

Eventos adversos com o uso do ácido hialurônico na HOF – Uma revisão narrativa da literatura

Adverse events with the use of hyaluronic acid in HOF – A narrative literature review

Eventos adversos con el uso de ácido hialurónico en HOF: Una revisión de la literatura narrativa

Recebido: 14/05/2023 | Revisado: 21/05/2023 | Aceitado: 21/05/2023 | Publicado: 26/05/2023

Alessandro Ferrarezi do Sim

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8970-3049>
Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas, Brasil
E-mail: aledent@terra.com.br

Roberto Teruo Suguihara

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-2427>
Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas, Brasil
E-mail: rtsugui@gmail.com

Daniella Pilon Muknicka

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6791-7719>
Universidade Santo Amaro, Brasil
E-mail: muknicka@icloud.com

Resumo

Com o aumento de pessoas à procura por procedimentos estéticos, principalmente os faciais, inúmeras técnicas e materiais surgiram no mercado da harmonização orofacial (HOF). Entre os materiais destaca-se o preenchimento com uso do ácido hialurônico (AH) injetável. Sendo uma substância natural e encontrada no próprio corpo humano, sua aplicabilidade ganhou escala e adeptos. Por apresentar meia-vida curta, técnicas de purificação e reticulação (*Cross-linking*) foram acrescentadas pela indústria propiciando produtos com maior densidade, pureza e durabilidade. Inevitavelmente, o aumento escalar do uso dessa substância proporcionalmente fez subir o número de relatos de efeitos adversos. Dentre os causadores dessas adversidades destacam-se a inabilidade de operadores, técnicas incorretas de aplicação, desconhecimento dos produtos, além de fatores orgânicos inerentes ao próprio indivíduo. Os efeitos adversos são classificados como precoces e tardios, sendo os mais comuns: edema, eritema, equimose, hematoma, infecção, nódulos, necrose, complicações vasculares, granulomas, reações alérgicas e cicatrizes. Crioterapia, compressa, uso de antibióticos, corticoides sistêmicos e intralesionais, além da hialuronidase, fazem parte da gama de procedimentos que fazem parte do tratamento para combater esses efeitos adversos.

Palavras-chave: Ácido hialurônico; Face; Efeitos adversos.

Abstract

With the increase in people looking for aesthetic procedures, especially facial procedures, numerous techniques and materials have emerged in the Orofacial Harmonization market. Among the materials, filling with the use of injectable hyaluronic acid stands out. Being a natural substance found in the human body itself, its applicability has gained scale and supporters. Due to its short half-life, purification and cross-linking techniques were added by the industry, providing products with greater density, purity and durability. Inevitably, the scalar increase in the use of this substance has proportionally increased the number of reports of adverse effects. Among the causes of these adversities stand out the inability of operators, incorrect application techniques, lack of knowledge of the products, in addition to organic factors inherent to the individual. Adverse effects are classified as early and late, the most common being: edema, erythema, ecchymosis, hematoma, infection, nodules, necrosis, vascular complications, granulomas, allergic reactions and scars. Cryotherapy, compress, use of antibiotics, systemic and intralesional corticoids, in addition to hyaluronidase, are part of the range of procedures that are part of the treatment to combat these adverse effects.

Keywords: Hyaluronic acid; Face; Adverse effects.

Resumen

Con el aumento de personas que buscan procedimientos estéticos, especialmente procedimientos faciales, han surgido numerosas técnicas y materiales en el mercado de Armonización Orofacial. Entre los materiales destaca el relleno con el uso de ácido hialurónico inyectable. Al ser una sustancia natural que se encuentra en el propio cuerpo humano, su aplicabilidad ha ganado escala y adeptos. Debido a su corta vida media, la industria agregó técnicas de purificación y entrecruzamiento, proporcionando productos con mayor densidad, pureza y durabilidad. Inevitablemente, el incremento escalar en el uso de esta sustancia ha incrementado proporcionalmente el número de reportes de efectos adversos. Entre las causas de estas adversidades se destacan la incapacidad de los operarios, técnicas de aplicación

incorrectas, desconhecimento de los productos, además de factores orgánicos inherentes al individuo. Los efectos adversos se clasifican en tempranos y tardíos, siendo los más comunes: edema, eritema, equimosis, hematoma, infección, nódulos, necrosis, complicaciones vasculares, granulomas, reacciones alérgicas y cicatrices. Crioterapia, compresas, uso de antibióticos, corticoides sistémicos e intralesionales, además de hialuronidasa, son parte de la gama de procedimientos que forman parte del tratamiento para combatir estos efectos adversos.

Palabras clave: Ácido hialurónico; Rostro; Efectos adversos.

1. Introdução

A estética continua sendo um importante fator na melhoria das relações do ser humano dentro da sociedade, pois estabelece alterações no bem-estar, na autoestima e na própria imagem de quem a procura. Além disso, a globalização fez com que as diferentes culturas, etnias e raças, ficassem sujeitas a parâmetros socioculturais e conceitos de moda (Garbin et al., 2020). A busca por procedimentos odontológicos estéticos vem aumentando cada vez mais, uma vez que a estética facial acaba sendo o principal recurso de apresentação pessoal e social do indivíduo perante a sociedade. A harmonização orofacial (HOF) permite criar ou recuperar contornos faciais e equilíbrio simétrico, por apresentar um conjunto de materiais e procedimentos capazes de suavizar o rosto dos pacientes de forma a torná-los mais harmoniosos de acordo com as características de cada indivíduo. Dentre os procedimentos e materiais mais utilizados na HOF, destaca-se o uso do ácido hialurônico (AH) como material de preenchimento (Cavalvanti et al., 2017).

O AH está envolvido em processos de cicatrização, reparação e regeneração tecidual, por possuir propriedades viscoelásticas, biocompatibilidade, ser biodegradável, além da capacidade de reter água, hidratando e restaurando a pele. Apesar de mostrar-se como um procedimento com baixo índice de complicações, com o uso cada vez maior da técnica de preenchimento facial com o uso do AH, inevitavelmente observa-se um aumento do número de relatos de efeitos adversos que podem estar associados a inexperiência do operador, má escolha do material, aplicação de técnica inapropriada, entre outros fatores (Almeida et al., 2017).

A busca pela melhoria da aparência estética vem se tornando cada vez mais relevante na sociedade atual, e a HOF tem se mostrado uma opção eficaz para alcançar esse objetivo. O uso do AH como material de preenchimento é uma técnica comum nesse processo e, embora geralmente seja considerado seguro, há um aumento nos relatos de efeitos adversos que podem estar associados a fatores como inexperiência do operador e escolha inadequada do material. Portanto, essa revisão narrativa se mostra relevante para avaliar e identificar possíveis complicações relacionadas ao uso do AH na HOF, visando à prevenção e correção desses problemas e garantindo a segurança e eficácia do procedimento estético. O objetivo dessa revisão narrativa é realizar uma avaliação da literatura sobre as possíveis complicações relacionadas ao uso do AH como material preenchedor facial dentro da harmonização.

2. Metodologia

Essa pesquisa trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de acordo com as especificações de Rother, 2007. A coleta de dados ocorreu nas bases PubMed, LILACS e Scielo, indicando no campo de pesquisa os seguintes descritores: “Eventos adversos”, “HOF” e “Face”. Para a pesquisa avançada, correlacionando os termos, os operadores booleanos <and> e <or> foram utilizados.

Não houve restrição para o tipo de literatura a ser inserido nas referências. A análise para seleção dos artigos foi do tipo qualitativa, integrando toda e qualquer metodologia de pesquisa que relacione os termos “Eventos adversos”, “HOF” e “Face”.

3. Resultados

3.1 O AH na HOF

O AH é um polímero orgânico constituído de ácido glucurônico e N-acetilglucosamina. Trata-se de um líquido viscoso, de fórmula molecular ($C_{14}H_{21}NO_{11}$), e altamente solúvel em água. Foi descoberto em 1934 por Karl Meyer e John Palmer, cientistas da *Columbia University*, em Nova Iorque. Eles isolaram a substância do corpo vítreo de uma vaca e derivaram o nome AH de *hyalos*, palavra grega para ‘vidro’ e *uronic* proveniente de uma das moléculas de açúcar contida na substância isolada por eles. Na década de 60, os pesquisadores Balazs e Denlinger encontraram alta concentração da molécula em outros tecidos, sugerindo assim seu papel biológico primário no corpo e abrindo caminho para sua aplicação médica. Esse ácido é abundantemente encontrado em todos os animais, preenchendo as lacunas entre as células, sendo componente de importantes líquidos do corpo, como, por exemplo, o líquido sinovial e o humor vítreo. A maior parte do AH do organismo está situado na pele, o que confere ao órgão volume, sustentação, hidratação e elasticidade. Sua quantidade é inversamente proporcional ao tempo de vida do organismo, daí o surgimento de rugas na pele com o avanço da idade. Isso ocorre também porque o ácido ajuda a prevenir a integridade das fibras de colágeno, proteína essencial na manutenção da elasticidade da pele (Selyanin & Mikhail, 2015).

Atualmente a HOF vem crescendo com suas novas técnicas buscando como enfoque estético harmonizar a face de forma mais natural possível, além de ser coadjuvante em tratamentos funcionais como a distonia e alterações de volume facial, sendo uma das técnicas mais empregadas, o uso de preenchedores à base de AH (Karp & Alter, 2016). Na juventude, a face apresenta-se com a forma de um trapézio invertido, tendendo com o passar do tempo a apresentar-se com formato mais quadrado (Coimbra, 2014). O AH consegue auxiliar a reparação tecidual da face, possibilitando também uma ação hidratante, ocasionando um volume, sustentação e elasticidade, formação de colágeno e modulação de células inflamatórias, capaz de proporcionar resultados imediatos de longa duração. O AH também pode sofrer alterações químicas, como a conjugação e a reticulação, sendo essa última consolidada, pois é mais denso e duradouro, proporcionando maior estabilidade do gel e meia vida do produto, capaz de reter mais água, sendo ideal no preenchimento dérmico aumentando assim a durabilidade na pele (Dantas et al., 2019).

As principais indicações para o uso do AH na face seriam: reposição de volume, contorno dos lábios, preenchimento de rugas, dos sulcos nasogenianos e nasojugais, correção de cicatrizes e defeitos cutâneos, rinomodelação e melhora de volume em mento, pescoço, mandíbula e região malar (Vasconcelos et al., 2020). Os preenchimentos são feitos por via injetável, utilizando-se de agulhas ou cânulas, com calibres apropriados dependendo da área a ser tratada. Apesar de apresentar um alto índice de sucesso, alguns efeitos indesejáveis podem surgir com o uso dessa técnica (Guttman & Dutra, 2018. Maia & Salvi, 2018).

3.2 Eventos adversos precoces associados ao uso do AH

Mesmo tratando-se de procedimentos minimamente invasivos, os preenchimentos faciais de AH podem apresentar risco à saúde e integridade do paciente e podem ser divididas em reações imediatas e tardias, sendo as imediatas mais comuns de ordem inflamatórias, hemorrágicas, infecciosas, nodulares, necróticas e vasculares (Sanchez-Carpintero et al., 2010).

Eritema e edema são efeitos colaterais são geralmente imediatos e podem ser observados na maioria dos casos. Ocorrem devido à inflamação local (resposta à lesão tecidual) e a propriedade hidrofílica do produto. Injeções múltiplas, material espesso e técnica de aplicação incorreta também pode exacerbar esses efeitos colaterais. Para amenizar os efeitos, gelo deve ser aplicado por 5 a 10 minutos e a cabeça deve ser mantida elevada. A regressão ocorre dentro de horas ou no máximo após um ou dois dias. O edema pode ser evitado ou minimizado com o uso de anestésicos com epinefrina, compressa fria e menor número de perfurações na pele (Sanchez-Carpintero et al., 2010).

Equimose e hematoma. Esses efeitos ocorrem devido à perfuração de pequenos vasos no local de aplicação ou à compressão e ruptura secundária dos vasos. A compressão local imediata deve ser aplicada. Há um risco maior de sangramento de alto volume, se vasos profundos são rompidos. A aplicação deve ser realizada sob boa iluminação para melhorar a visibilidade e evitar a perfuração das embarcações. É importante notar que os preenchimentos combinados com lidocaína causam vasodilatação e podem aumentar o risco de sangramento local. A melhora geralmente ocorre entre 5 e 10 dias. Não há impacto no resultado. Em casos de sangramento profuso, a cauterização do vaso pode ser necessária (Requena et al., 2011).

Normalmente, as infecções são decorrentes de contaminação do produto ou falta de assepsia do paciente. Pode ser de origem viral ou bacteriana. Também pode ocorrer reinfecção por herpes simples, uma vez que não é comum fazer tratamento profilático para essa doença (Rouso & Pitman, 2010). Casos de reativação de infecções herpética após preenchimento com AH foram relatados. Geralmente, aparece na área onde o produto foi injetado, principalmente na área perioral e sulcos nasolabiais. No entanto, em alguns casos pode-se estender e afetar áreas vizinhas (Morris, 2021).

Normalmente aparecem como pápulas ou nódulos esbranquiçados, observados a médio ou longo prazo. Na maioria das vezes são decorrentes de injeção excessiva e superficial de HA, resultantes de técnica inadequada de aplicação. Podem apresentar coloração azulada devido o efeito Tyndall. Pode ser tratado com massagem local e em casos extremos com administração de corticosteroides orais. O material também pode ser removido cirurgicamente. A maioria dos casos se resolve espontaneamente (Sanchez-Carpintero et al., 2010).

As injeções de preenchimento nasal para melhorar forma e projeção do nariz, podem trazer complicações oftálmicas devido ao suprimento vascular do nariz pela artéria oftálmica e sua comunicação com ramos da artéria facial. A injeção intra-arterial acidental de material preenchedor pode causar complicações devastadoras de perda parcial ou completa da visão com ou sem alterações isquêmicas cutâneas associadas (Carruthers et al., 2014).

A necrose é uma complicação rara causada por compressão local (hipercorreção ou inflamação intensa) ou injeção intra-arterial (com embolização vascular). Algumas publicações descrevem necrose na artéria angular (região nasolabial) e áreas da artéria supratroclear (glabella), após os pacientes relatarem dor intensa e empalidecimento da pele algumas horas depois da aplicação (devido à isquemia), seguido de uma tonalidade cinza-azulada e formação de ulceração no local (necrose) em 2 a 3 dias. Não há consenso sobre o melhor tratamento nesses casos, porém é importante manter a área limpa e aplicar compressas mornas e massagem local para dissolver o êmbolo e pomada de nitroglicerina a 2%. Injeções de hialuronidase, o mais cedo possível, dentro das primeiras 24 horas após o procedimento, também são administrados para reduzir os danos causados pela necrose (Park et al., 2011).

3.3 Eventos adversos tardios associados ao uso do AH

Apresentam-se como efeitos adversos tardios: granulomas de corpo estranho, reações alérgicas e cicatrizes hipertróficas (Sanchez-Carpintero et al., 2010). Granulomas surgem em menos de 1% dos casos e de 6 a 24 meses pós aplicação. Apresentam-se como nódulos palpáveis, indolores e no trajeto da aplicação do AH. Não se acredita que seja devido a hipersensibilidade do produto, mas sim, decorrente de impurezas no processo de fermentação bacteriana durante o processo de produção do AH. O tratamento ainda é controverso, podendo ser através de aplicação de hialuronidase, ou injeção de corticoide intralesional, não descartando-se a necessidade de remoção cirúrgica (Philipp-Dormston, 2021).

Eventos raríssimos de reação alérgica podem começar entre 3 e 7 dias pós aplicação, porém podem aparecer até 6 meses. Apresentam-se como edema, eritema e hiperemia na região do trajeto a aplicação. O tratamento, normalmente, consiste em injeções intralesional de corticosteroides (Laglenne, 2004).

Caracterizado por um edema difuso de pequena duração, porém com aparecimento semanas e até anos pós aplicação do AH, o ETIP pode aparecer após situações de trauma local, vacinação, infecções locais ou sistêmicas (Cavallieri et al.,

2017). Podem aparecer cicatrizes hipertróficas em paciente com histórico de queloides ou pequenas cicatrizes (Crocco et al., 2010). Estudos recentes, mostram algumas reações tardias observadas em pacientes com histórico de aplicações de AH quando esses indivíduos contraem a doença ou após serem submetidos a vacinação contra o vírus SARS-CoV-2 (Pérez, 2022).

4. Discussão

Importante fator na melhoria das relações do ser humano dentro da sociedade, a estética estabelece alterações no bem-estar, na autoestima e na própria imagem de quem a procura. O mundo globalizado fez com que caíssem grande parte das barreiras que antes separavam as diferentes culturas, etnias e raças, trazendo luz a novos parâmetros socioculturais e conceitos de moda. A busca por procedimentos odontológicos estéticos vem aumentando cada vez mais, uma vez que a estética facial acaba sendo um dos principais recursos de apresentação pessoal e social do indivíduo na sociedade. Dentre as especialidades odontológicas, a HOF ganha cada vez mais destaque, por permitir criar ou recuperar contornos faciais e equilíbrio simétrico, apresentando uma gama de materiais e técnicas de procedimentos capazes de suavizar o rosto dos pacientes de forma a torná-los mais harmoniosos de acordo com as características próprias de cada indivíduo (Cavalvanti et al., 2017).

O processo de envelhecimento, traz para a face mudanças estruturais relacionadas com as ações musculares, alterações ósseas, flacidez da pele, diminuição e redistribuição de depósitos de gordura, mudando substancialmente a aparência e a anatomia facial. Na juventude, a face apresenta-se com a forma de um trapézio invertido, tendendo com o passar do tempo a apresentar-se com formato mais quadrado (Coimbra, 2014). Dentre os vários procedimentos e materiais mais utilizados na HOF, destaca-se o uso do AH como material de preenchimento. Descrito pela primeira vez por Meyer e Palmer em 1934, o AH está presente em nosso organismo e é o glicosaminoglicano mais abundante encontrado na matriz extracelular. Por apresentar-se com propriedades viscoelásticas, ser biodegradável, ter biocompatibilidade e capacidade higroscópica, participa ativamente nos processos de cicatrização, reparação e regeneração tecidual, além de hidratar e restaurar principalmente a pele (Abduljabbar & Basendwh, 2016).

Apesar de mostrar-se como um ótimo material preenchedor, o AH em seu estado natural, apresenta meia-vida de curta duração. Para melhorar essa característica, através de alterações químicas de reticulação (*Crosslinking*) criou-se um produto tolerável pelo organismo, não reativo e com maior tempo de duração (Daher et al., 2020). As substâncias mais utilizadas nesse processo de reticulação são: divinil sulfona e butanediol-diglicidil-éter (BDDE), que por ser estranha ao organismo, acredita-se ser a responsável por reações alérgicas a alguns pacientes (Narins et al., 2005). O processo de fabricação para obtenção do AH pode ter duas origens: animal e sintética. A animal é proveniente da derme da crista do galo que passa por processo de purificação e é interligada quimicamente com o divinil sulfona. Já no processo sintético, o AH é obtido através da fermentação bacteriana do *Streptococcus ssp.* Ambos se apresentam para comercialização em forma de gel espesso, não particulado, incolor, em seringas e pode ser armazenado em temperatura ambiente (Matarasso et al., 2003).

As principais indicações para o uso do AH na HOF são: reposição de volume facial, contorno dos lábios, preenchimento de rugas, dos sulcos nasogenianos e nasojugais, correção de cicatrizes e defeitos cutâneos, rinomodelação e melhora de volume em mento, pescoço, mandíbula e região malar (Vasconcelos et al., 2020). Mercadologicamente, várias marcas se destacam com produtos preenchedores de AH, diferenciando-se entre si em aspectos como: processo de reticulação, concentração, resistência a degradação, pureza e capacidade de volumação, trazendo aos profissionais diversas possibilidades em busca de melhores resultados estéticos e durabilidade.

Apesar de mostrar-se como um procedimento seguro e com baixo índice de complicações, o uso cada vez maior da técnica de preenchimento facial com o AH, trás inevitavelmente um aumento do número de relatos de efeitos adversos que podem estar associados a inexperiência do operador, má escolha do material, aplicação de técnica inapropriada, entre outros fatores (Urdiales-Galvez et al., 2017). Os procedimentos de preenchimento são feitos por via injetável, utilizando-se de agulhas

ou cânulas, com calibres apropriados dependendo da área a ser tratada. Apesar de apresentar um alto índice de sucesso, alguns efeitos indesejáveis podem surgir com o uso dessa técnica (Guttman; Dutra, 2018).

Antes de iniciar-se os procedimentos de preenchimento, algumas providências se tornam indispensáveis para minimizar os riscos de efeitos adversos. Na anamnese, deve-se vasculhar o histórico médico em relação a doenças, alergias, medicamentos utilizados, além do relato de já ter passado por outros procedimentos na região que será preenchida, apontando qual material utilizado, tempo de aplicação e resposta obtida. Grávidas, lactantes, presença de doenças autoimunes e pacientes que fazem uso de imunodepressores são condições que impossibilitam o uso dos preenchedores. Além disso, deve-se suspender previamente ao procedimento, quando possível, o uso de medicamentos como anticoagulantes e anti-inflamatórios não hormonais (AINES) para diminuir a possibilidade de aumento de sangramentos (Crocco et al., 2010).

Uma entrevista quanto às expectativas do paciente é primordial para entender as reais razões do porquê ele gostaria de se submeter a terapia, suas expectativas e motivações. Por outro lado, também é vital que os profissionais não criem expectativas irreais junto aos pacientes, deixando-os esclarecidos quanto aos resultados que podem ser alcançados de forma realista, além do tempo aproximado de duração do tratamento e as prováveis e possíveis complicações advindas da execução dos procedimentos (Naini, Gill, 2008).

As complicações advindas do uso do AH como preenchedor na HOF, podem ser classificadas como precoces ou tardias de acordo com o tempo do aparecimento dos sinais e sintomas. As de início precoce aparecem em horas ou poucos dias após a aplicação, enquanto as tardias se desenvolvem em semanas ou anos após o procedimento (Lafaille & Benedetto, 2010). Uma das complicações mais comuns é o surgimento de assimetrias por diferença de volume injetado de material em ambos os lados. Por vezes, essa assimetria já existia antes do procedimento, mostrando-se acentuada após o preenchimento, embora, em muitos casos o excesso, ou a falta de aplicação do material seja o causador dessa complicação. Indiscutivelmente, um sub preenchimento torna-se muito mais fácil de ser corrigido do que o inverso (Gladstone & Cohen, 2007).

No que diz respeito às complicações adversas precoces de caráter inflamatório e hemorrágicas, apresentam-se como as mais comuns: eritema, edema, dor, prurido e equimose. Necrose, infecção e nódulos, também fazem parte das reações observadas de forma precoce. Além dessas, algumas complicações oftálmicas e neurológicas, apesar de raras, podem acontecer, sendo mister a intervenção imediata junto ao paciente. Nas aplicações de AH, a dor é considerada uma das adversidades mais comuns. A utilização de algumas técnicas pode ser empregue para diminuir esse efeito: utilização de agulha com calibre pequeno, uso de cânulas com ponta romba, anestésico tópico, bloqueio nervoso com anestésicos injetáveis, distração vibratória, aplicação de gelo antes e após a aplicação do produto (Abduljabbar & Basendwh, 2016).

Alguns produtos apresentam-se no mercado já com anestésico (normalmente, lidocaína) em sua formulação, para diminuir o desconforto durante a aplicação e no pós-imediato. O eritema, caracteriza-se por um aspecto de vermelhidão no local da aplicação, principalmente pela vasodilatação dos capilares sanguíneos cutâneos em decorrência da injúria tecidual sofrida e pela propriedade hidrofílica do produto (Laglenne, 2004). O edema é uma inflamação local em resposta a uma agressão sofrida nos tecidos, onde um acúmulo de líquidos subcutâneos ocorre quando os fluídos dos vasos sanguíneos extravasam para a pele. Na HOF, normalmente são imediatos e observados na grande maioria dos casos. Podem ser agravados pela técnica incorreta de aplicação, uso de gel de AH muito espesso e quantidade de punções na pele necessárias para injeção do produto. Alguns cuidados podem ser tomados para minimizar o edema: menor número de punções para a aplicação do produto, uso de anestésico com vasoconstrictor, manter a cabeça elevada por algumas horas, aplicação de gelo a cada 5 ou 10 minutos, compressas frias e suspensão de AINEs e suplementos alimentares que contenham ginkgo biloba, vitamina E, ômega 3 e óleo de peixe uma semana antes do procedimento (Requena et al., 2011).

A equimose e o hematoma podem ocorrer de forma primária quando alguns vasos sanguíneos são perfurados durante a punção para a aplicação do produto e num segundo momento por compressão ou ruptura desses vasos. O rompimento de

vasos profundos pode gerar sangramento em maior volume e por mais tempo. Recomenda-se o uso de cânulas com ponta romba ao invés de agulhas para a aplicação do AH, evitar anestésicos com lidocaína por ser uma substância com características vaso dilatadoras e atender o paciente num local com boa iluminação para melhor visualização de vasos mais calibrosos.

Apesar de tratar-se de uma intercorrência comum, sem interferência no resultado do tratamento e que geralmente melhora num período de 5 a 10 dias, sangramentos mais abundantes podem acontecer sendo necessários a intervenção através de cauterização do vaso (Crocco et al., 2010). Infecções também podem ocorrer decorrentes de preenchimentos faciais. São de origens bacterianas, virais ou fúngicas e resultantes da quebra de assepsia em algum momento da aplicação do produto ou por culpa do paciente em não seguir as recomendações do profissional.

A fim de minimizar o risco de infecção, criteriosa avaliação do histórico do paciente deve ser feita, incluindo histórico de procedimentos odontológicos recentes. Pacientes que estão em tratamento, principalmente de caráter periodontal ou que apresentem relatos de sinusite crônica, devem ser orientados a tratarem esses fatores antes de proceder o preenchimento. Maquiagens devem ser removidas antes do procedimento de forma eficiente e devem ser rigorosamente evitadas imediatamente após a intervenção. O procedimento deve ser executado da forma mais asséptica possível, fazendo-se a descontaminação da pele com uso de solução de clorexidina 2% ou álcool 70° evitando-se a recontaminação da área de tratamento após a limpeza. Utilizar-se de agulhas de menor calibre possível ou cânulas de ponta romba, além de reduzido número de punções para aplicação do produto, também contribuem para diminuir o índice dessa intercorrência.

Injeções em pele inflamada ou infectada e em áreas intrabucais devem ser evitadas (Bailey et al., 2011). Casos de reativação de infecções herpética após preenchimento com AH foram relatados. Geralmente, aparece na área onde o produto foi injetado, principalmente na área perioral e sulcos nasolabiais. No entanto, em alguns casos pode-se estender e afetar áreas vizinhas. A ativação do vírus é comumente observada 24 a 48 horas após a aplicação e caracteriza-se por sintomas agudos como: inchaço, eritema, dor e formação de crostas. Torna-se imperativo o diagnóstico correto, uma vez que, pode ser confundido num primeiro momento como uma reação alérgica (Wang et al., 2020).

Três mecanismos podem provocar a reativação do vírus e levar a manifestação do herpes simples após a injeção do ácido hialurônico: trauma local com a agulha, danificando diretamente o axônio quando da manipulação do tecido para a aplicação do produto, reação infamatória após a injeção do preenchedor e estresse sistêmico ou imunossupressão. A diminuição da carga viral acompanha a melhora dos sintomas, no entanto a resolução dos sintomas não anuncia a eliminação do vírus. A terapia para HSV sintomático baseia-se em medicamentos antivirais administrando-se 400 mg de Aciclovir três vezes ao dia por 10 dias, ou 1 g de cloridrato de Valciclovir duas vezes ao dia por 7 dias (Morris, 2021).

Manifestações observadas à curto e médio prazo, pápulas esbranquiçadas ou nódulos podem ocorrer, normalmente, por má técnica de aplicação. A injeção do AH em um plano muito superficial, pode provocar o aparecimento de pápulas de coloração levemente azulada chamado de efeito Tyndall. Apesar de tratar-se de intercorrência inestética, o tratamento baseia-se em massagem local e em alguns casos administração de medicação via oral de corticoide. Situações extremas podem indicar a remoção cirúrgica do material, porém na maioria dos casos a resolução é de caráter espontânea (Delorenzi, 2013). Complicações graves de origem vascular também são relatadas entre os afeitos adversos que podem surgir quando do uso do AH para preenchimentos na HOF.

As oclusões vasculares são as complicações mais preocupantes sobre as injeções de preenchimento. Podem ser localizadas, resultando em necrose da pele ou distantes podendo levar a complicações oftalmológicas extremas como cegueira e eventos isquêmicos cerebrais (Carle et al., 2015). Causadas por injeções diretas dentro dos vasos sanguíneos ou por excesso de aplicação de material perto de vasos levando a um bloqueio por compressão, as oclusões vasculares apresentam como principais sintomas diagnósticos, a dor intensa e a mudança de coloração da pele (branqueamento).

As isquemias caracterizam-se por branqueamento transitório dos tecidos por alguns segundos, seguido de livedo ou hiperemia reativa em minutos, descoloração preta-azulada em poucas horas, formação de bolhas em poucos dias e ulcerações cutâneas seguidas de necrose após alguns dias e semanas (Parada et al., 2016). Por vezes, esses sintomas podem não estar presentes. A dor pode não ocorrer decorrente da presença de anestésico na formulação do produto. O branqueamento da pele pode ser transitório. Formação de bolhas podem ser confundidas com manifestações herpéticas e manchas podem ir apresentando coloração azulada parecendo tratar-se de hematoma exacerbado (Hwang et al., 2016).

Não existe consenso quanto ao tratamento ideal nesses casos, mas torna-se imprescindível ter cuidados locais de higiene, realização de compressas mornas, massagem local na tentativa de dissolução do êmbolo e aplicação de pasta de nitroglicerina a 2% (Park et al., 2011). Injeções de enzima hialuronidase o mais breve possível deve ser administradas para poderem reduzir os danos causados pela necrose. Essa enzima atua hidrolisando o AH por meio de quebra das ligações glicosamínicas. Algumas formulações diferentes de hialuronidase podem ser usadas: a anfadase que é derivada da hialuronidase bovina, a vitrase, derivada da hialuronidase ovina e a hylenex (uma hialuronidase humana recombinante). Embora raramente seja realizada na prática clínica, principalmente em situações de urgência como na necrose tecidual iminente, o teste cutâneo preliminar é recomendado para a anfadase e para a vitrase devido sua origem animal (Gilbert et al., 2012).

Injeta-se uma quantidade significativa de hialuronidase, entre 200 e 300 unidades, diluída em lidocaína para induzir uma vasodilatação ou em soro fisiológico para permitir uma maior área de cobertura. Após 60 minutos, uma resposta positiva deve ser conquistada, porém caso a melhora não ocorra, uma nova injeção de hialuronidase deve ser administrada e assim repetida por até 4 ciclos. Reavaliações diárias do paciente devem ser realizadas (Cohen et al., 2015).

Caso a necrose continue em progressão apesar dos tratamentos anteriormente propostos, a oxigenioterapia em câmara hiperbárica deve ser considerada. Também são relatados como benéficos ao tratamento: oxigenioterapia tópica, uso de heparinas de baixo peso molecular, administração de corticoides sistêmicos e de prostaglandina intravenosa (Kang et al., 2016). A complicação vascular mais temida decorrente dos preenchimentos na HOF é a perda parcial ou total da visão. A obstrução com preenchedor das artérias nasais, supratrocLEAR, supraorbital, angular e dorsal, resultam em um refluxo dos êmbolos de preenchimento para artéria oftálmica. Quando o operador interrompe a pressão no êmbolo, a pressão arterial empurrará o preenchedor para a circulação da retina, causando perda de visão. Se essa pressão exercida for muito forte e por muito tempo, o material preenchedor poderá alcançar a artéria carótida interna sendo impelida para a circulação intracraniana podendo causar isquemia cerebral (McCann, 2019).

O tratamento emergencial consiste em deitar o paciente em posição supina, respirando em um saco de papel, administrar 300 mg de ácido acetil salicílico, colírio de Timolol no olho afetado e providenciar a remoção do paciente para um hospital onde possa ser corretamente tratado (Signorini et al., 2016). As principais áreas da face com alto risco para acidentes vasculares (embolização) são: a asa e o dorso nasal, além da glabella.

O suprimento sanguíneo nasal é realizado pelas artérias nasais angulares, laterais e dorsais. O modelamento nasal pode levar à injeção intravascular acidental na artéria nasal dorsal, resultando em necrose da pele. Pacientes com histórico de rinoplastia e aplicações na ponta do nariz apresentam maior risco de acidente. A glabella é uma área de tecido mole móvel, onde as linhas de expressão estão próximas à artéria supraorbitária e ao ramo superficial da artéria supra troclear. As injeções no nariz, apresentaram alto risco de comprometimento vascular da artéria oftálmica, enquanto as injeções na glabella resultaram mais frequentemente em lesões da retina. A injeção intravascular acidental de material preenchedor na região naso-glabelar pode causar dor, oftalmoplegia, ptose, perda parcial da visão ou cegueira permanente. Outra possível complicação é a necrose alar, que muitas vezes resulta em desfiguração da forma do nariz e necessidade de reparo cirúrgico posterior (Kapoor et al., 2020).

Outras regiões também merecem cuidados especiais e conhecimento anatômico para evitar-se complicações vasculares, tais como: região temporal, lábios, região infraorbitária, sulcos nasolabiais, triângulo nasal e região submentoniana (Wollina, Goldmann, 2020). Dentre as reações adversas decorrentes do uso do AH nos preenchimentos orofaciais, destaca-se ainda os granulomas de corpo estranho. Este caracteriza-se por ser uma inflamação crônica que aprisiona um corpo estranho, impedindo sua migração. A incapacidade de o sistema imunológico degradar enzimaticamente ou fagocitar esse corpo estranho leva a essa reação inflamatória crônica (Philipp-Dormston, 2021).

Ainda é desconhecida a patogênese dessas respostas granulomatosas. Acredita-se que após o processo de purificação, uma pequena quantidade de contaminantes proteicos ainda possam estar presentes nos preenchedores de AH aumentando a possibilidade de reações de hipersensibilidade e formações de granulomas. Por outro lado, o processo de reticulação estabiliza a carga de AH evitando sua degradação, pois nesse processo há a quebra dos componentes usados para estabilizar os preenchedores de AH o que pode induzir a uma reação imunológica (Mamelak et al., 2009).

A incidência de granulomas de corpo estranho após as injeções de preenchedores de AH variam de 0,02% a 0,4% (Lee & Kim, 2015). De início tardio, essas manifestações aparecem como pápulas vermelhas, placas ou nódulos de consistência firme, palpáveis, não dolorosos, no trajeto da aplicação do preenchedor e que podem resultar de fibrose em estágios tardios. Ainda não há um padrão de tratamento, porém injeções de hialuronidase nos nódulos granulomatosos em concentrações que variam de 50 U/ml a 150 U/ml, uso de corticoide intralesional e sistêmico, além de antibióticos são relatados. Em casos extremos a remoção cirúrgica também é indicada (Abduljabbar & Basendwh, 2016).

O uso de preenchedores de AH, principalmente de origem não animal, apresentam um baixo índice de reações alérgicas ou hipersensibilidade. Considera-se como o principal fator causador dessas reações, resíduos e impurezas oriundas do processo de reticulação dos produtos. Edema, eritema e endurecimento do local caracterizam essa reação na área da aplicação. Tem duração de aproximadamente 15 dias e injeções de hialuronidase pode ajudar a remover o núcleo da inflamação. O uso de corticosteroide e anti-histamínico sistêmico deve ser empregado. Em caso de reação alérgica grave e possível choque anafilático, o transporte imediato para o serviço de emergência se torna imprescindível (Philipp-Dormston, 2021).

O Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP) é uma manifestação que também pode aparecer após o preenchimento com AH. Clinicamente caracteriza-se por ser um edema difuso localizado ao longo da área da aplicação do produto, podendo surgir semanas ou anos após a injeção do AH. Apresenta duração transitória, intermitente e persiste enquanto houver AH no tecido. Normalmente, apresenta-se após alguns “gatilhos” como: trauma local, vacinação, infecções locais ou sistêmicas, sendo entre essas as das vias aéreas e as odontológicas as que explicam melhor seu caráter intermitente (Cavallieri et al., 2017).

Nos locais de punção das injeções, podem ocorrer, mesmo que raras, formação de cicatrizes hipertróficas, principalmente se ocorrer quadro infeccioso pós-tratamento. Na anamnese, relatos de histórico de cicatrizes ou queloides devem ser levados em consideração. Esse quadro adverso decorre do excesso de colágeno na região da punção, fazendo com que a cicatriz local ganhe maior volume e visibilidade. O tratamento proposto baseia-se em uso de corticoides oclusivos (Crocco, Oliveira, Alesi, 2010). Reações imunológicas tardias na face após preenchimentos dérmicos com AH estão sendo relatados decorrentes da infecção pelo vírus da COVID-19, independente do paciente apresentar sintomas sistêmicos ou em indivíduos que foram submetidos à vacinação contra a SARS-CoV-2.

Mesmo sendo frequentemente autolimitadas e autorresolutivas, essas reações devem estar bem diagnosticadas para serem corretamente tratadas com corticosteroides, hialuronidase e/ou antibióticos quando necessário. A *Food and Drug Administration* (FDA) classificou como um evento adverso grave, apesar da inflamação por si só, normalmente, não apresentar tanta gravidade. Ainda não se definiu concretamente como essas reações ocorrem, porém parece ser hipersensibilidades reativas do tipo IV desencadeadas pelo sistema imunológico na presença de SARS-CoV-2 OU outros vírus como os que

causam a Influenza. Como os preenchedores cada vez mais apresentam maior durabilidade e a pandemia continua seu curso com novas vacinas sendo desenvolvidas, torna-se essencial a realização de novos e frequentes estudos que descrevam essas evoluções a longo prazo, sendo indispensável as notificações e publicações pelos profissionais afim de se fazer um registro confiável desses eventos (Pérez, 2022).

A hialuronidase é uma proteína solúvel que funciona como uma enzima. É usada desde 1949 em várias áreas da medicina como: cardiologia, radiologia, oncologia, oftalmologia, cirurgia plástica, anestesiologia e controle da dor. Na medicina estética é usada em procedimentos eletivos de emergência. Nas últimas duas décadas, a aplicação de hialuronidase tem sido um recurso muito utilizado para dissolução do AH reticulado utilizado nas técnicas de preenchimentos faciais. Apresenta um amplo espectro de aplicações clínicas devido sua capacidade única de facilitar a dispersão e/ou a absorção de fluídos e uma variedade de medicamentos. Também tem sido usado para aplicações específicas indicadas, como o tratamento de cicatrizes de queloides como alternativa aos esteroides, a dissolução de hematomas e tratamento do linfedema.

A hialuronidase age sobre o AH quebrando por hidrólise as ligações C1 e C4 dos componentes da glucosamina e do ácido glucurônico, fazendo com que a molécula complexa se desdobre e quebre. Sua função primária dentro da HOF é dissolver ligações cruzadas do AH dos preenchimentos dérmicos, mas também pode ser usado para melhorar o edema resistente, dada a sua capacidade de aumentar a permeabilidade capilar e tecidual. É importante que na HOF, o profissional entenda a aplicação clínica da hialuronidase na prática, além dos riscos associados ao seu uso como alergias, armazenamento e orientações para administração (Murray et al., 2021).

5. Conclusão

A crescente demanda por procedimentos estéticos faciais tem impulsionado a busca por novos materiais e técnicas na área de HOF, a fim de proporcionar aos pacientes produtos mais seguros e eficientes, com menos efeitos adversos. Como a maioria desses efeitos é causada pela resposta do organismo às agressões teciduais, é fundamental que os profissionais estejam cada vez mais preparados e qualificados para a aplicação dos procedimentos, bem como para identificar e tratar possíveis complicações que possam surgir. A revisão de literatura mostra a importância de estudos e discussões sobre as intercorrências advindas do uso do AH na HOF, para que a prática profissional seja pautada na ética e no embasamento científico consistente, visando sempre a segurança e eficácia dos procedimentos.

Para futuros trabalhos na área de HOF, sugere-se a realização de estudos que busquem aperfeiçoar as técnicas de aplicação e minimizar os efeitos adversos dos materiais utilizados, a fim de tornar o procedimento ainda mais seguro e eficiente. Além disso, estudos sobre novos materiais que possam ser utilizados na HOF, bem como sua eficácia e segurança, são importantes para ampliar as opções disponíveis aos profissionais e pacientes. Por fim, pesquisas que visem à compreensão da relação entre a HOF e a saúde bucal, incluindo possíveis complicações em pacientes com histórico de doenças periodontais ou outras condições orais, também são relevantes para uma prática clínica mais embasada e segura.

Referências

- Abduljabbar, M. H., & Basendwh, M. A. (2016). Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*, 20(2): 100-106.
- Bailey, S. H., Cohen, J. L., & Kenkel, J. M. (2011). Etiology, prevention, and treatment of dermal filler complications. *Aesthetic surgery journal*, 31(1), 110–121.
- Carle, M. V., Roe, R. H., & Novack, R. L. (2015). Occlusion caused by cosmetic facial filler injection - reply. *JAMA ophthalmology*, 133(2), 225.
- Carruthers, J. D. A., Fagien, S., Rohrich, R. J., Weinkle, S., & Carruthers, A. (2014). Blindness caused by cosmetic filler injection: a review of cause and therapy. *Plastic and reconstructive surgery*, 134(6), 1197–1201.

- Cavalcanti, A. N., Azevedo, J. F., & Mathias, P. (2017). HOF: a Odontologia além do sorriso. *Journal of Dentistry & Public Health (inactive/archive only)*, 8(2): 35-36.
- Cavallieri, F. A. et al. (2017). Edema tardio intermitente e persistente ETIP: reação adversa tardia ao preenchedor de AH. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 9(3): 218-2222.
- Cohen, J. L., Biesman, B. S., Dayan, S. H., DeLorenzi, C., Lambros, V. S., Nestor, M. S., Sadick, N., & Sykes, J. (2015). Treatment of Hyaluronic Acid Filler-Induced Impending Necrosis With Hyaluronidase: Consensus Recommendations. *Aesthetic surgery journal*, 35(7), 844–849.
- Coimbra, D. A., Uribe, N. C., & De Oliveira, B. S. (2014). “Quadrilização facial” no processo do envelhecimento. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 6(1): 65-71.
- Crocco, E. I., Alves, R. O., & Alessi, C. (2012). Eventos adversos do AH injetável. *Surgical & cosmetic dermatology*, 4(3): 259-263.
- Daher, J. et al. Complicações vasculares dos preenchimentos faciais com AH: confecção de protocolo de prevenção e tratamento. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, 35(1): 2-7.
- Dantas, S. F. I. M. et al. (2019). As eficácias a curto e longo prazo do preenchimento com AH no rejuvenescimento facial. *Saúde & Ciência em Ação*, 5(1): 63-81.
- Almeida, A. D. et al. (2017). Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do AH: recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 9(3): 204-213.
- DeLorenzi C. (2013). Complications of injectable fillers, part I. *Aesthetic surgery journal*, 33(4), 561–575.
- Garbin, A. J. I. et al. (2019). HOF e suas implicações na odontologia. *BJSCR*, 27(2): 116-22.
- Gilbert, E., Hui, A., Meehan, S., & Waldorf, H. A. (2012). The basic science of dermal fillers: past and present Part II: adverse effects. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 11(9), 1069–1077.
- Gladstone, H. B., & Cohen, J. L. (2007). Adverse effects when injecting facial fillers. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 26(1), 34–39.
- Gutmann, I. E., & Dutra, R. T. (2018). Reações adversas associadas ao uso de preenchedores faciais com AH. *Rev. eletr. biociências, biotecnologia e saúde*, 11(20): 07-17.
- Hwang C. J. (2016). Periorbital Injectables: Understanding and Avoiding Complications. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, 9(2), 73–79.
- Kang, B. K., Kang, I. J., Jeong, K. H., & Shin, M. K. (2016). Treatment of glabella skin necrosis following injection of hyaluronic acid filler using platelet-rich plasma. *Journal of cosmetic and laser therapy: official publication of the European Society for Laser Dermatology*, 18(2), 111–112.
- Kapoor, K. M., Kapoor, P., Heydenrych, I., & Bertossi, D. (2020). Vision Loss Associated with Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Literature. *Aesthetic plastic surgery*, 44(3), 929–944.
- Karp, B. I., & Alter, K. (2016). Botulinum Toxin Treatment of Blepharospasm, Orofacial/Oromandibular Dystonia, and Hemifacial Spasm. *Seminars in neurology*, 36(1), 84–91.
- Lafaille, P., & Benedetto, A. (2010). Fillers: contraindications, side effects and precautions. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, 3(1), 16–19.
- Laglenne, E. (2004). Letter to the editor: in response to: case report: episodes of angioedema of the face with nodules and foreign body granulomas two years after injection of a product for filling wrinkles: New-Fill probably the responsible agent. *Nouv Dermatol*, 23: 223-4.
- Lee, J. M., & Kim, Y. J. (2015). Foreign body granulomas after the use of dermal fillers: pathophysiology, clinical appearance, histologic features, and treatment. *Archives of plastic surgery*, 42(2), 232–239.
- Mamelak, A. J., Katz, T. M., Goldberg, L. H., Graves, J. J., Kaye, V. N., & Friedman, P. M. (2009). Foreign body reaction to hyaluronic acid filler injection: in search of an etiology. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 35 Suppl 2, 1701–1703.
- Matarasso S. L. (2007). Injectable collagens: lost but not forgotten—a review of products, indications, and injection techniques. *Plastic and reconstructive surgery*, 120(6 Suppl), 17S–26S.
- Mccann M. (2019). Intravenous Hyaluronidase for Visual Loss Secondary to Filler Injection: A Novel Therapeutic Approach. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 12(12), 25–27.
- Morris, C. L., Stinnett, S. S., & Woodward, J. A. (2008). Patient-preferred sites of restylane injection in periocular and facial soft-tissue augmentation. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, 24(2), 117–121.
- Murray, G., Convery, C., Walker, L., & Davies, E. (2021). Guideline for the Safe Use of Hyaluronidase in Aesthetic Medicine, Including Modified High-dose Protocol. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 14(8), E69–E75.
- Naini, F. B., & Gill, D. S. (2008). Facial aesthetics: 2. Clinical assessment. *Dental update*, 35(3), 159–170.
- Narins, R. S., & Bowman, P. H. (2005). Injectable skin fillers. *Clinics in plastic surgery*, 32(2), 151–162.
- Parada, M. B. et al. (2016). Manejo de complicações de preenchedores dérmicos. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 8(4): 342-351.
- Park, T. H., Seo, S. W., Kim, J. K., & Chang, C. H. (2011). Clinical experience with hyaluronic acid-filler complications. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*, 64(7), 892–896.

- López Pérez V. (2022). COVID-19 and Dermal Fillers: Should We Really Be Concerned? COVID y rellenos faciales ¿realmente debemos preocuparnos?. *Actas dermo-sifiliográficas*, 113(9), 888–894.
- Philipp-Dormston, W. G., Wong, C., Schuster, B., Larsson, M. K., & Podda, M. (2018). Evaluating Perceived Naturalness of Facial Expression After Fillers to the Nasolabial Folds and Lower Face With Standardized Video and Photography. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al.], 44(6), 826–832.
- Requena, L., Requena, C., Christensen, L., Zimmermann, U. S., Kutzner, H., & Cerroni, L. (2011). Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64(1), 1–36.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm*, 20(2).
- Rouso, J. J., & Pitman, M. J. (2010). Enterococcus faecalis complicating dermal filler injection: a case of virulent facial abscesses. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al.], 36(10), 1638–1641.
- Sánchez-Carpintero, I., Candelas, D., & Ruiz-Rodríguez, R. (2010). Materiales de relleno: tipos, indicaciones y complicaciones. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 101(5): 381-393.
- Selyanin, M. A. (2015). et al. The history of hyaluronic acid discovery, foundational research and initial use. *Hyaluronic Acid: Preparation, Properties, Application in Biology and Medicine*, 1-8.
- Signorini, M., Liew, S., Sundaram, H., De Boule, K. L., Goodman, G. J., Monheit, G., Wu, Y., Trindade de Almeida, A. R., Swift, A., Vieira Braz, A., & Global Aesthetics Consensus Group (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.
- Urdiales-Gálvez, F., Delgado, N. E., Figueiredo, V., Lajo-Plaza, J. V., Mira, M., Ortíz-Martí, F., Del Rio-Reyes, R., Romero-Álvarez, N., Del 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.
- Vasconcelos, S. C. B. et al. (2020). O uso do AH no rejuvenescimento facial. *Revista brasileira militar de ciências*, 6(14).
- Wang, C., Sun, T., Yu, N., & Wang, X. (2020). Herpes reactivation after the injection of hyaluronic acid dermal filler: A case report and review of literature. *Medicine*, 99(24), e20394.
- Wollina, U., & Goldman, A. (2020). Facial vascular danger zones for filler injections. *Dermatologic therapy*, 33(6), e14285.