

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

MILENA DE ALMEIDA BERTANHA E LAURITI

**INTERCORRÊNCIAS E COMPLICAÇÕES VASCULARES
CAUSADAS POR IMPLANTES DÉRMICOS DE ÁCIDO HIALURÔNICO:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

SÃO PAULO

2021

**INTERCORRÊNCIAS E COMPLICAÇÕES VASCULARES
CAUSADAS POR IMPLANTES DÉRMICOS DE ÁCIDO HIALURÔNICO:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada à Faculdade Sete Lagoas FACSETE, para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Prof. Dra. Márcia Maria
Altavista Romão

DEDICATÓRIA

A Deus que nos momentos de maior ansiedade e dificuldade, sempre esteve ao meu lado.

Dedico este trabalho ao meu eterno companheiro e esposo Leandro Lauriti pelo amor e incentivo constantes desde a graduação até os dias de hoje.

Ao meu pai Dr. Ivan Sérgio de Camargo Bertanha pelo exemplo de persistência e garra para atingir seus objetivos, sempre com ética e respeito aos pacientes.

À minha mãe Maria Aparecida Almeida Bertanha que com seu amor e companheirismo ajudou-me a vencer mais esta etapa de minha vida.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho só foi possível com a ajuda de colegas que aos poucos foram me apoiando nesse sonho que está se realizando.

Deste modo agradeço a todos os envolvidos, direta e indiretamente, com a elaboração deste trabalho.

Alguns nomes, entretanto, merecem ser citados:

A minha orientadora Profa. Dra. Márcia Maria Altavista Romão, que de amiga passou a despertar meu interesse pela harmonização com sua incansável busca por novas descobertas em nossa área.

A minha irmã Fábria de Almeida Bertanha, meus cunhados Thiago Lauriti e Rachel B. M. Dalmaso por acreditar em meu potencial.

Aos meus queridos pacientes, por confiarem em minha capacidade de conduzir os casos com profissionalismo, buscando sempre o melhor e mais efetivo tratamento.

“E se fosse pra ter medo dessa estrada, eu não estaria tanto tempo nessa caminhada”

Criolo

RESUMO

Com o crescente número de procedimentos que buscam trazer uma maior simetria e equilíbrio à face, na Harmonização Orofacial o ácido hialurônico é o preenchedor mais utilizado por ser, biocompatível, de fácil reversão, minimamente invasivo e com resultados imediatos. Conseqüentemente, há uma recuperação mais célere em relação aos procedimentos cirúrgicos. Apesar de ser considerado um procedimento seguro, não está isento de riscos e reações adversas, e estas se houverem, na maioria serão leves e transitórios. As raras complicações vasculares e infecciosas associadas ao uso do preenchimento com ácido hialurônico podem ser minimizadas com o conhecimento completo da anatomia vascular, técnicas de procedimentos adequadas e preparo meticuloso da pele. A identificação precoce de uma intercorrência pode diminuir significativamente o risco de sequelas, portanto, saber prevenir, identificar e conduzir tais intercorrências é fundamental.

Palavras-chaves: ácido hialurônico, preenchedores faciais, complicações com ácido hialurônico, oclusão vascular.

ABSTRACT

With the growing number of procedures that seek to bring greater symmetry and balance to the face, in Orofacial Harmonization, hyaluronic acid is the most used filler because it is biocompatible, easy to reverse, minimally invasive and provides immediate results. Consequently, there is a faster recovery time in relation to surgical procedures. Despite being considered a safe procedure, it is not free of risks and adverse reactions, and these, if any, will mostly be mild and transient. The rare vascular and infectious complications associated with the use of hyaluronic acid fillers can be minimized with thorough knowledge of the vascular anatomy, proper procedural techniques, and meticulous skin preparation. The early identification of a complication can significantly reduce the risk of sequelae, therefore knowing how to prevent, identify and manage such complications is essential.

Keywords: hyaluronic acid, facial fillers, complications with hyaluronic acid, vascular occlusion.

LISTA DE ABREVIATURAS

AH.	Ácido hialurônico
Aines.	Antiinflamatório não esteroideal
ATB.	Antibiótico
EAs.	Efeitos adversos
ETIP.	Edema tardio intermitente e persistente
FDA.	Food and Drug Administration
Hial.	Hialuronidase
HOF.	Harmonização Orofacial
SMAS.	Sistema músculo aponeurótico superficial
UTR.	Unidade Redutora da Turbidez

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	2
3. METODOLOGIA.....	3
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	4
4.1. ÁCIDO HIALURÔNICO.....	5
4.2 AVALIAÇÃO DO PACIENTE.....	6
4.3. CONDUTAS PROFILÁTICAS PARA PREVENÇÃO DE EAs.....	6
4.4. ÁREAS DE RISCO PARA PREENCHIMENTO.....	10
4.5. USO DE ULTRASSOM PARA LOCALIZAÇÃO DO PREENCHEDOR.....	13
4.6. HIALURONIDASE.....	14
4.7. COMPLICAÇÕES QUANTO AO TEMPO DE OCORRÊNCIA.....	16
4.8. COMPLICAÇÕES IMEDIATAS OU PRECOSES E SEU TRATAMENTO.....	18
4.8.1. COMPLICAÇÃO GRAVE DE ORIGEM VASCULAR.....	20
4.9. COMPLICAÇÕES PRECOSES OU TARDIAS E SEU TRATAMENTO.....	22
4.10 COMPLICAÇÕES TARDIAS E SEU TRATAMENTO.....	23
5. DISCUSSÃO.....	26
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	33

1. INTRODUÇÃO

A busca pelos padrões considerados estéticos torna-se um fator cada vez mais importante na vida das pessoas. Embora a percepção do que é belo seja uma questão subjetiva, ela pode ser moldada pelos valores sociais e culturais de uma sociedade e apresenta uma grande influência nas questões de autoestima e aceitação dos indivíduos. Isso levou a Odontologia moderna a ampliar e renovar seus procedimentos, uma vez que os pacientes buscam não somente uma função mastigatória eficiente e um sorriso agradável, mas também um conjunto harmonioso, sendo o rosto, a imagem de referência de cada indivíduo.¹

A odontologia contemporânea busca a integração da saúde, estética e bem-estar. Neste âmbito, a Harmonização Orofacial surge com a possibilidade de corroborar com esta integração, fornecendo equilíbrio para a face.¹

Segundo Coimbra (2014) no envelhecimento facial ocorre mudanças estruturais, que estão relacionadas com a ação muscular, flacidez da pele, perda de sustentação óssea, atrofia e migração do volume dos compartimentos de gordura, com isso há mudanças significativas na aparência e anatomia facial. O ácido hialurônico tem excelente biocompatibilidade e boa integração tecidual sendo estabilizado pelo processo de reticulação, com o objetivo de aumentar a sua longevidade.²

Possui baixa incidência de complicações e efeitos adversos (EAs), assim para os profissionais que o administram, pode se tornar difícil o reconhecimento desses efeitos na prática, bem como seu tratamento. A aplicação requer conhecimentos anatômicos e técnicos para solucionar com êxito as possíveis intercorrências.³

Mesmo considerado seguro e biocompatível, o AH, ao ser injetado, pode gerar complicações. Quais seriam essas complicações e os tratamentos para solucioná-las?

2. OBJETIVO

Este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão de literatura sobre intercorrências e complicações vasculares advindas do uso de implantes dérmicos de ácido hialurônico, visto que ao longo dos últimos anos, houve um aumento de casos com sequelas teciduais importantes.

3. METODOLOGIA

Para essa revisão bibliográfica foram usados o método qualitativo e pesquisa exploratória em artigos científicos e livros especializados selecionados através de busca no banco de dados de domínio público nas línguas portuguesa e inglesa como Pubmed, Medline, Scielo, Google Scholar, Sci-Hub com levantamento através dos descritores: ácido hialurônico, preenchedores faciais, complicações ácido hialurônico, oclusão vascular.

4. REVISÃO DE LITERATURA

Com as mudanças internas da pele, músculos e ossos os tecidos subcutâneos herniam para região inferior, seguindo a gravidade, podendo ser observadas rugas faciais, distensão das pálpebras e bochechas, bem como a queda das comissuras labiais. Como a gordura facial é compartimentalizada, o envelhecimento facial deve ser entendido como uma série de processos específicos cada um com sua peculiaridade de acordo com a região da face.⁴

A história do preenchimento facial se inicia em 1830, com a descoberta da parafina pelo químico alemão Carl Ludwig, sendo utilizada amplamente nas rinomodelações, até que em 1911 surge uma lista de complicações com o uso desse material, sendo abandonado para fins cosméticos.⁵

Diversas substâncias são utilizadas em larga escala por profissionais devidamente habilitados para correção de rugas na face. O sucesso dos preenchimentos está diretamente relacionado com o implante de escolha e com a técnica utilizada para o procedimento. A substância ideal preenchedora ainda não foi desenvolvida e, portanto, esses procedimentos podem resultar em reações adversas associadas ao tipo de substância empregada ou ao erro de técnica de aplicação por desconhecimento da anatomia.⁶

Dada a crescente utilização de ordem mundial dos preenchedores, surge a necessidade de preciso conhecimento anatômico topográfico para a prevenção de intercorrências.⁷

Para um preenchedor ser caracterizado como ideal, ele deve ter as seguintes características: ser atóxico, produzir mudança natural, ser biocompatível, duradouro, previsível, reversível, autólogo, não perceptível ao toque, de fácil uso e seguro. Todos os preenchedores conhecidos no mercado mostraram ser capazes de provocar reações adversas inflamatórias de início precoce e tardio. A maioria dos efeitos adversos de início tardio é de natureza inflamatória e imunomediada.⁸

4.1 ÁCIDO HIALURÔNICO

O AH foi descrito pela primeira vez em 1934, por Meyer e Palmer, durante a análise do humor vítreo bovino, que em seu estado natural é um ótimo preenchedor, porém apresenta meia-vida curta. Após alterações químicas “Crosslink”, foi possível criar um material tolerado pelo sistema imune, não reativo e com maior longevidade. Duas técnicas foram desenvolvidas para comercialização do produto: fermentação bacteriana ou extração da crista do galo. Atualmente pela larga escala de produção, a primeira técnica é mais utilizada.⁵

O Ácido Hialurônico é o glicosaminoglicano mais abundante presente na matriz extracelular, considerado hoje, como preenchimento padrão ouro para correção de rugas, perda de contorno e reposição de volume facial.⁹ É um material não imunogênico, biocompatível, com propriedades higroscópicas e com poder de reversão, sendo assim o material mais utilizado para os procedimentos de preenchimentos faciais.^{10,11}

Atualmente existem diversas marcas de AH disponíveis, que diferem entre si em aspectos como concentração, pureza da matéria-prima, processo de reticulação “Crosslink”, capacidade de volumização e resistência à degradação (enzimas e radicais livres), oferecendo diferentes resultados e durabilidade.¹²

Por mais que o AH tenha baixas chances de complicações, o profissional deve estar atento e preparado para as mesmas, pois a necrose e a seqüela permanente dependem da rápida atuação do profissional.⁵

Suas propriedades hidrofílicas refletem em alguns efeitos indesejáveis como edema, equimose e hematoma, não alterando o resultado final do procedimento. Se a técnica e o produto não forem selecionados corretamente podem agravar essas conseqüências.¹³

4.2 AVALIAÇÃO DO PACIENTE

A avaliação do paciente antes do procedimento é fundamental, não apenas para realizar a escolha do produto ideal de acordo com o plano que será aplicado, mas também para avaliar o risco envolvido no procedimento.^{12,14-17}

Para minimizar os riscos de complicações é essencial o histórico em relação ao estado de saúde geral do paciente como distúrbios hemorrágicos, herpes, doenças autoimunes, gravidez, alergias, infecções ativas, tendência à formação de queloides e uso de medicamentos. Devem ser alertados para evitar o uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, aspirina, vitamina C, ômega3 e alguns suplementos como vitamina E, ginseng, alho e gengibre, para ajudar a minimizar hematomas e sangramento.^{17,18}

Se o paciente está sob tratamento odontológico é recomendado adiar o procedimento, por pelo menos 2 semanas, pois tal tratamento pode causar bacteremia transitória, a qual, já comprovadamente, possui impacto sistêmico.¹⁶

A consulta deve iniciar com anamnese e protocolo fotográfico. Todas as possíveis intercorrências e complicações devem constar no termo de consentimento informado assinado pelo paciente e os eventos adversos mais frequentes e significativos discutidos antes. Durante a anamnese é fundamental que sejam questionados procedimentos faciais prévios. Marcar retorno de acompanhamento, pois a maioria de infecções bacterianas podem ocorrer de 8 a 10 dias após o preenchimento.¹⁹

4.3 CONDUTAS PROFILÁTICAS PARA PREVENÇÃO DE EAs

Antes de iniciar o procedimento é recomendado ao profissional remover adornos, lavagem criteriosa das mãos, e o uso de luvas cirúrgicas.¹⁶

A fim de se evitar infecções e formação de biofilmes, o tratamento deve ser realizado sob condições estéreis e o profissional limitar o número de punções. Quanto ao paciente, maquiagem deve ser removida e a pele limpa com antimicrobianos, tais como clorexidina aquosa ou alcoólica a 2-4% ou gluconato de clorexidina 2% em álcool isopropílico 70%. É importante que o paciente faça uso de antisséptico bucal antes do procedimento injetável reduzindo a microbiota oral.²⁰

Certos polímeros sintéticos, como o polimetilmetacrilato (PMMA) e o dimetilsiloxane (silicone líquido) podem produzir complicações significativas, incluindo deformidade e destruição de tecidos por uma resposta inflamatória, ou migração do material.⁶

A utilização de AH injetável em área em que tenha presença de preenchedores permanentes deve ser evitada devido ao risco de acentuar ou estimular a formação de nódulos. Deve-se alertar os pacientes na não utilização de maquiagem nas primeiras quatro horas após o procedimento prevenindo infecções teciduais superficiais. Após o tratamento é aconselhável evitar exercícios por 24 horas reduzindo o risco de hematomas e inchaço.

O preenchimento com ácido hialurônico e uso de laser fracionado de CO₂ em um curto intervalo de tempo foi descrito por Sabatovich (2016). Neste relato a primeira sessão do laser de CO₂ foi realizada cinco dias após o preenchimento com ácido hialurônico devido a ansiedade apresentada pela paciente. No período imediato pós sessão de laser foram observados edema, eritema e crostas enegrecidas com exsudato, correspondendo à extrusão do ácido hialurônico desidratado. Duas semanas após apresentou recidiva da acne com lesões papulosas e eritematosas nas regiões malares. O laser atua produzindo calor e gerando coagulação até 85°C, carbonização acima de 85°C e vaporização aos 100°C. É provável que essa transferência de calor seja a responsável pela desidratação do ácido hialurônico. Regeneração completa do tegumento após três meses foi observada, indicando que as crostas não corresponderam a tecido cutâneo necrótico, mas sim ao ácido hialurônico degenerado pelo calor. Assim as cicatrizes esperadas em casos de ablação térmica cutânea excessiva não ocorreram nessa paciente, confirmando a hipótese de que as crostas escuras corresponderam à ação do calor na

epiderme, derme superficial e no próprio ácido hialurônico previamente injetado na pele.⁽¹⁸⁾

Selecionar pacientes apropriados, ou não tratar pacientes inadequados, é o primeiro e crucial passo para evitar complicações com preenchedores dérmicos.¹⁶

As agulhas ou cânulas devem ser estéreis e trocadas com frequência durante o procedimento, o excesso de preenchimento da extremidade da agulha deve ser removido apenas com gaze estéril.¹⁶

Aspiração prévia à injeção do produto para verificar se a cânula não está em uma artéria ou veia não garante a segurança vascular, mesmo assim, deve ser realizada.^{12,21} Evitar injeção de grandes volumes em planos menos distensíveis, prevenindo altas pressões no local.⁷

Em termos de técnica de injeção, o uso da agulha em leque, injeções rápidas e volumosas podem aumentar a incidência de EAs relacionados ao AH. O uso de agulhas de maior calibre pode minimizar o trauma e, portanto, reduzir a taxa de complicações.²²

Fazer o bloqueio anestésico promove vasoconstrição arterial reduzindo o risco de perfuração que ocorre mais frequentemente em artérias vasodilatadas. O gelo e a epinefrina podem mascarar os sinais e os sintomas de insuficiência arterial.^{7,12}

Os sintomas clínicos que devem levar o profissional a interromper imediatamente a injeção são: dor, branqueamento da pele ou alterações de cor (livedo, coloração azul ou cinza) na distribuição do vaso sanguíneo regional. Outra sugestão é observar o retorno do sangue após a compressão digital da área. O retorno à cor normal leva de um a dois segundos. Se o retorno do sangue capilar for mais lento, pode ser um indicio de insuficiência arterial.¹²

Na literatura está bem documentado que existe uma correlação direta entre a velocidade de aplicação do AH e suas complicações. O uso de agulhas com menor calibre também pode reduzir a velocidade do preenchimento, as cânulas são preferenciais por terem ponta romba, diminuindo o surgimento de

hematomas. Trabalhar no plano anatômico correto é imprescindível para a excelência dos resultados.²³

A colocação inadequada de preenchimentos, incluindo injeção muito superficial, pode causar pápulas esbranquiçadas, nódulos visíveis ou palpáveis ou protuberâncias azuladas sob a pele (efeito Tyndall). Profilaxia anti-herpética é recomendada apenas em pacientes submetidos a tratamento labial com história de herpes recorrente. A infecção ou contaminação pode ocorrer apesar da preparação limpeza da pele com álcool ou clorexidina. Patógenos comuns da pele, como *Staphylococcus aureus*, são os responsáveis por infecções. Os sintomas incluem nódulos dolorosos e flutuantes, com ou sem febre, ou erisipela. Partículas de preenchedor com superfícies irregulares são mais susceptíveis a evoluir para granulomas ativos pois são menos propensas a encapsulamento.⁸

O plano correto para a aplicação do produto é de suma importância para minimizar os eventos adversos (EAs), como a injeção superficial. Alguns sinais visuais ajudam o profissional a reconhecer o plano de injeção, já que nos planos superficiais, a cor cinzenta da agulha pode ser observada, enquanto a pele empalidece. Na derme profunda a cor cinzenta da agulha não é vista, mas o formato da agulha é reconhecível. O plano supraperiosteal é alcançado com inserção da agulha perpendicularmente à pele até que o periósteo possa ser sentido em sua ponta.¹²

A prevenção das complicações depende também da avaliação detalhada da imperfeição a ser corrigida, do conhecimento dos produtos disponíveis no mercado e do domínio técnico para execução do procedimento. Evitar preenchimentos com materiais de origem e natureza diferentes e grandes volumes na mesma sessão, nos quadros de acne ativa ou quaisquer outras infecções. Evitar região palpebral ou calha lacrimal, quando os linfonodos da região estiverem comprometidos. Importante lembrar que os lábios tem muita proximidade com a cavidade oral, levando a um grande potencial para formação de biofilme, sendo necessário uso de antisséptico oral. O álcool é comumente usado para a limpeza, mas a clorexidina tem efeito antibacteriano residual. Importante lembrar de “esticar” a pele com os dedos durante a limpeza para poder higienizar sulcos e rugas profundas.²⁴

4.4 ÁREAS DE RISCO PARA PREENCHIMENTO

Ao nível da quarta vértebra cervical, a artéria carótida comum divide-se em carótida externa e interna. A artéria carótida externa possui 2 ramos principais: a artéria facial, que supre os músculos faciais da mímica e a artéria temporal que supre os músculos frontais, região orbital lateral, tecido mole abaixo do arco zigomático e área parietal. A carótida interna possui 3 ramos principais: artéria supratroclear, artéria dorsal nasal e artéria supraorbital. Esses ramos são conectados à carótida externa por anastomoses, como artéria dorsal nasal, artéria angular, artéria lacrimal, artéria palpebral medial, artéria infraorbital e ramos supraorbital e frontal da artéria zigomática. Embora as artérias da face tenham um curso consistente, variações anatômicas podem causar intercorrências com o uso de preenchedor.^{21, 23}

Um estudo em cadáver mostrou que a artéria angular pode estar próxima à área infraorbital em 13% dos casos, próxima ao sulco nasolabial e pode variar 4,5 mm. Em 10% das amostras, pode bifurcar ou cruzar o sulco nasolabial.²¹

A anatomia vascular orbital é altamente complexa, e variada, sendo a principal fonte de suprimento sanguíneo da artéria oftálmica. Seus ramos são divididos em dois grupos, o orbital; que consiste na artéria lacrimal, artéria supraorbital, artéria supratroclear, artéria etmoidal anterior e posterior e artéria nasal, e o grupo ocular; que distribui sangue para os músculos e globo ocular e composta pela artéria ciliar longa, artéria ciliar curta, artéria ciliar anterior e artéria retiniana central. A retina é normalmente suprida pela artéria retiniana central e artérias ciliares posteriores curtas. Em 20% da população, existe um ramo denominado artéria cilioretiniana que supre a retina entre a mácula e o nervo óptico. Se esta artéria estiver presente, a visão central será preservada mesmo em caso de oclusão da artéria central da retina. Em alguns casos, a artéria oftálmica não se origina da artéria carótida interna, mas da menígea média, ramo da carótida externa.²⁵

A artéria supra troclear é constante na maioria dos casos, variando sua posição em no máximo 5mm. Inicia profunda na parte superomedial da órbita e

se torna subcutânea 15 a 25mm do rebordo supraorbital à medida que se desloca superiormente. A artéria supraorbital aparece na borda supraorbital, na vertical da pupila, tornando-se subcutânea 15 a 20mm acima do rebordo orbital, seguindo em direção à frente.⁵

Através desse conhecimento anatômico e suas variantes, pesquisadores puderam explicar o acidente vascular cerebral após a perda visual iatrogênica. Se a pressão de injeção for forte o suficiente, os materiais embólicos serão impulsionados para a artéria cerebral média.²⁶

Na região da têmpora, ocorreram incidentes envolvendo o ramo anterior da artéria temporal superficial, fluindo de volta para a porção média cerebral, afetando a audição e causando acidente vascular cerebral embólico.²⁵

A classificação da face por zonas de risco, contempla principalmente a inervação facial e os vasos sanguíneos. Entretanto, quando se refere à procedimentos de preenchimento facial, o maior temor é a injeção de material preenchedor intravascular, ocasionando um bloqueio do aporte sanguíneo, ou até mesmo fora deste, devido a compressão, fazendo com que o suprimento sanguíneo da região seja alterado.²⁷

Segundo Braz et al. (2016), as zonas de maior risco são: áreas irrigadas por ramos da artéria carótida interna, locais onde ocorre anastomose do sistema carotídeo externo com interno e locais em que as artérias emergem dos forames cranianos.²⁷

Esses vasos importantes, que se concentram numa região centralizada ao longo da face, fazem uma conexão importante entre a irrigação intra e extra craniana, pois existem anastomoses entre esses vasos na região nasoglabelar. De acordo com Braz *et al.* (2016), a oclusão arterial pode levar à ulceração, necrose tecidual e amaurose, no caso de embolização do produto e fluxo retrógrado para a artéria retiniana. A oclusão arterial/venosa pode resultar tanto de injeção intravascular, como também de compressão externa do vaso pelo preenchedor e/ou edema.²⁷

Na fossa temporal o plano deve ser periosteal para evitar a artéria temporal superficial. Na região frontal o plano é profundo para evitar os vasos

superficiais. Na glabella, a região de mais alto risco o preenchimento deve ser cuidadoso e superficial para evitar oclusão vascular e necrose das artérias supraorbital e supratroclear.^{23, 28}

Outras zonas de perigo significativas incluem a artéria angular, próxima ao sulco nasolabial que devido a técnicas intempestivas pode, por compressão ou embolização levar a uma necrose. Um outro risco potencial significativo é a artéria nasal dorsal, podendo levar a necrose devido à pequena circulação para suprir a isquemia.^{23, 29}

Com o intuito de evitar complicações, é fundamental uma especial atenção com a anatomia vascular da órbita, com o uso preferencial de cânulas. A anestesia com epinefrina promove a contração da artéria, reduzindo o risco da aplicação. A aspiração prévia pode identificar a introdução intravascular da agulha e a injeção retrograda lenta é a preferencial com colocação de 0,1ml por ponto, colocando o preenchedor sempre no SMAS e evitando sua manipulação vigorosa na modelagem.²⁶

A recomendação da prática clínica é o uso de uma quantidade máxima de 0,1 ml de preenchedor por vez em qualquer área da face e, em seguida, mover a ponta da agulha ligeiramente antes de injetar outro volume semelhante, de modo que se você estiver em uma artéria, não mais que 0,1 ml de preenchedor penetre no vaso, visto que o volume da artéria supratroclear é de aprox. 0,085 ml. O preenchimento deve ser injetado sob baixa pressão, uma vez que alta pressão e alta taxa de fluxo faz com que o preenchimento se desloque para áreas indesejáveis. Finalmente, é aconselhável evitar tecidos cicatrizados sendo áreas de maior risco, criando um caminho para o preenchedor passar para o sistema vascular. O preenchimento pode fluir retrógrado ao longo do caminho da agulha e, em seguida, entrar no lúmen do vaso, uma vez que este pode ser o caminho de menor resistência, caso isso ocorra a hialuronidase deve ser usada em doses mais elevadas.²⁵

4.5 USO DE ULTRASSOM PARA LOCALIZAÇÃO DO PREENCHEDOR

Esta tecnologia tem se tornado cada vez mais difundida no cuidado de pacientes que experimentam efeitos indesejáveis do preenchimento de ácido hialurônico pois pode ser usada para a visualização de alta resolução das camadas da pele, bem como a diferenciação dos tipos de preenchimento e suas relações com os tecidos adjacentes e vasos sanguíneos, e guiar a aplicação de hialuronidase na região.³⁰

Na ultrassonografia, o ácido hialurônico foi descrito como depósitos pseudocísticos anecóicos redondos ou de formato oval.²² Aplicação de hialuronidase guiada por ultrassom foi realizada em dois casos com nódulos palpáveis persistentes após a injeção de ácido hialurônico. A hialuronidase na pele apresenta uma ação imediata que dura entre 24 - 48 h, com meia-vida de 2 min sendo metabolizada no fígado e rins. A dosagem normalmente utilizada vai de 5UTR a 75UTR e alguns autores sugerem que seriam necessárias 5UTR de hialuronidase para quebrar uma injeção de 0,1 ml de ácido hialurônico. No primeiro caso, após 2 semanas foi constatado a redução do nódulo que estava localizado na derme em 67% e no segundo caso a redução do nódulo localizado em hipoderme foi de 94%.³¹

O ultrassom de pele mostra-se método eficaz para identificação do preenchedor e suas complicações. Um tipo particular de efeito adverso, caracterizado por edema tardio e persistente, de caráter intermitente, vem sendo observado. Em um estudo, selecionaram 108 exames de ultrassom encaminhados para avaliação de complicação após preenchedores. Dos 108 casos 33 era de um tipo particular de complicação, a ETIP. Em todos os casos foi relatada maior acentuação do edema ao acordar, com discreta melhora ao longo do dia. O caso mais precoce ocorreu 25 dias após a aplicação, enquanto o mais tardio ocorreu três anos após o preenchimento. Doze pacientes tiveram o início do ETIP concomitante a um quadro infeccioso ou história de vacinação. O tratamento desses pacientes consistiu em uma divisão: dois casos ATB sistêmico e hialuronidase; cinco casos ATB+ corticoide sistêmico e/ou intralesional; cinco casos ATB, hialuronidase e corticóide oral; dois casos apenas hialuronidase; dois casos apenas ATB oral e três casos apenas

corticoide oral. Uma paciente não recebeu tratamento, e o quadro regrediu espontaneamente. Concluiu-se que ETIP são reações adversas tardias ao AH deflagrado por gatilhos específicos e que persiste enquanto houver a presença do AH no tecido.³²

4.6 HIALURONIDASE

A atividade da hialuronidase foi descrita pela primeira vez em 1929. Uma enzima mucolítica⁵ aprovada pelo FDA como um agente de dispersão, geralmente para anestésicos locais, que modifica temporariamente a permeabilidade do tecido conjuntivo, por meio de hidrólise, e por esse motivo passou a ser utilizada para dissolução de HA, mesmo sendo considerado off-label.^{5,9,17}

Várias formulações de hialuronidase existem no mercado, incluindo anfadase (derivada de hialuronidase testicular bovina), vitrase (derivada de hialuronidase ovina) e hylenex (uma hialuronidase humana recombinante). Quando utilizada é recomendada a vitrase e anfadase, por ser de origem animal.¹⁰

A meia-vida sérica da hialuronidase é de ± 2 minutos, sendo inativada no fígado e rins, sua administração subcutânea tem ação imediata, com duração variável entre 24 e 48 horas. A reconstrução da barreira dérmica, após ter sido alterada pela injeção intradérmica de hialuronidase, é totalmente concluída após 48 horas. Os efeitos adversos da hialuronidase são raros e são representados principalmente por reações no local da aplicação. A realização de teste cutâneo preliminar é recomendada na bula que acompanha os medicamentos, e o uso de hialuronidase é contraindicado em testes positivos. Para o teste, 3 UTR de hialuronidase são injetadas na região intradérmica, tipicamente na face anterior do antebraço, e em cinco minutos observa-se uma pápula eritematosa com calor local, caracterizando um teste positivo. Contra indicada em pacientes alérgicos a picadas de abelha (pois a hialuronidase é um dos componentes de seu veneno) e na presença de

processo infeccioso no local a ser tratado (devido ao risco potencial de disseminação de infecção).¹⁰

A hialuronidase não deve ser associada a antibióticos sistêmicos. Quando a solução é mais velha e mantida sob refrigeração, é possível perceber que há mais resistência na injeção, “travando” a seringa, isso ocorre devido ao ligeiro aumento da viscosidade da solução, mas a eficácia permanece. Não há evidências de que a adição de lidocaína ou epinefrina seja benéfica. As interações medicamentosas mais comuns ocorrem com furosemida, benzodiazepínicos e fenitoína, que são incompatíveis com hialuronidase. Recomenda-se que as soluções sejam utilizadas em até 12 horas após o preparo, pois perdem rapidamente a viscosidade, reduzindo a atividade à temperatura ambiente. Não deve ser usada em áreas tratadas com toxina botulínica nas 48 horas anteriores, devido ao risco de difusão.¹²

De acordo com Almeida *et al.* (2017), a hialuronidase está sendo habitualmente utilizada quando há uso excessivo de preenchimento cutâneo e/ou quando a aplicação é realizada de forma incorreta na pele, resultando em nódulos, assimetrias ou efeito Tyndall.²²

A hialuronidase é considerada a espinha dorsal do tratamento de oclusões vasculares. A dosagem é variável, dependendo da área tratada e do volume de AH injetado, de 25UTR no canal lacrimal até 1500UTR no caso de oclusão vascular. Pode ser diluída em soro fisiológica ou anestésico local, porém o pH resultante pode alterar sua eficiência. Ela deve ser introduzida lenta e diretamente no local de injeção do AH. É importante massagear para a obtenção do efeito terapêutico.¹²

A dosagem a ser administrada irá depender do objetivo. Excesso de preenchedor, sobrecorreção, nódulos e granulomas usam-se de 5 a 20UTR inicialmente, injetados na região intradérmica do volume de ácido hialurônico. No caso de oclusão vascular usa-se de 30 a 50 unidades inicialmente, injetadas na região intradérmica ou subcutânea ao longo do curso da artéria. Seu efeito começa a ser notado dentro de 1 a 2 semanas em doses conservadoras, em altas doses acima de 150UTR é possível notar seu efeito em horas. Existe uma preocupação sobre o uso muito elevado de hialuronidase

que podem degradar o ácido hialurônico natural da pele resultando em depressão.¹¹

A hialuronidase tem sido sugerida como tratamento para todos os casos de comprometimento vascular, independente do preenchimento empregado, pois pode reduzir o edema e potencialmente diminuir a pressão de oclusão do vaso. As injeções de hialuronidase devem ser repetidas diariamente quando apropriado e continuadas por pelo menos 4 dias ou enquanto houver sinais de isquemia.¹⁶

A terapia de apoio conta com aumento da perfusão, diminuição do processo inflamatório e profilaxia de infecções associadas, podendo contar com vasodilatadores, corticosteroides, antimicrobianos e agentes antiagregantes.³⁴

Em um relato de suspeita de oclusão arterial, utilizou a hialuronidase em diferentes períodos. Tal análise permitiu observar que o tempo de degradação e a eficácia do procedimento relacionam-se com tempo de intervenção. O uso de hialuronidase em concentração correta e aplicação precoce no tratamento da oclusão representam o sucesso da degradação e o reestabelecimento do fluxo sanguíneo local. Tem sido utilizada também em procedimentos de preenchimentos cutâneos seguidos de isquemia, para diminuir o tempo de revascularização tecidual e auxiliar o processo de cicatrização. A hialuronidase mostrou impacto significativo no prognóstico e reestabelecimento do fluxo sanguíneo local, degradando apenas o ácido hialurônico injetável, não interferindo no existente em nosso organismo, visto que em um dos casos foi usada uma grande quantidade sem qualquer alteração na fisionomia prévia da paciente.³⁴

4.7 COMPLICAÇÕES QUANTO AO TEMPO DE OCORRÊNCIA

Os EAs mais frequentes se manifestam como dor leve, edema, vermelhidão, hematoma. Algumas técnicas, são usadas para minimizar a dor durante o procedimento como o uso de pomadas anestésicas, instrumentos vibratórios, bloqueio de nervos.³⁵

As complicações do preenchimento de HA podem ser divididas em complicações iniciais e tardias de acordo com o tempo de aparecimento dos sinais e sintomas.^{10,35} As complicações de início precoce geralmente aparecem de horas a dias após o procedimento, enquanto as complicações de início tardio se apresentam de semanas a anos após o preenchimento de AH.^{10,35}

Em 2017, especialistas se reuniram para discutir os efeitos adversos do uso de AH baseado em três momentos de início: imediato, precoce e tardio. Esta discussão objetivou compreender, classificar e tratar os EAs que evoluíram muito nos últimos anos. Em 2002 os EAs eram decorrentes de impurezas de fermentação bacteriana. Em 2005 descobriu-se que os EAs poderiam ter dois tipos de padrão histológico via processo inflamatório granulomatoso ou não. Em 2009 surgiu a classificação dos nódulos. Em 2010 papel dos biofilmes nas complicações.²²

Para Almeida, et al. 2017, a classificação relacionada ao tempo para o surgimento dos eventos adversos (EAs), é considerado a informação mais importante que o paciente pode fornecer ao profissional, definindo o aparecimento do EA em três intervalos: início imediato (em até 24 horas), início precoce (de 24 horas até 30 dias) e início tardio (depois de 30 dias).²²

Segundo Monteiro (2014) o momento do aparecimento da complicação em relação ao instante da injeção do produto é importante para o raciocínio clínico e para o tratamento dessas complicações, classificando em: recente (inferior a 14 dias), tardia (14 dias a 1 ano) e pós-tardia (maior que 1 ano). Muitas destas reações adversas não podem ser previstas, mas a detecção precoce e o início imediato da terapêutica apropriada ajudarão a minimizar o desconforto do paciente, a gravidade de efeitos colaterais e prevenir sequelas. Complicações imediatas raras, como necrose da pele e cegueira, exigem diagnóstico rápido e intervenção imediata.²⁴

De acordo com Parada (2016), as reações precoces vão de poucos a vários dias e podem ocorrer: reações locais, eritema, edema, efeito Tyndall, ativação do herpes, infecção, hipersensibilidade aguda, protuberâncias, complicações vasculares e necroses. Já as de início tardio vão de semanas a

anos e incluem: nódulos, nódulos inflamatórios, granuloma, infecção, biofilme e migração do preenchedor.¹²

4.8 COMPLICAÇÕES IMEDIATAS OU PRECOSES E SEU TRATAMENTO

Herpes simples pode ser relatado na anamnese do paciente e este deve receber terapia antiviral de Aciclovir 3 vezes ao dia durante 10 dias ou 500mg de Valaciclovir 2 vezes ao dia durante 7 dias, começando 2 dias antes do procedimento. Em casos de pacientes com lesões ativas da infecção o procedimento deve ser adiado.^{6,12}

Eritema, vermelhidão da pele, devido à vasodilatação dos capilares cutâneos.³⁶

Edema, acúmulo de líquido no tecido subcutâneo que ocorre quando os fluidos dentro dos vasos sanguíneos ou linfáticos extravasam para a pele. Geralmente são imediatos e observados na maioria dos casos, ocorrendo por inflamação local (resposta lesão tecidual) e pela propriedade hidrofílica do produto. Podem ainda ser agravados por múltiplas punturas, material espesso e técnica incorreta de aplicação. Deve-se colocar gelo durante intervalo de cinco a dez minutos e manter a cabeça elevada, com regressão em horas ou no máximo um ou dois dias. As equimoses e o edema podem ser minimizados pelo uso de anestésico com vasoconstritor, compressa fria, menor número de punturas na pele, interrupção do consumo de aspirina, AINES e suplementos contendo ginkgo biloba, vitamina E, Ômega-3, óleo de peixe por pelo menos 1 semana antes do procedimento.³⁶

Equimose/Hematoma ocorre por perfuração de pequenos vasos no local da aplicação ou por compressão e ruptura secundária desses. Deve-se fazer compressão imediata do local. Há maior risco de sangramento volumoso se houver ruptura de vasos profundos. Recomenda-se realizar a aplicação em local com boa iluminação para evitar a perfuração dos vasos além do uso de cânulas ao invés de agulhas. É importante saber que os preenchedores

associados à lidocaína promovem vasodilatação e podem aumentar o risco de sangramento local. Geralmente tendem a melhorar em intervalo de cinco a dez dias, não interferindo no resultado final. Nos casos de sangramento abundante pode ser necessária a cauterização do vaso.^{35,36}

A **infecção** pode ser de origem bacteriana ou viral. A de início precoce apresenta endurecimento, eritema, sensibilidade e prurido, e podem ser decorrentes da resposta transitória pós-procedimento. Posteriormente podem ocorrer nódulos flutuantes e sintomas sistêmicos (febre, calafrios). As infecções cutâneas são normalmente relacionadas com a flora residente, introduzida pela injeção. Deve ser realizada cultura microbiológica, com introdução de tratamento antibiótico adequado à cultura. Os abscessos devem ser drenados. Em infecções mais duradouras ou com má resposta aos antibióticos, deve ser considerada a presença de infecções atípicas (por exemplo por *Mycobacterium* spp.) e biofilmes. Nesses casos pode ser necessária adequação antibiótica. Acredita-se que a contaminação ocorra por má higienização da pele.^{8,12,13,37}

Hipersensibilidade é quando desencadeia resposta imune à aplicação de preenchedores de AH. As reações de hipersensibilidade podem variar de leve vermelhidão até a anafilaxia, onde cerca de 50% desses casos são transitórios e tem resolução em até três semanas. Recomenda-se o uso de anti-histamínicos, anti-inflamatórios não esteroides (Aines), esteroides intralesionais ou sistêmicos, minociclina e hidroxicloroquina. A hialuronidase pode ajudar a remover o núcleo da inflamação.¹² Caso note reação alérgica grave e possível anafilaxia o transporte imediato para um serviço de emergência é necessário.²²

Hipersensibilidade localizada pode causar inchaço, eritema e endurecimento local, com duração média de 15 dias, podendo ser usado corticoide sistêmico.¹⁰

A injeção superficial do material de preenchimento pode levar ao **efeito Tyndall**, com transparência da pele fina, verifica-se tom azulado na pele suprajacente. O resultado é inestético, sendo evidente mesmo sem palpação³⁸

Caso a **parestesia** seja por trauma da agulha, usar corticoides orais, e caso tenha suspeita de compressão do preenchedor, pode se considerar o uso de hialuronidase.²²

4.8.1 COMPLICAÇÃO GRAVE DE ORIGEM VASCULAR

A **oclusão vascular** é resultante da injeção intravascular direta ou quando uma quantidade suficiente for injetada perto de um vaso causando um bloqueio por compressão. Pode resultar em necrose da pele por ser localizada, ou cegueira e eventos isquêmicos cerebrais se afetar a artéria retiniana.¹⁰

Os dois principais sintomas diagnósticos de oclusão vascular são dor e mudanças na cor da pele. Os sinais de isquemia dos tecidos moles incluem o branqueamento transitório (duração de segundos), seguido por livedo ou hiperemia reativa (minutos), descoloração preta-azulada (dez minutos a horas), formação de bolhas (horas a dias) e ulceração cutânea (dias a semanas), seguido de necrose tecidual.¹² Nem todos esses sinais podem estar presentes. O branqueamento pode ser transitório, despercebido e a dor pode não ocorrer já que os anestésicos estão presentes concomitantemente. Manchas na área de maior preenchimento que a área injetada são indícios de que está ocorrendo isquemia vascular. Caso ocorra formação de bolhas, e s t a s podem ser confundidas com infecção herpética. A mancha pode então se transformar em uma descoloração azulada, que pode parecer um hematoma exacerbado.²⁸ A mudança na cor da pele pode ser imediata ou até 3 a 4h posteriormente.^{12,16,28}

A **amaurose** é a complicação mais temida pela perda visual total ou parcial devido a alta pressão de injeção de preenchedor nas artérias nasais, supratroclear, supraorbital, angular e dorsal, resultando em um fluxo retrógrado dos êmbolos de preenchimento para a artéria oftálmica. Uma vez que o profissional interrompe a pressão no êmbolo, a pressão arterial empurrará o preenchedor para a circulação da retina, resultando na perda da visão, e caso o profissional aplicar uma força maior por um longo tempo, o êmbolo de

preenchimento pode alcançar a artéria carótida interna e então ser impelido para a circulação intracraniana resultando em eventos isquêmicos cerebrais.¹⁰

Há relatos de isquemia cerebral devido à difusão do material injetado para o território da carótida interna.³⁹

O tratamento recomenda deitar o paciente em posição supina, administrar gotas de timolol apenas no olho afetado, fazer o paciente respirar em um saco de papel, administrar 300 mg de aspirina para evitar a coagulação do sangue, massagear a região ocular e preparar a transferência do paciente para um ambiente hospitalar. A hialuronidase é usada na área tratada e, se a visão não for restaurada, injeção intravenosa é realizada por profissionais competentes neste procedimento em uma unidade oftalmológica especializada, essas técnicas são utilizadas com base na evidência de que a hialuronidase se difunde prontamente no lúmen vascular.⁴⁰

A literatura, descreve sucesso limitado para melhorar a perfusão retiniana e inclui consulta oftalmológica imediata, massagem ocular, colírio contendo timolol, terapia hiperbárica / oxigênio, diuréticos, corticosteroides sistêmicos e tópicos, anticoagulantes e descompressão do globo ocular.⁴¹

Necrose é uma complicação rara, ocasionada por compressão local ou injeção intra-arterial acidental com embolização vascular. O paciente relata dor imediata após aplicação, e algumas horas depois a pele torna-se pálida (isquêmica), posteriormente evolui em coloração cinza-azulada (livedo reticularis). Em dois ou três dias há ulceração e necrose local. Essas características podem ser mal interpretadas como hematoma induzido por injeção, mas a gravidade e a persistência da dor devem alertar o profissional para possibilidade de oclusão vascular. Não existe consenso quanto ao tratamento ideal nesses casos, mas é importante ter cuidados locais de higiene, realizar compressas mornas, massagem local para dissolver o êmbolo e pasta de nitroglicerina a 2%. Também é descrita a injeção de hialuronidase o mais precoce possível, nas primeiras 24 horas do procedimento, com redução dos danos causados pela necrose.^{12, 35}

Signorini et al. (2016) recomenda a injeção de um mínimo de 200 a 300 unidades de hialuronidase (espalhada por toda a área de necrose), repetindo diariamente por no mínimo 2 dias até que sinais de melhora aconteçam. Doses de até 1500 UTR também são sugeridas se necessário, pois doses inadequadas podem levar a necrose do tecido. O paciente deve ser reavaliado a cada 24 horas e se ocorrer infecção, a antibioticoterapia deve ser iniciada imediatamente, sendo o uso de nitroglicerina tópica (1%) também recomendado em casos de obstrução. ⁽⁴¹⁾

4.9 COMPLICAÇÕES PRECOSES OU TARDIAS E SEU TRATAMENTO

Celulite e abscesso podem ocorrer devido à inoculação inadvertida de bactérias na pele ou à entrada de patógenos após a interrupção temporária da função da barreira da pele. Nódulos inflamatórios se apresentam com eritema, edema e sensibilidade que aparecem dentro de 3 a 14 dias e devem ser tratados como uma infecção, se o paciente apresentar ponto de flutuação será necessário realizar incisão e drenagem ou aspiração do local. Iniciar antibioticoterapia e em casos de infecções graves, paciente imunossuprimido ou infecções em zonas de perigo a hospitalização será necessária. ^{10,42}

Nódulos geralmente são observados a curto e médio prazo (24h a 30 dias), manifestam-se como pápulas esbranquiçadas ou nódulos. Podem ser inflamatórios com ou sem infecção. Ocorrem na maioria das vezes por má técnica de aplicação ou injeção muito superficial do AH. Pelo efeito Tyndall, as pápulas podem adquirir coloração levemente azulada. O tratamento pode ser feito com massagem local, e em casos extremos o corticoide oral está indicado, podendo ser necessário drenagem e uso de hialuronidase. Nos casos inflamatórios com infecção o uso de cefalosporina de 7 a 10 dias está indicado. ²² Nos casos graves pode ser realizada remoção cirúrgica do material, porém a maioria dos casos tem resolução espontânea. ¹⁵

Para a correção dos nódulos e granulomas, a aplicação local da hialuronidase é o tratamento de escolha; sua utilização leva a resultados mais rápidos e superiores aos obtidos com uso de corticoides orais ou injetáveis.³⁸

Protuberâncias ou migração de material de preenchimento são causadas por excesso de AH, podem ocorrer precoce ou tardiamente. As opções de tratamento compreendem a incisão e drenagem ou a remoção por injeção de hialuronidase.¹⁵

Para **sobrecorreção** de AH, deve ser feita massagem local e avaliar o paciente em intervalos de 7 a 15 dias, e se for necessário o uso de hialuronidase.²²

Assimetria resulta de um volume aplicado de maneira desequilibrada ou produto aplicado em pouca/muita quantidade. Essa complicação pode ocorrer em pacientes que sofrem edema rapidamente durante o tratamento com preenchimento, porém tem maior frequência em relatos da falta de habilidade e experiência do profissional. Poderá ser necessário um preenchimento adicional para correção, e é preciso discutir essa possibilidade com o paciente antes do procedimento.²³

4.10 COMPLICAÇÕES TARDIAS E SEU TRATAMENTO

Granulomas ocorrem entre seis e vinte e quatro meses após aplicação dos preenchedores. Surgem como nódulos palpáveis não dolorosos no trajeto de aplicação. Acredita-se que essas reações ocorram pela presença de impurezas no processo de fermentação bacteriana na produção do ácido hialurônico e não decorrentes de hipersensibilidade ao próprio produto. O tratamento ainda não é padrão, encontra-se a indicação de aplicação de hialuronidase com concentrações que variam de 50U/mL a 150U/mL ou infiltração intralesional de corticoide (triancinolona injetável na concentração de 5mg/mL), em casos extremos até a remoção cirúrgica.^{10,23,35, 37}

Biofilme é uma coleção de bactérias cercadas por uma matriz protetora e adesiva, elas desenvolvem mutações no DNA e resistem ao tratamento antibiótico. Os biofilmes usam o AH injetado como uma superfície na qual

aderem e excretam sua própria matriz. Essas colônias bacterianas se tornam ativas quando as condições são favoráveis, por exemplo, após trauma e manipulação e podem causar uma variedade de apresentações clínicas, incluindo celulite, abscessos, nódulos ou inflamação granulomatosa. A manifestação do biofilme pode ser em meses ou mesmo anos após injeções do preenchimento, tendo como tratamento antibioticoterapia sistêmica e aplicação de hialuronidase.¹⁰ Cronicidade e recorrência da infecção são características típicas do biofilme.¹²

ETIP é caracterizado por reações adversas tardias ao AH deflagrado por gatilhos específicos e que persiste enquanto houver a presença do AH no tecido. Tem início tardio, pode surgir de semanas a anos após a aplicação do AH e apresentam períodos curtos ou longos de remissão, sem evidências de nódulos palpáveis definidos.^{19,22,32,43} Foi encontrada uma forte associação entre os tipos de produtos injetados, o volume e o tempo de resolução total da intercorrência.⁴⁴

Cicatriz hipertrófica nos locais de punctura da pele é rara, mas a formação de cicatrizes pode ocorrer com qualquer injeção, particularmente se o tratamento for complicado por infecção. Por este motivo é preciso uma anamnese precisa, como histórico de cicatrizes hipertróficas e queloides. Essa adversidade é decorrente da deposição excessiva de colágeno no local da punctura, volumizando assim a cicatriz local. O tratamento é com corticoide oclusivo.^{23,35}

5. DISCUSSÃO

Complicações após preenchimentos dérmicos podem levar a consequências graves, como necrose da pele e envolvimento de estruturas oculares, nervosas e musculares. Sendo assim os efeitos colaterais se dividem em efeitos precoces, os quais surgem logo após o procedimento, e perduram por até quinze dias após. Já os efeitos tardios podem ocorrer entre o sexto e o vigésimo quarto mês. Os efeitos precoces mais relatados são: Eritema, Edema, Hematoma, Infecção, Efeito Tyndall, Reações alérgicas, Nódulos e Necrose. Os efeitos tardios apresentados são: Granulomas, Cicatriz Hipertrófica, Biofilmes e Migração do material.

Eritema e edema são causados por erro técnico de injeção, devido à aplicação de material na camada muito superficial. O eritema geralmente tende a desaparecer em poucas horas, entretanto, o edema, pode durar até uma semana. Essas reações adversas ocorrem em 80% dos procedimentos, pois remete uma resposta de injúria ao tecido local. O uso de anti-histamínicos e esteroides tópicos são indicados para diminuir o aspecto avermelhado local, já para o edema, é indicada a aplicação de gelo local.^{32,45}

Hematoma é acarretado pela injúria a vasos sanguíneos, perfuração, compressão ou ruptura, podendo durar entre cinco a dez dias. A recomendação de iluminar bem a região da aplicação para minimizar as chances de perfurar vasos e atentar-se ao uso de preenchedor associado à lidocaína que aumentam a vasodilatação e por consequência, o sangramento, são pontos fundamentais para evitar a formação desta adversidade.^{35,46}

Infecção, pode ocorrer devido à contaminação do produto ou em relação à manobra de assepsia executada incorretamente. Dessa maneira, é recomendada a antissepsia da pele, uso de materiais estéreis ou descartáveis e luvas, pois todos os procedimentos invasivos apresentam risco de infecção. A infecção no estágio inicial se caracteriza pela presença de sensibilidade local, prurido e eritema. Após um período, nódulos flutuantes tendem a se

formar e os sinais sistêmicos se manifestam, e caso o tratamento da complicação não seja executado, pode evoluir para um abscesso.^{35,42,46}

O Efeito Tyndall é decorrente de erro na técnica, no qual o preenchedor é aplicado em planos muito superficiais. Essa adversidade é observada clinicamente através de uma cor azulada devido ao depósito de hemossiderina após uma lesão vascular. Os estudos indicam massagem, drenagem ou uso de hialuronidase como possibilidades de tratamento.⁴⁵

As reações alérgicas podem surgir entre três a sete dias e perdurar de um a seis meses. Dentro das reações alérgicas causadas, existe dificuldade no entendimento em relação às reações de hipersensibilidade, uma vez que o ácido hialurônico é um componente natural do corpo humano. Algumas pessoas desenvolvem esta reação adversa devido aos resíduos proteicos da bactéria ou pelas impurezas residuais da reticulação do produto.^{46,47} Por isso é importante a escolha de um ácido hialurônico de boa procedência, e caso esse EA ocorra uso de corticóides tópicos ou sistêmicos, caso os sintomas persistam a hialuronidase para remoção do implante dérmico faz-se necessário.

Nódulos são caracterizados por pápulas esbranquiçadas ou normocrômicas, decorrentes do erro na técnica de injeção do preenchedor. A massagem no local pode ser o recurso eficaz, e em casos graves, o uso de corticóides é indicado.³⁵

A necrose cutânea é uma complicação séria. Existem várias zonas faciais que são perigosas para injeção de AH e uma compreensão da anatomia vascular é necessária para evitar o confronto arterial. Pelo fato de a anatomia sofrer diversas variações, complicações vasculares podem ocorrer a qualquer momento. Quando houver sinais e sintomas indicando oclusão vascular após a injeção de AH, a hialuronidase deve ser injetada o mais rápido possível próximo aos vasos obstruídos, mas não existe um consenso na literatura quanto a dose ideal.

Embora existam protocolos para o tratamento de complicações vasculares com o uso de ácido hialurônico, as evidências são muito escassas quanto ao tratamento ideal.³⁵ O primeiro passo é identificar os sinais e sintomas que devem levar o profissional a interromper imediatamente a

injeção, que são: dor, branqueamento da pele ou alterações de cor. É sugerido realizar a compressão digital da área para avaliar o retorno sanguíneo, que se maior que um a dois segundos, sugere insuficiência arterial.¹²

Talvez a complicação mais devastadora da perda visual permaneça em grande parte irreversível. Contrário ao relato de 2017 onde uma mulher com perda de visão associada a injeção de preenchedor levou 20 min para ser atendida. A paciente relatou perda total de visão, dor no ouvido e cabeça, seguido de tontura e fraqueza. Agulha de 32G e 150UTR de hialuronidase foram injetadas no forame infraorbital seguido de mais 150UTR na área da artéria infraorbital sem sinais de resolução; seguido de injeção retrobulbar que teve início na borda orbital inferior lateral e penetrou ao longo da órbita seguindo seu vetor ligeiramente superior entre os músculos retos laterais e inferior onde 150UTR de hialuronidase foram depositadas após alguns segundos onde o paciente relatou melhora visual. Com esse sinal positivo uma terceira injeção retrobulbar foi realizada num total de 450UTR em 2 minutos.⁴⁰

Em um caso de necrose de ponta nasal onde paciente relatou dor intensa após 36h do preenchimento, utilizou-se 1600UTR em aplicação única associando aspirina 100mg/dia, cilostazol 100mg 12/12h, prednisona 40mg/dia, rivaroxabana 20mg/dia, ciprofloxacina 500mg12/12h e clindamicina 300mg 12/12h durante 15 dias além de câmara hiperbárica nos primeiros 3 dias e compressas mornas várias vezes ao dia por 7 dias e observou a completa resolução do caso em 3 semanas. Em outro caso o mesmo autor após injetar 0,1ml de AH em fossa piriforme observou área eritematosa que se estendeu imediatamente para região lateral esquerda da asa nasal até a região média do sulco nasogeniano. Após 12h as alterações continuaram e o mesmo suspeitou de oclusão arterial e optou por degradação do AH com 400UTR de hialuronidase e uso de sildenafil 100mg/dia, clexane 40mg/dia, prednisolona 40mg/dia, ciprofloxacina 500mg 12/12h e claritomicina 12/12h por 15 dias e observou após 2 dias melhora do quadro de coloração e após 4 dias a resolução do caso. Nesse relato de caso o autor citou 2 casos de alteração de fluxo sanguíneo em 2 tempos diferentes, onde a hialuronidase degradou o material preenchedor. A terapia de apoio contou com o aumento da perfusão, diminuição do processo inflamatório e profilaxia de infecções associadas.³⁴

A necrose é a complicação mais significativa após o preenchimento dérmico, sendo considerada uma emergência onde o melhor tratamento é o mais rápido, sendo consenso o uso de hialuronidase.^{5,35}

Oclusão vascular é caracterizada pelo relato da perda da visão, essa complicação é decorrente da obstrução na artéria oftálmica devido ao material injetado tipicamente na artéria supratrocLEAR, supraorbital ou dorso nasal. O tratamento deve ser feito imediato com a injeção retrobulbar de hialuronidase, aplicação tópica de pasta de nitroglicerina juntamente com o tratamento de ozonioterapia para indução da vasodilatação local. A ação urgente frente a esta complicação evita danos permanentes como amaurose.¹⁷

A reversibilidade do ácido hialurônico é uma das propriedades que confere a este preenchedor, alta popularidade nos tratamentos referentes à volumização tecidual, este mecanismo é promovido através da hialuronidase, uma enzima mucolítica que atua na degradação do ácido hialurônico processado ou endógeno, agindo na despolarização do AH presente em volta da célula no tecido conjuntivo, dessa maneira, a viscosidade deste tecido é minimizada, possibilitando que a camada fique mais permeável à difusão de líquidos. A princípio esta enzima foi obtida através de microorganismos, posteriormente as pesquisas isolaram do testículo bovino, e na atualidade, a hialuronidase é proveniente de uma tecnologia recombinante humana.¹⁰

A hialuronidase é capaz de hidrolisar o ácido hialurônico, aumentando a permeabilidade da pele e do tecido conjuntivo, mesmo sem consenso na literatura quanto à dose utilizada e à técnica de aplicação, porém sabe-se que é importante evitar subdose, sendo aconselhado 450 UTR e 1500UTR em toda área afetada.⁵ Esse procedimento deve ser seguido de compressas mornas, e massagem local, para tentar aumentar o fluxo sanguíneo e dissolver o êmbolo.⁵

A variedade de formulações e concentrações desta enzima que são produzidas no mercado, geram controvérsias a respeito de possíveis efeitos adversos que podem ocorrer. Entretanto, são raras as incidências de complicações e geralmente os sintomas se caracterizam por apresentar

eritema, edema, prurido e dor, tratados com anti-histamínicos e corticoides.²²
⁴⁶Alguns autores sugerem que seja realizado teste de sensibilidade antes de aplicar a hialuronidase, injetando-se 3 UTR por via intradérmica, com observação do paciente durante pelo menos 20 minutos.^{12, 33}

Para que seja distribuído aos vasos por difusão, recomenda-se infiltração de 40UTR de hialuronidase em nível dérmico profundo a cada cm² e, em áreas nodulares 150UTR e repetido após algumas horas por até 3 dias consecutivos. A hialuronidase é inativada pelo sistema imunológico e por esse motivo deve ser reaplicada repetidas vezes em concentração adequada. Corticosteroides sistêmicos por 4 dias (prednisona 25mg ao dia) para reduzir edema e aumentar perfusão da microcirculação, ácido salicílico oral 100mg como antiplaquetário, profilaxia antibiótica (levofloxacina 500mg por dia por 4 dias)⁴⁸

De Lorenzi apresentou protocolo com altas doses de hialuronidase em casos de isquemia e evolução para necrose onde a quantidade é quantificada com base nas regiões da face afetada (ex: para a região glabellar 500UI de hialuronidase) e essa dose aumenta conforme a área. Não sendo necessário nenhum outro tratamento coadjuvante para solução do caso.²⁵

Com o objetivo de avaliar a dose efetiva e o intervalo de administração da hialuronidase, Lee em 2020 randomizou 15 retalhos auriculares de coelho induzidos à embolização arterial iatrogênica em 5 grupos. No grupo A 500UTR de hialuronidase de uma única vez. No grupo B 250 UTR 2 vezes ao dia. No grupo C 125UTR 4 vezes. No grupo D 100UTR 5 vezes e no grupo E 75UTR sete vezes ao dia, todos com intervalo de 15 min entre as aplicações. Os grupos B e C responderam melhor do que o grupo A, enquanto os grupos D e E não apresentaram melhora. Um melhor prognóstico pode ser obtido pela administração de doses repetidas, em vez de uma única alta dose de hialuronidase.⁴⁹

Existe uma preocupação sobre o uso elevado de hialuronidase que pode degradar o ácido hialurônico natural da pele resultando em depressão, entretanto estudos verificaram que a hialuronidase degrada apenas o ácido hialurônico injetável, não interferindo no que existe em nosso organismo,

visto que em casos onde foi usada uma grande quantidade não resultou em alteração na fisionomia do paciente.³⁴

A dosagem de hialuronidase necessária para uma intervenção depende do tamanho, da quantidade de reticulação e da concentração do AH. Uma dose de hialuronidase maior que 100 UTR para cada ponto de injeção e 500 UTR no total em uma única área comprometida, tem sido considerada uma alta dose.²⁵

A injeção perivascular pode ser necessária em doses mais altas para atravessar as paredes das artérias e degradar as partículas de preenchimento. A utilização de hialuronidase em uma única vez em cada ponto degrada a oclusão em alguma extensão; entretanto pode ser insuficiente para degradar efetivamente a obstrução arterial pois no momento da injeção, uma porção significativa pode ser absorvida pelo tecido circundante, e não se sabe o quanto dela é liberada para os vasos sanguíneos obstruídos. Além disso, a atividade enzimática da hialuronidase depende da temperatura (é duas vezes mais eficaz a 37°C do que a temperatura ambiente).⁴⁹

Maior concentração de AH e grau de reticulação, juntamente com uma natureza mais coesa do preenchimento, que cria uma densa rede tridimensional de AH, podem contribuir para maior resistência à degradação enzimática.⁴⁹

Os efeitos adversos da hialuronidase não são frequentes, mas a realização de testes cutâneos é sugerida pra descartar alergia, porém alguns autores descartam essa necessidade após uma boa anamnese, sendo contraindicada em pacientes alérgicos a picadas de abelha, pois a hialuronidase é um dos componentes do seu veneno. Também não deve ser aplicada em áreas de infecção para não correr risco de disseminação.⁴⁹

De modo geral, o uso da hialuronidase em complicações vasculares é o o tratamento de escolha, desde que seja planejado e executado de maneira correta, para não acarretar na hidrólise exacerbada do ácido hialurônico. O profissional deve ter profundo conhecimento anatômico, entender a reologia dos produtos e conhecer as técnicas adequadas de injeção, para assim, minimizar as chances de ocorrerem reações adversas.^{9,38,45} Com isso a experiência e conhecimento do profissional serão determinantes no tratamento

das complicações por AH, devendo ser obrigatório ter em mãos a hialuronidase antes de iniciar qualquer procedimento de preenchimento facial.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os procedimentos de Harmonização Orofacial emergentes na sociedade, novas formas de tratamentos estéticos em busca do rejuvenescimento facial surgiram. Compete ao cirurgião dentista, entender a reologia das diversas formulações de ácido hialurônico, ter conhecimento profundo da anatomia facial bem como domínio das técnicas de aplicação. Embora o melhor tratamento para um evento adverso seja a prevenção, é imperativo saber como tratá-los quando ocorrerem.

O Ultrassom permite a avaliação das complicações relacionadas aos procedimentos injetáveis, com identificação e diferenciação de suas causas.

A hialuronidase se utilizada corretamente em tempo hábil, pode tratar possíveis complicações vasculares que naturalmente evoluiriam para danos irreversíveis, sendo que um melhor prognóstico pode ser obtido pela administração de doses repetidas, em vez de uma única e alta dose de hialuronidase.

Desta maneira, o profissional se sentirá seguro para indicar o tratamento necessário e assim, reduzir as possibilidades de reações adversas e caso as mesmas venham a ocorrer saber tratar tais situações com segurança. O conhecimento sobre técnicas de reversão de necrose tecidual ainda é escasso, logo são necessários estudos futuros nessa área.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cavalcanti NA, Azevedo JF, Mathias P. Harmonização Orofacial: A Odontologia Além Do Sorriso. Revista Bahiana de Odontologia, 2017.
2. Coimbra DD, Uribe NC, Oliveira BS. “Quadralização facial” no processo do envelhecimento - Surg Cosmet Dermatol 2014; 6(1):65-71.
3. Papazian MF, Silva LM, Crepaldi AA, Crepaldi, MLS, Aguiar AP. Principais aspectos dos preenchedores faciais. Revista Faipe, 2018
4. Radlansk RJ, Wesker KA. A face: atlas ilustrado de anatomia - 2ª ed. – São Paulo: Quintessence Editora, 2016
5. Daher JC, Da Silva SV, Campos AC, Dias, RCS, Damasio AA, Costa RSC. Complicações vasculares dos preenchimentos faciais com ácido hialurônico: Confecção de protocolo de prevenção e tratamento. Rev. Bras. Cir. Plást. 2020;35(1):2-7
6. Rosa SC, de Macedo JLS. Reações Adversas a Substâncias de Preenchimento Subcutâneo. Rev. Soc. Bras. Cir. Plást. 2005; 20(4): 248-52.
7. Paixão MP. Conheço a anatomia labial? Implicações para o bom preenchimento. Surg Cosmet Dermatol 2015; 7(1):10-6.
8. Alijotas-Reig J, Figueras MTF, Puig L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers Semin Arthritis Rheum. 2013 Oct;43(2):241-58
9. Balassiano LKA, Bravo, BSF. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. Surg Cosmet Dermatol 2014;6(4):338-43.
10. Abduljabbar MH, Basendwh MA. Complications of hyaluronic acid fillers and their managements - Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery 2016; 20:100-6
11. Cruz ASLO. Harmonização orofacial com Ácido Hialurônico: Vantagens e limitações. Governador Mangabeira-BA. 2018

12. Parada MB, *et al.* Manejo de complicações de preenchedores dérmicos - Surg Cosmet Dermatol - 2016;8(4):342-51.
13. Castro MB, Alcântara GAA. Efeitos adversos no uso do ácido hialurônico injetável em preenchimentos faciais. Adverse effects on the use of hyaluronic acid injectable in facial fillings. Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 3, n. 2, p.2995- 3005 mar./apr. 2020
14. Brown M. Preventing, Identifying, and Managing Cosmetic Procedure Complications, Part 1: Soft-Tissue Augmentation and Botulinum Toxin Injections. WWW.CUTIS.COM Copyright Cutis 2016
15. Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, *et al.* Preventing the Complications Associated with the Use of Dermal Fillers in Facial Aesthetic Procedures: An Expert Group Consensus Report. Aesth Plast Surg 2017 Published online 14 abril 2017.
16. De Boulle K, Heydenrych I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment, 2015.
17. Woodward J, Khan T, Martin J. Facial Filler Complications. Facial PlasSurg Clin N Am 23 (2015) 447–458.
18. Sabatovich VIB, Melhoranse GB, Villarejo KMP. Lasers e preenchimentos: possíveis complicações. Surgical & Cosmetic Dermatology, vol. 9, núm. 2, 2017, pp. 177-179
19. Belezny K, Carruthers JDA, Carruthers A, Mummert ME, Humphrey S. Delayed-Onset Nodules Secondary to a Smooth Cohesive 20 mg/mL Hyaluronic Acid Filler: Cause and Management © 2015 by the American Society for Dermatologic Surgery, Inc. Published by Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved. ISSN: 1076-0512 Dermatol Surg 2015;41:929–939
20. Signorini M, Liew S, Sundaram H, De Boulle KL, Goodman GL, *et al.* Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers—Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations. Plastic and Reconstructive Surgery• June 2016. www.PRSJournal.com
21. Casabona G. Blood Aspiration Test for Cosmetic Fillers to Prevent Accidental Intravascular Injection in the Face. 2015 by the American

- Society for Dermatologic Surgery, Inc. Published by Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved. *Dermatol Surg* 2015;41:841–847
22. de Almeida AT, Banegas R, Boggio R, Bravo B, Braz A, Casabona G, Coimbra D, Espinosa S, Martinez C. Diagnosis and treatment of hyaluronic acid adverse events: Latin American expert panel consensus recommendations. *Surg Cosmet Dermatol* 2017; 9(3): 204-13.
 23. Ablon G. Understanding How to Prevent and Treat Adverse Events of Fillers and Neuromodulators. The Cosmetic Bootcamp July 2016. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016; 4: e1154. Publicado online em 14 de dezembro de 2016
 24. Monteiro EO. Complicações imediatas com preenchimento cutâneo. *Revista Brasileira de Medicina*, 2014; 71:n.esp.g3
 25. De Lorenzi C. New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events. *Aesthet Surg J*. 2017 Jul 1;37(7):814-825.
 26. Xin L, Du L, Lu Jj. A Novel Hypothesis of Visual Loss Secondary to Cosmetic Facial Filler Injection. *Annals of Plastic Surgery* Volume 75, Number 3, September 2015 258-260. www.annalsplasticsurgery.com
 27. Braz AV, Aquino BO. Preenchimento do sulco nasojugal e da depressão infraorbital lateral com microcânula 30G - *Surg Cosmet Dermatol*. 2012;4(2):178-81
 28. Hwang C. Periorbital injectables: understanding and avoiding complications - *J Cutan Aesthet Surg*. 2016; 9 (2): 7379.
 29. Magri YO, MAIO M. Remodelamento do terço médio da face com preenchedores - *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2016;31(4):573-577
 30. Lima VGF, Regattieri NAT, Pompeu MF, Costa IMC. External vascular compression by hyaluronic acid filler documented with high frequency ultrasound. *J Cosmet Dermatol*. 2019;1–3.
 31. Quezada-Gaon N, Wortsman X. Ultrasound-guided hyaluronidase injection in cosmetic complications. *JEADV 2015 Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia*.
 32. Cavallieri FA, Balassiano LKA, de Bastos JT, da Fontoura GHM, de Almeida AT. Edema tardio intermitente e persistente ETIP: reação

- adversa tardia ao preenchedor de ácido hialurônico. *Surg Cosmet Dermatol* 2017; 9(3): 218-22.
33. de Almeida ART, Araújo GAAS. Ácido hialurônico no rejuvenescimento do terço superior da face: revisão e atualização - Parte 1. *Surg Cosmet Dermatol* 2015;8(2):148-53.
34. Rocha R, Castilho L, Blaas D, Junior R, Tavares A, Wanczinski M. A importância do uso precoce de hialuronidase no tratamento de oclusão arterial por preenchimento de ácido hialurônico. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, Rio de Janeiro, V. 10, n. 1, p. 77-79, Mar. 2018.
35. Crocco EI, Alves RO, Alessi C. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável - *Surg Cosmet Dermatol* 2012;4(3):259-63
36. Requena L.; *et al* - Adverse reactions to injectable soft tissue fillers – *J. Am. Acad. Dermatol – Journal of the American Academy of Dermatology*-2011; 64 (1): 1- 34
37. Bailey SH, Cohen JL, Kenkel JM. Etiology, Prevention, and Treatment of Dermal Filler Complications. *Aesthetic Surgery Journal*, 2011 31(1), 110– 121.
38. Neri SRNG, Addor F, Parada MB, Schalka S. The use of hyaluronidase in complications caused by hyaluronic acid for volumization of the face: a case report. *Surg Cosmet Dermatol* 2013;5(4):3646.
39. McCann M. Intravenous Hyaluronidase for Visual Loss Secondary to Filler Injection: A Novel Therapeutic Approach *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(12):25-27.
40. Chesnut C. Restoration of Visual Loss with Retrobulbar Hyaluronidase Injection After Hyaluronic Acid Filler. *Dermatol Surg* 2017; 0:1-3.
41. Signorini M; Liew, S; Sundaram, H; Boulle, K; Goodman, G; Monheit, G; Wu, Y; Almeida, A; Swift, A; Braz, A. Global aesthetics consensus: Avoidance and management of complications from hyaluronic acid Fillers - Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations. *American Society of Plastic Surgeons*, p. 916- 971, Jan. 2016.

42. Veloso AR, Macone RJ, De Abreu GC, Campo JCO, De Carvalho Junior, JV, Mello AA. Celulite em face após preenchimento com ácido hialurônico. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2019;34(Supl. 2): 1-3
43. Munavalli GG, Guthridge R, Knutsen-Larson S, Brodsky A, Matthew E, Landau M. COVID.19/SARS.CoV.2 virus spike protein.related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment. *Archives of Dermatological Research* <https://doi.org/10.1007/s00403-021-02190-6>. Received: 13 January 2021
44. Artzi O, Loizides C, Verner I, Landau M. Resistant and Recurrent Late Reaction to Hyaluronic Acid–Based Gel. *Dermatol Surg* 2016;42:31–37
45. Santoni MTS. Uso de ácido hialurônico injetável na estética facial: uma revisão da literatura. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação em Estética da Saúde). Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ, Ijuí, 2018.
46. Gutmann IE, Dutra RT. Reações adversas associadas ao uso de preenchedores faciais com ácido hialurônico. *Rev. eletr. biociências, biotecnologia e saúde*, 2018; 11(20): 07-17.
47. Wang M, Li M, Zhang Y, Tian W, Wang H. Comparison of intraarterial and subcutaneous testicular hyaluronidase injection treatments and the vascular complications of hyaluronic acid filler. *Dermatol Surg, China*, v. 43, n. 2, p. 246-254, Fev. 2017.
48. Ciancio F, Tarico MS, Giudice G, Perrotta RE. Uso precoce de hialuronidase na prevenção de necrose cutânea após tratamento com preenchedores dérmicos: Relato de 2 casos. *F1000Research* 2019, 7 :1388 1-11 com última atualização em 10/04/2019.
49. Lee W, Oh W, Oh SM, Yang EJ. Comparative Effectiveness of Different Interventions of Perivascular Hyaluronidase. *Plast. Reconstr. Surg.* 145:957, 2020.