v. Acesso em 26 de mar. de 2022.

SHIN, Y. S; KWON, W. J; CHO, E. B; PARK, E. J; KIM, K. H; KIM, K. J. A case of cellulitis-like foreign body reaction after hyaluronic acid dermal filler injection. **Dermatologica Sinica**, v. 36, n. 1, p. 6–9. 2017.

SHOUGHY, S. S. Visual loss following cosmetic facial filler injection. **Arq. Bras. Oftalmol**. V. 82, p. 6. Nov-Dez. 2019. DOI:10.5935/000-279.20190092. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1038696> Acesso em 28 de out. de 2021.

SIGNORINI, M; LIEW, S; SUNDARAM, H; DE BOULLE, K. L; GOODMAN, G. J; MONHEIT, G; WU, Y; DE ALMEIDA, A. R. T; SWIFT, A; BRAZ, V. Global Aesthetics Consensus. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 137, n. 6, p. 961–971. 2016. DOI:10.1097/prs.0000000000002184. Disponível em:  
[https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2016/06000/Global\\_Aesthetics\\_Consensus\\_\\_Avoidance\\_and.20.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2016/06000/Global_Aesthetics_Consensus__Avoidance_and.20.aspx) Acesso em 23 de jun. de 2022.

SIMONI, R. D; HILL, R. L; VAUGHAN, M; HASCALL, V. The Discovery of Hyaluronan by Karl Meyer. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 39, p. 1–2. 2002. DOI:10.1016/s0021-9258(18)36679-1. Disponível em:  
[https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)36679-1/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)36679-1/fulltext) Acesso em 04 de jun. de 2022.

SINGH, K; NOOREYEZDAN, S. Nonvascular Complications of Injectable Fillers-Prevention and Management. **Indian J Plast Surg**. v. 53, n. 3, p. 335-343. 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1721872. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7822713/> Acesso em 06 de jun. de 2022.

SIRES, B; LAUKAITIS, S; WHITEHOUSE, P. Radiesse-Induced Herpes Zoster. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, v. 2, n. 3, p. 218–219. 2008. DOI:10.1097/iop.0b013e31816d9565. Disponível em: [https://journals.lww.com/oprs/Abstract/2008/05000/Radiesse\\_Induced\\_Herpes\\_Zoster.11.aspx](https://journals.lww.com/oprs/Abstract/2008/05000/Radiesse_Induced_Herpes_Zoster.11.aspx) Acesso em 02 de out. de 2021.

SITO, G; MANZONI, V; SOMMARIVA, R. Vascular Complications after Facial Filler Injection: A Literature Review and Meta-analysis. **J Clin Aesthet Dermatol**. v. 12, n. 6, p. 65-72. Jun. 2019

SNETKOV, P; ZAKHAROVA, K; MOROZKINA, S; OLEKHNOVICH, R; USPENSKAYA, M. Hyaluronic Acid: The Influence of Molecular Weight on Structural, Physical, Physico-Chemical, and Degradable Properties of Biopolymer. *Polymers (Basel)*. v. 11, n.12(8), p. 1800. 2020. DOI: 10.3390/polym12081800. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464276/> Acesso em 24 de nov. de 2021.

SON, S; LIM, J; KANG, T; JUNG, J; LIM, E.-K. Hyaluronan-Based Nanohydrogels as Effective Carriers for Transdermal Delivery of Lipophilic Agents: Towards Transdermal Drug Administration in Neurological Disorders. *Nanomaterials*, v. 7, n. 12, p. 427. 2017. DOI:10.3390/nano7120427. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-4991/7/12/427> Acesso em 27 de jul. de 2022.

SOPARKAR, C. N. S; PATRINELY, J. R. Managing Inflammatory Reaction to Restylane. *Ophthalmic Plastic; Reconstructive Surgery*, v. 21, n. 2, p. 151–153. 2005.

STATISTA. Consumer Goods; FMCG. Cosmetics; Personal Care. Value of the global anti-aging market 2020-2026. **Published by Statista Research Department**, Mar 18. 2022. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/509679/value-of-the-global-anti-aging-market/> Acesso em 29 de jan. de 2022.

STUHLMEIER, K. M. Effects of Leflunomide on Hyaluronan Synthases (HAS): NF- B-Independent Suppression of IL-1-Induced HAS1 Transcription by Leflunomide. *The Journal of Immunology*, v. 17, n. 11, p. 7376–7382. 2005.

SUH, J. H; OH, C. T; IM, S. I; LIM, J. S; KIM, B. J; LEE, J. H. A multicenter, randomized, double-blind clinical study to evaluate the efficacy and safety of a new monophasic hyaluronic acid filler with lidocaine 0.3% in the correction of nasolabial fold. *J Cosmet Dermatol*. v. 16, n. 3, p. 327-332. Set. 2017. DOI: 10.1111/jocd.12310. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/313239701\\_A\\_multicenter\\_randomized\\_double-blind\\_clinical\\_study\\_to\\_evaluate\\_the\\_efficacy\\_and\\_safety\\_of\\_a\\_new\\_monophasic\\_hyaluronic\\_acid\\_filler\\_with\\_lidocaine\\_03\\_in\\_the\\_correction\\_of\\_nasolabial\\_fold](https://www.researchgate.net/publication/313239701_A_multicenter_randomized_double-blind_clinical_study_to_evaluate_the_efficacy_and_safety_of_a_new_monophasic_hyaluronic_acid_filler_with_lidocaine_03_in_the_correction_of_nasolabial_fold) Acesso em 24 de jul. de 2022.

SUNDARAM, H; LIEW, S; SIGNORINI, M; VIEIRA BRAZ, A; FAGIEN, S; SWIFT, A; DE BOULLE, K. L; RASPALDO, H; DE ALMEIDA, A. R. T; MONHEIT, G. Global Aesthetics Consensus. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 137, n. 5, p. 110–123. 2016. DOI:10.1097/prs.0000000000002119. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/301686246\\_Global\\_Aesthetics\\_Consensus\\_Hyaluronic\\_Acid\\_Fillers\\_and\\_Botulinum\\_Toxin\\_Type\\_A-Recommendations\\_for\\_Combined\\_Treatment\\_and\\_Optimizing\\_Outcomes\\_in\\_Diverse\\_Patient\\_Populations](https://www.researchgate.net/publication/301686246_Global_Aesthetics_Consensus_Hyaluronic_Acid_Fillers_and_Botulinum_Toxin_Type_A-Recommendations_for_Combined_Treatment_and_Optimizing_Outcomes_in_Diverse_Patient_Populations) Acesso em 19 de jun. de 2022.

SUNDARAM, H; ROHRICH, R. J; LIEW, S; SATTLER, G; TALARICO, S; TRÉVIDIC, P; MOLLIARD, S. G. Cohesivity of Hyaluronic Acid Fillers: Development and Clinical Implications of a Novel Assay, Pilot Validation with a Five-Point Grading Scale, and Evaluation of Six U.S. Food and Drug Administration-Approved Fillers. *Plast*

**Reconstr Surg.** v. 136, n. 4, p. 678-686. 2015. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001638. Disponível em: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2015/10000/Cohesivity\\_of\\_Hyaluronic\\_Acid\\_Fillers\\_\\_Development.11.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2015/10000/Cohesivity_of_Hyaluronic_Acid_Fillers__Development.11.aspx) Acesso em 27 de jul. de 2022.

SUNG, H. M; SUH, I. S; LEE, H.-B; TAK, K. S; MOON, K. M; JUNG, M. S. Case Reports of Adipose-derived Stem Cell Therapy for Nasal Skin Necrosis after Filler Injection. **Archives of Plastic Surgery**, v. 39, n. 1, p. 51. 2012. DOI:10.5999/aps.2012.39.1.51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3385290/> Acesso em 26 de out. de 2021.

SUZUKI, K; ANADA, T; MIYAZAKI, T; MIYATAKE, N; MIYATAKE, N; HONDA, Y; KISHIMOTO, K. N; HOSAKA, M; IMAIZUMI, H; ITOI, E; SUZUKI, O. Effect of addition of hyaluronic acids on the osteoconductivity and biodegradability of synthetic octacalcium phosphate. **Acta Biomaterialia**, v. 10, n. 1, p. 531–543. 2014. DOI:10.1016/j.actbio.2013.09.005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706113004534?via%3Dihub> Acesso em 21 de jun. de 2022.

SWIFT, A; LIEW, S; WEINKLE, S; GARCIA, J. K; SILBERBERG, M. B. The Facial Aging Process From the "Inside Out". **Aesthet Surg J.** V. 14, n. 41(10), p.1107-1119. Set. 2021. DOI: 10.1093/asj/sjaa339. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8438644/> Acesso em 09 de jul. de 2022.

SZE, J. H; BROWNLIE, J. C; LOVE, C. A. Biotechnological production of hyaluronic acid: a mini review. **Biotech.** V. 6, n. 67. 2016. DOI:10.1007/s13205-016-0379-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754297/> Acesso em 14 de jun. de 2022.

TAI, B. L; WANG, Y; SHIH, A. J. Cutting Force of Hollow Needle Insertion in Soft Tissue. Volume 1: **Processing**. 2013. DOI: 10.1115/MSEC2013-1124. Disponível em: <https://asmedigitalcollection.asme.org/MSEC/proceedings-abstract/MSEC2013/55454/V001T01A007/267597> Acesso em 15 de jun. de 2022.

TANSATIT, T; PHUMYOO, T; JITAREE, B; SAWATWONG, W; SAHRAOUI, Y. M. E. Investigation of the presence and variation of the ascending mental artery: Conventional dissections and ultrasonographic study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 18, n. 6, p. 1821–1829. 2019. doi:10.1111/jocd.12928. Acesso em 16 de jun. de 2022.

TAYLOR, G. I; PALMER, J. H. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. **Br J Plast Surg.** v. 40, n. 2, p.113-41. Mar. 1987. DOI: 10.1016/0007-1226(87)90185-8. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocd.12928>. Acesso em 04 de jan. de 2022

TAYLOR, G. I; SHOUKATH, S; GASCOIGNE, A; CORLETT, R. J; ASHTON, M. W. The Functional Anatomy of the Ophthalmic Angiosome and Its Implications in

Blindness as a Complication of Cosmetic Facial Filler Procedures. **Plastic & Reconstructive Surgery**, v. 146, n. 4, p. 745–745. 2020. DOI:10.1097/prs.00000000000007155. Disponível em: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2015/02000/Surgical\\_Treatment\\_of\\_Extracranial\\_Arteriovenous.40.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2015/02000/Surgical_Treatment_of_Extracranial_Arteriovenous.40.aspx) Acesso em 07 de jul. de 2022.

TEO, A. A; MOKHTARZADEH, A; CAMERON, J. D; HARRISON, A. R. Late Presentation of Enlarging Lower Eyelid Mass and Muscle Degeneration Secondary to Hyaluronic Acid Filler. **Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 33, p. 9–11. 2015.

THANASARNAKSORN, W; COTOFANA, S; RUDOLPH, C; KRAISAK, P; CHANASUMON, N; SUWANCHINDA, A. Severe vision loss caused by cosmetic filler augmentation: Case series with review of cause and therapy. **Journal of Cosmetic Dermatology**. 2018. DOI:10.1111/jocd.12705. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.12705> Acesso em 31 de out. de 2021.

TOBALEM, S; SCHUTZ, J. S; CHRONOPOULOS, A. Central retinal artery occlusion - rethinking retinal survival time. **BMC Ophthalmol**. v. 18, n. 18(1), p. 101. DOI: 10.1186/s12886-018-0768-4. Disponível em: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-018-0768-4> 2018. Acesso em 24 de jun. de 2022.

TORBECK, R. L; SCHWARCZ, R; HAZAN, E; WANG, J. V; FARBERG, A. S; KHORASANI, H. In Vitro Evaluation of Preinjection Aspiration for Hyaluronic Fillers as a Safety Checkpoint. **Dermatol Surg**. v. 45, n. 7, p. 954-958. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001767. Disponível em: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/04001/A\\_Randomized,\\_E\\_valuator\\_Blinded,\\_Controlled\\_Study.3.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/04001/A_Randomized,_E_valuator_Blinded,_Controlled_Study.3.aspx) 2019. Acesso em 18 de jun. de 2022.

TRINH, L. N; GUPTA, A. Hyaluronic Acid Fillers for Midface Augmentation: A Systematic Review. **Facial Plastic Surgery**. 2021. DOI:10.1055/s-0041-1724122. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1724122> Acesso em 28 de jun. de 2022.

TURKMANI, M. G; DE BOULLE, K; PHILIPP-DORMSTON, W. G. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness. **Clin Cosmet Investig Dermatol**. v. 29, n. 12, p. 277-283. 2019.

URDIALES-GÁLVEZ, F; DELGADO, N. E; FIGUEIREDO, V; LAJO-PLAZA, J. V; MIRA, M; MORENO, A; OTÍZ-MARTÍ, F; RIO-REYES, R; ROMERO-ALVAREZ, N; DEL CUETO, S. R; SEGURADO, M. A; REBENAQUE, C. V. Treatment of Soft Tissue Filler Complications: Expert Consensus Recommendations. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 2, n. 2, p. 98–510. 2018. DOI:10.1007/s00266-017-1063-0. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5840246/> Acesso em 03 de jun. de 2022.



US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Restylane Approval Letter. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf2/P020023a.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf2/P020023a.pdf) Acesso em 22 de maio de 2022.

VAN LOGHEM, J. A. J; HUMZAH, D; KERSCHER, M. Cannula Versus Sharp Needle for Placement of Soft Tissue Fillers: An Observational Cadaver Study. **Aesthetic Surgery Journal**. 2016. DOI:10.1093/asj/sjw220. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/311697956\\_Cannula\\_Versus\\_Sharp\\_Needle\\_for\\_Placement\\_of\\_Soft\\_Tissue\\_Fillers\\_An\\_Observational\\_Cadaver\\_Study](https://www.researchgate.net/publication/311697956_Cannula_Versus_Sharp_Needle_for_Placement_of_Soft_Tissue_Fillers_An_Observational_Cadaver_Study) Acesso em 24 de maio de 2022.

VAN LOGHEM, J. **Sensitivity of aspiration as a safety test before injection of soft tissue fillers**. *J Cosmet Dermatol*. v. 17, p. 39–46. 2018.

VANAMAN, M; FABI, S. G; CARRUTHERS, J. Complications in the Cosmetic Dermatology Patient. **Dermatologic Surgery**, v. 42, n. 1, p. 1–11. 2016. DOI:10.1097/dss.0000000000000569. Disponível em: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/04001/A\\_Randomized,\\_Evaluators\\_Blinded,\\_Controlled\\_Study.3.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/04001/A_Randomized,_Evaluators_Blinded,_Controlled_Study.3.aspx) Acesso em 10 de jun. de 2022.

VASQUEZ, R. A. S; PARK, K; BRAUNLICH, K; AGUILERA, S. B. Prolonged Periorbicular Edema After Injection of Hyaluronic Acid for Nasojugal Groove Correction. **J Clin Aesthet Dermatol**. v. 12, n. 9, p. 32–35. Set. 2019

VIDIČ, M. BARTENJEV, I. An adverse reaction after hyaluronic acid filler application: a case report. **Acta Dermatovenerol APA**; v. 27, p. 165-167. 2018. DOI: 10.15570/actaapa.2018.35. Disponível em: <https://www.acta-apa.org/journals/acta-dermatovenerol-apa/papers/10.15570/actaapa.2018.35/actaapa.2018.35.pdf> Acesso em 24 de out. de 2021.

WALKER, K; BASEHORE, B. M; GOYAL, A; BANSAL, P; ZITO, P. M. Hyaluronic Acid. **National Center for Biotechnology Information**, U.S. National Library of Medicine. StatPearls Publishing LLC. 2020.

WALSH, E. E; FRENCK, R.W; FALSEY, A.R; KITCHIN, N; ABSALON, J; GURTMAN A; LOCKHART S; NEUZIL K; MULLIGAN M.J; BAILEY R; SWANSON K.A; LI P; KOURY K; KALINA W; COOPER D; FONTES-GARFIAS C; SHI P.-Y; TÜRECI Ö; TOMPKINS K.R; ..., GRUBER W.C. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. **New England Journal of Medicine**. V. 3, n. 83(25), p. 239–250. 2020. DOI: 10.1056/nejmoa2027906. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2027906> Acesso em 24 de fev. de 2022.

WANG, M; LI, W; ZHANG, Y; TIAN, W; WANG, H. Comparison of Intra-arterial and Subcutaneous Testicular Hyaluronidase Injection Treatments and the Vascular Complications of Hyaluronic Acid Filler. **Dermatologic Surgery**, v. 3, n. 2, p. 26–25. 2017. DOI:10.1097/dss.0000000000000955. Disponível em: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/04001/A\\_Randomized,\\_Evaluators\\_Blinded,\\_Controlled\\_Study.3.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/04001/A_Randomized,_Evaluators_Blinded,_Controlled_Study.3.aspx) Acesso em 19 de jul. de 2022.

WANG, Q; ZHAO, Y; LI, H; LI, P; WANG, J. Vascular Complications After Chin Augmentation Using Hyaluronic Acid. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 2, n. 2, p. 553–559. 2017. DOI:10.1007/s00266-017-1036-3. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-017-1036-3> Acesso em 23 de jun. de 2022.

WEGE, J; ANABTAWI, M; BLACKWELL, M. A; PATTERSON, A. Lymphangioma Formation Following Hyaluronic Acid Injection for Lip Augmentation. **Cureus**. v. 13, n. 1, p. e12929. 2021. DOI: 10.7759/cureus.12929. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7910224/> Acesso em 13 de jun. de 2022.

WEISSMANN, B; MEYER, K. The structure of hyalobiuronic acid and of hyaluronic acid from umbilical cord. **J. Am. Chem.** v. 76, p. 1753–1757. 1954. DOI: 10.1021/ja01636a010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6403654/> Acesso em 25 de jan. de 2022.

WIBOWO, A; KAPOOR, K. M; PHILIPP-DORMSTON, W. G. Reversal of Post-filler Vision Loss and Skin Ischaemia with High-Dose Pulsed Hyaluronidase Injections. **Aesthetic Plastic Surgery**. 2019.

WOLLINA, U; GOLDMAN, A. Botulinum toxin A and/or soft tissue fillers for facial rehabilitation. **Wien Med Wochenschr.** v. 167, n. 3-4, p. 92-95. Mar. 2017. DOI: 10.1007/s10354-016-0512-8. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10354-016-0512-8> Acesso em 15 de nov. de 2021.

WONG, Q. Y. A; CHEW, F. T. Defining skin aging and its risk factors: a systematic review and meta-analysis. **Sci Rep.** v. 11, n. 1(1), p. 22075. Nov. 2021

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Decade of Healthy Ageing 2020–2030. p. 1–24. 2020. Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/full-decade-proposal/decade-proposal-fulldraft-en.pdf?sfvrsn=8ad3385d\\_6](https://www.who.int/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/full-decade-proposal/decade-proposal-fulldraft-en.pdf?sfvrsn=8ad3385d_6). Acesso em: 17 de jun. de 2022

WORLEY, N; LUPO, M; HOLCOMB, K; KULLMAN, G; ELAHI, E; ELISON, J. Hyperbaric Oxygen Treatment of Keratitis Following Facial Hyaluronic Acid Injection. **Ochsner J**; v. 20, n. 2, p. 193–196. 2020.

WU, L; LIU, X; JIAN, X; WU, X; XU, N; DOU, X; YU, B. Delayed allergic hypersensitivity to hyaluronidase during the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions. **Journal of Cosmetic Dermatology**. 2017. DOI:10.1111/jocd.12461. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.12461> Acesso em 24 de jun. de 2022.

WU, S; PAN, L; WU, H; SHI, H; ZHAO, Y; JI, Y; ZENG, H. Anatomic Study of Ophthalmic Artery Embolism Following Cosmetic Injection. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 28, n. 6, p. 1578-1581. 2017.

YANG, Q; QIU, L; YI, C; XUE, P; YU, Z; MA, X; SU, Y; GUO, S. Reversible Alopecia with Localized Scalp Necrosis After Accidental Embolization of the Parietal Artery with Hyaluronic Acid. **Aesthetic Plast Surg.** v. 1, n. 3, p. 695–9. Jun. 2017.

YANYUN, C; WANG, W; LI, J; YU, Y; LI, L; LU, N. Fundus artery occlusion caused by cosmetic facial injections. **Chin Med J (Engl)**; v. 127, n. 8, p. 13-7. 2014.

YAO, B; SHEN, F; ZHAO, X; LIU, G; DING, Y. Ophthalmic artery occlusion combined with superior sagittal sinus thrombosis caused by hyaluronic acid injection for facial soft tissue augmentation. **Medicine**, v. 98, n. 36, p. 1708. 2019.

YU, J. T. S; PENG, L; ATAULLAH, S. Chronic Eyelid Edema Following Periocular Hyaluronic Acid Filler Treatment. **Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 33, n. 6, p. 139–10. 2017.

ZAMBACOS, G. J; HAPSAS, D. A; MANDREKAS, A. D. Glabella impending skin necrosis: a case report. **European Journal of Plastic Surgery**, v. 2, n. 2, p. 193–196. 2018.

ZELTZER, A; GEEROMS, M; ANTONIAZZI, E; GIUNTA, G; DE BAERDEMAEKER, R; HENDRICKX, B; HAMDI, M. The “ART” of Facial Filler Injections: Avoid, Recognize and Treat Hyaluronic Acid-induced Complications. **Journal of Cosmetic Dermatology**. 2020. DOI:10.1111/jocd.13611. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocd.13611> Acesso em 25 de maio de 2022.

ZHANG, L; LUO, Z; LI, J; LIU, Z; XU, H; WU, M; WU, S. Endovascular Hyaluronidase Application Through Superselective Angiography to Rescue Blindness Caused by Hyaluronic Acid Injection. **Aesthetic Surgery Journal**. 2020. DOI:10.1093/asj/sjaa036. Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/article/41/3/344/5836738?login=false> Acesso em 26 de maio de 2022.

ZHOU, S.-B; CHIANG, C.-A; LIU, K. False Sense of Safety: Blunt Cannulas Cause the Majority of Severe Vascular Complications in Hyaluronic Acid Injection. **Plastic & Reconstructive Surgery**, v. 146, n. 2, p. 240–241. 2020. DOI:10.1097/prs.0000000000007022. Disponível em: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2020/08000/False\\_Sense\\_of\\_Safety\\_\\_Blunt\\_Cannulas\\_Cause\\_the.65.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2020/08000/False_Sense_of_Safety__Blunt_Cannulas_Cause_the.65.aspx) Acesso em 16 de jun. de 2022.

ZHU, J; TANG, X; JIA, Y; HO, C.-T; HUANG, Q. Applications and Delivery Mechanisms of Hyaluronic Acid used for Topical/Transdermal Delivery - A review. **International Journal of Pharmaceutics**, p. 119127. 2020. DOI:10.1016/j.ijpharm.2020.119127. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517320301113?via%3Di> hub Acesso em 14 de jul. de 2022.