

FACULDADE SETE LAGOAS

NATALIA DA SILVA EVANGELISTA

INTERCORRÊNCIAS COM ÁCIDO HIALURÔNICO

SÃO PAULO

2018

NATALIA DA SILVA EVANGELISTA

INTERCORRÊNCIAS COM ÁCIDO HIALURÔNICO

**Monografia apresentada ao curso de
Especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas,
como requisito parcial para conclusão do
Curso de Estética Orofacial.
Orientador: Professora Stephanie Teixeira**

São Paulo

24-05-2018

Evangelista, Natalia.

Intercorrências com Ácido Hialurônico – Natalia Evangelista
2018

Orientador: Stephanie Teixeira

Monografia (especialização) – Instituto Brasileiro de
Odontologia e Pesquisa 2018.

1. Intercorrências com ácido Hialurônico.

I. Título

II. Stephanie Teixeira

FACULDADE SETE LAGOAS

Monografia intitulada "Intercorrências com Ácido Hialurônico" de autoria da aluna Natalia da Silva Evangelista, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Professora Stephanie AldereteTeixeira – IBOP – Orientadora

Professor Fabio Moschetto Sevilha – IBOP – Co-orientador

Professor Badyr Mourad Naddi – IBOP - Examinador

São Paulo, 24-05-2018

RESUMO

Atualmente o uso de preenchedores à base de Ácido Hialurônico vem crescendo muito. A procura por esse procedimento estético aumentou, devido aos ótimos resultados que ele proporciona, além de ser um material temporário, algo que atrai ainda mais os pacientes. É um material usado para correção de sulcos profundos e para volumização da face. Os perfis de segurança dos preenchimentos com AH injetáveis geralmente são considerados favoráveis, com baixas incidências de efeitos adversos, porém com o aumento do uso do material, as intercorrências também aumentaram, desde leves às mais graves. Esse trabalho propõe uma revisão de literatura de alguns artigos, no intuito de levantar as principais intercorrências, quais as condutas para evitá-las e os protocolos que devem ser seguidos caso elas ocorram. Os efeitos adversos estão presentes no dia a dia do profissional e ele deve estar preparado para resolvê-los. Além de conhecer profundamente a anatomia facial e a técnica empregada, ele deve tomar os cuidados necessários para assepsia da pele, conhecimento da história clínica do paciente e acompanhamento pós procedimento.

Palavras – chaves: Ácido Hialurônico, Preenchedores, Efeitos Adversos, Intercorrências.

ABSTRACT

Currently the growth in the use of Hyaluronic Acid based fillers has been growing a lot. The search for this aesthetic procedure has increased due to the excellent results it provides, besides being a temporary material, something that attracts even more patients. It is a material used for correction of deep grooves and for volumization of the face. The safety profiles of infiltrates with AH injectables are generally considered to be favorable, with low incidences of adverse effects, but with increasing use of the material, intercurrents have also increased, from mild to severe. This paper proposes a review of the literature of some articles, in order to identify the main intercurrents, the behaviors to avoid them and the protocols that should be followed if they occur. Adverse effects are present in the professional's daily life and he must be prepared to deal with them. In addition to a thorough understanding of the facial anatomy and the technique employed, he should take the necessary care for skin asepsis, knowledge of the patient's medical history and post-procedure follow-up.

Keywords - Hyaluronic Acid, Filler, Adverse Effects, Intercurrents.

Sumário

INTRODUÇÃO.....	7
PROPOSIÇÃO	8
REVISÃO DE LITERATURA	9
DISCUSSÃO	27
CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

INTRODUÇÃO

Atualmente o uso de preenchedores à base de Ácido Hialurônico vem crescendo muito. A procura por esse procedimento estético aumentou, devido aos ótimos resultados que ele proporciona, além de ser um material temporário, algo que atrai ainda mais os pacientes. É um material usado para correção de sulcos profundos e para volumização da face. Biocompatível e com custos não tão altos, quando comparados a cirurgias plásticas, por exemplo, o ácido hialurônico vem ganhando cada vez mais espaço. À medida que as indicações para esses produtos se expandem, o número de procedimentos aumenta e os paradigmas de tratamento evoluem (por exemplo, novos produtos, técnicas de estratificação e maiores volumes de injeção). Os perfis de segurança dos preenchimentos com AH injetáveis geralmente são considerados favoráveis, com baixas incidências de efeitos adversos, porém com o aumento do uso do material, as intercorrências também aumentaram, desde leves às mais graves.

PROPOSIÇÃO

Esse trabalho propõe uma revisão de literatura de alguns artigos, no intuito de levantar as principais intercorrências, quais as condutas para evitá-las e os protocolos que devem ser seguidos caso elas ocorram.

REVISÃO DE LITERATURA

Talarico, S ET AL. 2010 realizaram um levantamento onde foi testada a segurança de um preenchedor à base de ácido hialurônico. Foi relatada imediatamente após a aplicação do preenchedor a presença de reações indesejáveis em 27,5% das pacientes, que, no entanto, ocorrem comumente na técnica de preenchimento cutâneo, ou seja, são previsíveis, tais como: dor à aplicação, eritema, edema, equimose e palpação temporária do material. Não foram observadas reações tardias ou eventos adversos cutâneos ou sistêmicos graves. Os autores afirmaram também que os efeitos adversos são divididos em imediatos e tardios e podem variar desde equimose, edema e eritemas leves até necrose. A reação imediata à aplicação do AH geralmente consiste na presença de inflamação leve, previsível e pode variar em intensidade e duração. Para bons resultados, sem complicações graves, é importante que o médico saiba indicar o procedimento, selecione bem o paciente, conheça o produto escolhido e domine a técnica de aplicação. É imprescindível ainda conhecer as possíveis complicações, saber reconhecê-las e tratá-las o mais precoce e efetivamente possível.

Crocco, E at AL. 2012 realizaram uma revisão dos efeitos colaterais dos preenchedores à base de ácido hialurônico (AH) descritos na literatura e publicados no PubMed, de janeiro de 2001 a julho 2011. Afirmaram que os efeitos colaterais podem ser divididos em precoces e tardios. Os efeitos colaterais precoces incluem o eritema e edema que geralmente são imediatos e ocorrem por inflamação local, recomenda-se colocar gelo durante 5 a 10 minutos e manter a cabeça elevada. Esses efeitos regredem em horas ou no máximo dois dias. A equimose e hematoma ocorrem devido à perfuração de pequenos vasos ou por compressão dos mesmos. Deve-se realizar compressão local imediata. Esse efeito colateral cessa em 5 a 10 dias e não interfere no resultado final. A necrose é uma complicação rara, ocasionada por compressão ou injeção intra-arterial, os locais mais comuns são na região nasolabial e glabella. 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 embolo 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. A infecção

também foi relatada, provavelmente devido à contaminação do produto ou técnica inadequada de assepsia do paciente. Pode ser de origem bacteriana ou viral. Nódulos também foram descritos ocorrendo na maioria das vezes por erro da técnica de aplicação (injeção superficial) o tratamento deve ser feito com massagem local e corticoide oral (casos mais graves) ou até a remoção cirúrgica. Os efeitos colaterais tardios incluem o granuloma, reações alérgicas, nódulos e cicatrizes hipertróficas.

Thamura, B.M 2013 classificou a face de acordo com as zonas de risco, servindo como referência para as técnicas de preenchimento com ácido hialurônico, evitando áreas de risco. O conhecimento anatômico é imprescindível para o uso deste auxílio. O rosto foi dividido em 21 regiões com o objetivo de ajustar as áreas onde os preenchimentos são realizados. As áreas são: frontal (1), temporal (2), glabelar (3), sobancelha (4), pálpebra superior (5), pálpebra inferior (6), nasociliar (7), sulco nasojugal (8), sulco lateral da pálpebra (9), (10), malar (11), zigomático (12), fossa canina (13), sulco nasolabial (14), lábio superior (15), lábio inferior (16), bochecha (17), pré-auricular (18), sulco labiamental (19), mentoniano (20), região posterior (21), (borda anterior do masseter até o ângulo da mandíbula) e região anterior da mandíbula. Foi concluído que apenas um conhecimento detalhado da anatomia facial pode permitir o profissional para realizar os procedimentos com segurança. Correlacionar diferentes áreas com riscos processuais pode ser útil para o médico ao começar a trabalhar com preenchedores. É importante notar, no entanto, que o presente estudo não sugere uma nova classificação anatômica, mas apenas uma segregação das regiões faciais geralmente tratadas com preenchedores cutâneos, a fim de analisá-las isoladamente. O sulco labiamental compreende uma faixa que cobre a área entre o ângulo lateral da boca até um ponto de 1cm lateral a ele (o ângulo lateral da boca). Corre caudalmente até a borda mandibular. Além dos ramos arteriais que suprem os lábios superiores e inferiores, esta região apresenta vascularização venosa superficial importante. Esta vascularização pode frequentemente ser vista quando se distende a pele de pacientes com pele fina e fototipos I ou II. Frequentemente há equimose e, não raramente, hematoma, devido ao fato de que esta parte é livre e não há compartimentos ou limites que podem conter o sangramento. Neste sitio, transfixado deve-se realizar compressão firme.

Monteiro, E 2014 relatou que condições ideais para o sucesso de um preenchimento, dependem do médico, do produto e do paciente. Os implantes dos vários fabricantes devem ser avaliados criteriosamente pelo médico e não como simples correlatos intercambiáveis. Para escolha de determinada apresentação se deve considerar a pele do paciente (fina, espessa), região do tratamento (sulco nasolabial, região periorbital, orelha, mãos ou outra), sexo (feminino, masculino), idade, lesão (linha, sulco, ruga, cicatriz), saúde do paciente, presença de comorbidades, integridade do local de implante, características psicológicas, dentre outras variáveis. Além disso, o médico deve ter treinado exaustivamente, estar sempre atualizado e ter técnica precisa. O mais comum dos eventos classificados como recente é o sangramento, que pode formar equimoses ou hematomas, acompanhados por dor, edema e eritema. Deve-se realizar compressas frias no local, além de suspender o uso de antiagregantes plaquetários e vitamina K, por exemplo. Complicações imediatas raras, como necrose da pele e cegueira, exigem diagnóstico rápido e intervenção imediata. Complicações tardias incluem inflamação crônica, reações alérgicas tardias, nódulos, granulomas, descoloração, deslocamento e cicatrizes hipertróficas. Embora muitas destas reações adversas não possam ser previstas, a detecção precoce e o início imediato da terapêutica apropriada ajudará a minimizar o desconforto do paciente, a gravidade de efeitos colaterais, prevenindo as sequelas. A anamnese em uma ou mais consultas antes do procedimento elucidará a motivação do paciente para candidatar-se ao tratamento, evitando pacientes “problemáticos”.

Balassiano, L e Bravo, B 2014 realizaram um estudo de 51 pacientes submetidos à aplicação de hialuronidase (Hyalozima® 2000 UTR – Apsen) para correção de complicações ou efeitos inestéticos após preenchimentos à base de AH injetável na face. Os casos foram selecionados de uma clínica privada no período de janeiro de 2012 a agosto de 2014. Através da revisão de prontuários e análise da documentação fotográfica, os seguintes dados foram avaliados: idade, gênero, subunidades anatômicas envolvidas, número de sessões, quantidade de hialuronidase utilizada e efeitos adversos após aplicação da enzima. Em relação aos possíveis efeitos adversos da enzima, 28 pacientes não apresentaram qualquer tipo

de efeito com a hialuronidase, e 23 apresentaram ou relataram algum tipo de sintoma ou sinal local: eritema, ardência ou edema leve, durante ou após a aplicação, que diminuíram espontaneamente em minutos ou algumas horas, e de duração inferior a 24 horas, sem necessidade de qualquer medicação complementar. Não houve nenhum caso de edema moderado a grave ou anafilaxia. A maioria dos pacientes relatou que a regressão do excesso de AH teve início poucas horas depois da injeção de hialuronidase. Concluiu-se que como se trata de uma ferramenta extremamente eficaz, tanto nos episódios adversos agudos como na reversão dos resultados insatisfatórios e diluição de biofilme, a aplicação de hialuronidase e seus efeitos colaterais deveriam ser de domínio técnico de todos aqueles que aplicam AH em seus pacientes.

Alhede, M ET AL. 2014 desenvolveram um estudo onde foram cultivadas 3 cepas diferentes de bactérias com o objetivo de investigar o crescimento bacteriano (e o possível desenvolvimento de biofilmes) nos preenchedores de tecidos moles e sua sensibilidade aos antibióticos, realizando três experimentos que foram o tratamento antibiótico durante a propagação de bactérias; o tratamento antibiótico dos biofilmes maduros no gel e o não tratamento com antibióticos (grupo controle). A quantidade e o tamanho dos agregados foram ainda maiores após 48 h, sugerindo que esses géis compõem um habitat perfeito para sustentar o crescimento do biofilme. Alguns antibióticos foram capazes de erradicar as bactérias dentro de 24 h. Em contraste, após 72 h, outros antibióticos não erradicaram completamente as bactérias, embora o número tenha sido significativamente reduzido em comparação com o grupo de controle. Além disso foram testadas algumas bactérias em camundongos e foi observado que o grupo que recebeu profilaxia antibiótica foi capaz de eliminar completamente as bactérias dentro do gel, enquanto que o grupo não recebeu profilaxia não conseguiu erradicar todas as bactérias. Concluiu-se que há evidências sólidas de que os preenchedores apoiam o crescimento de bactérias (como biofilmes) e que estas podem ser a causa da maioria dos eventos adversos em pacientes com preenchedores. Mesmo baixos números de contaminação de bactérias foram suficientes para formar um biofilme tolerante, a esteróides, bem como a tratamentos antibióticos iniciados tardiamente. Apenas o tratamento profilático com antibióticos pareceu ter efeito.

Wortsman, X 2015 realizou um estudo sobre a ultrassonografia como auxílio para lidar com preenchedores e afirma que esse método é o padrão ouro para esse material. Este exame fornece suporte confiável na detecção, identificação e avaliação da ampla gama de cargas cosméticas comumente usadas em todo o mundo. Esta modalidade de imagem tem o potencial de dar suporte no pré-procedimento, mapeando os preenchedores, que pode ser útil para investigar a presença de depósitos cosméticos anteriores e na injeção de ácido hialurônico, tornando o procedimento completamente guiado sonograficamente, tornando o procedimento mais seguro. Além disso, a ultrassonografia pode ser usada para testar a longevidade e os efeitos anatômicos de enchimentos cosméticos. Deve-se ter em mente que a análise histológica pode ser limitada devido à profundidade da hipoderme e periósteo. Por fim, o uso da ultrassonografia pode ser de suma importância no diagnóstico de complicações derivadas da injeção de preenchimentos.

Almeida, A e Saliba, A 2015, realizaram uma revisão sobre o uso da hialuronidase para preenchedores e encontraram indicações para a maioria dos eventos adversos como, excesso de produto, efeito tyndall, granulomas, e oclusões vasculares. Afirmaram que não há consenso em relação a dose, mas que variam de 5U a 375U. Embora não frequentes, alguns efeitos adversos à hialuronidase foram relatados, como pruridos, urticaria, e angioedema. Nenhum caso de reação anafilática foi relatado. Orienta-se que se faça o teste cutâneo preliminar à injeção de hialuronidase, com 3U injetadas na região intradérmica na face anterior do antebraço. Em caso de resposta positiva (formação de pápula eritematosa com calor local) não se deve realizar o uso. Interações medicamentosas foram observadas com cortisona, estrógenos, salicilatos e anti-histaminicos, tornando o tecido mais resistente à hialuronidase. Furosemida, benzodiazepínicos e fenitoina parecem ser incompatíveis com a hialuronidase. Não deve ser aplicada em pacientes alérgicos a picadas de abelha, pois a hialuronidase é um dos componentes de seu veneno. Outra importante contraindicação é a presença de processo infeccioso no local a ser tratado. Devido ao risco potencial de difusão da infecção, a hialuronidase não deve ser utilizada ou, se necessário, deve ser associada com antibióticos sistêmicos.

Algumas orientações gerais foram relatadas, por exemplo, a hialuronidase deve sempre ser de fácil acesso para os profissionais que realizam preenchimento cutâneo com ácido hialurônico, devendo estar disponível no consultório para emergências. O paciente a ser tratado deve ser informado sobre o uso *off-label* da hialuronidase. Não existem evidências de que a adição de lidocaína ou epinefrina seja benéfica. Recomenda-se que as soluções de hialuronidase, depois de preparadas, sejam utilizadas em 12 horas, pois perdem a viscosidade rapidamente, reduzindo a atividade na temperatura ambiente. Na experiência das autoras, se mantidas em geladeira, podem ser utilizadas em até 30 dias, sem prejuízo da eficácia. O calibre da agulha deve estar de acordo com o tamanho e a localização da lesão. Em nódulos superficiais pode-se utilizar agulha 30G; nos mais profundos, agulha 26 ou 27G. A hialuronidase deve ser injetada, quando possível, dentro do depósito do ácido hialurônico. Quando esse depósito for muito superficial, deve-se injetar logo abaixo do local. A hialuronidase não deve ser utilizada em áreas tratadas com toxina botulínica nas últimas 48 horas, devido ao risco de difusão.

Brown, M 2016 afirma que em geral, as complicações agudas de injeções com preenchimento de tecidos moles incluem eritema, inchaço e hematomas. Pacientes que tomam anticoagulantes ou suplementos (por exemplo, vitamina E, ginseng, alho, gengibre) deve ser pedido a interrupção uma semana antes. Antes da injeção, a pele deve ser cuidadosamente limpa para evitar a introdução de bactérias da pele no local da injeção e reduzir risco de infecção. O eritema pós-injeção pode estar relacionado a ativação de mastócitos, que é temporária e deve resolver depois de alguns dias. Se o preenchimento for injetado muito superficialmente, pode-se notar que a pele começa a tomar um matiz azul-cinza, que é conhecido como o efeito Tyndall e pode ser prevenida, injetando o enchimento no nível adequado. Por exemplo, preenchimentos indutores de colágeno devem ser colocados na derme média, mais espessa. Enchimentos de HA devem ser colocados na derme profunda, hidroxilapatita de cálcio deve ser colocada na junção da derme e do tecido subcutâneo. Polimetilmetacrilato e ácido poli-L-láctico devem ser colocados subdermicamente. As complicações imediatas mais graves associadas com injeções de preenchimento de tecidos moles são oclusão da artéria central da retina e / ou necrose da pele. Os residentes nunca devem injetar material de enchimento na

glabella ou no nariz, o cocho perioral e lacrimal também são áreas de injeção de alto risco que requerem um alto grau de experiência e só deve ser injetado com supervisão adequada. Uma declaração de consenso na gestão de necrose induzida por injeção aconselha aplicar uma pomada de nitrato 2% ao tratamento local ou administrar uma aspirina oral se o paciente desenvolver dor forte; perda de visão; descoloração aguda da pele, especialmente branqueamento. Para cargas à base de HA, pelo menos 200 U de hialuronidase devem ser injetadas. As compressas quentes devem ser colocadas na área envolvida. Após estas intervenções, qualquer paciente com perda de visão ou dor orbital deve imediatamente ser submetido a avaliação oftalmológica. As complicações crônicas envolvem a infecção de início tardio que ocorre 2 semanas ou mais após a injeção, e formação de granuloma. Baixo grau crônico e infecção no local da injeção pode ser indicativa de formação de biofilme. Se um preenchimento de HA foi usado, ele deve ser dissolvido com hialuronidase para ajudar a quebrar o biofilme. Um ciclo de antibióticos orais também pode ser indicado. Esteróides intralesionais podem ser usados, mas somente após os antibióticos terem sido administrados. Uma vez que a infecção é granulomatosa pode ser tratada com esteróide intralesional e excisão cirúrgica.

Parada, M ET AL 2016 realizaram uma revisão de literatura relacionada com os efeitos adversos de preenchimentos semipermanentes e temporários, bem como delinearam um guia prático visando evitar, diagnosticar e manejar as complicações. Afirmam que a avaliação do paciente previamente à injeção é fundamental não apenas para julgar suas expectativas, realizar a escolha do produto ideal e determinar o plano e a escolha dos pontos de injeção, mas também para avaliar o risco envolvido no procedimento. Os pacientes devem ser completamente investigados em relação ao histórico de distúrbios hemorrágicos, herpes, doenças autoimunes, gravidez, alergias, tendência à formação de quelóides e uso de medicamentos, tais como anticoagulantes (incluindo coumadin e anti-inflamatorios não esteroides) ou vitaminas/ suplementos fitoterápicos associados a sangramento prolongado. Medicamentos a base de ervas devem ser descontinuados entre sete e dez dias antes do procedimento visando reduzir o risco de hematomas. Em relação aos pacientes em uso de medicação anticoagulante, se o fármaco foi prescrito por período limitado de tempo, é prudente adiar o tratamento com preenchedores até

que o primeiro possa ser interrompido. Em geral, preenchedores devem ser evitados em caso de infecção ativa em área próxima (intraoral, envolvendo mucosa oral ou mesmo sinusite), processo inflamatório adjacente, imunossupressão, alergia aos componentes do preenchedor ou lidocaina, gravidez e amamentação. Os autores dividem as reações em precoces e tardias. As reações precoces incluem inflamação, hiperemia, sensibilidade e hematomas (reações locais) e afirmam que esses eventos são influenciados pelo calibre da agulha, produto utilizado e velocidade de injeção. Portanto, o uso de cânulas pode diminuí-los. O eritema pode ocorrer se a massagem for realizada após o procedimento e podem ser tratados com anti-histamínicos e esteroides tópicos. Caso persista, pode-se utilizar luz pulsada. O edema é muito comum e mais ainda em regiões como lábios e região periorbital. Deve-se escolher corretamente o produto e o plano onde está sendo injetado deve ser conhecido. A aplicação de gelo e utilização de anti-histamínicos e prednisona pode diminuir esse efeito. Em casos de injeção superficial (efeito tyndall) deve-se realizar massagem local, incisão e drenagem do produto, além do uso da hialuronidase. No caso de infecções, no início, devemos observar endurecimento, eritema, sensibilidade e prurido na região. Posteriormente podem aparecer nódulos flutuantes e sintomas sistêmicos. Deve ser realizada cultura microbiológica, com introdução de tratamento antibiótico adequado a cultura. Os abscessos devem ser drenados. Em infecções mais duradouras ou com má resposta aos antibióticos, deve ser considerada a presença de infecções atípicas e biofilmes. Nesses casos pode ser necessário antibiótico alternativo. A hipersensibilidade aguda pode variar de um vermelhão até casos de anafilaxia. Foi descrito 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. Complicações vasculares são as mais temidas principalmente devido ao risco de necrose. É necessário o conhecimento da rede vascular e tomar cuidado com as áreas de glabella e nariz. A apresentação clínica típica subsequente à isquemia causada por preenchedores de AH é 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), necrose e ulceração cutâneas (dias a semanas). As medidas preventivas incluem o uso de pequenos volumes, cânulas rombas e injeção lenta. A aspiração previa a injeção

não garante a segurança vascular; ainda assim, porém, deve ser realizada. A hialuronidase é a principal arma contra oclusões vasculares. As reações de início tardio incluem nódulos que podem ser assintomáticos ou inflamatórios e apresentar eritema, sensibilidade e inchaço. Deve-se considerar a biópsia para diferenciá-los. Os nódulos não inflamatórios são comuns em lábios e devem ser excisionados. Já os nódulos inflamatórios devem ser tratados como infecção lançando mão de antibióticoterapia, caso não haja resposta deve-se realizar biópsia e usar hialuronidase. Clinicamente, os granulomas podem ser acompanhados por desconforto, edema persistente ou transitório, eritema e períodos de crises e regressões. O tratamento recomendado para granulomas é o esteroide intralesional. No caso do AH, a injeção de hialuronidase pode ser uma opção terapêutica. Infecções tardias manifestam-se como sensação de formigamento, seguida de inchaço. Flutuação e sintomas sistêmicos ajudam a identificá-la. A formação de um biofilme demanda que alguma bactéria ou algum microorganismo infeccioso contamine a injeção. O biofilme é uma matriz segregada por bactérias e que possui consistência semelhante à de uma cola, resistente a antibióticos e a ação do sistema imune, formando um meio no qual outras bactérias se desenvolvem. O biofilme pode existir em estado latente e ser ativado por trauma local, manipulação e injeções. Uma vez ativado, pode se tornar uma infecção purulenta aguda ou de curso subagudo, com resposta granulomatosa. A infecção ativa pode ser controlada com antibióticoterapia, mas o biofilme subjacente pode gerar recorrência.

Signorini, M ET AL. 2016 relataram que em janeiro de 2014, um grupo de 16 especialistas em medicina estética, incluindo cirurgia plástica, dermatologia facial e cirurgia oftalmológica se uniu para revisar as propriedades e usos clínicos da toxina botulínica tipo A e preenchedores à base de ácido hialurônico, para desenvolver recomendações de consenso atualizadas para o início de complicações precoces e tardias associadas ao AH. A metodologia para determinar o consenso envolveu declarações de classificação e opiniões desenvolvidas durante a conferência. As declarações apresentadas neste artigo representam a opinião de especialistas do painel com base em sua experiência clínica coletiva e dados publicados sobre reações adversas com AH na configuração de cosméticos. Os especialistas relataram que os clínicos devem estar atentos ao paciente, ao produto, e fatores

relacionados à técnica que podem causar reações adversas. Algumas áreas anatômicas, como glabella, base alar, nariz, e o temporal são conhecidas por estarem associadas com maiores riscos de complicações vasculares. Além disso, a história do paciente pode ser um fator pertinente na emergência de reações adversas. Os fatores relevantes relacionados ao produto incluem a concentração e propriedades do preenchedor e os processos de fabricação (por exemplo, purificação). O clínico tem controle sobre a injeção técnica especificamente, a profundidade, volume, velocidade e precisão da injeção. Neste contexto, destacou-se que todos os clínicos que executam as injeções devem ter um conhecimento profundo de anatomia facial. O risco aumentado de formação de biofilme é outra consequência potencial do tratamento em longo prazo. Biofilmes consistem em comunidades densamente embaladas de bactérias cercadas por polímeros segregados. Essas comunidades podem ser ativadas em tratamento repetido. A área de superfície de produto (bolus grande), longevidade do produto, e técnica estéril inadequada são outros fatores acarretar no desenvolvimento do biofilme.

Os pacientes devem saber que existe um pequeno risco de complicações com todos os preenchedores dérmicos. Um termo de consentimento deve ser previamente assinado. Além disso, deve-se conhecer todo o histórico do paciente para determinar contraindicações relativas ou absolutas. Especificamente, o clínico deve consultar o paciente com complicações anteriores com preenchedores, alergia significativa ou outros fatores significativos como condições médicas.

Quanto ao profissional, ele deve ter conhecimento profundo da técnica e anatomia facial, pois experiência insuficiente é um fator contributivo no desenvolvimento de complicações. Devem-se usar agulhas com cautela. Nas áreas propensas à complicações vasculares, as cânulas podem ser mais indicadas. Sempre aspirar antes de injetar o produto, caso venha sangue, deve-se reposicionar a seringa.

A seleção do produto é importante, escolhendo produtos seguros, e respeitando a indicação de cada produto na sua área específica. Outro cuidado que deve ser tomado é a quantidade de produto por área.

Para a prevenção das complicações recomenda-se realização de antissepsia na região a ser tratada. A pele do paciente deve estar livre de maquiagem, o que

também deve ser evitado após o tratamento. A antisepsia deve ser realizada com clorexidina glicosada a 2% e álcool 70% usando luvas e bandejas esterilizadas. Recomenda-se profilaxia antiviral para evitar surtos herpéticos em pacientes com história de herpes. As injeções não devem ser feitas em pacientes com lesões de herpes ativas.

Em caso de injeção intravascular de preenchedores, as reações podem ser devastadoras, como necrose e perda de visão. Os acidentes vasculares são melhores evitados com conhecimento de anatomia vascular, treinamento adequado e técnica apropriada. Precauções incluem aspiração antes da injeção, injeção lenta com pressão mínima e entrega de material em pontos diferentes e em pequenos volumes por passagem.

Em caso de injeção intravascular deve-se cessar imediatamente a injeção, massagear a área e aplicar hialuronidase, caso necessário. A hialuronidase deve ser injetada imediatamente e usada diariamente em doses liberais onde sinais e sintomas estão presentes e onde quer que a vascularização pareça comprometida, não só no local da injeção. No entanto, os injetores devem sempre ter em mente a possibilidade de reações alérgicas após o uso da hialuronidase. Para infarto intravascular, o painel recomendou injeção de um mínimo de 200 a 300 U de hialuronidase (espalhada por toda a área de necrose iminente), repetidos diariamente por um mínimo de dois dias até os sinais de necrose permanente ou o fluxo de sangue serem reestabelecidos. O paciente deve ser reavaliado a cada 24 horas. Se ocorrer infecção, a terapia com antibióticos deve ser iniciada imediatamente. A pasta de nitroglicerina (1%) também é recomendada em casos de obstrução. Outras estratégias (sem eficácia comprovada) incluem sistematicamente os esteróides tópicos, aspirina, heparina, oxigênio hiperbárico. Em casos de reação alérgica ou hipersensibilidade deve-se medir o nível de gravidade. Em muitos casos, pode ser auto-limitante e se resolver espontaneamente depois de algumas horas ou dias. O inchaço pode responder para anti-histamínicos. Esteróides orais são o principal suporte do tratamento para edemas persistentes ou edemas que não respondem aos anti-histamínicos. O angioedema de progresso rápido deve ser considerado uma emergência médica por causa de possível obstrução das vias aéreas. As reações geralmente se resolvem sem seqüelas, mas dependendo da

apresentação, pode ser necessário tratamento com esteróides. O alergênico deve ser removido. Para infecção aguda precoce a sequência de tratamento deve ser: antibióticoterapia, então se considera hialuronidase e por último considera-se esteróides. A terapia antibiótica deve ser prescrita se os sinais ou sintomas de infecção bacteriana aguda estiverem presentes; Depois deve-se decidir se o preenchedor será mantido ou se deverá usar hialuronidase. A terapia antibiótica inicial pode incluir amoxicilina com clavulanato, ou cefalexina ou ciprofloxacina. Se a infecção for clinicamente presente, a hialuronidase deve ser injetada apenas em associação com o tratamento antibiótico para evitar espalhar o material infectado. No caso de complicações tardias podemos incluir infecções crônicas tardias, que devem ser tratadas semelhante às infecções agudas seguindo os antibióticos, então hialuronidase, depois esteróides. O tratamento antibiótico inclui uma terceira ou quarta geração cefalosporina (por exemplo, cefixima). No caso de nódulos inflamatórios é recomendado incisão, drenagem e tratamento antibiótico de nódulos flutuantes, e antibioticoterapia empírica seguida de reavaliação para nódulos não flutuantes; se não houver melhora, a biópsia e a cultura estão indicadas. Recomenda-se antibióticos como claritromicina 500 mg mais moxifloxacina 400 mg duas vezes ao dia durante 10 dias; ciprofloxacina 500 a 750 mg duas vezes ao dia por 2 a 4 semanas ou minociclina 100 mg uma vez por dia durante 6 meses. No caso de reações granulomatosas o preenchedor pode ser tratado com hialuronidase. Antibióticoterapia também deve ser considerada. Granulomas também podem responder a esteróides orais ou intravenosos, que pode ser usado em combinação com hialuronidase. Em caso de falha de tratamento a excisão cirúrgica é o tratamento de escolha para granuloma. A literatura também descreve o laser-assistido. Para nódulos não inflamatórios deve-se considerar remoção do agente causal e tratamento antibiótico. Caso não regrida com antibiótico, deve-se lançar mão da hialuronidase. O uso de esteróides sistêmicos de curto prazo também foi considerado.

Esteves, A.L ET AL 2016, relataram quatro casos de reação adversa a materiais de preenchimento estético com apresentações clínicas variadas. Na maioria dos casos foram desenvolvidos nódulos na região dos preenchimentos, dois deles foram realizados com polimetacrilato e dois com ácido hialurônico. Nos casos de ácido hialurônico foram realizadas biópsias excisionais, onde a análise histopatológica

evidenciou reação granulomatosa associada ao ácido hialurônico, mostrando o material circundado por macrófagos e células gigante multinucleadas do tipo corpo estranho. Ambas as pacientes não tiveram recidivas. Os autores concluíram que o uso de materiais de preenchimento para fins cosméticos tem aumentado nas últimas décadas, assim como os efeitos adversos relacionados ao seu uso. É essencial que o profissional esteja ciente destas possíveis complicações, para que possa reconhecê-las e tratá-las da forma mais adequada.

Hani M. Rayess ET AL. 2017 afirmam que foram relatados 1748 eventos adversos de 1º de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2016. Com base em estatísticas ASPS, sendo que nesse período foram feitas 5,75 milhões de injeções com ácido hialurônico e muitas outras com outros tipos de produtos como Radiesse, Sculptra entre outros. Nenhuma morte foi relatada.

As complicações mais comuns registradas foram inchaço (43,2%), infecção (41,5%), presença de nódulo (29,1%) e dor (24,0%); 39,2% desse pacientes foram tratados com antibiótico, e 10,4% foram tratados com hialuronidase. Dos pacientes (24,1%) que se queixaram de dor excessiva, 40 (9,5%) foram tratados com hialuronidase e 179 (42,7%) foram tratados com antibióticos. Dos 45 pacientes (2,6%) que apresentam branqueamento excessivo da pele, 9 (20,0%) foram tratados com hialuronidase. Quanto ao local as taxas de complicações foram relatadas na região da testa, sulco nasolabial, lábios, bochecha e linhas de marionete. As bochechas representaram o mais comum local de complicações em 751 pacientes (43,0%). Para todos os locais, exceto nas dobras nasolabiais, o inchaço foi a complicação mais comum relatada, com 95 casos nas linhas de marionetes (50,3%). A infecção foi a mais comumente relatada complicação nas dobras nasolabiais (227 [53,0%] das complicações). A infecção foi a segunda complicação mais comum para os outros locais analisados. Entre as complicações graves incluíram-se injeções intra-arteriais sem sequelas, injeção intra-arterial com comprometimento vascular resultando em necrose e injeção intra-arterial com seqüelas resultando em cegueira. Injeção Intra-arterial sem seqüelas foi significativamente mais relatada em injeções no lábio e sulco nasogeniano. O uso de Radiesse foi significativamente mais propenso a resultar em uma injeção intra-arterial e injeção intra-arterial com necrose. Oito

injeções resultaram em cegueira, sendo mais relatadas por Radiesse. No total, 0,003% de injeções de Radiesse (22) resultou em necrose e 0,0001% (1) resultou em cegueira. Houve um relato de anafilaxia após injeção no dorso do nariz. O paciente foi tratado com esteróides e anti-histamínicos, transferido para um hospital e estabilizado. Nesse artigo foi feita uma busca de dados onde foram registrados nove casos de processos. Cinco foram resolvidos em favor do réu. Dos casos resultantes em um pagamento monetário, o valor médio concedido foi \$ 242.000. Seis casos envolveram informações supostamente inadequadas dos termos de consentimento, e cinco de nove casos envolveram pacientes com lesão permanente.

Almeida, Ada ET AL. 2017 relataram que em maio de 2016, em São Paulo, Brasil, um painel multidisciplinar latino-americano foi reunido visando discutir e desenvolver diretrizes para apropriadamente identificar e tratar EAs relacionados à injeção de AH na medicina estética. Compareceram à reunião 25 especialistas, incluindo dermatologistas, cirurgiões plásticos, radiologistas, um patologista e um imunologista, dos países Brasil, México, Argentina e Colômbia.

Os objetivos da reunião de consenso eram:

- Analisar a evolução da compreensão, incidência e descrição dos EAs relacionados ao AH;
- Fornecer uma classificação que permita a imediata identificação dos EAs relacionados ao AH;
- Fornecer conhecimento sobre o diagnóstico e o tratamento de EA relacionados ao AH com base na experiência clínica;
- Alcançar consenso e recomendar algoritmos sobre o diagnóstico e o tratamento de EAs relacionados ao AH.

O painel definiu o início do aparecimento do EA em três intervalos de tempo: Início imediato (início em até 24 horas), início precoce (início de 24 horas até 30 dias) e início tardio (início depois de 30 dias). Definiu também os sinais e sintomas mais comumente observados em cada intervalo de tempo. Foi observado que gatilhos tais como vacinação, infecção ou trauma local são normalmente observados e são causas frequentes de edema.

EAs de início imediato

Foram relatados sintomas como alterações de cor (eritema, equimose, hematoma, cianose, branqueamento) nódulo, prurido, dor grave, edema grave, alterações visuais, irregularidades e alterações neurológicas. Tendo como possíveis diagnósticos alterações vasculares (embolização, oclusão arterial, etc.a), reação alérgica, hematoma, sobrecorreção, equimose e parestesia. O tratamento para alterações vasculares deve incluir: Para reverter a perda visual - hialuronidase 300UI em injeção retrolobular/peribulbar urgente (no máximo em até 90 minutos) até a recuperação visual; Outras complicações vasculares (exceto por perda visual) incluem Hialuronidase 300UI (espalhar sobre a área de preocupação a cada 60 minutos até melhora clínica. Massagear após a administração de hialuronidase.) Se a hialuronidase não estiver disponível, considerar lidocaína, compressa quente (secador de cabelo, bolsa térmica, água quente) e massagem; Ácido acetilsalicílico 300mg dois comprimidos (mastigáveis ou sublinguais) (ou clopidogrel); Considerar o uso de sildenafil (50mg a cada oito horas), carboxiterapia, microcorrente ou câmara hiperbárica como opções de tratamento. Para reações alérgicas: reação grave/possível anafilaxia: injeção intramuscular de adrenalina na perna: diluir 1/1.000 e utilizar 0,3ml. Aplicar novamente após cinco minutos. Ao mesmo tempo, aplicar difenidramina 50mg, ranitidina 150mg, hidrocortisona 300mg e solução salina normal (2l) além de transporte imediato para um serviço de caso ocorra uma reação grave. Para hematomas aplicar compressa local. Para equimose não foi feita nenhuma recomendação. Para parestesia foram indicados corticoesteroides orais para trauma com a agulha; se houver suspeita de compressão do agente de preenchimento, considerar o uso de hialuronidase. Para sobrecorreção massagem local; reavaliar depois de intervalo variável de sete a 15 dias para verificar se a hialuronidase é necessária.

EAs de início precoce

Os eventos adversos de início precoce incluem: Alterções vasculares (Isquemia ou necrose e telangiectasias) sendo que o tratamento indicado foi Hialuronidase: 300UI a cada oito horas durante 48 horas e massagem; Compressas quentes e

massagem local por até 48 horas; Ácido acetilsalicílico 300mg dois comprimidos (mastigáveis ou sublinguais) durante até uma semana (ou clopidogrel); Considerar o uso de sildenafil (50mg a cada oito horas), carboxiterapia, microcorrente ou câmara hiperbárica; Se houver necrose, avaliar para debridamento químico e cirúrgico; para telangiectasia foi indicado o uso de laser Nd:Yag. Alterações de cor; para eritema persistente e equimose foi indicado o uso de luz pulsada ou laser Nd:Yag e LED (no caso do eritema persistente), para o efeito tyndall foi indicada hialuronidase e para hiperpigmentação pós-inflamatória, o uso de clareadores físicos e químicos, laser, luz pulsada e corticosteroides. Alterações sistêmicas incluem infecção e inflamação foram consideradas gatilhos que podem influenciar os eventos adverso relacionados ao ácido hialurônico e devem ser tratados de acordo com sua etiologia. Alterações de sensibilidade incluem parestesia e deve ser tratada com o uso de corticoesteroides orais, hialuronidase (caso haja compressão) e eletroestimulação. Para cicatrizes hipertróficas é indicado o uso de corticoesteróides e atróficas, tratamento tópico com bioestimulação. Para irregularidades como sobrecorreção deve usar hialuronidase, já em celulites deve lançar mão de antibióticoterapia. Para formação de nódulos inflamatórios com infecção é indicado drenagem e Cefalosporina de 7 a 10 dias. Se não houver infecção deve-se lançar mão de corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroides via oral. No caso de nódulo não inflamatório (reação de corpo estranho) deve-se lançar mão de corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroides via oral. No caso de acúmulo de produto deve-se usar a hialuronidase. Os exames diagnósticos incluem: avaliação de alterações sistêmicas, exames de hemograma, proteína-C reativa e velocidade de hemossedimentação (VHS); ultrassom, cultura (aspirados) e biópsia (o tecido deve também ser enviado para cultura) são recomendados para ocorrências de nodulação.

EAs de início tardio

Os eventos adversos de início tardio incluem alterações vasculares como telangiectasia sendo tratadas com luz pulsada e laser Nd:Yag. Alterações de cor como eritema persistente também devem ser tratadas com luz pulsada e laser, já

a hiperpigmentação pós – inflamatória deve –se usar clareadores, peelings, laser, luz pulsada e corticoesteroides. As queloides não foram discutidas. Os nódulos devem ser tratados da mesma forma que nos eventos precoces. Edemas tardios deve-se avaliar o gatilho causador e tratar; além de usar anti-inflamatório não esteroide oral e anti-histamínico (oral) deve-se considerar corticosteroide oral e hialuronidase.

Quanto à região, os especialistas também discutiram recomendações para prevenir efeitos adversos relacionados à injeção. A região frontal possui alto risco devido a área de anastomose (artéria temporal superficial com artéria supraorbital e supratroclear.). Deve-se usar cânula e a injeção deve ser feita sob o músculo. A injeção deve ser realizada afastada da crista temporal (entre o osso frontal e temporal) e pelo menos 1,5cm acima do forame supraorbital. Na região de glabella a canulação supraperiosteal é recomendada e para injetores experientes, o uso de injeção com agulha intradérmica ou supraperiosteal poderia ser considerado. O dorso nasal é uma zona de alto risco para cegueira, portanto não houve consenso entre o grupo a respeito de qual é a técnica mais segura. Nos pacientes com um histórico de cirurgia nasal, o painel recomendou que a aplicação de AH não fosse utilizada nesta área. No sulco nasolabial a injeção com agulha intradérmica ou supraperiosteal é recomendada e a canulação é recomendada para aplicações subcutâneas. No sulco nasojugal e malar é recomendado o uso de cânulas. No temporal a agulha supraperiosteal é indicada assim como no zigomático. A região perioral e mentoniana é uma zona de alto risco para necrose, portanto deve-se usar canulação subcutânea e para a região mentoniana, injeção com agulha supraperiosteal ou canulação são recomendadas. Nos lábios superiores e inferiores, uma agulha superficial (intradérmica a subcutânea) ou uma cânula de calibre 27 é recomendada. Com base na literatura e na experiência clínica, o painel recomendou clorexidina com base de álcool para antissepsia, que, entretanto, deve ser utilizada cuidadosamente na região periocular em decorrência do risco de irritação/lesão ocular. Clorexidina em solução aquosa pode ser considerada.

Alcântara, C E ET AL. 2017 descreveram um caso de granuloma como reação em um paciente que realizou preenchimento labial. Além disso, descreveram outros casos revisados de granulomas periorais. Clinicamente, granulomas de corpo estranho, causados por ácidos hialurônicos aparecem principalmente como granulomas císticos. Um processo de encapsulamento ocorre impedindo a absorção do material injetado nos tecidos circundantes, resultando no desenvolvimento de um abscesso. No caso relatado foi possível constatar que, durante a excisão para biópsia do granuloma que o material estava encapsulado. Além disso, na seção histológica, pode-se identificar colágeno ao redor, formando um tecido fibroso (cápsula fibrosa). Histologicamente, poucas diferenças são relatadas na literatura e os achados do presente caso corroboram o padrão de reação do corpo estranho ao AH. A primeira escolha de tratamento de granulomas de corpos estranhos por preenchimentos são injeções de corticosteróides. A terapia também pode ser usada para granulomas recorrentes de corpo estranho. Três relatos de casos apresentaram sucesso ao tratamento com corticoides para granulomas de corpos estranhos. A excisão de granulomas de corpo estranho nem sempre é uma terapia de primeira escolha, principalmente em casos de granulomas invasivos, pois não tem limites conhecidos, tornando a remoção mais difícil. Apenas em casos óbvios de abscesso, a incisão e drenagem são um método eficaz de tratamento. Outra modalidade de tratamento para depósitos de HA indesejados ou reações ao HA é a utilização de hialuronidase. O estudo histopatológico permanece como a técnica padrão-ouro para identificar o preenchedor responsável. Além disso, uma história detalhada deve ser estudada para diagnosticar essas condições. O diagnóstico clínico da reação granulomatosa pode ficar difícil por razões distintas. Em muitos casos, os pacientes não estão cientes da possibilidade de efeitos adversos e também omitem preenchimentos que foram feitos no passado.

DISCUSSÃO

Autores de estudos mais antigos dividem as intercorrências em efeitos adversos de início precoce e tardio (Talarico, S ET AL. 2010; Crocco, E at AL. 2012; Monteiro, E 2014; Signorini, M ET AL. 2016). Já os autores dos estudos mais recentes dividem as intercorrências em efeitos adversos de início imediato, início precoce e início tardio (Almeida, Ada ET AL. 2017; Hani M. Rayess ET AL. 2017). Sendo que os efeitos de início imediato, ocorrem até 24 horas após o procedimento, o início precoce de 24 horas a 30 dias e de início tardio após 30 dias, os autores ainda frisaram a importância da divisão do tempo, pois foi considerada a informação mais importante que um paciente pode fornecer ao clínico. As reações alérgicas ficam restritas ao início imediato (Almeida, Ada ET AL. 2017). Os autores concordam quanto aos cuidados que devem ser tomados para evitar possíveis intercorrências e citam a assepsia da pele antes de qualquer procedimento, além de conhecer a história do paciente devido à necessidade de saber sobre procedimentos estéticos anteriores e principalmente ao uso de PMMA. Eles citam também a importância do conhecimento da anatomia facial e da técnica empregada, bem como o uso de cânulas em algumas regiões para evitar a injeção em vasos e artérias (Thamura, B.M 2013; Monteiro, E 2014; Brown, M 2016; Parada, M ET AL 2016; Signorini, M ET AL. 2016; Almeida, Ada ET AL. 2017; Hani M. Rayess ET AL. 2017). Quanto à hialuronidase todos os autores defendem o seu uso, já que é uma ferramenta extremamente eficaz, tanto nos episódios adversos agudos como na reversão dos resultados insatisfatórios e diluição de biofilme, porém salientam a importância do profissional conhecer a técnica de aplicação e o risco de efeitos colaterais. Não houve nenhum caso de reação alérgica ao produto relatado. Os autores concordam quando citam a necrose como uma complicação rara, porém frisam a importância de tomar cuidado com as regiões de glabella e dorso nasal (Crocco, E at AL. 2012, Thamura, B.M 2013, Brown, M 2016, Parada, M ET AL 2016, Signorini, M ET AL. 2016, Almeida, Ada ET AL. 2017).

CONCLUSÃO

Os efeitos adversos estão presentes no dia a dia do profissional e ele deve estar preparado para resolvê-las. Além de conhecer profundamente a anatomia facial e a técnica empregada, ele deve tomar os cuidados necessários para assepsia da pele, conhecimento da história clínica do paciente e acompanhamento pós procedimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Talarico, S ET AL. Avaliação da segurança e eficácia de novo preenchedor à base de ácido hialurônico no tratamento dos sulcos nasolabiais e contorno dos lábios. **Surg Cosmet Dermatol**; 2(2):83-6, Abril 2010.

Crocco, E at AL. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. **Surg Cosmet Dermatol**;v.4(3); p.259-63. Agosto 2012.

Thamura, B.M. Facial topography of the injection areas for dermal fillers, and associated risks. **Surg Cosmet Dermatol**;5(3):2348. Julho, 2013.

Balassiano, L e Bravo, B. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. **Surg Cosmet Dermatol**; 6(4):33843. Dezembro, 2014.

Alhede, M ET AL. Bacterial biofilm formation and treatment in soft tissue fillers. **Pathogens and Disease**, v.70, p.339–346. 2014.

Wortsman, X. Identification and Complications of Cosmetic Fillers. **J Ultrasound Med** ; v.34:p.1163–1172. Novembro, 2014.

Monteiro, E. Complicações imediatas com preenchimento cutâneo. **RBM**. v 71 n.esp. g3; Agosto, 2014.

Almeida, A e Saliba, A. Hialuronidase na cosmiatria: o que devemos saber?. **Surg Cosmet Dermatol**;7(3):197-204. Julho, 2015.

Parada, M ET AL 2016. Manejo de complicações de preenchedores dérmicos. **Surg Cosmet Dermatol**;8(4):342-51. Dezembro, 2016.

Brown, M. Preventing, Identifying, and Managing Cosmetic Procedure Complications, Part 1: Soft-Tissue Augmentation and Botulinum Toxin Injections. **Cutis**;97:E28-E29. 2016. Disponível em: www.cutis.com.br

Esteves, A.L ET AL. Reação de corpo estranho a material de preenchimento estético: relato de quatro casos. **Rev. bras. odontol.**, Rio de Janeiro, v. 73, n. 4, p. 344-7, out./dez. 2016.

Signorini, M ET AL. Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers—Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations. **Plast. Reconstr. Surg.** 137: 961 – 971. Junho, 2016.

Hani M. Rayess ET AL. A Cross-sectional Analysis of Adverse Events and Litigation for Injectable Fillers. **JAMA Facial Plast Surg.** Detroit-MI p.1-7, Dezembro 2017. Disponível em: jamafacialplasticsurgery.com

Almeida, Ada 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(3):p.204-13. Agosto. 2017.

Alcântara, C E ET AL. Granulomatous reaction to hyaluronic acid filler material in oral and perioral region: A case report and review of literature. **Journal of Cosmetic Dermatology**. 10.1111/jocd.12374. Maio. 2017