

**FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE**

Pós-graduação em Odontologia

RENATA REGINA BARROS LEITE RIBEIRO

**INTERCORRÊNCIAS COM ÁCIDO HIALURÔNICO: Uma revisão  
sistemizada**

Belém  
2022

RENATA REGINA BARROS LEITE RIBEIRO

**INTERCORRÊNCIAS COM ÁCIDO HIALURÔNICO: Uma revisão  
sistemizada**

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Profa. Michelle Vidal de Araújo Almeida



RENATA REGINA BARROS LEITE RIBEIRO

**INTERCORRÊNCIAS COM ÁCIDO HIALURÔNICO: Uma revisão sistematizada**

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Aprovada em 20/05/2022 pela banca constituída dos seguintes professores:

---

Prof. Michelle Vidal de Araújo Almeida

---

Profa. Lucila Reiva Maia de Carvalho

---

Profa. Adriana Fonseca Borges

Manaus, 31 de março de 2022

*À minha filha e à minha família, que sempre me apoiam. Sem vocês eu nada  
seria!*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ter me dado saúde e força para superar todas as dificuldades.

Agradeço também aos Professores que oportunizaram a janela pela qual hoje vislumbro um horizonte superior.

Agradeço a todos que direta ou indiretamente fazem parte da minha formação.

Meu muito obrigada!

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a evidência científica relativa às complicações com preenchedores faciais de ácido hialurônico para fins estéticos. **Materiais e Métodos:** Buscas eletrônicas foram realizadas em estudos primários da principal base de dados de publicações científicas: PUBMED com a seguinte chave de busca: (hyaluronic acid) AND (adverse drug event). **Resultados:** Um total de 196 artigos foram identificados, foram lidos os títulos e resumos e selecionados 44 artigos para leitura do texto completo, excluindo-se aqueles que não apresentaram os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Finalmente, 04 artigos foram selecionados para síntese qualitativa e extração de dados robustos. **Conclusão:** Para tratar as intercorrências em aplicações com AH com sucesso, é importante que sejam devidamente diagnosticadas como inflamatórias, não-inflamatórias ou infecciosas a fim de orientar efetivamente o tratamento e garantir o manejo adequado. A experiência do injetor minimizará a incidência de eventos adversos, e o principal, o capacitará a responder de forma adequada e rápida às intercorrências.

**Palavras-chave:** Ácido hialurônico; Intercorrência.

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the evidence regarding complications with hyaluronic acid facial fillers for aesthetic purposes. **Materials and Methods:** Electronic searches were performed in primary studies of the main database of scientific publications: PUBMED with the following search key: (hyaluronic acid) AND (adverse drug event). **Results:** A total of 196 articles were identified, titles and résumés were read, and 44 articles were selected for reading the full text, excluding those that do not include the inclusion and separate exclusion criteria. Finally, 04 articles were selected for qualitative synthesizers and robust data extraction. **Conclusion:** In order to successfully treat complications in HA applications, it is important that they are properly diagnosed as inflammatory, non-inflammatory or infectious in order to guide the treatment and ensure proper management. The experience of the injector minimized to an increase in adverse events, and the main thing, will enable it to respond quickly and adequately to complications.

**Keywords:** Hyaluronic acid; Adverse drug event.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Fluxograma do PRISMA.....	14
--------------------------------------	----



## **LISTA DE TABELAS**

TABELA 1 – Características dos estudos selecionados.....	16
--	----

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AH – Ácido Hialurônico

NASHA – Non-animal stabilized hyaluronic acid

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	11
2	PROPOSIÇÃO.....	12
3	METODOLOGIA .....	12
3.1	Estratégia de busca.....	12
3.2	Procedimentos da revisão .....	12
3.3	Critérios de seleção .....	13
3.4	Descrição dos estudos.....	13
3.5.	Qualidade metodológica e extração de dados robustos..	15
4	RESULTADOS E CONCLUSÕES.....	18
5	CONCLUSÃO .....	22
	REFERÊNCIAS .....	23

## 1. INTRODUÇÃO

Preenchedores para tratamento de envelhecimentos faciais, ao longo de anos na Europa foram utilizados basicamente de dois tipos: os permanentes e os biodegradáveis. Os permanentes, à base de acrilato em sua maioria, sempre trouxeram grandes efeitos adversos e o colágeno bovino foi, por muito tempo, considerado o “padrão ouro” dentre os preenchedores biodegradáveis, apesar de muitas reações relatadas e sua instabilidade, porém ainda assim volumizava de forma não permanente, sendo então considerado mais seguro o ponto em que o conhecimento técnico-científico se encontrava até aquele momento (Andre et al. 2004).

Até 1997, não houve literatura científica publicada sobre o Ácido Hialurônico (AH), porém sabe-se que a partir de 1996 este foi o produto preenchedor facial que começou a ser introduzido no mercado Europeu e que desde Dezembro de 2003, os EUA já haviam aprovado o produto. (Andre et al. 2004; Bardazzi et al. 2007).

Dentre os AH que mais dominaram o mercado desde então, desenvolveram-se AH a partir de espécies animais, como o AH da Biomatrix (NJ, EUA), o qual produz AH a partir de cristas de galo (Hylaform) e também desenvolveram-se AH estabilizados não-animais (NASHA) a exemplo da Q-Medical (Uppsala, Suécia) a qual fabrica AH por fermentação bacteriana a partir de cepas específicas de estreptococos (Restylane, Perlane) (Andre et al. 2004).

Sendo então, atualmente, preconizado o uso mais difundido de AH estabilizado não-animal, visto que é um polissacarídeo de glicosaminoglicano composto por resíduos alternados do monossacarídeo ácido d-glucurônico e N-acetil-d-lucosamina presente no corpo humano que não possui especificidade de espécie. Teoricamente não estimula reações alérgicas e os seus fabricantes sugerem não haver necessidade de testes cutâneos justamente pela segurança que eles representam para aplicações estéticas faciais (Andre et al. 2004).

Apesar da segurança do uso de AH, reações imediatas e tardias, mesmo que esporádicas, ainda são reportadas. Estima-se que as reações de hipersensibilidade imediata aos preenchedores à base de HA são inferiores a 0,15% e as tardias ocorram em aproximadamente 0,02% dos tratamentos

(Artzi et al. 2016; Graivier et al. 2018).

Como pode acontecer com qualquer procedimento odonto-médico, complicações menores ou maiores com AH para fins estéticos faciais podem ocorrer em um subconjunto de pacientes.

## **2. PROPOSIÇÃO**

O objetivo desse estudo foi avaliar a evidência científica relativa às complicações com preenchedores faciais de ácido hialurônico para fins estéticos.

## **3. METODOLOGIA**

### **3.2. Procedimentos da revisão**

A condição pesquisada foi a de estudos em humanos, em que os participantes (P) eram pacientes que sofreram efeitos adversos e/ou complicações durante ou após preenchimentos faciais com ácido hialurônico com finalidade estética, a exposição (E) era a aplicação de ácido hialurônico facial e a comparação (C) seria diferentes marcas e diferentes técnicas de aplicação de preenchedores de Ácido Hialurônico, enquanto o desfecho (O) buscado foi avaliação do controle e da severidade, incidência e prevalência de ocorrências e de intercorrências com o uso de preenchedores faciais de ácido hialurônico.

Uma revisora (R.R.B.L.) avaliou a validade das publicações. Os registros de todas as referências foram combinados no programa Mendeley.

### **3.3. Critérios de seleção**

Após definir um número de documentos adequados à estrutura “PECO”, os estudos foram triados por relevância dos títulos e resumos, e foram mantidos no banco de dados. Artigos abordando tópicos fora do escopo foram excluídos nesta fase e registrados em uma tabela os estudos excluídos e as razões para exclusão.

O texto completo de todos os estudos relacionados foram avaliados por qualidade metodológica. Verificar Tabela 1.

Todos os estudos de boa qualidade foram inclusos nesta revisão e nenhum satisfaz os critérios de homogeneidade para síntese quantitativa

(metanálise).

Os critérios de inclusão são: Estudos exploratórios, dos tipos observacionais (caso-controle, longitudinais e transversais) e experimentais (ensaios clínicos randomizados e não randomizados), incluindo-se comparações intraindivíduo (split-face) e de multi-indivíduo, sobre complicações com preenchedores faciais de ácido hialurônico para fins estéticos.

Os critérios de exclusão: experimentos *in vitro*, revisões de literatura, cartas ao editor, casos clínicos individuais, artigos que não estão em inglês, artigos não-relacionados a efeitos adversos de preenchedores faciais de ácido hialurônico.

#### **3.4. Descrição dos estudos**

Um total de **196** citações a respeito dessa temática foram identificados em PUBMED ( n = **196** ). A Figura 1 sumariza o processo de seleção do estudo.

Triaram-se por título e resumo **44** textos, dos quais **15** foram eleitos dentro dos critérios de elegibilidade para leitura integral, com exclusão de **11** artigos. Incluíram-se então, um total de **04** documentos aptos dentro dos critérios, a serem submetidos à síntese qualitativa.

## FLUXOGRAMA DO PRISMA

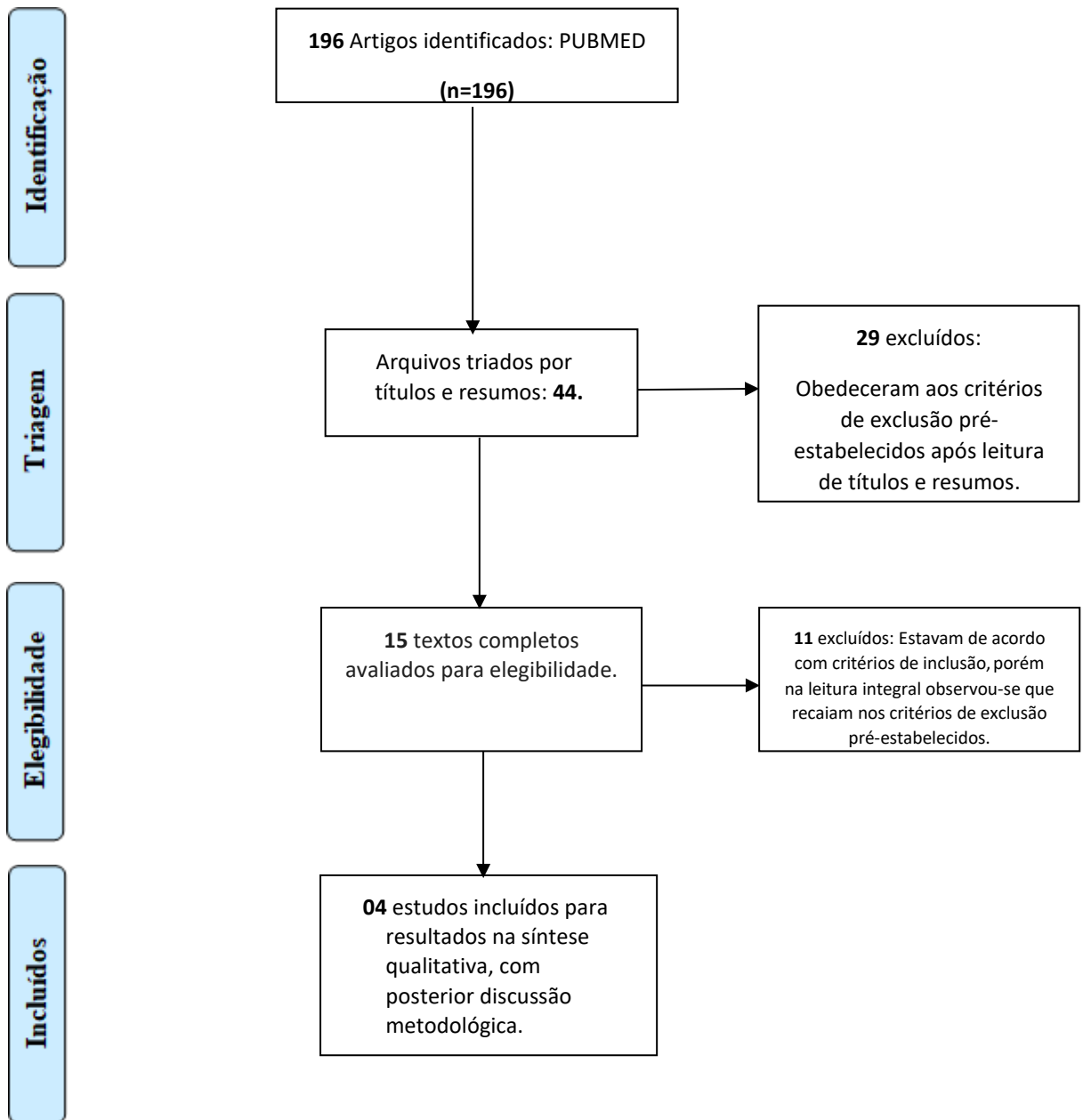


Figura 1. Fluxograma da literatura pesquisada de acordo com o padrão PRISMA

### **3.5. Qualidade metodológica e extração de dados robustos**

Primeiramente títulos e resumos foram analisados para aplicar os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, os estudos selecionados foram avaliados e julgados pela leitura completa. A avaliação da qualidade e extração de seus principais dados mais robustos para avaliar a pesquisa, a lista de verificação questões incluídas no desenho do estudo, amostra do estudo, grupo controle, qualidade das medições e resultados, integralidade e influências de distorção.

A avaliação da qualidade foi observada quando o artigo apresentou uma amostra de conveniência; quando os critérios de inclusão/ exclusão não foram definidos de forma adequada; quando os cálculos do tamanho da amostra ou uma amostra representativa da população não foram incluídos.

Risco de viés foi considerado um grande problema ao avaliar a qualidade de estudos que não têm um grupo de controle. Problemas na qualidade das medições e resultados, integralidade, e distorção influências quando aplicável foram considerados um problema menor. A tabela 1 sumariza as características principais dos estudos incluídos na síntese qualitativa.



<b>Artigos / Dados Robustos</b>	<b>André, 2004</b>	<b>Beleznay, 2015</b>	<b>Artzi, 2016</b>	<b>Berguiga, 2017</b>
<b>Cidade, País</b>	Paris, França	Vancouver, Canadá	Tel Aviv, Israel	Paris, França
<b>Tipo de Estudo</b>	Coorte Retrospectivo	Coorte Retrospectivo	Coorte Retrospectivo	Série de Casos
<b>Tempo de Pesquisa</b>	04 anos	05 anos	05 meses	10 meses
<b>Pacientes Injetados</b>	4,320	2,342	400	151
<b>Inter/Ocorrências</b>	34 (1%)	23 (1%)	17 (4.25%)	22%
<b>Média de idade</b>	Não relatado	54	49.6	48
<b>Preenchedor AH</b>	NASHA	Juvederm Voluma	Juvederm Volbella	AH Semi reticulado
<b>Área Injetada</b>	Lábios, Sulco Nasolabial, Rugas na bochecha, Glabella, Cicatrizes atróficas	Mento, Terço médio da face, Lábios, Sulco Nasolabial, Glabella, Calha Lacrimal	Calha lacrimal, Lábios	Calha Lacrimal
<b>Sinais e Sintomas</b>	Vermelhidão, Nódulos inflamatórios ou não inflamatórios, Abscesso	Inchaço, Nódulos firmes e Caroços	Descoloração púrpura acastanhada	Hematomas, Inchaço, Vermelhidão, Inflamação, Descolorações azuis
<b>Volume de AH (ml)</b>	Não relatado	média= 3 ml	média = 3,2ml	0.48ml por olho
<b>Tipo de Reação</b>	Imediata (16) Tardia (18)	Tardia	Tardia	Imediata
<b>Tempo para Reação</b>	Imediata ou Poucas semanas após aplicação	4 meses (média)	8.41 semanas (média)	Imediata
<b>Tempo de Resolução</b>	Imediata: 3 semanas Tardia: 2 semanas	6 semanas	3 a 4 semanas	3 semanas
<b>Tratamento</b>	Imediata: resolução espontânea, corticoide tópico. Tardia:	Prednisona 20-40mg/5 a 7 dias Hialuronidas e	Ciprofloxacina oral 500-750 mg 2x/dia 3 a 4 semanas	Nenhum paciente necessitou de dissolução

	resol. espontânea, corticoide tópico, corticoide infiltrado local	10unid/0.1ml Claritromicina/ 1 a 4 semanas  ILK intralesional 5 a 10mg	Antibióticos de amplo espectro  Hialuronidase (30 a 100 ui/nódulo)	com hialuronidase Não relatado
<b>Recidiva</b>	Sim (maioria dos casos)	Não relatado	Não relatado	Não relatado
<b>Produtos Prévios</b>	Não relatado	NÃO	SIM de mesma marca	Não relatado
<b>Comorbidades Prévias</b>	Não detectadas	9/23 (39%) Imunológico Sintomas Gripais e Procedimento dental	Hiperlipidemia Hipertireoidismo Hipertensão Fármacos de uso contínuo: sinvastatina levothyroxine ramipril	Não relatado

Tabela 1. Características principais dos estudos incluídos na síntese qualitativa.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 196 artigos foram identificados, foram lidos os títulos e resumos e selecionados 44 artigos para leitura do texto completo, excluindo-se aqueles que não apresentaram os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos.

As exclusões foram por desenho de estudo inapropriado (estudos observacionais não controlados e publicações de estudo de caso, estudos in vitro, revisão de literatura, cartas ao editor), falta de informações e pacientes com fatores de confusão, tipo de resultado investigado e características da amostra, bem como os com alto grau de heterogeneidade clínica. Assim, os estudos incluídos foram analisados qualitativamente. Finalmente, 04 artigos foram selecionados para síntese qualitativa e extração de dados robustos.

A análise metodológica dos artigos incluídos estão presentes na tabela 1. Foram classificados 03 (três) estudos como Coorte Longitudinal: André, 2004; Belezny et al. 2015 e Artzi et al. 2016; e 01 (um) estudo foi classificado como Série de Casos: Berguiga et al. 2017. Cujas população relacionada à pesquisa compreendia a média de idade de 50,5 anos.

Em relação à amostragem, André (2004) e Belezny et al. 2015 tiveram amostras numericamente significantes, talvez por contribuição do tempo de pesquisa que durou uma média total de 4,5 anos. Para os artigos de Artzi et al. 2016 e de Berguiga et al. 2017, uma amostra relativamente baixa contribuiu para que tenham sido considerados como tendo viés de seleção de amostra ou amostras por conveniência. Quanto à fonte da amostra, nenhum dos estudos descreveu a fonte de onde os pacientes foram recrutados e nem o método de amostragem, com ausência de cálculo amostral, sendo considerado um problema maior em todos os 04 (quatro) artigos filtrados de maior qualidade metodológica na atual literatura indexada.

Considerando os critérios de inclusão e exclusão utilizados para selecionar os participantes considerou-se que não houve problemas em nenhum dos estudos, nos quais tais critérios estavam bem estabelecidos. No que diz respeito aos grupos controle, foram determinados em todos os estudos como não aplicáveis (NA), visto que este tipo de estudo de Coorte não há necessidade de grupos comparáveis entre eles .

A tabela 1 descreve as características e dados dos estudos coletados dos artigos selecionados.

Foi possível detectar que os estudos de André (2004) e Belezny et al. 2015 corroboram com a literatura, em que há uma média abaixo de 1% de casos de ocorrências ou intercorrências dentre reações imediatas e/ou tardias com uso de AH para fins estéticos faciais. Essa porcentagem torna-se um pouco mais alta no estudo de Artzi et al. 2016 (4,25%) o que atribui-se à possível amostra de conveniência utilizada. Fato que se repete em Berguiga et al. 2017, porém com um volume maior de porcentagem de intercorrências (22%) em relação à mostra (n=151), que pode-se atribuir por se tratar de um estudo do tipo série de casos com a finalidade de reunir um conjunto de ocorrências para encontrar um possível padrão de erros e acertos, a qual não corrobora com a maioria dos estudos já revisados da literatura (Graivier et al. 2018).

Todos os quatro estudos definidos para esta revisão sistematizada utilizaram AH estabilizados não-animais (NASHA), reforçando o fato já confirmado na literatura de que o atual “padrão ouro” dos tipos de preenchedores faciais não permanentes biodegradáveis reúne um somatório de segurança e qualidade aprimorados, tais como maior volumização com menor quantidade de produto; maior duração mesmo sendo temporário; não há necessidade de um teste cutâneo de alergia; sua ação pode ser revertida com hialuronidase e também eles são degradados naturalmente pelo corpo ao longo do tempo (Graivier et al. 2018).

Os quatro artigos em questão não expuseram claramente o tipo de técnica de aplicação utilizada, considerando-se este então, dentre tantas qualidades dos estudos selecionados, um problema maior na metodologia destes, visto que seria uma informação importante para a reprodutibilidade da metodologia.

A principal área teste/injetada pelos pesquisadores foi calha lacrimal (Belezny et al. 2015; Artzi et al. 2016; e Berguiga et al. 2017), seguidas por áreas de lábios, sulcos nasolabiais e glabelas. As áreas menos testadas, mas que ainda assim aparecem em alguns dos estudos aqui delimitados, são rugas peribucais, cicatrizes atróficas e mento.

Os principais efeitos adversos citados dentre os quatro estudos em

questão, estão: vermelhidão, inchaço, inflamação, descolorações azuladas (reações imediatas); hematomas, nódulos inflamatórios ou não-inflamatórios, nódulos firmes/caroços, abscessos, descolorações púrpuras a acastanhadas (reações tardias).

De acordo com a literatura, os preenchimentos devem ser injetados na profundidade adequada, pois injeções superficiais podem resultar em vermelhidão, branqueamento ou grânulos. Além de que um conhecimento detalhado da anatomia é um pré-requisito para qualquer injetor, e é necessário conhecer as áreas que nunca devem ser abordadas com uma agulha ou cânula inequivocamente. Sabe-se que a técnica de injeção é extremamente importante para o sucesso dos procedimentos de preenchimento. As técnicas de injeção mais comuns incluem rosqueamento linear, punção em série, leque e aplicação cruzada (Hirsch et al. 2020).

Quanto ao volume de AH médio injetado nos pacientes dos estudos em questão, encontra-se o volume médio seguro de 2,5ml por sessão de cada paciente, o que corrobora com a atual literatura, que diz que volumes mais elevados, uso de agulha em forma de leque, injeção rápida e taxas de fluxo rápidas e foram associados a um aumento da incidência de eventos adversos (Wu et al. 2017).

Em relação ao tempo de reação/aparecimento do efeito adverso, geralmente a literatura diferencia as reações em imediatas ou tardias. Sendo que o tempo de aparecimento médio para reações imediatas nos estudos supracitados, foi de imediatamente/durante a injeção; e de aparecimento de reações tardias em média de 12 (doze) semanas. Com isto, torna-se importante ressaltar que dentre as reações imediatas, o profissional deve diferenciá-las quanto a serem inflamatórias ou não-inflamatórias e quanto às reações tardias, é válido diferenciá-las quanto a serem de origem infecciosa ou não-infecciosa. Tais definições guiam com mais assertividade o plano de tratamento/controle do efeito adverso (Hatcher e Goldman, 2014).

De maneira geral quanto ao plano de tratamento das reações adversas imediatas relatadas pelos autores em questão nesta revisão, foi preconizado a preservação, aguardo de resolução espontânea e/ou corticoide tópico local. Já para as reações tardias, preconizaram-se uso de hialuronidase, corticoide infiltrativo local e antibióticos de amplo espectro.

Os autores Belezny et al. 2015; Artzi et al. 2016; e Berguiga et al. 2017 não relataram se houve ou não recidiva após seus tratamentos para reações adversas, já André (2004) afirmou que a maioria dos seus casos de reações tardias, apresentaram recidiva mesmo após controle total da ocorrência.

Faz-se ainda importante relatar que os autores André (2004) e Berguiga et al. 2017 não relataram se os pacientes envolvidos em seus estudos já haviam utilizado algum material preenchedor prévio aos seus achados. Já Belezny et al. 2015 afirmaram que os pacientes do seu estudo não tinham utilizado material preenchedor prévio ao seu estudo. E Artzi et al. 2016 confirmaram que os pacientes por eles injetados já faziam uso de AH, porém de mesma marca por eles utilizadas.

Sobre o item Comorbidades prévias, André (2004) afirmou não ter detectado em nenhum de seus pacientes envolvidos na pesquisa; já Berguiga et al. 2017 não relatou em seu artigo esta informação. No entanto, Belezny et al. 2015 e Artzi et al. 2016 descreveram-nas tais como: Síndromes gripais e problemas imunológicos prévios, procedimentos dentais mais invasivos prévios ao dia do preenchimento, hiperlipidemia, hipertireoidismo e hipertensão; bem como o uso contínuo de fármacos como sinvastatina, levotiroxina e ramipril.

Faz-se importante enfatizar que é obrigação do injetor manter a hialuronidase disponível, bem como kit de primeiros socorros sempre ao alcance, juntamente com constante atualização de seus conhecimentos em harmonização orofacial, pois a intervenção imediata pode reverter possíveis danos maiores ou tardios.

## **5. CONCLUSÃO**

Para tratar as intercorrências em aplicações com AH com sucesso, é importante que sejam devidamente diagnosticadas como inflamatórias, não-inflamatórias ou infecciosas a fim de orientar efetivamente o tratamento e garantir o manejo adequado. A experiência do injetor minimizará a incidência de eventos adversos, e o principal, o capacitará a responder de forma adequada e rápida a eventos graves.

Os preenchedores faciais de AH são considerados por muitos como uma maneira eficiente de melhorar rapidamente a estética facial. Os profissionais devem considerar as características individuais de cada paciente e executar um plano de tratamento, selecionar o produto adequado, o procedimento apropriado e a técnica de injeção hábil para evitar a maioria dos eventos adversos.

Sendo assim, tanto a preparação por parte do profissional para lidar com eventos adversos quanto a capacidade de identificar com precisão a etiologia da complicação garantem o tratamento ideal, além de minimizar o aparecimento de ocorrências e intercorrências com AH em procedimentos estéticos faciais.

## REFERÊNCIAS

- ANDRÉ P. Evaluation of the safety of a non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA – Q-Medical, Sweden) in European Countries: a retrospective study from 1997 to 2001. *European Academy of Dermatology and Venereology*. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2004.00934.x. 18, 422–425. 2004.
- ARTZI O; LOIZIDES C; VERNER I; LANDAU M. Resistant and Recurrent Late Reaction to Hyaluronic Acid–Based Gel. *Dermatol Surg*. 42:31–37. ISSN: 1076-0512. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000562. 2016.
- BARDAZZI F; RUFFATO A, ANTONUCCI A; BALESTRI R; TABANELLI M. Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid gel: Another case. *Journal of Dermatological Treatment*. ISSN 0954-6634 print/ISSN 1471-1753. DOI: 10.1080/09546630601121052. 18: 59–62. 2007.
- BELEZNAY K; CARRUTHERS J D A; CARRUTHERS A; MUMMERT M E e HUMPHREY S. Delayed-Onset Nodules Secondary to a Smooth Cohesive 20 mg/mL Hyaluronic Acid Filler: Cause and Management. *Dermatol Surg*. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000418. 41:929–939. 2015.
- BERGUIGA M e GALATOIRE O. Tear trough rejuvenation: A safety evaluation of the treatment by a semi-cross-linked hyaluronic acid filler. *The International Journal on Orbital Disorders, Oculoplastic and Lacrimal Surgery*. ISSN: 0167-6830. 2017.
- GRAIVIER M; BASS L; LORENC Z P; FITZGERALD R; GOLDBERG DJ; LEMPERLE G. Differentiating Nonpermanent Injectable Fillers: Prevention and Treatment of Filler Complications. *Aesthetic Surgery Journal*. DOI: 10.1093/asj/sjy032. Vol 38(S1) S29–S40. 2018.
- HATCHER J L e GOLDMAN N D. Recognition and treatment of non-infectious hyaluronic acid reactions. *Journal of Dermatological Treatment*. ISSN: 0954-6634 print / 1471-1753. DOI: 10.3109/09546634.2012.703307. 25: 513–515. 2014.
- HIRSCH P; INFANGER M; KRAUS A. A case of upper lip necrosis after cosmetic injection of hyaluronic acid soft-tissue filler—Does capillary infarction play a role in the development of vascular compromise, and what are the implications? *J Cosmet Dermatol*. DOI: 10.1111/jocd.13391.1–5. 2020.



WU L; LIU X; JIAN X; WU X; XU N; DOU X; YU B. Delayed allergic hypersensitivity to hyaluronidase during the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions. *J Cosmet Dermatol*. DOI: 10.1111/jocd.12461. 1–5. 2017.