

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE
PÓS-GRADUAÇÃO EM ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Fabiana Coelho Ferreira César

**EVENTOS ADVERSOS VASCULARES DECORRENTES DO USO DO ÁCIDO
HIALURÔNICO NA ESTÉTICA OROFACIAL**

Fabiana Coelho Ferreira César

**EVENTOS ADVERSOS VASCULARES DECORRENTES DO USO DO ÁCIDO
HIALURÔNICO NA ESTÉTICA OROFACIAL**

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

Orientador: Prof. Dr. André Ferrari

Prof. Dr. Rilton Morais

Área de Concentração: Odontologia

FICHA CATALOGRÁFICA



Fabiana Coelho Ferreira César

**EVENTOS ADVERSOS VASCULARES DECORRENTES DO USO DO ÁCIDO
HIALURÔNICO NA ESTÉTICA OROFACIAL**

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

Orientador: Prof. Dr. André Ferrari

Prof. Ms. RILTON M. MORAIS

Aprovada em ____ / ____ / ____ pela banca constituída dos seguintes professores:



Prof. Ms. RILTON M. MORAIS



Prof. Ms. ANDRÉ RAMOS FERRARI

Ipatinga, 26 de agosto de 2021.

Dedico a minha família, fonte inesgotável de amor!

AGRADECIMENTOS

Ao Senhor da minha vida, meu Deus, agradeço a conclusão desse trabalho, não posso também deixar de mencionar meus professores e minha turma tão especial, talvez uma das melhores que já tive.

De forma muito especial quero agradecer meu marido Ronald por sempre me apoiar e acreditar em mim, por me apresentar com as mais lindas filhas, Clara e Isabel, que também foram importantíssimas nessa jornada, aguentando meu mau humor, quando chegava tarde em casa e com fome. Amo vocês !! Não deixando pra trás o Lucas, meu filho do coração

Aos meus pais, base de tudo, minha irmã, a única, que tanto amo, cunhados e sobrinhos.

A Nana, pela dedicação e cuidado com minha família, e Marlu, por cuidar tão bem do consultório na minha ausência e arriscar nas primeiras toxinas.

Todos vocês me fortalecem, e a cada dia acredito mais que vale a pena investir no saber.

RESUMO

O uso do ácido hialurônico como preenchedor dérmico, apesar de ser um procedimento minimamente invasivo, seguro e com inúmeros benefícios já reportados seu uso apresenta incidência eventos adversos. Um desses eventos adversos são as complicações vasculares, especialmente em tratamentos faciais, que em casos graves podem levar a necrose tecidual e a perda de visão. Desta forma, este trabalho teve como objetivo apresentar os eventos adversos vasculares do uso de ácido hialurônico na face. Este estudo é uma Revisão Sistemática, que foi realizada através de busca eletrônica de artigos no PUBMED e BVS usando os seguintes cruzamentos de palavras chaves: preenchedores de ácido hialurônico, complicações vasculares, perda de visão, necrose. Os critérios de inclusão foram: artigo original completo; disponível “online” de forma gratuita; estudos clínicos e estudos de casos, publicados entre os anos de 2010 e 2021. Foram excluídos teses, dissertações, revisões, artigos repetidos ou cuja abordagem não corresponda ao tema proposto. Foram encontrados 107 artigos, cujos resumos foram lidos para identificação de seu enquadramento no objetivo do estudo, levando a exclusão de 86 artigos. Desta forma, a amostra final usada como base para a discussão foi composta por 21 artigos. Os principais eventos vasculares são embolização, oclusão arterial, parestesias, isquemia, necrose, telangiectasia, perda visual temporária, parcial ou permanente. Frente aos estudos apresentados podemos concluir que os eventos adversos vasculares decorrente da injeção de ácido hialurônico, especialmente a necrose e a perda de visão, podem ser evitados com um bom conhecimento da anatomia vascular facial e pela experiência do profissional. Além disso, quando esses eventos ocorrem, concluímos ser é imprescindível o reconhecimento dos sinais o quanto antes, para que o tratamento seja prontamente iniciado e possa a surtir os efeitos preconizados. Neste caso, os principais tratamentos descritos nos estudos foi o uso da hialuronidase, sendo esta aplicada até mesmo nos estágios mais iniciais da oclusão vascular, prevenindo o agravamento do quadro, isto é, evolução para a necrose tecidual, ou perda permanente de visão, por exemplo.

Palavras-Chave: preenchedores de ácido hialurônico, complicações vasculares, perda de visão, necrose, eventos adversos.

ABSTRACT

The use of hyaluronic acid as a dermal filler, despite being a minimally invasive, safe procedure and with numerous benefits already reported, its use has an incidence of adverse events. One of these adverse events is vascular complications, especially in facial treatments, which in severe cases can lead to tissue necrosis and loss of vision. Thus, this study aimed to present the vascular adverse events of the use of hyaluronic acid on the face. This study is a Systematic Review, which was carried out through electronic search of articles at PUBMED and BVS using the following keyword crossings: hyaluronic acid fillers, vascular complications, loss of vision, necrosis. The inclusion criteria were complete original article; available "free" online; clinical studies and case studies, published between the years 2010 to 2021. Theses, dissertations, reviews, repeated articles, or whose approach does not correspond to the proposed theme were excluded. 107 articles were found, whose abstracts were read to identify their classification in the study objective, leading to the exclusion of 86 articles. Thus, the final sample used as the basis for the discussion was composed of 21 articles. The main vascular events are embolization, arterial occlusion, paraesthesia, ischemia, necrosis, telangiectasis, temporary, partial, or permanent visual loss. In view of the studies presented, we can conclude that vascular adverse events resulting from the injection of hyaluronic acid, especially necrosis and loss of vision, can be avoided with a good knowledge of facial vascular anatomy and the experience of the professional. occur, we conclude that it is essential to recognize the signs as soon as possible, so that the treatment can be promptly started and can have the recommended effects. In this case, the main treatments described in the studies were the use of hyaluronidase, which is applied even in the most initial stages of vascular occlusion, preventing the worsening of the condition, that is, evolution to tissue necrosis, or permanent loss of vision, for example.

Keywords: hyaluronic acid filler, vascular complications, vision loss, necrosis, adverse events

LISTA DE FIGURAS

Figura 01. 25 zonas estéticas faciais para aplicação ácido hialurônico.....	11
Figura 02. Classificação dos eventos adversos em relação ao seu início: sinais e sintomas.....	12
Figura 03. Classificação dos eventos adversos em relação ao seu início: possíveis diagnósticos.....	12
Figura 04. Fatores de riscos para injeção intra-arterial acidental.....	14
Figura 05: Artérias e nervos faciais de acordo com a profundidade	15
Figura 06: Recomendações de técnicas para prevenir os eventos adversos relacionados a injeção de ácido hialurônico nas regiões faciais de alto risco.....	16

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO DE LITERATURA	9
3 MATERIAL E MÉTODOS	17
4 RESULTADOS	18
5 DISCUSSÃO	23
6 CONCLUSÕES	34
REFERENCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida traz consigo a crescente preocupação com a estética, que por sua vez estimula o desenvolvimento e o aprimoramento de diversas metodologias, equipamentos, técnicas e materiais que possam minimizar os efeitos fisiológicos decorrentes do processo de envelhecimento (QIAO *et al*, 2019; TURLIER *et al*, 2013). O envelhecimento promove além da redução de colágeno *per si*, a redução do ácido hialurônico, que é um dos componentes da matriz extracelular, que está envolvido na maturação de fibras colágenas, na otimização da síntese de colágeno tipo I (VIANA *et al.*,2011), na estrutura e organização da matriz extracelular, na facilitação do transporte de íons e nutrientes, na preservação da hidratação do tecido (GARBUGIO & FERRARI, 2010), processos de proliferação e diferenciação celular e no reparo tecidual (KALIL; CARAMORI; BALKEY, 2011).

Neste contexto, os preenchedores dérmicos utilizados procedimentos minimamente invasivos, revolucionaram os tratamentos estéticos, cujo objetivo é gerenciar a redução de volume e a sustentação tecidual. Dentre estes, destaca-se ácido hialurônico (AH) que tem a capacidade de aumentar o volume dérmico e estimular a síntese de colágeno (HANS; SAKUMA, 2020). Por esses motivos o ácido hialurônico tem sido um dos preenchedores mais utilizado nos procedimentos estéticos em todo o mundo (NARINS; MARIWALLA, 2018; SYKES *et al.*, 2018).

Apesar de ser um procedimento minimamente invasivo, seguro e com inúmeros benefícios já reportados (FERREIRA & CAPOBIANCO, 2016; WOLLINA & GOLDMAN, 2021), seu uso apresenta incidência eventos adversos, que mesmo sendo baixa em relação ao grande número de aplicações, devem ser evitadas e/ou tratadas, como é o caso daquelas relacionadas ao sistema vascular, especialmente em tratamentos faciais (ALMEIDA *et al*, 2017; CROCCO; ALVES; ALESSI, 2012; BAILEY; COHEN; KENKEL, 2011).

Assim, este trabalho teve como objetivo geral conhecer os eventos adversos vasculares do uso de ácido hialurônico na face. E como objetivos específicos descrever o ácido hialurônico, suas as aplicações estéticas; seus eventos adversos e tratamento dos mesmos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O ácido hialurônico é considerado um gel viscoelástico, e a viscosidade se refere à capacidade de deformação durante a injeção e a elasticidade permite o AH recuperar sua forma original. A forma e a extensão das ligações cruzadas com a concentração de ácido hialurônico determinam amplamente o perfil reológico e físico-químico *in vitro* do gel (FAGIEN *et al*, 2019; VASQUEZ *et al*, 2019).

Assim as propriedades reológicas e físico-químicas do ácido hialurônico são determinadas por fatores, incluindo as reações de reticulação, o peso molecular do substrato de ácido hialurônico, a concentração de ácido hialurônico e o processo usado para fragmentar o gel em massa em uma forma injetável. Por sua vez, os processos de fabricação podem usar diferentes substratos de ácido hialurônico, concentrações de ácido hialurônico e tipos de reticulação em uma variedade de combinações, estabelecendo uma base única para cada produto (FAGIEN *et al*, 2019).

A concentração de AH muitas vezes é expressa em mg/mL, sendo proporcional à quantidade de AH reticulado (insolúvel) e livre (solúvel). O gel de AH reticulado é conhecido por resistir à degradação enzimática, estendendo a duração de sua ação, já o AH livre é prontamente metabolizado. O módulo de elasticidade (G'), o módulo de viscosidade (G''), o $\tan \delta$ (G'' / G') e o módulo complexo (G^*) são os parâmetros reológicos primários usados para caracterizar os produtos disponíveis (FAGIEN *et al*, 2019; VASQUEZ *et al*, 2019).

Todos os preenchedores de ácido hialurônico possuem uma combinação de propriedades viscoelásticas, embora a maioria tenha um valor G' muito mais alto em relação ao valor G'' . O G' é a soma de vários fatores que afetam a força do gel (por exemplo, a concentração total de ácido hialurônico e o grau de reticulação química / enredamentos de cadeia); portanto, o G' tornou-se um parâmetro relevante usado para diferenciar os produtos. Também afetado pelos componentes iniciais do gel e o processo de fabricação são suas propriedades físico-químicas, como fator de expansão do gel e coesão do gel (FAGIEN *et al*, 2019). A compreensão dessas propriedades ajuda a prevenir eventos secundários, como o edema (VASQUEZ *et al*, 2019).

O ácido hialurônico possui as seguintes propriedades biológicas: “lubrificação, viscoelasticidade, capacidade de retenção de água, biocompatibilidade, além de ser biodegradável, com a mesma estrutura química em todas as espécies animais”. Ele também tem participação nos processos de proliferação celular, diferenciação e reparo tecidual (KALIL; CARAMORI; BALKEY, 2011).

A aplicação estética do AH está baseada no princípio de preencher o espaço físico e/ou aumentar volume, produzindo como efeito final o rejuvenescimento facial, uma vez que preenche áreas atrofiadas ou até mesmo quando utilizado para casos de casos de reabsorção óssea, perda de elasticidade e de gordura, decorrentes do envelhecimento (GRECO; ANTUNES; YELLIN.; 2012; HANS; SAKUMA, 2020).

Neste sentido, o AH tem sido usado para: correção de rugas/rítides, perda de contorno e reposição de volume facial, preenchimento dos sulcos nasojugais, nos sulcos nasogenianos, na região da glabella, na região periocular, no aumento do volume labial, linha de marionete, região malar, mandibular, mento, pescoço e mãos, para perda de contorno e reposição de volume facial, em cicatrizes; na rinomodelação, entre outras (QIAO *et al*, 2019).

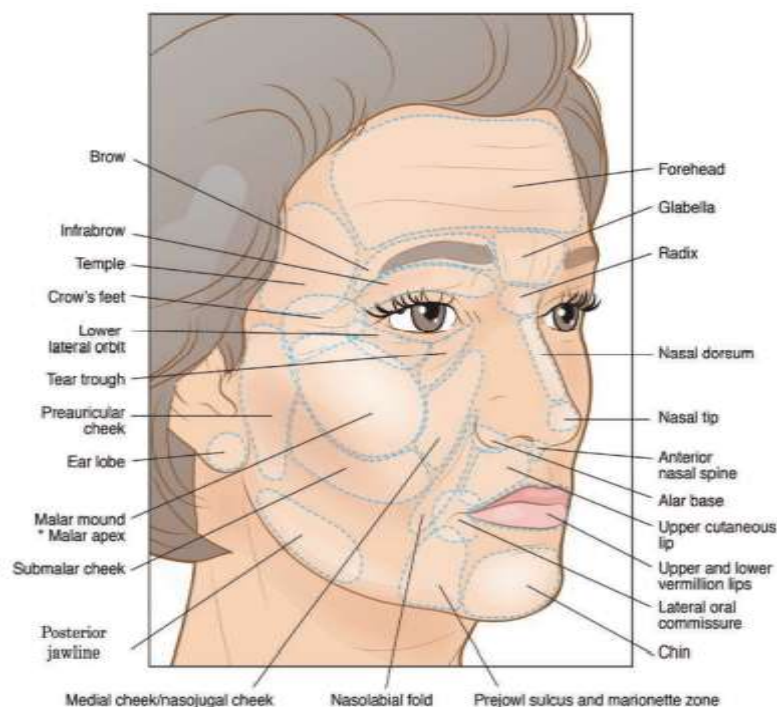


Figura 01: 25 zonas estéticas faciais para aplicação ácido hialurônico.

Fonte: McKEE *et al*, (2019)

Na Figura 1 podemos observar as principais áreas (zonas) faciais de aplicação do ácido hialurônico para finalidades estéticas. É importante notar que as zonas delineadas pela linha tracejada podem se sobrepor e são frequentemente afetadas pelo tratamento da zona adjacente (McKEE *et al*, 2019).

Em relação a incidência de eventos adversos relacionados ao ácido hialurônico, Friedman *et al.*, (2002) apresentaram valores estimados referentes aos anos de 1999 e 2000, como sendo de 0,15% e 0,06% respectivamente. Posteriormente, Belezny *et al.*, (2015) apresentou uma estimativa de 0,5% em seu estudo retrospectivo com 4.702 pacientes. Como visto, apesar de ser considerado como o mais seguro implante dérmico, sua aplicação não é isenta de riscos e de ocorrência de eventos adversos.

A literatura apresenta algumas classificações dos eventos adversos (EA) relacionados ao uso do ácido hialurônico, mas estas, em sua maioria, estão relacionadas ao tempo de ocorrência, variando os intervalos de tempo e as nomenclaturas (NARINS, *et al.*,2009; SCLAFANI & FAGIEN, 2009; ROHRICH *et al*, 2010; SIGNORINI *et al.*, 2014). Em 2017, Almeida *et al.*, na publicação de recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina a sua classificação de eventos adversos em relação ao tempo de ocorrência, as quais podem ser observadas na (Figura 2).

Início imediato (em até 24 horas)	Início precoce (24 horas a 30 dias)	Início tardio (depois de 30 dias)
<ul style="list-style-type: none"> • Alterações de cor: eritema, equimose, hematoma, cianose, branqueamento • Nódulo • Prurido* • Dor grave • Edema grave • Alterações visuais • Irregularidades • Alterações neurológicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações de cor: eritema, equimose, hematoma, cianose, efeito Tyndall • Nódulo • Cicatriz • Dor grave • Edema grave • Linfadenopatia e febre • Irregularidades • Úlcera com pústula e crosta cutâneas • Telangiectasia • Alterações neurológicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações de cor: eritema • Hiper Cromia • Nódulo • Etip • Cicatriz • Edema grave • Telangiectasia • Neovascularização

A considerar reação que pode causar hipersensibilidade tipo I ou reação alérgica.
EAs, eventos adversos; AH, ácido hialurônico; Etip, edema tardio intermitente persistente.

Figura 02: Classificação dos eventos adversos em relação ao seu início: sinais e sintomas.
Fonte: Almeida *et al*, (2017)

De acordo com Crocco *et al.*, (2012) os principais eventos adversos são: eritema, edema, esquimose, hematoma, necrose, infecção, nódulos, granulomas, reações alérgicas, cicatriz hipertrófica.

Início imediato (em até 24 horas)	Início precoce (24 horas a 30 dias)	Início tardio (depois de 30 dias)
<ul style="list-style-type: none"> • Alterações vasculares: embolização, oclusão arterial, etc.^a • Reação alérgica • Hematoma • Sobrecorreção • Equimose • Parestesia^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações vasculares: isquemia, necrose, telangiectasia • Alterações de cor: eritema persistente, equimose, efeito Tyndall, hiperpigmentação pós-inflamatória • Alterações sistêmicas: infecção, inflamação • Parestesia^b • Cicatrizes: hipertróficas, atróficas • Irregularidades: sobrecorreção, infiltração (celulite), nodulação 	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações vasculares: telangiectasia • Alterações de cor: hiperpigmentação pós-inflamatória, eritema persistente • Cicatriz: atrófica, quelóide • Irregularidades: ETIP, nodulação, edema tardio

A alterações visuais e neurológicas estão incluídas ^b Parestesia devidas apenas ao trauma periférico; EAs, eventos adversos; AH, ácido hialurônico; ETIP, edema tardio intermitente persistente.

Figura 03: Classificação dos eventos adversos em relação ao seu início: possíveis diagnósticos.

Fonte: Almeida *et al.*, (2017)

A escolha pelo tempo como critério de classificação é de extrema relevância clínica, contribuindo para os possíveis diagnósticos, os quais podem ser observados na Figura 3. Para cada um desses eventos adversos, existe uma terapêutica de tratamento recomendada, que vai desde a aplicação de hialuronidase, compressas, medicamentos como corticosteroides, ácido acetilsalicílico, antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides; luz intensa pulsada, até clareadores físicos e químicos, entre outras (ALMEIDA *et al.*, 2017).

O objetivo do presente estudo é apresentar os eventos adversos vasculares do uso de ácido hialurônico na face, desta forma direcionaremos os conteúdos a seguir em relação as suas causas, prevenção e tratamentos. Frente a isso, as complicações vasculares são consideradas uma das complicações mais sérias dos preenchimentos dérmicos, e às vezes aparecem na literatura como embolia medicamentosa cutânea (EMC), síndrome de Nicolau ou síndrome de Freudenthal-Nicolau. A diferença essencial entre a EMC e a fisiopatologia observada com obstrução vascular de preenchimento dérmico é que o primeiro frequentemente envolve vias inflamatórias sendo ativadas pelo material injetado, enquanto o último normalmente envolve uma obstrução vascular mais puramente mecânica (DeLORENZI *et al.*, 2014).

Os fenômenos são semelhantes no sentido de que o evento desencadeador é a injeção intravascular acidental, seguida por algum grau de transporte intravascular, resultando finalmente em obstrução vascular, isquemia e assim por diante, de modo que a apresentação clínica final é a mesma. Quando a injeção é intravenosa, esta pode não apresentar nenhuma alteração e muitas vezes passa despercebida. Por outro lado, a injeção intra-arterial pode resultar em obstrução de fluxo e como consequência a hipóxia e a isquemia do tecido circundante, causando uma lesão tecidual significativa e até mesmo necrose (HAHER *et al*, 2020; DeLORENZI *et al.*, 2014).

Os sinais e sintomas relacionados a injeção intra-arterial acidental são dor, palidez cutânea, dor, livedo reticular, retorno capilar lento, cianose, bolhas, perda da barreira, ulceração, fase de demarcação; descamação de tecido necrótico; inflamação, reparação e remodelação do tecido (DAHER *et al*, 2020; DeLORENZI *et al.*, 2014).

Adicionalmente, dependendo das propriedades reológicas do ácido hialurônico: viscosidade, coesão e outras, assim como a quantidade de material e pressão exercida na aplicação, o produto pode fluir retrógrado ao fluxo sanguíneo arterial, através de vasos sanguíneos colaterais mais proximais e, em seguida, para regiões distantes do local de injeção original (DeLORENZI *et al.*, 2014). Assim, existem fatores de riscos para injeção intra-arterial acidental por ácido hialurônico, os quais podemos evitar (Figura 04)

Risk Factors	Description	Clinical Considerations
Site	Deep injection of filler products at or near the site of named vessels. Needle aspiration may or may not show any flashback of blood.	Exercise increased caution near facial artery, angular artery, along nasolabial fold, the nose, and glabellar areas. Intimate knowledge of the location-named facial vessels is mandatory for injectors.
Volume	The volume of product injected into any one area is a risk factor, since larger amounts of product can cause a proportionally greater degree of arterial obstruction. Safer practice is to inject no more than 0.1 mL into any 1 location, and change the position for further injections.	Attempts to clear a needle obstruction by increasing the syringe pressure is a risk factor, since accidental discharge of a large volume of material can result, with disastrous consequences if the needle tip is in the lumen of an artery. Purposeful large-volume injection (Lain Technique) is also a risk factor for the same reason.
Small sharp needles	Small-gauge sharp needles are more likely to penetrate the lumen of an artery than are larger needles. Aspiration of arterial blood through a narrow-gauge long needle is an unreliable indicator.	Larger caliber needles are more likely to have "back flash" of blood following aspiration. Although aspiration prior to injection is good practice, viscous filler material may not allow arterial blood to flash back into the syringe.
Previous scarring	Deep tissue scars may stabilize and fix arteries in place, making them easier to penetrate with small sharp needles. This may also occur when injecting sites where arteries pass through bony foramina or deep fascial structures.	In fatty tissues, thicker walled arteries may roll out of the way when prodded by larger needles, as attested to by those experienced in microvascular surgery. Fixation by scarring holds the vessel in place, making it easier to penetrate.
Blunt cannulae	Blunt cannulae may reduce—but not eliminate—the risk of accidental intra-arterial injection, especially in the presence of previous scarring (following years of filler treatments in the same area, for example). There have been several reports of accidental intra-arterial injections with blunt cannulae.	Some cannulae possess a bullet tip, and although they have a side port, these fine cannulae (eg, smaller than 27 gauge) can penetrate arterial walls. Larger diameter cannulae with a rounded tip are less likely to penetrate. There are no LOE 1 or 2 clinical reports that support treatment via cannulae at present, and the author knows of accidental arterial injections that have occurred despite cannulae application.
Composition of filler material used	Permanent fillers have no means of dissolving the material. Some fillers promote immediate clotting.	HA products have the advantage of being hydrolyzed by hyaluronidase.

*Although successful treatment depends on aspects of technique, intimate knowledge of the facial arteries' surface anatomy is essential in avoiding intra-arterial injection.

Figura 04: Fatores de riscos para injeção intra-arterial acidental
Fonte: DeLorenzi *et al.*, 2014

No que se refere ao local de aplicação, a face tem uma complexa rede de vasos e artérias, tanto no plano superficial quanto no profundo, o que aumenta o risco de eventos adversos vasculares relacionados a aplicação do ácido hialurônico. A figura 05 ilustra essa complexa rede arterial e os nervos de acordo com a profundidade.

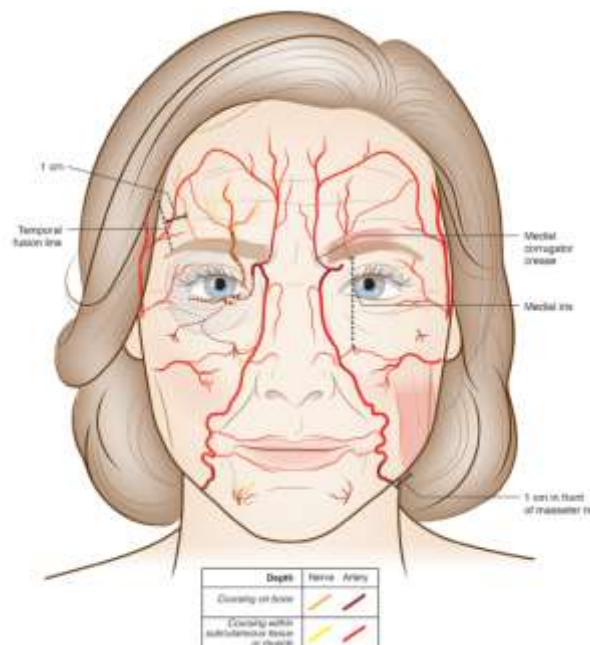


Figura 05: Arterias e nervos faciais de acordo com a profundidade
Fonte: McKEE *et al.*, (2019)

Complementarmente, existem zonas de alto risco para aplicação de preenchedores, estas são as áreas irrigadas pelos ramos internos da artéria carótida, áreas com extensas anastomoses vasculares e áreas nas quais as artérias emergem do forame craniano. Assim, Almeida *et al*, (2017) elaboram uma série de recomendações de técnicas para prevenir os eventos adversos relacionados a injeção de ácido hialurônico nessas zonas faciais de alto risco (Figura 06). De forma semelhante Wollina & Goldman (2021) reforçam que as zonas de alto risco de eventos vasculares são: região temporal, glabella, nariz, infraorbital, triangulo nasal, pregas nasolabiais, lábios, bochecha.

Região	Recomendação
Frontal	<ul style="list-style-type: none"> Alto risco em decorrência de área de anastomose (artéria temporal superficial com artéria supraorbital e artéria supratroclear) Canulação (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
Glabela	<ul style="list-style-type: none"> Canulação supraparietal é recomendada Para injetores experientes, o uso de injeção com agulha intradérmica ou supraparietal poderia ser considerado
Dorso nasal	<ul style="list-style-type: none"> Zona de alto risco para cegueira 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 seja utilizada nesta área
Sulco nasolabial	<ul style="list-style-type: none"> Injeção com agulha intradérmica ou supraparietal é recomendada Canulação é recomendada para aplicações subcutâneas
Sulco nasojugal e malar	<ul style="list-style-type: none"> Agulhas não são recomendadas Canulação é recomendada
Temporal	<ul style="list-style-type: none"> Injeção com agulha supraparietal é recomendada para esta região
Zigomático	<ul style="list-style-type: none"> Injeção com agulha supraparietal ou canulação é recomendada
Pericel e mentoniana	<ul style="list-style-type: none"> Zona de alto risco para necrose Canulação subcutânea é recomendada Para a região mentoniana, injeção com agulha supraparietal ou canulação são recomendadas Nos lábios superiores e inferiores, uma agulha superficial (intradérmica a subcutânea) ou uma cânula calibre 27 é recomendada

Figura 06: Recomendações de técnicas para prevenir os eventos adversos relacionados a injeção de ácido hialurônico nas regiões faciais de alto risco.

Fonte: Almeida *et al*, (2017)

Os principais eventos vasculares descritos na literatura são: embolização, oclusão arterial, parestesias devida a trauma periférico ou compressão, isquemia, necrose, telangiectasia, perda visual temporária, parcial ou permanente (WOLLINA & GOLDMAN, 2021; DAHER *et al*, 2020; KAPOOR *et al.*, 2020; ALMEIDA *et al.*, 2017).

No caso da oclusão vascular, esta apresenta sinais imediatos e costumam seguir um padrão; palidez tecidual, livedo reticular e progressão para isquemia. Caso não seja feita nenhuma intervenção, tem-se a formação de bolhas, úlceras e necrose no tecido. A perda visual destaca-se como o evento adverso vascular mais temida, que ocorre devido a oclusão da artéria oftálmica ou retiniana, por fluxo retrógrado

quando o material é injetado na área supraorbital. Imediamente após a injeção tem-se dor ocular e distúrbio visual (DAHER *et al*, 2020).

No caso da necrose tecidual, esta ocorre nas chamadas zona de risco anteriormente citadas (Figura 06), principalmente no nariz, cuja região alar apresenta-se vascularizada por ramos terminais da artéria angular, pobre em ramos colaterais; e na glabella, que é suprida por artérias provenientes da supra troclear, percorrendo medialmente a região das sobrancelhas (DAHER *et al*, 2020).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é uma Revisão Sistemática, que foi realizada através de busca eletrônica de artigos no PUBMED e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) usando os seguintes cruzamentos de palavras chaves:

1. *hyaluronic acid filler and "vascular complications"*
2. *hyaluronic acid filler and vision loss*
3. *hyaluronic acid filler and necrosis*

Os critérios de inclusão foram: artigo original; estudos clínicos e estudos de casos publicados entre os anos de 2010 e 2021. Foram excluídos artigos que não se enquadraram nos critérios de inclusão descritos acima além de teses, dissertações, revisões, artigos repetidos ou cuja abordagem não correspondia ao tema proposto.

Após o levantamento dos artigos foi realizada uma leitura prévia do resumo de cada um, para identificar se eles se enquadravam ao tema. Já a análise e discussão dos artigos foi pautada na contribuição de cada um em atingir o objetivo proposto no presente trabalho.

4 RESULTADOS

Após o levantamento dos dados realizado através do cruzamento dos descritores propostos (Tabela 1), foram encontrados 107 artigos, cujos resumos foram lidos para identificação de seu enquadramento no objetivo do estudo, levando a exclusão de 86 artigos. Desta forma, a amostra de artigos usados como base da discussão foi de 21 artigos.

Tabela 1. Resultados dos cruzamentos dos descritores e do processo de seleção de artigos.

Base	Descritor *	Artigos		
		Total	Excluídos	selecionados
PubMed	<i>Hyaluronic acid filler and "vascular complications"</i>	11	6	5
	<i>hyaluronic acid filler and vision loss</i>	19	14	5
	<i>hyaluronic acid filler and necrosis</i>	22	19	3
BVS	<i>Hyaluronic acid filler and "vascular complications"</i>	17	13	4
	<i>hyaluronic acid filler and vision loss</i>	21	18	3
	<i>hyaluronic acid filler and necrosis</i>	17	16	1
	Total	107	86	21

Na tabela 2 a seguir, tem-se uma breve descrição dos artigos selecionados, em relação a autoria, título, ano, tipo e local de publicação.

Tabela 2. Descrição dos artigos selecionados no cruzamento dos descritores

Autor	Título	Tipo	Ano	Periódico
BRAVO <i>et al.</i> ,	Septal Ulcer After Nasal Filling with Hyaluronic Acid	Relato de caso	2021	J Clin Aesth Dermatol
GABRIELPILLAI <i>et al.</i> ,	Hyaluronic Acid-based Filler Injection: Late-onset Thrombosis of the Frontal Vein	Relato de caso	2020	Plas Rec Surg Global Open
CHAUHAN & SINGH	Management of delayed skin necrosis following hyaluronic acid filler injection using pulsed hyaluronidase.	Relato de caso	2019	J Cut Aest Surg
HONG; KIM & KIM	Minimizing tissue damage due to filler injection with systemic hyperbaric oxygen therapy	Relato de caso	2019	Arch Craniofac Surg
SHARUDIN <i>et al.</i>	Complete recovery of filler-induced visual loss following subcutaneous hyaluronidase injection	Relato de caso	2019	Neuro-Ophthalmology
SHOUGHY	Visual loss following cosmetic facial filler injection	Relato de caso	2019	Arq Bras Oftal
WIBOWO <i>et al.</i> ,	Reversal of Post-filler Vision Loss and Skin Ischaemia with High Dose Pulsed Hyaluronidase Injections	Relato de Caso	2019	Aesth Plast Surg
ZANG <i>et al.</i> ,	Clinical Observations and the Anatomical Basis of Blindness After Facial Hyaluronic Acid Injection	Relato de casos	2019	Aesth Plast Surg
FANG; RAHMAN, & KAPOOR	Managing complications of submental artery involvement after hyaluronic acid filler injection in chin region	Relato de caso	2018	Plas Rec Surg Global Open Open,
LOH <i>et al.</i> .	Successfully managing impending skin necrosis following hyaluronic acid filler injection, using high-dose pulsed hyaluronidase.	Relato de caso	2018	Plas Rec Surg Global Open
ZHU <i>et al.</i>	Efficacy of retrobulbar hyaluronidase injection for vision loss resulting from hyaluronic acid filler embolization	Relato preliminar	2018	Aesth Surg J
LEE; KANG & SUN	Skin necrosis with oculomotor nerve palsy due to a hyaluronic acid filler injection,	Relato de caso	2017	Arch Plast Surg
MARUYAMA	A Histopathologic Diagnosis of Vascular Occlusion After Injection of Hyaluronic Acid Filler: Findings of Intravascular Foreign Body and Skin Necrosis	Relato de caso	2017	Aesth Surg J

WANG <i>et al</i>	Vascular Complications After Chin Augmentation Using Hyaluronic Acid	Relato de caso	2017	Aesth Plast Surg
CHEN, LIU & FAN	Serious vascular complications after nonsurgical rhinoplasty: a case report.	Relato de caso	2016	Plas Rec Surg Global Open
HU <i>et al.</i>	Posterior ciliary artery occlusion caused by hyaluronic acid injections into the forehead: a case report.	Relato de 2 Casos	2016	Medicine
PRADO & RODRIGUÉZ-FELIZ	Ocular Pain and Impending Blindness During Facial Cosmetic Injections: Is Your Office Prepared?	Relato de caso	2016	Aesth Plast Surg
MANAFI <i>et al</i>	Nasal alar necrosis following hyaluronic Acid injection into nasolabial folds: a case report.	Relato de caso	2015	W J Plast Surg
KOWN <i>et al.</i> ,	Ischemic Oculomotor Nerve Palsy and Skin Necrosis Caused by Vascular Embolization After Hyaluronic Acid Filler Injection	Relato de caso	2013	Aesth Surg
KASSIR, KOLLURU & KASSIR	Extensive necrosis after injection of hyaluronic acid filler: case report and review of the literature	Relato de caso	2011	J Cosm Dermatol
KANG <i>et al.</i> ,	Skin Necrosis of the Nasal Ala after Injection of Dermal Fillers	Relato de caso	2011	Dermatol Surg

Podemos observar na tabela 2 que de acordo com os critérios de inclusão foram selecionados 21 trabalhos publicados de 2011 a 2021, sendo que os artigos publicados nos últimos 5 anos compreendem 66,66% do total. Quanto ao periódico, temos que 93,34% são internacionais e 6,66% nacionais. Todos os artigos apresentavam relatos de casos, sendo que em alguns deles, mais de um caso foi relatado.

Na Tabela 3, apresentamos as informações sobre o produto e volume de AH utilizado, área de aplicação e evento adverso observado nos artigos selecionados. Nota-se que a maioria dos eventos adversos vasculares ocorreu quando a aplicação foi realizada nos terços médio e superior da face, compreendendo as regiões glabelar, nasolabial, malar, testa e nariz. Apenas dois estudos reportaram eventos adversos decorrente de aplicação de ácido hialurônico no terço inferior da face, nestes casos, no queixo. Assim, em relação a área de ocorrência dos eventos adversos, temos que 50% dos casos ocorreram na região glabelar e testa, 22,22% em outras regiões da face, como queixo e bochecha, 16,66% na região nasal e 11,11% na nasolabial.

Tabela 3. Descrição dos artigos selecionados quanto ao volume e AH utilizado, local de aplicação e evento adverso

Autor	Produto e Volume aplicado	Local de aplicação	Agulha ou cânula	Evento Adverso	Tratamento	Desfecho
BRAVO et al., 2021	Não informado	nariz	Não informado	Isquemia e úlcera septal	Injeção de hialuronidase	Melhora da lesão, da isquemia e dor ao longo do tempo
GABRIELPILLAI et al., 2020	Não informado	testa	Não informado	Trombose da veia frontal	Anticoagulantes e ressecção do trombo	Melhora de todos os sintomas associados ao trombo
CHAUHAN & SINGH, 2019	Não informado 20mg/mL com lidocaina / 0,25ml por lado	4 áreas: arco e eminência zigomática; abaixo do forame orbital e região nasolabial	agulha	Necrose	Injeção de hialuronidase; oxigenoterapia hiperbárica sistêmica; pomada antibacteriana	Melhora da necrose.
HONG; KIM & KIM, 2019	Não informado / 2mL	Pregas nasolabiais	Não informado	Necrose	Injeção de hialuronidase	Melhora da necrose.
SHARUDIN et al.2019	Não informado	Glabela e dorso do nariz	Não informado	Perda visual (parcial) e eritema	Injeção de hialuronidase	Total recuperação da visão e melhora do eritema
SHOUGHY, 2019	Não informado	Região glabellar	Não informado	Perda visual (total)	Uso de esteroides	Não houve melhora na perda visual
WIBOWO et al., 2019	Não informado/2mL	Dorso nasal	cânula	Perda visual e necrose	Injeção de hialuronidase;	Total recuperação da visão
ZANG et al., 2019	Não informado	região nasal, glabellar, glabellar e frontal	Não informado	Perda visual (total)	Injeção inicial de hialuronidase; esteróides	Não houve melhora na perda visual nos casos relatados
FANG; RAHMAN, & KAPOOR, 2018	Juvederm Voluma (20mg/ml) / 3mL	queixo	agulha	Isquemia e descoloração tecidual	Injeção de hialuronidase	Melhora de todos os sintomas
LOH et al..2018	20mg/ml /Não informado	Área malar	agulha	Descoloração tecidual, lívido	Injeção inicial de hialuronidase	Melhora dos sinais
ZHU et al., 2018	Não informado	Nariz e testa	Não informado	Perda de visão (parcial)	injeção retrobulbar de hialuronidase	Pacientes não apresentaram melhoras
LEE; KANG & SUN, 2017	Bellast®, / não informado	Nariz	Não informado	Necrose e paralisia do nervo oculomotor	Injeção de hialuronidase; esteróides;	Melhora da necrose; e melhora parcial da paralisia do nervo óculo motor
MARUYAMA, 2017	Teosyal First Lines® / 0,7mL	Glabela (0,1ml) linha de marionete(0,4mL) e abaixo da sobrancelha esquerda	agulha	Eritema, descoloração e dor	pomada antibiótica	Melhora dos sinais
WANG et al,2017	Não informado / 1mL (caso 1)	queixo	Não informado	Necrose	Injeção de hialuronidase	Melhora da necrose.
CHEN, LIU & FAN. 2016	não informado	nariz	Não informado	Necrose	descompressão cirúrgica; Oxigenoterapia hiperbárica	Melhora da necrose.
HU et al., 2016	Não informado / 2 cm3 de AH	Testa	cânula	Perda visual	Injeção de hialuronidase; tratamento em câmara hiperbárica	Melhora da acuidade visual ao movimento de mãos após 2 semanas

MANAFI et al., 2015	Não informado	Prega nasolabial	Não informado	Necrose alar	Monitoramento do processo de remodelamento tecidual,	Melhora da necrose.
KOWN et al., 2013	Juvéderm Ultra Plus® // não informado	Dorso nasal	agulha	Necrose e Paralisia do Nervo Oculomotor por isquemia	Injeção de hialuronidase; fator de crescimento epidérmico e gel de hialuronato de sódio; antibióticos orais e tópicos	Recuperação total de todos os sintomas
KASSIR KOLLURU & KASSIR, 2011	Perlane® //2cc AH	bochecha	Não informado	Necrose	Mupirocina tópica, injeções de clindamicina e ceftriaxona; Valaciclovir	Recuperação total
KANG et al., 2011	Restylane®	Prega nasolabial	Não informado	Necrose alar por oclusão vascular	Administração de heparina e alprostadil	Recuperação total

Sobre a marca do produto utilizado, somente 30% (6) dos trabalhos informaram a marca utilizada, sendo elas Juvéderm Voluma, Juvéderm Ultra Plus®, Perlane®, Teosyal First Lines® e Restylane®; Bellast®. O volume de produto injetado foi informado em 30% dos estudos (6). Do total de estudos apresentados, 14 (66,67%) não informaram se o ácido hialurônico foi aplicado com agulha ou cânula; 5 (23,81%) utilizaram agulha e 2 (9,52%) cânulas.

Em relação aos eventos adversos reportados temos: 10 casos de necrose tecidual, 6 casos de perda visual, 6 casos de Isquemia e descoloração tecidual, 2 casos de eritema e de paralisia do nervo oculomotor, e 1 caso de trombose e úlcera septal. Os casos de perda visual em apenas um estudo não houve melhora da perda visual, que no caso foi total. Por sua vez, todos os casos de necrose, eritema, paralisia do nervo oculomuscular apresentaram recuperação após seus tratamentos.

A hialuronidase foi usada como tratamento em 13 artigos (61,90%), sendo reportado que a sua escolha está diretamente relacionada com o tempo de diagnóstico do evento adverso vascular, sendo que, quanto mais precoce for, mais eficiente será o uso da hialuronidase.

5 DISCUSSÃO

Como citado anteriormente os principais eventos vasculares relacionados a aplicação de ácido hialurônico são embolização, oclusão arterial, parestesias, isquemia, necrose, telangiectasia, perda visual temporária, parcial ou permanente (WOLLINA & GOLDMAN, 2021; DAHER *et al.*, 2020; KAPOOR *et al.*, 2020; ALMEIDA *et al.*, 2017).

Adicionalmente Belezny *et al.*, (2014) descreveram que a incidência de complicações vasculares é de até 3 casos a cada 1000 aplicações, podendo ocorrer um ou mais eventos adversos. Mesmo diante da baixa incidência, a perda visual é considerada um evento adverso vascular grave, que ocorre devido a oclusão da artéria oftálmica ou retiniana, por fluxo retrógrado quando o material é injetado na área supraorbital. Neste caso, a identificação desse é evento costuma ser imediata, pois após a injeção o paciente apresenta quadro de dor ocular e/ou distúrbio visual (DAHER *et al.*, 2020).

Nos casos de eventos adversos vasculares que promovem perda visual parcial ou permanente, o tempo de intervenção tem se mostrado primordial para a recuperação. Neste sentido, Hu *et al.*, (2016) relataram o caso de uma mulher de 41 anos que apresentou perda súbita da visão do olho direito acompanhada de severa dor ocular, durante a aplicação de ácido hialurônico na testa realizada em um salão de beleza. Após uma série de exames oftalmológicos a paciente foi diagnosticada com oclusão da artéria ciliar posterior direita. Considerando que o paciente ainda estava em período agudo e foi injetada hialuronidase na testa, glabella, nariz e região retrobulbar (total de 1500 U). A paciente também recebeu 2 horas de oxigenoterapia hiperbárica diária, aspirina oral, acetazolamida oral e dexametasona intravenosa. Após duas semanas a descoloração nasal apresentou melhora significativa, e após 1 mês a paciente apresentou acuidade visual em resposta ao estímulo de movimento de mãos.

No estudo de caso apresentado por Lee, Kang & Sun (2017) paciente de 25 anos, que realizou procedimento de rinoplastia não cirúrgica com ácido hialurônico (Bellast®, volume aplicado não informado) apresentou dor intensa, blefaroptose e diminuição da acuidade visual imediatamente após a aplicação de AH. Ainda no consultório recebeu injeção subcutânea de hialuronidase. Na admissão ao hospital,

observou-se equimose em rebordo nasal esquerdo, ptose em olho esquerdo, conjuntiva e pupila sutilmente dilatada em olho esquerdo. Apresentou diplopia em todas as direções e o movimento extraocular foi limitado ao olhar para a direita. Mudança de cor e edema foram encontrados nos territórios da artéria troclear superior e artéria angular, como testa, ponta nasal e lado medial da órbita e sua diplopia persistente foi progressivamente resolvida (LEE, KANG & SUN, 2017).

Sharudin *et al.*, (2019) relataram que uma mulher de 31 anos apresentou início súbito de deficiência visual monocular direita associada a diplopia. A paciente havia recebido injeção de ácido hialurônico na glabella e no dorso do nariz para aumento do dorso nasal 12 horas antes. Ela sentiu uma forte dor periorbital direita e dor de cabeça imediatamente após a injeção, seguida por uma perda visual súbita e profunda na metade inferior do campo visual. O movimento extraocular do olho direito apresentava limitação de adução, depressão e elevação no olhar. O tratamento foi com aplicação de hialuronidase, administrada por via subcutânea sobre a glabella e o dorso do nariz. A paciente apresentou uma melhora significativa na visão 2 semanas depois, com acuidade visual no olho direito. A pele necrótica cicatrizou com cicatrizes mínimas após um tratamento intensivo da ferida.

O caso apresentado por Wibowo, Kapoor & Philipp-Dormston (2019) apresenta um nova variável a ser considera na aplicação do ácido hialurônico: o intervalo entre as aplicações. Neste caso, a paciente de 40 anos, recebeu no dorso nasal um total de 3mL de ácido hialurônico (1mL e 2mL) no intervalo de 1 mês. Dez minutos após o procedimento de retoque (2mL), observou-se o branqueamento da pele nasal seguido de ptose da pálpebra superior, visão turva e dor profunda no olho direito. No decorrer de meia hora apenas massagem no local foi realizada. Após esse período, foi aplicada 30 unidades de hialuronidase, sem apresentação de melhora imediata nos sinais e sintomas cutâneos ou visuais. O quadro progrediu para mudança de coloração para roxo escuro/ azul na pele na ponta do nariz, ponte do nariz, columela, glabella, parte da testa e bochechas mediais bilateralmente e as dobras nasolabiais. A dor nas áreas de pele envolvidas continuou a piorar assim como a dor no olho, e a perda de visão continuou a piorar. A paciente desenvolveu algumas pústulas, indicativo de regiões de micronecrose, na fase isquêmica e edema periorbital, conjuntival congestão e sua

visão continuava no nível de percepção da luz apenas. Durante a internação hospitalar recebeu analgésicos e fluidos intravenosos apenas.

Após 40h da injeção de ácido hialurônico, a paciente recebeu uma dose alta de hialuronidase (1500 unidades/ Mesologica) na zona isquêmica espalhada sobre a ponte nasal, columela, ponta nasal, glabella, testa e bilateralmente nas partes mediais das bochechas e pregas nasolabiais. Não sendo observadas melhora na condição, uma segunda dose de hialuronidase (1500 unidades) foi realizada 6 horas depois da primeira, nas mesmas regiões. O paciente seguiu fazendo uso de antibiótico e aspirina (WIBOWO, KAPOOR & PHILIPP-DORMSTON, 2019).

A perda visual não apresentou melhora após as duas aplicações subcutâneas de hialuronidase, então, optou-se pela aplicação de injeção retroglobular, mesmo já tendo passado 72 h da aplicação do AH. Assim, a primeira dose de 900 unidades de hialuronidase foi injetada, sendo 600 unidades pela técnica de injeção retrobulbar superior e 300 unidades pela técnica de injeção retrobulbar inferior, a injeção de preenchimento. Ao mesmo tempo, a terceira dose de 1.500 unidades de hialuronidase foi injetada na zona isquêmica da pele (WIBOWO, KAPOOR & PHILIPP-DORMSTON, 2019).

No quarto dia ainda era observado extensiva descoloração tecidual e pequenas áreas necrosadas. Cinco dias se passaram, sendo então realizada a quarta dose de 1500 unidades de hialuronidase subcutânea e a segunda dose de 900 unidades de hialuronidase foi administrada na região retrobulbar. Quatro horas após a segunda dose de injeção retrobulbar de hialuronidase, o paciente relatou alívio significativo da dor contusa difusa no olho direito. Sua visão também melhorou da percepção da luz para ver os movimentos das mãos. No sexto, exames mostraram a não havia mais obstrução vascular e os vasos estavam do tamanho normal, apesar disso ainda se apresentava edema sobre o nervo óptico e esclera ao redor da mácula. Mais uma alta dose de hialuronidase foi aplicada subcutaneamente (quinta dose). Gradativamente a paciente apresentou melhoras nas funções oculares, tendo a visão totalmente recuperada em 3 meses, e as lesões cutâneas começaram a partir de 21 dias (WIBOWO, KAPOOR & PHILIPP-DORMSTON, 2019).

Por outro lado, Zuh *et al.*, (2016) avaliaram a eficácia da injeção retrobulbar de hialuronidase no tratamento da perda visual decorrente de embolização por ácido

hialurônico. Todos os pacientes já apresentavam a perda visual por embolização de preenchimento de AH a pelo menos quatro horas. Foram aplicadas uma ou duas injeções retrobulbar de 1500 a 3000 IU de hialuronidase, todavia elas não foram capazes de recanalizar a artéria retiniana ou melhorar a visual dos pacientes.

Da mesma forma, no estudo clínico conduzido por Zang *et al.*, (2019) três pacientes que apresentaram perda visual após a aplicação de ácido hialurônico na região nasal, glabellar, glabellar e frontal respectivamente. Somente dois pacientes receberam injeção retrobulbar de hialuronidase (1500 IU) no olho afetado, realizado por um oftalmologista. Foi prescrito a todos os pacientes: glicorticóides, anticoagulantes e tratamento na câmara hiperbárica. Apesar das intervenções terapêuticas terem iniciados entre 1 e 4 horas após a aplicação de ácido hialurônico, não houve recuperação da visão nos 3 casos.

Em 2019, Shoughy relatou o caso de uma mulher de 36 anos que se queixou de perda súbita da visão no olho direito após a injeção de ácido hialurônico na região glabellar. A perda visual foi acompanhada por fraqueza do braço esquerdo. Já havia sido previamente tratada por 20 dias com esteróides orais e aspirina. Em exame clínico, não houve percepção de luz no olho direito. Um revelou pálpebras inchadas com múltiplas áreas de lesões pigmentadas escuras e madarose. A conjuntiva foi injetada e o edema do estroma foi evidente na córnea. A pupila estava irregular, dilatada e não reativa. A catarata era evidente no cristalino e não apresentava vista do fundo. Neste caso, por não ter havido um atendimento imediato, não houve reversão do quadro de perda visual.

Nota-se que entre relatos de casos com comprometimento visual apresentados somente em dois deles foi mencionado como o AH foi aplicado, que no caso foi por cânula (WIBOWO, KAPOOR & PHILIPP-DORMSTON, 2019; HU *et al.*, 2016), os outros relatos não apresentaram essa informação. Além disso, a exceção do caso apresentado por Shoughy (2019), cuja paciente foi atendida 20 dias após a aplicação do ácido hialurônico, em todos os outros relatos de caso a hialuronidase foi utilizada como tratamento, podendo ser por injeção subcutânea ou retrobulbar.

Nesses relatos todos os locais de aplicação correspondem as zonas de alto risco de eventos vasculares descritas por Wollina & Goldman (2021) e que são áreas irrigadas pelos ramos internos da artéria carótida bem como com extensas

anastomoses vasculares onde as artérias emergem do forame craniano (ALMEIDA *et al.*, 2017).

Da mesma forma, a oclusão vascular também apresenta sinais imediatos e progressivos como palidez tecidual, livedo reticular, isquemia, formação de bolhas, úlceras e necrose tecidual. As zonas de risco para essa ocorrência são as principalmente no nariz, uma vez que região alar apresenta-se vascularizada por ramos terminais da artéria angular, pobre em ramos colaterais; e na glabella, que é suprida por artérias provenientes da supra troclear, percorrendo medialmente a região das sobrancelhas (DAHER *et al.*, 2020). Todavia, outras regiões da podem apresentar eventos adversos decorrentes de oclusão vascular, como por exemplo a região nasolabial.

No estudo de caso apresentado por Kang *et al.*, em 2011, uma mulher de 37 anos apresentou dor durante a aplicação de ácido hialurônico (Restylane) para correção de rugas na região nasolabial. Em poucas horas o quadro progrediu para descoloração avermelhada no lado direito do nariz e ao longo da dobra nasolabial. Em 4 dias, sem nenhuma intervenção médica, o local apresentava necrose tecidual na narina direita e eritema intenso. O tratamento foi a Administração intravenosa de 5000 UI de heparina de baixo peso molecular (LMWH) e alprostadil (Ampolas de 10 mg / 2 mL [amp], 5 ng / kg por min) por 5 dias. Após dez dias da injeção de ácido hialurônico, um exame por imagem (angiografia) levou a suspeita de oclusão vascular da arteríola do ramo terminal da artéria angular e dilatação compensatória dos vasos colaterais, como causa dos eventos observados. A completa resolução do caso clínico levou 3 meses.

No mesmo ano, Kassir, Kolluru e Kassir apresentaram o caso de um homem de 52 anos que desenvolveu necrose extensa na região da bochecha após a aplicação de 2cc de ácido hialurônico. A necrose ocorreu nas áreas nutridas pelas artérias: facial, facial transversa, ramo bucal da artéria maxilar, infraorbital e o ramo zigomático da artéria lacrimal. Os pesquisadores optaram por um tratamento sem hialuronidase devido ao tempo decorrido do comprometimento vascular (5 dias). Desta forma optou-se pela utilização tópica de mupirocina e injeções de clindamicina e ceftriaxona no primeiro dia, seguindo de uso de Valaciclovir 1g. Os primeiros sinais de melhora da pele foram observados em 3 semanas e a pela recuperação levou três meses e meio.

Após receber a injeção de ácido hialurônico (Juvéderm Ultra Plus®, volume não informado) no dorso nasal, uma mulher de 20 anos teve um distúrbio de perda visual e dor na órbita do olho direito, seguida de blefaroptose, diplopia e tontura. Um dia após, também foram observadas equimose e descoloração com edema na testa até o dorso nasal ao longo do angiossoma da artéria supratrocLEAR e angular. Seis dias após a injeção de AH, observou-se exotropia e blefaroptose e em 1 semana, a lesão cutânea agravou-se para necrose. A lesão cutânea foi tratada com spray de fator de crescimento epidérmico e gel de hialuronato de sódio por 1 semana. Hialuronidase foi injetada por via subcutânea na lesão cutânea e em seguida foi aplicada pomada antibacteriana tópica até que a crosta caísse naturalmente. Antibióticos intravenosos foram usados para prevenir infecção, por 2 semanas. A lesão cutânea apresentou melhora significativa em 30 dias. Todavia, a exotropia, a blefaroptose e o movimento do olho levaram 12 semanas para serem completamente curadas. A diplopia levou 6 meses para ser curada (KOWN *et al.*, 2013).

Em 2015, Manafi *et al.*, apresentaram um relato de caso de uma paciente de 54 anos que apresentou oclusão vascular e necrose alar nasal após a aplicação de ácido hialurônico nas pregas nasolabiais para correção de rugas, feita por um anestesista. A paciente apresentou quadro de dor, infecção, necrose e perda alar. Neste caso, não pode ser feito o uso da hialuronidase, foi necessário monitorar o processo de remodelamento tecidual, para ser possível fazer cirurgias reconstrutivas para minimizar a assimetria nasal.

Chen, Liu & Fan (2016) descreveram o caso de uma paciente de 32 anos que realizou a aplicação de ácido hialurônico, que de acordo com os autores, por um profissional cujo a licença não estava confirmada. O procedimento realizado foi a rinoplastia não cirúrgica e já durante o procedimento a paciente apresentou quadro de intensa dor pós e mudança na coloração da pele intermediária da testa, que ficou pálida. A paciente foi liberada após uma massagem aplicada na área afetada. Todavia, apresentou sensibilidade persistente e notou alteração progressiva da cor da pele antes de se apresentar ao hospital 48 horas depois, sendo diagnosticada como complicação vascular decorrente da injeção de ácido hialurônico.

O tratamento consistiu em descompressão cirúrgica, sendo retirado material em excesso e colocado um dreno no local. Oxigenoterapia hiperbárica de emergência

foi necessária, mas não teve bons resultados, sendo necessário tratamento intensivo, incluindo terapia vasodilatadora, tratamento antimicrobiano e tratamento de suporte. A ferida formada cicatrizou em uma semana, mas com cicatrizes superficiais irregulares (CHEN, LIU & FAN, 2016).

Uma mulher de 57 anos apresentou dois dias após a aplicação de ácido hialurônico (Teosyal First Lines) eritema, descoloração roxa e dor intensa que se estende da glabella esquerda até o topo da testa. As injeções foram realizadas em diferentes áreas: linhas de marionete (0,4 mL), região glabellar (0,1 mL de cada lado), e acima da sobrancelha esquerda (0,1 mL). O eritema também estava presente na região parietal com pêlos da pele do couro cabeludo e era especialmente proeminente ao redor da linha do cabelo, onde a pele era vermelha escura. A paciente não aceitou o uso da hialuronidase após a explicação dos seus efeitos sobre o ácido hialurônico. Desta forma, a paciente teve a área tratada a cada 12 horas com pomada antibiótica (tubo de 10 g; 5 g por aplicação) durante 7 dias. Baseado em estudos prévios, o autor considerou que o volume injetado na região glabellar deveria ter sido inferior a 0,1 mL para ser considerado seguro (MARUYAMA, 2019).

Wang *et al.*, (2018) relataram dois casos de eventos adversos vasculares após o uso de ácido hialurônico na região do queixo, que é uma região que raramente apresenta esse tipo de ocorrência. No primeiro caso, uma mulher de 24 anos, que recebeu injeção de 1ml de ácido hialurônico no queixo, apresentou durante o procedimento dor e inchaço na área e a região anterior do queixo ficou pálida. Os sintomas agravaram no dia seguinte, apresentando descoloração vermelha e preta e bolhas, sendo então tratada com hialuronidase (dosagem não informada), com compressa quente e um gel com fator de crescimento epidermal. Todavia, não houve melhora do quadro, desenvolvendo ulcerações e necrose.

No segundo caso, uma mulher de 42 anos recebeu injeção de ácido hialurônico no queixo (produto e volume desconhecidos). Durante a aplicação, sentiu dormência no lado direito da língua, seguido de dor de cabeça e desconforto na nuca. Duas horas após a aplicação do AH o lado direito da língua ficou vermelho e inchado. Após exames, foi observado a ausência da seção distal da artéria lingual profunda. O tratamento foi a aplicação por todo lado direito da língua de hialuronidase (100U em 1mL de solução salina). A partir do terceiro dia, o lado afetado da língua tornou-se

levemente atrófico. A dor desapareceu no 5º dia e a parestesia persistiu até o 9º dia, último dia que o paciente retornou para acompanhamento (WANG *et al.*, 2018).

Uma paciente do sexo feminino, 43 anos, apresentou necrose grave de nariz e lábio superior por oclusão arterial retrógrada após injeção de preenchimento de ácido hialurônico do sulco nasolabial. Ela foi tratada com 43 sessões de oxigenoterapia hiperbárica sistêmica (46 dias), seguido de tratamento de esterilização com pomada antibacteriana por mais 2 semanas. Os danos da necrose foram minimizados, todavia a paciente após 6 meses do evento, ainda apresentava cicatrizes na região nasal (HONG, KIM & KIM, 2018).

Em um outro caso, uma mulher de 29 anos apresentou rinorréia e leve queimação no nariz após a rinoplastia com ácido hialurônico. O quadro evoluiu para dor intensa, sendo inicialmente tratada com prednisolona. Apesar disso, a dor se agravou e passou a irradiar a crista alveolar superior e a arcada dentária. Foi diagnosticada com uma úlcera septal e encaminhada a um dermatologista, que realizou tratamento com hialuronidase. A paciente relatou uma quase imediata melhora em seu nível de dor e progressiva melhora da lesão ao longo dos dias (BRAVO *et al.*, 2021).

Chauhan & Singh (2021) apresentaram o caso de um homem de 50 anos que apresentou, 48 horas após receber injeções de ácido hialurônico em várias regiões da face, queixa de dor pulsátil na região infraorbital e nasolabial direita. Foi injetado 0,1 mL no arco zigomático e na eminência zigomática, 0,05mL foi injetado abaixo do nível do forame infraorbital e 0,1mL foi injetado na região nasolabial, em ambos os lados. Foi observada microvesículas necrosadas na artéria infraorbital com sinais de necrose cutânea iminente, estendendo-se da região infraorbital direita até o sulco nasolabial. O tratamento foi realizado com três doses pulsadas de 500 unidades de hialuronidase, dilatação superior de 10 ml a cada hora (reconstituição realizada com 3mL de soro fisiológico). A cor da pele melhorou com diminuição da dor, e no dia seguinte (após 14 horas) foi injetado 500 unidades de hialuronidase em diluição maior de 10mL, pois ainda havia leve vermelhidão. A vermelhidão, o inchaço e a dor da pele desapareceram no dia seguinte. A pele estava completamente cicatrizada e em 15 dias notamos leve hiperpigmentação pós-inflamatória, que foi facilmente tratada com laser Q-switch e cremes.

Dois estudos apresentaram o uso da hialuronidase em protocolo pulsado em pacientes que foram rapidamente diagnosticados com quadro de complicação vascular decorrente da aplicação de ácido hialurônico. No primeiro estudo, uma mulher de 50 anos apresentou, vinte e cinco minutos após a conclusão das injeções no lado direito da face, um padrão de livedo reticular, estendendo-se do radix do nariz até a ponta, asa nasal direita e bochecha direita. A paciente foi tratada prontamente com “protocolo de hialuronidase pulsada de alta dose” compreendendo três pulsos de 1.000 unidades de hialuronidase, administrados de hora em hora (LOH *et al.*, 2018).

Não houve aumento no tamanho da área envolvida após a primeira dose de hialuronidase. Toda a área envolvida, juntamente com 1cm de sobreposição na área da pele não envolvida, foi injetada durante cada pulso de injeção, usando uma combinação de cânula e agulha. Reperusão completa e bom enchimento capilar foram alcançados após a conclusão de 3 pulsos, e estes foram considerados o ponto final do tratamento com hialuronidase pulsada em altas doses. O diagnóstico de uma complicação vascular foi feito rapidamente com a ajuda de características clínicas e a imediata intervenção evitou o progresso do quadro vascular (LOH *et al.*, 2018).

No segundo estudo, uma mulher de 31 anos apresentou imediatamente após completar as injeções de ácido hialurônico, palidez da pele no lado direito do queixo e na parte superior do pescoço. O paciente queixou-se de dor excessiva no queixo, com disseminação para a mandíbula e área gengiva e de fortes dores durante a deglutição, além de isquemia e descoloração tecidual. A decisão de dissolver o material de preenchimento de AH com hialuronidase pulsada em alta dose (1.000 U) foi tomada imediatamente. Todas as partes da afetadas foram tratadas com protocolo de hialuronidase pulsada de alta dose usando 4 pulsos de injeção nas primeiras 24 horas após a injeção de preenchimento. A resolução completa das alterações isquêmicas cutâneas e dor ao engolir foi alcançada dentro de alguns dias após o tratamento (FANG *et al.*, 2018).

Eventos adversos vasculares podem também surgir tardiamente, como no caso descrito por Gabrielpillai *et al.*, (2020), no qual uma mulher de 35 anos, que recebeu injeção de ácido hialurônico na testa, apresentou em cerca de 3 meses do procedimento inchaço acima da sobrancelha direita, de dor de cabeça e flashes de luzes em seu olho direito. Inicialmente, o uso do ácido hialurônico não foi relacionado

como causa da trombose da veia frontal direita, detectada após exame ultrassonográfico. Após 4 semanas de tratamento com anticoagulantes, o trombo não regrediu, sendo necessária a ressecção da veia na região do trombo. Somente após a análise histológica do tecido é que foi determinado que o ácido hialurônico foi a causa do trombo.

Mesmo frente a esses eventos vasculares, uma vantagem do ácido hialurônico é que seus eventos adversos, quando rapidamente identificados, podem ser manejados por meio da injeção de hialuronidase na área acometida, sendo um dos principais benefícios de segurança em relação a outros preenchedores injetáveis. Neste sentido, observamos que 33,33% dos relatos apresentados utilizaram hialuronidase como tratamento principal ou inicial para o manejo dos eventos adversos decorrentes de oclusão vascular. De fato, a utilização da enzima hialuronidase em quantidade e concentrações adequadas, e no momento clínico adequado, pode contribuir na recuperação do fluxo sanguíneo no local obstruído (DE BALASSIANO; KLOTZ & BRAVO, 2014; DE AQUINO *et al.*, 2020).

Notadamente, foi observado em alguns estudos selecionados que os autores enfatizaram as questões relacionadas ao profissional que realizou os procedimentos (HU *et al.*, 2016; CHEN, LIU & FAN, 2016). Por outro lado, todos os estudos destacaram a importância de conhecer a anatomia vascular da face em suas introduções ou discussões, deixando claro que o conhecimento da anatomia, associado a um treinamento adequado, a uma boa técnica de injeção assim como o produto em si, são cruciais para o sucesso do procedimento, prevenindo-se o evento adverso (GOODMAN *et al.*, 2020).

Também é importante destacar que em casos de aplicações acidentais de AH no sistema vascular, sabe-se que de acordo com propriedades reológicas do ácido hialurônico, como a viscosidade, coesão e outras, assim como a quantidade de material e pressão exercida na aplicação, o produto pode fluir retrógrado ao fluxo sanguíneo arterial, através de vasos sanguíneos colaterais mais proximais e, em seguida, para regiões distantes do local de injeção original (DeLORENZI *et al.*, 2014). Neste sentido, a causa principal do evento adverso vascular é a aplicação do AH sistema vascular e não somente as características do produto em si.

O maior detalhamento do procedimento de aplicação, produto utilizado, volume e técnica dificultam o estabelecimento de correlações entre essas variáveis e o evento adverso, bem como o seu desfecho, sendo este fato uma limitação do presente estudo.

6 CONCLUSÕES

Frente aos estudos apresentados os principais eventos adversos vasculares relacionados a aplicação de ácido hialurônico na face são: descoloração; dor; eritema; isquemia; trombose; necrose e úlceras teciduais; perda total ou parcial da visão decorrente de oclusão vascular e paralisia do nervo oculomotor por isquemia.

Esses eventos adversos vasculares são decorrentes da injeção acidental de ácido hialurônico, que podem ser evitados com um bom conhecimento da anatomia vascular facial, pela experiência do profissional bem como pelo instrumental (seringa ou cânula) e produto (marca, concentração, volume). Estes dois últimos podem ser considerados uma limitação deste estudo, visto que nem todos os artigos apresentavam essas informações, especialmente pelo fato de serem relatos de atendimento hospitalar, e sem ter acesso a informações do procedimento.

Como pode ser observado nos estudos apresentados, o tratamento dos eventos adversos vasculares é complexo e de longo prazo, requerendo um acompanhamento constante e em alguns casos requerem que o paciente seja internado. Assim, quando esses eventos ocorrem, concluímos ser é imprescindível o reconhecimento dos sinais o quanto antes, para que o tratamento seja prontamente iniciado e possa a surtir os efeitos preconizados.

Os principais tratamentos descritos nos estudos foi o uso da hialuronidase, sendo esta aplicada até mesmo nos estágios mais iniciais da oclusão vascular, prevenindo o agravamento do quadro, isto é, evolução para a necrose tecidual, ou perda permanente de visão, por exemplo.

REFERENCIAS

ALMEIDA, Ada Trindade *et al.* Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico: recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 9, n. 3, p. 204-213, 2017.

BAILEY, S. H.; COHEN, J. L.; KENKEL, J. M. Etiology, prevention, and treatment of dermal filler complications. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 31, n. 1, p. 110-21, 2011

BELEZNAY, Katie *et al.* Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/mL hyaluronic acid filler: cause and management. **Dermatologic Surgery**, v. 41, n. 8, p. 929-939, 2015.

BELEZNAY, Katie *et al.* Vascular compromise from soft tissue augmentation: experience with 12 cases and recommendations for optimal outcomes. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, v. 7, n. 9, p. 37, 2014.

BRAVO, Bruna Souza Felix *et al.* Septal Ulcer After Nasal Filling with Hyaluronic Acid. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 14, n. 1, p. 24, 2021.

CHAUHAN, Ashish; SINGH, Sukhbir. Management of delayed skin necrosis following hyaluronic acid filler injection using pulsed hyaluronidase. **Journal of cutaneous and aesthetic surgery**, v. 12, n. 3, p. 183, 2019.

CHEN, Qiqing; LIU, Yu; FAN, Dongliang. Serious vascular complications after nonsurgical rhinoplasty: a case report. **Plastic and Reconstructive Surgery Global Open**, v. 4, n. 4, 2016.

CIANCIO, Francesco *et al.* Early hyaluronidase use in preventing skin necrosis after treatment with dermal fillers: Report of two cases. **F1000Research**, v. 7, 2018.

CROCCO, E. I.; ALVES, R. O.; ALESSI, C. Efeitos adversos do ácido hialurônico injetável. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 4, n. 3, p. 259-63, 2012.

DAHER, JOSÉ CARLOS. Complicações vasculares dos preenchimentos faciais com ácido hialurônico: confecção de protocolo de prevenção e tratamento. **Rev. Bras. Cir. Plást.**, v.35, n. 1, p.2-7, 2020.

DE ALMEIDA BALASSIANO, Laila Klotz; BRAVO, Bruna Souza Felix. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. **Surgical & cosmetic dermatology**, v. 6, n. 4, p. 338-343, 2014.

DE AQUINO, José Milton *et al.* Hialuronidase: uma necessidade de todo cirurgião dentista que aplica ácido hialurônico injetável. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 39, p. e2296-e2296, 2020.

DELORENZI, Claudio. Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. **Aesthetic surgery journal**, v. 34, n. 4, p. 584-600, 2014.

FAGIEN, Steven *et al.* Rheologic and physicochemical properties used to differentiate injectable hyaluronic acid filler products. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 143, n. 4, p. 707, 2019.

FANG, Martha; RAHMAN, Eqram; KAPOOR, Krishan Mohan. Managing complications of submental artery involvement after hyaluronic acid filler injection in chin region. **Plastic and Reconstructive Surgery Global Open**, v. 6, n. 5, 2018.

FERREIRA, N. R.; CAPOBIANCO, M. P. Uso do Ácido Hialurônico na prevenção do envelhecimento facial. **Rev Cien Unilago**, v. 1, n. 1, p. 1–10, 2016.

FRIEDMAN, Paul M. *et al.* Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. **Dermatologic Surgery**, v. 28, n. 6, p. 491-494, 2002.

GABRIELPILLAI, Jennis *et al.* Hyaluronic Acid-based Filler Injection: Late-onset Thrombosis of the Frontal Vein. **Plastic and Reconstructive Surgery Global Open**, v. 8, n. 11, 2020.

GARBUGIO, A. F.; FERRARI, G. F. Os benefícios do ácido hialurônico no envelhecimento facial. **Revista UNINGÁ Review, Paraná**, v. 2, n. 4, p. 25-36, 2010.

GOODMAN, G. J. *et al.* A consensus on minimizing the risk of hyaluronic acid embolic visual loss and suggestions for immediate bedside management. **Aesth Surg J**, v. 40, n. 9, p. 1009–1021, 2020.

GRECO, T. M.; ANTUNES, M. B.; YELLIN, S. A. Injectable fillers for volume replacement in the aging face. **Fac Plast Surg**, v. 28, n. 1, p. 8–20, 2012.

HANS, N.; SAKUMA, T. **Minimally Invasive Aesthetic Procedures**. In: COSTA, A. (Ed.). *Minimally Invasive Aesthetic Procedures*. Switzerland: Springer, 2020. 1p. 261–270.

HONG, Woo Taik; KIM, Jlye; KIM, Sug Won. Minimizing tissue damage due to filler injection with systemic hyperbaric oxygen therapy. **Archives of craniofacial surgery**, v. 20, n. 4, p. 246, 2019.

HU, Xiu Zhuo *et al.* Posterior ciliary artery occlusion caused by hyaluronic acid injections into the forehead: a case report. **Medicine**, v. 95, n. 11, 2016.

KALIL, C. L. P. V.; CARAMORI, A. P. A.; BALKEY, M. D. Avaliação da permanência do ácido hialurônico injetável no sulco nasogeniano e rítides labiais. **Surg Cosmet Dermatol**, v. 3, n. 2, p. 112–115, 2011.

KANG, Moon Seok *et al.* Skin necrosis of the nasal ala after injection of dermal fillers. **Dermatologic surgery**, v. 37, n. 3, p. 375-380, 2011.

KAPOOR, Krishan Mohan *et al.* Vision loss associated with hyaluronic acid fillers: a systematic review of literature. **Aesthetic plastic surgery**, v. 44, n. 3, p. 929-944, 2020.

KASSIR, Ramtin; KOLLURU, Aparanjita; KASSIR, Martin. Extensive necrosis after injection of hyaluronic acid filler: case report and review of the literature. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 10, n. 3, p. 224-231, 2011.

KIM, Jinwoo; HWANG, Woosuk. Forehead reconstruction using modified double-opposing rotation-advancement flaps for severe skin necrosis after filler injection. **Archives of craniofacial surgery**, v. 19, n. 1, p. 64, 2018.

KWON, Seung Gee *et al.* Ischemic oculomotor nerve palsy and skin necrosis caused by vascular embolization after hyaluronic acid filler injection: a case report. **Annals of plastic surgery**, v. 71, n. 4, p. 333-334, 2013.

LEE, Jae Il; KANG, Seok Joo; SUN, Hook. Skin necrosis with oculomotor nerve palsy due to a hyaluronic acid filler injection. **Archives of plastic surgery**, v. 44, n. 4, p. 340, 2017.

LOH, Kwok Thye David *et al.* Successfully managing impending skin necrosis following hyaluronic acid filler injection, using high-dose pulsed hyaluronidase. **Plastic and Reconstructive Surgery Global Open**, v. 6, n. 2, 2018.

MANAFI, Ali *et al.* Nasal alar necrosis following hyaluronic Acid injection into nasolabial folds: a case report. **World journal of plastic surgery**, v. 4, n. 1, p. 74, 2015.

MARUYAMA, Seiichi. A histopathologic diagnosis of vascular occlusion after injection of hyaluronic acid filler: findings of intravascular foreign body and skin necrosis. **Aesthetic surgery journal**, v. 37, n. 9, p. NP102-NP108, 2017.

MCKEE, Daniel *et al.* Effective rejuvenation with hyaluronic acid fillers: current advanced concepts. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 143, n. 6, p. 1277e-1289e, 2019.

NARINS, Rhoda S.; COLEMAN III, WILLIAM P.; GLOGAU, Richard G. Recommendations and treatment options for nodules and other filler complications. **Dermatologic surgery**, v. 35, p. 1667-1671, 2009.

PRADO, Giselle; RODRÍGUEZ-FELIZ, Jose. Ocular pain and impending blindness during facial cosmetic injections: is your office prepared?. **Aesthetic plastic surgery**, v. 41, n. 1, p. 199-203, 2017.

QIAO, J. *et al.* Long-Term Follow-Up of Longevity and Diffusion Pattern of Hyaluronic Acid in Nasolabial Fold Correction through High-Frequency Ultrasound. **Plast Rec Surg**, v. 144, n. 2, p. 189e-196e, 2019.

ROHRICH, Rod J. *et al.* Soft-tissue filler complications: the important role of biofilms. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 125, n. 4, p. 1250-1256, 2010.

SCLAFANI, Anthony P.; FAGIEN, Steven. Treatment of injectable soft tissue filler complications. **Dermatologic Surgery**, v. 35, p. 1672-1680, 2009.

SHARUDIN, Siti Nurhuda *et al.* Complete recovery of filler-induced visual loss following subcutaneous hyaluronidase injection. **Neuro-Ophthalmology**, v. 43, n. 2, p. 102-106, 2019.

SHOUGHY, Samir S. Visual loss following cosmetic facial filler injection. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, v. 82, n. 6, p. 511-513, 2019.

TURLIER, V. *et al.* Association between collagen production and mechanical stretching in dermal extracellular matrix: In vivo effect of cross-linked hyaluronic acid filler. A randomised, placebo-controlled study. **J Dermatol Sci**, v. 69, n. 3, p. 187–194, 2013.

VASQUEZ, Ricardo Augusto Sandoval *et al.* Prolonged periorbicular edema after injection of hyaluronic acid for nasojugal groove correction. **The Journal of clinical and aesthetic dermatology**, v. 12, n. 9, p. 32, 2019.

VIANA, Giovanni André Pires *et al.* Tratamento dos sulcos palpebromalar e nasojugal com ácido hialurônico. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 74, n. 1, p. 44-47, 2011.

ZHANG, Lei *et al.* Clinical observations and the anatomical basis of blindness after facial hyaluronic acid injection. **Aesthetic plastic surgery**, v. 43, n. 4, p. 1054-1060, 2019.

ZHU, Guo-Zhang *et al.* Efficacy of retrobulbar hyaluronidase injection for vision loss resulting from hyaluronic acid filler embolization. **Aesthetic surgery journal**, v. 38, n. 1, p. 12-22, 2018.

WANG, Qianwen *et al.* Vascular complications after chin augmentation using hyaluronic acid. **Aesthetic plastic surgery**, v. 42, n. 2, p. 553-559, 2018.

WIBOWO, Almond; KAPOOR, Krishan Mohan; PHILIPP-DORMSTON, Wolfgang G. Reversal of post-filler vision loss and skin ischaemia with high-dose pulsed hyaluronidase injections. **Aesthetic plastic surgery**, v. 43, n. 5, p. 1337-1344, 2019.

WOLLINA, Uwe; GOLDMAN, Alberto. Facial vascular danger zones for filler injections. **Dermatologic Therapy**, p. e14285, 2021.