

**FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE**

Curso de especialização Lato Sensu

Marjorie Akemi Kikuti

**INTERCORRÊNCIAS MAIS FREQUENTES ASSOCIADAS À APLICAÇÃO  
DE ÁCIDO HIALURÔNICO EM PREENCHIMENTOS FACIAIS**

**REVISÃO DE LITERATURA**

São Paulo

2023

Marjorie Akemi Kikuti

**INTERCORRÊNCIAS MAIS FREQUENTES ASSOCIADAS À APLICAÇÃO  
DE ÁCIDO HIALURÔNICO EM PREENCHIMENTOS FACIAIS  
REVISÃO DE LITERATURA**

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 Dra. Marcia Maria Altavista Romão

Coorientadora: Profa Milena Lauriti

Área de concentração: Odontologia

São Paulo

2023



Marjorie Akemi Kikuti

**INTERCORRÊNCIAS MAIS FREQUENTES ASSOCIADAS À APLICAÇÃO  
DE ÁCIDO HIALURÔNICO EM PREENCHIMENTOS FACIAIS**

**REVISÃO DE LITERATURA**

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 Dra. Marcia Maria Altavista Romão

Coorientadora: Profa Milena Lauriti

Área de concentração: Odontologia

Aprovada em 03/02/2023 pela banca constituída dos seguintes professores:

---

Profa Dra. Marcia Maria Altavista Romão

---

Profa. Dra Profa Milena Lauriti

---

Profa. Dra Maria Lucia Zarvos Varellis

São Paulo

2023

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Emília e Nelson pelo amor e incentivo sem limites que, ao longo de toda a vida, dedicaram a mim como pessoa e aos meus estudos.

À professora e orientadora Márcia Romão e Professores assistentes por tanta sabedoria compartilhada. Destaque à Professora Milena Lauriti que me coorientou neste trabalho.

Muito obrigada, também, à Sandra e à Fernanda pelo auxílio, atenção e simpatia distribuída nas clínicas e aulas.

Aos meus colegas de turma que fizeram deste trajeto mais leve e divertido. Que este laço de amizade se fortaleça a cada dia.

Aos poucos e verdadeiros amigos que sempre estiveram ao meu lado acreditando no meu potencial.

Agradeço ao meu esposo pelo companheirismo durante a jornada de estudos e entendimento quando estive ausente.

A todos os acima mencionados, agradeço pelo carinho e cuidado durante minha gestação e pela compreensão e apoio após a chegada da minha amada filha Rafaella.

Vocês caminharam comigo e tornaram possível a concretização de mais esta etapa profissional.

**Sou eternamente grata.**

*“A verdadeira coragem é ir atrás de seu sonho mesmo quando todos dizem que ele é impossível.”*

(Cora Coralina).

## RESUMO

As intercorrências relacionadas à aplicação de ácido hialurônico (AH) podem ser de início imediato, precoces e tardias. Apesar da simplicidade de sua aplicação e segurança de sua utilização, algumas intercorrências podem ocorrer durante e pós procedimento. As intercorrências mais frequentes decorrentes da aplicação do AH são: edema, hematoma, eritema, edema tardio intermitente e persistente (ETIP), efeito Tyndall e nódulos, que se solucionam na maioria das vezes de forma rápida e espontânea. É de suma importância ter conhecimento da anatomia da face, do material de escolha e técnica adequada, para que ao se deparar com tais situações, o cirurgião dentista tenha capacidade de identificar e intervir no momento adequado evitando evolução para complicações. A hialuronidase está indicada para a maioria dos tratamentos das intercorrências com preenchedores à base de ácido hialurônico, porém não existe um consenso na dose a ser utilizada.

**Palavras-chave: Ácido hialurônico, Preenchedor facial, rejuvenescimento, intercorrências.**

## **ABSTRACT**

Intercurrences related to the application of hyaluronic acid (HA) can start immediately, early and late. Despite the simplicity of its application and the safety of its use, some interurrences may occur during and after the procedure. The most frequent interurrences resulting from the application of HA are: edema, hematoma, erythema, intermittent and persistent late edema (ETIP), Tyndall effect and nodules that resolve in most cases quickly and spontaneously. It is extremely important to have knowledge of the anatomy of the face, the material of choice and the appropriate technique, so that when faced with such situations, the dental surgeon is able to identify and intervene at the appropriate time, avoiding progression to more serious complications. Hyaluronidase is indicated for most treatments of interurrences with hyaluronic acid-based fillers, but there is no consensus on the dose to be used.

**Key words: Hyaluronic Acid, Facial filler, Renewal, Complications.**

## LISTA DE ABREVIATURA

AH	_____	Ácido hialurônico
ANVISA	_____	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Cm	_____	centímetro
ETIP	_____	Edema tardio intermitente e persistente
FDA	_____	Food and Drug Administration
mg	_____	miligramas
mg/mL	_____	miligrama por mililitro
mL	_____	mililitros
U/mL	_____	Unidades por mililitro
UI	_____	Unidades Internacionais
USA	_____	United State of American
UTR	_____	Unidade Redutora da Turbidez

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Edema em lábio superior.....	17
Figura 2- Eritema pós preenchimento de olheira.....	17
Figura 3- Hematoma em pálpebra inferior.....	18
Figura 4. Efeito Tyndall em pálpebra inferior.....	19
Figura 5- Formação de nódulos em lábio inferior.....	19
Figura 6- Granuloma labial causado por injeção de AH.....	20
Figura 7- Remoção de granuloma labial causado por injeção de AH.....	20
Figura 8- Edema tardio intermitente e persistente (ETIP).....	22
Figura 8- Aplicação de hialuronidase e degradação do ácido hialurônico.....	23

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>09</b>
<b>2. OBJETIVO.....</b>	<b>11</b>
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>12</b>
<b>4. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
4.1. Ácido hialurônico.....	13
4.2. Indicações.....	13
4.3. Contraindicações.....	14
4.4. Intercorrências.....	14
4.4.1. Eritema e edema.....	16
4.4.2. Hematoma.....	17
4.4.3. Efeito Tyndall.....	18
4.4.4. Nódulos.....	19
4.4.5. Granulomas.....	20
4.4.6. Edema tardio intermitente e persistente (ETIP).....	21
4.5. Hialuronidase.....	22
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>25</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>28</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>29</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O ácido hialurônico (AH) é um polissacarídeo natural (formado por ácido glucurônico e a N-acetilglicosamina) representado por um componente natural dos tecidos conjuntivos, relacionado à cicatrização de feridas e regeneração da pele. Biodegradável e biocompatível, possui uma estrutura química invariável permitindo reduzir os riscos de reações imunológicas (KALIL, CARAMORI, & BALKEY, 2011; SCARANO *et al*, 2019; ESCOBAR *et al*, 2021).

Na harmonização orofacial, o AH é o produto mais utilizado, pois estimula a produção de colágeno e preenche determinadas áreas da face que estão diretas ou indiretamente associadas à estética. (COELHO, 2015).

O AH é indicado para correção de sulco nasogeniano e nasojugal, melhora de contorno e volume labial, para rejuvenescimento e olheiras. Devido a maior incidência de necrose, seja por compressão local ou injeção na artéria supratroclear, seu uso é pouco indicado para região glabellar (CROCCO; ALVES; ALESSI, 2012).

Os efeitos adversos estão relacionados ao tempo de surgimento, divididos em três intervalos: de início imediato (em até 24 horas após o uso de AH); de início precoce (24 horas até 30 dias após); e de início tardio, quando surgir após trinta dias do uso do AH (ALMEIDA *et al.*, 2017).

Dentre as intercorrências descritas sobre a aplicação do AH estão: formação de nódulos e granulomas, eritemas, hematomas e cicatrizes cutâneas. A detecção precoce e o início imediato da terapêutica adequada diminuem o desconforto do paciente e a severidade dos efeitos adversos, prevenindo a evolução destas intercorrências para possíveis complicações como: isquemia cutânea, abscessos locais, pústulas e necrose tecidual (NERI *et al*, 2013; MONTEIRO, 2014; ESCOBAR *et al*, 2021).

Eritema e edema são manifestações imediatas e de curta duração, observadas na maioria dos procedimentos realizados (CROCCO; ALVES; ALESSI, 2012; TAMURA, 2013).

É fundamental que o cirurgião dentista informe ao paciente quais riscos envolvem o procedimento, e que tenha conhecimento sobre o protocolo terapêutico que deve ser utilizado em caso de intercorrências (GUTMANN & DUTRA, 2018).

## **2. OBJETIVO**

Este trabalho tem como objetivo relatar as intercorrências mais frequentes relacionadas à aplicação de ácido hialurônico nos preenchimentos faciais, na Odontologia, por meio de uma revisão da literatura e informar a conduta adotada frente a cada uma.

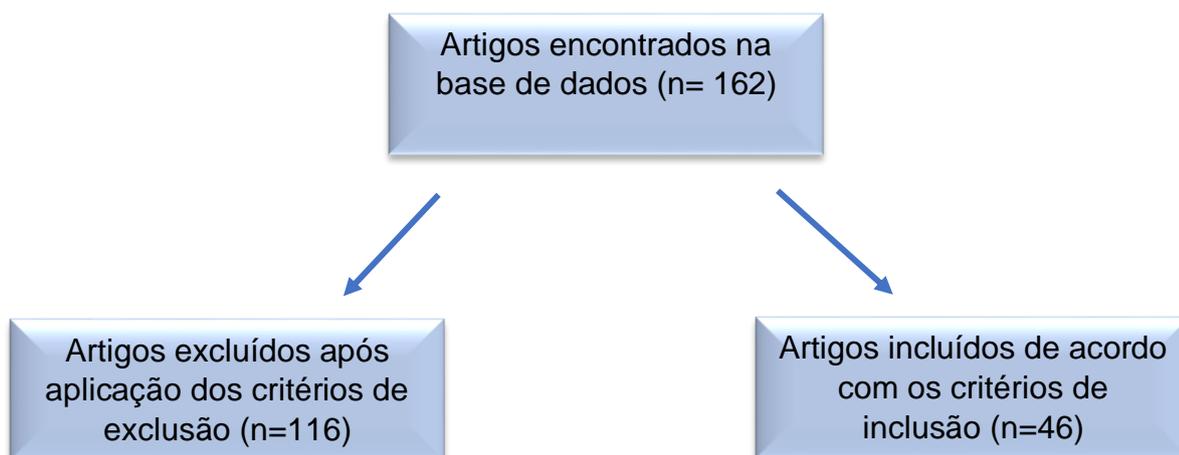
### 3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura onde foram utilizadas bases de dados para a seleção dos artigos: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e nas bibliotecas eletrônicas Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando-se as seguintes palavras chaves: *Ácido hialurônico, Preenchedor facial, rejuvenescimento, intercorrências.*

Os critérios de inclusão para seleção dos artigos foram: artigos publicados em português e inglês, com os resumos disponíveis nas bases de dados selecionadas, publicados no período compreendido entre 2002 e 2022, que remetem ao tema.

Como critérios de exclusão: artigos não relacionados ao tema de intercorrências, artigos publicados em duplicatas, artigos que não se encontravam disponíveis na íntegra, anais de eventos científicos.

Fluxograma 1. Fluxograma do estudo.



## 4. REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1. Ácido hialurônico (AH)

Meyer e Palmer em 1934, no laboratório de Bioquímica do Departamento de Oftalmologia da Universidade de Columbia iniciaram os estudos com ácido hialurônico realizando seu isolamento, a partir do humor vítreo bovino que recebeu este nome da junção entre o termo grego hialóide (vítreo) e ácido urônico, uma das moléculas de monossacarídeo que o compõem (MOISÉS, 2021).

O AH é um polissacarídeo natural presente na matriz extracelular da derme e epiderme sendo sintetizado principalmente pelos fibroblastos pela ação da enzima ácido hialurônico sintetase principalmente na membrana plasmática e pelos queratinócitos da epiderme (VASCONCELOS *et al* 2020, MOISÉS 2021).

A consistência do AH é gelatinosa, possuindo viscoelasticidade intensa, sendo capaz de imobilizar a água no tecido, de forma a alterar o volume dérmico e a viscoelasticidade da matriz extracelular, permitindo sua utilização como preenchedor e hidratante natural quando aplicado (NERI *et al* 2013; VASCONCELOS *et al*, 2020)

No Brasil, os produtos permitidos pela ANVISA são: Hylaform® (Genzyme Corporation, USA), Restylane® (Galderma), Perlane® (Galderma), Juvéderm® (Allergan Industrie SAS, França), Surgiderm® (Allergan Industrie SAS, França), Belotero® (Anteis AS, Suíça), Redexis® (Prollenium Medical Technologies, Canada) entre outros (FERREIRA *et al*, 2016; MOISÉS, 2021).

### 4.2. Indicações

Na Harmonização orofacial, o uso do preenchedor dérmico a base de AH vem mostrando bons resultados para a correção dos sulcos nasolabiais e aplicação nos lábios, melhorando o contorno labial e aumentando o volume. Estes preenchedores podem ser utilizados também na região intraoral. (SILVA, 2022).

O AH é essencial no tratamento do rejuvenescimento facial, devendo o paciente passar por uma avaliação minuciosa para identificar quais músculos da face realmente precisam desta intervenção (MONTEIRO, 2010; SILVA 2022).

O AH constitui o meio de tratamento mais utilizado na harmonização orofacial, estimula a produção de colágeno e preenche determinadas áreas da face que estão diretas ou indiretamente associadas à estética. A aplicação é realizada após anestesia local, que torna o procedimento completamente indolor (COELHO, 2015).

O produto (AH) pode ser utilizado como preventivo e/ou paliativo evitando os primeiros sinais de envelhecimento e devolvendo a elasticidade e tônus perdidos (DANTAS *et al*, 2019).

#### 4.3. Contraindicações

Segundo GOODMAN *et al* (2020), as contraindicações para o uso de AH englobam: gravidez ou amamentação, hipersensibilidade a proteínas bacterianas gram-positivas, lidocaína ou aos anestésicos locais do tipo amida, ao próprio AH, e processos inflamatórios ou infecciosos ativos no local de aplicação.

#### 4.4. Intercorrências

Os efeitos adversos estão relacionados ao tempo de surgimento, divididos em três intervalos: de início imediato, quando ocorrer em até 24 horas, após o uso de AH; de início precoce quando manifestar de 24 horas até 30 dias; e de início tardio, quando surgir após trinta dias do uso do AH (ALMEIDA *et al.*, 2017).

SALLES *et al* (2011), descreveram que as principais reações adversas referentes à aplicação do AH foram: reações inflamatórias, hematomas, e/ou equimoses, edema e granulomas.

PARK *et al* (2011), expuseram vinte e oito pacientes que apresentaram efeitos adversos associados à aplicação de AH: sendo as intercorrências: 12 pacientes com nódulos nas pálpebras; 10 pacientes com sintomas de reação

inflamatória; e complicações: 3 pacientes apresentavam necrose tecidual e 3 casos de isquemia.

WOODWARD *et al* (2015), em uma revisão de literatura concluíram que as principais intercorrências associadas à aplicação do AH são: hematomas, eritemas, nódulos e edemas e as complicações mais relatadas foram: migração do material preenchedor para outra área diferente da área tratada, reações alérgicas, infecções, e obstruções vasculares, que caso não tratada evolui para necrose.

A cefaleia foi descrita como uma intercorrência rara e apresenta intensidade leve o que muitas vezes não se recomenda uso de medicações, estando restrita apenas em casos de desconforto. Uma das possíveis causas deste quadro seria a ansiedade gerada pelo procedimento (MAIA & SALVI, 2018).

ALMEIDA *et al* (2017), verificaram que os relatos sobre reações adversas após a utilização de materiais preenchedores apresentou um aumento, isto estaria associado ao aumento de procedimentos com o AH, estando associadas a fatores como: técnica de aplicação inadequada, inexperiência do profissional, má escolha do material.

As intercorrências decorrentes do preenchimento são atribuídas a diversos fatores como: paciente, profissional e características do produto. A seleção do paciente e a escolha de produtos adequados são fundamentais para obtenção dos resultados desejados. No entanto, mesmo se estes critérios forem atendidos, as intercorrências poderão surgir. MONTEIRO (2010), reforça que uma boa anamnese é sempre importante para revelar quais substâncias já foram aplicadas no paciente, possíveis distúrbios hemorrágicos, conhecimento de seu estado imunológico e histórico de infecções anteriores.

O preenchimento da glabella (região supratroclear) é um dos procedimentos com maior risco de complicações, relacionado a um comprometimento vascular com evolução para necrose tecidual e amaurose, sendo esta última relacionada à difusão do preenchedor injetado para a artéria oftálmica e os ramos de irrigação na área da retina, ou preenchimentos na região frontal (médica e lateral) (GUTMANN & DUTRA, 2018).

A rinomodelação também apresenta uma maior incidência em intercorrência, associada a oclusão da artéria angular (CASTRO & ALCÂNTARA, 2020; GUTMANN & DUTRA, 2018; SANTONI, 2018).

#### 4.4.1. Eritema e edema

Segundo KLEIN (2002), as intercorrências mais prevalentes, apesar de raras, da aplicação de AH são: edema, eritema local e dores de cabeça. O eritema e edema estariam relacionados a própria aplicação local e quantidade de produto depositado na área, com regressão rápida e espontânea (KLEIN, 2002; SPOSITO, 2004; SILVA, 2009).

MONTEIRO (2014), relata que eritemas e edemas são intercorrências que podem ocorrer em 80 % das injeções por técnica inadvertida.

Edemas leves podem ocorrer pós-aplicação de AH, mas geralmente desaparecem em até 24 horas. Para controle destes sinais indica-se compressas de água fria no local e analgésicos e/ou anti-inflamatórios prescritos pelo cirurgião-dentista (COELHO, 2015).

SPOSITO (2016), também destaca o edema como uma intercorrência, principalmente associada a própria técnica de injeção da substância e descreve que o eritema pode aparecer pelo mesmo motivo, não sendo necessário nenhum tratamento, pois a regressão será espontânea.

O edema e eritema (figuras 1 e 2), são decorrentes da resposta à injúria tecidual, causando uma inflamação local, levando à vermelhidão ou edema no local, durando horas ou dias (GUTMANN & DUTRA 2018).

Para amenizar edemas e eritemas indica-se manter a cabeça elevada e utilização de compressa de gelo com intervalos de 5 a 10 minutos. O uso de anestésicos com vasoconstritor pode amenizar ou evitar o surgimento do edema (CROCCO, ALVES, ALESSI, 2012; TAMURA, 2013).

Figura 1 – Edema em lábio superior



Fonte: <https://traceybell.co.uk/>

Figura 2- Eritema pós preenchimento de olheira



Fonte: <http://www.surgicalcosmetic.org.br>

#### 4.4.2. Hematoma

GUTMANN & DUTRA (2018), evidenciaram o hematoma como umas das intercorrências mais frequentes, onde tal situação poderia ocorrer pela injeção inadvertida nos vasos sanguíneos ou a compressão e ruptura secundária dos vasos, o sangramento seria mais volumoso quanto mais profundo for o vaso. Para o tratamento desta reação adversa FARIA & JÚNIOR (2020), sugerem aplicação local com hialuronidase.

O hematoma ocorre quando pequenos vasos sanguíneos são perfurados, ou quando acontece uma compressão e ruptura dos mesmos (figura 3). Os hematomas melhoram no intervalo de 5 a 10 dias (CROCCO, ALVES, ALESSI, 2012; GUTMANN & DUTRA, 2018).

No estudo de TAMURA (2013), equimose e hematomas foram mais frequentes na área do sulco labiomentual entre o ângulo lateral da boca até 1 cm lateralmente a ele, continuando-se perpendicular até a borda mandibular.

Figura 3 - Hematoma em pálpebra inferior



Fonte: MACHADO, 2019

#### 4.4.3. Efeito Tyndall

O efeito Tyndall, ocorre quando o preenchedor for aplicado muito superficialmente e por transparência, apresenta-se em tom azulado na pele suprajacente (figura 4). O resultado é inestético e pode ser percebido sem a necessidade de palpação. Os maiores riscos para a ocorrência deste efeito são a condição geral da pele, idade do paciente e a característica da área tratada. (PARADA *et al*, 2005; NERI *et al* 2013). O tratamento para tal intercorrência pode ser: massagem local e uso da hialuronidase (GUTMANN & DUTRA, 2018; ROCHA *et al* 2021).

Figura 4. Efeito Tyndall em pálpebra inferior



Fonte: Surgical & Cosmetic Dermatology (2015).

#### 4.4.4. Nódulos

A formação de nódulos (figura 5) após a injeção de AH, é descrita como uma intercorrência precoce e relativamente rara, por ser indesejável esteticamente, deve ser corrigida o quanto antes, de forma cuidadosa, para preservar o resultado estético (NERI *et al*/2013). A conduta sugerida frente a esta reação adversa pela maioria dos autores foi a aplicação de hialuronidase (FARIA & JÚNIOR, 2020; GUTMANN & DUTRA, 2018).

FARAHANI *et al* (2011), concluíram que o AH (Restylane, Q Med, Suécia) pode persistir no local da aplicação, resultando em um nódulo.

O tratamento preconizado para nódulos: massagem local, corticoide oral e em casos graves remoção cirúrgica (CROCCO, ALVES, ALESSI, 2012).

Figura 5- Formação de nódulos em lábio inferior



Fonte: POZUELO, 2020

#### 4.4.5. Granuloma

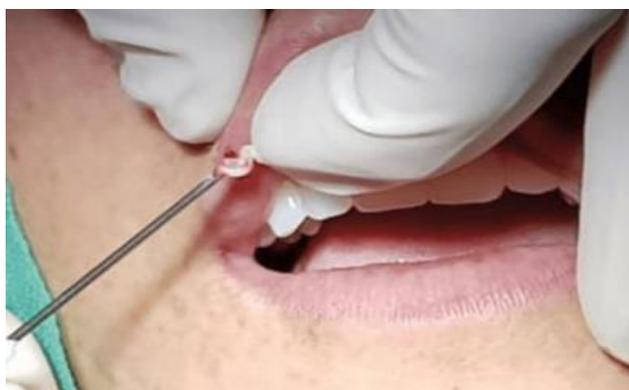
Nódulos indolores e palpáveis no trajeto de aplicação do produto são classificados como granulomas (Figura 6), um evento tardio, com percentual baixo de manifestação de 0,01 a 1% dos casos relatados na literatura, seu surgimento pode acontecer até 2 anos após a realização do procedimento. O tratamento ainda é discutível, sugerindo a indicação de aplicação de hialuronidase (com 50 UTR a 150 UTR) ou infiltração de corticoide (triancinolona injetável na concentração de 5mg/mL), até a remoção cirúrgica (figura 7) (CROCCO; OLIVEIRA ALVES; ALESSI, 2012).

Figura 6- Granuloma labial causado por injeção de AH



Fonte: <https://www.patriciamancebo.com/wp-content/uploads/Granuloma-en-paciente-de-la-cirujana-plastica-Patricia-Mancebo.jpeg>

Figura 7- Remoção de granuloma labial causado por injeção de AH



Fonte: VIOTTI, 2019

#### 4.4.6 Edema tardio intermitente e persistente (ETIP)

O ETIP é uma manifestação tardia, caracterizado clinicamente por episódios recidivantes de edema no local da injeção do AH, de início tardio, podendo ocorrer de semanas até anos após a aplicação. O edema é difuso, não depressível, localizado ao redor da área de aplicação da substância (figura 8), de duração transitória e intermitente, que persiste enquanto houver presença de AH no tecido (CAVALLIERI *et al.*, 2017).

ARTZI *et al.*, (2016), têm como teoria que a formação do ETIP seria uma reação própria do organismo pelos anticorpos que tentam defender qualquer infecção, atacando os preenchedores através de reações cruzadas de imunomediada.

Para ALMEIDA *et al.* (2017) e BELEZNAY *et al.* (2015), o ETIP quase sempre tem um gatilho infeccioso, este gatilho geralmente é a presença de quadro infeccioso local ou sistêmico; procedimentos dentários, trauma e vacinação ou baixa imunidade do paciente. SANTANA E ROSTEY (2020), elucidaram que há evidências de surgimento de ETIP relacionadas pacientes que foram infectados pela COVID-19.

O exame de ultrassonografia pode ser utilizado para observar a presença do AH no local do edema. É possível ainda verificar um aumento difuso da espessura e da ecogenicidade do tecido celular subcutâneo (paniculite) (CAVALLIERI *et al.*, 2017).

O ácido hialurônico injetado na pele encontra-se em forma arredondada ou ovalada com boa definição, de coloração preta, denominada de pseudocisto, ao exame ultrassonográfico (BREDA, 2022).

O tratamento para ETIP foi discutido recentemente por um painel de especialista da América Latina e ficou determinado que se deve avaliar o gatilho causador e tratar com anti-histamínicos orais e anti-inflamatórios orais não esteroidais, pode-se também considerar a possibilidade do uso de antibióticos orais e corticosteroides e, nos casos mais severos, realizar aplicação

intralesional de corticosteroides ou até mesmo de hialuronidase injetável no sítio acometido (ALMEIDA *et al.*, 2017).

Figura 8- Edema tardio intermitente e persistente (ETIP)



Fonte: CAVALLIERI *et al.*, 2017

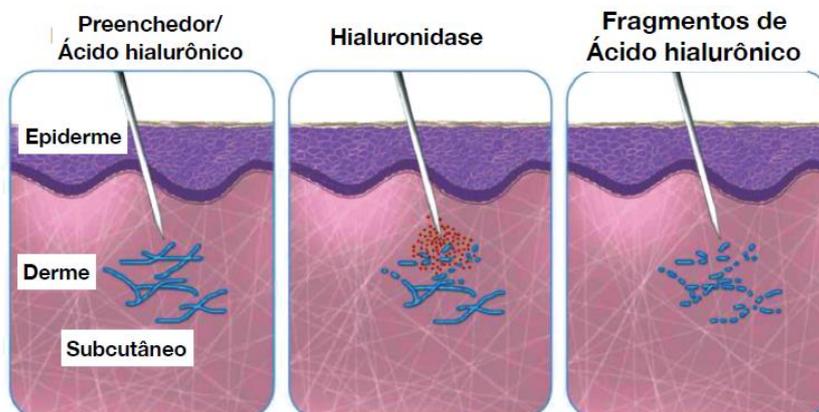
#### 4.5 Hialuronidase

A hialuronidase age separando as moléculas de ácido hialurônico por meio do processo de hidrólise, sua utilização para fins estéticos, em casos de correção/reversão de intercorrências/complicações do AH, não se encontra descrita entre as aplicações comprovadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*), sendo classificada como “*off-label*” (uso não descrito) (BALLIN *et al.*, 2015)

Devido a indicação “*off label*” da hialuronidase, ainda não há um consenso na literatura quanto à dosagem (NERI *et al.* 2013; BALASSIANO & BRAVO, 2014; ALMEIDA & SALIBA, 2015).

A hialuronidase é indicada no tratamento de nódulos e granulomas, pois age despolimerizando reversivelmente o AH existente ao redor das células, promovendo a degradação por hidrólise dos dissacarídeos formadores do polímero (figura 9). O uso desta substância deve ser de forma cuidadosa para evitar a hidrólise excessiva do AH, o que resultaria clinicamente em aspecto atrófico e depressivo (HIRSCH *et al.*, 2007; NERI *et al.* 2013). DeLORENZI (2013), propôs um novo protocolo de dosagem da hialuronidase baseada no volume de tecido, (por exemplo: para a região glabellar 500 UI de hialuronidase), com aplicações repetidas para manter as concentrações de hialuronidase no tecido).

Figura 9- Aplicação de hialuronidase e degradação do ácido hialurônico.



FONTE: Adaptada de Khan et al. (2018)

Na harmonização facial, seu uso *off-label* inclui a dissolução de preenchimentos de AH, tratamento de reações granulomatosas de corpo estranho e da necrose cutânea associada a injeções do preenchedor (BUHREN *et al.*, 2016).

Quando ocorrer aplicação do AH, em excesso ou em plano incorreto da face, gerando intercorrências como: nódulos, granulomas, assimetrias ou efeito Tyndall a hialuronidase será recomendada (ALMEIDA & SALIBA, 2015).

Em hematomas a hialuronidase atua por meio da ativação dos vasos linfáticos periféricos, canais e capilares, devolvendo a permeabilidade intercelular do local de aplicação, reduzindo esta condição (ALMEIDA & MONTEIRO, 2021).

ALMEIDA & MONTEIRO (2021), relataram um caso de hematoma após aplicação de AH em lábio inferior em uma paciente do sexo feminino de 30 anos. Para tratar hematoma foi injetado 1ml de hialuronidase (400u/ml) no lábio inferior, com cânula 25G, tendo melhora da coloração após 24 horas sugerindo ser eficaz na dissolução do hematoma.

Artigos de Otorrinolaringologia e Radiologia, relatam uso de hialuronidase para uma resolução mais rápida e para evitar sequelas de hematomas e traumas

pós-cirúrgicos esse uso ainda é pouco conhecido por dermatologistas, cirurgiões plásticos e cirurgiões dentistas (ALMEIDA & MONTEIRO, 2021).

Geralmente a quantidade utilizada e sugerida, varia aproximadamente entre 3 a 75 UI para tratar a área afetada, devendo-se evitar doses acima de 200UI em uma única aplicação. Já a quantidade para o tratamento do efeito Tyndall não é padronizada, mas sugere-se 15 a 75UI para produzir um bom resultado (ALMEIDA & SALIBA, 2015).

O uso precoce de hialuronidase é altamente recomendado para limitar a extensão e a gravidade do dano tecidual após comprometimento vascular. A dosagem depende do produto usado, sendo menores para a remoção de nódulos (50-150 UI) e maiores em caso de injeção intravascular inadvertida (1500 UI) (WOLLINA & GOLDMAN, 2020).

## 5. DISCUSSÃO

Para a maioria dos autores as intercorrências mais prevalentes apesar de raras são: edema, hematoma, eritemas e estão associadas à técnica de aplicação e quantidade de material injetado (KLEIN 2002; SALLES 2011; MONTEIRO 2011; COELHO 2015; GUTMANN & DUTRA, 2018, ROCHA et al 2021).

O ácido hialurônico é considerado seguro, porém não livre de intercorrências. Estas podem ser: Precoces: edema, eritema, hematoma, nódulos ou tardias: granulomas e cicatrizes hipertróficas (CROCCO; ALVES; ALESSI, 2012; BAILEY, COHEN, KENKEL, 2011).

O tratamento de eleição para edemas e eritemas é composto por compressa de água fria local e prescrição de analgésicos e/ou anti-inflamatórios (COELHO, 2015). CROCCO, ALVES, ALESSI, 2012 utilizam também anestésicos com vasoconstritor para amenizar ou evitar o surgimento do edema, porém FARIA & JÚNIOR (2020), sugerem aplicação de hialuronidase.

A formação de nódulos é considerada uma intercorrência de médio prazo, sendo a conduta sugerida frente a esta reação adversa pela maioria dos autores a aplicação de hialuronidase (FARIA & JÚNIOR, 2020; GUTMANN & DUTRA, 2018), porém CROCCO, ALVES, ALESSI (2012), a conduta seria: massagem local, corticoide oral e remoção cirúrgica.

Os autores concordam que a hialuronidase poderá ser indicada no tratamento da maioria das intercorrências associadas à aplicação do AH, pois age despolimerizando reversivelmente o AH existente ao redor das células, porém o uso desta substância deve ser de forma cuidadosa para evitar a hidrólise excessiva do AH, o que resultaria clinicamente em aspecto atrófico (HIRSCH *et al*, 2007; NERI *et al* 2013; FARIA & JÚNIOR, 2020; GUTMANN & DUTRA, 2018; ROCHA *et al*, 2021), JONES *et al*, 2010; DeLORENZI 2013; RAO *et al* 2014 discordam deste efeito e afirmam que esta situação não ocorre.

Nos casos de aplicação do AH, em excesso ou em plano incorreto da face, gerando intercorrências como: nódulos, granulomas, assimetrias ou efeito Tyndall a hialuronidase será recomendada (ALMEIDA & SALIBA, 2015), porém devido a sua indicação “*off label*”, ainda não há um consenso na literatura quanto à dosagem (NERI *et al* 2013; BALASSIANO & BRAVO, 2014; ALMEIDA & SALIBA, 2015), todavia, WOLLINA & GOLDMAN (2020) sugerem que a dosagem depende do produto usado, sendo menores para a remoção de nódulos (50-150 UI) e maiores em caso de injeção intravascular inadvertida (1500 UI), porém ALMEIDA & SALIBA (2015), salientam que comumente a literatura sugere uma dosagem entre 3 a 75 UI, não ultrapassando 200UI numa única aplicação.

Em hematomas a hialuronidase ativa vasos linfáticos periféricos, canais e capilares, devolvendo a permeabilidade intercelular do local de aplicação, reduzindo esta condição. A dose de eleição recomendada por ALMEIDA & MONTEIRO, (2021) para aplicação em hematoma na região de lábio inferior foi de 1ml de hialuronidase (400u/ml), com cânula 25G, sendo eficaz após 24 horas, embora NERI *et al* (2013); BALASSIANO & BRAVO (2014); ALMEIDA & SALIBA, (2015), acreditam que não há um consenso em sua dosagem pela sua indicação “*off label*”.

ARTZI *et al.*, (2016), têm como teoria que a formação do ETIP seria através de reações cruzadas de imunomediada dada pelos anticorpos que tentam defender qualquer infecção, atacando os preenchedores, porém para os autores ALMEIDA *et al.* (2017) e BELEZNAY *et al.* (2015), o ETIP quase sempre tem um gatilho infeccioso podendo ser sistêmico ou local, todavia, SANTANA E ROSTEY (2020), ainda encontraram relação com pacientes que foram infectados pela COVID-19.

ALMEIDA *et al.* (2017) e BELEZNAY *et al.* (2015), recomendam avaliar o gatilho causador do ETIP e tratar com anti-histamínicos orais e anti-inflamatórios orais não esteroides e consideram ainda a possibilidade do uso de antibióticos orais e corticosteroides, sendo indicado nos casos mais severos, a aplicação intralesional de corticosteroides e hialuronidase injetável no sítio acometido.

Os locais mais propensos à necrose, uma complicação, após a aplicação do AH são a glabella e a região da asa nasal segundo CROCCO, ALVES, ALESSI (2012), estas regiões corroboram com os estudos de PARK *et. al.* (2011) que também evidenciam as regiões citadas, porém ESCOBAR *et al*, (2021) reportam o lábio superior como o local de maior prevalência de complicações.

## 6. CONCLUSÃO

As intercorrências decorrentes da aplicação do AH, segundo a literatura pesquisada, são raras, sendo as mais frequentes: edema, hematoma, eritema, edema tardio intermitente e persistente (ETIP), efeito Tyndall e nódulos.

A maioria das intercorrências têm resolução rápida e espontânea.

O conhecimento da anatomia da face, uma anamnese detalhada, conhecimento da técnica e do material minimizam os riscos para ocorrência dos efeitos adversos.

A identificação precoce e uma intervenção imediata podem diminuir significativamente o risco da evolução destas intercorrências para possíveis complicações.

A hialuronidase está indicada para a maioria dos tratamentos das intercorrências com preenchedores à base de ácido hialurônico, porém não existe um consenso na dose a ser utilizada devido ao seu uso *off label*, porém *comumente* a literatura sugere uma dosagem entre 3 a 75 UI, não ultrapassando 200 UI em uma única aplicação.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. D., et al. Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico: recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina - Surg Cosmet Dermatol; v.9; n. 3; p-204-13,2017.

ALMEIDA, A.R.T.; MONTEIRO, R.S.T.D. Hematoma in aesthetic surgery: tips to avoid unaesthetic results Hyaluronidase and hematoma drainage. Surgical & Cosmetic Dermatology, vol. 13, e20210004, 2021

ALMEIDA, A; SALIBA, A. Hialuronidase na cosmiatria: o que devemos saber? Surgical and Cosmetic Dermatology, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 197-204, 2015.

ARTZI, O; LOIZIDES, C; VERNER I; LANDAU M. Resistant and recurrent late reaction to hyaluronic acid-based gel. Dermatol Surg, vol.42; n.1; p.31-7, 2016.

BAILEY, S.H.; COHEN, J.L.; KENKEL, J.M. Etiology, prevention, and treatment of dermal filler complications. Aesthet Surg J. 2011, v.31, n.1, p.110-21. doi: 10.1177/1090820X10391083. PMID: 21239678.

BALASSIANO, L.K.A.; BRAVO, B.S.F. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. Surgical, & Cosmetic Dermatology. v. 6, n .4, p. 338-343, 2014.

BALLIN, A. C.; BRANDT, F. S.; CAZZANIGA, A. Dermal fillers: an update. American Journal of Clinical Dermatology, v. 16, n. 4, p. 271-283, 2015.

BELEZNAY, K. et al. Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/mL hyaluronic acid filler: cause and management. Dermatol Surg. 41(8):929-39, 2015.

BREDA, P.L.C.L. Brazilian Journal of Health Review. v. 5, n. 4, p. 12821-12838, 2022.

CASTRO, M.B.; ALCÂNTARA, G.A. Efeitos adversos no uso do ácido hialurônico injetável em preenchimentos faciais. Braz. J. Hea. Rev. 2020;v.3,n.2, p.2995-3005.

CAVALLIERI, F. A. Edema tardio intermitente e persistente ETIP: reação adversa tardia ao preenchedor de ácido hialurônico. *Surg Cosmet Dermatol*. 2017;9(3):218-22.

COELHO, P. Odontologia estética na harmonização orofacial. Instituto de Odontologia Paulo Coelho. 2015.

CROCCO, E. I., ALVES, R. O., ALESSI, C. (2012). Adverse Events in Injectable Hyaluronic Acid. *Surg Cosmet Dermatol*, v.4, n.3, p.259-63.

DANTAS, S.F.I.M.; LOPES, F.P.; PINTO, I.S.V.N.; LIRA, M.R. As eficácias a curto e longo prazo do preenchimento com ácido hialurônico no rejuvenescimento facial. *Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde*. v.5, n.01: jan-dez, 2019.

DeLORENZI, C. Complications of Injectable Fillers, Part I, *Aesthetic Surgery Journal*, v.33, p. 561–575, 2013.

ESCOBAR et al. Complicações relacionadas ao preenchimento dos lábios com ácido hialurônico para fins estéticos: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 14, e569101422259, 2021.

FARAHANI, S. S. et al. Lip Nodules Caused by Hyaluronic Acid Filler Injection: Report of Three Cases. *Head and Neck Pathology*, 6(1), pp. 16–20, 2012

FARIA T.R., JÚNIOR J. B.(2020). Possíveis intercorrências do preenchimento facial com ácido hialurônico. *Revista Conexão Ciência Formiga*, v.15, n. 3, p.71-72.

FERREIRA, N. R., CAPOBIANO, M. P.(2016). Uso do ácido hialurônico na prevenção do envelhecimento facial. *Revista Científica UNILAGO*, v.1,n.1

GOODMAN, G. J.; LIEW, S.; CALLAN, P. & HART, S. (2020). Facial aesthetic injections in clinical practice: Pretreatment and posttreatment consensus recommendations to minimise adverse outcomes. *Australas J Dermatol*. v.61, n.3, p.217-225.

GUTMANN, E. I., DUTRA, R. T.(2018). Reações adversas associados ao uso de preenchimento faciais com ácido hialurônico. *Revista eletrônica biociências, biotecnologia e saúde*; v.11;n.20.

HIRSCH R.J.; COHEN, J.L.; CARRUTHERS, J.D. Successful management of an unusual presentation of impending necrosis following a hyaluronic acid injection embolus and a proposed algorithm for management with hyaluronidase. *Dermatol Surg.* 2007 Mar;v.33, n.3, p. 357-60. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33073.x. PMID: 17338697.

JONES, D.; TEZEL, A.; BORRELL, M. In vitro resistance to degradation of hyaluronic acid dermal fillers by ovine testicular hyaluronidase. *Dermatol Surg.*; v.36; n. Suppl 1; p. 804-809. 2010.

KALIL, C.; CARAMORI, A.; BALKEY. Avaliação da permanência do ácido hialurônico injetável no sulco nasogeniano e rítmides labiais. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, Porto Alegre, v.3, n.2, p.112-115, 2011.

KLEIN, AW. Complications and Adverse Reactions With the Use of Botulinum Toxin. *Seminars In Cutaneous Medicine And Surgery*,. Los Angelis, p. 336-356. maio 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12195264/>

MAIA I. E. F., SALVI J. O (2018). O uso do ácido hialurônico na harmonização facial: uma breve revisão. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, jun/ago; v.23, n.2,p.:135- 137.

MOISÉS, JOB. Trabalho de Conclusão de Curso (Odontologia) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2021, 43f.

MONTEIRO, E. Envelhecimento facial: perda de volume e reposição com ácido hialurônico. *Revista Brasileira de Medicina: Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v. 67, n. 8, p. 299-303, ago. 2010.

MONTEIRO, E. O. Complicações imediatas com preenchimento cutâneo – *RBM*, 2014 V 71 n.esp. g3 *Cosmiatria*.

NERI, S; et al. The use of hyaluronidase in complications caused by hyaluronic acid for volumization of the face: a case report. *Surg Cosmet Dermatol*; v.5, p.3646, 2013.

PARADA, M.; CAZERTA, C.; AFONDO, J.; NASCIMENTO, D. Manejo de complicações de preenchedores dérmicos. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, v. 8, n. 4, p. 342-351, 2016.

PARK, Tae-Hwan; SEO, Sang-Won; KIM, June-Kyu; CHANG, Choong-Hyun. Clinical experience with Hyaluronic acid-filler complications. *Journal of Plastic, Reconstructiv & Aesthetic Surgery, South Korea*, vol. 64, p. 892-897, 2011.

RAO, V.; CHI, S.; WOODWARD, J. Reversing facial fillers: Interactions between hyaluronidase and commercially available hyaluronic-acid based fillers. *J Drugs Dermatol*.v.13; n.9; p. 1053-6, 2014.

ROCHA et al. Complicações Associadas ao Preenchimento Facial com Ácido Hialurônico: uma revisão da literatura. *Rev. Psicol Saúde e Debate. Out.*, 2021:v.7, n.2,p.286-294.

SALLES A. G, REMÍGIO., A. F. N., SAITO O. C, CAMARGO C.P., ZACCHI V.B.L., SAITO P. L., FERREIRA M. C. (2011). Avaliação clínica de espessura cutânea um ano após preenchimento de ácido hialurônico. *Revista brasileira de cirurgia plástica, São Paulo*; v.26, n.1,p. 66-9.

SANTANA, I.N.G.; ROSTEY, R.R.L. Relato de caso: edema tardio intermitente e persistente (ETIP) de implante de ácido hialurônico desencadeado pela Covid-19. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. v. 12, n. 4, p. 373-375: 2020.

SANTONI, M.T.S. Uso de Ácido Hialurônico Injetável Na Estética Facial: Uma Revisão da Literatura. 2018. 24f. [Especialização]. Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ, 2018.

SCARANO, A., PUGLIA, F., CASSESE, R., MORDENTE, I., AMORE, R., FERRARO, G., SBARBATI, A. et al. Hyaluronic acid fillers in lip augmentation procedure: a clinical and histological study. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, v. 33(6 Suppl. 2)p. 103-108, 2019.

SILVA, J.F.N. A aplicação da toxina botulínica e suas complicações: revisão bibliográfica. 2009. 134f. [Dissertação]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, 2009.

SILVA, MCS. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Centro Universitário Maria Milza, 2022, 63f.

SPOSITO, M. M. M. Toxina botulínica tipo A: propriedades farmacológicas e uso clínico. *Acta Fisiátrica*, v. 11, p. S7-S44, 2016.

SPOSITO, M.M.M; Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. Acta Fisiátrica. São Paulo, p. 1-38. dez. 2004. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/actafisiátrica/article/view/102495>.

TAMURA, B. M. Anatomia da face aplicada aos preenchedores e à toxina botulínica: parte I. Surgical & Cosmetic Dermatology, São Paulo, v. 2, n. 3, p. 195-202, set. 2013.

VASCONCELOS, S.C.B.; NASCENTE F.M.; SOUZA, C.M.D.; SOBRINHO, H.M.R. The use of hyaluronic acid in facial rejuvenation. Revista brasileira militar de ciências. v. 6, n. 14, 2020.

WOLLINA, U; GOLDMAN, A. Botulinum toxin A and/or soft tissue fillers for facial rehabilitation. Wien Med Wochenschr. v. 167, n. 3-4, p. 92-95. Mar. 2017. DOI: 10.1007/s10354-016-0512-8. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10354-016-0512-8>

WOODWARD, Julie; KHAN, Tanya; MARTIN, John. Facial Filler Complications. Facial Plastic Surgery Clinics of North America, Durham, vol. 23, n. 4, p. 447-458, 2015.