LUIZA DE CARVALHO BOECHAT DA MATTA DE AQUINO

POSSÍVEIS INTERCORRÊNCIAS DO PREENCHIMENTO FACIAL COM ÁCIDO HIALURÔNICO E SUAS INTERVENÇÕES

BELO HORIZONTE – MG

2025

LUIZA DE CARVALHO BOECHAT DA MATTA DE AQUINO

POSSÍVEIS INTERCORRÊNCIAS DO PREENCHIMENTO FACIAL COM ÁCIDO HIALURÔNICO E SUAS INTERVENÇÕES

Monografia apresentada ao curso de Especialização *Lato Sensu* da FACSETE como requisito parcial para conclusão do Curso de Harmonização Orofacial.

Orientador: Allysson Fonseca

BELO HORIZONTE – MG

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Aquino, LUIZA DE CARVALHO BOECHAT DA MATTA

Possíveis Intercorrências do Preenchimento Facial com Ácido Hialurônico e suas Intervenções/ LUIZA DE CARVALHO BOECHAT DA MATTA DE AQUINO

35 f. ; il. ; 30 cm.

Orientador: Allysson Fonseca

Monografia do Curso de Harmonização Orofacial 2025.

1. Harmonização; 2. Hialuronidase;. 3. Ácido hialurônico. I. Titulo

Monografia intitulada **" Possíveis Intercorrências do Preenchimento Facial com Ácido Hialurônico e suas Intervenções "** de autoria da aluna LUIZA DE CARVALHO BOECHAT DA MATTA DE AQUINO, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Allysson Fonseca

Prof.(a) Dr.(a) - Orientador(a)

Allysson Fonseca

Prof.(a) Dr.(a) – Orientador(a)- Coorientador (se houver)

Allysson Fonseca

Prof.(a) Dr.(a) – Coordenador(a)

BELO HORIZONTE – MG

2025

DEDICATÓRIA

Gostaria inicialmente dedicar à Deus por essa conquista, mais uma etapa de conhecimento em minha vida, sem ele não teria chegado até aqui pois ele é o dono da vida e senhor de todos os meus passos. Tenho certeza de que tudo isso fazia parte do plano dele, me usando para fazer a diferença na vida de outras pessoas.

Dedico também aos meus familiares, pelo incentivo que me impulsionaram a crescer um pouco mais na minha carreira profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço esse momento aos meus professores, que de uma forma brilhante me ensinaram tanto, não somente conhecimento científico, mas também ético e de respeito máximo ao paciente e à vida. Com certeza são profissionais de grande valor e tenho certeza que formarão excelentes profissionais ao longo do tempo.

À minha turma, que me proporcionou momentos inesquecíveis nessa jornada, compartilhando conhecimento e também vários momentos de descontração e companheirismo, sendo uma turma composta por excelentes profissionais. Tenho orgulho de ter feito parte da história de cada um, vocês são incríveis!

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma fizeram parte dessa caminhada e foram importantes para eu estar aqui neste momento me sentindo tão realizada, o meu mais sincero obrigada.

“A maior beleza está na mais pura simplicidade!
A estética alimenta nossa alma,
assim como os alimentos nutrem o nosso corpo.”
Jossie Conti

RESUMO

Atualmente a busca da melhoria estética objetiva a utilização de técnicas que minimizem riscos de complicações, o ácido hialurônico (AH) revelou-se um dos mais atraentes preenchedores empregados para este fim, por ser de fácil manejo sem intervenção cirúrgica e, principalmente, por apresentar efeitos imediatos, previsíveis e naturais. A reposição por meio de procedimentos invasivos não cirúrgicos, como o AH nas camadas internas da pele, faz restabelecer o equilíbrio hídrico, regula a distribuição proteica nos tecidos, melhora a estrutura e elasticidade da pele, com volume e suaviza as linhas de expressão e sua qualidade. O AH é um dos produtos mais indicados em diversos tratamentos, principalmente na correção de imperfeição facial e estética. Quando o AH tem sua aplicação em derme pode apresentar efeitos adversos resultante da ativação dos fibroblastos, capazes de gerar manifestações desagradáveis, podendo ocorrer de forma imediata ou tardia. Este estudo é uma revisão de literatura que aborda eventos adversos com o uso de AH na harmonização facial. Para que o procedimento seja confiável e seguro o profissional esteta precisa compreender da técnica e da anatomia facial, bem como a utilização da hialuronidase em intercorrências, já que a enzima tem a capacidade de hidrolisar o ácido hialurônico.

Palavras-Chave: Harmonização; hialuronidase; ácido hialurônico.

ABSTRACT

Currently, the search for aesthetic improvement aims to use techniques that minimize the risk of complications, hyaluronic acid (HA) has proved to be one of the most attractive fillers used for this purpose, for being easy to handle without surgical intervention and, mainly, for presenting immediate, predictable and natural effects. Replacement through non-surgical invasive procedures, such as HA in the inner layers of the skin, restores the water balance, regulates protein distribution in the tissues, improves the structure and elasticity of the skin, with volume and smoothest expression lines and their quality. HA is one of the most indicated products in several treatments, mainly in the correction of facial and aesthetic imperfections. When HA has its application in the dermis, it may have adverse effects resulting from the activation of fibroblasts, capable of generating unpleasant manifestations, which may occur immediately or late. This study is a literature review that addresses adverse events with the use of HA in facial harmonization. For the procedure to be reliable and safe, the aesthetic professional needs to understand the technique and facial anatomy, as well as the use of hyaluronidase in intercurrences, since the enzyme has the ability to hydrolyze hyaluronic acid.

Key words: Harmonization; hyaluronidase; hyaluronic acid.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Anatomia facial: irrigação, gordura e músculos.....16

Figura 2 – Estrutura química do Ácido Hialurônico.....17

Figura 3 – Diagnóstico e Tratamento de possíveis intercorrências imediatas e tardias com uso de ácido hialurônico.....26

Tabela 1. Eventos adversos relacionados ao uso de ácido hialurônico.....21

LISTA DE ABREVIATURAS

AH	Ácido Hialurônico
EA	Evento Adverso
FDA	Food and Drug Administration
HYA	Hialuronidase

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....12
2. PROPOSIÇÃO.....14
3. REVISÃO DE LITERATURA.....15
3.1 A Face e o Envelhecimento Cutâneo.....15
3.2 Ácido Hialurônico (AH).....17
3.3 Eventos Adversos Relacionados ao Uso de Ácido Hialurônico.....21
4. DISCUSSÃO.....29
5. CONCLUSÃO.....30
REFERÊNCIAS.....31

1 INTRODUÇÃO

A crescente preocupação da população global com a imagem, reflete no aumento da procura por tratamentos e procedimentos estéticos, bem como no consumo de produtos de rejuvenescimento facial. A partir da procura por opções não cirúrgicas para tratamentos antienvelhecimento cutâneos, surgiu um novo conceito de beleza: a harmonização orofacial, chamada também de rejuvenescimento volumétrico, na qual a técnica consiste dentre outras técnicas no uso de preenchedores dérmicos, com a capacidade de promover aumento de volume, restaurar os contornos faciais e estabelecer o equilíbrio (MUNDADA et al., 2017).

O preenchimento dérmico com ácido hialurônico (AH) é considerado atualmente o padrão ouro nos tratamentos estéticos, sendo amplamente utilizado para corrigir sulcos, rugas, cicatrizes de acne, reestruturação e perda de contorno e reposição de volume facial. Este tipo de intervenção possui boa margem de segurança, e apresenta resultados visíveis imediatamente após a aplicação (MONTEIRO; PARADA, 2010).

Grande conhecimento da anatomia é primordial para que os profissionais de harmonização facial, possam através de uma técnica precisa minimizar que intercorrências aconteçam, propiciando injeções seguras de ácido hialurônico com a utilização de microcânulas mesmo em áreas amplamente vascularizadas (TAMURA, 2013).

É de grande importância ter conhecimento de que quando um preenchedor é injetado na pele, sempre ocorre reação inflamatória decorrente do trauma da injeção (trauma mecânico) e/ou da resposta do organismo à substância. Essa reação inflamatória provoca edema, eritema, calor e dor no local de aplicação. Após 4 a 5 dias, o estímulo inflamatório decorrente do trauma local está em regressão, e assim as reações locais passam a ser predominantemente decorrentes da presença e da degradação da substância. Este processo pode durar períodos variados, dependendo da substância injetada, do local aplicado e do metabolismo de cada paciente. Quanto mais intenso o processo inflamatório, maior o risco de eventos adversos (MONTEIRO, 2018).

O ácido hialurônico quando é injetado acidentalmente no interior de um vaso pode produzir reações de irritabilidade e induzir importantes respostas inflamatórias na parede dos vasos. Desta forma, nos casos de embolização

arterial, observa-se inflamação no tecido de revestimento, com consequente espasmo das conexões anastomóticas em torno do perímetro anatômico para restringir a necrose, desde que estes vasos anastomosados sejam de calibre reduzido (ASHTON et al., 2018).

Nos casos de compressão arterial e embolização causada por injeção acidental de ácido hialurônico dentro da artéria, o clínico tem como primeira opção de tratamento a injeção de hialuronidase, enzima que age especificamente hidrolisando as ligações glicosídicas do ácido hialurônico. Porém, seu uso deve ser precedido por teste de sensibilidade, uma vez que a mesma pode desencadear um processo alérgico. Desta forma, a reação alérgica à hialuronidase deve fazer parte do diagnóstico diferencial quando ocorre o surgimento de eritema local e inchaço após sua administração no teste de sensibilidade (KIM et al., 2015).

A hialuronidase é um instrumento extremamente seguro e eficaz de degradação e reversão do efeito do AH e deve ser a opção de escolha de tratamento para o profissional que utiliza preenchedores de AH e deseja evitar complicações graves e volumização excessiva. Assim, é geralmente utilizada nos casos de excesso de preenchimento cutâneo (*overcorretion*), depósito feito em plano incorreto da pele, quando há a presença de nódulos, assimetrias ou simplesmente quando o paciente não gosta do resultado obtido (KIM et al., 2011).

O profissional da saúde deve avaliar cada paciente individualmente antes do procedimento, fazer uma boa anamnese, verificar riscos e benefícios, além de discutir a expectativa do paciente e realizar fotografias antes e após a depois da aplicação do AH. A anamnese detalhada deve destacar os fatores de risco para o comprometimento da pele nos procedimentos estéticos (PARADA et al., 2016).

Neste contexto, as possíveis complicações e danos decorrentes do uso de ácido hialurônico injetável que acometem pacientes e profissionais podem estar ligados a qualificação, a falta de habilidade, conhecimento e senso crítico dos profissionais da estética (CROCCO et al., 2012).

2 PROPOSIÇÃO

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica e identificar os principais efeitos adversos do uso de ácido hialurônico na harmonização facial, bem como as técnicas utilizadas para reverter estes efeitos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A FACE E O ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

A face é a parte do corpo que mais atrai atenção, morfologicamente cada rosto apresenta características e proporções individuais, coberta por pele e revestida por gordura subcutânea, musculatura diferenciada, estrutura óssea individualizada, cuja anatomia varia para cada indivíduo, tornando-o único com suas peculiaridades. É na face que ocorre toda tensão e atividade muscular de expressão, por conseguinte, não é de se estranhar que toda uma vida esteja gravada na face, pela atividade constante dos músculos faciais (RADLANSKI; WESKER, 2016).

Os músculos da face constituem uma camada quase única, os feixes de fibras musculares se unem aos locais de inserção e se entrelaçam quando desenvolvidos, permitindo a movimentação da pele. Os músculos de expressão são delicados e fracos, não possuem lâmina de tecido fibroso para fixação, são chamados de cuticulares que movimentam a área da cútis à qual estão fixados, produzindo depressões em forma de linhas perpendiculares à direção das fibras do músculo que com o tempo se transformam em pregas, as rugas (NETHER, 2011).

O suprimento vascular é primordial para a manutenção das condições do tecido saudável, principalmente com relação à cura após trauma ou intervenções terapêuticas. A artéria facial é a maior dos três ramos, todos os vasos que atingem a pele facial se originam das artérias carótidas comuns bilaterais, sendo os principais contribuintes arteriais para o rosto as artérias facial, facial transversa e infraorbital. As veias homônimas acompanham as artérias, já a veia facial demonstra um curso consistentemente posterior em comparação com a artéria facial. Os vasos linfáticos, os linfonodos, desempenham um papel importante e auxiliam na drenagem facial (Figura 1) (NETHER, 2011).



Figura 1- Anatomia facial: irrigação, gordura e músculos.
Fonte: Radlanski (2016).

Em constante renovação a pele tem diversas funções, como proteção mecânica, microbiana, fisiológica, regulação da temperatura corporal, percepção de estímulos e produção de vitamina D (RUIVO, 2014).

Com o passar dos anos, a pele vai perdendo a vitalidade, tendo como consequência o envelhecimento. Fatores como perda de água, diminuição das fibras colágenas, perda da estrutura facial e nutrientes, ocasionam diminuição do número de fibroblastos na derme e com isso, o tegumento se torna enrugado, fragilizado, franzido sendo processo sem traumas, porém, desarmônico (TESTON; NARDINO; PIVATO, 2017).

Assim, o processo de envelhecimento facial caracteriza-se basicamente pela flacidez dos tecidos e pela formação de rugas, com intensidade variável de acordo com as características individuais e o estilo de vida de cada um. As principais características do envelhecimento incluem o declínio da capacidade funcional do organismo, alterações na composição e forma do corpo, e alterações biológicas como a diminuição do ácido hialurônico (SILVA; BRITO, 2017).

A reposição através de procedimentos invasivos não cirúrgicos, como o ácido hialurônico nas camadas internas da pele, faz o restabelecimento e o equilíbrio hídrico, regulando a distribuição proteica nos tecidos trazendo uma expressiva melhora na estrutura e elasticidade da pele, devolvendo volume, suavizando linhas de expressão, melhora na qualidade da pele e rejuvenescimento facial, tornando a pele equilibrada, harmônica, protegendo-a de danos químicos, físicos e biológicos (ALMEIDA et al., 2017).

Sabemos que a flacidez dos tecidos pode ser corrigida por inúmeras técnicas cirúrgicas. Essas técnicas, no entanto, têm dificuldade em corrigir perdas de volume subcutâneo e marcas deixadas na pele pela ação da musculatura e pelo fotoenvelhecimento. A busca por um processo de substituição da camada de gordura subcutânea, diminuída por causas variadas, entre elas o envelhecimento, tem levado médicos e pesquisadores a novos paradigmas (VARGAS, AMORIM e PINTAGUY, 2009).

3.2 ÁCIDO HIALURÔNICO (AH)

Considerando os produtos disponíveis no mercado da harmonização facial, o ácido hialurônico tem sido um dos mais utilizados. A substância ideal deve oferecer bom resultado cosmético, ter longa duração, ser estável e seguro, com mínima complicação. O ácido hialurônico é o que mais se aproxima dessas características, porém, apresenta alguns efeitos adversos que devem ser estudados e reconhecidos pelo profissional esteta que realiza o procedimento (PARADA et al., 2016).

O ácido hialurônico (AH) é um polímero orgânico não ramificado, natural com ligações glicosídicas β-1,3 e β-1,4 que unem os monômeros de ácido D-Glucurônico aos de N-acetilglicosamina, formando um polissacarídeo de cadeia linear, contendo unidades de dissacarídeos com alta massa molar (Figura 2). É uma das moléculas mais higroscópicas da natureza, contribuindo para manter ou recuperar a elasticidade da pele. Sua solubilidade em água está relacionada com a presença de quatro grupos hidroxila (-OH) e um grupo salino –COO- Na+ por cada unidade dissacarídica (RADLANSKI; WESKER, 2016).

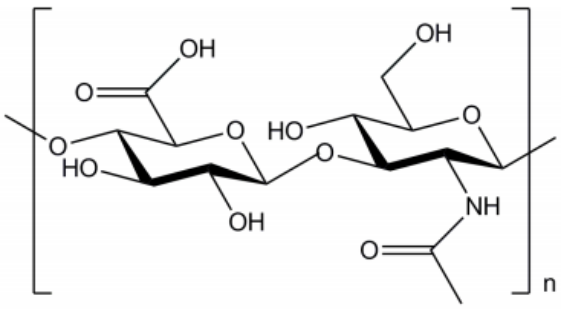


Figura 2. Estrutura química do Ácido Hialurônico.
Fonte: Bukhari (2018).

Segundo Monteiro (2018), com o passar do tempo, a quantidade de ácido hialurônico (AH) natural presente na pele diminui, favorecendo o aparecimento de rugas e sulcos. O uso de preenchedores com AH sintético está indicado para tratamento de linhas, sulcos e rugas, remodelamento do contorno facial e/ou reposição de volume em áreas alteradas pelo processo de envelhecimento.

Existem inúmeras marcas de implante com AH no mercado, sendo que cada marca apresenta características específicas e diferenças importantes que precisam ser conhecidas, pois podem ter impacto nos resultados do tratamento. Dentre todas as substâncias que surgiram com boa parte das características mais importantes para um bom preenchedor cutâneo, os derivados do AH são as substâncias preenchedoras que melhor se enquadram nessas características (MONTEIRO, 2018).

É importante saber que, quando um preenchedor é injetado na pele, sempre ocorre reação inflamatória decorrente do trauma da injeção (trauma mecânico) e/ou da resposta do organismo à substância. Essa reação inflamatória provoca edema, eritema, calor e dor no local de aplicação. Após 4 a 5 dias, o estímulo inflamatório decorrente do trauma local está em regressão, e assim as reações locais passam a ser predominantemente decorrentes da presença e da degradação da substância. Esse processo pode durar períodos variados, dependendo da substância injetada, do local aplicado e do metabolismo de cada paciente. O que varia entre as substâncias é a intensidade desse processo inflamatório. Quanto mais intenso o processo inflamatório, maior o risco de eventos adversos (MONTEIRO, 2018).

Considerando que, o AH está presente na matriz extracelular dos tecidos conjuntivos, fluido sinovial, humores aquoso e vítreo, na pele forma a matriz fluida elastoviscosa que envolve fibras colágenas, elásticas e estruturas intercelulares. Sua concentração na pele tende a diminuir com a idade, o que resulta em diminuição da hidratação local e torna a derme menos volumosa com tendência a formar ritides. O AH injetável é composto por polissacarídeos e glicosaminoglicanos, e é conhecido por ser não permanente, com duração média de seis meses. O AH injetável e composto por molécula de estrutura simples, com alto peso molecular e grande atração pela água (hidrofílico). A estabilização do AH por técnica de *crosslinking* tem o intuito de aumentar o tempo de duração do preenchedor. Moléculas que se interligam ao AH produzem macromoléculas mais estáveis (insolúveis em água e com menor reabsorção), porem com igual

biocompatibilidade (mantém afinidade pela água e formam rede tridimensional na derme). O AH, após ser injetado na pele, e metabolizado em dióxido de carbono e água é então eliminado pelo fígado (SÁNCHEZ-CARPINTERO et al., 2010).

Quanto à origem, o AH industrial pode ser dividido em duas categorias: Derivado animal: proveniente da derme de crista de galo, purificada e interligada quimicamente com divinil sulfona. Derivado não animal (sintético) formulado a partir da fermentação bacteriana de *Streptococcus sp*. O produto é estabilizado por uma série de ligações cruzadas, sendo biocompatível, fácil de armazenar e não-imunogênico. O AH industrial é comercializado sob a forma de gel espesso, não particulado, incolor, em seringa agulhada e pode ser armazenado em temperatura ambiente. A utilização dos produtos Restylane®, Perlane®, Sub-Q (Q-MED AB, Uppsalla, Sweden), Juvederm®, Juvederm Voluma® (Allergan, Irvine, CA, USA), Hylaform® (Genzyme Corporation, Ridgefield, NJ, USA), e Teosyal global® (Teoxane, Geneve, Swiss) no preenchimento da região pré-orbital já foi descrita pela literatura médica. As doses máximas de tratamento cutâneo com AH variam de acordo com os fabricantes e constam na bula do produto. Por exemplo, a dose máxima de Juvederm® é de 20ml e a de Restylane® é de 6 ml por paciente e por tratamento (CYMBALISTA et al*.,* 2012).

O preenchedor de origem animal (Hylaform®) forneceu excelentes resultados cosméticos; entretanto, observou-se durabilidade menor, comparada à dos preenchedores originários da fermentação bacteriana (Restylane®, Juvederme® Captique® Elevess®). Atualmente, o tipo mais comumente utilizado no mercado é o AH de origem não animal (biotecnologia), que é obtido pela cultura de bactéria não patogênica (*Streptococcus equi* ou *S. zooepidermus*), que apresenta menor risco de hipersensibilidade (SERRA, 2018).

Desde a introdução do Restylane®, várias outras formas de AH têm sido aprovadas pela FDA para uso cosmético. Atualmente, existem diversas marcas de AH disponíveis no mercado que diferem entre si em vários aspectos como concentração de AH, processo de reticulação (*cross-linking*), capacidade de oferecer volume, resistência à degradação (enzimas e radicais livres), podendo oferecer diferentes resultados. À partir de então, houve um *boom* na popularidade dos preenchedores injetáveis (SERRA, 2018)

Entendendo as distintas características físicas dos diferentes preenchimentos à base de AH e como essas características podem influenciar o seu comportamento, poderemos auxiliar o profissional a atingir os resultados desejados nos pacientes que buscam o rejuvenescimento facial (SERRA, 2018).

Desta forma, os preenchimentos absorvíveis se tornaram populares devido as suas menores taxas de complicações após o tratamento e, consequentemente, melhor tolerância. Por outro lado, os preenchimentos precisam ser inseridos novamente entre 4-12 meses, dependendo da substância utilizada, o que se torna uma desvantagem para os pacientes que procuram tratamento que possua longa duração (SATTLER; GOUT, 2017).

3.3 EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AO USO DE ÁCIDO HIALURÔNICO

Balassiano e Bravo (2014) realizaram um estudo retrospectivo com 51 pacientes para avaliar uso da hialuronidase no tratamento de efeitos adversos do AH injetável, assim como possíveis reações à injeção intradérmica dessa enzima. A dose utilizada foi de 0,1ml da solução de 400 UTR/ml de Hyalozima ® por cm² de área a ser corrigida. As doses totais aplicadas variaram de 0,05 a 0,4 ml (20-160UTR). Em relação aos efeitos adversos, 28 pacientes evoluíram sem sintomas, e 23 relataram eritema, ardência ou edema leve, durante ou após a aplicação, que diminuíram espontaneamente em minutos ou algumas horas, com duração inferior a 24 horas, sem necessidade de medicação complementar. Não houve caso de edema moderado a grave ou anafilaxia. A maioria dos pacientes relatou que a regressão do excesso de AH teve início poucas horas depois da injeção de hialuronidase (HYA). Os casos com resolução completa após uma única sessão relataram diluição completa do AH em 24-48 horas. Cinco pacientes demandaram duas sessões, e em apenas uma paciente foram realizadas três sessões, sendo nesses casos respeitados o intervalo de 15 dias entre as aplicações.

Addor e Nogueira (2016) relataram que o método guiado por ultrassonografia tem mostrado satisfatória eficiência na aplicação de baixas doses de HYA na degradação do ácido hialurônico em casos de intercorrências (embolização e compressão vascular, isquemia e necrose tecidual). Desta forma, indicaram a infusão de 35-60 UI de HYA guiada por ultrassom que foi totalmente capaz de degradar um depósito de ácido hialurônico. Neste caso,

menor quantidade da enzima comprovou ser capaz de degradar o ácido hialurônico, e isso foi possível devido ao uso do ultrassom de alta frequência que é utilizado como um método de diagnóstico de material exógeno, que demonstra a presença de complicações teciduais e de outros materiais de preenchimento estéticos.

Almeida et al. (2017) afirmaram que os preenchimentos podem estar associados à riscos e complicações de curta e longa duração, chamados de eventos adversos (EA). Enquanto a maioria das reações adversas são leves e transitórias, eventos mais graves podem ocorrer, deixando os pacientes com alterações funcionais e estéticas duradouras ou permanentes. Algumas reações ocorrem imediatamente em até 24 horas após o tratamento (eventos adversos de ínicio imediato), ou de 24 horas até 30 dias (eventos adversos de início precoce), ou então após 30 dias (eventos adversos de início tardio).

Tabela 1. Eventos adversos relacionados ao uso de ácido hialurônico.

EA DE INÍCIO IMEDIATO	EA DE INÍCIO PRECOCE	EA DE INÍCIO TARDIO
Alterações de cor (eritema, equimose, hematoma, cianose, branqueamento); nódulo; prurido; dor grave; edema grave; alterações visuais; irregularidades; alterações neurológicas.	Alterações de cor (eritema, equimose, hematoma, cianose, efeito Tyndall); nódulo; cicatriz; dor grave; edema grave; linfadenopatia e febre; irregularidades; úlcera com pústulas; telangiectasia; alterações neurológicas.	Alterações de cor (eritema); hipercromia; nódulo; etip; cicatriz; edema grave; telangiectasia; neovascularização.

Fonte: Almeida et al. (2017).

Delorenzi (2017) salientou em seus estudos de revisão de literatura que os efeitos adversos após uso da HYA são raros, transitórios, frequentemente relatados no sítio de aplicação, alguns casos de hipersensibilidade, prurido no momento da aplicação, eritema e calor. No tratamento de biofilmes a HYA favorece a degradação da matriz de substrato, facilitando a migração de macrófagos e a penetração dos antibióticos. O volume a ser injetado depende do local a ser corrigido, evitando-se altas doses em uma única aplicação, podendo ocorrer a hidrólise do ácido hialurônico nativo, com resultado inestético e atrófico. É importante ressaltar que pacientes em uso de salicilatos, corticóides,

estrogênios, hormônio adrenocorticotrópico e anti-histamínicos podem necessitar de doses maiores da hialuronidase, já que essas medicações tornam os tecidos mais resistentes à ação da enzima. Imprescindível o profissional ter conhecimento em relação a este produto e seus possíveis efeitos.

Monteiro (2017) relatou que para evitar danos permanentes as possíveis complicações deveriam ser abordadas de forma precoce. A aplicação de HYA geralmente é a mais recomendada e eficaz, obtendo resultados rápidos, satisfatórios e superiores aos obtidos somente com uso de uma única técnica ou único tipo de fármaco, observou-se que a associação da HYA com fármaco adequado e técnicas como câmera hiperbárica e ozonoterapia a recuperação vascular e tecidual era mais rápida. A escolha da HYA sempre é assertiva, já que a enzima é despolimerizadora reversível do ácido hialurônico existente ao redor das células do tecido conjuntivo, e tem a capacidade de hidrolisar o ácido hialurônico, um polímero viscoso, geralmente localizado no interstício celular e mantém as células aderidas umas às outras. Por ação da HYA, esse polímero é transformado em pequenos fragmentos, reduzindo a viscosidade do tecido que foi preenchido, tornando-o mais permeável à difusão de líquidos e fluxo sanguíneo.

Moraes et al. (2017) reportaram que assim como a maioria dos produtos cosméticos, o AH não deve ser utilizado em indivíduos com hipersensibilidade conhecida, em mulheres grávidas ou no período de amamentação, bem como não deve ser injetado em uma área onde um implante permanente tenha sido colocado, ou aplicado próximo a áreas em que haja doença ativa de pele, inflamações ou feridas. Outras contraindicações para o preenchimento são: doenças sistêmicas autoimunes e imunodepressão, distúrbios de coagulação ou uso de anticoagulantes e pacientes com distúrbios de comportamento. As complicações decorrentes do uso do AH são infrequentes, entretanto, alguns pacientes podem apresentar reações alérgicas às substâncias químicas e elementos proteicos presente em sua composição. Outras intercorrências que ocorrem com a aplicação do AH são inflamação, hematomas, infecção, nódulos, cicatrizes hipertróficas e necrose tecidual. Caso ocorra algumas destas complicações, apesar de todos os cuidados, a maioria delas pode ser tratada com injeção local de HYA, oferecendo ao paciente um tratamento seguro e eficaz.

Rocha et al. (2018) apresentaram dois casos clínicos com suspeita de oclusão arterial após o preenchimento com ácido hialurônico para harmonização facial. Em ambos casos foram realizadas degradação com HYA Biometil ® e uso oral de prednisona e ciprofloxacino, além de outros medicamentos orais que variaram entre as pacientes. Ao comparar os dois casos, os autores verificaram que o tempo para degradação do AH mostrou impacto significativo no prognóstico e restabelecimento do fluxo sanguíneo local. No primeiro caso, a paciente evoluiu com melhora progressiva e resolução completa do quadro após três semanas e no segundo caso evidenciaram melhora da coloração após dois dias da degradação e resolução completa após quatro dias. Além disso, também relataram que a HYA degradou apenas o AH injetável, não interferindo no do próprio organismo, e mesmo usado em grande quantidade não alterou a fisionomia da paciente. Concluíram que, a injeção subcutânea dessa substância é capaz de se difundir através das paredes dos vasos, sendo eficaz na dissolução do AH em pacientes que apresentaram oclusão vascular.

Garbin et al. (2019) afirmaram que a aplicação de HYA geralmente obtém resultado rápido, satisfatório e superior ao obtido somente com uso de uma única técnica ou único tipo de fármaco. Assim, observaram que a associação da HYA com um adequado fármaco e outras técnicas como a câmera hiperbárica e a ozonoterapia, possibilitam que a recuperação vascular e tecidual seja mais rápida. Porém, seu uso deve ser precedido por teste de sensibilidade, uma vez que a mesma pode desencadear um processo alérgico. A aplicação de HYA é indicada em altas doses com intervalos de 1 hora de uma aplicação para outra. Desta forma, para cada área isquêmica de 3x3 cm, são injetados 500 UI de HYA, seguida de massagem, compressa quente e monitoramento. A cada aplicação os sinais e sintomas são examinados, e a isquemia é considerada sob controle assim que estes desapareçam. Se os tecidos se mostrarem edematosos, a massagem suave na região deverá ser realizada com objetivo de diminuir o edema.

Lee et al. (2019) realizaram um estudo experimental sobre a eficácia comparativa de diferentes doses e intervalo de tempo na administração da HYA para tratar a necrose de pele induzida por injeção de ácido hialurônico. Verificaram que os experimentos com a injeção de 250 UI de HYA duas vezes com intervalo de 15 minutos, e a injeção de 125 UI de HYA quatro vezes em intervalos de 15 minutos, foram significativamente eficazes para reverter a

oclusão com taxas de sobrevivência tecidual de 81,49 % e 88,26 %, respectivamente. Desta forma, concluíram que este novo protocolo de administração para corrigir as intercorrências vasculares mostrou um melhor prognóstico quando foram utilizadas doses repetidas em um menor período de tempo.

Aquino Silva Neto et al. (2020) relataram sobre a eficácia da HYA para a reversão de preenchedores com AH num ensaio clínico randomizado e controlado. Para tratar a sobrecorreção com AH, aplicações num plano superficial ou reações inflamatórias, a HYA deve ser administrada na pele e tecido subcutâneo por infiltração direta na massa visível ou palpável do preenchedor. A massagem é recomendada para misturar mecanicamente a enzima com o AH e promover degradação do preenchimento. Em caso de obstrução vascular por AH, no local ou remota, teoricamente, a enzima deve ser administrada diretamente no vaso ocluído (a probabilidade de injetar a mesma artéria novamente é muito baixa) e a administração deve ser precisa e limitada à área afetada. A HYA quando utilizada em uso excessivo para realizar um preenchimento cutâneo e/ou quando a aplicação é realizada de forma incorreta na pele, resulta em evento adverso. Sendo que, o maior benefício da aplicação da HYA ocorre quando esta é realizada nas primeiras 24 horas após evento adverso.

Segundo Furtado et al. (2020), a primeira escolha de tratamento das complicações vasculares por ácido hialurônico onde ocorre a isquemia deveria ser a injeção de HYA. Porém, quando a isquemia não é diagnosticada precocemente pelo profissional, esta evolui para casos mais graves, como, por ex., a necrose tecidual. A partir desta evolução importante, o uso de hialuronidade deve ser associado a outras terapias, que incluem a prescrição de Cefalexina 500 mg 6/6h por 7 dias, Citrato de Sildenafila 50 mg 12/12h por 7 dias, Pentoxifilina 400 mg 8/8h por 7 dias e debridamento químico com Dermacerium e sessões de oxigenoterapia hiperbárica. A oxigenoterapia hiperbárica sistêmica é utilizada para diminuir os danos aos tecidos moles afetados, sendo indicado 2,8 de atmosfera absoluta durante 135 minutos na primeira sessão e 2,0 atmosfera absoluta durante 110 minutos por sessão até recuperação, tanto para estágio inicial como nos avançados. Esses autores ainda relataram um caso clínico de uma paciente de 34 anos, que apresentou complicações após rinomodelação com preenchimento estético usando ácido

hialurônico. Após 24h, a paciente relatou edema, coloração arroxeada e palidez na ponta do nariz e subsequentemente foi submetida à injeção de 1000 UI de HYA. Posteriormente, observaram erupções ulceradas bucais e lesões de crostas acinzentadas no lábio superior e lesões acastanhada em região de columela, com áreas de necrose. A paciente evoluiu com melhora progressiva após 13 sessões de oxigenoterapia hiperbárica e terapia medicamentosa conforme protocolo de consenso. A cicatrização completa ocorreu após 1 mês e deixou cicatriz superficial irregular. Concluíram que, as áreas afetadas pós rinomodelação foram ponta do nariz, columela e lábio superior, as quais evoluíram para necrose, e após tratamento adequado permaneceu pequena cicatriz em relação às lesões inicias.

Daher et al. (2020) explicaram que nos casos de necrose, considerada EA tardio, regiões como sulco nasogeniano, asa nasal, glabela e lábios são áreas de risco, quando aplicado AH de forma incorreta, podendo levar a obstrução do sistema vascular local, interrompendo a irrigação sanguínea. Nestes casos, os sinais e sintomas serão percebidos de imediato e se confundirão com EA precoce pois a pele terá coloração alterada, pálida com o passar do tempo, dor e sensação de latência são contínuas, posteriormente a pele começa a ficar vermelha, sequencialmente cinza-azulada, consecutivamente ulceração tecidual. Salientaram ainda que, os granulomas e biofilme são considerados intercorrências tardias, cujo aparecimento se dá em torno de 6 a 24 meses após a aplicação do AH. No caso do biofilme sua presença é proveniente de microrganismos infecciosos, podendo ter seu estado de latência ativado por trauma local e injeções e nesses casos o tratamento adequado é através de fármacos como antibióticos e corticoides (Figura 3).

Figura 3. Diagnóstico e Tratamento de possíveis intercorrências imediatas e tardias com uso de AH.

EA DE INÍCIO IMEDIATO (ATÉ 24 HORAS)

ALTERAÇÕES VASCULARES	REAÇÕES ALÉRGICAS
***Para reverter a perda visual:** hialuronidase 300 UI em injeção retrolobular/peribulbar urgente (máx. 90 minutos) até a recuperação visual. ***Outras complicações vasculares (exceto por perda visual):** *Hialuronidase: 300UI: espalhar sobre a área de preocupação a cada 60 minutos até a melhora clínica. Massagear. Compressa quente e massagem. *AAS 300mg 2 comprimidos. *Considerar o uso de sildenafila (50mg a cada 8hrs), carboxiterapia, microcorrente ou câmara hiperbárica como opções de tratamento.	*Reação grave: Injeção IM de adrenalina na perna: diluir 1/1000 e utilizar 0,3ml. Aplicar novamente após 5 minutos. Ao mesmo tempo aplicar difenidramina 50mg, ranitidina 150mg, hidrocortisona 300mge solução salina normal (2l). Transporte imediato para um serviço de emergência.
HEMATOMA	EQUIMOSE
Aplicar compressa local.	Não foi fornecida nenhuma recomendação.
PARESTESIA	SOBRECORREÇÃO
Corticoesteróides orais para trauma com agulhas. Compressão do AH=hialuronidase.	Massagem local. Aguardar 15 dias e reavaliar se a hialuronidase é necessária.

EA DE INÍCIO PRECOCE (24 HORAS A 30 DIAS)

ALTERAÇÕES VASCULARES ***Isquemia ou necrose:** HYA 300UI 8/8hrs por 48hrs+massagem. AAS 300mg 2 comprimidos por 1 semana. Sildenafila 50mg 8/8hrs, carboxiterapia, microcorrente ou câmara hiperbárica. Em caso de necrose=debridamento químico e cirúrgico. ***Telangiectasia:** Luz pulsada/laser Nd:Yag.	ALTERAÇÕES DE COR **Eritema persistente:** Luz pulsada/laser Nd:Yag/LED ***Equimose:** Luz pulsada/laser Nd:Yag ***Efeito Tyndall:** Hialuronidase ***Hiperpigmentação pós-inflamatória:** Clareadores físicos e químicos. Uso de corticoesteróides.
ALTERAÇÕES SISTÊMICAS ***Infecção e inflamação:** As alterações sistêmicas foram consideradas gatilhos que podem influenciar os eventos adversos relacionados ao AH; eles serão tratados de acordo com a sua etiologia.	ALTERAÇÕES DE SENSIBILIDADE ***Parestesia**: Corticoesteróides orais p/trauma de agulha. Compressão do AH=hialuronidase. Considerar eletroestimulação.
CICATRIZ ***Cicatriz hipertrófica:** Corticoesteróides orais. ***Cicatriz atrófica:** Bioestimuladores.	IRREGULARIDADES ***Sobrecorreção:** HYA 4 a 20 UI por cada 0,1ml de AH a ser removido. ***Infiltração (celulite):** Cefalosporina entre 7 a 10 dias. ***Formação de nódulos:** Massagem vigorosa c/ compressa quente ou hialuronidase.

EA DE INÍCIO TARDIO (APÓS 30 DIAS)

ALTERAÇÕES VASCULARES	ALTERAÇÕES DE COR
TELANGIECTASIA: Luz pulsada/laser Nd:Yag	***ERITEMA PERSISTENTE:** Luz pulsada/laser ND:Yag/LED ***HIPERPIGMENTAÇÃO PÓS INFLAMATÓRIA:** Clareadores físicos e químicos, peeling, laser Nd:Yag, luz pulsada. Uso de corticoesteróides.
CICATRIZ	IRREGULARIDADES
***QUELOIDE:** Não discutido ***CICATRIZ ATRÓFICA*:** Bioestimuladores	***FORMAÇÃO DE NÓDULOS:** Massagem firme ou caso não se resolva, hialuronidase. ***EDEMA TARDIO:** Avaliar o gatilho causador e tratar. AINES e anti-histamínico oral. Considerar corticoesteróide oral e hialuronidase**.** ***ETIP:** Avaliar o gatilho causador e tratar. AINES e anti-histamínico oral. Considerar corticoesteróide oral, hialuronidase e antibioticoterapia.

Fonte: Almeida et al. (2017).

4 DISCUSSÃO

Os efeitos adversos causados pelo AH podem ocasionar de desconfortos à grandes riscos de danos irreparáveis para o paciente que não busque soluções reparatórias imediatas. Estudos comprovam que quanto mais precoce a hialuronidase for utilizada, a obtenção de resultados é mais acelerada e satisfatória (DELORENZI, 2017; CROCCO et al., 2012)

Para evitar efeitos indesejáveis, inúmeros aspectos devem ser levados em consideração antes da aplicação do AH como: uma anamnese detalhada fazendo perguntas-chave afim de identificar qualquer fator limitante para o processo de aplicação; teste de compatibilidade biológica podendo detectar margens de segurança para o paciente, sabendo que varia de indivíduo para indivíduo; equilíbrio do CD no ato da aplicação, buscando diminuir riscos de alergias ou reações inflamatórias (AQUINO et al., 2020).

O uso da hialuronidase no combate às complicações pelo uso do AH vem crescendo bastante nos últimos anos, justamente pelo aumento no número de erros que acompanharam o crescimento vertiginoso de procedimentos feitos à base de AH (KIM et al., 2011, 2015).

Tais erros são raros, menos de 1% dos pacientes, perante o número de procedimentos realizados e geralmente são ocasionados por erro na técnica, fatores alérgicos ou na confecção do produto, sendo o principal uso da enzima a degradação do AH (ALMEIDA; SALIBA, 2015). Crocco et al. (2012) salientaram que as possíveis complicações e danos decorrentes do uso de ácido hialurônico injetável que acometem pacientes e profissionais podem estar ligados a qualificação, a falta de habilidade, conhecimento e senso crítico dos profissionais da estética.

Desta forma, as complicações decorrentes do uso do AH são infrequentes, entretanto, alguns pacientes podem apresentar reações alérgicas às substâncias químicas e elementos proteicos presente em sua composição. Outras intercorrências que ocorrem com a aplicação do AH são inflamação, hematomas, infecção, nódulos, cicatrizes hipertróficas e necrose tecidual. Caso ocorra algumas destas complicações, apesar de todos os cuidados, a maioria delas pode ser tratada com injeção local de HYA, oferecendo ao paciente um tratamento seguro e eficaz (ALMEIDA et al., 2017; MORAES et al., 2017).

Ao pesquisar na literatura, nos deparamos com várias situações onde seu uso é requisitado, como no tratamento de granulomas, nódulos e necrose (KIM

et al., 2011). Balassiano e Bravo (2014) citaram o uso com sucesso da hialuronidase em tratamento de casos de injeção intra-arterial de preenchedores nas primeiras 24 horas após evento isquêmico, em que os sintomas são dor, alteração de cor e necrose tecidual.

Delorenzi (2017) ressaltou em seus estudos de revisão de literatura que os efeitos adversos após uso da HYA são raros, transitórios, frequentemente relatados no sítio de aplicação, alguns casos de hipersensibilidade, prurido no momento da aplicação, eritema e calor.

O volume a ser injetado depende do local a ser corrigido, evitando-se altas doses em uma única aplicação, podendo ocorrer a hidrólise do ácido hialurônico nativo, com resultado inestético e atrófico. Importante salientar que pacientes em uso de salicilatos, corticoides, estrogênios, hormônio adrenocorticotrópico e anti-histamínicos podem necessitar de doses maiores da hialuronidase, já que essas medicações tornam os tecidos mais resistentes à ação da enzima. Imprescindível o profissional ter conhecimento em relação a este produto e seus possíveis efeitos (DELORENZI, 2017; FURTADO et al., 2020).

Assim, com relação a dose do uso da hialuronidase no tratamento de efeitos adversos do AH injetável, Balassiano e Bravo (2014) utilizaram 0,1ml da solução de 400 UTR/ml de Hyalozima ® por cm² de área a ser corrigida. As doses totais aplicadas variaram de 0,05 a 0,4 ml (20-160UTR). Lee et al. (2019) verificaram que os experimentos com a injeção de 250 UI de HYA duas vezes com intervalo de 15 minutos, e a injeção de 125 UI de HYA quatro vezes em intervalos de 15 minutos, foram significativamente eficazes para reverter a oclusão.

Desta forma, é extremamente importante que o profissional esteta tenha consciência da necessidade do conhecimento da técnica exercida, do protocolo de tratamento, e principalmente da anatomia facial, evitando complicações, reconhecendo os EAs e solucionando as possíveis intercorrências (AQUINO et al., 2020).

.

5 CONCLUSÃO

Com base nos artigos estudados o AH é considerado a opção de tratamento estético mais segura e com baixa incidência de EAs. Os fluxogramas apresentaram os possíveis diagnósticos e tratamentos em relação as reações imediatas e tardias. Enquanto a maioria das reações adversas são leves e transitórias, eventos mais graves podem ocorrer, deixando os pacientes com alterações funcionais e estéticas duradouras ou permanentes.

A aplicação de hialuronidase é a mais recomendada e eficaz no caso de intercorrências, com resultados rápidos, satisfatórios e superiores aos obtidos somente com uso de uma única técnica ou único tipo de fármaco.

É extremamente importante que o profissional da estética tenha consciência da anamnese detalhada do paciente, da necessidade do conhecimento da técnica exercida, do protocolo de tratamento, e principalmente da anatomia facial, evitando complicações, reconhecendo os EAs e solucionando as possíveis intercorrências.

REFERÊNCIAS

ADDOR, F.; NOGUEIRA, S. Injectable polyethylene glycol gel as dermal filler: 01 year clinical and ultrasound follow-up. **J Clin Exper Dermatol Res**; v.7, n.2, p.1-7, 2016.

ALMEIDA, A.R.T.; SALIBA, A.F.N. Hyaluronidase in cosmiatry: what should we know? **Surg Cosmet Dermatol**; v.7, n. 3, p.197-204, 2015.

ALMEIDA, A.D. et al. Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico: recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina. **Surg Cosmet Dermatol;** v.9, n.3, p. 204-213, 2017.

AQUINO SILVA NETO, J.M. et al. Hialuronidase: uma necessidade de todo cirurgião dentista que aplica ácido hialurônico injetável. **Elect J Collection Health**; v.39, p.1-9, 2020.

ASHTON, M.W. et al. The role of anastomotic vessels in controlling tissue viability and defining tissue necrosis with special reference to complications following injection of hyaluronic acid fillers. **Plastic Reconst Surg**; v.141, n. 6, p.818-830, 2018.

BALASSIANO, L.; BRAVO, B. Hialuronidase: A necessity for any dertamologist applying injectable hyaluronic acid. **Surg Cosmet Dermatol**; v.6, n. 4, p. 338-343, 2014.

BUKHARI, S. et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. **Int J Biological Macromol**; v.120, p.1682-1695, 2018.

CROCCO, E.I.; ALVES, R.O.; ALESI, C. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. **Surg Cosmet Dermatol**; v.4, n.3, p. 259-263, 2012.

CYMBALISTA, N.C.; GARCIA, R.; BECHARA, S.J. Classificação etiopatogênica de olheiras e preenchimento com ácido hialurônico: descrição de uma nova técnica utilizando cânula. **Surg & Cosm Dermatol,** v. 4, n. 4, p. 315-321, Oct.-Dic., 2012.

DAHER, J.C. et al. Complicações vasculares dos preenchimentos faciais com ácido hialurônico: confecção de protocolo de prevenção e tratamento. **Rev Bras Cir Plástica**; v.35, n.1, p.2-7, 2020.

DELORENZI, C. New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events. **Aest Surg J**, v. 37, n.7, p. 814-825, 2017.

FURTADO, G.R.C et al. Necrose em ponta nasal e lábio superior após rinomodelação com ácido hialurônico – relato de caso. **Aesthet Orofac Scien;** v. 1, n. 1, p. 62-67, 2020.

GARBIN, A.J.I. et al. Harmonização orofacial e suas implicações na odontologia. **J Surg Clinical Res**; v.27, n. 2, p.116-122, 2019.

KIM, D.W. et al. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. **J Plastic, Reconst Aesth Surg**; v. 64, n. 12, p. 1590-1595, 2011.

KIM, M.S. et al. Allergic reaction to hyaluronidase use after hyaluronic acid filler injection. **J Cosmet Laser Ther**; v.17, n.5, p. 283-285, 2015.

LEE, W. et al. Comparative Effectiveness of Different Interventions of Perivascular Hyaluronidase. **Plast Reconst Surg**; v.145, n. 4, p.957-964, 2019.

MONTEIRO, E.O. Complicações imediatas com preenchimento cutâneo. **Rev Bras Med**; v.14, n. 71, p.1-10, 2017.

MONTEIRO, E.O. Ácido Hialurônico. In: SANDOVAL, M.H.L.; AYRES, E.L. **Preenchedores** 2ª Ed. Editora Guanabara Koogan, 2018. p. 97-102.

MONTEIRO, E.O.; PARADA, M.B. Preenchimentos faciais. **Rev Bras Medicina, Especial Dermatol** ; v.67, n. 6, p. 6-14, 2010.

MORAES, B.R. et al. Ácido hialurônico dentro da área de estética e cosmética. **Rev Saúde em Foco**. 2017; Edição nº 9.

MUNDADA, P. et al. Injectable facial fillers: imaging features, complications, and diagnostic pitfalls at MRI and PET CT. **Insights into Imaging**; v.8. n.6, p. 557-572, 2017.

NETTER, F.H. **Atlas de anatomia humana**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.

PARADA, M.B. et al. Manejo de complicações de preenchedores dérmicos. **Surg Cosmet Dermatol**; v.8, n. 4, p.342-351, 2016.

RADLANSK, R.J.; WESKER, K.A. **A face: atlas ilustrado de anatomia.** 2. ed. São Paulo: Quintessence; 2016.

ROCHA; RC.C. et al. A importância do uso precoce de hialuronidase no tratamento de oclusão arterial por preenchimento de ácido hialurônico. **Surg Cosm Dermatol**; v.10, n. 1, p. 77-79, 2018.

RUIVO, A.P. **Envelhecimento cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação.** Dissertação apresentada a Medicina Dentária. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2014. p.45.

SÁNCHEZ-CARPINTERO, I.; CANDELAS, D.; RUIZ-RODRIGUES, R. Materiales de relleno: tipos, indicaciones Y complicaciones. **Actas Dermosifiliogr**; v. 10, n. 15, p. 381-393, 2010.

SATTLER, G.; GOUT, U. **Guia ilustrado para preenchimentos injetáveis: bases, indicações, tratamentos.** São Paulo: Quintessence. 2017.

SERRA, A. **Histórico dos Preenchedores no Rejuvenescimento**. In: SANDOVAL, M.H.L.; AYRES, E.L. Preenchedores 2ª Ed. Editora Guanabara koogan, 2018. p.84.

SILVA, O.M.; BRITO, J.Q.A. O avanço da estética no processo de envelhecimento: uma revisão de literatura. **Rev Multidisciplinar Psicol**; v.11, n.35, p.424-440, 2017.

TAMURA, B.M. Topografia facial das áreas de injeção de preenchedores e seus riscos. **Surg Cosm Dermatol**, v. 5, n. 3, p. 234-238, 2013.

TESTON, A.P.; NARDINO, D.; PIVATO, L. Envelhecimento cutâneo: teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento**. Rev Uningá Review**; v.1, n.1, p.1-14, 2017.