

Complicações com o uso do ácido hialurônico na harmonização facial

Complications with the use of hyaluronic acid in facial harmonization

Complicaciones con el uso de ácido hialurônico en la armonización facial

Recebido: 14/03/2022 | Revisado: 23/03/2022 | Aceito: 28/03/2022 | Publicado: 04/04/2022

Luísa Mendes Fernandes da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0413-4332>

Universidade de Sorocaba, Brasil

E-mail: luisamendes0215@gmail.com

Paula Munhoz de Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5457-8359>

Universidade de Sorocaba, Brasil

E-mail: paulamunhozbarros@gmail.com

Éric Diego Barioni

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3477-7072>

Universidade de Sorocaba, Brasil

E-mail: eric.barioni@prof.uniso.br

Ederson Constantino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1220-7901>

Universidade de Sorocaba, Brasil

E-mail: ederson.constantino@prof.uniso.br

Valquíria Miwa Hanai-Yoshida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2022-4485>

Universidade de Sorocaba, Brasil

E-mail: valquiria.yoshida@prof.uniso.br

Rômulo Tadeu Dias de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3352-106X>

Universidade de Sorocaba, Brasil

E-mail: romulo.oliveira@prof.uniso.br

Resumo

O ácido hialurônico é um composto encontrado no organismo responsável por atrair e absorver altas quantidades de água que estão ao seu redor, melhorando a elasticidade e macies da pele. Essa substância é a mais utilizada em preenchimentos faciais por oferecer maior praticidade na aplicação, boa margem de segurança e grande biocompatibilidade. O preenchimento com ácido hialurônico possui finalidade de preencher sulcos, dobras, aperfeiçoar o contorno facial restabelecendo ou melhorando o volume de tecidos. Apesar de ter um bom perfil de segurança, existem diversas intercorrências relacionadas ao uso dessa substância de forma injetável. Objetivo: Identificar quais são as possíveis complicações que podem ocorrer com a utilização do ácido hialurônico na harmonização facial, visando divulgar de forma acessível um compilado sobre o tema. Métodos: Realizada uma revisão narrativa da literatura com coleta de artigos de relatos clínicos nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (sciELO), National Library of Medicine (PubMed) - MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) - LILACS. Resultados: 20 artigos foram selecionados e divididos de acordo com o tempo da intercorrência. Os estudos relataram principalmente complicações vasculares, edema, infecção, nódulos e granulomas causados por preenchedores de origem sintética. Os lugares aplicados com maior frequência foram nariz e linhas da marionete. Conclusão: O manejo incorreto do preenchimento com ácido hialurônico ocasiona diversas complicações imediatas, precoces e até tardias, podendo não haver solução para o problema. Com isso, faz-se necessário que os profissionais injetores tenham conhecimento de anatomia facial além de se atentarem aos possíveis riscos desse procedimento.

Palavras-chave: Preenchedores dérmicos; Reação adversa; Ácido hialurônico.

Abstract

Hyaluronic acid is a compound found in the body responsible for attracting and absorbing high amounts of water, improving the elasticity and softness of the skin. This substance is the most used in facial fillers because it offers greater practicality in application, a good margin of safety and great biocompatibility. Filling with hyaluronic acid is intended to fill grooves, folds, improve facial contours and restore or improve tissue volume. Despite having a good safety profile, there are several complications related to the use of this substance by injection. Objective: To identify the possible complications that can occur with the use of hyaluronic acid in facial harmonization, to disseminate in an accessible way a compilation of studies. Methods: A narrative review of the literature was carried out with the collection of articles from clinical reports in the Scientific Electronic Library Online (sciELO), National Library of Medicine (PubMed) - MEDLINE and Virtual Health Library (BVS) - LILACS databases. Results: 20 articles were selected and divided according to the time in which the intercurrent occurred. The studies mainly reported vascular complications, edema,

infection, nodules and granulomas caused by non-animal (synthetic) fillers. The most frequently applied places were the puppet's nose and lines. Conclusion: The wrong handling of filling with hyaluronic acid can cause several immediate, early and even late complications, and there may be no solution to the problem. Thus, it is necessary that injectors have knowledge of facial anatomy in addition to being aware of the possible risks of this procedure.

Keywords: Dermal fillers; Adverse reaction; Hyaluronic acid.

Resumen

El ácido hialurónico es un compuesto que se encuentra en el organismo encargado de atraer y absorber grandes cantidades de agua que se encuentran a su alrededor, mejorando la elasticidad y suavidad de la piel. Esta sustancia es la más utilizada en rellenos faciales porque ofrece mayor practicidad en la aplicación, buen margen de seguridad y gran biocompatibilidad. El relleno con ácido hialurónico tiene como finalidad rellenar surcos, pliegues, perfeccionar el contorno facial y restaurar o mejorar el volumen de los tejidos. A pesar de tener un buen perfil de seguridad, existen varias complicaciones relacionadas con el uso de esta sustancia por vía inyectable. Objetivo: Identificar las posibles complicaciones que pueden presentarse con el uso de ácido hialurónico en la armonización facial, con el fin de difundir de manera accesible una recopilación sobre el tema. Métodos: Se realizó una revisión narrativa de la literatura con la recopilación de artículos de informes clínicos en las bases de datos Scientific Electronic Library Online (sciELO), National Library of Medicine (PubMed) - MEDLINE y Virtual Health Library (BVS) - LILACS. Resultados: 20 artículos fueron seleccionados y divididos según la duración del evento. Los estudios reportaron principalmente complicaciones vasculares, edema, infección, nódulos y granulomas causados por rellenos de origen sintético. Los lugares más frecuentemente aplicados fueron la nariz y las líneas del títiro. Conclusión: El mal manejo del relleno con ácido hialurónico provoca varias complicaciones inmediatas, tempranas e incluso tardías, pudiendo no haber solución al problema. Por lo tanto, es necesario que los inyectores tengan conocimientos de anatomía facial además de ser conscientes de los posibles riesgos de este procedimiento.

Palabras clave: Rellenos dérmicos; Reacción adversa; Ácido hialurónico.

1. Introdução

Atualmente, a busca por procedimentos estéticos injetáveis vem crescendo rapidamente ao redor do mundo, principalmente na América Latina (Almeida et al., 2017), pois a sociedade está cada vez mais atenta aos cuidados corporais e faciais. (Saboia, Cabral & Neres, 2021) De acordo com dados da *International Society Of Aesthetic Plastic Surgery* (ISAPS) de 2016, foram efetuados mais de 23 milhões de procedimentos estéticos naquele ano e o Brasil ganhou o segundo lugar em procedimentos injetáveis minimamente invasivos, ficando atrás dos Estados Unidos da América (EUA). Essas técnicas foram responsáveis por 55% do total de procedimentos, sendo os mais famosos a toxina botulínica e o preenchimento com ácido hialurônico (AH), destacando-se por 97% dos procedimentos injetáveis não cirúrgicos (Gutmann & Dutra, 2018; ISAPS, 2016)

Os preenchimentos dérmicos, também conhecidos como preenchedores de rugas ou de tecidos moles, são procedimentos estéticos injetáveis classificados de acordo com a degradabilidade em biodegradável e não biodegradável. Os biodegradáveis são preenchedores reabsorvidos pelo corpo e sua duração pode ser temporária (dura menos de 18 meses) ou semipermanente (dura mais de 18 meses), sendo o AH exemplo de composto biodegradável e biocompatível com o organismo (Escobar et al., 2021). Já os não biodegradáveis, como o polimetilmetacrilato (PMMA), são materiais não absorvidos pelo organismo ocasionando efeitos estéticos permanentes. (Chang et al., 2017; Sattler & Gout, 2017; Vedamurthy, 2018).

O ácido hialurônico é um composto encontrado no organismo responsável por atrair e absorver altas quantidades de água que estão ao seu redor, possuindo assim, uma ação hidratante e preenchedora, que melhora a elasticidade e macies da pele. (Braga et al., 2022; Guimarães et al., 2021; Gutmann & Dutra, 2018). Porém, à medida que ocorre o envelhecimento intrínseco e extrínseco, essa substância torna-se escassa no organismo, acarretando a perda de volume dos tecidos. (Ribeiro et al., 2021) Por isso é a mais utilizada em preenchimentos faciais, pois além de devolver o volume perdido, oferece maior praticidade na aplicação, uma margem boa de segurança e grande biocompatibilidade (Gutmann & Dutra, 2018), devido ao fato de estar presente na matriz extracelular natural dos tecidos (Guimarães et al., 2017). Seus efeitos são temporários e os resultados duram de 6 a 18 meses dependendo de fatores associados ao produto como reticulação, concentração, tamanho de partícula e aditivos (Chang et al., 2017; Urdiales-Gálvez et al., 2017).

Os preenchimentos dérmicos com AH possuem finalidade preencher sulcos, dobras, aperfeiçoar o contorno facial (Gutmann & Dutra, 2018) e restabelecer ou melhorar o volume de tecidos com o objetivo de harmonizar a face obtendo o aspecto rejuvenescido e a redução dos sinais de envelhecimento (Chang et al., 2017; Silva Neto, Silva, Mendonça, Duarte & Tenório Neto, 2021). As técnicas atuais para harmonização facial visam harmonizar o rosto de forma discreta, apenas aprimorando e modificando pontos em desarmonia, alcançando assim, um resultado próximo ao natural (Silva Neto et al., 2021).

Essa intervenção estética é consideravelmente eficaz e segura (Witmanowski & Blochowiak, 2020), quando manuseada de forma correta, sendo associada a uma pequena taxa de intercorrências, entretanto, podem acabar ocorrendo reações adversas que chegam a ser extremamente graves necessitando de tratamento rápido e em alguns casos não havendo resolução do problema (Signorini et al., 2016). Atualmente, devido à grande procura por procedimentos injetáveis, é possível verificar um aumento na proporção de produtos comercializados e na quantidade de novos profissionais injetores, tendo como consequência o crescimento no número de eventos adversos (EAs) reportados (Fitzgerald et al., 2016; Vedamurthy, 2018).

Apesar de ter um bom perfil de segurança, existem diversas intercorrências relacionadas ao uso do ácido hialurônico como preenchimento injetável que ocorrem, principalmente, por falta de informação profissional, técnica usada, erro ao injetar (Fitzgerald et al., 2016), quantidade de produto, local escolhido para a aplicação e má assepsia (Witmanowski & Blochowiak, 2020). Com isso, o objetivo deste trabalho foi identificar quais são essas possíveis complicações que podem ocorrer utilizando o composto de AH na harmonização facial, visando divulgar de forma acessível um compilado sobre o tema.

2. Metodologia

A presente pesquisa teve como finalidade a realização de uma revisão narrativa da literatura nos principais bancos de periódicos disponíveis. Para construção da pergunta, utilizou-se a estratégia PICO, incorporada pela Prática Baseada em Evidências (PBE) (Santos et al., 2007), estabelecendo a pergunta: “Quais são as complicações causadas com o uso do ácido hialurônico na harmonização facial?”.

As palavras-chaves usadas para o levantamento bibliográfico foram preenchimento dérmico, complicações e ácido hialurônico nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (sciELO), National Library of Medicine (PubMed) - MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) - LILACS. Para adequação às bases, foi utilizado a plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) para busca dos descritores na língua inglesa, utilizando-se os termos *dermal filler*, *complications*, e *hyaluronic acid* para pesquisa nas bases de dados. Junto aos descritores houve a aplicação do operador booleano AND para compor as chaves de busca utilizadas nas pesquisas avançadas.

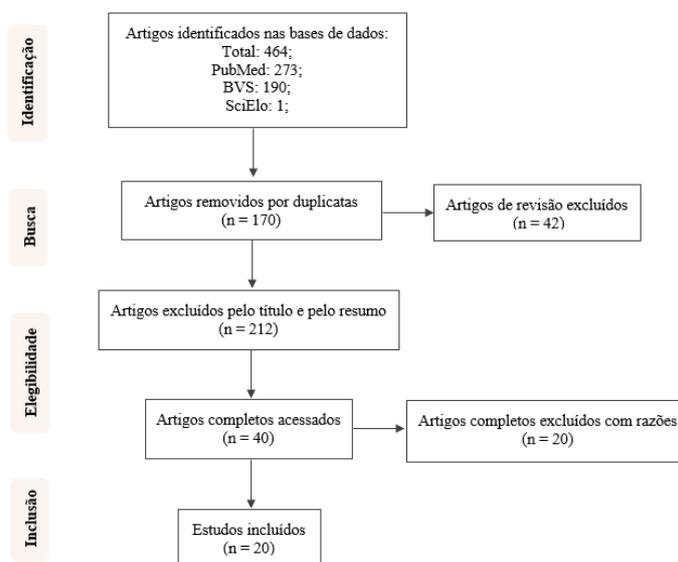
Como critério de inclusão foram adicionados somente artigos de relatos clínicos que correlacionavam complicações dos preenchimentos na face em geral, utilizando apenas o preenchedor de ácido hialurônico. Além disso, os filtros de busca foram ajustados para estudos em inglês e português; e publicados ou disponibilizados num período de dez anos, a saber: 2011 a 2021. Como critérios de exclusão, eliminou-se pesquisas que se repetiam nas bases de dados, fuga do tema, estudos de revisão e artigos de complicações de preenchimentos em outras regiões do corpo ou que aplicavam substâncias injetáveis que não fosse o ácido hialurônico.

Dos artigos encontrados, inicialmente, foram analisados títulos, resumos e descritores e, então selecionados apenas os que acatavam a temática em estudo de acordo com os critérios de inclusão e exclusão determinados. Após a seleção, foram lidos na íntegra permitindo ter um panorama do conjunto das informações e sua associação com o tema da pesquisa, sendo excluídos aqueles que não se adequavam.

3. Resultados

Para esta revisão, após busca nas bases de dados, foram incluídos 20 artigos, totalizando 26 casos clínicos descritos. A Figura 1 sintetiza as etapas do processo de seleção dos artigos para o estudo. As complicações causadas pelo uso do AH são classificadas, principalmente, de acordo com o tempo em que ocorrem como início imediato (até 24 h), precoce (24 h até 30 dias) e tardio (depois de 30 dias) (Almeida et al., 2017). Os artigos foram separados e extraídos em três tabelas com os três respectivos intervalos de tempos, contendo informações referentes à identificação como autor, ano de publicação e país, além de dados relacionados aos relatos de casos como sexo, idade, produto, origem, quantidade de produto utilizado, local da aplicação, tempo em que ocorreu a intercorrência e resultados. (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma representativo das etapas de seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria.

Com quatro artigos publicados, o Brasil foi o país com mais estudos, seguido da Coreia do Sul e Estados Unidos da América (EUA), sendo três de cada país e Inglaterra com dois, já a Alemanha, Arábia Saudita, China, Emirados Árabes Unidos, Espanha, Índia, Japão e Singapura exibiram um artigo cada. Todos os casos são de mulheres, na faixa etária de 19 a 74 anos (Ansari et al., 2019; Bae et al., 2018; Bhojani-Lynch, 2017; Cassiano et al., 2020; Chen et al., 2016; Hirsch et al., 2020; Iverson & Patel, 2017; Kim et al., 2015; Lee et al., 2017; Lima et al., 2019; Maruyama, 2017; Neri et al., 2013; Parulan et al., 2019; Pozuelo et al., 2020; Rodriguez et al., 2013; Rowland-Warmann, 2021; Santana & Rostey, 2020; Shoughy, 2019) e contém informações sobre a área preenchida (Ansari et al., 2019; Bae et al., 2018; Bhojani-Lynch, 2017; Cassiano et al., 2020; Chen et al., 2016; Hirsch et al., 2020; Iverson & Patel, 2017; Kim et al., 2015; Lee et al., 2017; Lima et al., 2019; Maruyama, 2017; Neri et al., 2013; Parulan et al., 2019; Pozuelo et al., 2020; Rowland-Warmann, 2021; Santana & Rostey, 2020; Shoughy, 2019), exceto um artigo, que menciona apenas o local de injeção como face (Rodriguez et al., 2013). Entretanto, somente oito trabalhos documentaram a quantidade de produto utilizada (Bhojani-Lynch, 2017; Cassiano et al., 2020; Eldweik, 2021; Fang et al., 2018; Kim et al., 2015; Lima et al., 2019; Maruyama, 2017; Rowland-Warmann, 2021).

Os lugares aplicados com maior frequência foram nariz e linhas da marionete, totalizando cinco relatos, seguido de glabella com quatro e posteriormente pálpebras, queixo, lábios e sulcos nasogenianos com três artigos. Por fim, testa, região zigomática e bochechas com dois e mandíbula com um relato (Ansari et al., 2019; Bae et al., 2018; Bhojani-Lynch, 2017; Cassiano et al., 2020; Chen et al., 2016; Hirsch et al., 2020; Iverson & Patel, 2017; Kim et al., 2015; Lee et al., 2017; Lima et al., 2019; Maruyama, 2017; Neri et al., 2013; Parulan et al., 2019; Pozuelo et al., 2020; Rodriguez et al., 2013; Rowland-Warmann,

2021; Santana & Rostey, 2020; Shoughy, 2019). Além disso, dos artigos que mencionaram o produto, todos eram de origem não animal (sintético). (Bhojani-Lynch, 2017; Cassiano et al., 2020; Fang et al., 2018; Iverson & Patel, 2017; Kim et al., 2015; Maruyama, 2017; Neri et al., 2013; Pozuelo et al., 2020; Rodriguez et al., 2013; Rowland-Warmann, 2021).

Dos estudos incluídos, oito abordavam complicações de início imediato (sumarizados na Tabela 1) como necrose cutânea, perda de visão e paralisia do nervo oculomotor, intercorrências causadas por obstrução vascular (Ansari et al., 2019; Bae et al., 2018; Chen et al., 2016; Eldweik, 2021; Fang et al., 2018; Kim et al., 2015; Lee et al., 2017; Shoughy, 2019). Entre esses, três relataram casos de necrose em conjunto com a perda irreversível da visão, abordando o fato de que a injeção intravascular acidental do produto acarretou na oclusão das artérias locais, afetando também a artéria oftálmica e/ou central da retina (Ansari et al., 2019; Eldweik, 2021; Shoughy, 2019). No estudo, conduzido por Ansari et al. (2019) além da cegueira, a injeção na glabella, levou ao aparecimento de lesão cutânea na ponta do nariz e infartos cerebrais devido, provavelmente, as anastomoses dos vasos presentes. Shoughy (2019) também relata fraqueza no braço em conjunto com a necrose e cegueira. (Tabela 1).

Kim et al. (2015) mostraram um caso clínico de presença de AH na câmara anterior do olho após aplicação na pálpebra superior direita, com relato imediato de dor intensa e visão turva, levando a perda temporária da visão já que, dias depois o problema foi solucionado com a remoção mecânica do produto utilizando uma técnica de irrigação e aspiração. Os artigos de Bae et al. (2018) e Lee et al. (2017) também apresentam resolução dos problemas visuais de paralisia do nervo oculomotor e necrose cutânea, após tratamento com medicamentos, spray de crescimento e laser. No estudo de Lee et al. (2017) a necrose surgiu 3 horas após os danos visuais, já no de Bae et al. (2018) apenas 3 dias depois, porém os danos visuais foram imediatos, caracterizando-se de início imediato e precoce. (Tabela 1).

As publicações de Chen et al. (2016) e Fang et al. (2018) descreveram casos de necrose cutânea nas áreas de aplicação, havendo presença de dor e isquemia durante a injeção do produto, seguido de manchas. No primeiro trabalho houve a administração tardia de vários medicamentos para solução das lesões, porém a complicação foi resolvida após o desbridamento do tecido necrótico, deixando cicatrizes marcantes e irregulares (CHEN et al., 2016). No segundo, foi iniciado um tratamento com a enzima hialuronidase imediatamente após a queixa da paciente que evoluiu sem nenhuma cicatriz (Fang et al., 2018). (Tabela 1).

Tabela 1 - Relatos clínicos de início imediato (até 24 horas).

Autor/ Ano	País	Sexo/ Idade	Produto/ Origem	Quantidade/Loca l de Aplicação	Tempo ocorrido	Resultados
Shough, 2019	Arábia Saudita	F/36	Não documentada	Não documentada / Glabella	Imediato	Complicação: perda da visão no olho direito, necrose na pálpebra e fraqueza do braço esquerdo. Resolução: não resolvido.
Ansari et al., 2019	EUA	F/20	Não documentada	Não documentada / Glabella	Imediato	Complicação: perda da visão no olho direito, infartos cerebrais e necrose no nariz. Resolução: não resolvido.
Eldweik, 2021	Emirados Árabes Unidos	F/32	Não documentada	0,5 ml / Nariz	Imediato	Complicação: perda da visão no olho esquerdo, dor, edema e manchas com evolução para necrose no nariz. Resolução: necrose resolvida com corticoide e antibiótico.
Kim et al., 2015	Coreia do Sul	F/34	Restylane® / Não animal	1,0 ml / Pálpebra superior direita	Imediato	Complicação: dor, edema e visão turva com evolução para perda da visão. Resolução: remoção AH da câmara anterior.
Bae et al., 2018	Coreia do Sul	F/29	Não documentada	Não documentada / Nariz	Imediato / 3 dias	Complicação: dor, edema, blefaroptose, visão turva e manchas com evolução para paralisia do nervo oculomotor e necrose na glabella e região periocular. Resolução: laser, hialuronidase, corticoide, vasodilatador e antibiótico.
Lee et al., 2017	Coreia do Sul	F/25	Não documentada	Não documentada / Nariz	Imediato / 3 horas	Complicação: dor, edema, blefaroptose, visão turva com evolução para paralisia do nervo oculomotor e necrose na testa e nariz. Resolução: esteroides, antibióticos e spray de fator de crescimento.
Chen et al., 2016	China	F/32	Não documentada	Não documentada / Nariz	Durante aplicação	Complicação: dor, isquemia e manchas com evolução para necrose na testa e nariz. Resolução: desbridamento.
Fang et al., 2018	Índia	F/31	Juvéderm Voluma® / Não animal	2,0 ml / Queixo e mandíbula	Durante aplicação	Complicação: dor, isquemia e manchas com evolução para necrose no queixo e pescoço. Resolução: hialuronidase.

Fonte: Autoria própria.

Os cinco artigos da Tabela 2 representam intercorrências de início precoce, na qual três abordaram a necrose cutânea como complicação (Cassiano et al., 2020; Hirsch et al., 2020; Maruyama, 2027). No caso descrito por Cassiano et al. (2020) a paciente também apresentou pústulas na região necrosada e após a resolução ficou com cicatrizes mínimas. Já no estudo de Hirsch et al. (2020) foi verificado que o AH foi espremido sob a lesão, sendo a remoção realizada por meio de uma incisão, além do uso tópico de dexpanthenol resultando, em assimetria aparente nos lábios. Por outro lado, o evento adverso observado no artigo de Lima et al. (2019) foi isquemia, sem evolução para necrose cutânea. A paciente apresentou palidez em uma das áreas de inoculação do produto, sendo determinado, após uso do ultrassom Doppler, diminuição do lúmen do vaso sanguíneo da região, sugerindo que o produto estaria comprimindo a artéria, mas não definitivamente. Desta forma, foi realizada aplicação da hialuronidase e uma nova imagem ultrassonográfica obtida imediatamente após a aplicação mostrou melhora na luz do vaso. (Tabela 2).

O relato de caso conduzido por Neri et al. (2013) mostrou que a injeção do AH nas regiões zigomáticas ocasionou o aparecimento de nódulos doloridos, onde, o da região direita, foi mais profundo e ocorreu devido ao acúmulo de preenchedor enquanto, na área esquerda, o material estava em região superficial promovendo o aparecimento de uma coloração levemente azulada, característica da reação adversa denominada efeito Tyndall. Para resolver o problema, o profissional utilizou a enzima hialuronidase com aplicação realizada exatamente dentro dos nódulos, que foram pinçados e isolados com os dedos. (Tabela 2).

Em relação a doenças infecciosas devido ao preenchimento dérmico com AH, Rodriguez et al. (2013) publicaram três casos clínicos de infecção facial que apresentaram, dias após a aplicação do produto, sintomas como coceira, eritema e edema. Posterior a caracterização laboratorial, foi encontrada a espécie bacteriana *Mycobacterium chelonae*. Os casos foram solucionados com a utilização de antibióticos. (Tabela 2).

Tabela 2 - Relatos clínicos de início precoce (24 horas a 30 dias).

Autor/ Ano	País	Sexo/ Idade	Produto/ Origem	Quantidade/Local de Aplicação	Tempo ocorrido	Resultados
Cassiano et al., 2020	Brasil	F/57	Restylane Vital® / Não animal	1,0 ml / Testa	2 dias	Complicação: dor, eritema e edema com evolução para necrose. Resolução: corticoide e hialuronidase.
Hirsch et al., 2020	Alemanha	F/19	Não documentada	Não documentada / Lábios superior	7 dias	Complicação: dor e necrose. Resolução: remoção manual do AH e pomada dexpantenol.
Maruyama, 2017	Japão	F/57	Teosyal First Lines® / Não animal	0,7 ml / Linhas de marionete, glabella e testa.	2 dias	Complicação: dor, eritema, e manchas com evolução para necrose na glabella e testa. Resolução: pomada antibiótica.
Lima et al., 2019	Brasil	F/42	Não documentada	1,0 ml / Sulcos nasogenianos e queixo	2 dias	Complicação: isquemia no sulco nasogeniano esquerdo. Resolução: hialuronidase.
Neri et al., 2013	Brasil	F/35	Juvederm Voluma® / Não animal	Não documentada / Região zigomática	15 dias	Complicação: efeito <i>Tyndall</i> . Resolução: hialuronidase.
Rodriguez et al., 2013	EUA	1: F/48 2: F/46 3: F/54	1 e 2: Juvéderm Ultra Plus® / Não animal 3: Juvéderm Ultra® / Não animal	Não documentada / Face	1: 1 dia 2: 18 dias 3: 15 dias	Complicação: Infecção bacteriana por <i>Mycobacterium chelonae</i> . Resolução: antibióticos.

Fonte: Autoria própria.

A Tabela 3 aborda as principais características dos casos de complicações de início tardio, onde quatro trabalhos relataram o edema como efeito adverso e três estudos relataram sintomas após quadro infeccioso, nomeado por alguns autores como ETIP (edema tardio intermitente persistente) (Bhojani-Lynch, 2017; Iverson & Patel, 2017; Rowland-Warmann, 2021; Santana & Rostey, 2020). Nos estudos de Santana e Rostey (2020) e Rowland-Warmann (2021) o edema ocorreu devido a infecção por SARS-CoV-2 e foi resolvido espontaneamente com o desaparecimento dos sintomas, sem intervenção médica. No segundo estudo citado também houve presença de nódulo na região aplicada. O artigo de Bhojani-Lynch (2017) descreveu cinco relatos de inchaço tardio que surgiram após gripe, afta no lábio, distúrbio gastrointestinal e febre. Todos foram solucionados posteriormente a administração de medicamentos, havendo apenas um caso com presença de nódulos que necessitou da aplicação da hialuronidase. (Tabela 3).

Por fim, as publicações de Parulan et al. (2019) e Pozuelo et al. (2020) descreveram casos de granulomas devido a injeção de AH. Em ambos os relatos foram realizados biópsias e exame histopatológicos para conclusão do diagnóstico, que mostrou material basofílico mucoide amorfo circundado por uma reação granulomatosa de corpo estranho. As pacientes não relataram outros sintomas e foram tratadas com enzima hialuronidase injetada diretamente nos granulomas, além do uso de medicamentos, apresentando resolução total do quadro. (Tabela 3).

Tabela 3 - Relatos clínicos de início tardio (após 30 dias).

Autor/ Ano	País	Sexo/ Idade	Produto/ Origem	Quantidade/Local de Aplicação	Tempo ocorrido	Resultados
Santana e Rostey, 2020	Brasil	F / 34	Não documentada	Não documentada / Lábios	1 ano e 4 meses	Complicação: ETIP após infecção por SARS-CoV-2. Resolução: resolvido sem intervenção.
Rowland-Warmann, 2021	Inglaterra	F / 22	PerfectHA SubSkin® / Não animal	0,9 ml / Nariz.	1 mês	Complicação: edema, eritema e nódulo após infecção por SARS-CoV-2. Resolução: resolvido sem intervenção.
Iverson e Patel, 2017	EUA	F/72	Juvederm® / Não animal	Não documentada / Pálpebras inferiores	1 ano	Complicação: edema. Resolução: hialuronidase.
Parulan et al., 2018	Singapura	F/49	Não documentada	Não documentada / Região zigomática	10 meses	Complicação: granuloma na pálpebra inferior direita. Resolução: corticoide e hialuronidase.
Pozuelo et al., 2020	Espanha	F/74	PerfectHA SubSkin® / Não animal	Não documentada / Lábios	5 meses	Complicação: granuloma nos lábios e região perioral. Resolução: corticoide e hialuronidase
Bhojani-Lynch, 2017	Inglaterra	1: F/44 2: F/48 3: F/54 4: F/46 5: F/46	1: Hydracell Sofline® / Não animal 2: Restylane® / Não animal 3: Teosyal Puresense Ultra Deep® / Não animal + Belotero Intense® / Não animal 4: Teosyal Deep Lines® / Não animal 5: Teosyal Puresense GlobalAction® / Não animal	1: 1,6 ml / Linhas de marionete e sulcos nasogenianos 2: 1,0 ml / Sulcos nasogenianos 3: 3,4 ml / Lábios, bochechas, queixo e linhas de marionete 4: 1,0 ml / Glabella e linhas de marionete 5: 2,0 ml / Bochechas, linhas de marionete, e pálpebras inferiores	1: 4 meses 2: 5 meses 3: 4 meses 4: 5 meses 5: 1 ano e 2 meses	1: edema após gripe, resolvido com corticoide. 2: edema após afta, resolvido com corticoide. 3: edema após distúrbio gastrointestinal, resolvido com anti-histamínicos. 4: edema e nódulos após distúrbio gastrointestinal, resolvido com aplicação de hialuronidase e corticoide. 5: edema nas pálpebras inferiores após febre, resolvido com corticoide.

Fonte: Autoria própria.

4. Discussão

O processo de envelhecimento é algo que ocorre naturalmente (Silva Neto et al., 2021), onde cada pessoa envelhece de maneira e ritmos diferentes (Urdiales-Gálvez et al., 2017). Suas manifestações são reflexo da gravidade, diminuição da elasticidade, perda da firmeza dos tecidos moles em alguns locais como periorbital, malar, mandibular e mental e a constância de gordura em outros como, sulco nasogeniano, papada e bolsas de gordura abaixo dos olhos (Urdiales-Gálvez et al., 2017). Essas alterações, embora sejam normais, podem ser tratadas com a utilização de procedimentos estéticos (Silva Neto et al., 2021). Com isso, o uso do ácido hialurônico vem sendo muito recomendado pelos profissionais injetores, a fim de manter a aparência jovem de seus pacientes, devolvendo volume e sustentação da face (Daher et al., 2020).

Apesar do AH ser uma substância biodegradável, complicações devido ao seu uso como preenchedor facial podem ocorrer e a crescente procura por este procedimento faz com que a quantidade de ocorrência de efeitos adversos também aumente (Fitzgerald et al., 2016; Gutmann & Dutra, 2018; Vedamurthy, 2018). Os eventos adversos relatados nos estudos foram relacionados com complicações vasculares por obstrução dos vasos, infecções cutâneas, nódulos e granulomas por acúmulo de produto ou erro de técnica e edema relacionado a hipersensibilidade, além disso houve casos não solucionados, outros em que a cura foi completa ou até mesmo aqueles que após a resolução as pacientes ficaram com cicatrizes ou assimetrias (Ansari et al.,

2019; Bae et al., 2018; Bhojani-Lynch, 2017; Cassiano et al., 2020; Chen et al., 2016; Hirsch et al., 2020; Iverson & Patel, 2017; Kim et al., 2015; Lee et al., 2017; Lima et al., 2019; Maruyama, 2017; Neri et al., 2013; Parulan et al., 2019; Pozuelo et al., 2020; Rodriguez et al., 2013; Rowland-Warmann, 2021; Santana & Rostey, 2020; Shoughy, 2019).

Os estudos relacionados a necrose tecidual mostraram que além de ser causada por obstrução vascular, essa complicação pode ocorrer de início imediato ou precoce (Ansari et al., 2019; Bae et al., 2018; Cassiano et al., 2020; Chen et al., 2016; Eldweik, 2021; Fang et al., 2018; Hirsch et al., 2020; Lee et al., 2017; Maruyama, 2017; Shoughy, 2019). A demora no surgimento das feridas pode ser explicada, pois uma região com muita vascularização sofre necrose caso ocorra embolia e obstrução do fluxo sanguíneo de outra artéria que irriga o local pelas anastomoses, esclarecendo o fato da lesão aparecer em uma área distante da aplicação (Kim, Yoon et al., 2011). Conforme estudo publicado por Ansari et al. (2019), a aplicação do AH foi realizado na glabella e a necrose ocorreu na ponta do nariz, pelo fato da artéria nasal dorsal ser um ramo da artéria oftálmica, consequentemente, ocasionando a locomoção do produto através das anastomoses até atingir outro vaso.

Antes de acontecer a necrose, há sinais e sintomas que indicam a ocorrência de oclusão vascular como dor intensa, palidez (isquemia), eritema, edema e livedo reticularis (manchas) (Daher et al., 2020). Nos estudos de Chen et al. (2016) e Fang et al. (2018) houve presença de dor intensa e isquemia durante a injeção do produto e foi possível verificar a importância do diagnóstico e tratamento rápido para uma boa resolução do problema ou até mesmo prevenção de necrose. No primeiro trabalho, mesmo com as complicações imediatas, a paciente foi liberada pelo profissional o que ocasionou lesões teciduais com a presença de cicatrizes marcantes e irregulares (Chen et al., 2016). No segundo estudo, o diagnóstico e o manejo rápido do tratamento resultaram na resolução completa do problema (Fang et al., 2018). Já no trabalho de Lima et al. (2019) ocorreu apenas isquemia, sem evolução para necrose cutânea e ao ser relatado pela paciente, foi solucionado rapidamente.

A complicação mais temida pelos injetores são os danos visuais (Daher et al., 2020), especialmente a cegueira, pois ainda não existe um tratamento de consenso que reverta esse problema (Bravo et al., 2015), como abordado nos artigos de Shoughy (2019), Ansari et al. (2019) e Eldweik (2021). Entretanto Kim, Eom et al. (2015) publicaram o primeiro relato de caso que descreve a perda de visão proveniente do AH encontrado na câmara anterior do olho e o primeiro em que houve cura completa após remoção do produto, por intermédio de uma técnica de irrigação e aspiração. Além disso, foi notado que todos os casos de paralisia do nervo oculomotor também foram solucionados após administração de medicamentos e hialuronidase (Bae et al., 2018; LEE et al., 2017). Os resultados mostraram que os danos ocorrem devido a injeção intravascular do produto que acarreta a oclusão das artérias locais, afetando também a artéria oftálmica e/ou central da retina. Sinais clínicos que antecedem os danos estão presentes e se manifestam imediatamente após a injeção do produto, como dor intensa, visão turva e blefaroptose (Ansari et al., 2019; Bae et al., 2018; Daher et al., 2020; Eldweik, 2021; Kim, Eom et al., 2015; Lee et al., 2017; Shoughy, 2019).

Dentro dos trabalhos analisados, foi possível verificar nos casos descritos por Shoughy (2019) e Ansari et al. (2019) complicações vasculares raras na literatura. Descreveram infarto cerebral (Ansari et al., 2019) e fraqueza no braço (Shoughy, 2019) como intercorrências de início imediato após aplicação do produto que ocorreram por conta da força utilizada para aplicar o preenchedor que foi suficiente para superar as pressões arteriais, fazendo com que o AH se deslocasse de forma retrógrada no fluxo sanguíneo, atingindo a circulação cerebral e causando assim, embolia cerebrovascular.

As infecções são decorrentes de contaminação do produto, da pele ou técnica inadequada de assepsia do paciente, podendo ser de origem bacteriana, viral ou fúngica (Crocco et al., 2012). No artigo de Rodriguez et al. (2013), os autores chegaram à conclusão de que as contaminações por *Mycobacterium chelonae* foram provenientes da água de torneira, principalmente do gelo feito dela, que foi aplicado no local da injeção após a desinfecção da pele, como uma espécie de anestesia, causando a inoculação da bactéria durante a aplicação do produto. Foi abordado também outras possíveis causas como o enxágue do equipamento utilizado no procedimento ou os recipientes que armazenam agentes tópicos, além do fato dos injetores não terem utilizado luvas estéreis.

O edema é comum e está presente na maioria dos casos (Crocco et al., 2012; Parada, Cazerta, Afonso & Nascimento, 2016), podendo estar relacionado ou não com a hipersensibilidade (Vedamurthy, 2018). Geralmente, caracteriza-se como uma complicação imediata (Crocco et al., 2012; Parada et al., 2016), mas quando ligado à hipersensibilidade ocorre de início tardio (Vedamurthy, 2018) e com um efeito persistente, nomeado por alguns autores como edema tardio intermitente persistente (ETIP) (Almeida et al., 2017; Cavallieri et al., 2017; Santana & Rostey, 2020). Normalmente o edema pós preenchimento pode acontecer pela propriedade hidrofílica do produto ou devido a muitas injeções, com melhora em algumas horas ou dias (Crocco et al., 2012). Porém, ao analisar relatos notou-se que essa reação também é um indicador de complicações mais graves como necrose, infecções e danos visuais (Bae et al., 2018; Cassiano et al., 2020; Eldweik, 2021; Kim, et al., 2015; Lee et al., 2017; Rodriguez et al., 2013).

Mesmo que o termo não seja utilizado por todos os autores, ETIP são episódios de edema na região da injeção que acontecem de forma tardia e estão associados com um gatilho, tais como infecções, vacinas, traumas locais, procedimentos dentários entre outros (Cavallieri et al., 2017). Isso está presente no estudo de Bhojani-Lynch (2017) que apresenta seis casos com diferentes estímulos. O efeito persiste enquanto houver produto no tecido (Cavallieri et al., 2017), podendo ser resolvido com medicamentos (Bhojani-Lynch, 2017) ou até mesmo sem intervenção, como mostra os casos de Santana e Rostey (2020) e Rowland-Warmann (2021) que foram solucionados de forma espontânea após dias de infecção por SARS-CoV-2. Os autores sugerem que a explicação para o efeito verificado tenha sido devido à hipersensibilidade do Tipo IV, iniciada por linfócitos T e mediada por células CD4⁺ (Bhojani-lynch, 2017; Rowland-Warmann, 2021; Santana & Rostey, 2020).

Nódulos e granulomas de corpo estranho são massas endurecidas. A diferença entre os termos acontece quando existe ausência (nódulo) ou presença (granuloma) de diagnóstico histopatológico (Delorenzi, 2013). Este efeito foi observado nos relatos de Parulan et al. (2019) e Pozuelo et al. (2020) onde houve a biopsia e a análise histopatológica, na qual foi visto material biofílico mucoide amorfo circundado por uma reação granulomatosa de corpo estranho que consiste em macrófagos modificados (células epitelioides) e células multinucleadas (Parada et al., 2016).

Os nódulos e granulomas podem ocorrer devido a injeção muito superficial, acúmulo ou má distribuição do produto e, caso apresentem coloração azulada, recebem a denominação de efeito *Tyndall (blue bump)* (Crocco et al., 2012; Parada et al., 2016; Rootman, Lin, Goldberg, 2014). Como é o caso de Neri et al. (2013) que relatou nódulos e efeito *Tyndall* por preenchimento superficial e com acúmulo da substância. A tindalização acontece quando o preenchedor é injetado superficialmente no tecido e pela transparência da pele fina, ocasiona um tom azulado (Neri et al., 2013; Rootman et al., 2014). Os estudos também relacionam essas massas endurecidas com a formação de biofilme ao redor dos preenchedores (Crocco; et al., 2012; Parulan et al., 2019; Pozuelo et al., 2020; Witmanowski & Blochowiak, 2020).

Em relação à origem do produto, o AH pode ser derivado animal, sendo proveniente da crista de galo ou derivado não animal (sintético) produzido por intermédio da fermentação bacteriana de *Streptococcus* spp. A partir disso, foi observado que nos artigos que mencionaram o produto utilizado, o preenchimento era de origem não animal e apesar de ser considerado de grande eficácia na literatura, também pode causar reações adversas (Bhojani-Lynch, 2017; Cassiano et al., 2020; Crocco et al., 2012; Fang et al., 2018; Iverson & Patel, 2017; Kim, et al., 2015; Lee et al., 2017; Maruyama, 2017; Neri et al., 2013; Parulan et al., 2019; Pozuelo et al., 2020; Rodriguez et al., 2013; Rowland-Warmann, 2021; Zhou et al., 2016). Um ponto importante a se destacar, é sobre a influência que o local injetado tem em relação as complicações. Os estudos analisados relatam casos de intercorrências em diferentes locais da face (Ansari et al., 2019; Bae et al., 2018; Bhojani-Lynch, 2017; Cassiano et al., 2020; Chen et al., 2016; Hirsch et al., 2020; Iverson & Patel, 2017; Kim, Eom et al., 2015; Lee et al., 2017; Lima et al., 2019; Maruyama, 2017; Neri et al., 2013; Parulan et al., 2019; Pozuelo et al., 2020; Rodriguez et al., 2013; Rowland-Warmann, 2021; Santana & Rostey, 2020; Shoughy, 2019), porém, de acordo com os resultados, as áreas mais frequentes foram nariz, linhas da marionete e glabella (Ansari et al., 2019; Bae et al., 2018; Bhojani-Lynch, 2017; Chen et al., 2016; Eldweik, 2021; Lee et al.,

2017; Maruyama, 2017; Rowland-Warmann, 2021; Shoughy, 2019), sendo que o nariz e glabella foram responsáveis pela maioria dos casos de início imediato com complicações vasculares (Ansari et al., 2019; Bae et al., 2018; Chen et al., 2016; Eldweik, 2021; Lee et al., 2017; Shoughy, 2019). Além dos artigos incluídos, outros estudos descrevem essas duas áreas como consideradas de risco elevado e com maior probabilidade de obstrução vascular por serem regiões altamente vascularizadas e delicadas, com vasos sanguíneos pouco espessos e terminais, que fazem anastomose com a artéria facial e, conseqüentemente, com a artéria carótida externa (Daher et al., 2020; Lima et al., 2022; Parada et al., 2016; Tamura, 2010; Witmanowski & Blochowiak, 2020).

A dose injetada também possui relação com o surgimento de complicações (Daher et al., 2020; Witmanowski; Blochowiak, 2020) e apesar de poucos casos descreverem a quantidade de produto utilizada (Bhojani-Lynch, 2017; Cassiano et al., 2020; Eldweik, 2021; Fang et al., 2018; Kim et al., 2015; Lima et al., 2019; Maruyama, 2017; Rowland-Warmann, 2021) observa-se que não é preciso uma grande quantidade para causar um EA, por isso é necessário analisar cada paciente de forma individual para a aplicação adequada do produto. Ademais, os resultados da pesquisa mostram que o Brasil foi o país com mais complicações relatadas, seguido do EUA e Coreia do Sul (Ansari et al., 2019; Bae et al., 2018; Cassiano et al., 2020; Iverson & Patel, 2017; Kim, Eom et al., 2015; Lee et al., 2017; Lima et al., 2019; Neri et al., 2013; Rodriguez et al., 2013; Santana & Rostey, 2020). Já nos dados exibidos na *International Society Of Aesthetic Plastic Surgery* de 2016, EUA e Brasil foram os países que realizaram o maior número de procedimentos injetáveis minimamente invasivos naquele ano, sendo os mais famosos a toxina botulínica e o preenchimento com ácido hialurônico, destacando-se por 97% dos procedimentos injetáveis não cirúrgicos (Gutmann & Dutra, 2018; ISAPS, 2016). De acordo com essas informações é possível notar que a busca crescente por procedimentos injetáveis conseqüentemente aumenta os casos de intercorrências (Fitzgerald et al., 2016; Vedamurthy, 2018).

5. Conclusão

A intervenção estética de preenchimento com ácido hialurônico tem sido muito realizada na atualidade. Apesar de ser considerado uma substância segura, os estudos mostram que o manejo errado do procedimento pode causar diversas complicações imediatas, precoces e até tardias, podendo não haver solução para o problema. Ressaltamos a necessidade dos profissionais injetores em ter um vasto conhecimento de anatomia facial e se atentarem aos possíveis riscos do preenchimento.

Considerando a crescente busca por procedimentos estéticos injetáveis atualmente, o que conseqüentemente aumenta o número de intercorrências, faz-se necessário estudos futuros que abordem essas diversas complicações e o que a falta de biossegurança e conhecimento anatômico podem causar, bem como os métodos para revertê-las ou evitá-las.

Referências

- Almeida, A. T., Banegas, R., Boggio, R., Bravo, B., Braz, A., Casabona, G., Coimbra, D., Espinosa, S. & Martinez, C. (2017). Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico: Recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, 9(3), 204-213
- Ansari, Z. A., Choi, C. J., Rong, A. J., Erickson, B. P. & Tse, D. T. (2019). Ocular and cerebral infarction from periocular filler injection. *Orbit (London)*, 38(4), 322-324
- Bae, I. H., Kim, M. S., Choi, H., Na, C. H. & Shin, B. S. (2018). Ischemic oculomotor nerve palsy due to hyaluronic acid filler injection. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 17(6), 1016-1018
- Bhojani-Lynch, T. (2017). Late-onset inflammatory response to hyaluronic acid dermal fillers. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, 5(12), 1-7
- Braga, J. B., Santos, C. C., Costa, F. D. & Alves, T. V. (2022). Uso do ácido hialurônico em procedimentos de harmonização facial pelo farmacêutico-esteta: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 11(4), 1-12
- Bravo, B. S., Balassiano, L. K., Rocha, C. R., Padilha, C. B., Torrado, C. M., Silva, R. T & Avelleira, J. C (2015). Delayed-type Necrosis after Soft-tissue Augmentation With Hyaluronic Acid. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 8(12), 42-47
- Cassiano, D., Iida, T. M., Recio, A. L. & Yarak, S. (2020). Delayed skin necrosis following hyaluronic acid filler injection: A case report. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(3), 582-584

- Cavallieri, F.A. Balassiano, L.K., Bastos, J.T., Fontoura, G.H., Almeida, A.T. (2017). Edema tardio intermitente e persistente ETIP: Reação adversa tardia ao preenchedor de ácido hialurônico. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, 9(3), 218–222
- Chen, Q., Liu, Y. & Fan, D. (2016). Serious Vascular Complications after Nonsurgical Rhinoplasty. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, 4(4), e683
- Chiang, Y. Z., Pierone, G. & Al-Niaimi, F. (2017). Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(3), 405-413
- Crocco, E. I., Alves, R. O. & Alessi, C. (2012). Eventos adversos do ácido hialurônico injetável Adverse events in injectable hyaluronic acid. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 4(3), 259-263
- Daher, J. C., Silva, S. V., Campos, A. C., Dias, R. C., Damasio, A. A. & Costa, R. S. (2020). Vascular complications from facial fillers with hyaluronic acid: preparation of a prevention and treatment protocol. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, 35(1), 2-7
- Delorenzi, C. (2013). Complications of injectable fillers, part i. *Aesthetic Surgery Journal*, 33(4), 561-575
- Eldweik, L. (2021). Orbital infarction syndrome following hyaluronic acid filler rhinoplasty. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 22, 101063
- Escobar, M. V., Neves, I. S., Oliveira, E. R., Souza, V. J. & Silva Santiago, A. P. (2021). Complicações relacionadas ao preenchimento dos lábios com ácido hialurônico para fins estéticos: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 10(14), 1-9
- Fang, M., Rahman, E. & Kapoor, K. M. (2018). Managing complications of submental artery involvement after hyaluronic acid filler injection in Chin Region. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. 6(5), 1-4
- Fitzgerald, R., Bertucci, V., Sykes, J. M. & Duplechain, K. (2016). Adverse reactions to injectable fillers. *Facial Plastic Surgery*, 32(5), 532–555
- Guimarães, A. C., Reis, E. A., Gomes, H. S., Gonçalves, L. F., Pereira, N. M., Martins, T. M. & Amâncio, N. F. (2021). Efeitos deletérios do uso do ácido hialurônico para fins estéticos. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2), 6103-6115
- Gutmann, I. E. & Dutra, R. T. (2018). Reações adversas associadas ao uso de preenchedores faciais com ácido hialurônico. *Revista Eletronica Biociencias, Biotecnologia e Saúde*, 2016, 7-17
- Hirsch, P., Infanger, M. & Kraus, A. (2020). A case of upper lip necrosis after cosmetic injection of hyaluronic acid soft-tissue filler: Does capillary infarction play a role in the development of vascular compromise, and what are the implications?. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(6), 1316, 1320
- International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS). (2016). The International Study on Aesthetic/Cosmetic Procedures Performed in 2016. *Annual ISAPS International Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures*, 1-18
- Iverson, S. M. & Patel, R. M. (2017). Dermal filler-associated malar edema: Treatment of a persistent adverse effect. *Orbit (London)*, 36(6), 473-475
- Kim, D. Y., Eom, J. S. & Kim, J. Y. (2015). Temporary Blindness After an Anterior Chamber Cosmetic Filler Injection. *Aesthetic Plastic Surgery*, 39(3), 428-430
- Kim, DW., Yoon, ES., Ji, YH., Park, SH., Lee, BI. & Dhong, ES. (2011). Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 64(12), 1590-1595
- Lee, J. IL., Kang, S. J. & Sun, H. (2017). Skin necrosis with oculomotor nerve palsy due to a hyaluronic acid filler injection. *Archives of Plastic Surgery*, 44(4), 340-343
- Lima, C. F., Melo, R. B., Lima, E. D., Moraes, R.P., Gomes, M. V & Bitú, H. (2022). Utilização de ácido hialurônico para rinomodelação: Relato de caso. *Research, Society and Development*. 11(3), 1-15
- Lima, V. G., Regattieri, N. A., Pompeu, M. F. & Costa, I. M. (2019). External vascular compression by hyaluronic acid filler documented with high-frequency ultrasound. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(6), 1629–1631
- Maruyama, S. A. (2017). Histopathologic Diagnosis of Vascular Occlusion after Injection of Hyaluronic Acid Filler: Findings of Intravascular Foreign Body and Skin Necrosis. *Aesthetic Surgery Journal*, 37(9), NP102–NP108
- Neri, S. R., Addor, F. A., Parada, M. B. & Schalka, S. (2013). Uso de hialuronidase em complicações causadas por ácido hialurônico para volumização da face: Relato de caso. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, 5(4), 64–366
- Parada, M. B., Cazerta, C., Afonso, J. P. & Nascimento, D. L. (2016). Overview and management of fillers complications. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, 8(4), 342–351
- Parulan, M. A., Sundar, G., Lum, J. H. & Ramachandran, U. (2019). A case report on dermal filler-related periorbital granuloma formation. *Orbit (London)*, 38(2), 169–172
- Pozuelo, C. C., Dios, J. D. & Rojas, X. M. (2020). Multiple oral granulomatous nodules to hyaluronic acid filler. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(12), 3453-3455
- Ribeiro, M. R., Sommer, A. A., Andrade, R. S., Carvalho, T. A., Araújo, M. T. & Pereira, P. C. (2021). Propriedades, eficácia e segurança do uso do ácido hialurônico em harmonização orofacial. *Research, Society and Development*, 10(13), 1-11
- Rodriguez, J. M., Xie, Y. L., Winthrop, K. L., Schafer, S., Sehdev, P., Solomon, J., Jensen, B., Toney, N. C. & Lewis, P. F. (2013). Mycobacterium chelonae Facial Infections Following Injection of Dermal Filler. *Aesthet Surg J*, 33(2), 265-269

- Rootman, D. B., Lin, J. L. & Goldberg, R. (2014). Does the tyndall effect describe the blue hue periodically observed in subdermal hyaluronic acid gel placement?. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, 30(6), 524-527
- Rowland-Warmann, M. J. (2021). Hypersensitivity reaction to Hyaluronic Acid Dermal filler following novel Coronavirus infection – a case report. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 20(5), 1557–1562
- Saboaia, T. P., Cabral, M. R. & Neres, L. L. (2021). O uso do ácido hialurônico na harmonização facial. *Research, Society and Development*, 10(14), 1-7
- Santana, I. N. & Rostey, R. R. (2020). Case Report: Persistent, Intermittent Delayed Swelling (PIDS) of Hyaluronic Acid filler, triggered by COVID-19. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, 12(4), 373-375
- Santos, C. M., Pimenta, C. A. & Nobre, M. R. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3), 508-511
- Sattler, G. & Gout, U. (2017). *Guia ilustrado para preenchimentos injetáveis: bases, indicações e tratamentos*. Quintessence
- Shoughy, S. S. (2019). Visual loss following cosmetic facial filler injection. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 82(6), 511-513
- Signorini, M., Liew, S., Sundaram, H., Boulle, K. L., Goodman, G. J., Monheit, G., Wu, Y., Almeida, A. R., Swift, A. & Braz, A. V. (2016). Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers - Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 137(6), 961e-971e
- Silva Neto, J. M., Silva, J. L., Mendonça, A. J., Duarte, I. K. & Tenório Neto, J.F. (2021). O uso do ácido hialurônico na harmonização facial: Uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2021, 1–11
- Tamura, B. M. (2010). Anatomia da face aplicada aos preenchedores e à toxina botulínica - Parte I. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, 2(3), 195-204
- Urdiales-Gálvez, F., Delgado, N. E., Figueiredo, V., Lajo-Plazo, J. V., Mira, M., Ortíz-Martí, F., Rio-Reyes, R. D., Romero-Álvarez, N., Cueto, S. R., Segurado, M. A. & Rebenaque, C. V. (2017). Preventing the complications associated with the use of dermal fillers in facial aesthetic procedures: an expert group consensus report. *Aesthetic Plastic Surgery*, 41(3), 667-677
- Vedamurthy, M. (2018). Beware what you inject: Complications of injectables - Dermal fillers. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 11(2), 60–66
- Witmanowski, H. & Błochowiak, K. (2020). Another face of dermal fillers. *Postepy Dermatologii i Alergologii*, 7(5), 651–659
- Zhou, S. B., Xie, Y., Chiang, C. A., Liu, K. & Li, Q. F. (2016). A Randomized Clinical Trial of Comparing Monophasic Monodensified and Biphasic Nonanimal Stabilized Hyaluronic Acid Dermal Fillers in Treatment of Asian Nasolabial Folds. *Dermatologic Surgery*, 42(9), 1061–1068