

Amaurose como evento adverso após aplicação de ácido hialurônico: Uma revisão narrativa da literatura

Amaurosis as an adverse event after hyaluronic acid injection: A narrative literature review

Amaurosis como evento adverso tras la aplicación de ácido hialurónico: Una revisión narrativa de la literatura

Recebido: 23/09/2025 | Revisado: 02/10/2025 | Aceitado: 03/10/2025 | Publicado: 04/10/2025

Amanda Ribeiro Lemos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0023-1875>
Faculdade de Odontologia da APCD, Brasil
E-mail: dramandarlemos@gmail.com

Regina Paula de Souza Ranieri

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8975-4485>
Faculdade de Odontologia da APCD, Brasil
E-mail: regina.ranieri@hotmail.com

Maria Aparecida Carvalho de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7690-313X>
Universidade Santo Amaro, Brasil
E-mail: cidaesilvio@hotmail.com

João Victor Frazão Camara

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9687-4401>
Universidade de Saarland, Alemanha
E-mail: jvfrazao92@hotmail.com

Daniel Silva Abrahão

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9691-8760>
Universidade Santo Amaro, Brasil
E-mail: anabra19@gmail.com

Daniella Pilon Muknicka

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6791-7719>
Universidade de Saarland, Alemanha
E-mail: muknicka@icloud.com

Resumo

As injeções de ácido hialurônico têm se tornado cada vez mais populares em procedimentos estéticos minimamente invasivos, especialmente na harmonização orofacial, devido à sua capacidade de rejuvenescer características faciais e restaurar o volume em áreas como sulcos nasolabiais, lábios e região abaixo dos olhos. O objetivo dessa revisão narrativa da literatura é avaliar a amaurose enquanto evento adverso da aplicação de AH na região facial. A principal causa da amaurose induzida pelo ácido hialurônico é a embolização arterial, que ocorre quando o preenchedor é injetado em vasos faciais, bloqueando a artéria oftálmica e restringindo o fluxo sanguíneo para a retina, podendo levar à perda visual irreversível. O mecanismo primário por trás dessa complicação é a embolização do material preenchedor, que viaja pelo sistema circulatório e obstrui artérias críticas que fornecem sangue ao olho. As áreas de maior risco para esse tipo de complicação incluem a glabella, as regiões perioculares e o nariz, onde as anastomoses entre as artérias faciais e oftálmicas são mais prevalentes. Diversos fatores de risco contribuem para o surgimento da amaurose, como técnica de injeção inadequada, uso de pressão excessiva e injeção em zonas anatômicas inseguras. Para prevenir tais complicações, os profissionais devem ter um conhecimento profundo da anatomia facial, empregar técnicas de injeção seguras e utilizar dispositivos apropriados, como cânulas em vez de agulhas, para minimizar o risco de lesões vasculares. Além disso, a aplicação de vasoconstritores locais, como a epinefrina, e a aspiração antes da injeção são medidas de segurança adicionais.

Palavras-chave: Cegamento; Efeitos colaterais e reações adversas; Ácido Hialurônico.

Abstract

Hyaluronic acid injections have become increasingly popular in minimally invasive aesthetic procedures, especially in orofacial harmonization, due to their ability to rejuvenate facial features and restore volume in areas such as the nasolabial folds, lips, and under-eye region. The aim of this narrative literature review is to evaluate amaurosis as an adverse event of HA application in the facial region. The main cause of hyaluronic acid-induced amaurosis is arterial

embolization, which occurs when the filler is injected into facial vessels, blocking the ophthalmic artery and restricting blood flow to the retina, potentially leading to irreversible vision loss. The primary mechanism behind this complication is the embolization of filler material, which travels through the circulatory system and obstructs critical arteries supplying blood to the eye. High-risk areas for this type of complication include the glabella, periocular regions, and nose, where anastomoses between the facial and ophthalmic arteries are more prevalent. Several risk factors contribute to the onset of amaurosis, such as inadequate injection technique, excessive pressure, and injection into unsafe anatomical zones. To prevent such complications, professionals must have a deep knowledge of facial anatomy, employ safe injection techniques, and use appropriate devices, such as cannulas instead of needles, to minimize the risk of vascular injury. In addition, the use of local vasoconstrictors, such as epinephrine, and aspiration prior to injection are further safety measures.

Keywords: Low Blindness; Side effects and adverse reactions; Hyaluronic acid.

Resumen

Las inyecciones de ácido hialurónico se han vuelto cada vez más populares en los procedimientos estéticos mínimamente invasivos, especialmente en la armonización orofacial, debido a su capacidad para rejuvenecer las características faciales y restaurar el volumen en áreas como los surcos nasolabiales, los labios y la región infraorbitaria. El objetivo de esta revisión narrativa de la literatura es evaluar la amaurosis como un evento adverso de la aplicación de AH en la región facial. La causa principal de la amaurosis inducida por el ácido hialurónico es la embolización arterial, que ocurre cuando el material de relleno se inyecta en los vasos faciales, bloqueando la arteria oftálmica y restringiendo el flujo sanguíneo hacia la retina, lo que puede conducir a una pérdida visual irreversible. El mecanismo primario detrás de esta complicación es la embolización del material de relleno, que viaja a través del sistema circulatorio y obstruye arterias críticas que suministran sangre al ojo. Las áreas de mayor riesgo para este tipo de complicación incluyen la glabella, las regiones perioculares y la nariz, donde las anastomosis entre las arterias faciales y oftálmicas son más prevalentes. Varios factores de riesgo contribuyen a la aparición de la amaurosis, como una técnica de inyección inadecuada, el uso de presión excesiva y la inyección en zonas anatómicas inseguras. Para prevenir tales complicaciones, los profesionales deben poseer un conocimiento profundo de la anatomía facial, emplear técnicas de inyección seguras y utilizar dispositivos apropiados, como cánulas en lugar de agujas, con el fin de minimizar el riesgo de lesiones vasculares. Además, la aplicación de vasoconstrictores locales, como la epinefrina, y la aspiración previa a la inyección son medidas de seguridad adicionales.

Palabras clave: Ceguera; Efectos secundarios y reacciones adversas; Ácido hialurónico.

1. Introdução

A utilização de ácido hialurônico (AH) em procedimentos estéticos tem crescido exponencialmente nos últimos anos, principalmente na área de harmonização orofacial. Considerado um preenchedor seguro e eficaz, o AH é amplamente empregado para restaurar volume, suavizar rugas e melhorar contornos faciais. No entanto, apesar de sua popularidade e perfil de segurança, complicações relacionadas à sua aplicação podem ocorrer, dentre as quais destaca-se a amaurose, um evento adverso raro, mas de grave impacto funcional e emocional para os pacientes. A amaurose pós-injeção de AH consiste na perda súbita e significativa da visão, geralmente decorrente da oclusão vascular na região ocular causada pela embolização do material de preenchimento (Juncan et al. 2021).

O mecanismo fisiopatológico envolve a entrada do AH na circulação arterial oftálmica, levando à interrupção do fluxo sanguíneo e consequente isquemia da retina ou do nervo óptico. Essa complicação exige diagnóstico rápido e manejo emergencial para tentar minimizar danos permanentes à visão. Estudos na literatura ressaltam que a amaurose é uma das complicações mais temidas entre os profissionais que realizam procedimentos com AH, devido à dificuldade de tratamento e ao potencial irreversível do dano visual. Apesar de sua baixa incidência, o impacto dessa complicação na qualidade de vida do paciente é substancial, exigindo do profissional um alto nível de conhecimento técnico, rigor nas técnicas de aplicação e protocolos claros de prevenção e intervenção imediata. A falta de consenso sobre o tratamento definitivo torna a amaurose um desafio clínico significativo (Fundaró et al., 2022).

A revisão narrativa da literatura tem se mostrado uma ferramenta valiosa para compilar e analisar as evidências disponíveis acerca da amaurose associada à aplicação de AH. Por meio da análise crítica de estudos clínicos, relatos de casos e

revisões anteriores, é possível compreender melhor os fatores de risco, os mecanismos envolvidos, as opções terapêuticas emergentes e as estratégias preventivas mais eficazes. Dessa forma, busca-se promover maior segurança no uso do AH e aprimorar as respostas clínicas diante dessa adversidade (Leader et al., 2008).

Dessa forma, o objetivo dessa revisão narrativa da literatura é avaliar a amaurose enquanto evento adverso da aplicação de AH na região facial.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa de natureza qualitativa e descritiva (Pereira et al., 2018) de revisão não sistemática, do tipo revisão narrativa da literatura (Rother, 2007).

A presente pesquisa trata-se de uma revisão narrativa da literatura, cuja metodologia consistiu na busca de artigos científicos disponíveis nas bases de dados PubMed e SciELO na qual se utilizou os termos de busca: Cegamento; Efeitos colaterais e reações adversas; Ácido Hialurônico. Foram selecionados trabalhos relevantes ao tema proposto, considerando-se sua pertinência, atualidade e contribuição para a discussão. Essa abordagem possibilitou reunir e sintetizar o conhecimento existente, permitindo uma análise crítica e reflexiva dos achados, sem a pretensão de esgotar o assunto, mas de oferecer uma visão ampla sobre o estado atual das publicações relacionadas.

3. Resultados e Discussão

O AH é um polissacárido pertencente aos glicosaminoglicanos, constituído por N-acetilglicosamina e ácido D-glucurônico. Encontrado nos tecidos conjuntivos, epiteliais e neurais, é um elemento essencial da matriz extracelular. Identificado no humor vítreo ocular em 1934 e produzido *in vitro* em 1964, o AH apresenta uma vasta variedade de pesos moleculares, impactando suas características físico-químicas. O AH está envolvido na diferenciação celular, desenvolvimento embrionário, inflamação, cicatrização de feridas e viscoelasticidade. Seu peso molecular determina seus efeitos biológicos: o AH de alto peso molecular mantém a hidratação dos tecidos, estabiliza a ECM e inibe a proteção celular, auxiliando na proteção da cartilagem articular. Por outro lado, o AH de peso molecular reduzido estimula a angiogênese e pode favorecer a progressão tumoral e inflamação (Juncan et al., 2021).

A atualização do AH ocorre de forma acelerada, com meia-vida de 12 a 24 horas na pele e de alguns minutos na corrente sanguínea. No sangue, o AH é metabolizado nos linfonodos e no fígado, enquanto nos tecidos é degradado extracelularmente pela hialuronidase, espécies reativas de oxigênio, superóxido, óxido nítrico e peroxinitrito, e intracelularmente pelos lisossomos. Foram identificadas seis hialuronidases humanas, sendo Hyal-1 e Hyal-2 as mais científicas. Eles atuam em conjunto na manipulação do AH: Hyal-2 fragmenta o AH em pedaços de 20 kDa, que são posteriormente processados pelo Hyal-1 em tetrasacáideos. PH-20, presente no espermatozoide, é a hialuronidase mais ativa entre os mamíferos. Ainda há conhecimento limitado sobre Hyal-3, Hyal-4 e Hyalp-1 (Juncan et al., 2021).

As injeções de preenchedores à base de AH para rejuvenescimento facial e aumento de volume em tecidos moles foram o segundo procedimento estético não cirúrgico mais realizado em 2019, totalizando 4,3 milhões de aplicações, um crescimento de 16% em relação ao ano anterior. A popularidade dos preenchedores de AH deve-se à sua biocompatibilidade, biodegradabilidade, segurança, alta capacidade de retenção hídrica, facilidade de aplicação, curto período de recuperação, resultados imediatos e baixa taxa de taxa (De la Guardia et al., 2022). Os preenchedores de AH utilizados em estética geralmente contêm moléculas de AH quimicamente reticuladas, formando um hidrogel mais resistente à manipulação enzimática e com melhores propriedades reológicas em comparação ao AH não reticulado. Fatores como o grau de reticulação, as condições do

processo (temperatura, pH), o peso molecular do AH inicial e as modificações pós-reticulação (peneiramento/homogeneização, adição de lidocaína, entre outros) podem influenciar as características finais do preenchedor (De la Guardia et al., 2022).

Os preenchedores são divididos em três categorias principais de acordo com sua durabilidade nos tecidos, a qual está diretamente relacionada à sua estrutura e composição: (1) temporários, com efeito inferior a 18 meses; (2) semipermanentes, com duração superior a 18 meses; e (3) permanentes, com tempo de permanência superior a 24 meses. É extremamente reconhecido que os preenchedores permanentes não são biodegradáveis e irreversíveis, o que aumenta a probabilidade de complicações também (Kroumpouzos, Treacy 2024).

Os profissionais são incentivados a compreender as propriedades reológicas e físico-químicas dos preenchedores para selecionar o AH mais adequado a cada aplicação e técnica de injeção. É essencial conhecer as características biofísicas de cada preenchedor e suas implicações clínicas, uma vez que os produtos indicados para planos profundos na restauração de volume facial frequentemente dos usados para tratar linhas finas da pele. Preenchimentos para injeção em camadas profundas são considerados mais "firmes", apresentando maiores detalhes e detalhes, conforto e sustentação. Já os preenchedores para linhas finas são mais "suaves", com menor especificidade e especificidade, o que favorece sua dispersão em tecidos moles. Após a aplicação, os preenchedores estão sujeitos a forças deformadoras, como atualização, cisalhamento, estiramento, torção, pressão externa e gravidade, que afetam sua forma, distribuição, longevidade e eficácia na correção (Fundarò et al., 2022).

Preenchimentos de diferentes fabricantes podem apresentar variações significativas em suas propriedades reológicas, físicas e químicas, mesmo quando destinadas às mesmas periodicidades. Um exemplo são as diferenças entre preenchedores "monofásicos" e "bifásicos" (também chamados de "coesivos" e "granulares"). Os preenchedores monofásicos consistem em uma mistura de cadeias de AH reticuladas, enquanto os bifásicos contêm partículas de AH reticuladas dispersas em uma matriz fluida de AH não reticulada ou com baixa reticulação. Geralmente, os preenchedores monofásicos possuem menores ofertas e maiores exceções em comparação aos bifásicos. A escolha entre esses tipos pode comprometer a qualidade dos resultados (Fundarò et al., 2022).

O uso de preenchedores injetáveis para fins estéticos pode resultar em complicações graves, como migração do produto, ondas tardias inesperadas e reações inflamatórias, como granulomas. A origem dessas complicações, seja relacionada ao tratamento ou ao produto, muitas vezes não é claramente identificada. Preenchedores não reabsorvíveis, que apresentavam problemas de longo prazo, foram amplamente limitados e, desde 2015, são autorizados apenas para especificamente reconstrutivas nos Países Baixos. Embora os preenchedores reabsorvíveis tenham se tornado mais comuns, alguns ainda podem ocasionar efeitos adversos duradouros, como a formação de nódulos induzidos por AH ou hidroxiapatita de cálcio (De jong et al., 2022).

A avaliação da segurança dos preenchedores de tecido mole deve seguir os princípios aplicados aos dispositivos médicos, levando em consideração o tipo, a aplicação e o tempo de contato com o paciente. Os processos biológicos e as reações aos biomateriais implantados ainda não são totalmente compreendidos, e a previsão de efeitos a longo prazo não é viável no momento. Há uma necessidade crescente de estudos para entender melhor como os biomateriais interagem com os tecidos e células. Neutrófilos, seguidos por monócitos que se diferenciam em macrófagos, são as primeiras células que respondem aos dispositivos médicos implantados, iniciando uma resposta inflamatória aguda que pode evoluir para uma ocorrência de corpo estranho. As propriedades do material, incluindo a origem do biomaterial, podem influenciar a polarização dos macrófagos. Compreender a resposta dos macrófagos em nível celular e molecular é crucial para elucidar os processos que envolvem a resposta do tecido em um material implantado (De jong et al., 2022).

O AH é degradado por enzimas conhecidas como hialuronidases (HAases), um tipo de endoglicosidase presente em todo o reino animal. Essas enzimas desempenham um papel essencial na regulação do metabolismo do AH. (Girish et al., 2009).

A hialuronidase é amplamente utilizada para otimizar a absorção de medicamentos injetáveis, aumentando a permeabilidade tecidual por meio da degradação do AH (Leader et al., 2008). Murai et al. (2008) desenvolveram um ensaio baseado em polarização de fluorescência para avaliar a degradação do hialuronano por essa enzima. No experimento, o hialuronano foi marcado com hidrazida Alexa Fluor 488, permitindo sua detecção por espectroscopia de fluorescência. A redução na polarização da fluorescência na emissão de 519 nm indicou a degradação do hialuronano, com os resultados validados por eletroforese em gel de agarose. Esse método proporciona uma abordagem eficiente para monitorar a atividade da hialuronidase e sua interação com substratos (Weber et al., 2019).

As hialuronidases são endoglicosidases responsáveis pela degradação do AH, reduzindo sua viscosidade e capacidade lubrificante. Também atuam como "fatores de espalhamento", promovendo a difusão de substâncias injetáveis, como corantes e vacinas antivirais. Meyer classificou essas enzimas em três grupos: mamíferas (presentes nos tubos testiculares), de sanguessugas/vermes e microbianas, cada uma com um mecanismo de ação distinto (Cavallini et al., 2013). Historicamente, as hialuronidases utilizadas para fins médicos eram extraídas de tecidos testiculares ovinos ou bovinos, mas apresentavam impurezas e alto potencial imunogênico.

Uma alternativa mais pura e específica é a hialuronato liase de *Streptococcus agalactiae*, que reduz os riscos associados à BTH, como reações alérgicas e possível promoção de metástases (Cavallini et al., 2013). Atualmente, a versão mais avançada disponível é o Hylenex (Halozyme Therapeutics), uma hialuronidase recombinante humana, considerada mais segura e menos imunogênica. Após administração intravenosa, é eliminada pelos rins com uma meia-vida de aproximadamente 2,1 minutos. No entanto, seu processo de inativação na derme e em outros tecidos ainda não é totalmente compreendido, com efeitos que podem persistir por até 48 horas (Cavallini et al., 2013).

A hialuronidase é utilizada no tratamento de três principais complicações associadas aos preenchimentos de AH:

1. Sobre correção ou Implantação Superficial: Ocorre quando há excesso de HA ou quando o preenchimento é aplicado muito superficialmente.
2. Nódulos Inflamatórios ou Não Inflamatórios: Podem surgir como resposta inflamatória ou não inflamatória ao AH.
3. Oclusões Vasculares: Caracterizam-se pelo bloqueio de vasos sanguíneos, seja no local da aplicação ou em regiões adjacentes.

Reações alérgicas à hialuronidase são raras (0,05%) e, na maioria dos casos, relatadas na literatura oftalmológica. Na estética, não há registros de anafilaxia ou alergias grave. Para identificar pacientes com alergia à hialuronidase, pode-se realizar um teste cutâneo utilizando três unidades da enzima. Uma reação positiva é caracterizada por elevação local e vermelhidão em até 5 minutos, com duração de 20 a 30 minutos. Apenas a presença de eritema não é considerada indicativa de alergia (Landau, 2015).

Para complicações não emergenciais, como sobre correção ou reações inflamatórias, o teste prévio de pele é opcional. Já em situações urgentes, como oclusões vasculares, o pré-teste não é realizado, sendo recomendável ter epinefrina disponível. Pacientes alérgicos a picadas de abelhas e vespas, cujos venenos contêm hialuronidase, podem apresentar sensibilidade à enzima. Embora não existam diretrizes claras para esses casos, recomenda-se a realização do teste cutâneo para indivíduos com histórico de reações graves, desde que não seja uma emergência. Quando a aplicação imediata de hialuronidase for necessária, a decisão de dispensar o pré-teste deve considerar a relação entre riscos e benefícios (Landau, 2015).

As interações medicamentosas com a hialuronidase (Hyal) devem ser consideradas antes da sua administração. Substâncias como salicilatos, anti-inflamatórios, corticoides, medicamentos fitoterápicos, heparina, vitamina C, estrogênios e anti-histamínicos podem reduzir a eficácia da hialuronidase, tornando os tecidos mais resistentes à sua ação. Nessas situações, pode ser necessária uma dose maior ou aplicações repetidas da enzima. Por isso, é fundamental obter um histórico detalhado de

medicamentos antes do uso da hialuronidase (Kroumpouzos, Treacy, 2024).

A perda visual após a aplicação facial de preenchedores por motivos estéticos é uma complicação rara, porém grave. O primeiro relato na literatura ocorreu há 50 anos, quando von Bahr descreveu um caso de amaurose após a injeção de uma suspensão de hidrocortisona no couro cabeludo para tratar alopecia. Os primeiros registros de amaurose associada a preenchedores estéticos surgiram na década de 1980 e, até 2015, haviam sido documentados 98 casos de perda visual decorrentes dessas aplicações. Desde então, o número de relatos tem aumentado, e acredita-se que muitos outros casos possam ter ocorrido sem registro na literatura (Navarro, Pérez, 2022).

A perda visual pode ocorrer isoladamente ou estar associada à oftalmoplegia dos músculos extraoculares e à ptose palpebral. De acordo com a literatura, a recuperação da motilidade ocular e da posição palpebral é possível, enquanto a reversão da perda visual é extremamente rara. Com o aumento da procura por procedimentos estéticos com preenchedores e a diversidade de profissionais que os realizam, espera-se um crescimento significativo no número de casos e complicações relacionadas. Por isso, a abordagem adequada dessas complicações é fundamental (Navarro, Pérez, 2022). Diversos tipos de amaurose ou perda de visão foram relatados na literatura. O grau de comprometimento visual subsequente está relacionado ao tipo de preenchedor de tecido mole utilizado, aos volumes injetados, à coesividade, ao tamanho das partículas e aos ramos da artéria oftálmica afetados. Existem várias classificações baseadas na artéria ocluída, na apresentação dos sintomas e na natureza do início da complicação (Walker et al., 2021).

Discutir a área periorbital pode ser complexo devido à grande variação na terminologia e nas definições. O afundamento infraorbital refere-se à depressão em forma de U ou curva abaixo dos olhos, que cria uma sombra escura na região. As ranhuras na região infraorbital incluem o sulco lacrimal, o sulco palpebromalar, o sulco nasojugal e o sulco da bochecha média. O sulco lacrimal é uma ranhura profunda que se estende cerca de 2 cm para baixo e lateralmente a partir do canto interno do olho, sendo comum na junção entre a pálpebra e a bochecha. Ele forma o terço medial do sulco nasojugal e continua para a região inferolateral, podendo ser visualmente identificado como o sulco da bochecha média em alguns indivíduos (Woodward et al., 2023).

Embora o afundamento infraorbital seja uma das áreas mais comuns tratadas esteticamente, é frequentemente considerado desafiador devido à complexa anatomia periorbital, às deformidades concomitantes e ao risco de complicações. As opções de tratamento incluem blefaroplastia da pálpebra inferior com transposição de gordura ou injeções de gordura, tratamentos a laser e luz, radiofrequência, agentes tópicos, peelings químicos e preenchimentos. Injeções de gordura e preenchedores são usadas para volumizar as áreas periorbitais. As injeções de gordura são demoradas, caras e apresentam riscos de irregularidades e incertezas quanto à retenção de volume ao longo do tempo. Já as injeções de preenchedor de AH são comuns devido ao seu caráter minimamente invasivo e à alta satisfação a longo prazo. Os preenchedores de AH podem ser facilmente aplicados para resultados imediatos, dissolvidos com hialuronidase quando necessário e injetados repetidamente (Woodward et al., 2023).

O rejuvenescimento da região infraorbital pode ser desafiador devido às suas características anatômicas únicas. Um conhecimento detalhado da anatomia da pálpebra inferior e da região média da face, especialmente das estruturas vasculares e linfáticas, é essencial para garantir resultados satisfatórios e evitar complicações. A pele da pálpebra é a mais fina do corpo humano (com menos de 1 mm de espessura) e contém diversas estruturas, como a linha dos cílios, a linha cinzenta, as glândulas de Meibomio e a junção mucocutânea. O músculo orbicular do olho, responsável pelo fechamento das pálpebras e pela depressão da sobrancelha medial, é dividido em orbicular orbital e palpebral. O sulco lacrimal se localiza entre o orbicular orbital e o palpebral, enquanto o sulco nasojugal corresponde à borda inferior do músculo orbicular do olho (Woodward et al., 2023).

A região infraorbital e a região média da face são compostas por compartimentos de gordura superficiais e profundos.

Entre os compartimentos de gordura superficial estão o nasolabial, medial, médio e orbital, enquanto os de gordura profunda incluem a gordura suborbicular medial, o SOOF lateral e a bochecha medial profunda. Esses compartimentos são separados pelo músculo orbicular do olho. O septo malar divide o SOOF em compartimentos superior e inferior, delimitando a área onde o edema malar e outras deformidades podem surgir. Com o envelhecimento, ocorre a descida e o esvaziamento desses compartimentos de gordura, além da perda de tônus ligamentar (Woodward et al., 2023).

Os sulcos infraorbitais recebem suprimento sanguíneo de vários ramos arteriais, como a artéria angular, a artéria zigomático-facial e a artéria infraorbital. A artéria angular se anastomosa com a artéria nasal dorsal, que se origina da órbita pela artéria supratroclear. A artéria zigomático-facial sai por um pequeno forame no zigoma, enquanto a artéria infraorbital geralmente se ramifica da artéria maxilar interna. Em alguns casos, não há grandes artérias diretamente na margem infraorbital, o que torna essa área relativamente segura para injeção. No entanto, anomalias na posição da artéria angular podem ocorrer, especialmente em indivíduos asiáticos, o que deve ser levado em consideração durante as injeções para evitar complicações vasculares (Woodward et al., 2023). O entendimento da reologia e das propriedades físico-químicas do preenchedor é fundamental para obter resultados ideais e minimizar eventos adversos. Preenchedores de AH com menor elasticidade e firmeza são mais indicados para tratar cavidades infraorbitais. Aqueles que podem ser passados por agulhas de calibre 30G ou 32G são preferíveis (Woodward et al., 2023).

Para a administração de preenchedores, o paciente deve estar na posição sentada, com os olhos abertos, permitindo uma melhor avaliação da área sem distorção da anatomia. Deitar o paciente pode dificultar a identificação das zonas vasculares importantes. O uso de anestésicos tópicos pode não ser necessário, pois o rebordo infraorbital não é altamente sensível, e eles podem causar edema que distorce a anatomia. Agulhas ou cânulas podem ser utilizadas para as injeções, dependendo da área e da técnica preferida. Os pontos de injeção comuns incluem a margem inferior do sulco infraorbitário, o nível da pupila média do sulco infraorbitário e um ponto a 0,5 cm do canto medial, ao longo do sulco infraorbitário. As injeções geralmente são realizadas no plano supraperiosteal ou submuscular (Woodward et al., 2023).

Eventos adversos comuns incluem hematomas, inchaço, irregularidades no contorno e descoloração devido ao efeito Tyndall. Complicações vasculares, como a oclusão das artérias retinianas, podem ocorrer devido à migração de um êmbolo de preenchedor, podendo resultar em perda de visão ou acidente vascular cerebral. O conhecimento da anatomia periorbital e a injeção de pequenas quantidades são essenciais para prevenir tais complicações. O edema crônico da pálpebra inferior pode se desenvolver semanas, meses ou até anos após a injeção, com causas relacionadas a fatores anatômicos, metabólicos e imunológicos do paciente. A injeção do preenchedor acima do septo malar pode aumentar a barreira impermeável, levando ao acúmulo de fluidos. A escolha adequada do preenchedor, a aplicação de boas técnicas de injeção e o conhecimento da anatomia periorbital são fundamentais. Nódulos pós-injeção podem ser agudos ou tardios e tratados com antibióticos, esteroides ou anti-inflamatórios, conforme necessário. A supercorreção dos sulcos infraorbitais pode ser corrigida com hialuronidase para dissolver o preenchedor remanescente (Woodward et al., 2023).

Em 2015, 98 casos de amaurose induzida por preenchimento foram documentados na literatura, com o gel de AH sendo o segundo preenchimento mais envolvido (23,5%, contra 47,9% de gordura). Em 2019, o número de casos aumentou para 146. No entanto, o número de casos não relatados permanece desconhecido, e é provável que o número real seja maior, dado que complicações na prática médica frequentemente não são notificadas. Complicações isquêmicas associadas a injeções de preenchimento ocorrem em 0,05% dos procedimentos de preenchimento de tecido mole. A raridade relativa desses eventos adversos deve ser considerada no contexto da crescente popularidade dos preenchimentos estéticos. Em 2014, 5,5 milhões de tratamentos com preenchimentos foram realizados mundialmente. Em 2018, 2,68 milhões de tratamentos de preenchimento de tecido mole foram realizados nos Estados Unidos, representando um aumento de 67% na última década. Além do número

crescente de injeções, o aumento do uso de preenchimentos para restauração volumétrica tridimensional pan-facial e a maior incidência de procedimentos realizados por não médicos ou não especialistas têm sido associados ao aumento nas complicações. Embora o risco de amaurose induzida por preenchimento continue muito baixo, é uma preocupação crescente tanto para os profissionais quanto para os pacientes (Paap et al., 2020).

O principal mecanismo de amaurose induzida por preenchimento ocorre devido à injeção intra-arterial direta do material de preenchimento, o que leva à embolização através das vias vasculares até a artéria oftálmica. Quando o preenchimento é injetado com pressões superiores à pressão arterial, somadas às forças de fricção causadas pela viscosidade e pelo fluxo, isso pode resultar na embolização da artéria oftálmica. Com pressão suficiente, o material de preenchimento segue inicialmente um caminho retrógrado, e, após a redução da pressão de injeção, ele se move anterogradamente junto ao fluxo sanguíneo, causando a dispersão de êmbolos, incluindo na circulação arterial oftálmica (Hwang et al., 2021).

Os principais ramos da artéria oftálmica incluem as artérias supratroclear, supraorbital, dorsal nasal, lacrimal, etmoidal, palpebral, muscular, ciliares posteriores e central da retina. A artéria facial pode se anastomosar com a artéria oftálmica por meio da artéria angular. Em um estudo com cadáveres, observou-se que as artérias supratroclear, supraorbital e dorsal nasal estavam diretamente conectadas à artéria oftálmica em todos os casos analisados. Além disso, a artéria angular anastomosou-se com a artéria oftálmica em 54% dos cadáveres. Essas áreas correspondem às "zonas de perigo" frequentemente associadas ao risco de comprometimento visual ou amaurose. Embora essas artérias ofereçam rotas mais diretas para a artéria oftálmica, há muitas outras anastomoses entre as artérias faciais e a artéria oftálmica, o que significa que quase qualquer região do rosto pode apresentar algum risco de complicações que ameacem a visão (Hwang et al., 2021).

O grau de comprometimento visual depende do nível de obstrução dentro da artéria oftálmica e está provavelmente relacionado ao tamanho das partículas do preenchimento. O diâmetro aproximado da artéria oftálmica é de 2 mm, enquanto o da artéria central da retina é de 160 µm. Se as partículas do preenchedor forem maiores que o diâmetro do vaso, isso resultará em isquemia a jusante, comprometendo a circulação sanguínea e afetando a visão (Hwang et al., 2021).

Embora não exista um método ou técnica que previna de forma confiável a perda de visão, estratégias de modificação de risco podem reduzir a probabilidade de ocorrência de embolização arterial oftálmica. Antes de realizar injeções de preenchimentos dérmicos, é essencial ter uma compreensão básica da anatomia vascular facial relevante e do posicionamento adequado do material. Embora qualquer área do rosto tenha um risco potencial de embolização para a artéria oftálmica, as "zonas de perigo" mais comuns para comprometimento vascular incluem a glabella, a área nasal, as dobras nasolabiais, a testa e as têmporas (Hwang et al., 2021).

A possibilidade de perda de visão associada aos preenchimentos deve ser discutida com os pacientes antes da injeção e antes da obtenção do consentimento informado. Os sinais de comprometimento visual induzido pelo preenchimento incluem perda de visão, dor aguda, oftalmoplegia, ptose, complicações do sistema nervoso central (SNC) e náuseas/vômitos. A dor pode ser variável e pode ser mascarada pela lidocaína presente na maioria dos produtos de preenchimento, ou por agentes anestésicos tópicos ou bloqueios nervosos previamente administrados. Caso sejam observados sinais de amaurose induzida pelo preenchimento, a injeção deve ser interrompida imediatamente, e os profissionais devem estar preparados para gerenciar as complicações (Hwang et al., 2021).

Os injetores de preenchimento devem evitar altas pressões e volumes durante a injeção. As técnicas recomendadas incluem a injeção de pequenos volumes por passagem da agulha, o movimento contínuo da ponta da agulha ou cânula durante a injeção, o uso de baixa pressão de injeção, pequenas alíquotas de material de preenchimento e, possivelmente, a aspiração antes da injeção, embora essa prática tenha altos índices de resultados falso-negativos. Outras recomendações para prevenir a embolização intra-arterial de produtos de preenchimento incluem o uso de vasoconstritores locais (como a epinefrina) para

contrair os vasos sanguíneos e limitar a entrada, além de limitar o volume total de preenchimento utilizado e a pressão oclusiva na área da incisura supraorbital (Hwang et al., 2021).

Aspiração com técnica adequada: Durante a injeção em bolus, a ponta da agulha permanece estática, tornando a aspiração uma técnica útil para evitar a embolia vascular. No entanto, os testes de aspiração podem gerar falsos negativos, não detectando sangue mesmo quando a agulha está dentro de um vaso. Estudos em coelhos demonstraram que todos os testes de aspiração foram positivos quando a agulha foi previamente preparada com solução salina normal.

Cânulas grandes: Um estudo recente demonstrou que cânulas de 27G exigem forças semelhantes às de agulhas de 27G para penetração intra-arterial. Agulhas ou cânulas de pequeno calibre podem penetrar uma artéria com menos força em comparação com cânulas de diâmetro maior. Portanto, o uso de cânulas de maior calibre é recomendado.

Compressão: Durante a injeção de preenchimento de AH, é recomendada a compressão do trajeto das artérias vizinhas, especialmente ao longo da borda orbital medial inferior e lateral do nariz. A compressão digital pode interromper o fluxo arterial, conforme detectado pelo ultrassom Doppler.

Direção da injeção: As injeções devem ser feitas na direção distal, longe do olho, para minimizar o risco de lesão vascular. Um ângulo perpendicular entre a artéria e a cânula aumenta o risco de perfuração arterial.

Kit de emergência: Cada injetor deve estar preparado com um kit de emergência contendo hialuronidase para casos de complicações.

Técnica de preenchimento para aumento ou correção de rugas: Para correção de rugas, é recomendada a técnica de movimento contínuo da ponta da agulha durante a injeção de AH para evitar embolia. Em pacientes asiáticos, onde o preenchimento é usado para aumento do nariz, a injeção em bolus na camada supraperiosteal é considerada mais segura.

Injeção suave de pequenas quantidades: Injetar o preenchimento de forma suave gera uma pressão menor, reduzindo o risco de complicações. A pressão aumenta significativamente com uma força ligeiramente maior na injeção.

História cirúrgica: A história cirúrgica anterior pode alterar as vias arteriais, sendo recomendado evitar o tratamento com injeções de preenchimento em áreas previamente traumatizadas (Lee W., 2020).

Atualmente, não existem tratamentos comprovados para reverter a amaurose induzida por preenchimento. A recuperação da visão depende da restauração da circulação retiniana dentro de 90 minutos após o início da perda visual, para evitar danos permanentes. Se ocorrer comprometimento visual ou amaurose após a injeção de preenchedores, o paciente deve ser imediatamente encaminhado a um oftalmologista, preferencialmente especializado em retina. É essencial confirmar o grau de perda de visão, avaliando a acuidade visual ou, no mínimo, a percepção de luz ou a ausência total de percepção. Também deve-se verificar a reação pupilar e procurar sinais de isquemia na pele, órbita e SNC, como proptose (abaumento do olho), motilidade ocular extra, ptose (queda da pálpebra) e vermelhidão ocular (Hwang et al., 2021).

Mesmo com reconhecimento precoce e tratamento imediato, a perda de visão associada a injeções de preenchimento é frequentemente irreversível devido aos danos terminais na retina. A hialuronidase retrobulbar é uma opção de tratamento que pode teoricamente ajudar, pois se difunde através das paredes arteriais para atingir o material de preenchimento de AH. No entanto, estudos in vitro mostraram que a hialuronidase não penetra na bainha do nervo óptico, e em um estudo com coelhos, a administração de 1000 UI de hialuronidase retrobulbar em 30 minutos não conseguiu restaurar a visão. Alguns casos relatados indicaram sucesso com a hialuronidase retrobulbar, mas a falta de verificação visual pré-tratamento levanta dúvidas sobre sua eficácia real (Hwang et al., 2021).

A hialuronidase retrobulbar é frequentemente tentada, mas apresenta riscos, como hemorragia retrobulbar e perfuração inadvertida do globo ocular. Para evitar aumento da pressão orbital e edema do disco óptico, é recomendada a administração de menos de 7 cc de hialuronidase. Se administrada, a hialuronidase retrobulbar deve ser aplicada por um profissional treinado. O

paciente deve estar ciente de que o tratamento pode não reverter a perda visual, pode ter riscos associados, mas pode ajudar a aliviar a dor orbital (Hwang et al., 2021).

A hialuronidase pode reverter a isquemia da pele ao inundar o tecido com uma dose alta até que a reperfusão seja alcançada. Foi demonstrado que ela pode se difundir através de algumas paredes de vasos. No entanto, seu papel em casos de perda de visão permanece controverso devido à escassez de evidências robustas na literatura médica. Um relatório sugeriu que 450 unidades de hialuronidase retrobulbar poderiam reverter a perda de visão, mas no caso relatado, não houve avaliação objetiva da visão ou exame ocular para confirmar o mecanismo ou a recuperação da visão, levantando dúvidas sobre a eficácia do tratamento. Embora a hialuronidase possa atravessar algumas paredes de vasos, estudos in vitro com espécimes frescos de nervo óptico humano pós-enucleação confirmaram que a hialuronidase não consegue penetrar no nervo óptico para alcançar a artéria central da retina (Murthy, Ross, Goldberg, 2019).

Antes de tentar a injeção retrobulbar, o cirurgião plástico deve ser adequadamente treinado na técnica. O procedimento deve ser realizado com o olho do paciente voltado para o olhar primário e não para cima. A anestesia tópica é aplicada com tetracaína a 0,5%, e uma pequena quantidade de lidocaína a 1% (0,1–0,2 mL) é injetada na pele da pálpebra inferior, em um ponto intermediário entre o centro e a borda lateral da pálpebra (Surek et al., 2019).

É recomendado que pelo menos 500 unidades de hialuronidase sejam preparadas em uma seringa. O cirurgião deve palpar a borda orbital inferior enquanto empurra levemente o globo ocular para cima. Uma agulha de calibre 25 e 1,5 polegadas de comprimento deve ser inserida logo acima da borda orbital, no terço lateral da pálpebra, avançando com o bisel da agulha voltado para cima, mantendo-a paralela ao assoalho orbitário com uma inclinação de aproximadamente 15 graus. A agulha não deve ser movida na órbita. Deve-se sentir um "estalo" no septo orbital a cerca de 1 cm de profundidade ao avançar a agulha. Uma vez que a agulha passe pelo "equador" do globo, deve ser redirecionada 30 graus supra-nasalmente e avançada mais 2,5 cm, até sentir um segundo "pop" ao entrar no espaço intraconal. Caso o segundo "pop" não seja sentido, a agulha pode estar fora do cone muscular, e uma injeção peribulbar pode ser uma alternativa mais segura para injetores menos experientes. A injeção não deve continuar se houver resistência, pois isso pode indicar que a agulha está dentro do globo ocular (Surek et al., 2019).

Após a injeção, a seringa deve ser aspirada para garantir a ausência de sangue. Em seguida, 3–4 mL de solução devem ser injetados antes de remover a agulha. Com os olhos fechados, uma leve pressão deve ser aplicada por vários minutos para prevenir hemorragias. Embora frequentemente realizada por oftalmologistas para administração de anestesia regional, a injeção retrobulbar envolve riscos, incluindo perfuração e penetração do globo ocular, lesão do nervo óptico e hemorragia retrobulbar (Surek et al., 2019).

Estudos indicam que as diretrizes atuais para o tratamento de amaurose induzida por preenchimento recomendam colocar o paciente em posição supina, administrar gotas de timolol no olho afetado, fazer o paciente respirar em um saco de papel e administrar 300 mg de aspirina para prevenir a coagulação sanguínea. Também é realizada massagem ocular prolongada, e os serviços de emergência devem ser acionados para preparar a transferência do paciente para um hospital especializado. Além disso, a aplicação de hialuronidase na área tratada é recomendada. Se a visão não for restaurada com o uso de hialuronidase, injeções retrobulbaras e nos forames supraorbitários ou supratrocleares podem ser realizadas, sendo essas administradas por profissionais qualificados em uma unidade oftalmológica especializada. Essas técnicas são baseadas em evidências de que a hialuronidase se difunde prontamente no lúmen vascular, o que pode ajudar a reverter os efeitos da embolização (McCann, 2019).

Apesar da abordagem aprimorada em relação às estratégias de prevenção e da adesão às diretrizes de tratamento atuais, a perda de visão causada por embolia de preenchimento continua sendo uma emergência médica para a qual não existe um tratamento de resgate comprovado. Nos anos 1970, a hialuronidase foi investigada como um possível tratamento para infarto do miocárdio. Contudo, considerando o entendimento atual da formação de trombos, o benefício da hialuronidase foi moderado.

Apesar disso, vários estudos demonstraram o uso seguro dessa enzima em situações de emergência. As doses administradas eram de 500 UI/kg, aplicadas como bolus intravenoso, com repetições após seis horas em alguns estudos. A meia-vida da hialuronidase na circulação é de aproximadamente 2 a 5 minutos, e os efeitos adversos foram reportados como leves, sem casos de anafilaxia (McCann, 2019).

O autor sugere que, caso outras estratégias de tratamento não consigam restaurar a visão após a injeção de preenchimento de AH, uma dose de 200 a 250 UI/kg de hialuronidase seja administrada por via intravenosa. Para um adulto de 70 kg, isso corresponderia a aproximadamente 10 ampolas de Hyalase, que é uma forma em pó comercialmente disponível de hialuronidase (Wockhardt Ltd., Mumbai, Índia), com uma dose total de 15.000 UI. Cada ampola deve ser diluída com 1 mL de solução salina normal para injeção. O pó se dissolve rapidamente, a solução é retirada e o processo é repetido até que um bolus total de 15.000 UI em 10 mL de salina esteja preparado. Uma cânula intravenosa é então inserida e o bolus é administrado seguido de um flush de 10 mL de solução salina. Durante o procedimento, o paciente deve permanecer em posição supina, com adrenalina e oxigênio disponíveis para emergência de anafilaxia (McCann, 2019).

Nos primeiros 5 a 10 minutos após a administração intravenosa de hialuronidase, espera-se que o composto se distribua rapidamente pela circulação, atingindo uma concentração de 3 UI de hialuronidase por mL de volume sanguíneo. Durante o primeiro ou segundo ciclo de ejeção cardíaca, a hialuronidase começa a se transferir da circulação venosa para a arterial, incluindo artérias principais como a carótida interna e externa. Ela segue pela artéria facial, conectando-se à circulação da artéria retiniana, iniciando assim a degradação do êmbolo de AH (McCann, 2019).

Esse processo de fluxo contínuo durante 2 a 3 minutos, aliado a técnicas como a reinalação e massagem orbital, pode ajudar a recanalizar as artérias retinianas ou ciliares, promovendo a restauração da circulação e da visão. Profissionais que já utilizaram hialuronidase para dissolver AH, seja em situações de necrose iminente ou para remover preenchimento indesejado, observaram a ação quase imediata da degradação enzimática. Além disso, a hialuronidase circulante tem o potencial de dissolver outros êmbolos arteriais, incluindo aqueles presentes na circulação arterial cerebral, que são responsáveis por complicar cerca de 24% dos casos de amaurose relacionados a preenchimentos (McCann, 2019).

O uso intravenoso de hialuronidase é considerado off-label, assim como a injeção retrobulbar e outras formas de aplicação na medicina estética. Portanto, é essencial que o consentimento informado para o uso de Hyalase seja obtido juntamente com o consentimento para o tratamento com o preenchimento de AH, para garantir que o paciente esteja ciente dos riscos e benefícios associados. É importante destacar que, em populações pediátricas, doses muito mais altas de hialuronidase, chegando até 200.000 UI (o que pode representar cerca de 7.000 UI/kg ou mais), foram utilizadas no contexto oncológico. Nesses casos, foram observadas altas taxas de anafilaxia, com 5 de 16 pacientes apresentando reações adversas graves, o que reforça a necessidade de monitoramento cuidadoso e preparação para possíveis complicações, especialmente em tratamentos que envolvam altas doses (McCann, 2019).

A revisão de literatura e análise dos estudos sobre amaurose induzida por preenchimento com AH revelou que a principal causa da perda visual é a embolização da artéria central da retina, que pode ocorrer devido à injeção inadvertida do material nas proximidades de vasos críticos, como a artéria oftálmica. A hialuronidase, administrada de maneira intravenosa ou retrobulbar, foi sugerida como um tratamento para reverter os efeitos da embolização, com a capacidade de dissolver o AH que obstrui a circulação. No entanto, a eficácia desse tratamento continua sendo debatida.

A análise dos casos de amaurose revela que, em muitos casos, a recuperação da visão é limitada, mesmo com a intervenção precoce. A abordagem inicial, incluindo a administração de timolol, massagem ocular e uso de aspirina, mostrou ser eficaz na estabilização da condição, mas os resultados variaram de acordo com o tempo de intervenção e a gravidade da embolização. O uso de hialuronidase intravenosa foi mais eficaz em casos de embolização grave, mas não em todos os cenários.

A eficácia da hialuronidase na reversão de amaurose induzida por preenchimento é um tema controverso. De um lado, alguns autores, como Murthy et al. (2019), defendem o uso de hialuronidase, apontando sua capacidade de penetrar nos vasos e dissolver o AH. Esses autores sugerem que doses elevadas de hialuronidase, como 450 unidades retrobulbares, podem restaurar a visão, embora os resultados não sejam sempre consistentes e dependam do tempo de aplicação.

Por outro lado, outros pesquisadores, como Surek et al. (2019), alertam para os riscos do uso de hialuronidase, especialmente em doses elevadas ou quando a técnica de injeção não é realizada corretamente. Estes autores destacam que, embora a hialuronidase possa atravessar algumas paredes vasculares, ela tem limitações na penetração de estruturas mais profundas, como o nervo óptico, dificultando a reversão da perda de visão quando o êmbolo afeta áreas mais críticas, como a artéria central da retina. Além disso, Mccann (2019) sugere que, embora a hialuronidase seja promissora em alguns casos, sua administração intravenosa em doses elevadas (200-250 UI/kg) tem mostrado maior sucesso na restauração da circulação arterial, incluindo a circulação retiniana. No entanto, ele destaca que a injeção intravenosa deve ser considerada uma prática off-label, com riscos de reações adversas graves, como anafilaxia, especialmente em doses mais altas.

Em contrapartida, a proposta de usar doses menores de hialuronidase retrobulbar ou intravascular, como recomendado por alguns especialistas em oftalmologia, parece ser mais segura, embora nem sempre eficaz. O consenso geral aponta que, em muitos casos, a intervenção precoce, com a combinação de terapias como a massagem ocular e o uso de medicamentos como timolol, pode ser mais eficaz, enquanto a hialuronidase deve ser reservada para casos mais graves. Conclui-se que, apesar dos diferentes tratamentos propostos, ainda há muita incerteza sobre qual abordagem oferece os melhores resultados. A capacitação profissional e a escolha adequada da técnica são essenciais para minimizar os riscos. O uso de hialuronidase, embora promissor, deve ser realizado com cautela e em um ambiente especializado, considerando as contraindicações e a necessidade de monitoramento adequado.

4. Conclusão

A amaurose induzida por preenchimento com AH, embora rara, é uma complicação grave que impacta significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A literatura evidencia que o mecanismo fisiopatológico central é a embolização da artéria oftálmica, frequentemente associada à injeção de material de preenchimento sob alta pressão. Estratégias preventivas, como o uso de cânulas de menor calibre, técnicas de injeção controlada e o uso de hialuronidase, mostram-se eficazes, mas o tratamento de emergência ainda carece de métodos definitivos.

Referências

- Cavallini, M., Gazzola, R., Metalla, M., & Vaienti, L. (2013). The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. *Aesthetic Surgery Journal*, 33(8), 1167–1174. <https://doi.org/10.1177/1090820X13511970>
- de la Guardia, C., Virno, A., Musumeci, M., Bernardin, A., & Silberberg, M. B. (2022). Rheologic and physicochemical characteristics of hyaluronic acid fillers: Overview and relationship to product performance. *Facial Plastic Surgery*, 38(2), 116–123. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1741560>
- De Jong, W. H., Jennen, D., Keizers, P. H. J., et al. (2022). Evaluation of adverse effects of resorbable hyaluronic acid fillers: Determination of macrophage responses. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 7275. <https://doi.org/10.3390/ijms23137275>
- Fundarò, S. P., Salti, G., Malgapo, D. M. H., & Innocenti, S. (2022). The rheology and physicochemical characteristics of hyaluronic acid fillers: Their clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10518. <https://doi.org/10.3390/ijms231810518>
- Girish, K. S., Kemparaju, K., Nagaraju, S., & Vishwanath, B. S. (2009). Hyaluronidase inhibitors: A biological and therapeutic perspective. *Current Medicinal Chemistry*, 16(18), 2261–2288. <https://doi.org/10.2174/092986709788453078>
- Hwang, C. J., Chon, B. H., & Perry, J. D. (2021). Blindness after filler injection: Mechanism and treatment. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 29(2), 359–367. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2021.02.002>

- Juncan, A. M., Moisă, D. G., Santini, A., Morgovan, C., Rus, L. L., Vonica-Tincu, A. L., & Loghin, F. (2021). Advantages of hyaluronic acid and its combination with other bioactive ingredients in cosmeceuticals. *Molecules*, 26(15), 4429. <https://doi.org/10.3390/molecules26154429>
- Kroumpouzos, G., & Treacy, P. (2024). Hyaluronidase for dermal filler complications: Review of applications and dosage recommendations. *JMIR Dermatology*, 7, e50403. <https://doi.org/10.2196/50403>
- Landau, M. (2015). Hyaluronidase caveats in treating filler complications. *Dermatologic Surgery*, 41(Suppl 1), S347–S353. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000555>
- Lee, W. (2020). Prevention of hyaluronic acid filler-induced blindness. *Dermatologic Therapy*, 33(4), e13657. <https://doi.org/10.1111/dth.13657>
- McCann, M. (2019). Intravenous hyaluronidase for visual loss secondary to filler injection: A novel therapeutic approach. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 12(12), 25–27.
- Murthy, R., Roos, J. C. P., & Goldberg, R. A. (2019). Periocular hyaluronic acid fillers: Applications, implications, complications. *Current Opinion in Ophthalmology*, 30(5), 395–400. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000595>
- Navarro-Hernandez, E., & Pérez-López, M. (2022). Effectiveness of retrobulbar hyaluronidase in the treatment of visual loss caused by periocular hyaluronic acid injection: A systematic review. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 97(9), 521–538. <https://doi.org/10.1016/j.oftale.2022.06.005>
- Paap, M. K., Milman, T., Ugradar, S., Goldberg, R., & Silkiss, R. Z. (2020). Examining the role of retrobulbar hyaluronidase in reversing filler-induced blindness: A systematic review. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, 36(3), 231–238. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001568>
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book gratuito]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM. 9).
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2): 5–6.
- Surek, C. C., Said, S. A., Perry, J. D., & Zins, J. E. (2019). Retrobulbar injection for hyaluronic acid gel filler-induced blindness: A review of efficacy and technique. *Aesthetic Plastic Surgery*, 43(4), 1034–1040. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01388-4>
- Walker, L., Convery, C., Davies, E., Murray, G., & Croasdell, B. (2021). Consensus opinion for the management of soft tissue filler induced vision loss. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 14(12), E84–E94.
- Weber, G. C., Buhren, B. A., Schrumpf, H., Wohlrab, J., & Gerber, P. A. (2019). Clinical applications of hyaluronidase. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1148, pp. 255–277). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-13-7709-9_12
- Woodward, J., Cox, S. E., Kato, K., Urdiales-Galvez, F., Boyd, C., & Ashourian, N. (2023). Infraorbital hollow rejuvenation: Considerations, complications, and the contributions of midface volumization. *Aesthetic Surgery Journal Open Forum*, 5, ojad016. <https://doi.org/10.1093/asjof/ojad016>