Faculdade Sete Lagoas

MAURO RAMIRES BANZATO

EFEITOS DA HIALURONIDASE PARA REVERTER INTERCORRÊNCIS NA APLICAÇÃO DO ÁCIDO HIALURÔNICO

SÃO PAULO

2022

Faculdade Sete Lagoas

EFEITOS DA HIALURONIDASE PARA REVERTER INTERCORRÊNCIS NA APLICAÇÃO DO ÁCIDO HIALURÔNICO

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – Fascete, como requisito Parcial para conclusão do curso de Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Estética Orofacial

Orientador: Alexandre Morita Cutolo

São Paulo

2022

Banzato, **Mauro Ramires Banzato**
Efeitos da hialuronidase para reverter intercorrências na aplicação do ácido hilurônico / Mauro Ramires Banzato – de 2022 20f

Orientador:Alexandre Morita Cutolo
Monografia (graduação) – Faculdade Sete Lagoas – Fascete, 2022

1.Hialuronidase 2.Ácido Hialurônico 3.Harmonização Orofacial
I. Título
II.Cutolo, Alexandre Morita

Faculdade Sete Lagoas

Monografia intitulada " EFEITOS DA HIALURONIDASE PARA REVERTER INTERCORRÊNCIS NA APLICAÇÃO DO ÁCIDO HIALURÔNICO" de autoria do aluno Mauro Ramires Banzato, aprovado pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

_____

Alexandre Morita Cutolo - Faculdade Sete Lagoas

Rogério Albuquerque Marques – Faculdade Sete Lagoas

São Paulo

2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e por ter me proporcionado chagar até aqui. A minha família por toda a dedicação e paciência contribuindo diretamente para que eu pudesse ter um caminho mais fácil e prazeroso durante esses anos.
Agradeço aos professores que sempre estiveram dispostos a ajudar e contribuir para um melhor aprendizado. Agradeço também a minha instituição por ter me dado todas as ferramentas que permitiram chegar hoje ao final desse ciclo de maneira satisfatória.

RESUMO

A aplicação com ácido hialurônico injetável no preenchimento de rugas e volumização facial é um procedimento comumente realizado que progrediu bastante na última década. A qualidade de vida do paciente pode aumentar se o resultado da aplicação do preenchimento for altamente satisfatório, mas pode diminuir se o resultado for insatisfatório ou ocorrem complicações.
O manejo de suas complicações, embora raras, deve ser do conhecimento do profissional. O fator mais importante é o tempo de início, que pode fornecer um tratamento de sucesso e satisfação. O objetivo desse trabalho de revisão é despolimerizar o ácido hialurônico, reduzindo a viscosidade do ácido, prevenindo sequelas no local da aplicação, minimizando reações adversas ocasionadas por excesso de preenchimento cutâneo e ou quando o ácido é aplicado em local errado.

Palavras- chave: Hialuronidase, Ácido Hialurônico, Harmonização orofacial.

Abstract

Injectable hyaluronic acid application in wrinkle filling and facial volumization is a commonly performed procedure that has progressed a lot in the last decade. The patient's quality of life can increase if the result of the filling application is highly satisfactory, but it can decrease if the result is unsatisfactory or complications occur. The management of its complications, although rare, must be known by the professional. The most important factor is the start time, which can provide successful and satisfying treatment. The objective of this review work is to depolymerize hyaluronic acid, reducing the viscosity of the acid, preventing sequelae at the application site, minimizing adverse reactions caused by excess skin filling or when the acid is applied in the wrong place.

Keywords: yaluronidase. Hyaluronic Acid. Orofacial Harmonization.

Lista de abreviaturas e siglas

AH- Ácido Hialurônico

FDA- Food and Drug Administration

OFF- LABEL- Por conta e risco do cirurgião

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO ----------**10**

2 OBJETIVO ----------**12**

3 REVISÃO DE LITERATURA ----------**13**

3.1 A eficácia da hialuronidase ----------13

3.2 Aspectos gerais de hialuronidase ---------- 14

3.3 O uso de hialuronidase para minimizar reações adversas ----------14

3.4 Efeitos Colaterais da Hialuronidase ----------16

3.5 Contra indicações do uso de hialuronidase ----------16

3.6 Apresentação comercial da hialuronidase ----------16

4 CONCLUSÃO ----------**17**

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ----------**18**

1. INTRODUÇÃO

Os preenchedores com ácido hialurônico (AH) para harmonização facial têm sido muito utilizado nos últimos anos por tratar rugas e melhorar contorno do rosto, proporcionando volume, sustentação, hidratação e elasticidade para a pele devido a sua praticidade de aplicação além dos efeitos visíveis imediatamente após aplicação e longa duração. O AH é um gel espesso, não particulado e incolor, sendo uma molécula altamente hidrofílica, com a capacidade de retenção de aproximadamente seis litros de água para cada um grama do polímero, o que confere características hidrodinâmicas essenciais para hidratação dos tecidos. (MAIA, SALVI, 2018)

O AH é um dissacarídeo presente na pele, no líquido sinovial e no humor vítreo. Dos 12 g de AH presente no humano, 3 g são dissolvidos e sintetizados diariamente. O AH possui uma estrutura de dissacarídeos e existe como hialuronato de sódio. É um glicosaminoglicano que tem a mesma estrutura em animais e bactérias. Com o aumento do uso de AH na harmonização facial aumentou também as reações adversas. (ROCHA, et al., 2018; ALMEIDA, SALIBA, 2015; SILVA NETO, et al., 2019)

O AH é utilizado na volumização facial, para corrigir a perda dos coxins gordurosos decorrentes do envelhecimento, sobretudo nas áreas malar e mandibular. Nessas indicações, o AH de escolha tem algumas particularidades que o diferenciam do utilizado para simples preenchimento, tais como o tamanho da partícula, mais viscoelasticidade, diferente comprimento de cadeia dos polímeros, e tipo e densidade de crosslinker, com o objetivo de obter o melhor resultado na acomodação do produto na pele, sem risco de migração do local da injeção. A aplicação deve ser feita nos planos supraperiostal ou subcutâneo profundo, podendo ser utilizadas cânulas, que reduzem o risco de sangramento. Embora todas as opções de AH para volumização no mercado apresentem boa tolerância, não há disponibilidade de preenchedor totalmente desprovido de riscos, e mesmo profissionais experientes se deparam eventualmente com reações imediatas, como eritema e sangramentos, ou observadas um pouco mais tarde, como a nodulação. A abordagem das complicações deve ser bem conhecida do especialista, pois, embora também possam ser decorrência de má técnica, acidentes na aplicação e variações anatômicas podem contribuir para seu aparecimento. (Maia, 2018)

Os preenchimentos de AH podem ser degradados pela a hialuronidase em casos de complicações. A hialuronidase é classificada dependendo se a enzima é obtida de testículos, sanguessugas ou bactérias em animais; a hialuronidase disponível no mercado é geralmente realizada a partir de componentes bacterianos. O produto geralmente é feito de testículo ovino ou bovino ou DNA humano recombinante e é usado para hipodermóclise dissolvendo o AH. (ROCHA, et al., 2018; ALMEIDA, SALIBA, 2015; SILVA NETO, et al., 2019)

De acordo com o Crocco; Alves; Alessi, (2012) as complicações podem ser de início precoce, geralmente de horas à dias após o procedimento, ou tardio;

semanas à anos após o procedimento.
Para minimizar resultados inesperados com AH, recentemente foi descrito uma terapia com hialuronidases, onde essas são enzimas que despolimerizam o AH, reduzindo a viscosidade do ácido, prevenindo sequelas no local da aplicação, minimizando reações adversas ocasionadas por excesso de preenchimento cutâneo e ou quando o ácido é aplicado em local errado. (ROCHA, et al., 2018; ALMEIDA, SALIBA, 2015; SILVA NETO, et al., 2019)

2. OBJETIVO

O objetivo desse estudo foi realizar a análise de revisão de literatura da área no sentido de obter informações a respeito da ação da hialuronidase nos procedimentos com preenchedores de ácido hialurônico na harmonização facial, sobretudo nos agravamentos subcutâneos causados pelo uso do ácido hialurônico.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A Eficácia da Hialuronidase

Wattanakrai e

ut al (2018) realizaram um estudo em cadáveres sobre a reação das paredes dos vasos sanguíneos após a aplicação de hialuronidase e observaram 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 após a realização do preenchimento. Este estudo corrobora com os resultados satisfatórios de Rocha et al (2018) citado acima. Outro estudo foi o de Chiang et al (2016) que realizaram injeção intravenosa de hialuronidase associada a uroquinase (medicamento trombolítico) em coelhos com oclusão da artéria oftálmica após aplicação de preenchimento de AH. Os autores observaram que a substância, trinta minutos após a sua administração, foi capaz de dissolver a embolia local e concluíram que a hialuronidase é essencial e deve sempre estar acessível para os profissionais que trabalham na área. (ALMEIDA, SALIBA, 2015).
O estudo de Wang et al (2017) relata que a hialuronidase é um tratamento preventivo essencial contra complicações vasculares da injeção de preenchimento com AH, mas que o perfil de degradação do AH pela hialuronidase é limitado e que não existem estudos comparativos entre injeções intra-arteriais e subcutâneas. Diante disso, os autores compararam a utilização de ambas injeções para tratar oclusão vascular desencadeada pelo preenchimento com AH em orelhas de coelho. Eles chegaram à conclusão que a injeção subcutânea de hialuronidase mostrou melhores resultados na reperfusão sanguínea e menos necrose tecidual que a injeção intra-arterial.
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) por subunidade anatômica. 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. 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 respeitado o intervalo de 15 dias entre as aplicações. Dessa forma, os autores acima concluíram que hialuronidase é

uma ferramenta extremamente eficaz, tanto nos episódios adversos agudos como na reversão dos resultados insatisfatórios e diluição de biofilme, e sua aplicação deveria ser de domínio técnico de todos aqueles que aplicam o ácido hialurônico em seus pacientes. (Balassiano e Bravo, 2014)

3.2 Aspectos Gerais da Hialuronidase

A fim de minimizar resultados inesperados com preenchedores de AH, recentemente foi descrita a terapia com hialuronidase. Essas são enzimas derivadas de testículo de boi, ovelha, que atuam na despolimerização do ácido hialurônico, rompendo as ligações beta 4 entre os resíduos N-acetil-D-glucosamina e ácido D-glucurônico. Esse processo reduz a massa molar e viscosidade do AH, modificando sua viscoelasticidade, restabelecendo o fluxo sanguíneo local e prevenindo sequelas, sendo, portanto indicado para minimizar as reações adversas ocasionadas por excesso de preenchimento cutâneo e ou quando a aplicação do ácido é realizada no local errado. (BALASSIANO; BRAVO, 2014).
As hialuronidases são extraídas de testículos bovinos e ovinos. Elas conseguem diminuir viscosidades intercelular e aumentar temporariamente a permeabilidade e a absorção dos tecidos. Pacientes que fazem uso de medicamentos com salicilatos, corticoides, estrogênios, hormônio Adrenocorticotrófico e anti-histamínico, podem necessitar de doses maiores devido ao fato dessas medicações serem mais resistentes ação da hialuronidase. (PIRRELLO; TING CHEN; THOMAS, 2007)

3.3 O uso de hialuronidase para minimizar reações adversas

Uso de hialuronidase para minimizar reações adversas associadas pelo preenchimento com ácido hialurônico A hialuronidase é uma enzima que existe naturalmente na derme e age por despolimerização do AH, diminuindo a viscosidade intercelular e aumentando temporariamente a permeabilidade e absorção dos tecidos. É amplamente encontrada na natureza e está envolvida em diversas condições fisiopatológicas como difusão de toxinas/venenos, fertilização, metástases, infecções microbianas e cicatrização de feridas. (BORDON, 2012; BALASSIANO, BRAVO, 2014; ALMEIDA, SALIBA, 2015)
A hialuronidase rompe as ligações β-1 entre os resíduos N-acetil-D-glucosamina e ácido D-glucurônico. É este rompimento que aumenta a permeabilidade na pele e no tecido conectivo e o seu uso resulta no retorno do fluxo sanguíneo e na prevenção de sequelas, baseando-se no aumento da perfusão, diminuição do processo inflamatório e profilaxia de infecções associadas, podendo a sua indicação ser associada à vasodilatadores, antimicrobianos, corticóides e agentes antiagregantes. (ROCHA, et al, 2018; NETO, et al, 2019; ALMEIDA, SALIBA, 2015; BALASSIANO, BRAVO, 2014).
O U. S. Food and Drug Administration (FDA) indica a utilização da

hialuronidase em três situações: 1. para aumentar a absorção e dispersão de outras drogas injetadas, em cirurgias oftálmicas; 2. para auxiliar na infusão de fluidos no subcutâneo, para casos de desidratação; e 3. como coadjuvante para facilitar a absorção do agente radiopaco na urografia subcutânea. Seu uso para dissolver o AH é por conta e risco do cirurgião (off-label) e ainda pouco discutido, apesar do uso crescente devido ao aumento do número de preenchimentos cutâneos com AH. (ALMEIDA, SALIBA, 2015; BALASSIANO, BRAVO, 2014)

Mesmo não aprovado pelo FDA, nos Estados Unidos há várias marcas de hialuronidase disponíveis e com concentrações diferentes.

No Brasil também existem diversas apresentações que se diferenciam basicamente pela origem do produto (bovina, ovina ou recombinante humana), e seu uso é off label, sendo indicada para tratar nódulos por excesso de preenchedor, deposição de AH em local errado, assimetrias, efeito Tyndall e até mesmo para casos de formação de granulomas e oclusão vascular. (ALMEIDA, SALIBA, 2015; NERI, et al, 2013; ROCHA, et al, 2018)

De acordo com a literatura, a administração subcutânea da hialuronidase tem ação imediata, com duração que varia entre 24 e 48 horas. E a reconstituição da barreira dérmica, alterada pela injeção intradérmica da hialuronidase, é completamente recuperada após 48 horas. (ALMEIDA, SALIBA, 2015)

Neri et al (2013) em seu estudo apresentaram o relato de uma paciente, 35 anos, submetida ao preenchimento com AH. Foi utilizada a técnica de retroinjeção na região do arco zigomático sem intercorrências imediatas (eritema ou equimose). Após 15 dias, a paciente retornou com a presença de nodulação bilateral, tindalização infra orbitária à esquerda e dor de leve intensidade no local, mas sem sinais flogísticos. A hipótese diagnóstica foi de nódulos por acúmulo do preenchedor e assim indicado o uso de Prednisona 10mg de 12 em 12 horas por três dias associado a compressas frias e mornas alternadas por 15 dias, porém sem melhoras. Então optou-se pela aplicação de hialuronidase liofilizada (Hyalozima 2.000UTR) diluída em 5ml, resultando em doses de 400UTR/ml. Aplicaram 0,3ml do lado esquerdo e 0,1ml do lado direito da face do paciente e após 15 dias houve regressão total dos nódulos, sem sinais de atrofia ou assimetria. Os autores concluíram que a enzima é eficaz no manejo de nódulos e granulomas decorrentes da aplicação do AH, tanto nos casos de preenchedores superficiais como no uso dos volumizadores. Outro estudo foi o de Rocha et al (2018), onde os autores apresentaram dois casos com suspeita de oclusão arterial após o preenchimento com ácido hialurônico para harmonização facial. Em ambos casos foram realizadas degradação com hialuronidase 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 observaram que o tempo para degradação do AH mostrou impacto significativo no prognóstico e restabelecimento do fluxo sanguíneo local. Além disso, também relataram que a hialuronidase degradou apenas o AH injetável, não interferindo no do próprio organismo, e mesmo usado em grande quantidade não alterou a fisionomia da paciente. (ALMEIDA, SALIBA, 2015). Neri et al (2013)

3.4 Efeitos Colaterais da Hialuronidase

Os efeitos colaterais do uso da hialuronidase têm baixa incidência, são transitórios e ocorrem com mais frequência no local de aplicação. As diferentes origens, formulações e concentrações que podem ser a causa dos possíveis efeitos adversos. A fim de evitar essas reações, um teste intradérmico, previamente ao uso da hialuronidase, pode ser realizado para avaliar a presença de hipersensibilidade, porém o teste não afasta a presença de alergias em pacientes não previamente expostos, nem de uma toxicidade e ainda pode funcionar como um sensibilizador (BALASSIANO, BRAVO, 2014; NETO, et al, 2019).

A literatura também enfatiza que alguns medicamentos podem tornar os tecidos parcialmente mais resistentes a ação da hialuronidase. Dentre eles, citam-se a cortisona, o estrogênio e os antihistamínicos, e que pacientes sob uso precisam de uma dose maior de hialuronidase. (ALMEIDA, SALIBA, 2015; BALASSIANO, BRAVO, 2014)

3.5 Contra Indicação do uso de hialuronidase

Mulheres grávidas contraindica-se o uso devido ao efeito tóxico ou teratogênicos para os embriões. É contraindicado o uso em pacientes alérgicos a picadas de abelha, pois é um dos componentes do seu veneno; e também em indivíduos com infecção no local a ser tratado, devido ao seu potencial risco de disseminação (ALMEIDA, SALIBA, 2015; BALASSIANO, BRAVO, 2014).

3.6 Apresentação comercial da hialuronidase

Na maioria dos países da América Latina a hialuronidase não tem aprovação regulatória disponível para o uso injetável. Mesmo em países em que o produto está disponível, ele não está aprovado especificamente para uso da condição de preenchimento com AH. (MENZEL, 1998)

A hialuronidase utilizada da América Latina é mais frequentemente obtida a partir de farmácias de manipulação e não está aprovada pelas agências regulatórias. No Brasil a mais utilizada é a hialuronidase 2.000 U da Biometil com origem testicular bovina purificada. (ALMEIDA, 2017)

Existem mais de 20 produtos no mercado; alguns são amorfos enquanto outros são líquidos. O produto Vitrase nos Estados Unidos é fabricado a partir de testículos ouvinos e tem 200 USP. O Hylenex é um produto de DNA recombinante humano, produzido com manipulação genética de células ovarianas de hamster chinês, com 150 USP. O Hylenex está disponível em 150 USP e 200 USP nos Estados Unidos, e de 3 a 4 frascos são usados para tratar complicações como necrose da pele. No entanto, em alguns países como Coréia ou China, estão disponíveis produtos com 1500 UI; sendo assim, um frasco pode ser suficiente para o mesmo tratamento. (Uma Unidade Internacional = 1 USP). (MENZEL, 1998)

4. CONCLUSÂO

A utilização desse preenchedor com AH pode desencadear reações adversas, precoces ou tardias e o profissional deve estar ciente destes riscos para que atitudes sejam tomadas para reverter o quadro. O reconhecimento precoce das complicações e uma rápida intervenção é fundamental para evitar sequelas a longo prazo. Diante disso, a indicação da hialuronidase firmou-se na prática como medicamento eficaz indicado no manejo de reações adversas decorrentes da aplicação do AH.

Conclui-se que hialuronidase é uma ferramenta extremamente eficaz, tanto nos episódios adversos agudos como na reversão dos resultados insatisfatórios, e sua aplicação deveria ser de domínio técnico de todos aqueles que aplicam o ácido hialurônico em seus pacientes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULJABBAR, M; BASENDWH, A. Complications of hyaluronic acid fillers and their monagements. Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery, Arábia Saudita, v. 20, p 100-106, Fev. 2016.

AGOSTINI, M; JANIL, S. O uso do ácido hialurônico para o rejuvenescimento da pele. Revista conexão eletrônica, Três Lagos, v. 15, n. 1, p. 617- 623, Jul. 2018.

ALMEIDA, A; SALIBA, A. HIaluronidase na cosmiatria: o que devemos saber? Surgical and Cosmetic Dermatology, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 197-204, Mai. 2015.

BALASSIANO, L; BRAVO, B. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. Surgical and Cosmetic Dermatology, Rio de Janeiro, v. 6, n 4, p 338- 343, Dez. 2014.

BORDON, K. Caracterização funcional e estrutural da hialuronidase isolada da peçonha de serpente Crotalus durissus terrificus. Tese de Doutorado. Faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto. São Paulo, 2012.

CASTRO, M; ALCÂNTARA, A. Adverse effects on the use of hyaluronic acid injectable in facial fillings. Brazilian Journal of health review, Curitiba, v. 2, n. 2, p. 2995-3005, Abr. 2020.

CHIANG, S; ZHOU, S; LIU, K. Intravenous hyaluronidase with urokinase as treatment for arterial hyaluronic acid embolism. Plas Reconstr Surg, Shanghai, v. 137, n. 1, p. 114-121, Ago. 2015.

COSTA, A; COLETTA, L; TALARICO, A; FIDELIS, M; WEIMANN, E. Características reológicas de preenchedores dérmicos à base de ácido hialurônico antes a após passagem através de agulhas. Surgical and Cosmetic Dermatology, São Paulo, v. 5, n. 1, p. 88-91, Mar. 2013.

CROCCO, E; ALVES, R; ALESSI, C. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. Surgical and Cosmetic Dermatology, São Paulo, v.4, n.3, p. 259-263, Ago. 2012.

CUNHA, M; CUNHA, A; SOUZA, L; FILHO, C. Técnica de aplicação superficial com ácido hialurônico de matriz coesiva polidensificada para o tratamento de linhas e rugas. Surgical and Cosmetic Dermatology, Rio de Janeiro, v. 11, n.3, p 205-210, Set. 2019.

DASTRE, A.Benefícios e propriedades do ácido hialurônico no rejuvenescimento facial. Monografia em Curso de especialização em estética orofacial. Faculdade de sete lagoas, Santo André, 2018.

FERREIRA, N; CAPOBIANCO, M; Uso do ácido hialurônico na prevenção do envelhecimento facial. União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO, São José do Rio Preto, 2016.

FIGUEIREDO, E; MACEDO, A; FIGUEIREDO, P; FIGUEIREDO, R. Use of hyaluronic acid in Ophthalmology. Arquivos Brasileiros de Oftamologia, São Paulo, p 92-95, Set. 2010.

GATTA, A; ROSA, M; FREZZA, M; CATALANO, C; MELONI, M; SCHIRALDI, C. Biophysical and biological characterization of a new line of hyaluronan-based dermal fillers: A scientific rationale to specific clinical indications. Mater Sci Eng C Mater Biol Itália, v. 1, n. 68, p. 565-572, Nov. 2016.

GREENE, J; SIDLE, D. The hyaluronic acid fillers, Current Understanding of the Tissue Device Interface. Facial Plastic Surgery Clinics of North America, Chicago, v.23, n. 4, p. 423-432, Nov. 2015.

GUTMANN, I; DUTRA, R. Reações adversas associadas ao uso de preenchedores faciais com ácido hialurônico. Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde, Curitiba, n. 10, p. 7-17, Ago. 2018.

GUTOWSKI, K. Hyaluronic acid fillers: Science and clinical uses. Clinics in plastic surgery, Chicago, v. 43, n. 3, p. 489-496, Jul. 2016.

HEYDENRYCH, I; KAPOOR, K; BOULLE, K; GOODMAN, G; SWIFT, A; KUMAR, N; RAHMAN, E. A 10-point plan for avoiding hyaluronic acid dermal filler-related complications during facial aesthetic procedures and algorithms for management. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, África do Sul, V. 11, p. 603-611, Nov. 2018.

HOMSY, A; RUEGG, E; JANDUS, P; PITTET-CUÉNOD, B; MODARRESSI, A. Immunological reaction after facial hyaluronic acid injection. Case Reports Plast Surg Hand Surg, Universidade de Geneva, v. 4, n. 1, p. 68-72, Jul. 2017.

LEHNINGER, A; NIELSON, D. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 7° edição. Editora Sarvier, São Paulo, 2018. LYNCH, T; MRCOphth; CertLRS; MBCAM; DipCS. Late-Onset Inflammatory Responde to Hyalutonic Acid Dermal Fillers. Plastic and reconstructive surgery global open, Reino Unido, V. 5, n. 12, Dez. 2017.

MAIA, I; SALVI, J. The use of hyaluronic acid in facial harmonization: A brief review. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, Rondônia, v. 23, n. 2, p. 135- 139, Ago. 2018.

MONTEIRO, E; PARADA, M. Preenchimentos faciais parte um, Revista brasileira de medicina, v. 67, n. 4, Jul. 2010.

MORAES, B; BONAMI, J; ROMUALDO, L; COMUME, A; SANCHES, R. Ácido hialurônico dentro da área de estética e cosmética. Revista Saúde em Foco, São Paulo, edição n. 9, p 552- 562, 2017.

NERI, S; ADDOR, F; PARADA, M; SCHALKA, S. The use of hyaluronidase in complications caused by hyaluronic acid for volumization of the face: a case report. Surgical and Cosmetic Dermatology, São Paulo, v. 5, n. 4, p. 364-366, Nov. 2013.

NETO, J; SILVA, J; PARANHOS, A; MENDONÇA, C; DUARTE, I; NETO, J. O uso do ácido hialurônico na harmonização facial: uma revisão de literatura. Revista Eletrônica Acervo Saúde, Alagoas, V. 32, p. 3-11, Nov. 2019.

ROCHA, R; CASTILHO, L; BLAAS, D; JUNIOR, R; TAVARES, A; WANCZINSKI, M. A importância do uso precoce de hialuronidase no tratamento de oclusão arterial por preenchimento de ácido hialurônico. Surgical and Cosmetic Dermatology, Rio de Janeiro, V. 10, n. 1, p. 77-79, Mar. 2018.

SIGNORINI, M; LIEW, S; SUNDARAM, H; BOULLE, K; GOODMAN, G; MONHEIT, G; WU, Y; ALMEIDA, A; SWIFT, A; BRAZ, A. Global aesthetics consensus: Avoidance and management of complications from hyaluronic acid Fillers - Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations. American Society of Plastic Surgeons, p. 916- 971, Jan. 2016.

WATTANAKRAI, P; JURAIRATTANAPORN, N; ROJHIRUNSAKOOL, S; VISESSIRI, Y; SUWANCHINDA, A; THANASARNAKSORN, W. The study of histological changes of the arterial vascular structure after hyaluronidase exposure. Journal of cosmetic dermatology, Tailândia, p. 1-5, Jun. 2018.

WANG, M; LI, M; ZHANG, Y; TIAN,W; WANG, H. Comparison of intraarterial and subcutaneous testicular hyaluronidase injection treatments and the vascular complications of hyaluronic acid filler. Dermatol Surg, China, v. 43, n. 2, p. 246-254, Fev. 2017.