



FACULDADE SETE LAGOAS

ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

GIULIANA MOUTRAN CARTOLANO

**EDEMA TARDIO INTERMITENTE E PERSISTENTE (ETIP)
APÓS PROCEDIMENTOS DE HARMONIZAÇÃO OROFACIAL**

REVISÃO DE LITERATURA

**UBERLÂNDIA
2023**



FACULDADE SETE LAGOAS
ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO
OROFACIAL

GIULIANA MOUTRAN CARTOLANO

EDEMA TARDIO INTERMITENTE E PERSISTENTE (ETIP)
APÓS PROCEDIMENTOS DE HARMONIZAÇÃO OROFACIAL
REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Harmonização Orofacial da Faculdade FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Profa. Me. Cristina Siquieroli Abrao

UBERLÂNDIA

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Cartolano, Giuliana Moutran.

Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP) após procedimentos de harmonizaçãoorofacial. Revisão de Literatura/ Giuliana Moutran Cartolano 2023.

28 folhas.

Uberlândia, Minas Gerais, 2023.

Orientador: Prof.^a M e . Cristina

Siquieroli Abrao

RESUMO

A injeção de preenchimento com ácido hialurônico é reconhecida como uma opção segura e eficaz para o rejuvenescimento facial, porém mesmo que a segurança dos preenchedores de AH seja significativa, ainda é possível ocorrer reações intercorrências. Alguns fatores podem aumentar a incidência dessas reações, como: o volume e técnicas de estratificação utilizada no procedimento, tipo dos produtos e aplicações repetidas a longo prazo. Assim, o presente trabalho tem como objetivo descrever sobre o evento adverso, edema tardio intermitente e persistente, ocasionado pela injeção do ácido hialurônico. Por isso foi realizada uma revisão bibliográfica, baseando-se na busca de estudos pesquisados em fontes credíveis de informação científica utilizando-se as bases de dados eletrônicas. Através de buscas foram identificados artigos que tratam casos de edema subcutâneo local associado à presença de preenchedores de AH, sendo que os casos de edema foram referidos como recorrentes, na área previamente afetada ou em outro local de injeção. Embora infrequente, o aparecimento de edema tardio intermitente e persistente após a injeção de preenchedores, não pode ser caracterizado por uma causa definitiva, apenas se parte da hipótese que sua ocorrência seja uma combinação de diferenças na anatomia do paciente, técnica e tipo de tecnologia de ácido hialurônico utilizada.

Palavras-chave: “ETIP”, “edema”, “ácido hialurônico”, “intercorrência”.

ABSTRACT

Hyaluronic acid filler injection is recognized as a safe and effective option for facial rejuvenation, but even though the safety of HA fillers is significant, intercurrent reactions are still possible. Some facts may increase the incidence of these reactions, such as: the volume and layering techniques used in the procedure, type of products and repeated applications in the long term. Thus, the present work aims to describe the adverse event intermittent and persistent late edema caused by the injection of hyaluronic acid. For this, a bibliographic review was carried out, based on the search for studies researched in credible sources of scientific information using electronic databases. Through searches, articles were identified that deal with cases of local subcutaneous edema associated with the presence of HA fillers, and cases of edema were referred to as recurrent, in the previously affected area or in another injection site. Although infrequent, the appearance of intermittent and persistent late edema after filler injection cannot be characterized by a definitive cause, only if one assumes that its occurrence is a combination of differences in the patient's anatomy, technique and type of injection technology. used hyaluronic acid.

Keywords: "ETIP", "swelling", "acid hyaluronic", "intercurrence".

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	pag 07
METODOLOGIA	pag 13
REVISÃO DISCUTIDA	pag 14
CONSIDERAÇÕES FINAIS	pag 17
REFERÊNCIAS	pag 18

1. INTRODUÇÃO

O rosto é o responsável por transmitir emoções, disposições e o envelhecimento, como resultado, essa área recebe atenção do ponto de vista estético. O envelhecimento ocasiona alterações bioquímicas e estruturais das fibras de colágeno, diminuindo sua síntese e elevando sua degradação, modificando o volume facial, flacidez, ríntides, sulcos e marcas de expressões (HADDAD et al., 2017).

Existe uma variedade de modalidades disponíveis para melhora da aparência da face. O preenchimento de ácido hialurônico (AH) é reconhecida como segura e eficaz para preenchimento de rugas, cicatrizes, aumento de volume labial, sulconasojugal e remodelamento do contorno facial (BERNARDES et al., 2018).

O uso de preenchedores para fins estéticos aumentou drasticamente nos últimos anos. Os preenchimentos de AH desempenham um papel fundamental na correção das alterações associadas à idade, principalmente em terço médio e inferior (SCHEUER et al., 2017). Devido à sua biocompatibilidade, segurança relativa, estabilidade, reversibilidade e facilidade de administração, o ácido hialurônico é agora um dos preenchimentos mais utilizados para tratar o envelhecimento (BERNARDES et al., 2018).

A ocorrência de eventos adversos (EAs) na realização do preenchimento é resultado da utilização indevida (imperícia, imprudência, reação alérgica) de AH. Esses eventos são classificados de duas formas em eventos precoces e tardios

Um dos efeitos adversos tardios ocasionados pela aplicação do AH é o edema tardio intermitente persistente (ETIP) que se manifesta de forma recorrente e persiste até total absorção do ácido hialurônico no tecido, a ocorrência do ETIP's pode ser relacionado com vacinação, trauma local ou infecção no indivíduo (CAVALLIERI et al., 2017).

Considerando o aumento dos procedimentos de harmonização orofacial com AH em clínicas de estéticas e considerando os efeitos adversos do procedimento, o presente trabalho é importante para apresentar aos profissionais da área, como se manifesta o ETIP, manifestações clínicas que vem ocorrendo após o uso do preenchedor facial e que possui poucas evidências científicas a seu respeito.

1. 1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Histórico do ácido hialurônico

As pesquisas com o AH se expandiram por mais de um século. O primeiro estudo reconhecido é de 1880, realizado quando o cientista francês Portes observou que a mucina do corpo vítreo era diferente dos outros mucoides da córnea e da cartilagem e chamou-a de “hialomucina”. No entanto, apenas em 1934, Meyer e Palmer isolaram do humor vítreo de um bovino onde conseguiram

verificar um novo polissacarídeo contendo um amino açúcar e um ácido urônico e denominaram-no de “hialóide” (vítreo) e “ácido urônico”. Durante as décadas de 1930 e 1950, o AH foi isolado também do cordão umbilical humano, crista de galo e de bactérias do tipo estreptococos (BOERIU et al., 2013).

As propriedades físico-químicas do AH foram amplamente estudadas a partir da década de 1940, e sua estrutura química foi desvendada em 1954 por Meyer e Weissmann. Durante a segunda metade do século XX, a compreensão progressiva das funções biológicas do AH determinou um interesse crescente em sua produção e desenvolvimento como um produto médico para uma série de aplicações clínicas. Portanto, os processos de extração de tecidos animais foram progressivamente otimizados, mas ainda apresentavam vários problemas de purificação de contaminantes indesejados (ou seja, microrganismos, proteínas). Os primeiros estudos sobre a produção de AH por fermentação bacteriana e síntese química foram realizados antes da década de 1970 (XIE et al., 2011).

O primeiro AH para uso farmacêutico foi produzido em 1979 por Balazs, que desenvolveu um método eficiente para extrair e purificar o polímero de cristas de galo e cordões umbilicais humanos. O procedimento de Balazs estabeleceu a base para a produção industrial de AH (CYPHERT; TREMPUS; GARANTZIOTIS, 2015).

Desde o início da década de 1980, o AH tem sido amplamente investigado como matéria-prima para o desenvolvimento de lentes intraoculares, tornando-se um dos principais produtos da oftalmologia por sua segurança e efeito protetor no endotélio corneano. Além disso, o AH foi considerado benéfico também para o tratamento de doenças articulares de pele, para a cicatrização de feridas e para aumento dos tecidos moles (LARRAÑETA et al., 2017).

Com o envelhecimento a quantidade de AH na pele diminui, ocasionando a perda de hidratação, elasticidade e volume da pele facial, responsáveis pelas rugas. Nos últimos anos, o AH tem sido amplamente utilizado como biomaterial para desenvolver preenchedores dérmicos (ROBERT; ROBERT; RENARD, 2010).

Preenchimento com ácido hialurônico

O AH utilizado como preenchedor dérmico, que injetados na pele, tem a capacidade de restaurar os volumes perdidos e corrigem imperfeições, como rugas ou cicatrizes. Possui a maioria das propriedades que um preenchedor ideal deve ter: biocompatibilidade, biodegradabilidade, viscoelasticidade, segurança, versatilidade, sendo o agente mais conhecido para contorno e volumização de tecidos moles (FALLACARA et al., 2017).

De acordo com dados da Sociedade Americana de Cirurgia Plástica em 2017, de um total de 2.691.265 tratamentos com preenchedores de tecidos moles,

2.091.476 foram realizados com o AH. Uma das razões desse sucesso reside na reversibilidade do efeito produto, ele é capaz de corrigir rugas de forma reversível, característica vista como positiva, levando em consideração um

hipotético erro médico ou complicação que pode ser sanada por meio da injeção de HYAL (SOCIEDADE AMERICANA DE CIRURGIA PLÁSTICA, 2017).

O seu efeito de duração corretiva varia entre 3 e 24 meses, dependendo predominantemente da sua concentração, reticulação (grau e tipo), a área tratada e condições sistêmicas do paciente (MUHN et al., 2012).

O AH é utilizado para diversos fins, mas quando se trata de preenchimentos faciais ele é mais utilizado para volumização dos lábios, para correção de sulco nasogeniano, sulco infraocular, olheiras, região periauricular para rejuvenescimento. A aplicação dele na glabella não é muito indicada devida a alta incidência de necrose nessa região por compressão local ou injeção intraarterial na artéria supratrocLEAR e seus ramos. Outra área com grande propensão a necrose é a asa nasal por oclusão da artéria angular e também por apresentar circulação colateral restrita para suprir a isquemia (MATARAZZO, 2010).

Além das indicações citadas, na literatura, verifica-se indicação do AH para melhorar a aparência das cicatrizes causadas pela acne, volumização facial por perda dos coxins gordurosos causadas pelo envelhecimento e por perda de tecido subcutâneo pós-traumático, além de injeção no dorso de mão para rejuvenescimento (PARK et al., 2011).

A aplicação do AH deve ser realizada em ambiente ambulatorial, com o paciente em posição ereta para que as rugas gravitacionais sejam visíveis, com a cabeça apoiada em um encosto para evitar movimentos bruscos. A anestesia, se aplicada, é na maioria das vezes na forma de anestésico tópico, especialmente para procedimentos labiais. Usando uma agulha o agente é injetado na derme média a profunda, exceto nos lábios, onde é injetado por via intramuscular em vez de por via intradérmica.

As reações adversas associadas aos preenchimentos de AH incluem hematomas, edema, eritema, irregularidades secundárias à formação de nódulos e reações inflamatórias. Elas são vistas em até 12% dos pacientes. A incidência dessas reações é muito menos frequente em comparação com os colágenos injetáveis e o volume de agente de AH necessário é significativamente menor do que o de colágeno. Efeitos colaterais como abscessos estéreis, indução de sarcóide, e até angioedema também foram

relatados. Complicações significativas, como formação de hematoma, inchaço significativo são relatadas como ocorrendo em até 1: 1600 casos (SÁNCHEZ-CARPINTERO; CANDELAS; RUIZ-RODRIGUES, 2010).

O rejuvenescimento da face de maneira eficaz com preenchimento requer domínio da anatomia facial, reologia dos preenchimentos e técnica de injeção do gel. Variações entre esses três temas essenciais podem levar as disparidades e complicações raras discutidas na literatura e na rotina clínica. A compreensão sólida das propriedades reológicas do AH facilita prevenção de eventos secundários, como tumefação. As diferenças nas propriedades do ácido incluem concentração, elasticidade, viscosidade, coesividade e reticulação.

As reações ao preenchimento de AH podem ser divididas em duas com base no tempo de início: reações agudas e retardadas. Reações no local da injeção (vermelhidão, inchaço, hematomas, etc.), infecções, reações de hipersensibilidade, nódulos não inflamatórios, efeito Tyndall e oclusão vascular são os eventos agudos que ocorrem até dias após a injeção. Os tipos tardios de reações incluem nódulos inflamatórios, granulomas de corpo estranho, infecções, edema malar, descoloração persistente, vasculite cutânea, pseudoabscesso e endurecimento (ARTZI et al., 2016).

O efeitos verificados em casos precoces de reação são: eritema e edema, esquimose/hematoma, necrose, infecção e nódulos. E os efeitos tardios são granulomas, reações alérgicas e cicatriz hipertrófica (OKADA et al., 2008).

Recentemente, um tipo específico de complicação que evolui como edematardio intermitente e persistente (ETIP), no local da aplicação, como mostra a figura 1, chamou a atenção dos autores por ser o motivo das frequentes solicitações de ultrassonografia de tecidos moles da face.

Figura 1 -Edema tardio persistente



Fonte: CAVALLIERI et al, 2017.

O autor Bhojani-Lynch T da Clínica Médica de Laser e Light Cosmetic

descreveu em seu artigo um caso clínico no qual a paciente apresenta reação adversa ao ácido hialurônico após o preenchimento.

Paciente caucasiana de 46 anos de idade apresentou um inchaço difuso com caroços duros na testa e um inchaço difuso nos cantos dos lábios 5 meses após

receber injeções de 1mL de Teosyal® Deep Lines na área glabellar e cantos da boca (Fig. 2)

A injeção foi realizada na derme subdérmica/profunda com uma técnica de fio linear retrógrado. O preenchedor era isento de lidocaína.

Esta foi a primeira experiência do paciente com injeções de HA. Nenhuma alergia conhecida foi relatada. Durante a semana anterior ao início da reação, a paciente havia viajado de férias para o exterior, onde apresentara indisposição sistêmica e problemas gastrointestinais.

Antes de ser encaminhado ao autor, o paciente havia tomado anti-histamínicos orais por 2 dias sem melhora.

O autor tratou as áreas afetadas com uma injeção de hialuronidase (Hyalase®, Wockhardt UK Ltd.) 1.500 unidades em 1mL, e o paciente recebeu esteróides orais (solúveis Prednisolona®) por 5 dias em doses redutoras de 60, 40, 20, 10 e 5mg. O eritema e o edema desapareceram, mas uma pequena protuberância palpável permaneceu na região glabellar, apesar da melhora geral (fig. 3).

Três semanas após a primeira administração de hialuronidase, o paciente foi revisado e uma nova injeção de 1.500 unidades de hialuronidase dissolvida em 4mL foi injetada no nódulo glabellar residual. A paciente posteriormente ligou para relatar a resolução completa de seus sintomas.

Figura 2

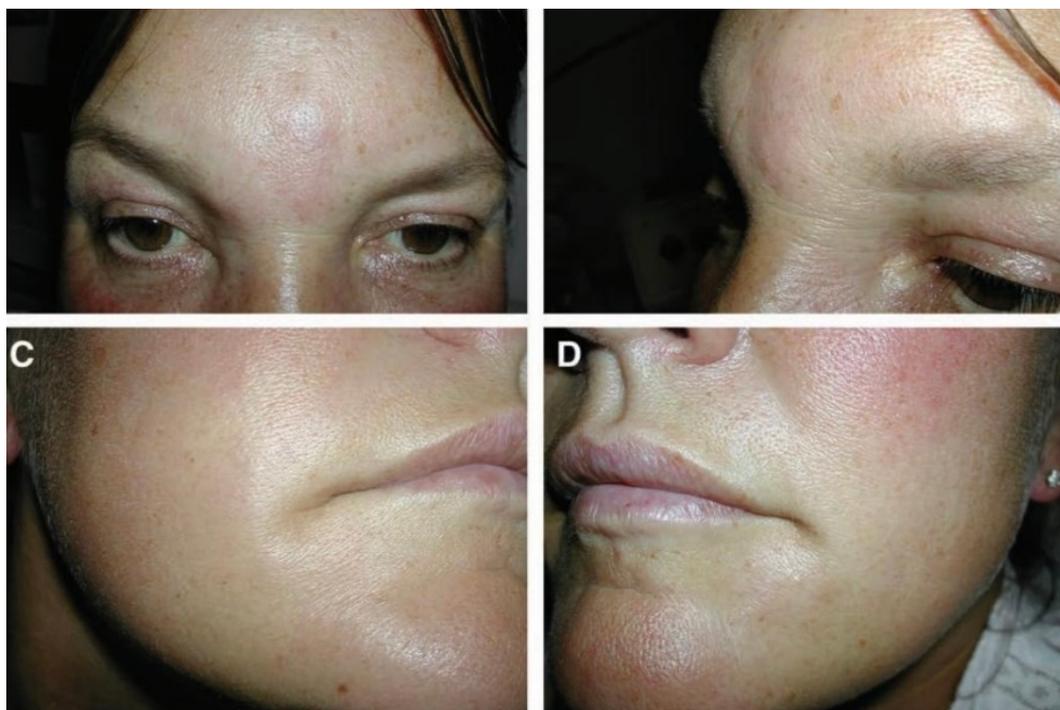


Figura 3



Fonte: BHOIANI-LYNCH T et al,
2017

2.METODOLOGIA

Para a realização desse trabalho, foi realizado um levantamento bibliográfico qualitativo, com busca de artigos científicos nas bases de dados, Portal CAPES e Pubmed, Scielo, LILACS e Google Acadêmico abordando o Edema Tardio Intermitente e Persistente em alguns pacientes após a realização de procedimentos de harmonização orofacial. Os termos descritores utilizados na busca foram: “ETIP”, “ acid hyaluronic complicate”, “intercurrence”, "hyalozima".

Os critérios de inclusão para seleção dos materiais foram: serem relevante aos objetivos do estudo e serem textos completos disponíveis na íntegra e gratuitos. Foram considerados artigos publicados em revistas científicas (artigos originais, revisões sistemáticas, relatos de experiências, ensaios teóricos, reflexões), entre os anos de 2007 a 2023, em inglês e português. Foram excluídos artigos que não apresentavam relevância para o estudo, incompletos ou pagos. Posteriormente, as informações coletadas foram compiladas na elaboração do desenvolvimento deste trabalho.

3. REVISÃO DISCUTIDA

O ETIP (edema tardio intermitente persistente) são identificados como eventos que aparecem repetidas vezes em forma de edema na região onde foi injetado o AH (ácido hialurônico), isso acontece em períodos longos ou curtos de remissão, onde não são verificados nódulos palpáveis definidos). Através da ultrassonografia pode-se identificar a presença do AH no local da tumefação onde também é possível verificar um aumento difuso da espessura e da ecogenicidade do tecido celular subcutâneo (paniculite) (CAVALLIERI et. al., 2017).

De acordo com Cecílio (2020, p. 28), “caracteriza-se clinicamente por ser um edema difuso não depressível, localizado ao redor da área de aplicação da substância, de duração transitória e intermitente, que persiste enquanto houver presença de AH no tecido”. Ainda segundo o autor, o fato dos AH produzidos industrialmente serem produzidos através de substratos de bactérias, é visto que os quadros de ETIP, em sua maioria, partem de um evento infeccioso, principalmente quando a bactéria é de vias aéreas onde há presença de um quadro infeccioso local ou sistêmico procedimentos dentários, trauma e vacinação ou baixa imunidade do paciente (gripe forte, sinusite, dor de garganta ou até mesmo uma infecção urinária) (CECÍLIO, 2020).

Para verificar o ETIP, o ultrassom é método de exame de imagem não invasivo, de fácil acesso, que oferece informações relevantes sobre reações adversas aos preenchedores cosméticos, é uma importante ferramenta na cosmética para melhor compreensão das complicações após injeção de preenchimento (CAVALLIERI et al., 2017).

As imagens ultrassonográficas são importantes nestes casos pois, diferenciam processos inflamatórios e/ou infecciosos, sobrecorreções e alterações compatíveis com necrose do tecido celular subcutâneo. O exame auxilia ainda em biópsias aspirativas e injeções de hialuronidase e/ou corticosteroides (WORTSMAN; COMMON, 2012)

As reações inflamatórias do tipo ETIP's são raras, e podem ocorrer após a injeção de preenchimentos dérmicos de AH, suas causas podem ser de origem infecciosa ou imunomediada, e seu surto pode ser desencadeado, por exemplo, por uma doença semelhante à gripe, no entanto, os últimos eventos podem ser coincidentes (BELZENAY et al., 2015).

Beleznyay e colaboradores, verificaram que cerca de 39% dos indivíduos apresentaram infecção no trato respiratório ou tinham passado por procedimento dentários recentes, ou seja, um gatilho para o aparecimento do ETIP. Ainda, levando em consideração o aparecimento espontâneo dos nódulos, a pequena duração do episódio e a resposta aos tratamentos com corticoides, os autores, afirmam que os eventos adversos desse tipo são mais prováveis com a etiologia imunomediada em oposição a um biofilme, que é um mecanismo comumente implicado na literatura (MATTOS, 2019).

Existem vários relatos de resposta de início tardio aos preenchimentos dérmicos de ácido hialurônico ocorrendo em até 14 meses após as injeções sem intercorrências, caracterizada por edema facial persistente na área injetada, com ou sem nódulos inflamatórios. Os pacientes estavam bem sistêmicos e, na ausência de caroços, as reações podem se resolver com o tempo, sem intervenção. Quase todos os casos responderam aos esteróides sistêmicos (BHOJONI-LYNCH, 2017).

Diversas complicações com reações semelhantes ao ETIP ocasionado pela injeção de AH vêm sendo descritas na literatura mundial, porém, cada autor classifica os efeitos adversos de acordo com a sua experiência clínica.

Nódulos de início tardio ocorrem em 0,5% dos tratamentos com preenchimento de HA, normalmente quatro semanas a mais de um ano após o tratamento. Acredita-se que esses nódulos ocorram devido à inflamação de início tardio ou a biofilmes bacterianos. Frequentemente, esses nódulos têm gatilhos infecciosos ou imunológicos anteriores. Um possível mecanismo de ação é a quebra do HA ao longo do tempo (HOMSY et al., 2017).

Na injeção, o AH possui alto peso molecular, o que proporciona propriedades antiinflamatórias. Assim, com o tempo, isso se degrada em fragmentos menores. Os fragmentos menores podem ser apresentados ao sistema imunológico e levar a uma inflamação de início retardado. Outro mecanismo de ação pode ser através da introdução da flora cutânea com futuros tratamentos estéticos, o que desencadeia a formação de nódulos inflamatórios (CYPHERT; TREMPUS; GARANTZIOTIS, 2015).

A migração de preenchimento de locais distantes também pode causar nódulos de início retardado meses a anos depois do tratamento. No entanto, esses nódulos não são inflamatórios. Esses nódulos de preenchimento deslocados podem ser tratados com hialuronidase (DE BOULLE; HEYDENRYCH, 2015).

A cultura do nódulo geralmente é negativa. O manejo é feito com antibióticos orais, como macrolídeos e tetraciclina. Se os sintomas forem refratários aos antibióticos, pode-se adicionar hialuronidase. Os tratamentos adicionais podem incluir um curso de curta duração de esteróides sistêmicos, bem como esteróides intralesionais ou 5-fluorouracil (HOMSY et al., 2017).

Em relação a possíveis causas de ETIP, alguns estudos já foram realizados para verificar as diferentes marcas de AH do mercado, como em Callan et al., (2013) e Artzi et al., (2016) em que se notou que não se pode concluir relação de causa/efeito com alguma linha de produto, seria necessária casuística maior para chegar a conclusão mais precisa.

No estudo feito por Cavallieri e colaboradores (2017) concluíram que o ETIPS é uma manifestação que pode ocorrer após o uso de preenchimentos faciais de AH, clinicamente caracterizada como: edema difuso de início tardio, não depressível ao longo da área de injeção de AH, (pode aparecer entre semanas e anos após a injeção de AH), transitória e intermitente e, principalmente, persistente enquanto houver HA no tecido. Frequentemente

está relacionado a algum gatilho como trauma local, vacinação ou mais comumente após processo infeccioso local ou sistêmico como, por exemplo, infecção respiratória ou procedimentos odontológicos, o que poderia explicar seu caráter intermitente.

O tratamento dos ETIPs ainda não foi estabelecido. Muitos autores preconizam o uso de antibióticos, anti-inflamatórios não hormonais para a cura do processo infeccioso, corticoides tópicos e sistêmicos e injeção intralesional de hialuronidase e até compressas geladas. Cada caso deve ser avaliado individualmente e o gatilho, fator desencadeante, deve ser determinado (CECÍLIO, 2020).

O rejuvenescimento facial eficaz com preenchimento requer domínio da anatomia facial, propriedades reológicas dos preenchimentos e técnica de injeção. Variações entre esses três temas fundamentais podem elucidar as disparidades e complicações incomuns elatadas na literatura e na prática clínica. A compreensão sólida das propriedades reológicas do AH previne eventos secundários, como edema. As diferenças nas propriedades do ácido incluem concentração, elasticidade, viscosidade, coesividade e reticulação.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de preenchimentos é cada vez mais corriqueiro na odontologia estética, embora infrequente, o aparecimento de edema tardio intermitente e persistente após a aplicação de preenchimento, não caracteriza-se por uma causa definitiva.

Embora a incidência de reações de início tardio por preenchedores à base de HA seja baixa, os autores acreditam que a prevalência de tais reações seja maior e influenciada por vários parâmetros, incluindo o número e o volume de injeções de gel à base de HA, a natureza do produto injetado e, possivelmente, fatores individuais. Diferentes produtos estão associados a diferentes reações de início tardio.

Ao enfrentar reação de início tardio ou retardada relacionada ao HA-Vb, o tratamento de primeira linha deve ser um curso de 4 a 6 semanas de antibióticos de amplo espectro, pois a formação de biofilme é uma possível causa para a reação inflamatória. O tratamento antibiótico oral deve ser fornecido em conjunto com injeções repetidas de altas doses de hialuronidase nos nódulos inflamatórios (30–100 UI em qualquer nódulo solitário). Em caso de inflamação grave ou inchaço, esteroides sistêmicos de curto prazo podem ser considerados para aliviar a reação.

No trabalho em questão foram encontrados artigos que abordam o assunto, onde verificou-se casos de reação edematosa após injeção de preenchedores de AH, a reação adversa é tratada com nomes diferentes pelos autores em estudo no presente trabalho, mas todas elas apresentam as mesmas características sintomáticas.

REFERÊNCIAS

ALIJOTAS-REIG, J; FERNÁNDEZ-FIGUERAS, M. T; PUIG, L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Seminars In Arthritis And Rheumatism*, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 241-258, out. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.02.001>.. Acesso em: 20 maio 2021.

AFONSO, A. C. C; GONÇALVES, N. L; MACHADO, T. S; SILVA, W. C. ETIP: Edema tardio intermitente persistente, um evento adverso do ácido hialurônico.

NANOCELL v. 7, n. 7, dez. 2020. Disponível em: <https://www.nanocell.org.br/etip-edema-tardio-intermitente-e-persistente-um-evento-adverso-do-acido-hialuronico/>, Acesso em: 20 maio 2021. ARTZI, O. et. al. Resistant and Recurrent Late Reaction to Hyaluronic Acid-Based

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE CIRURGIA PLÁSTICA. Nova Iorque: [publisher unknown]. 2015; 29. Acesso em: 08 jun. 2021.

AUDIODERMA. Preenchimento Facial – Harmonização Facial e MD Codes. [online]. Acesso em: < <https://audioderma.com.br/dermatologia/dermatologia-estetica-facial/preenchimento-facial-harmonizacao-facial-e-md-codes/>> Acesso em: 30 de jun. 2021.

BERNARDES, I. N; COLI, B. A; MACHADO, M. G; OZOLINS, B, C; SILVÈRO, F. R. VILELA, C. A; ASSIS, I. B; PEREIRA, L. Preenchimento com ácido hialurônico: revisão de literatura. *Saúde em Foco*, n. 10, p. 603-612, 2018. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/07/070_PREENCHIMENTO_COM_%C3%81CIDO_HIALUR%C3%94NICO.pdf. Acesso em: 20 abr. 2021.

BELEZNAY, K; CARRUTHERS, J. D; CARRUTHERS, A; MUMMERT, M. E; HUMPHREY, S. Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/ mL hyaluronic acid filler: cause and management. *Dermatol Surg*. [S. I.], v. 41, n. 8, p. 929 – 939, 2015. Acesso em: 08 jun. 2021.

BOERIU, C. G.; SPRINGER, J; KOOY, Floor K.; BROEK, L. A. M. V. D; EGGINK, G. Production Methods for Hyaluronan. *International Journal Of Carbohydrate Chemistry*, [S.L.], v. 2013, p. 1-14, 5 mar. 2013. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ijcc/2013/624967/>. Acesso em: 07 abr. 2021.

BHOJANI-LYNCH, T. Late-Onset Inflammatory Response to Hyaluronic Acid Dermal Fillers. *Plastic And Reconstructive Surgery - Global Open*, [S.L.], v. 5, n. 12, p. 1532-1540, dez. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/gox.0000000000001532>.. Acesso em: 20 maio 2021.

CALLAN, P; HALSTEAD, M; ROGERS; G. G; LIEW; M; SCAMP; C. Efficacy and

safety of a hyaluronic acid filler in subjects treated for correction of midface volume *Dermatology*, [S.L.], p. 81, mar. 2013. Disponível em: 10.2147/CCID.S40581. Acesso em: 08 abr. 2021.

CAVALLIERI, F. A.; BALASSIANO, L. K. A.; BASTOS, J. T.; FONTOURA, G. H. M.; ALMEIDA, A. T. Edema tardio intermitente e persistente ETIP: reação adversa tardia ao preenchedor de ácido hialurônico. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. V. 9, n. 3, p. 218-222, 2017. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265553579004>. Acesso em: 8 maio 2021.

CECÍLIO, M. ETIP – Edema tardio intermitente persistente. 2020. 31 f. Monografia (Especialização Harmonização Orofacial). Faculdade de Sete Lagoas – FACSETE, São Paulo, 2020. Disponível em: <https://faculadefacsete.edu.br/monografia/files/original/3675d02cf7d222be641fee8ca4bfce6c5.pdf>. Acesso em: 20 maio 2021.

CROCCO, E. I.; ALVES, R. A.; OLIVEIRA, A. C. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. *Surgical And Cosmetic Dermatology*. [S. I.], v. 4, n. 3, p. 259-263, 2012. DE BOULLE K, HEYDENRYCH I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 Apr 15;8:205-14. CYPHERT, J. M.; TREMPUS, C. S.; GARANTZIOTIS, S.. Size Matters: molecular weight specificity of hyaluronan effects in cell biology. *International Journal Of Cell Biology*, [S.L.], v. 2015, p. 1-8, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/563818>. Acesso em: 08 jun. 2021.

COLLINS, M. N.; BIRKINSHAW, C. Physical properties of crosslinked hyaluronic acid hydrogels. *Journal Of Materials Science: Materials in Medicine*, [S. L.], v. 19, n. 11, p. 3335-3343, 5 jun. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18528637/>. Acesso em: 08 jun. 2021.

DAHER, J. C.; DA-SILVA, S. V.; CAMPOS, A. C.; DIAS, R. C. S.; DAMASIO, A. de A.; COSTA, R. S. C. Vascular complications from facial fillers with hyaluronic acid: preparation of a prevention and treatment protocol. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (Rbcp) – Brazilian Journal Of Plastic Surgery*, [S. L.], v. 35, n. 1, p. 2-7, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/2177-1235.2020rbcp0002>. Acesso em: 08 jun. 2021.

FALLACARA, A.; DURINI, E.; VERTUANI, S.; MANFREDINI, S. Hyaluronic Acid Fillers in Soft Tissue Regeneration. *Facial Plastic Surgery*, [S. L.], v. 33, n. 1, p. 087-096, fev. 2017. Disponível em: 10.1055/s-0036-1597685. Acesso em: 08 jun. 2021.

GOODMAN, G. J. An Interesting Reaction to a High- and Low-Molecular Weight Combination Hyaluronic Acid. *Dermatologic Surgery*, [S. L.], v. 41, n. 1, p. 164-166, abr. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/dss.000000000000257>. Acesso em: 08 jun. 2021.

GOLD, M. Use of hyaluronic acid fillers for the treatment of the aging face. *Clinical Interventions In Aging*, [S. L.], v. 2, p. 369-376, out. 2007. Disponível em: 28 abr. 2021.

HADDAD, A. et. Al. Conceitos atuais do uso do ácido poli-L-láctico no rejuvenescimento facial: revisão da literatura e aspectos prático. *Surgical &Cosmetic Dermatology*. V. 9, n. 1, 2017. Acesso em: 08 jun. 2021.

HOMSY, A; RUEGG, E; JANDUS, P; PITTET-CUÉNOD, B; MODARRESSI, A. Immunological reaction after facial hyaluronic acid injection. *Case Reports Plast Surg Hand Surg*, Universidade de Geneva, v. 4, n. 1, p. 68-72, Jul. 2017. Acesso em: 08 jun. 2021.

LARRAÑETA, E; HENRY, M; IRWIN, N. J.; TROTTER, J; PERMINOVA, A. A.; DONNELLY, R. F. Synthesis and characterization of hyaluronic acid hydrogels crosslinked using a solvent-free process for potential biomedical applications. *Carbohydrate Polymers*, [S. L.], v. 181, p. 1194-1205, fev. 2017. Disponível em: 10.1016/j.carbpol.2017.12.015. Acesso em: 20 maio 2021.

MATARAZZO, D. C. Análise Financeira de balanços: abordagem básica e gerencial. 7.ed. São Paulo: Atlas, 2010. Acesso em: 08 jun. 2021.

MATOS, A. Edema Tardio Intermitente Persistente [online]. Disponível em: <<https://pebmed.com.br/edema-tardio-intermitente-e-persistente-com-uso-de-acido-hialuronico/>> Acesso em: 15 de jun. 2021.

MUHN, C. The evolving role of hyaluronic acid fillers for facial volume restoration and contouring: a canadian overview. *Clinical, Cosmetic And Investigational Dermatology*, [S. L.], p. 147, out. 2012. Disponível em: 10.2147/CCID.S30794. Acesso em: 20 maio 2021.

OKADA, S; OKUYAMA, R; TAGAMI, H; AIBA, S. Eosinophilic Granulomatous Reaction after Intradermal Injection of Hyaluronic Acid. *Acta Dermato-Venereologica*, [S. L.], v. 88, n. 1, p. 69-70, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0324>.. Acesso em: 21 maio 2021.

PARADA, M. B; CAZERTA, C; AFONSO, J. P. J. M; NASCIMENTO, D. I. S. Manejo de complicações de preenchedores dérmicos: Overview and management of fillers complications. *Sociedade Brasileira de Dermatologia Brasil*. V. 8, n. 4, p. 342-351, 2016. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-877221>. Acesso em: 21 abr. 2021.

PARK, T. –H; SEO, S-W; KIM, J-K; CHANG, C. –H. Clinical experience with Hyaluronic acid-filler complications. *Journal Of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, [S. L.], v. 64, n. 7, p. 892-896, jul. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2011.01.008>. Acesso em: 20 maio 2021.

PÉREZ., L; et. Al.. Delayed Adverse Subcutaneous Reaction to a New Family of Hyaluronic Acid Dermal Fillers With Clinical, Ultrasound, and Histologic

Correlation. *Dermatologic Surgery*, [S.L.], v. 43, n. 4, p. 605-608, abr. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/dss.0000000000000945>. Acesso em: 21abr. 2021.

ROSA S. C.; MACEDO J. L. S. M. Reações adversas a substâncias de preenchimento subcutâneo. *Rev. Soc. Bras. Cir. Plást.* 2005; 20(4): 248-52. Acesso em: 08 jun. 2021.

ROBERT, L.; ROBERT, A.-M.; RENARD, G.. Biological effects of hyaluronan in connective tissues, eye, skin, venous wall. Role in aging. *Pathologie Biologie*, [S.L.], v. 58, n. 3, p. 187-198, jun. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2009.09.010>. Acesso em: 20 maio 2021.

SÁNCHEZ-CARPINTERO, I.; CANDELAS, D.; RUIZ-RODRÍGUEZ, R.. Materiales de relleno: tipos, indicaciones y complicaciones. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, [S. L.], v. 101, n. 5, p. 381-393, jun. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2010.01.004>. Acesso em: 21 jun. 2021. SCHEUER, J. F.; SIEBER, D. A.; PEZESHK, R. A.; CAMPBELL, C. F.; GASSMAN, A. A;

ROHRICH, R. J.. Anatomy of the Facial Danger Zones. *Plastic And Reconstructive Surgery*, [S. L.], v. 139, n. 1, p. 50-58, jan. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/prs.0000000000002913>. Acesso em: 20 maio 2021.

VAN, E.T; BRAUN, M. A novel method to inject hyaluronic acid: the fern pattern technique. *J Drugs Dermatol.* V. 6, n. 8, p. 805-808, 2007. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/17763611>. Acesso em: 20 maio 2021. VASQUEZ, R.

A. S; PARK, K; BRAUNLICH, K; AGUILERA, S. B. Prolonged Periorbicular Edema After Injection of Hyaluronic Acid for Nasojugal Groove Correction. *J Clin Aesthet Dermatol*, v. 12, n9, p. 32-35,2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6777704/>. Acesso em: 21 maio 2021

WORTSMAN, X. Common Applications of Dermatologic Sonography. *Journal Of Ultrasound In Medicine*, [S. L.], v. 31, n. 1, p. 97-111, jan. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7863/jum.2012.31.1.97>. Acesso em: 20 jun. 2021. XIE, Y; UPTON, Z; RICHARDS, S; RIZZI, S. C.; LEAVESLEY, D. I. Hyaluronic acid: evaluation as a potential delivery vehicle for vitronectin. *Journal Of Controlled Release*, [S. L.], v. 153, n. 3, p. 225-232, ago. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.03.021>. Acesso em: 20 jun. 2021.