

FACULDADE FACSETE

**OBSTRUÇÃO VASCULAR EM PREENCHIMENTOS COM ÁCIDO
HIALURÔNICO E A IMPORTÂNCIA DA HIALURONIDASE NA PREVENÇÃO
DE NECROSES**

Andressa Sin Singer Magaldi

SÃO PAULO

2022

Andressa Sin Singer Magaldi

**OBSTRUÇÃO VASCULAR EM PREENCHIMENTOS COM ÁCIDO
HIALURÔNICO E A IMPORTÂNCIA DA HIALURONIDASE NA PREVENÇÃO
DE NECROSES**

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade FACSETE, como requisito parcial para conclusão do curso de especialização em Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Harmonização Orofacial.

Orientadora: Prof. Silvio Kello de Freitas

SÃO PAULO

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

Magaldi, Andressa Sin Singer

Título: obstrução vascular em preenchimentos com ácido hialurônico e a importância da hialuronidase na prevenção de necroses / Andressa Sin Singer Magaldi. – 2022.

Orientador: Silvio Kello de Freitas

Monografia (especialização) – Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas, 2022.

1. Hialuronidase. 2. Ácido Hialurônico. 3. Obstrução vascular. 4. Necrose.

I. Título.

II. Camila Carassini.

FACULDADE FACSETE

Monografia intitulada **"Obstrução vascular em preenchimentos com ácido hialurônico e a importância da hialuronidase na prevenção de necroses"** de autoria da aluna Andressa Sin Singer Magaldi, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Silvio Kello de Freitas - Orientador

Prof^a. Cláudia Caroline Bosio Meneses

Prof. José Augusto Cobra de Oliveira

São Paulo, 29 de agosto de 2022

Resumo

Este estudo tem como base uma revisão bibliográfica da literatura a respeito da obstrução vascular em preenchimentos com ácido hialurônico e a importância da hialuronidase na prevenção de necroses. A pesquisa foi realizada a partir da busca de artigos científicos nas seguintes bases de dados: Pubmed, Bireme, Scielo e Google Acadêmico no período de 2009 até 2022, e a partir dos termos: *hialuronidase, ácido hialurônico, harmonização orofacial, necrose, obstrução vascular, tratamento*. Durante o processo de envelhecimento, ocorrem alterações na estrutura facial relacionados à perda de elasticidade tecidual e gordura subcutânea, além da reabsorção óssea. Com as opções de tratamentos não invasivos, a harmonização orofacial aponta para o uso de preenchedores faciais como forma de reposição volumétrica e introduz o ácido hialurônico a fim de devolver simetria à face. O ácido hialurônico é um preenchedor considerado seguro por ser biocompatível e degradável porém, pode apresentar riscos e algumas complicações relatadas na literatura sendo, a mais preocupante delas, a necrose, advinda de uma obstrução vascular. Em geral, essas complicações são decorrentes de inexperiência, técnica incorreta ou inerentes ao próprio produto. Para estes casos, a hialuronidase torna-se fundamental a fim de degradar o ácido hialurônico quando sua injeção causar a oclusão de um vaso. Foi possível observar que há um consenso em relação ao uso da hialuronidase na abordagem primária da isquemia, bem como na importância do profissional estar capacitado e habilitado para o manejo de tal intercorrência, sendo a prevenção o melhor caminho a seguir, através de um total conhecimento da anatomia vascular da face, um bom treinamento técnico do procedimento e uma anamnese bem realizada.

Palavras-chave: hialuronidase, ácido hialurônico, preenchimentos, Obstrução vascular.

Abstract

This study is based on a literature review of the literature on vascular obstruction in hyaluronic acid fillings and the importance of hyaluronidase in preventing necrosis. The research was carried out based on the search for scientific articles in the following databases: Pubmed, Bireme, Scielo and Google Scholar from 2009 to 2022, and based on the terms: hyaluronidase, hyaluronic acid, orofacial harmonization, necrosis, vascular obstruction, treatment. During the aging process, changes occur in the facial structure related to the loss of tissue elasticity and subcutaneous fat, in addition to bone resorption. With non-invasive treatment options, HOF points to the use of facial fillers as a form of volumetric replacement and introduces HA in order to restore symmetry to the face. Hyaluronic acid is considered a safe filler because it is biocompatible and degradable; however, it can present risks and some complications reported in the literature, the most worrying of which is necrosis, resulting from vascular obstruction. In general, these complications are due to inexperience, incorrect technique or inherent to the product itself. For these cases, hyaluronidase becomes essential in order to degrade HA when its injection causes occlusion of a vessel. It was possible to observe that there is a consensus regarding the use of hyaluronidase in the primary approach to ischemia, as well as the importance of the professional being trained and qualified for the management of such intercurrent, with prevention being the best way forward, through full knowledge of the vascular anatomy of the face, a good technical training in the procedure and a well performed anamnesis.

Keywords: hyaluronidase, hyaluronic acid, fillers, Vascular obstruction.

SUMÁRIO

1	Introdução	8
2	Objetivo	13
3	Revisão de Literatura.....	14
3.1	A busca pela beleza e a HOF	14
3.2	O ácido hialurônico como preenchedor.....	15
3.3	Obstrução vascular causada por preenchimento de ácido hialurônico.....	16
3.4	O uso e a importância da hialuronidase para evitar necrose	18
3.5	Protocolos atuais com uso de hialuronidase nas obstruções vasculares causadas por preenchimento de ácido hialurônico	21
4	Materiais e método	26
5	Discussão	27
6	Conclusão	31
	Referências.....	33

1 Introdução

O homem sempre buscou o belo, até mesmo os filósofos gregos buscaram conhecimento sobre a beleza. Essa busca o leva a discussões sobre padrões que a sociedade adota, através dos quais procura de todas as formas sentir-se bem consigo mesmo e mais bem aceito pela sociedade. Diversas áreas de estudo procuram atingir o grau de beleza imposto pelo homem e a Odontologia não fica à margem dessa corrida. Concomitantemente à evolução da Ciência, a Odontologia contemporânea busca, através de bases científicas, meios de fornecer aos pacientes procedimentos que vão além do sorriso e promovem o equilíbrio da face como um todo (Thomé, Lins e Amorim, 2020).

É difícil pensar em novos conceitos usando as mesmas regras do passado. Para entender a necessidade da harmonização orofacial é fundamental observar e vivenciar o momento da sociedade atual. Além das correções intra-orais exercidas, o cirurgião-dentista, através da harmonização orofacial, pode analisar e intervir também na região extra-oral, oferecendo procedimentos não invasivos, restabelecendo função e harmonia. (Cavalcanti, Azevedo e Mathias, 2017).

Durante o processo de envelhecimento, ocorrem alterações na estrutura facial relacionados à perda de elasticidade tecidual e gordura subcutânea, além da reabsorção óssea. Com as opções de tratamentos não invasivos, a harmonização orofacial aponta para o uso de preenchedores faciais como forma de reposição volumétrica e introduz o ácido hialurônico a fim de devolver simetria à face. (Coimbra, Uribe e Oliveira, 2014).

O uso de preenchedores faciais é um novo avanço para o cirurgião-dentista, pois com eles no seu arsenal terapêutico, será um grande acréscimo no plano de tratamento multidisciplinar, podendo ser usados em tecidos superficiais ou profundos em diversos tipos de tratamento, como correção de ríptides, cicatrizes atróficas e pequenos defeitos cutâneos, além da melhora no contorno facial. (Coelho, 2016).

À medida que aumenta a conscientização pública e a aceitação da harmonização orofacial, aumenta o tamanho do mercado. O crescente número de cirurgiões-dentistas procurando e se especializando nesse ramo, dá-se por causa do amplo conhecimento que o mesmo tem sobre anatomia facial, aliado à opção por técnicas pouco invasivas, deixando de ser algo exclusivo da Medicina, conforme determina a Resolução do CFO: Art. 1º. Reconhecer a Harmonização Orofacial como especialidade odontológica. Art 2º. Definir a Harmonização Orofacial como sendo um conjunto de procedimentos realizados pelo cirurgião-dentista em sua área de atuação, responsáveis pelo equilíbrio estético e funcional da face (Conselho Federal de Odontologia. RESOLUÇÃO CFO-198, de 29 de janeiro de 2019).

Segundo levantamento realizado pela International Society of Aesthetic Plastic Surgery (2016), mais de 23 milhões de procedimentos estéticos foram realizados em 2016, ficando o Brasil em segundo lugar entre os procedimentos não-cirúrgicos e, estes, representaram 55% do valor total dos procedimentos, dos quais as aplicações de toxina botulínica e preenchimentos cutâneos foram os mais populares, sendo responsáveis por 97% dos procedimentos não-cirúrgicos. (Gutmann e Dutra, 2018).

O avanço da harmonização orofacial nos últimos anos tornou-se popular rapidamente, oferecendo melhorias estéticas rejuvenescedoras que antes só eram possíveis com cirurgia, porém, a um custo mais baixo e com tempo de recuperação limitado ou nulo (Funt e Pavicic, 2013).

Dentre os preenchedores de maior utilização e aceitação nos dias atuais está o ácido hialurônico, um polissacarídeo constituído pelo ácido D-glicurônico e N-acetilglicosamina. “O ácido hialurônico está presente na matriz extracelular dos tecidos conjuntivos, fluido sinovial, humores aquoso

e vítreo. Na pele forma a matriz fluida elastoviscosa que envolve as fibras colágenas, elásticas e estruturas intercelulares. Sua concentração na pele tende a diminuir com a idade, o que resulta em diminuição da hidratação local e torna a derme menos volumosa com tendência a formar ríntides” (Crocco, Oliveira e Alessi, 2012).

Em relação à sua origem, o ácido hialurônico pode ser de origem animal ou sintética: o de origem animal é proveniente de fluido sinovial da derme, cavidade das articulações, cordão umbilical e derme de crista de galo, que depois de extraído é interligado com divinil sulfona; o de origem sintética é extraído da fermentação bacteriana. Ele é indicado para correção de ríntides, sulcos, cicatrizes de acne, preenchimento labial, volumização facial de caráter estético ou pós-traumático, entre outros. Em sua apresentação de baixa viscosidade é utilizado em preenchimentos mais superficiais e o de alta viscosidade em tecidos mais profundos. (Ferreira e Capobianco, 2016).

Apesar de sua biocompatibilidade, este produto pode apresentar riscos e algumas complicações relatadas na literatura, dentre elas eritemas, edemas, hematomas, nódulos, reações alérgicas e a mais preocupante delas, a necrose. Em geral, essas complicações são decorrentes de inexperiência, técnica incorreta ou inerentes ao próprio produto (Crocco, Oliveira e Alessi, 2012).

A necrose representa um evento raro, mas de grande importância, com maior prevalência quando o ácido hialurônico é injetado na glabella, considerado local de maior risco de necrose em decorrência da compressão local ou injeção intra-arterial na artéria supratroclear e seus ramos. A segunda área com a mais alta expressividade de casos é no sulco nasolabial, como consequência da compressão local ou também da injeção intra-arterial na artéria supratroclear e seus respectivos ramos (Santoni, 2018).

A necrose é resultado da interrupção do suprimento vascular local, por obstrução arterial ou venosa, que desencadeia morte celular por hipóxia e, conseqüentemente, morte tecidual (Bravo et al., 2015). Os principais fatores que proporcionam essa interrupção seriam: a obstrução franca vascular, ao injetar de forma direta o ácido hialurônico na luz do vaso; a compressão

arterial externa pelo produto ou edema e a presença de lesão vascular (Bravo et al., 2015). A oclusão arterial aguda pelo preenchimento com ácido hialurônico é responsável pela maioria dos casos de necrose cutânea por isquemia. Os danos podem ser locais e causar cicatrizes e desfigurações ou, em casos mais raros, a substância pode ser transportada pelos vasos de forma retrógrada. Com isso, o produto pode formar êmbolos, causando isquemia em uma segunda área, a exemplo da cegueira embólica e do acidente vascular cerebral (Reis et al., 2021). O paciente pode apresentar como sinal da embolização: dor, palidez local, livedo reticular que evolui para a formação de bolhas, úlceras e necrose tecidual. Sinais e sintomas podem ser discretos, mas incluem dor fora de proporção ou branqueamento (Daher et al., 2019; Crocco, 2012). Já a oclusão da artéria retiniana é um evento raro que ocorre quando o preenchimento dérmico entra na circulação ocular por meio retrógrado do fluxo arterial após injeção intra-arterial inadvertida em um dos ramos distais da artéria oftálmica. Estes incluem a artéria angular e as artérias zigomático temporal, zigomático facial e dorsal nasal. As artérias supratrocLEAR e supraorbital também são ramos terminais da artéria oftálmica (Funt e Pavicic, 2013). Em caso de suspeita de necrose da artéria oftálmica, é recomendado entrar em contato de forma imediata com o oftalmologista (Bravo et al., 2015).

A oclusão venosa é atípica, mas pode ocorrer onde previamente já existia algum grau de obstrução. Pode ocorrer, ainda, em locais onde foi infiltrada uma grande quantidade de volume material, principalmente onde há significativa tensão e o tecido está restrito, como em cicatrizes, cujo tecido não apresenta uma elasticidade comum (Daher et al., 2019). As oclusões venosas geralmente manifestam sintomas de forma mais tardia, apresentando-se com menor dor local. Os fatores de risco associados à aplicação intravascular de ácido hialurônico são: áreas injetadas (locais próximos ao de vasos conhecidos ou injeção profunda), tamanho da haste da agulha (as de menor diâmetro têm uma tendência maior a penetrar o lúmen do vaso), cicatriz prévia (causa estabilização e fixação das artérias no lugar, o que favorece a penetração desses vasos por agulhas) e volume do produto (a quantidade é diretamente proporcional à possibilidade de obstrução

vascular) (Bravo et al., 2015) e com manifestações cutâneas de evolução lenta, tal como tom azulado na pele (Crocco, 2012).

Desta maneira, é essencial que o profissional conheça os produtos que utiliza e esteja capacitado para proceder com o manejo das possíveis complicações (Gutmann e Dutra, 2018; Crocco, Oliveira e Alessi, 2012).

Sendo assim, o objetivo deste trabalho é apresentar, através de uma revisão de literatura, estudos que mostram casos de obstrução vascular ou necrose decorrente de preenchimentos com ácido hialurônico, como uma das complicações que mais assustam o cirurgião-dentista, e seus protocolos de tratamento e/ou prevenção, especialmente com a aplicação da enzima hialuronidase, como elemento essencial no manejo de tal intercorrência para evitar a evolução para necrose.

2 Objetivo

2.1 Geral

Apresentar e descrever os processos de ocorrência de obstrução vascular causados por preenchimentos com ácido hialurônico e a importância da hialuronidase na prevenção da evolução para necrose.

2.2 Específico

Descrever como a hialuronidase é fundamental na resolução de complicações e intercorrências de obstrução vascular decorrentes da utilização do ácido hialurônico como um material preenchedor.

3 Revisão de Literatura

3.1 A busca pela beleza e a HOF

O envelhecimento consiste em um processo natural e inevitável para toda e qualquer espécie. Nos seres humanos é mais perceptível por volta dos trinta anos de idade, afetando diretamente a harmonia da face, reduzindo as funções da pele, elevando as consequências oriundas de fatores intrínsecos e extrínsecos (Saboia, Cabral e Neres, 2021).

Atualmente, a demanda por procedimentos estéticos cresce exponencialmente. O conceito de rosto bonito mudou com o tempo e os indivíduos estão dando mais valor e atenção à questão da harmonia facial do que a um rosto com traços perfeitos. A harmonia estética facial está diretamente ligada ao sorriso, que por sua vez também é formado pela combinação de componentes faciais, além dos dentes e gengiva. (Jesus, Vieira e Vieira, 2016).

São diversos os produtos existentes no mercado com o objetivo de prevenir o envelhecimento da pele, entretanto, a literatura é clara quanto a necessidade de maiores estudos que venham comprovar a real durabilidade e efetividade dos produtos cosméticos sobre a pele (Dantas et al., 2019).

A busca pelo sorriso perfeito, onde a harmonia facial reina, é sinônimo de beleza que cada vez mais tem sido procurado nos consultórios odontológicos, o que leva ao surgimento de diversas técnicas e procedimentos que possibilitam a harmonização orofacial, dos quais pode-se destacar o uso do ácido hialurônico e da toxina botulínica. (Santos, 2017).

É importante compreender que a beleza é caracterizada como um conjunto de atributos faciais e corporais que sejam agradáveis ao olhar da sociedade, entretanto o seu conceito poderá ser alterado conforme a idade, etnia, gênero e cultura presente, sendo muito mais fundamentada por opiniões pessoais. Todavia, há anos é comum a estipulação de padrões estéticos que sejam mais simétricos, definidos e, conseqüentemente, considerados mais atrativos (Vasconcelos et al., 2020).

3.2 O ácido hialurônico como preenchedor

A versão sintética do ácido hialurônico foi desenvolvida em 1989 por Endre Balazs, entretanto a sua duração máxima após aplicada no organismo era de vinte e quatro horas. A origem pode se dar por meio de animais, através da extração da crista de galo, ou sintética pela fermentação de bactérias da família de *Streptococcus* (Saboia, Cabral e Neres, 2021).

A utilização de preenchedores orofaciais para repor a perda de volume inerente ao envelhecimento cutâneo e criar uma aparência mais jovem, é um dos procedimentos estéticos mais disponíveis e comercializados. A taxa de novos agentes preenchedores que são lançados no mercado cosmético é acompanhada pelo aumento da popularidade desses procedimentos estéticos. Particularmente, preenchimentos com o ácido hialurônico ganham destaque nesse meio em virtude do baixo potencial de ocasionar reação alérgica e não requerer teste cutâneo. Apesar deles não serem permanentes, a maioria tem uma duração significativa. Além disso, o procedimento é relativamente rápido de executar e o paciente deve sentir pouco desconforto se forem usadas técnicas apropriadas de controle da dor. (Beasley, Weiss e Weiss, 2009).

O preenchimento à base de ácido hialurônico encontra-se em destaque porque o ácido hialurônico está normalmente presente em vários tecidos do corpo humano, isto é, ele é um dos componentes da matriz extracelular da derme e fornece suporte para outros tecidos. Sua capacidade de captura de grandes quantidades de água, conforme visto no processo de cicatrização de feridas e na lubrificação das articulações, fazem do gel de ácido hialurônico um material

higroscópico. O gel de ácido hialurônico é usado como um preenchimento reabsorvível e sua duração é de cerca de seis meses a um ano para a maioria dos pacientes, embora pequenas variações ocorram dependendo da quantidade, anatomia e características individuais. (Funt e Pavicic, 2013).

O ácido hialurônico é um preenchedor que apresenta propriedades elásticas favoráveis, sendo resistente à compressão, apresentando a capacidade de devolução de volume e, inclusive, de proteção às estruturas anatômicas circunvizinhas contra forças e/ou traumas do meio exterior. Após a sua aplicação na derme, esta substância permite que fibras colágenas se movam facilmente através da substância intersticial (Bernardes et al., 2018).

A literatura descreve o ácido hialurônico como um componente presente naturalmente no organismo de todos os tecidos conjuntivos. Além disso, a sua estrutura química é caracterizada como semelhante entre diferentes espécies, o que reduz o risco de reações imunológicas indesejadas. Deste modo, por se tratar de um preenchedor natural, que sofre degradação gradual, apresenta baixos índices de intercorrências associadas à sua rejeição e à reações granulomatosas. Ademais, no caso de um problema decorrente da sua utilização é possível induzir a sua degradação por meio do uso de hialuronidase (Santos e Lima, 2021).

O ácido hialurônico comercial é obtido a partir de fontes animais ou bacterianas, e sua caracterização físico-química e biológica é importante para diferenciar suas indicações e aplicações clínicas. De acordo com a finalidade, a técnica pode ser realizada com agulhas ou cânulas e diferem quanto à profundidade, volume, velocidade e precisão de injeção. As vias de acesso também variam de acordo com o local de aplicação e o polímero pode ser de dois tipos, com ou sem crosslink, onde o primeiro confere estabilização ao ácido hialurônico por meio de substâncias causadoras de ligações intermoleculares, e o segundo não possui essa característica estabilizadora (Gutmann e Dutra, 2018).

3.3 Obstrução vascular causada por preenchimento de ácido hialurônico

Muitas complicações podem ser evitadas por meio da realização de uma anamnese criteriosa, onde serão avaliados pontos importantes como distúrbios que poderão ocasionar hemorragia, gestantes, lactantes, pessoas com algum tipo de hipersensibilidade aos componentes do ácido hialurônico, pacientes com doenças autoimunes, diabetes descompensada e indivíduos que façam o uso rotineiro de medicações fitoterápicas ou anticoagulantes (Saboia, Cabral e Neres, 2021).

As complicações do preenchimento utilizando o ácido hialurônico podem ser divididas em precoces e tardias, de acordo com o seu tempo de surgimento (Daher et al., 2019). Dentre elas, a injeção de preenchedores em regiões orofaciais pode produzir complicações graves e de grande complexidade do aporte sanguíneo da face, como embolização, compressão vascular ocasionada por grandes injeções de material e até cegueira (Barbosa et al., 2021).

A aplicação acidental de ácido hialurônico nas artérias faciais pode causar a embolização e a oclusão vascular, promovendo isquemia local, elevando o risco de necrose; em regiões específicas poderá ocorrer anormalidades visuais, inclusive cegueira e, em raros casos mais agressivos, um acidente vascular encefálico. Portanto, é fundamental o conhecimento da anatomia vascular por parte do cirurgião-dentista, a fim de que os riscos de complicações sejam reduzidos para todos os preenchedores injetáveis (Jones et al., 2021).

É importante que as zonas de riscos da face sejam evitadas durante os procedimentos estéticos que englobem o uso do ácido hialurônico como material preenchedor a fim de se evitar essas complicações graves. Normalmente a sua aplicação em camadas mais superficiais, exceto glabella, apresentarão riscos mínimos, com resultados muito satisfatórios. Porém, quando aplicado em maior profundidade, como o plano supraperiosteal, a atenção deverá ser redobrada e, caso necessário, o uso de hialuronidase será recomendada (Tamura, 2013).

Um dos pontos positivos é que há segurança no uso dos preenchedores à base de ácido hialurônico e isso se deve às importantes propriedades do material, como biocompatibilidade e reversibilidade (Abduljabbar e Basendwh, 2016). Essas características corroboram para que os casos de complicações clínicas graves sejam raros e/ou transitórios (Doerfler e Hanke, 2019). Entretanto, uma aplicação intravascular, compressão inadvertida ou espasmo

vascular podem gerar danos permanentes na face, mesmo que em raríssimas circunstâncias sendo, de fato, um trágico evento tanto para o paciente quanto para o profissional (Robati & Almasi-Nasrabadi, 2018).

Na oclusão intravascular ocorre uma importante alteração no fluxo sanguíneo, onde o primeiro sinal clínico nos tecidos adjacentes à oclusão de uma artéria é a isquemia (Snozzi e van Loghem, 2018). Se o fluxo sanguíneo não for restabelecido, o processo culminará em necrose tecidual (King et al., 2020).

Diante de uma embolia arterial, sinais clínicos evidenciados na pele são fundamentais para que o profissional possa intervir em tempo hábil no curso da lesão, o que torna o diagnóstico precoce imprescindível. (King, Covery e Davies, 2018). Dentre esses sinais pode-se observar a palidez da pele, livedos reticulares, cianose tecidual, pústulas, definição da área acometida e ulceração (Philipp-Dormston, 2021).

A fase de palidez de pele é momentânea, de início imediato (< um minuto) e, frequentemente, acompanhada de dor súbita e extraordinária – o que não é uma característica dos preenchimentos em tecidos moles (King et al., 2020; Snozzi e van Loghem, 2018). A fase de livedo reticular pode ocorrer entre alguns minutos até algumas horas e a fase de cianose entre dez minutos até horas, devido à falta de oxigenação tecidual (King et al., 2020). Um sinal clínico muito importante de um tecido em processo de necrose é o resfriamento da área acometida (King, Covery e Davies, 2018). A fase vesicular já surge como o primeiro sinal de necrose cutânea, em torno de um a três dias após o início do evento adverso (Goodman et al. 2020). E, por último, as fases de demarcação e ulceração podem durar entre alguns dias até semanas, seguidas por cicatrização por segunda intenção. Portanto, o diagnóstico é totalmente clínico e envolve a análise da coloração da pele e da capilaridade das artérias (DeLorenzi, 2017).

3.4 O uso e a importância da hialuronidase para evitar necrose

Tanto para correções pós preenchimentos ou tratamento de complicações oriundas do ácido hialurônico, a enzima hialuronidase é recomendada. Dentre

os usos terapêuticos da hialuronidase autorizados pela FDA, encontram-se: infusão de fluido subcutâneo (hipodermóclise), uso adjuvante para acelerar a absorção e dispersão de drogas no tecido subcutâneo ou para controlar extravasamento e uso adjuvante para promover a absorção de meios de contraste na angiografia do trato urinário (urografia subcutânea). Na Europa, a hialuronidase foi aprovada para, além dos usos citados, ser usada no aumento da absorção de hematomas (Mena et al., 2020).

No entanto, a hialuronidase tem uma variedade de usos além de suas indicações aprovadas. Na harmonização facial, seus usos off-label incluem a dissolução de preenchimentos de ácido hialurônico, o tratamento de reações granulomatosas de corpo estranho e o tratamento de necrose cutânea associada a injeções de preenchimento. O tratamento e a aplicação da hialuronidase são geralmente bem tolerados e os eventos adversos são raros. No entanto, alguns efeitos colaterais foram relatados, como prurido temporário após a injeção e reações alérgicas (Mena et al., 2020).

A injeção de hialuronidase é frequentemente indicada para o tratamento de nódulos, granulomas e necrose decorrente da aplicação de ácido hialurônico, pois garante resultados rápidos e melhores quando comparados a utilização de corticoides orais e injetáveis. (Gutmann e Dutra, 2018).

Ainda que seja um material de origem natural e de biocompatibilidade excelente para o organismo humano, o ácido hialurônico quando ocasiona complicações, faz com que seja necessário um atendimento rápido e assertivo a fim de que o risco de sequelas, marcas inestéticas e morbidades sejam evitados, sendo a hialuronidase frequentemente utilizada para estes fins (Balassiano e Bravo, 2014).

O uso precoce e intensivo de hialuronidase no caso de complicações envolvendo preenchimentos de ácido hialurônico é altamente recomendado para limitar a extensão e a gravidade do dano tecidual após comprometimento vascular. A dosagem depende do produto usado, sendo menores para a remoção de nódulos (50-150 U) e maiores em caso de injeção intravascular inadvertida (1500 U) (Wollina e Goldman, 2020).

Em casos mais graves, a aplicação do ácido hialurônico poderá propiciar a perda de visão ou sintomatologia dolorosa nos olhos, de forma quase que instantânea, sendo importante interromper a aplicação e entrar em contato com a assistência médica o mais rápido possível, a fim de que seja aplicada a hialuronidase da forma mais eficiente possível (Abduljabbar e Basendwh, 2016).

Em se tratando de efeitos colaterais, a hialuronidase pode provocar prurido local e reações alérgicas. A incidência de reações alérgicas é relatada como 0,05% a 0,69%, e urticária e angioedema com prevalência de menos de 0,1%. Foi observada maior chance de ocorrer reação alérgica em doses superiores a 100.000 UI por injeção intravenosa. A maioria das reações alérgicas à hialuronidase são reações de hipersensibilidade imediata (edema eritematoso após uma a duas horas), mas reações de hipersensibilidade tardia também podem ocorrer. Nesses casos, é indicada a aplicação de esteróides sistêmicos, anti-histamínicos e cremes com esteróides. Para evitar complicações recomenda-se um teste cutâneo com 3 UI de hialuronidase, principalmente em pacientes alérgicos a colágeno bovino e picadas de abelha (Mena et al., 2022).

Nos casos de pacientes alérgicos a picadas de abelha a enzima deve ser contraindicada (Bravo et al., 2015) e pode ser necessária em doses maiores em pacientes que fazem uso de medicamentos com corticoides, estrogênios, salicilatos, hormônio adrenocorticotrópico e anti-histamínico, uma vez que essas medicações são mais resistentes à ação da hialuronidase (Gutmann e Dutra, 2018).

A hialuronidase é fundamental para casos de oclusão vascular decorrente da utilização do ácido hialurônico. A sua quantidade para aplicação dependerá da quantidade e profundidade de aplicação do ácido hialurônico, podendo variar de 1.000 U à 9.000 U (Sito, Manzoni e Sommariva, 2019).

Como a demanda por procedimentos à base de ácido hialurônico subiu na última década, é comum que a incidência de intercorrências também seja maior na literatura uma vez que, atualmente, é possível observar uma quantidade maior de profissionais de diferentes áreas trabalhando com estética. A hialuronidase é eficaz para a reversão e considerada muito segura nos tratamentos com o objetivo de tratar complicações decorrentes da utilização do

ácido hialurônico, além de não apresentar efeitos colaterais severos (Bravo et al., 2021).

A degradação do ácido hialurônico pela enzima hialuronidase nos casos de intercorrências é fundamental, a fim de se obter a permeabilidade e perfusão sanguínea do local acometido pela complicação. A melhor forma de aplicação relatada para uma ação efetiva da hialuronidase foi por meio da injeção subcutânea (Wang et al., 2017).

3.5 Protocolos atuais com uso de hialuronidase nas obstruções vasculares causadas por preenchimento de ácido hialurônico

Semelhantemente ao ácido hialurônico, a hialuronidase é uma enzima existente de forma natural na derme. Esta enzima atua despolimerizando o ácido hialurônico e, com isso, reduz a viscosidade intercelular e eleva a permeabilidade tecidual (Balassiano e Bravo, 2014).

Devido à sua atuação promovendo a hidrólise das ligações glicosídicas decorrentes da aplicação do AH, a hialuronidase deverá ser aplicada o mais rápido possível em casos de suspeita de compressão arterial ou injeção intravascular acidental. É recomendada que sua aplicação seja feita com intervalo de uma em uma hora, com massagem local, aplicação de compressas quentes e acompanhamento clínico. Ainda que seja eficiente para a degradação do ácido hialurônico, a enzima hialuronidase dependerá do tempo, quantidade injetada e do tipo do ácido hialurônico, ou seja, da reticulação do preenchedor aplicado (Barbosa et al., 2021).

Se houver qualquer evidência de alteração visual após a injeção facial de um preenchedor dérmico, a consulta imediata com um oftalmologista é essencial (Funt e Pavicic, 2013). É consenso na literatura a injeção de hialuronidase o mais precoce possível, após as primeiras 24 horas do procedimento (Crocco, 2012; Daher et al., 2019) porém, dando preferência para as primeiras 4 horas (Daher et al., 2019). Não há uma padronização quanto à dosagem do produto que deve ser utilizada, porém sabe-se que é importante evitar a subdose, sendo aconselhado infiltrar entre 450 e 1500 UI em toda área afetada (Daher et al.,

2019). Esse procedimento deve ser seguido de compressas mornas e massagem local para tentar aumentar o fluxo sanguíneo e dissolver o êmbolo (Gutmann e Dutra, 2018; Daher et al., 2019). Deve-se, ainda, reavaliar constantemente a possibilidade de nova infiltração, visto que a hialuronidase é degradada, diluída com fluido extracelular e difundida no tecido, diminuindo a sua concentração com o tempo no tecido afetado (Daher et al., 2019).

Por enquanto, até que evidências mostrem o contrário, a aplicação externa simplesmente injetando a hialuronidase nas áreas afetadas, e inundando os vasos afetados por difusão indireta, parece ser uma solução segura e eficaz na maioria dos casos (DeLorenzi, 2017).

Com o novo protocolo sugerido de High Dose Pulsed HYAL (HDPH), notou-se a reversão completa de todos os sinais de isquemia e o retorno completo ao normal. O diagnóstico é totalmente clínico e envolve exame da pele, observando sua cor e, principalmente, seu tempo de enchimento capilar. Casos típicos de obstrução vascular podem mostrar algum branqueamento, mas isso muitas vezes passa despercebido, pois é apenas momentâneo. Uma aparência de pele manchada, denominada livedo reticularis, é quase sempre aparente (exceto em casos de hematomas graves) e o tempo de enchimento capilar é muito lento. A utilização dos orifícios dos dedos de um instrumento (como a ponta não cortante de uma tesoura de sutura, por exemplo) ajuda a avaliar o enchimento capilar (DeLorenzi, 2017).

A injeção deve ser interrompida imediatamente se houver suspeita de oclusão. O tempo de recuperação capilar deve ser avaliado em ambas as áreas, afetada e lado não afetado, para comparação. Um tempo de recuperação capilar atrasado indica um comprometimento arterial. Um tempo de recuperação capilar rápido em um fundo de pele azulada, indica que o sistema venoso pode estar comprometido. Recomenda-se que este tempo seja observado antes do tratamento para avaliar o que é considerado normal para o paciente para comparação. A área deve ser massageada com firmeza, aplicando calor na área para estimular a vasodilatação. O CMAC (Consensus on Minimizing the Risk of Hyaluronic Acid Embolic Visual Loss and Suggestions for Immediate Bedside Management) recomenda a reconstituição de 1.500U de hialuronidase com 1 ml de hipoclorito de sódio bacteriostático a 0,9% ou lidocaína 1-2% (ou alternativa

adequada), empregando um modelo de dosagem pulsado de alta dose (DeLorenzi, 2017).

A avaliação clínica do paciente deve ser contínua e persistente. O objetivo do tratamento é a completa dissolução da obstrução do preenchedor agressor. Deve haver concentração suficiente de hialuronidase no local certo e por tempo suficiente para resultar em hidrólise completa (preenchimentos reticulados levarão mais tempo para se degradarem enquanto, em contraste, nos testes *in vitro* do autor, o AH não reticulado foi hidrolisado quase instantaneamente, com liquefação completa em apenas alguns segundos de contato direto com a enzima) (DeLorenzi, 2017).

Para garantir que a área afetada seja exposta a quantidades adequadas da enzima, são necessárias altas concentrações dentro da área afetada. Foi evidenciado, em modelos animais, que ácido hialurônico residual foi encontrado no lúmen do vaso após submersão em hialuronidase por uma hora (Rauso, et al., 2020). Isso evidencia a potencial necessidade de redosagem em uma hora (Murray et al., 2021).

O objetivo do tratamento com o protocolo HDPH é inundar o tecido isquêmico com hialuronidase suficiente para quebrar o preenchimento de AH e, como a enzima está sendo continuamente removida do sistema, deve-se continuar reabastecendo-o, daí o cronograma de dosagem por hora (DeLorenzi, 2017).

A base do tratamento é com hialuronidase, mas um estudo confirmou que a formação de trombos segue a injeção de AH intra-arterial desde o início. Isso reforça a necessidade de manejo imediato para evitar o acúmulo de trombo vermelho. É importante afirmar que os antiplaquetários não dissolvem o trombo estabelecido, eles reduzem a aglomeração de plaquetas, mas não interrompem a coagulação (Murray et al., 2021).

A região nasal e o sulco nasolabial são as áreas com o segundo e terceiro maior risco de cegueira devido às inúmeras anastomoses vasculares entre os sistemas carotídeo interno e externo nessas regiões (Kestemont e Winter, 2016).

Os sintomas iniciais de oclusão arterial aparecem imediatamente após a injeção, incluindo dor aguda unilateral e clareamento da pele na maioria dos

casos. Nas primeiras horas pode ocorrer livedo, seguido de descoloração azul-acinzentada da pele, o tempo de preenchimento capilar (recuperação da coloração da pele) é aumentado. Após 24-72 h, bolhas e crostas podem aparecer e progredir para ulcerações e necrose cutânea (Delorenzi, 2014).

O tratamento é baseado na hialuronidase e o diagnóstico precoce e o tratamento bem realizado permitem a recuperação sem sequelas na maioria dos casos (Rouanet et al., 2021).

A condição clínica do paciente deve ser reavaliada várias vezes ao dia. De imediato, mediante sintomas de dor aguda e branqueamento da pele, o protocolo envolve 1500 U de hialuronidase diluídas em 1 a 5 ml de soro fisiológico 0,9%, dependendo da superfície da pele a ser tratada. A enzima é injetada em sua totalidade no tecido subcutâneo e no plano muscular utilizando uma cânula 25-G inundando toda a superfície macroscopicamente afetada da pele. Recomenda-se o uso da agulha somente se a ponta do nariz for afetada. A injeção é repetida a cada 8 h até que o tempo de enchimento capilar volte ao normal em comparação com a área contralateral saudável. Após fase imediata, em estágio inicial, correspondente à fase de livedo, a pele é classicamente avermelhada, mas pode aparecer azul acinzentado, o tempo de enchimento capilar é lento (maior que 3 segundos). Essa fase geralmente aparece nas primeiras horas e pode durar mais de 24h. O protocolo envolve 1500 U de hialuronidase a cada 6 h até que o tempo de enchimento capilar volte ao normal. Os métodos de preparação e injeção são os mesmos descritos na fase imediata. Já em estágio atrasado de gerenciamento, geralmente após 24-72 h, os sinais clínicos incluem vesículas, crostas, ulcerações e levam à extensa necrose. Nessa fase o protocolo envolve aplicação de hialuronidase 1500 U a cada 2 h até que o tempo de enchimento capilar volte ao normal. Os métodos de preparação e injeção são os mesmos descritos anteriormente. A hospitalização é recomendada se a evolução for desfavorável após o início do protocolo (Rouanet et al., 2021).

Como tratamento coadjuvante, compressas mornas são aplicadas para aumentar a vasodilatação e uma massagem vigorosa é realizada por dez min para fragmentar o êmbolo. O tratamento com anti agregador plaquetário é iniciado com 75 mg de ácido acetilsalicílico, uma vez ao dia, até normalizar o

tempo de recoloração da pele. Antibióticoterapia e cuidados locais são instituídos se houver sinais de superinfecção cutânea (Rouanet et al., 2021).

Para outros autores não há evidência direta de que a Aspirina (AAS) previna a agregação plaquetária no caso de oclusão relacionada ao ácido hialurônico. No entanto, sugere-se como razoável, se seguro fazê-lo, com base na extrapolação de evidências de síndrome coronariana aguda; neste caso, prescrever 300mg como dose única de ataque e 75mg diários até que a oclusão seja dissolvida e o tecido tenha sido reperfundido. Se o paciente for alérgico ao ácido acetilsalicílico (AAS), pode-se usar clopidogrel na dose única de ataque de 300mg, seguida de 75mg diários. (Murray et al., 2021).

Pasta de nitroglicerina e oxigênio hiperbárico não são terapias auxiliares baseadas em evidências para o manejo precoce do comprometimento vascular causado por preenchimento de AH reticulado, mas ainda são recomendados pois todas as medidas devem ser tomadas para reverter tal comprometimento. O CMAC aconselha um suporte rigoroso às feridas para otimizar a cicatrização, evitando esteróides, antibióticos e antivirais sem indicação. (Murray et al., 2021).

O tratamento com anti-herpético deve ser iniciado em caso de dúvida com a reativação do herpes. Em caso de edema grave, a corticoterapia pode ser iniciada em 1 mg/kg/dia de prednisolona. Em caso de necrose extensa e crucial, a anticoagulação curativa é administrada com heparina subcutânea ajustada ao peso do paciente até a normalização da pele. Hiperbárico oxigenoterapia de sessões de 90 minutos por dia pode ser prescrita (Rouanet et al., 2021).

Em estudo que teve como objetivo determinar a dose efetiva e o intervalo de administração das injeções de hialuronidase em um modelo animal de necrose de pele, observaram que a injeção repetida pode ser necessária para uma ação eficaz da hialuronidase a fim de reverter a obstrução arterial causada pelo preenchimento, mesmo que a dose única seja suficiente em quantidade. Através desse estudo, concluíram que um melhor prognóstico pode ser obtido com a administração de doses repetidas – em vez de uma dose única – de hialuronidase, mesmo quando a quantidade da dose única administrada é a mesma. Além disso, quando há isquemia cutânea ou necrose cutânea iminente devido à injeção de ácido hialurônico, recomendam que a hialuronidase seja

injetada o mais rápido possível e que uma dose alta de hialuronidase seja repetida em intervalos inferiores a 1 hora (Lee et al., 2020).

4 Materiais e métodos

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura sobre obstrução vascular em preenchimentos com ácido hialurônico e a importância da hialuronidase na prevenção da evolução para necroses.

A pesquisa foi realizada a partir da busca de artigos científicos nas seguintes bases de dados: Pubmed, Bireme, Scielo e Google Acadêmico no período de 2009 até 2022. A partir dos termos: hialuronidase, ácido hialurônico, harmonização orofacial, necrose, obstrução vascular, tratamento.

Para a execução desse trabalho, foram utilizados critérios de inclusão e exclusão por meio da leitura do resumo dos artigos, sendo selecionados nos acervos digitais um total de 41 artigos.

Os critérios de inclusão dos artigos selecionados foram artigos de revisão de literatura e artigos de relato de casos clínicos que abordavam o assunto de forma pertinente. Vale ressaltar que os artigos de casos clínicos selecionados tiveram como critério de inclusão a descrição do uso da hialuronidase nos casos de obstrução vascular ou necrose por preenchimento com ácido hialurônico na harmonização orofacial.

5 Discussão

A literatura é unânime em afirmar que de todos os procedimentos estéticos existentes na área de harmonização orofacial que visam o preenchimento, o ácido hialurônico é o material mais utilizado. A sua utilização em larga escala se deve ao fato de ser um material biocompatível, reversível, resistente à compressão e que produz efeitos imediatos, devolvendo a jovialidade por meio de volumização, projeção e hidratação (Vasconcelos et al., 2020; Dantas et al., 2019).

Ainda que seja considerado um biomaterial, muito seguro e de fontes naturais, o ácido hialurônico não está livre de riscos e reações adversas oriundas de sua aplicação, como por exemplo: processos inflamatórios simples, hematomas, edemas, cicatrizes e até infecção e necrose tecidual (Vasconcelos et al., 2020).

De todos esses efeitos adversos, a necrose tecidual, que advém da obstrução vascular pela injeção do ácido hialurônico, é a intercorrência mais prejudicial e tem como recurso terapêutico a administração da hialuronidase para sua reversão (Daher et al., 2020).

Por esse motivo, o tema desse trabalho é de extrema importância para que o profissional possa diagnosticar as reações adversas advindas de uma obstrução vascular e saber como e quando intervir com a administração da enzima hialuronidase.

De um modo geral, após o procedimento de preenchimento com AH, o paciente pode apresentar os sintomas característicos de uma inflamação, como rubor, edema, calor, dor e hematomas, mas se o paciente apresentar isquemia com sintomatologia dolorosa e, que na palpação pontual não reverte à coloração normal, necessita de intervenção imediata, pois nesse caso, a literatura é unânime na indicação da intervenção com administração de hialuronidase o mais

precocemente possível (Barbosa et al., 2021; Crocco, 2012; Daher et al., 2019; Rouanet et al., 2021).

Por ser uma indicação *off label*, ainda não há um consenso na literatura quanto à dosagem porém, sabe-se que é importante evitar a subdose, sendo aconselhado infiltrar entre 450 e 1500 UI em toda área afetada (Balassiano e Bravo, 2014; Mena et al., 2020; Daher et al., 2019).

Barbosa et al., 2021, recomendam que sua aplicação seja feita com intervalo de uma em uma hora, com massagem local, aplicação de compressas quentes e acompanhamento clínico. Ressalta, ainda, que a eficiência da enzima hialuronidase dependerá do tempo, quantidade injetada e do tipo do ácido hialurônico, ou seja, da reticulação do preenchedor aplicado.

Gutmann e Dutra, 2018; Daher et al., 2019, concordam que esse procedimento deve ser seguido de compressas mornas e massagem local para tentar aumentar o fluxo sanguíneo e dissolver o êmbolo, ressaltando que deve-se reavaliar constantemente a possibilidade de nova infiltração, visto que a hialuronidase é degradada, diluída com fluido extracelular e difundida no tecido, diminuindo a sua concentração com o tempo no tecido afetado, o que corrobora com a necessidade de aplicações repetidas e não uma única dosagem, mesmo que de quantidade total suficiente, como também foi citado por Lee et al., 2020, sugerindo intervalos inferiores a uma hora.

DeLorenzi, 2017, recomenda a reconstituição de 1.500U de hialuronidase com 1 ml de hipoclorito de sódio bacteriostático a 0,9% ou lidocaína 1-2% (ou alternativa adequada), empregando um modelo de dosagem pulsado de alta dose, com o objetivo de inundar o tecido isquêmico com hialuronidase suficiente para quebrar o preenchimento de AH, devendo reaplicar a cada uma hora, assim como sugeriram Barbosa et al., 2021 e Murray et al., 2021. Concorda, ainda, com os demais autores, que a área deve ser massageada com firmeza, aplicando calor para estimular a vasodilatação.

Ainda em concordância com Barbosa et al., 2021, DeLorenzi, 2017 afirma que deve haver concentração suficiente de hialuronidase no local certo e por tempo suficiente para resultar em hidrólise completa do AH pois, por exemplo, os preenchimentos reticulados levarão mais tempo para se degradarem quando comparados aos menos reticulados ou não reticulados.

Rouanet et al., 2021, difere dos demais autores, quando sugere que na fase imediata da obstrução vascular, mediante sintomas de dor aguda e branqueamento da pele, o protocolo envolve 1500 U de hialuronidase diluídas em 1 a 5 ml de soro fisiológico a 0,9% repetindo a injeção a cada oito horas até que o tempo de enchimento capilar volte ao normal em comparação com a área contralateral saudável, podendo esse intervalo ser reduzido para seis horas quando alcançada a fase inicial correspondente à presença de livedo reticular, porém, está de acordo quando afirma que, como tratamento coadjuvante, compressas mornas devem ser aplicadas para aumentar a vasodilatação e uma massagem vigorosa deve ser realizada para fragmentar o êmbolo.

São levantadas, ainda, nos protocolos atuais, outras questões como a aplicação externa, simplesmente injetando a hialuronidase nas áreas afetadas, e inundando os vasos afetados por difusão indireta, como uma solução segura e eficaz na maioria dos casos, quando comparada à injeção intravascular direta, conforme afirma DeLorenzi, 2017.

Também é unânime entre os autores que o diagnóstico é totalmente clínico e envolve exame da pele, observando sua cor e, principalmente, seu tempo de enchimento capilar recomendando, DeLorenzi, 2017, que este tempo seja observado antes do tratamento para avaliar o que é considerado normal para o paciente para comparação em caso de necessidade. Ressalta-se, ainda, que a condição clínica do paciente deve ser reavaliada várias vezes ao dia (Rouanet et al., 2021).

No que diz respeito à formação de trombos vermelhos associados à injeção de AH, é importante afirmar que os anti agregadores plaquetários não dissolvem o trombo estabelecido, eles reduzem a aglomeração de plaquetas, mas não interrompem a coagulação (Murray et al., 2021). No entanto, é de opinião comum entre os autores que, se for seguro fazê-lo, pode-se iniciar o tratamento e mantê-lo até a normalização do tempo de recoloração da pele (Murray et al., 2021; Rouanet et al., 2021).

Foi reforçado que a antibioticoterapia, a corticoterapia e a terapia com anti-herpético só devem ser iniciadas mediante sintomas específicos que venham a requerer tais medicações, como superinfecção cutânea, edema grave

e sinais de reativação do vírus da herpes, respectivamente (Rouanet et al., 2021).

Murray et al., 2021, ressaltou que o oxigênio hiperbárico não é uma terapia auxiliar baseada em evidências para o manejo precoce do comprometimento vascular causado por preenchimento de AH reticulado, porém ainda é recomendada, pois todas as medidas devem ser tomadas para reverter tal comprometimento.

Como terapia primordial e essencial ao manejo de uma obstrução vascular causada por preenchimento de ácido hialurônico, está a aplicação da enzima hialuronidase, a qual se mostrou eficaz e segura em todos os trabalhos avaliados, mesmo tratando-se de um uso *off label*. Porém, por não haver descrição específica em bula e não haver pesquisas com amostras clínicas sobre a exata diluição e quantidade ideal de aplicação para esta intercorrência, infelizmente sua indicação permanece restrita a protocolos sugestivos de alguns autores, sendo necessário que mais pesquisas esclareçam esses pontos.

6 Conclusão

Através da análise dos artigos utilizados para a elaboração desta revisão de literatura, foi possível concluir que:

1. A obstrução vascular causada pelo preenchimento de AH é rara, porém podem ocorrer, e o cirurgião-dentista deve estar capacitado a manejar tal intercorrência, identificando precocemente as alterações na coloração da pele e o tempo de enchimento capilar;
2. O uso da hialuronidase de forma imediata é essencial e, esta, deve ser aplicada abundantemente, de forma subcutânea, inundando toda a área afetada, devendo ser reaplicada em intervalos de no máximo uma hora até a completa resolução da obstrução, a qual deve ser avaliada clinicamente;
3. Como terapia coadjuvante, devem ser realizadas massagens vigorosas com o objetivo de desfazer os êmbolos e aplicadas compressas de calor a fim de aumentar a vasodilatação;
4. Os antibióticos, esteróides e antivirais devem ser evitados se não houver sinal clínico que requeira sua prescrição nessa fase;
5. A terapia com anti agregador plaquetário deve ser iniciada, se seguro for, em casos de suspeita de doenças cardiovasculares, para evitar a formação de trombos vermelhos, e deve ser suspensa assim que normalizarem-se os sinais de recoloração da pele;
6. A prevenção ainda é a melhor opção e ela se dá com a auto-responsabilidade do cirurgião-dentista, em obter total domínio anatômico da vascularização da face, fazer uma boa anamnese, estar

bem treinado a realizar o procedimento e apto a manejar possíveis intercorrências;

7. O uso *off label* da hialuronidase na HOF faz com que ainda não haja um protocolo definido para a sua administração, sendo necessário que mais pesquisas sejam realizadas a fim de trazer um maior consenso em relação à forma de aplicação para os casos de obstrução vascular por preenchimento de AH.

Referências

1. Saboia T.P.S., Cabral M.R.L., Neres L.L.F.G. O uso do ácido hialurônico na harmonização facial. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 14, e94101421731, 2021.
2. Dantas SFIM, Lopes FP, Pinto ISVN, Lira MR. As eficácias a curto e longo prazo do preenchimento com ácido hialurônico no rejuvenescimento facial. *Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde*. v.5, n.01: jan-dez, 2019.
3. Santos L.P., Lima M.S., Conceição L.S. The use of hyalunoric acid in orofacial harmonization. *Facit business and technology Journal*. 2021;26(1).
4. Bernardes et al. Preenchimento com ácido hialurônico – revisão de literatura. *Revista Saúde em Foco*. 2018;10.
5. Jones et al. Preventing and Treating Adverse Events of Injectable Fillers: Evidence-Based Recommendations from the American Society for Dermatologic Surgery Multidisciplinary Task Force. *Dermatologic Surgery* • Month 2021 • Volume 00 • Number 00.
6. Tamura, B.M. Facial topography of the injection areas for dermal fillers, and associated risks. *Surg Cosmet Dermatol* 2013;5(3):2348.
7. Balassiano, L.K.A., Bravo, B.S.F. Hyaluronidase: a necessity for any dermatologist applying injectable hyaluronic acid. *Surg Cosmet Dermatol* 2014;6(4):33843.
8. Sito, G., Manzoni, V., Sommariva, R. Vascular Complications After Facial Filler Injection. *Journal of clinical and aesthetic dermatology*. June 2019 • Volume 12 • Number 6.

9. Vasconcelos S.C.B., Nascente F.M., Souza C.M.D., Sobrinho H.M.R. The use of hyaluronic acid in facial rejuvenation. *Revista brasileira militar de ciências*. V. 6, N. 14, 2020.
10. Barbosa K.L., Silva L.A.B., Araújo C.L.F.L., Furtado G.R.D., Barbosa C.M.R., Martin E.E.B. Diagnóstico e Tratamento das Complicações Vasculares em Harmonização Orofacial: revisão e atualização da literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2021.
11. Bravo, B.S.F., Bianco, S., Bastos, J.T., Carvalho, R.M. Hyaluronidase: What is your fear? *J Cosmet Dermatol*. 2021 Oct;20(10):3169-3172.
12. 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. *Dermatol Surg*. 2017 Feb;43(2):246-254.
13. Cavalcanti, A.N., Azevedo, J.F., Mathias, P. Harmonização Orofacial: A Odontologia além do Sorriso. *Revista Bahiana de Odontologia, Salvador*, vol. 8, num. 2, p. 35-36, 2017.
14. Coimbra, D.D., Uribe, N.C. & Oliveira, B.S. “Quadralização facial” no processo do envelhecimento. *Surgical & Cosmetic Dermatology, Rio de Janeiro*, vol. 6, num. 1, p. 65-71, 2014.
15. Gutmann, I.E., Dutra, R.T. Reações adversas associadas ao uso de preenchedores faciais com ácido hialurônico. *Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde. Curitiba*, num. 20, p. 7-17, 2018.
16. Conselho Federal de Odontologia. RESOLUÇÃO CFO-198, de 29 de janeiro de 2019. Reconhece a Harmonização Orofacial como especialidade odontológica, e dá outras providências.
17. Coelho, P. Odontologia estética na harmonização orofacial. Instituto de Odontologia Paulo Coelho. 2016.[acesso em: 3 jun. 2020] Disponível em:< <https://www.drpaulocoelho.com.br/odontologia-estetica-na-harmonizacao-facial/>.>

18. Crocco E.I., Oliveira R.A., Alessi, C. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. *Surgical & Cosmetic Dermatology* 2012, 4.
19. Ferreira, N.R.; Capobianco M.P. Uso do ácido hialurônico na prevenção do envelhecimento facial. *Revista Científica UNILAGO*, v. 1, n. 1, p. 1-10, 2016.
20. Funt, D.; Pavicic, T. Preenchimentos dérmicos em estética: uma visão geral dos eventos adversos e abordagens de tratamento. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013; 6: 295-316.
21. Jesus, R.F.; Vieira, P.G.M.; Vieira, E.A.C. O uso da toxina botulínica e materiais preenchedores na harmonização facial. *Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde*, v. 6, n. 2, 2016.
22. Santos, K.S. et al. Aplicação do hialuronato de sódio no tratamento das alterações internas da articulação temporomandibular. *Odontol. Clín.-Cient.*, v. 16, n. 1, p. 27-37, 2017.
23. Beasley, K.I., Weiss, M.A., Weiss, R.A. Hyaluronic Acid Fillers: A Comprehensive Review. *Facial Plastic Surgery*. 2009; 25(2):86-94.
24. Daher, J.C. et al. Complicações vasculares dos preenchimentos faciais com ácido hialurônico: confecção de protocolo de prevenção e tratamento *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica* 2020;35(1):2-72 2019.
25. Abduljabbar, M. & Basendwh, M. Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. *J Dermatol Surg*. 2016; 20(2):100-6.
26. Doerfler, L. & Hanke, C.W. Arterial Occlusion and Necrosis following Hyaluronic Acid Injection and a Review of the Literature. *J Drugs Dermatol*. 2019; 18(6):587.
27. Robati, R.M. & Almasi-Nasrabadi, M. The risk of skin necrosis following hyaluronic acid filler injection in patient with a history of a cosmetic rhinoplasty. *Aesthet Surg J*. 2018; 38(8):883-8.
28. Goodman, G.J., Liew, S., Callan, P. & Hart, S. Facial aesthetic injections in clinical practice: pretreatment and posttreatment consensus

- recommendations to minimize adverse outcomes. *The Australasian Journal of Dermatology*. 2020; 61(3):217-25.
29. DeLorenzi, C. New high dose pulsed Hyaluronidase protocol for hyaluronic acid filler vascular adverse events. *Aesthetic Surg J*. 2017; 37(7):814-25.
30. Philipp-Dormston, W.G. Verantwortungsvoller Umgang mit hyaluronsäure-fillern in der ästhetischen Medizin. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2021; 72(5):408-20.
31. King, M., Convery, C. & Davies, E. This Month's Guideline: the use of hyaluronidase in aesthetic practice (v2.4). *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2018; 11(6):E61-E8.
32. King, M., Walker, L., Convery, C. & Davies, E. Management of a vascular occlusion associated with cosmetic injections. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2020; 13(1):E53-E8.
33. Snozzi, P. & van Loghem, J.A.J. Complication management following rejuvenation procedures with hyaluronic acid fillers-an algorithm-based approach. *Plastic and reconstructive surgery global open*. 2018; 6(12):e2061.
34. Wollina, U. & Goldman, A. (2020). Facial vascular danger zones for filler injections. *Dermatol Ther*. 33(6):e14285.
35. Mena, M.A., Mena, G.C.P., Muknicka, D.P., Suguihara, R.T. & Pimentel, A.C. O uso da Hialuronidase na Harmonização Orofacial – Revisão Narrativa. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 5, e17411528119, 2022.
36. Rauso, R., Zerbinati, N., Franco, R., Chirico, F., Ronchi, A., Sesenna, E., Giuseppe, C. & Tartaro, G. Cross-linked hyaluronic acid filler hydrolysis with hyaluronidase: different settings to reproduce different clinical scenarios. *Dermatologic Therapy*. 2020;33: e13269.

37. Santoni, M.T.S. Uso do ácido hialurônico injetável na estética facial: uma revisão de literatura. Dissertação - Universidade regional Unijuí, 2018, 23 p.
38. Murray, G., Convery, C., Walker, L. & Davies, E. Guideline for the Management of Hyaluronic Acid Filler-induced Vascular Occlusion. *Journal Clinical and Aesthetic Dermatology*. May 2021. Volume 14. Number 5. E61-69.
39. Rouanet, C., Kestemont, P., Winter, C., Lerhea, B. & Savoldella, C. Management of vascular complications following facial hyaluronic acid injection: High-dose hyaluronidase protocol: A technical note. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 000 (2021) 1-4.
40. Lee, W., Oh, W., Oh, S.M. & Yang, E. Comparative Effectiveness of Different Interventions of Perivascular Hyaluronidase. *Plastic and Reconstructive Surgery*. April 2020. Volume 145, Number 4, 957-64.
41. Kestemont, P., Winter, C. Anatomie faciale appliquee aux techniques de rajeunissement. *EMC - Cosmetologie Dermatologie Esth - etique*; 2016. p. 1 –16.
42. Delorenzi, C. Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. *Aesthet Surg J* 2014;34:584–600. doi: 10.1177/1090820X14525035.
43. Thomé, L., Lins, A. & Amorim, J. O uso do ácido hialurônico e toxina botulínica na Harmonização Orofacial: Revisão de Literatura. *Revista Cathedral* (ISSN 1808-2289), v.2, n.3, ano 2020.