



FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

CAROLINA JAMBO DE ARAUJO

**EDEMA TARDIO INTERMITENTE E PERSISTENTE (ETIP) PÓS
PREENCHIMENTOS A BASE DE ÁCIDO HIALURÔNICO**

SÃO PAULO - SP

2021



CAROLINA JAMBO DE ARAUJO

**EDEMA TARDIO INTERMITENTE E PERSISTENTE (ETIP) PÓS
PREENCHIMENTOS A BASE DE ÁCIDO HIALURÔNICO**

Monografia apresentada ao curso de Especialização *Lato sSensu* da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para conclusão do Curso de especialista em harmonização oro facial.

Orientador: PROF. VITOR GARCIA NATAL

SÃO PAULO - SP

2021

Araujo, Carolina J.

Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP) pós preenchimentos a base de

ácido hialurônico/ Carolina Jambo de Araujo.

Faculdade Sete Lagoas, 2021.

36 f.

Monografia (especialização) – Faculdade Sete Lagoas.

Orientador: Prof. Vitor Garcia Natal.

1. Preenchimentos faciais. 2. Ácido Hialurônico (AH). 3. Edema Tardio Intermitente

e Persistente (ETIP).

I. Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP) pós preenchimentos a base de

ácido hialurônico

I. Prof. Vitor Garcia Natal.



FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

Monografia intitulada “Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP) pós preenchimentos a base de Ácido Hialurônico” de autoria da aluna Carolina Jambo de Araujo, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Vitor Garcia Natal– FACSETE - Orientador

Nome do examinador - FACSETE

Nome do examinador - FACSETE

São Paulo – SP, __ de _____ de 2021.

Dedico o presente estudo a meus familiares, pelo zelo, confiança e apoio incondicionalmente cedido, e a Deus, por ter me dado forças, sabedoria e, acima de tudo, Fé para concluir mais essa etapa de vida.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, Campus São Paulo - SP.

Ao professor orientador Prof. Vitor Natal, pela dedicação, apoio e grande auxílio cedido na produção de referido estudo.

A todos os professores e colaboradores do I.B.O.P. que, direta ou indiretamente, contribuíram com seus conhecimentos para nossa vida acadêmica e para a conclusão deste estudo.

RESUMO

O presente estudo tem como propósito compreender o Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP), elucidando ao que decorre o surgimento desse após a realização de preenchimentos a base de Ácido Hialurônico (AH). Como metodologia foi utilizada a revisão bibliográfica qualitativa de cunho descritivo-exploratório, a qual incluiu a análise detalhada e crítica bem como e interpretação científico - literária de conteúdos textuais que seguiam ligados ao tema “Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP) pós preenchimentos a base de Ácido Hialurônico”. Conclui-se que embora a etiologia da ETIP em relação aos preenchimentos a base de AH não seja completamente compreendida, sabe-se que esse decorre de gatilhos como infecções no trato respiratório, infecções sistêmicas bacterianas ou virais, vacinação, procedimentos odontológicos e traumas faciais, os quais acabam por desencadear uma reação de hipersensibilidade imunomediada, junto a área tratada, em resposta as características de referido preenchedor, em especial as relacionadas a coesividade, viscosidade e maior capacidade de reter água do mesmo, as quais acabam por dispor a formação do ETIP.

Palavras-chaves: Preenchimentos faciais; Ácido Hialurônico (AH); Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP).

ABSTRACT

The purpose of the present study is to understand the Intermittent and Persistent Late Edema (ETIP), elucidating what arises after the completion of fillings based on Hyaluronic Acid (HA). As a methodology, a systematic review was used, which includes detailed and critical analysis as well as scientific and literary interpretation of textual contents that were still linked to the theme "Intermittent and Persistent Late Edema (ETIP) after filling with Hyaluronic Acid". It is concluded that although the etiology of ETIP in relation to HA fillings is not completely understood, it is known that this arises from triggers such as respiratory tract infections, systemic bacterial or viral infections, vaccination, dental procedures and facial trauma, which end up triggering an immune-mediated hypersensitivity reaction, next to the treated area, in response to the characteristics of said filler, especially those related to cohesiveness, viscosity and greater capacity to retain water from it, which end up providing the formation of ETIP.

Keywords: Facial fillers. Hyaluronic Acid (HA); Intermittent and Persistent Late Edema (ETIP).

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<u>Figura 1 – Estrutura molecular Ácido Hialurônico (AH)</u>	18
<u>Figura 2 - Ramos principais do nervo trigêmeo. Observe a saída do nervo infraorbital (V2) do forame infraorbital e a localização do nervo nasal externo (V1) no dorso nasal lateral</u>	20

SUMÁRIO

<u>1 INTRODUÇÃO</u>	10
<u>2. PROPOSIÇÃO</u>	13
<u>3 DESENVOLVIMENTO</u>	14
<u>3.1 Envelhecimento humano</u>	14
<u>3.2 Ácido Hialurônico (AH)</u>	17
<u>3.3 Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP)</u>	19
<u>4. METODOLOGIA</u>	23
<u>5. DISCUSSÃO</u>	26
<u>CONCLUSÃO</u>	31
<u>REFERÊNCIAS</u>	33

1 INTRODUÇÃO

De um modo amplo pode a estética ser descrita como sendo um ramo da filosofia que trata da natureza da beleza, examinando a mesma valores subjetivos e sensório-emocionais a indicar o que, com base no sentimento despertado nos demais, tem-se como sendo bonito, desejável e de bom gosto para uma referida realidade (em especial social). O fato é que em diversas segmentações científicas que tratam do “ser humano” tem a estética um papel determinante a indicar o que se tem como sendo desejável, devendo por tal ser desenvolvido/ pesquisado (FRANÇA, 2012; MAGNO, 2016).

Na odontologia um bom exemplo do desenvolvimento advindo pela busca estética (odontologia cosmética) pode ser dado pelas técnicas/procedimentos que buscam tratar e estuda a harmonização da beleza humana nos seus mais variados conceitos e aspectos, dispondo foco na preservação dessa diante do envelhecimento, em especial, cutâneo (WILLIAM; ADAMS, 2013).

Por sua vez o envelhecimento cutâneo pode ser descrito como sendo um processo biológico ligado a diversos fatores, sendo por isso o mesmo altamente complexo e ainda não completamente compreendido. De um modo amplo se pode dizer que o envelhecimento cutâneo é resultado de dois processos biologicamente independentes, o primeiro é o envelhecimento intrínseco ou inato, o qual afeta a pele do mesmo modo que afeta todos os outros órgãos, e o segundo é o envelhecimento extrínseco, que é resultado da exposição a fatores ambientais, como a insolação e a poluição (AZEVEDO, 2011; FRIES; PEREIRA, 2011).

O fato é que em peles maduras, o turgor, a resistência e a flexibilidade são diminuídas, presumivelmente devido a padrões corpóreos alterados de glicosaminoglicanos (GAGs), em especial o Ácido Hialurônico (AH).

De um modo amplo e simplista pode o Ácido Hialurônico (AH) ser indicado como sendo um polissacarídeo linear aniônico não sulfatado, de distribuição corporal natural que é um dos principais componentes da matriz extracelular. Estudos tem indicado uma forte relação entre o AH e a cápsula extracelular estreptocócica do grupo A, o que, mesmo que em parte, pode explicar o por é esse tão interessante ao segmento estético o utilizar como

preenchedor, em especial facial, a dispor rejuvenescimento dimensional com base na sustentação e volumização tecidual (LYRIO et al., 2010; PILLONI et al., 2011).

Até a década de 1990, o conceito de rejuvenescimento foi reduzido essencialmente à ausência de linhas e dobras. Durante a última década, houve avanços significativos na tecnologia incorporada em produtos de ácido hialurônico (AH), bem como um refinamento de técnicas de aplicação que, juntas, também permitiram que o AH se tornasse um padrão ouro como agente volumizador. A principal modificação no tratamento estético facial tem sido a troca do foco bidimensional, para a valorização do conceito tridimensional, que também reconhece perdas volumétricas da região malar devido à reabsorção óssea, retração gengival e redistribuição da gordura facial como sinais de envelhecimento. O conceito é baseado no equilíbrio e na harmonia facial, respeitando o gênero, a etnia e os objetivos do paciente, e permite resultados mais naturais, sem expressões “congeladas” ou distorcidas (LIMONGI FERNANDES, 2017, p. 1).

Sob tal foco é pertinente destacar que embora sejam os preenchedores a base de AH tidos como sendo seguros, certas complicações raras são descritas adjunto a esses, em especial as que denotam edemas agudo e tardio (tipo II) os quais são cientificamente denominados como Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP) (BELEZNAY et al., 2015; CAVALLIERI et al., 2017).

Caracterizado clinicamente, o Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP), consiste em episódios recidivantes de edema no local da injeção do AH que apresentam períodos curtos ou longos de remissão, sem evidência de nódulos palpáveis definidos. Ao exame ultrassonográfico observa-se a presença do AH em correspondência à área edemaciada, associada a aumento difuso da espessura e da ecogenicidade do tecido celular subcutâneo (paniculite) (CAVALLIERI et al., 2017, p. 220).

Diante do supra descrito surge a questão: Ao que se deve o surgimento do Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP) após a realização de preenchimentos a base de AH?

Por isso, é verdadeiro indicar que o presente estudo se justifica por trazer, direta ou indiretamente, benefícios variados a base social, científica, econômica e saúde, visto a fomentação científica que esse oferta sobre o tema, adjunto a estudantes, pesquisadores, profissionais da área e interessados nesse contexto, ao ampliar junto aos mesmos entendimentos acerca do Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP), elucidando ao que decorre o surgimento desse após a realização de preenchimentos a base de Ácido Hialurônico (AH).

2. PROPOSIÇÃO

Compreender o Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP), elucidando ao que decorre o surgimento desse após a realização de preenchimentos a base de Ácido Hialurônico (AH), o que tornou o estudo pertinente a estudantes, profissionais da área, pesquisadores e interessados no tema.

Afim de enriquecer o estudo foram atrelados a esse os seguintes objetivos específicos: (1) elucidar o envelhecimento humano, com foco na base facial; (2) analisar o Ácido Hialurônico, no que tange a utilização desses em preenchedores faciais, e (3) compreender os edemas advindos de ações estéticas que buscam gerar harmonização facial vide o uso de AH, destacando os ETIP.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Envelhecimento humano

O envelhecimento humano, também denominado de senilidade, pode ser descrito como sendo o processo de declínio gradual do funcionamento de todos os sistemas do corpo; não devendo esse ser relacionado com a debilidade intelectual e/ ou física dos indivíduos, visto que esse varia, de indivíduo para indivíduo, com base em um decréscimo pessoal único, o qual varia com base na genética e no estilo de vida de cada indivíduo; iniciando o envelhecimento humano logo após o nascimento (AZEVEDO, 2011; BRASIL, 2014).

O fato é que na sociedade dita “moderna” o envelhecimento humano segue, diretamente ou indiretamente, ligado a percepção de conceitos da estética na esfera corporal. Vale destacar que a palavra estética deriva da palavra grega *αἰσθητικός*, que significa sensibilidade ou percepção sensorial, o que acaba, mesmo que em parte, por explicar por que segue essa ligada a ramos da filosofia que exploram a natureza da arte, do gosto e da sensação de bem-estar ao apreciar o belo (FRANÇA, 2012).

Em sua perspectiva epistemológica mais técnica, define-se estética como sendo o estudo de valores subjetivos e senso-emocionais, às vezes chamados de juízos de sentimento e gosto (HAMORI, 2018, p. 27).

É interessante enfatizar que nas artes a estética é definida como sendo o estudo de como artistas, e suas obras, podem despertar sensações emocionais, positivas ou negativas, porém, sempre reflexivas, nos indivíduos com seu trabalho. Já nos segmentos saúde a estética, filosoficamente, é tida como sendo a reflexão crítica sobre a natureza do belo, seguindo essa ligada a um conjunto de princípios subjacentes de determinados movimentos ou teorias culturais, artísticas e cubistas as quais modelam o julgamento estético do “ser” diante do desejo pelo que é “bom/ belo” expressado por uma referida sociedade (MAGNO, 2016).

Assim, de um modo amplo pode ser dito que a estética examina as respostas dos indivíduos sobre o domínio afetivo de um referido objeto ou fenômeno; logo o julgamento de valor estético depende da percepção e da capacidade desses indivíduos de discriminar um certo “nível sensorial”. No entanto, deve ser lembrado que o julgamento estético, geralmente, vai além da discriminação sensorial purista, seguindo esse ligado a um profundo emaranhado de pré-julgamentos individuais que são formados ao longo dos anos nas sociedades, as quais, quase sempre, iniciam seu julgamento com base na simetria das faces, quer femininas quer masculinas, a então definir o que deve ou não ser tido como sendo nessas “belo” e “bom” de ser apreciado pela sociedade (FRANÇA, 2012; MAGNO, 2016).

Nesse contexto cabe enfatizar que os indivíduos do sexo masculino (denominados cientificamente como “avaliadores sociais”) tendem a se sentirem mais perceptivos por indivíduos que exibem características físicas que os indiquem boa simetria e saúde (denominado cientificamente como “beleza estética real”); o que, comumente, se mostra mais pungente junto a base facial dentária. O fato é que, quando avaliadores sociais se sentem atraídos por outros indivíduos, direcionam sob esses “pressupostos positivos generalizados”, os quais vão muito além dos meramente físicos (o que é cientificamente denominado de efeito de halo ou efeito “belo-e-bom”), cedendo a esses indivíduos, mesmo que inconscientemente, melhores chances junto à sociedade (FRANÇA, 2012; GUPTA et al., 2015; MAGNO, 2016).

Estudos sugerem que pessoas fisicamente mais atraentes têm uma probabilidade, significativamente, maior de receber salários, consideravelmente, mais elevados. É importante notar que outros fatores, como a autoconfiança, podem explicar ou influenciar esses achados, pois são baseados em atratividade auto referida, em oposição a qualquer tipo de critério objetivo; no entanto, como a autoconfiança e a autoestima de uma pessoa são, em grande parte, aprendidas com a maneira como a pessoa é considerada por seus colegas enquanto amadurece, até mesmo essas considerações sugerem um papel significativo para a aparência física na vida, bem sucedida e feliz, dos indivíduos (FRANÇA., 2012; p. 141).

Tais atos podem explicar, mesmo que em parte, o por que, na contemporaneidade, se mostra crescente a busca dos indivíduos por realizar procedimentos estéticos voltados à base facial à elevar a percepção direta de

seus avaliadores sociais acerca da ocorrência nos mesmos de uma beleza estética real; o que acaba por fomentar o estudo do envelhecimento humano estrito a base facial (STEPHEN et al., 2015; MAGNO, 2016).

Não se deve abster ao fato de que o envelhecimento facial humano é um processo complexo, contínuo e natural que afeta a pele e os tecidos subjacentes da face através de fatores intrínsecos e extrínsecos, gerando, dentre outros atos, laxismo, flacidez, dobras nasolabiais e linhas de marionete (STEPHEN, TAN, 2015).

É vital se ter o entendimento de que o laxismo, a flacidez, as dobras nasolabiais e as linhas de marionete, independente de advindas de fatores intrínsecos ou extrínsecos, seguem, direta ou indiretamente, ligados ao sistema musculoaponeurótico superficial (referido internacionalmente pela sigla SMAS) o qual pode ser descrito como sendo uma rede fibrosa contínua e organizada da face que liga os músculos faciais a derme.

William e Adams (2013) dita que o SMAS é formado por uma arquitetura tridimensional de fibras de colágeno, fibras elásticas, células de gordura e fibras musculares localizadas na camada subcutânea as quais são conectadas à derme através de septos fibrosos verticais dos lóbulos gordurosos.

Sobre a área do ligamento de retenção do rosto, a conexão entre o SMAS e derme é feita por parte de ligamentos de retenção. O SMAS se estende para cima para se misturar com a fáscia temporoparietal e para baixo para a fáscia cervical superficial (KHAN; BAGHERI, 2014).

Vale enfatizar que a espessura do SMAS varia de pessoa para pessoa e de região para região da face, sendo a espessura desse facilmente identificada na parte lateral do rosto, particularmente sobre a glândula parótida e região temporal e torna-se mais fino e desaparece gradualmente no meio da face. Nesse contexto cabe destacar que cirurgicamente existem diversas técnicas que buscam manipular o SMAS a dispor ao rosto uma melhor harmonização e *lifting*, porém, detém essas variadas limitações sendo as principais as relacionadas ao risco de complicações, um maior tempo de recuperação e uma enorme variação na habilidade e experiência de cada cirurgião, o que direciono o segmento estético a desenvolver, diversas técnicas não cirúrgicas a viabilizar tais efeitos faciais, destacando-se entre essas as que se utilizam do Ácido Hialurônico (AH) a dispor preenchimento junto ao nível superior do SMAS,

“entregando” a face um melhor ajuste estético volumétrico (KHAN; BAGHERI, 2014; MUSTOE; PARK, 2014).

Sob tal foco deve ser destacado que os géis de preenchimento a base de AH cedem uma melhora estética facial significativa, em especial, por viabilizarem esses uma harmonização, ligada ao efeito *lifting*, segura e duradoura em detrimento, especialmente, a ser o AH biocompatível.

Deve ser dito ainda que, em alguns casos, para se alcançar resultados estéticos ótimos são necessárias várias sessões de preenchimento de AH, em especial quando a método escolhido a tal técnica é o progressivo, partindo dos planos profundos para os superficiais a fim de não criar modificações evidentes, inchaço e hematomas bem como para reduzir os custos imediatos ao paciente.

Nesse contexto é ainda válido relatar que (1) géis preenchedores a base de AH detentores de alta viscosidade têm efeito de harmonização e *lifting* mais proeminente, sendo esses mais indicados a serem utilizados sobre a camada suprapariosteal onde acabam esses atuando como “pilares”, levantando e sustentando os tecidos, e (2) géis de AH de moderada viscosidade têm efeito de harmonização e *lifting* mais reduzido, sendo esses, porém, fundamentais a dispor tais efeitos, uma vez que esses são indicados a tratar o tecido subcutâneo os quais são tidos como sendo as “pontes” a reconectar os “pilares” que cedem os efeitos estético faciais desejados (NOBILE et al, 2014; ADBUJALBBAR; BASENDWN, 2016).

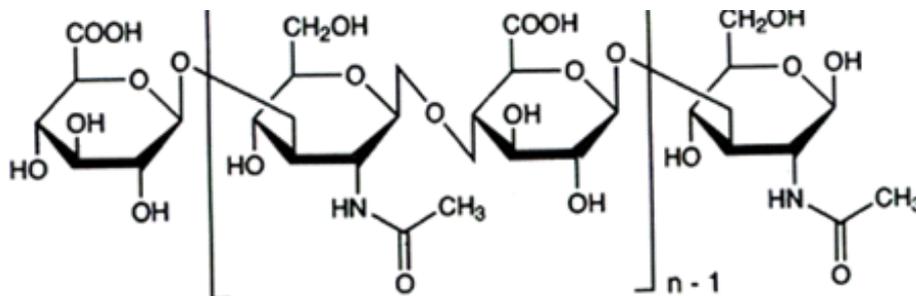
3.2 Ácido Hialurônico (AH)

O declínio do percentual de Ácido Hialurônico (AH) nos tecidos é tido como sendo um marco do envelhecimento humano; sendo esse descrito como sendo um polissacarídeo linear aniônico (glicosaminoglicanos - GAGs), não sulfatado, derivado do ácido urônico, o qual é naturalmente distribuído, de modo amplo, pelos tecidos conectivos, epiteliais e neurais do corpo (LYRIO et al., 2010; WALKER; PATRICK, 2019).

Cientificamente o AH é descrito como sendo um polímero de dissacarídeos, composto por ácido D -glucurônico e N- acetil- D –glucosamina,

que seguem ligados através de pontes glicosídicas β - (1 \rightarrow 4) e β - (1 - 3) em bases alternadas (DICKER et al., 2014).

Figura 1 – Estrutura molecular Ácido Hialurônico (AH)



Fonte: Bellé (2014, p. 73).

Cabe destacar o AH é o único, entre os vários tipos de GAGs, que a medida em que não é sulfatado, se transforma na membrana plasmática em vez de complexo de Golgi. Os polímeros de AH podem variar em tamanho de 5.000 a 20.000.000 Da *in vivo*, tendo esse o peso molecular médio, no fluido sinovial humano, de 3-4 milhões de Da. Um indivíduo com cerca de 70Kg detém, aproximadamente, de 15 gramas de AH em seu corpo, sendo que um terço desse é degradado e sintetizado diariamente (BELLÉ, 2014; WALKER; PATRICK, 2019).

O AH é um dos principais componentes da matriz extracelular, contribuindo esse, significativamente, para a proliferação e migração celular, sendo esse um componente da cápsula extracelular estreptocócica do grupo A, o que leva pesquisadores a acreditarem que o mesmo desempenha diversos papéis terapêuticos e de sustentação tecidual, o que o torna deveras interessante a segmentos de pesquisa estética, farmacêutica, odontológica e médica (LYRIO et al., 2010; PILLONI et al., 2011).

Nesse sentido é pertinente destacar que, nos últimos anos, em especial pelo aumento da faixa etária da população mundial, tem se elevado o desejo por meios a manter uma aparência, principalmente facial, saudável, harmônica e jovem por mais tempo, o que tem levado o segmento estético a discutir diversas técnicas, as quais, muito comumente, seguem ligadas ao uso do AH em preenchimentos a fim de dispor uma melhor harmonia facial ao minimizar

ou mesmo reverter efeitos do envelhecimento, dispendo efeito *lifting* nos tecidos e corrigindo deficiências faciais, principalmente volumétricas (SAHAWATWONG et al., 2016).

Os preenchimentos com ácido hialurônico (AH) na medicina estética têm sido considerados relativamente seguros, embora os preenchimentos utilizados em países europeus e em todo o mundo não sejam necessariamente aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA). À medida que seu uso continua a se expandir em todo o mundo, os médicos em uma ampla gama de especialidades médicas estão autorizados a realizar injeções de AH. Um número crescente de relatórios sobre efeitos colaterais para esses produtos tem surgido. Sabe-se agora que as reações ao ácido hialurônico estão relacionadas não apenas às falhas técnicas das injeções, mas também às respostas imunes, incluindo hipersensibilidade tardia e reações granulomatosas (BITTERMAN-DEUTSCH et al., 2015, p. 12).

No entanto como o uso clínico de tais preenchedores é tido como sendo relativamente novo, ainda existem muitas dúvidas sobre esses, em especial no que tangem reações adversas e efeitos a longo prazo, tal como os Edemas Tardios Intermitentes e Persistentes (ETIP), ao uso dos mesmos na realidade da clínica “atual”.

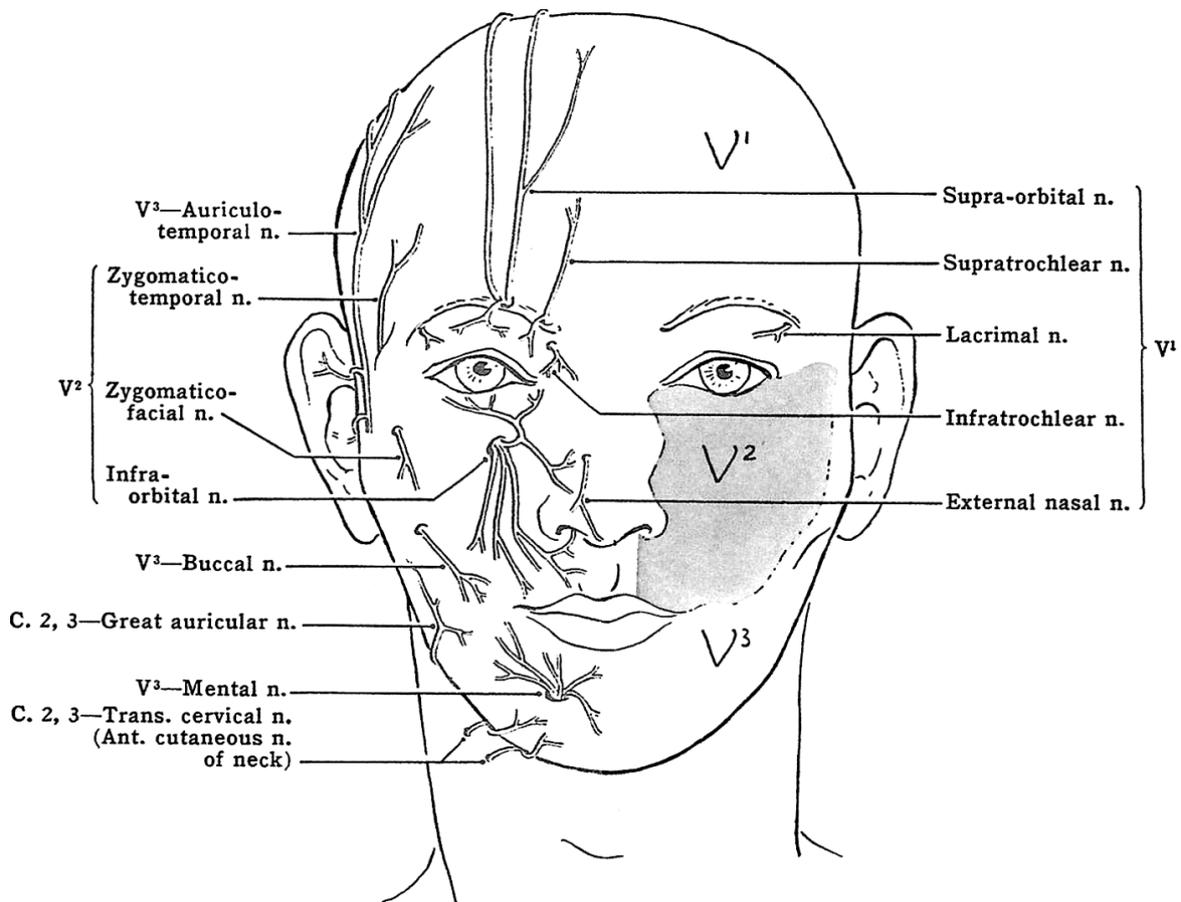
3.3 Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP)

Um edema é um acúmulo excessivo de líquido seroso dentro ou ao redor de células, tecidos ou compartimentos serosos do corpo (BELEZNAY et al., 2014).

O edema pode ser localizado em uma região específica ou mais difundida, podendo esse ser causado por vários gatilhos, tais trauma, medicação, resposta imune ou doença sistêmica. Em tratamentos estéticos com preenchedores a base de Ácido Hialurônico (AH) os edemas se mostram mais comuns na face, em especial na região malar; devendo os clínicos serem muitos cautelosos com seu emprego, afim de não confundirem um edema com um resultado inestético do preenchimento que acabou por gerar assimetria defeituosa (SCLAFANI; FAGIEN, 2009; BARAN; MAIBACH, 2010; FUNT; PAVICIC, 2015).

Cabe ser destacado que o edema na região malar refere a um edema derivado da inserção de líquido, nódulos ou granulomas na região infra orbital, sendo essa, infelizmente, uma complicação comum após a injeção de preenchedores a base de AH próximo ao canal lacrimal. O estudo retrospectivo de Griepentrog e colabores (2011) relatou que cerca de 25% dos pacientes que se valerem de preenchimento em tal área facial desenvolveram o edema malar prolongado, com duração média de 5,4 meses após a injeção de AH na área.

Figura 2 - Ramos principais do nervo trigêmeo. Observe a saída do nervo infraorbital (V2) do forame infraorbital e a localização do nervo nasal externo (V1) no dorso nasal lateral



Fonte: Salloum e colaboradores (2009, p. 632).

Sob tal contexto deve ser dito que, independentemente da área facial afetada, tem-se que é o edema um efeito colateral relativamente comum a

preenchedores a base de AH, sendo esse, geralmente, leve e auto limitante, podendo o mesmo decorrer, em referidos casos de fatores variados, sendo os principais os seguintes:

- Fatores do paciente – envoltos a idade, ao estilo de vida, as condições médicas e ao comprometimento linfático pré-existente do paciente.
- Fatores do produto – envoltos a viscosidade do produto injetado, a existência de proteínas e restos bacterianos aderidos no produto injetado, ao volume injetado, a área tratada e a maior coesividade do produto injetado.
- Fatores do tratamento – envoltos a técnica e a velocidade da injeção utilizada.

Assim, é verdadeiro ditar que quanto maior a área tratada e o volume de preenchedor a base de AH injetado maior poderá ser a reação de hipersensibilidade tecidual causada, podendo essa gerar um edema agudo (tipo I) ou um edema tardio (tipo II), variando esses, basicamente, pelo “tempo” de início e persistência.

Vale lembrar que as reações de hipersensibilidade tipo I podem ocorrer em minutos ou em até 72 horas após a injeção; as mesmas decorrem de uma resposta imune mediada por imunoglobulina E (IgE) ao conteúdo injetado, podendo essas reações se apresentarem como angioedema ou reações anafiláticas que ocorrem após exposição inicial ou repetida (ALIJOTAS-REIG et al., 2013; FUNT; PAVICIC, 2015; RZANY; DELORENZI, 2015).

As reações de hipersensibilidade tardia (tipo II) são caracterizadas por endurecimento, eritema e edema, sendo as mesmas mediadas por linfócitos T em vez de anticorpos; as reações tipo II ocorrem pelo menos 3 meses após a injeção sem intercorrências de uma nova carga dérmica injetada. Quando essas reações se apresentam intermitentes e persistentes muitos meses após o procedimento de injeção de preenchedores a base de AH são essas reações

denominadas de Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP) (FUNT; PAVICIC, 2015).

Portanto, de um modo amplo, pode ser dito que o ETIP é o edema tardio tipo II que detém de recidivas no local onde foi inserido o preenchimento a base de AH, detendo esse de períodos de remissão que vão de curtos a longos, sem existirem evidências de nódulos palpáveis definidos.

Exames ultrassonográficos da ETIP indicam que no edema existe a presença do AH utilizado no preenchimento, podendo esse ser associado ao aumento da difusão, espessura e ecogenicidade do tecido celular subcutâneo local, assemelhando o local do edema a paniculite.

Em tal contexto é importante indicar que, em cerca de 40% dos casos, os ETIPs surgem em detrimento de um gatilho desencadeante, o qual, muito comumente, refere a uma infecção tratamento clínico ou trauma proximal a região em que se fez uso de preenchedores a base de AH. Pesquisadores tem indicado acreditar que quando o preenchedor a base de AH é injetado em pacientes predisposto, gatilhos como infecções no trato respiratório, infecções sistêmicas bacterianas ou virais, vacinação, procedimentos odontológicos ou traumas faciais podem desencadear um processo inflamatório junto a área tratada com o preenchedor, sendo que, em resposta as características imunogênicas de referido preenchedor, atreladas a sua capacidade elevada desse de reter água, cria-se um edema local (BELEZNAY et al., 2015).

Deve ser destacado que devido a serem, na maioria das vezes, os nódulos do ETIP de curta duração, positiva resposta ao tratamento com hialuronidase e esteroides e, quase sempre, resolução espontânea, tem também sido aceito que sejam esses um mecanismo de reação imunomediada a formação típica de biofilme junto a preenchedores a base de AH mais espessos, a qual é comumente descrita na literatura científica (BELEZNAY et al., 2014).

Sob tal loco é pertinente indicar que ainda não existe firmado um tratamento específicos aos ETIPs, no entanto diversos pesquisadores tem indicado que pode ser uma terapêutica positiva a esses o uso de antibióticos, corticoides sistêmicos e tópicos, anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e o emprego de injeções intralesionais de hialuronidase, devendo cada caso ter seu manejo terapêutico embasado na avaliação do clínico quanto ao gatilho e o

fator desencadeante do edema no paciente (BELEZNAY et al., 2014; SIGNORINI et al., 2016).

Segundo Cohen (2009), Sclafani e Fagien, (2009), Belezny e colaboradores (2015), Funt e Pavicic (2015) e Signorini e colaboradores (2016) para minimizar o risco de ETIP, o clínico que realizará o preenchimento com AH deverá seguir as seguintes etapas:

- Certificar-se de ter tido acesso ao histórico médico completo do paciente, verificando a nula ocorrência de condições que elevam os riscos de ETIP, tais como uso de terapia de reposição hormonal (estrogênio aumenta o risco de edema), uso de aspirina, AINEs e suplementos específicos, tais como vitamina E, gengibre, *ginseng*, *ginkgo biloba*, alho, *kava kava*, raiz de aipo e óleos de peixe.
- Conferir se o paciente está ciente das reações locais que o procedimento pode gerar; bem como se o termo de consentimento assinado pelo mesmo inclui tal indicação completa e demais riscos, efeitos colaterais e complicações ligadas a referido ato.
- Certificar-se de ter selecionado o preenchimento a base de AH apropriado para a indicação correta.
- Ter a cautela de dispor adequada assepsia e se valer de técnicas da boa prática cirúrgica a gerar o menor trauma possível no decorrer do procedimento.
- Estar seguro de que o procedimento será realizado em paciente que não está em curso de tratamento de infecções na face, nem que detém de acnes severas ou barba.
- Assegura-se de que em procedimentos clínicos que serão utilizados volumes maiores (carga) de preenchedores a base de AH, tenha na véspera do procedimento o paciente se utilizado de corticoides sistêmicos de depósito, buscando com isso mitigar, ao máximo, a possibilidade de se desenvolver ETIPs.

4. METODOLOGIA

Para a realização do presente estudo foi utilizada a metodologia de revisão bibliográfica qualitativa de cunho descritivo-exploratório sobre o tema “Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP) pós preenchimentos a base de Ácido Hialurônico”; o que incluiu análise crítica, interpretação literária e compreensão de textos.

Todo o material selecionado a ser utilizado no estudo passou por uma previa seleção de conteúdos o que permitiu que nesses existisse uma separação detalhada do que seguiria válido ou não ao mesmo. Tal separação viabilizou que os conteúdos selecionados se tornassem base segura para a produção do estudo em si.

Os conteúdos selecionados foram adquiridos, no período compreendido entre 11 de janeiro de 2021 a 16 de janeiro de 2021, através de levantamento de livros, conteúdos de cunho científico e periódicos, com base nas seguintes palavras-chave: Complicações raras. Preenchimentos faciais. Ácido Hialurônico (AH). Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP).

O levantamento e a extração disposta aos livros se deu via coleta desses em bibliotecas de usabilidade pública, de bases virtuais e físicas, o levantamento e extração dos periódicos se deu junto a bancos de dados de websites como Scielo, Lilac’s e NCBI; o levantamento e extração de conteúdos de cunho científico se deu junto a bases *web* de pesquisa, tais como Google Acadêmico.

Referido levantamento resultou na triagem de 2.759 conteúdos, sendo utilizados nesses os seguintes critérios booleanos, de inclusão e exclusão, a elencar a eletividade dos mesmos: (1) os conteúdos eram publicações nacionais e internacionais de cunho científico; (2) os conteúdos estavam completos nas bases de pesquisa, (3) os conteúdos eram publicados entre janeiro de 2011 e janeiro de 2021, (4) os conteúdos tinham base ligada ao emprego de Ácido Hialurônico (AH) a gerar harmonização facial, (5) a linha de pesquisa dos conteúdos seguia focada na ocorrência de Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP) decorrente do emprego de preenchedores a base de AH na face, e (6) os conteúdos não versavam sob contextos

regulatórios e/ ou Legais que envolvem a atuação de profissionais saúde na harmonização facial de pacientes vide o emprego de AH nem na ocorrência de eventuais ETIP nesses. Ao fim somente 35 fontes foram selecionadas a integrar o presente estudo, dos quais somente 11 foram base para a Discussão do mesmo.

5. DISCUSSÃO

Segundo Khan e Bagherl (2014) e Sahawatwong e colaboradores (2016) preenchedores a base de AH quando injetados em plano profundo disponibilizam melhores resultados ao volume e a projeção dos tecidos, enquanto que os mesmo quando injetados em plano superficial disponibilizam bons resultados sobre a tensão e o *lifting*, devendo esses serem empregados de modo conjunto, a alcançar melhores resultados harmônicos, em especial a base facial lateral e temporal.

Vale lembrar que Boule e colaboradores (2013) ditam que (1) injetar nas camadas mais profundas pode trazer a vantagem de ceder correção do volume e tensão tecidual por sob os músculos, evitando efeitos estéticos grotescos, e (2) injetar nas camadas superficiais é principalmente importante a dispor efeito *lifting* mais significativo, uma vez que esse cede um melhor contorno e a forma geral ao rosto.

Cowman e colaboradores (2015) e destaca que após as injeções, em camadas mais profundas, de preenchedores a base de AH nenhuma massagem é necessária e, de fato, não é útil tocar as áreas por cerca de 2 horas, evitando afrouxar a capacidade de projeção do AH no local inserido. Já no caso de injeções de AH em camadas subcutâneas, é indicada a aplicação de uma massagem moderada a auxiliar o “espalhar” do gel lateralmente bem como a melhorar sua capacidade de expansão e *lifting*.

Vale ressaltar que, segundo Khan e Bagherl (2014) e Sahawatwong e colaboradores (2016), o ideal é dispor de uma gestão de atuação AH facial mais completa, onde se possibilite a utilização tanto ação profunda quanto superficial (ato denominado como método de plano duplo), afim de potencializar os resultados positivos em todas as dimensões da face, o que cederá ao paciente a observação de um resultado final mais natural e melhor, alcançado por meio da remodelação tridimensional e do *lifting* dos contornos, os quais podem ser conseguidos com o aumento do volume dos tecidos moles, o que cede ao rosto um aspecto mais harmônico pleno, com menos dobras, rugas e linhas de expressão.

Nesse contexto Boule e colaboradores (2013), Adbujalbbar e Basendwn (2016) e Cavallieri e colaboradores (2017) enfatizam ainda que na literatura

científica voltada aos preenchedores faciais a base de AH é descrito que esses ofertam reações adversas leves, transitórias e reversíveis, porém complicações graves também podem ocorrer, as quais decorrem, mais comumente, da técnica de aplicação e, na maioria das vezes, das características dos géis de preenchimento de AH; sendo que géis de preenchimento de AH mais viscosos são, geralmente, mais reticulados e por isso pode induzem uma maior reatividade nos tecidos, podendo ceder nesses inflamação e, em alguns casos, encapsulamento do gel.

A seguir é apresentada discussão acerca da ocorrência de Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP) após a realização de preenchimentos a base de Ácido Hialurônico (AH).

Em 2015 Goodman e colaboradores publicaram estudo acerca do AH comercializado como os “nomes comerciais” de Voluma® (tecnologia Vycross) e Juvederm® (tecnologia Hyalcross), os quais derivavam da fermentação bacteriana pelo *Streptococcus equus*; sendo suas cargas, geralmente, bem toleradas, porém, em alguns pacientes grumos podem surgir, sendo esses reversíveis com hialuronidase. Pesquisadores relatam que, na maioria das vezes, referidos grumos ofertam somente uma preocupação estética em face de um edema tecidual leve percebido (denominado em referido estudo como ETIP), no entanto alguns casos, em especial envolvendo Voluma®, mas não aos produtos da Juvederm®, observaram a aparição de nódulos infecciosos e inflamatórios com ou sem formação de granuloma verdadeiro. Em referido estudo pesquisadores observaram que nos pacientes acompanhados foi percebido somente um inchaço significativo e inexplicável 3 meses após a injeção, o qual de fato melhorou ainda mais o resultado cosmético. Portanto, o tratamento foi considerado desnecessário. Houve também um atraso prolongado de 2 meses antes de uma reação positiva ao teste cutâneo intradérmico. Essa reação intradérmica positiva do teste durou cerca de 2 meses, refletindo o tempo que o produto facial levou para desaparecer após o início da reação do tratamento, o que pareceu representar uma reação de hipersensibilidade imunomediada retardada e muito específica, o que, segundo referidos pesquisadores pode decorrer do fato de ter o Voluma® mais partes proteínas e restos bacterianos aderidos, atrelado a sua maior coesividade e viscosidade quando comparado ao Juvederm®, o que pode elevar a resposta

imune do paciente (alergenicidade de baixo grau) sobre o AH injetado, podendo gerar nesse ETIP.

Também em 2015 Belezny e colaboradores publicaram estudo onde indicaram que a mudança do aumento de tecido mole bidimensional para a tridimensional permitiu o desenvolvimento de cargas de HA, em especial na face, as quais podem ser duradouras e também reversíveis. Porém nesses nódulos inflamatórios de início tardio foram relatados, o que levou os pesquisadores a documentar sua experiência junto a referidos nódulos após injeção tridimensional facial de Juvéderm Voluma® (HA-V) por mais de 68 meses. Para tanto pesquisadores se utilizaram de uma revisão retrospectiva de prontuários de pacientes que foram tratados com HA-V entre 1 de fevereiro de 2009 e 30 de setembro de 2014, para avaliar nódulos de início tardio. Como resultado indicaram que durante 68 meses, 4.702 tratamentos foram realizados com 11.460 mL de HA-V; vinte e três pacientes (0,5%) apresentaram nódulos de início tardio; o tempo médio desde a injeção até a reação foi de 4 meses e o tempo médio até a resolução foi de 6 semanas; nove dos 23 (39%) tinham um gatilho imunológico identificável, como doença semelhante à gripe antes do início do nódulo; Na experiência dos autores, prednisona, corticosteróides intralesionais e hialuronidase foram tratamentos eficazes. Tais resultados levaram os pesquisadores a corroborar com Goodman e colaboradores (2015) no que tange o fato de ser o ETIP resultado de uma reação de hipersensibilidade imunomediada que forma nódulos (e por vezes granulomas), a qual provavelmente decorre da maior coesividade e viscosidade do produto, e embora referidos nódulos sejam incomuns (representando em referido estudo cerca de 0,5% dos casos), é importante que o cirurgião esteja ciente da possibilidade de seu surgimento, aplicando junto ao mesmo um protocolo de gerenciamento.

Ainda em 2015 Funt e Pavicic publicaram estudo intitulado “Preenchimentos dérmicos em estética: uma visão geral de eventos adversos e abordagens de tratamento”, onde relataram que a gama cada vez maior de produtos de preenchimento dérmico para aumento estético de tecidos moles é benéfica para pacientes e médicos, mas à medida que as indicações e o número de procedimentos realizados aumentam, o número de complicações provavelmente também aumentará. Nesse estudo pesquisadores buscaram

descrever possíveis eventos adversos associados aos preenchimentos dérmicos e fornecer orientações estruturadas e claras sobre seu tratamento e prevenção. Para isso os pesquisadores se utilizaram da revisão de relatos de complicações do preenchimento dérmico na literatura médica. Os resultados indicam que diferentes preenchimentos dérmicos têm propriedades variadas, riscos associados e requisitos de injeção; todos os preenchimentos dérmicos têm o potencial de causar complicações; a maioria está relacionada ao volume e à técnica, embora algumas estejam associadas ao próprio material; a maioria das reações adversas é leve e transitória, como hematomas e edema relacionado ao trauma. Eventos adversos graves são raros e a maioria é evitável com planejamento e técnica adequados. Tais resultados levaram os pesquisadores a concluir que para melhores resultados, os médicos estéticos devem ter um entendimento detalhado da anatomia facial; as características individuais dos preenchimentos disponíveis; suas indicações, contraindicações, benefícios e desvantagens; e formas de prevenir e evitar possíveis complicações.

No ano de 2016 Artzi e colaboradores publicaram estudo indicando que as reações tardias aos preenchimentos à base de HA têm uma taxa registrada de 0,02%. A experiência recente com uma carga recém-introduzida na área do canal lacrimal e nos lábios mostrou maior taxa de reações com tendência a persistência e recorrências. Referidos estudo objetivou delinear os recursos das reações a esse preenchimento recém-introduzido. Para isso pesquisadores realizaram estudo retrospectivo vide o exame de registros médicos de 400 pacientes (360 mulheres e 40 homens; idade média = 49,6 anos). O preenchimento de AH da “marca” Juvéderm Volbella® (HA-Vb) foi injetado apenas na área lacrimal ou nos lábios. Outros produtos à base de AH foram usados em outras áreas do rosto. Como resultado indicaram que dezessete pacientes (4,25%) desenvolveram reações cutâneas inflamatórias cutâneas prolongadas (até 11 meses) e recorrentes (média: 3,17 episódios) tardias (início médio: 8,41 semanas após a injeção). Os resultados levaram os pesquisadores a concluir que a incidência de reações tardias, em especial ETIP, a cargas de AH varia entre os produtos/ marcas, existindo uma taxa, excepcionalmente, alta de reações cutâneas para os materiais recém-introduzidos. Na experiência dos pesquisadores, antibióticos de amplo espectro

em conjunto com injeções repetidas de altas doses de hialuronidase nos nódulos inflamatórios são tratamentos eficazes a ETIP por preenchimentos de AH.

Em 2016 Signorini e colaboradores publicaram estudo indicando que, embora o perfil de segurança das cargas de ácido hialurônico seja favorável, podem ocorrer reações adversas. Assim, referidos pesquisadores objetivaram dispor estudo aprofundado acerca de como deve se dar o manejo das reações a preenchimentos à base de AH, a fim de beneficiar pacientes com tais problemáticas. Para isso pesquisadores se utilizaram de um grupo multinacional e multidisciplinar de especialistas em medicina estética a revisar as propriedades e usos clínicos dos produtos de AH Hylacross e Vycross, desenvolvendo recomendações de consenso atualizadas para complicações precoces e tardias associadas às cargas de ácido hialurônico. Como resultado forneceram os mesmos recomendações específicas com foco nas complicações precoces e tardias dos preenchimentos de AH e seu gerenciamento. O impacto dos fatores relacionados ao paciente, ao produto e à técnica em tais reações foi descrito. A maioria destes foi notada como leve e transitória. Eventos adversos graves são raros. As reações adversas precoces às cargas de ácido hialurônico incluem infarto vascular e comprometimento; reações inflamatórias; eventos relacionados à injeção; e colocação inadequada de material de preenchimento. Entre as reações tardias estão nódulos, granulomas e descoloração da pele. A maioria dos eventos adversos pode ser evitada com planejamento e técnica adequados. O entendimento detalhado da anatomia facial, a seleção adequada de pacientes e produtos e a técnica apropriada podem reduzir ainda mais os riscos. Caso ocorram reações adversas. Com base nos resultados, pesquisadores concluíram que as reações adversas a cargas de AH são incomuns, porém podem existir, devendo os clínicos se valerem de medidas para reduzir, ainda mais, o risco bem como estarem esses preparados a tratar quaisquer complicações que eventualmente surjam, em especial as tardias.

CONCLUSÃO

O envelhecimento facial, basicamente, gera, em maior ou menor grau, laxismo, flacidez, dobras nasolabiais e linhas de marionete, independente de fatores intrínsecos ou extrínsecos do indivíduo, os quais seguem ligados ao deslocamento do SMAS, que por meio de sua rede fibrosa e contínua liga bem como organiza os músculos e a derme facial, ato esse que explica o porquê de todo procedimento estético duradouro que busca dispor de efeito rejuvenescedor a face trabalha, mesmo que indiretamente, em melhoras junto ao SAMS.

Cirurgicamente existem diversas técnicas que buscam manipular o SMAS a então viabilizar ao rosto um *lifting* rejuvenescedor e uma melhor harmonização, porém esses dispõem de várias limitações sendo as principais as relacionadas a riscos de complicações, ao maior tempo de recuperação e a variação de resultados em detrimento da variação de habilidades e experiência de cada cirurgião, atos esses que levaram o segmento estético a desenvolver, nos últimos anos, diversas técnicas não cirúrgicas a viabilizar um certo percentual de *lifting* e positiva harmonização fácil, destacando-se dentre essas as que se utilizam de Ácido Hialurônico (AH) a ceder preenchimentos por sob o nível superior do SMAS, reorganizando o mesmo.

Deve ser enfatizado que os preenchedores comerciais a base de AH cedem melhora estética facial em peles, em especial maduras, por viabilizarem nessas um efeito *lifting* seguro e duradouro. Cabe ainda destacar que os preenchedores a base de AH com alta viscosidade têm efeito *lifting* mais proeminente, sendo esses mais indicados a serem utilizados sobre a camada suprapariosteal do SMAS onde os mesmos atuam como “pilares”, levantando e sustentando os tecidos; já os preenchedores a base de AH de moderada viscosidade têm efeito *lifting* mais reduzido, sendo esses, porém, fundamentais a serem utilizados a alcançar um resultado estético ótimo, uma vez que os mesmos tratam o tecido subcutâneo permitindo o reconectar dos “pilares” cutâneos o que viabiliza o alcance do tão desejado efeito rejuvenescedor *lifting*. Por tal, tem-se que é interessante, especialmente em peles maduras, dispor uma gestão completa de ação do AH na base facial, o que pode ser conseguido com a aplicação de preenchedores a base de AH tanto em bases

mais profundas quanto em bases mais superficiais, buscando com isso potencializar os resultados positivos envolvidos ao rejuvenescimento, *lifting* e harmonização completa de todas as dimensões da face, o que cederá ao paciente uma maior percepção de resultados naturais e satisfatórios, tanto na aparência, quanto nos volumes e contornos do rosto, dispondo aos mesmos um aspecto mais completo e jovem, com menos dobras, rugas e linhas de expressão; devendo porém, dispor o clínico de minuciosa anamnese e estudo/ conhecimento do preenchedor em uso, a fim de minimizar/ mitigar ao máximo reações de curto, e em especial, de longo prazo junto ao paciente, viabilizando que esse alcance o sonho estético desejado e não o pesadelo estético, mesmo que ao longe, temido.

Assim, com base na literatura vigente, conclui-se que embora a etiologia da ETIP em relação aos preenchimentos de AH não seja completamente compreendida, sabe-se que esse decorre de gatilhos como infecções no trato respiratório, infecções sistêmicas bacterianas ou virais, vacinação, procedimentos odontológicos ou traumas faciais, os quais acabam por desencadear uma reação de hipersensibilidade imunomediada, junto a área tratada, em resposta as características de referido preenchedor, em especial as relacionadas a coesividade, viscosidade e maior capacidade de reter água do mesmo, as quais acabam por dispor a formação do ETIP.

Cabe enfatizar que diversos estudos indicam que a maioria das complicações tardias e ETIP ocorridas com preenchedores faciais a base de AH decorrem (1) da aceitação de pacientes inadequados para tratamento, (2) de problemas relacionados a esterilidade, e (3) do posicionamento, volume e técnica de injeção inadequadas ao preenchedor em uso, atos esses (1, 2 e 3) que podem ser plenamente geridos pelo clínico no decorrer de sua atuação profissional.

REFERÊNCIAS

ADBUJALBBAR, M. H.; BASENDWN, M. A. Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. **Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery**. 2016; vol 20: 2, Pp 100-106. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352241016000050>).

ALIJOTAS-REIG, J.; FERNÁNDEZ-FIGUERAS, M. T.; PUIG, L. Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections. **Clin Rev Allergy Immunol**. 2013; 45:97–108.

ARTZI, O. et al. Resistant and recurrent late reaction to hyaluronic acid-based gel. **Dermatol Surg**. 2016; 42(1):31-7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26655699>).

AZEVEDO, F. H. F. **Envelhecimento Humano**: a vantagem de viver mais e melhor usando os secretagogos. São Paulo: Thesaurus, 2011.

BARAN, R.; MAIBACH, H. I. **Textbook of cosmetic dermatology**. 4^o ed. London: CRC, 2010.

BELEZNAY, K. et al. Vascular Compromise from Soft Tissue Augmentation Experience with 12 Cases and Recommendations for Optimal Outcomes. **J Clin Aesthet Dermatol**. 2014; 7(9): 37–43. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4174919/pdf/jcad_7_9_37.pdf).

BELEZNAY, K. et al. Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/mL hyaluronic acid filler: cause and management. **Dermatol Surg**. 2015; 41(8):929-39. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26166260>).

BELLÉ, L. P. **Bioquímica Aplicada**: Reconhecimento e Caracterização de Biomoléculas. São Paulo: Érica, 2014.

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**. 2015; volume 6: 5851. (<https://www.researchgate.net/publication/275586219> Delayed Immune Mediated Adverse Effects to Hyaluronic Acid Fillers Report of Five Cases and Review of the Literature).

BRASIL. **Característica do Processo de Envelhecimento da População Brasileira**. Publicado 2014. Disponível em: <http://www.saude.gov.br>. Acesso 09/02/2021.

COHEN, J. L. Understanding, Avoiding, and managing dermal filler complications. **Dermatol Surg**. 2008; 34:S92–S99. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18547189>).

CAVALLIERI, F. A. et al. Edema tardio intermitente e persistente ETIP: reação adversa tardia ao preenchedor de ácido hialurônico. **Surg Cosmet Dermatol**. 2017; 9(3):218-22. (<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265553579004>).

DICKER, K. T. et al. Hyaluronan: A Simple Polysaccharide with Diverse Biological Functions. **Acta Biomater**. 2014; 10(4): 1558–1570. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3960342/>).

FRANÇA, M. I. **Psicanálise, estética e ética do desejo**. São Paulo: Estudos 153; 2012.

FRIES, A. T.; PEREIRA, D. C. Teorias do Envelhecimento Humano. **Rev Contexto & Saúde**. 2011; 10(20):507-14. (<https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/1571/1324>).

FUNT, D. K.; PAVICIC, T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. **Plast Surg Nurs**. 2015; 35(1):13-32. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25730536>).

GOODMAN, G. J. An interesting reaction to a high- and low-molecular weight combination hyaluronic acid. **Dermatol Surg.** 2015;41 (Suppl 1): S164-6. (https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/fulltext/2015/04001/An_Interesting_Reaction_to_a_High_and_Low-Molecular_Weight_Combination_Hyaluronic_Acid.9.aspx).

GRIEPENTROG, G. J. et al. Periorbital edema following hyaluronic acid gel injection: a retrospective review. **Am J Cosmetic Surg.** 2011; 28(4):251–254. (<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/074880681102800408>).

GUPTA, N. D.; ETCOFF, N. L.; JAEGER, M. M. Beauty in Mind: The Effects of Physical Attractiveness on Psychological Well-Being and Distress. **Journal of happiness studies.** 2015; 17 (3): 1313–1325.

HAMORI, C. A. **Cirurgia estética feminina: conceitos, classificação e técnicas.** São Paulo: Themer; 2018.

KHAN, H. A.; BAGHERI, S. Surgical anatomy of the superficial musculo-aponeurotic System (SMAS). **Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.** 2014; 22: 9-15. ([http://www.oralmaxsurgeryatlas.theclinics.com/article/S1061-3315\(13\)00070-X/fulltext](http://www.oralmaxsurgeryatlas.theclinics.com/article/S1061-3315(13)00070-X/fulltext)).

LIMONGI FERNANDES, R. **Hyaluronic Acid Filler for the Malar Area.** Publicado Jan 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/316710443_Hyaluronic_Acid_Filler_for_the_Malar_Area. Acesso 09/02/2021.

LYRIO, M. C. N. et al. Uso de hialuronidato de sódio para tratamento de deslocamento anterior de disco articular com travamento bucal. **Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac.** 2010; vol.10 no.1. (http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext HYPERLINK "http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-52102010000100009&lng=en&nrm=iso"& HYPERLINK "http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-

[52102010000100009&lng=en&nrm=iso"pid=S1808-52102010000100009](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-52102010000100009&lng=en&nrm=iso)

HYPERLINK

["http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-52102010000100009&lng=en&nrm=iso)

[52102010000100009&lng=en&nrm=iso"&](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-52102010000100009&lng=en&nrm=iso) HYPERLINK

["http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-52102010000100009&lng=en&nrm=iso)

[52102010000100009&lng=en&nrm=iso"lng=en](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-52102010000100009&lng=en&nrm=iso) HYPERLINK

["http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-52102010000100009&lng=en&nrm=iso)

[52102010000100009&lng=en&nrm=iso"&](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-52102010000100009&lng=en&nrm=iso) HYPERLINK

["http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-52102010000100009&lng=en&nrm=iso)

[52102010000100009&lng=en&nrm=iso"nrm=iso\).](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-52102010000100009&lng=en&nrm=iso)

MAGNO, M. D. **Arte e psicanálise**: estética e clínica geral. 2º ed. São Paulo: Novamente; 2016.

MUSTOE T. A.; PARK, E. Evidence-based medicine: face lift. **Plast Reconstr Surg**. 2014; 133:1206–13. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24776551>).

NOBILE, V. et al. Anti-aging and filling efficacy of six types hyaluronic acid based dermo-cosmetic treatment: double blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. **J Cosmet Dermatol**. 2014; 13(4): 277–287. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4371636/>).

PILLONI, A. et al. Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study. **Annali di Stomatologia** 2011; II (3-4): 3-9. (<https://www.researchgate.net/publication/224868789> Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters A randomized-controlled clinical pilot study).

RZANY, B.; DELORENZI, C. Understanding, avoiding, and managing severe filler complications. **Plast Reconstr Surg**. 2015;136:196S–203S. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26441099>).

SALLOUM, M. L. et al. Combined use of infraorbital and external nasal nerve blocks for effective perioperative pain control during and after cleft lip repair. **Cleft Palate Craniofac J.** 2009;46(6):629-35. (<https://www.semanticscholar.org/paper/Combined-use-of-infraorbital-and-external-nasal-for-Salloum-Eberlin/a7da98f283d07780f96d62a1c5e7ccfff86564f3#extracted>).

SCLAFANI, A.; FAGIEN, S. Treatment of injectable soft tissue filler complications. **Dermatol Surg.** 2009;35:1672–1680. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19807763>).

SAHAWATWONG, S. et al. A Novel Technique of Supra Superficial Musculoaponeurotic System Hyaluronic Acid Injection for Lower Face Lifting. **J Clin Aesthet Dermatol.** 2016; 9 (2): 58-62. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4771391/>).

STEPHEN, I. D.; TAN, K. W. **Healthy body, healthy face?:** Evolutionary approaches to health perception. *In* Sheppard E, Haque S. Culture and Cognition: A Collection of Critical Essays. Suíça: Peter Lang AG; 2015. Pp 45-65.

SIGNORINI, M. et al. Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers-Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations. **Plast Reconstr Surg.** 2016;137(6):961e-71e. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27219265>).

WALKER, K.; PATRICK, M. Z. **Hyaluronic Acid.** NCBI Bookshelf. Publicado em 01/05/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482440/>. Acesso 09/02/2021.

WILLIAM, P; ADAMS, J. R. **Atlas de cirurgia plástica:** mamoplastia de aumento. São Paulo: Artmed, 2013.