

## ESTUDO DE PROTOCOLO PARA EVITAR NECROSE TECIDUAL APÓS PREENCHIMENTO COM ÁCIDO HIALURÔNICO

Eloisa Firmino Almeida de Amorim<sup>1</sup>, Larissa Fonseca Soares<sup>1</sup>, Ester Correia Sarmiento Rios<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmicas de Odontologia Faculdade Multivix Nova Venécia

<sup>2</sup> Doutora, Docente Faculdade Multivix Nova Venécia

### RESUMO

A realização de preenchimentos com ácido hialurônico tem se propagado exponencialmente nas últimas décadas, em especial, com a associação da estética ao bem-estar e à autoestima. Paralelo a esse uso, há também, um crescente risco de complicações relacionadas a esses procedimentos, sendo a necrose a mais grave delas. Sob esse olhar, o objetivo geral do estudo foi fornecer à comunidade de cirurgiões-dentistas, através da análise de artigos, uma sugestão de protocolo com as devidas precauções a serem tomadas durante esse tipo de procedimento, a fim de diminuir o risco de necrose tecidual e obter um melhor prognóstico caso ela ocorra. O presente trabalho foi realizado perante uma revisão criteriosa da literatura presente nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico. A análise dos artigos demonstrou que, quando se trata de necrose tecidual na área de harmonização orofacial, o fator decisivo para a complicação é o nível de conhecimento do profissional acerca das manifestações clínicas da necrose, técnicas e materiais empregados durante o procedimento. Portanto, um protocolo de sequência clínica com potencial para diminuir o risco de necrose tecidual posterior ao preenchimento com ácido hialurônico, com base nos descritores científico-acadêmicos pode auxiliar o profissional aplicador a evitar complicações. Entretanto, são necessários ensaios clínicos que testem de maneira multicêntrica um protocolo de segurança e prevenção de necrose tecidual posteriores a técnicas de preenchimento.

**Palavras-Chave:** necrose tecidual; ácido hialurônico; preenchedores dérmicos; complicações vasculares.

### ABSTRACT

The use of hyaluronic acid fillers has spread exponentially in recent decades, especially with the association of aesthetics with well-being and self-esteem. Parallel to this use, there is also an increasing risk of complications related to these procedures, with necrosis being the most serious of them. From this perspective, the general objective of the study was to provide the community of dental surgeons, through the analysis of articles, with a suggested protocol with the necessary precautions to be taken during this type of procedure, in order to reduce the risk of tissue necrosis. and obtain a better prognosis if it occurs. This work was carried out following a careful review of the literature present in the PubMed, Scielo and Google Scholar databases. The analysis of the articles demonstrated that, when it comes to tissue necrosis in the area of orofacial harmonization, the decisive factor for the complication is the professional's level of knowledge about the clinical manifestations of necrosis, techniques and materials used during the procedure. Therefore, a clinical sequence protocol with the potential to reduce the risk of tissue necrosis after

filling with hyaluronic acid, based on scientific and academic descriptions, can help the applying professional to avoid complications. However, clinical trials are needed that test in a multicenter manner a protocol for safety and prevention of tissue necrosis following filling techniques.

**Keywords:** tissue necrosis; hyaluronic acid; dermal fillers; vascular complications.

## 1 INTRODUÇÃO

A flacidez e o envelhecimento ocorrem pela perda de volume, afetando toda a superfície da face, e não apenas algumas linhas ou pontos, como dobras e rugas. Estima-se que 90% do tecido conjuntivo ou derme é composto de colágeno, sendo parcialmente perdido no decorrer da vida. Considera-se que a recuperação de parte desse volume em algumas áreas da face, ocorre através de métodos que têm como resultado o “efeito lifting”, ou seja, um conjunto de tratamentos e produtos que são utilizados para ativar a derme, retomando as fibras de colágeno, tendo assim, uma pele, saudável, hidratada e rejuvenescida (FELIPE; REDONDO, 2015).

O ácido hialurônico injetável (AH) é atualmente considerado padrão ouro para o tratamento de perda de definição do contorno facial, reposição de volume e tratamento para rugas (BALASSIANO; BRAVO, 2014). Arsiwala (2015) defende que o AH não possui especificidade de órgãos ou espécies. Ademais, reações hipersensíveis são menos reportadas, havendo, porém, uma maior possibilidade para reverter seu efeito caso seja preciso.

De acordo com Daher e colaboradores (2013), desde que foi aceito pela Food and Drug Administration (FDA), o AH ocupou o posto de material preenchedor mais utilizado no mundo, graças aos seus atributos, como reversibilidade e compatibilidade biológica. Segundo dados de 2017 da Sociedade Americana de Cirurgia Plástica, os procedimentos com preenchimento de tecidos moles cresceram 312% em comparação ao ano de 2000, com o AH representando cerca de 77,7% dos preenchedores injetáveis (PLASTIC SURGERY STATISTICS, 2017).

Apesar do crescente uso de preenchedores, especificamente o AH, complicações precoces e tardias, com diferentes níveis de gravidade podem ocorrer. A taxa de ocorrência de complicações é baixa, e em sua maioria são leves (equimose local, eritema e edema) e de duração limitada. Porém, eventos mais severos, como isquemia e necrose podem ocorrer. Apesar de ser considerada rara, a necrose após o preenchimento com AH é grave e extremamente importante (BRAVO et al., 2015). Crocco e autores (2012) defendem que a identificação precoce das complicações, bem como seu tratamento de maneira rápida e intensa, é imprescindível para evitar sequelas longitudinais. Entretanto, Rabelo e colaboradores (2021) ressaltam que, com a crescente utilização de preenchimentos dérmicos com AH, há uma propensão ao aumento de relatos de complicações vasculares, incluindo a necrose tecidual. Essa complicação é grave e de extrema importância, ocorrendo principalmente por falta de conhecimento sobre a anatomia vascular da face e falhas na técnica empregada pelo profissional.

A mais grave das complicações, a necrose tecidual, pode ser atribuída a duas causas: interrupção de aporte sanguíneo devido à compressão ou obstrução direta de vasos por injeção do material preenchedor no seu interior. Os primeiros sinais e sintomas de complicação vascular podem incluir dor e desconforto além do esperado, também podendo incluir palidez da área e livedo reticular (BRAVO et al., 2015).

Em suma, indubitavelmente, dominar as técnicas injetoras e compreender as potenciais complicações que podem seguir o preenchimento de AH e o manejo das mesmas, pode ajudar a evitar, identificar, e administrá-las da melhor maneira quando ocorrerem (ABDULJABBAR; BASENDWH, 2016).

Portanto, se faz necessário que o cirurgião-dentista seja capaz de reconhecer os sinais precoces da necrose tecidual, bem como diagnosticá-los e estar apto para traçar um plano de tratamento da maneira mais eficiente possível, buscando assim, a resolução do quadro.

O presente estudo possui como objetivo analisar as principais complicações e aplicações bem-sucedidas do AH a fim de propor um protocolo de práticas clínicas que torne os procedimentos de preenchimento com AH mais seguros, de modo a reduzir a incidência de complicações vasculares e proporcionar aos pacientes um melhor prognóstico em casos ocorrência de necrose tecidual.

Ressalta-se também como objetivo do presente trabalho, instruir cirurgiões-dentistas quanto à necessidade e relevância do domínio das técnicas adequadas durante a aplicação de preenchedores com AH, compreendendo a etiologia dos principais fatores responsáveis pela ocorrência da necrose tecidual após o procedimento e possuindo pleno conhecimento para tratá-la. Para além, o presente estudo propõe, através de embasamento teórico e não clínico, um protocolo de aplicação do AH potencialmente associado a diminuição de intercorrências, entre elas, a necrose tecidual.

## **2 METODOLOGIA**

O presente estudo foi realizado através de uma revisão bibliográfica do tipo descritiva, exploratória e de caráter qualitativo, pautando-se na busca de materiais científicos nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e Scielo, utilizando os descritores: ácido hialurônico, necrose tecidual, preenchedores dérmicos, hialuronidase, complicações vasculares e seus correspondentes em língua inglesa, a saber, “hyaluronic acid”, “necrosis”, “fillers”, “skin necrosis” e “necrosis following hyaluronic acid filler”.

Foram selecionados materiais literários no período de publicação de 2008 a 2023, considerando artigos disponibilizados em inglês, português e francês, tendo sido utilizados, de maneira efetiva, 38 artigos. Foram excluídos trabalhos publicados em anos anteriores a 2008 e revisões bibliográficas, assim como aqueles que não disponibilizavam o texto integral para leitura ou que não abordavam o tema.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 ÁCIDO HIALURÔNICO

Entre os anos de 1977 a 1978, objetivando tratar rugas que possuem relação com o processo do envelhecimento, pesquisas clínicas com colágeno bovino começaram a ocorrer e, após 6 anos de estudo, a substância obteve aprovação para fins estéticos pela FDA, sob o nome de Zyderm. Embora tenha obtido sucesso na década de 80 e ter sido considerado padrão de comparação de todos os outros injetáveis, ainda não era o produto ideal, pelo fato de apresentar alguns aspectos indesejáveis, como sua breve duração e, como qualquer material biológico derivado de fontes orgânicas, poderia desencadear uma sensibilização a proteínas estranhas de humanos ou animais, transmissão de patologias e imunogenicidade. Enfim, em 1934, Karl Meyer e John Palmer descreveram pela primeira vez, o ácido hialurônico, encontrado no humor vítreo bovino (DAHER et al., 2023).

Em seu estado natural, a estrutura química do AH é linear e, devido à sua meia-vida breve, é considerada insuficiente para promover um preenchimento satisfatório de tecidos moles. Por conseguinte, é necessário modificar as propriedades físicas e moleculares do AH para aumentar sua resistência à absorção. Para atingir esse objetivo, a polimerização do AH é aumentada por um processo de crosslinking, que adiciona uma molécula, conectando as cadeias poliméricas. Após passar por esse processo, o AH se torna menos susceptível à hidrólise química e enzimática, prolongando sua persistência in vivo, pois o AH se torna menos viscoso ao se transformar em um gel viscoelástico (FUNDARÒ et al., 2022).

Em virtude disso, o AH comercial é produzido majoritariamente com biotecnologia, através de fermentação microbiana. O AH proveniente de microrganismos possui biocompatibilidade com o corpo humano, pois a sua estrutura é altamente parecida entre as diferentes espécies (FALLACARA et al., 2018).

Sabe-se que a maior parte de AH presente no corpo adulto (cerca de 50%) reside na pele, onde se apresenta na derme e epiderme (SCHIRALDI; LA GATTA; ROSA, 2010). Ele é produzido majoritariamente por queratinócitos e fibroblastos e, na camada dérmica, ele aparece de maneira relacionada com as microfibrilas de colágeno, fibras elásticas e colágenas. Quando sintetizado pelos queratinócitos, o AH é transferido para estrato córneo e envolve-se na organização e estrutura da matriz extracelular, auxiliando também no transporte de íons, nutrientes e manutenção da hidratação do tecido. A água existente na derme vai para a epiderme através de espaços extracelulares, no mesmo instante em que a barreira extracelular rica em lipídios impede a saída da água da camada granular, obtendo uma reserva apropriada de água e essa mobilização garante a ótima preservação da hidratação das camadas da epiderme. Ademais, a difusão da água na pele também é interrompida por lipídios extracelulares advindos de queratinócitos do estrato granuloso. Os processos descritos são indispensáveis para a garantir a hidratação da pele (GARBUGIO; FERRARI, 2010).

Devido ao seu tamanho macromolecular, higroscopia e viscoelasticidade, o AH é capaz de modular a hidratação tecidual, balanço osmótico e as propriedades físicas da matriz extracelular, dando estrutura a um espaço extracelular estável e hidratado, onde células, colágeno, fibras elásticas e outros componentes da matriz ficam firmemente mantidos (FALLACARA et al., 2018).

Todavia, com o decorrer do tempo, mudanças na estrutura e na função dos glicosaminoglicanos ocorrem, incluindo o AH. Tais alterações se dão, parcialmente, devido à fatores intrínsecos como o estresse oxidativo do metabolismo das células ou idade, a depender das variações hormonais, e fatores extrínsecos, como tabagismo e radiação ultravioleta, induzindo a mudanças consideráveis nas propriedades viscoelásticas da pele, como a diminuição da hidratação da derme (GARBUGIO; FERRARI, 2010).

Atualmente, os preenchedores de AH têm sido utilizados em diversos procedimentos, tais como: aumento de volume dos lábios, correção de sulcos, rugas e marcas de acne, correção nasal e volumização da perda de coxins gordurosos, visando a harmonização facial. Os melhores resultados na estética em procedimentos de reposição de volume vêm sendo alcançados através do AH crosslinked na forma de gel injetável (CROCCO; ALVES; ALESSI, 2012). Sua utilização ainda auxilia no processo de reparação tecidual, estimulando e sintetizando o colágeno, protegendo também a pele contra alguns fatores intrínsecos e extrínsecos (MORAES, 2017).

Leva-se em consideração também que a ação biológica do AH é bem familiar, com estudos histológicos já disponíveis, sendo gradativamente absorvido no decorrer dos meses (SALLES et al., 2009).

Durante sua persistência in vivo, o AH é capaz de imobilizar a água nos tecidos e assim, modificar o volume dérmico e a compressibilidade, influenciar respostas teciduais, como proliferação, diferenciação e reparo dos tecidos, além de aumentar a regeneração tecidual quando a rápida proliferação e reparação ocorrer. Por sua diminuição com a idade, pode contribuir para a diminuição da elasticidade da pele e formação de rugas (GARBUGIO; FERRARI, 2010).

Quando injetado na pele, a durabilidade do AH geralmente varia entre 6 a 18 meses, a depender da reticulação, concentração e profundidade da aplicação (BUI; GUIRAUD; LEPAGE, 2017). John e Price (2009) defendem que a duração do efeito cosmético do AH é determinada em sua maior parte pela degradação enzimática por fibroblastos, o que resulta na formação de cadeias menores de AH, que são ingeridas por macrófagos, fibroblastos e queratinócitos.

Apesar de suas inúmeras propriedades, é de alta relevância que haja o conhecimento minucioso da anatomia facial por parte do cirurgião-dentista ao utilizar os preenchedores com AH, visando diminuir os riscos de ocorrência de injeção intravenosa ou intravascular do mesmo, evitando assim, regiões de muita vascularização, de modo a prevenir reações inflamatórias, desenvolvimento de nódulos e alterações vasculares (GUTOWSKI, 2016).

As peculiaridades de segurança dos preenchedores à base de AH são vistas como favoráveis, com incidências mínimas de eventos adversos. Estas ocorrências são raras, fazendo com que o profissional, muitas vezes, não possua a experiência necessária para identificá-las, diagnosticar e intervir. Portanto, a notificação precoce dos efeitos adversos, bem como uma intervenção precisa, é de extrema importância para evitar sequelas a curto e longo prazo, e garantir a segurança na efetivação do procedimento (SIGNORINI et al., 2016).

Apesar de ser considerado seguro e biocompatível, o preenchimento à base de AH pode acarretar algumas complicações, mesmo que essas sejam de baixa incidência. Contudo, em grande parte das vezes, isso ocorre devido à falta de experiência profissional ou técnica incorreta. Deve-se pontuar que o domínio da administração do AH exige que o profissional tenha pleno entendimento quanto aos conhecimentos anatômicos, técnicos e habilidades bem desenvolvidas para executar o procedimento e, desse modo, prevenir a ocorrência de complicações. Torna-se então, de extrema relevância o reconhecimento das intercorrências e dos protocolos a serem adotados para solucionar possíveis imprevistos (CAMERINO; FERNANDES; PEIXOTO, 2019).

Dentre as contraindicações para o preenchimento estão: doenças sistêmicas autoimunes e imunodepressão, lactação, gravidez, uso de anticoagulantes ou distúrbios de coagulação, infecção ou inflamação no local do procedimento, e pacientes com distúrbios comportamentais (FARIA; JÚNIOR, 2020). Pacientes que já passaram por rinoplastia também devem ser especialmente avaliados, devido ao risco de reposicionamento de vasos sanguíneos, e um menor aporte vascular na área operada, aumentando o risco de complicações vasculares após o preenchimento com AH (ROBATI; MOEINEDDIN; ALMASI-NASRABADI, 2018).

### 3.2 NECROSE TECIDUAL

As possíveis reações contrárias ao preenchimento podem ser fracionadas em precoces e tardias, a depender do momento em que surgiram. As que são



categorizadas como precoces surgem num intervalo de tempo menor, oscilando entre horas a dias e, dentre elas, as que surgem com maior frequência são a dor, o edema, a hiperemia e a equimose. Tais reações geralmente são autolimitadas e não necessitam de grandes intervenções. Em contrapartida, as complicações precoces menos comuns, porém mais preocupantes, são as vasculares, que podem ocasionar necrose tecidual e até mesmo perda de visão. Essas exigem maior grau de acompanhamento e atenção, dado sua alta capacidade de deixar sequelas. Já dentre as complicações tardias, existem os granulomas, nódulos, infecções, biofilme, cicatrizes e despigmentações (DAHER et al., 2023).

A oclusão vascular se divide entre arterial e venosa, e é o desdobramento mais preocupante quando se trata de preenchedores injetáveis. Pode ocorrer de forma localizada, resultando em necrose tecidual, ou à distância, levando à cegueira ou eventos de isquemia cerebral. As oclusões vasculares localizadas podem ser causadas por injeção diretamente intravascular ou por compressão dos vasos sanguíneos pelo material preenchedor injetado. Quando ocorre oclusão arterial em razão de injeção intra-arterial, normalmente se apresenta como uma imediata palidez da pele e graus variados de dor. Caso não seja tratada de maneira rápida, a pele afetada poderá evoluir para eritema reticulado, púrpura, ulceração, e conseqüentemente, cicatriz. A oclusão venosa também pode ocorrer tanto por injeção intravenosa acidental ou por injeção de uma alta quantidade de material preenchedor em área reduzida, gerando compressão tecidual. Quando venosa, a oclusão possui uma apresentação mais demorada, com dor persistente, inchaço, e eritema violáceo reticulado. Essas características podem ser confundidas com hematomas, inchaço e dor induzidos pela injeção, mas a severidade e persistência da dor deve alertar o profissional para a chance de oclusão vascular (ABDULJABBAR; BASENDWH, 2016).

Faria e Júnior (2020) ainda apontam que, dentre as áreas com maior potencial de complicação durante a injeção de AH estão: testa, glabella, região nasal, têmporas e sulcos nasolabiais, por se tratarem de áreas onde as artérias existentes possuem conexão direta com a artéria oftálmica, responsável pela

vascularização do olho e estruturas orbitais.

Crocco, Alves e Alessi (2012) e Parada e colaboradores (2016) elegem a região da glabella como a região da face com maior chance para a ocorrência de necrose tecidual por oclusão arterial. Em segundo lugar, Faria e Júnior (2020) classificam a região nasal, por possuir deficiência de circulação colateral, dificultando a compensação de oxigênio em tal região caso haja isquemia e, em terceiro lugar, a região das têmporas, que apresenta riscos pela existência da artéria temporal superficial, estrutura essa que deve ser evitada, pois a injeção intravascular de AH poderá acarretar embolização do preenchimento e necrose tecidual.

Dentre as possíveis complicações possíveis de ocorrerem durante a aplicação do AH, uma atenção especial deve ser dada à necrose, classificada por Rabelo e colaboradores (2021) como produto do bloqueio do suprimento vascular local, seja por obstrução arterial ou venosa, levando à morte celular e, como resultado, há morte tecidual. Destaca-se o fato de que a oclusão vascular pela injeção com AH é causador de grande parte dos casos de necrose cutânea ocasionada por isquemia.

A necrose tecidual é ocasionada por compressão local ou injeção acidental intra-arterial. Logo após a aplicação do ácido, e antes do surgimento da necrose, o paciente relata fortes dores, observando-se o aspecto pálido na pele em algumas horas por conta da isquemia, e em seguida, há progressão para coloração cinza-azulada. Em cerca de dois ou três dias ocorre a ulceração, e posteriormente a necrose local (FERREIRA, 2022). Em geral, as reações adversas mais graves após o AH injetável, como a necrose, estão frequentemente relacionadas à falta de domínio da anatomia facial, vascular e neuroanatômica (CASTRO et al., 2020).

Rabelo e colaboradores (2021) frisam que, no primeiro momento, é necessário identificar os sintomas e sinais que devem notificar ao profissional que a injeção deve ser interrompida imediatamente. Também indicam realizar pressão digital no local para analisar o retorno sanguíneo que, caso seja maior que dois segundos, pode sugerir insuficiência arterial.

Quando o preenchedor provoca pressão e oclusão da luz do vaso, a lesão se dá de maneira mais limitada, mas quando há injeção diretamente no interior dos vasos ou artérias, o dano afeta, além das áreas injetadas, os tecidos adjacentes (BARBEDO; SUGUIHARA; MUKNICKA, 2023).

O paciente pode relatar dor imediatamente após a injeção e, algumas horas depois, haverá isquemia da pele, que posteriormente adquirirá coloração cinza-azulada. Nesses casos, o profissional deve estar apto para intervir, de modo a tentar rever o caso ou limitar os danos (CROCCO; ALVES; ALESSI, 2012; MELO; MARÇAL, 2022).

### 3.3 PROTOCOLO DE APLICAÇÃO VISANDO MINIMIZAR RISCO DE NECROSE TECIDUAL

A princípio, os pacientes necessitam ser previamente avaliados e investigados em relação ao seu quadro de saúde geral, antecedentes de alergia, presença de doenças sistêmicas e uso de medicações, tais como ativos anticoagulantes ou suplementos e vitaminas relacionados a alterações do tempo de sangramento. Caso o paciente esteja sob regime de anticoagulante por tempo limitado, é indicado postergar o tratamento com preenchedores até que o regime possa ser interrompido. Porém, caso a medicação seja de uso contínuo, sem duração determinada, deve-se avaliar cuidadosamente a comparação entre risco e benefício da suspensão desse medicamento (CROCCO; ALVES; ALESSI, 2012; PARADA et al., 2016).

Crocco, Alves e Alessi (2012) ainda indicam que, quando for possível, preconiza-se a suspensão de anti-inflamatórios não hormonais e anticoagulantes por volta de sete a dez dias precedentemente ao procedimento, a fim de evitar aumento de sangramento.

Visando reduzir as chances de ocorrência de formação de biofilmes e infecções, toda e qualquer maquiagem e outros potenciais contaminantes devem

ser retirados, e a superfície da pele deve ser limpa utilizando antimicrobianos, como a clorexidina aquosa ou alcoólica 2-4% (evitando a área periocular pelo risco de ceratite). Ademais, o paciente deve realizar um enxágue bucal com clorexidina oral 0,12-0,2% previamente a um procedimento injetável, para diminuição da microbiota bucal (PARADA et al., 2016).

Já é comprovado que a utilização de microcânulas faz parte do protocolo mais indicado e seguro, tendo em vista que a mesma permite maior flexibilidade, com um melhor deslizamento, objetivando diminuir as chances de perfuração de vasos e trauma na região, atenuando também o desconforto durante o procedimento e reduzindo o período de recuperação (MELO; MARÇAL, 2022).

Vasconcelos e colaboradores (2020) concordam com Daher e cooperadores (2023) ao destacar que durante a escolha de agulhas e micro cânulas, deve-se priorizar as de menor calibre, ainda que isso resulte em uma maior pressão inicial ao aplicar o produto, o que possibilita uma menor velocidade de injeção, reduzindo o risco de complicações vasculares.

Gutowski (2016) indica que injeções de pequenos bolus (0.05 - 0.1 mL) são apropriadas para injeções profundas e supraperiosteais, como na elevação de malar ou preenchimento de pré-papada. Linhas finas e rugas são melhor tratadas através de pouco volume de injeções lineares na derme, paralelas às linhas que se deseja preencher. Para elevar tecidos mais superficiais, como o contorno dos lábios ou cavidades da bochecha, pode-se realizar o procedimento com a técnica cross-hatching de injeções lineares perpendiculares à área que se deseja preencher. Já a técnica fanning pode ser utilizada para elevar certas áreas, através de um único ponto de injeção. Caso o edema tecidual dificulte a execução do procedimento, pode-se interromper o mesmo e repeti-lo em uma ou duas semanas.

Deve-se também realizar a aspiração antes da infiltração do material, efetuar a injeção de maneira lenta, executando movimentos retrógrados, evitando a infiltração de um grande volume (< 0,1 mL) de preenchedor a uma pressão exacerbada, a fim de impedir uma embolia retrógrada e reversão do fluxo (DAHER et al., 2023).

A escolha do plano correto para realizar o preenchimento é imprescindível para decrescer as chances de complicações. Alguns indicativos auxiliam o profissional a identificar o plano da injeção e, como exemplo, pode-se citar o fato que, em planos superficiais, a coloração cinza da agulha pode ser vista enquanto a pele se torna pálida. Já no plano dérmico profundo, a cor cinza da agulha já não pode ser vista, apenas seu formato pode ser observado. De outro modo, o plano supraperiosteal pode ser alcançado com a inserção da agulha de maneira perpendicular à pele, até que possa haver palpação do periósteo com a sua ponta, puxando levemente a agulha para trás para melhora da injeção do preenchedor (PARADA et al., 2016).

Após o preenchimento, a área deve ser palpada a fim de verificar a existência de possíveis nódulos ou irregularidades, e podem ser massageadas até que haja suavização dos mesmos. Compressas geladas são úteis imediatamente depois do procedimento, auxiliando na diminuição do edema e de hematomas, conforme a imagem 01 (GUTOWSKI, 2016). Em concordância, Papazian e colaboradores (2018) também indicam que, para minimizar a chance de ocorrência de complicações, deve-se orientar o paciente a evitar abaixar a cabeça ou realizar qualquer esforço no primeiro dia. Frisa ainda que após o procedimento não são necessários cuidados extras, mas recomenda-se o uso de analgésicos, reduzir a movimentação excessiva do local de aplicação e evitar exposição direta ao sol, utilizando protetor solar com fator de proteção solar (FPS) acima de 30.

O uso intensivo e precoce da enzima hialuronidase é altamente recomendado para controlar os comprometimentos teciduais em casos de danos vasculares com preenchedores à base de ácido hialurônico. Essa enzima passou a ser utilizada como ferramenta para degradar o AH injetado, possibilitando que ele se disperse de maneira mais livre através do tecido. Daher e seus colaboradores (2023) definem a hialuronidase como uma enzima mucolítica com capacidade para degradar o AH em sua forma natural e na forma cross-linked. Seu mecanismo de ação despolimeriza o AH existente em torno das células do tecido conjuntivo, de

modo a torná-lo mais permeável à disseminação de líquidos (BARBEDO; SUGUIHARA; MUKNICKA, 2023). As complicações acarretadas pelo uso da hialuronidase, tais como angioedema e urticária, foram descritas em menos de 0,1% dos casos, sendo consideradas raras (PARADA et al., 2016).

O uso bem-sucedido da enzima para reversão de um caso oclusão vascular por preenchimento à base de AH foi descrito primordialmente em 2007 (DAHER et al., 2023). A hialuronidase possui meia-vida é de 2,1 minutos, tendo sua inativação realizada pelo fígado e rins. Deve-se estar atento quanto às interações medicamentosas que podem ocorrer, principalmente com benzodiazepínicos, furosemida e fenitoína, que não são compatíveis com a enzima. Seu uso também é descrito como potencial agente acelerador do tempo de início e redução da duração de anestésicos locais, podendo também aumentar a prevalência de reações sistêmicas relacionadas à anestesia local (PARADA et al., 2016).

Parada e colaboradores (2016) ainda descrevem em seu estudo que, em experimentos realizados em animais, a aplicação precoce de hialuronidase reduziu o tamanho de áreas necróticas de maneira superior à aplicação tardia (após 24 horas). Daher e colaboradores (2023) apontam que o tratamento para lesões vasculares pelo uso de AH consiste na aplicação da hialuronidase por toda a extensão da lesão, porém, não indicam uma dose padrão estabelecida. Parada e colaboradores (2016), em contrapartida, definem a indicação para aplicação como, no mínimo 200 UI de hialuronidase, mantendo o paciente em observação durante 60 minutos e, caso não seja observada melhora, deve-se repetir a aplicação. Conjuntamente, Abduljabbar e Basendwh (2016) sugerem a aplicação de compressas mornas por 5 a 10 minutos a cada 1 ou 2 horas, além de concordar com Daher e cooperadores (2023) e com Parada e colaboradores (2016) a respeito de vigorosas massagens locais, a fim de estimular a vasodilatação e dispersar o êmbolo de material preenchedor.

Uma nova abordagem acerca da dosagem de hialuronidase a ser aplicada foi proposta, indicando as áreas dos lábios, nariz e resta como multiplicadores da dose, requerendo uma maior quantidade da enzima e, caso necessário, retratar a

cada 60 ou 90 minutos, até que a cor da pele seja normalizada, raramente necessitando ultrapassar 8 ou 9 injeções de hialuronidase (ROBATI; MOEINEDDIN; ALMASI- NASRABADI, 2018; DELORENZI, 2017).

Abduljabbar e Basendwh (2016) e Bravo, Bastos e Nassif (2020) ainda recomendam a prescrição de dois comprimidos de aspirina 325 mg diariamente por uma semana, visando evitar a posterior formação de um coágulo, em associação com um antiácido para evitar gastrite. O paciente deve ser reavaliado de maneira diária e, em caso de piora, a hialuronidase, aspirina e pasta de nitroglicerina devem ser repetidas por mais dois ou três dias. Se, ainda assim, a resposta do paciente não for positiva, pode-se considerar o uso de oxigenoterapia hiperbárica que, segundo Bravo, De Bastos e Nassif (2020), tem capacidade de prover oxigênio para a pele, auxiliando na manutenção da vitalidade dos tecidos. Outras alternativas que vêm sendo descritas como protocolos clínicos de manejo das complicações vasculares incluem prostaglandinas sistêmicas e heparina de peso molecular baixo.

O prognóstico na maioria dos casos é favorável, desde que o protocolo de manejo seja aplicado de maneira precoce, obtendo completa reversão da isquemia, sem sequelas permanentes (BRAVO; BASTOS; NASSIF, 2020).

Embora existam vários estudos sobre aplicações de ácido hialurônico, de fato ainda não há um estudo que sugira um protocolo seguro cuja eficácia clínica tenha sido completamente testada do início ao fim em um estudo multicêntrico. Desta forma, se torna evidente a importância de realizar novos estudos para um embasamento detalhado das possíveis causas e mecanismos, desses eventos, para que seja garantido ao profissional e ao paciente, procedimentos mais seguros e satisfatórios.

#### 3.4 FLUXOGRAMA DO PROTOCOLO DE APLICAÇÃO

O cirurgião-dentista deve, previamente ao procedimento, realizar uma anamnese detalhada e minuciosa, a fim de se certificar dos riscos e benefícios, analisando fatores como possíveis suspensões medicamentosas e histórico de

reações alérgicas, bem como verificar se há, no estado de saúde geral do paciente, alguma contraindicação para o procedimento. (CROCCO; ALVES; ALESSI, 2012; MELO; MARÇAL, 2022). Parada e colaboradores (2016) indicam que, objetivando a formação de infecções e de biofilme, deve-se retirar quaisquer resquícios de maquiagem ou outros potenciais agentes contaminantes. Para tal, a pele deve ser limpa com antimicrobianos, como a clorexidina aquosa ou alcoólica a 2-4%, evitando-se o uso da mesma apenas na área periocular, pelo risco de ceratite. Para redução do biofilme intraoral, recomenda-se que o paciente realize bochecho com clorexidina oral 0,12 - 0,2%.

Visando reduzir as chances de perfuração de vasos sanguíneos, menor trauma local, maior flexibilidade e minimizar desconfortos durante a aplicação, indica-se a utilização de microcânulas de menor calibre para injeção do AH nos tecidos (MELO; MARÇAL, 2022).

Durante a injeção do ácido, o cirurgião-dentista precisa escolher o plano adequado, levando em conta a área e os tecidos presentes na região, seguindo as recomendações de cada plano (vide imagem 1). A técnica de aplicação também deve ser escolhida visando as singularidades de cada local (GUTOWSKI, 2016).

Após a injeção do preenchedor, a área deve ser palpada, objetivando identificar possíveis nódulos ou irregularidades e, em caso positivo, realizar massagem local para suavização dos mesmos. Segue-se então, para a aplicação de compressas geladas imediatamente após o procedimento, visando reduzir edemas e hematomas (GUTOWSKI, 2016).

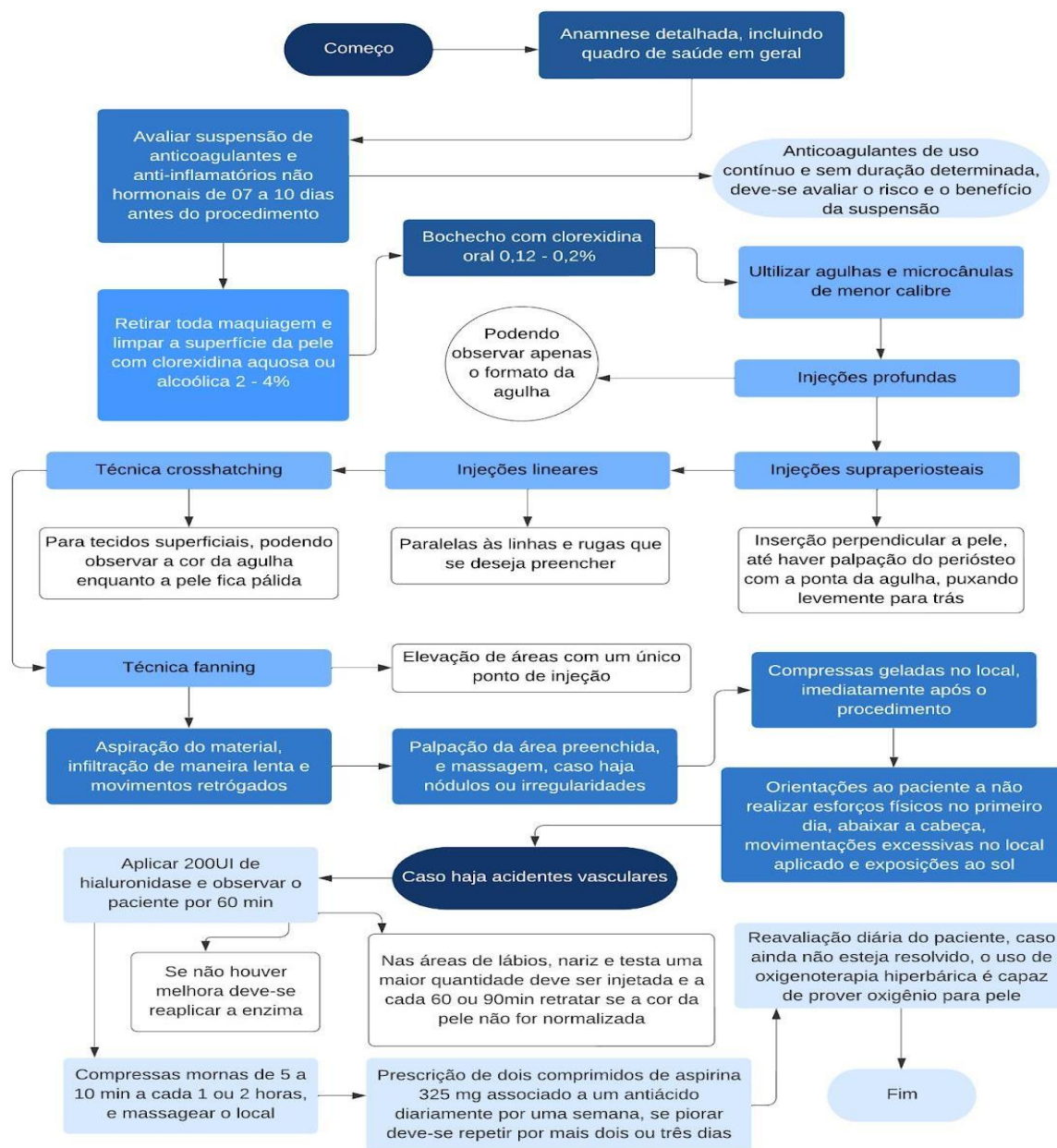
Papazian e colaboradores (2018) complementam essas medidas com a orientação do paciente, que deve evitar abaixar a cabeça ou realizar qualquer esforço no primeiro dia. Adiciona-se a essas orientações, a prescrição de analgésicos e recomendação de evitar exposições ao sol, mas sempre utilizando protetor solar com FPS acima de 30.

Em casos que haja algum acidente vascular, Daher e colaboradores (2023) indicam que proceda-se o procedimento com a aplicação da hialuronidase, conforme a imagem 1. Abduljabbar e Basendwh (2016) ainda apontam a utilização



de compressas mornas e massagens locais, associadas à prescrição de aspirina e antiácidos. Então, recomenda-se manter o paciente em observação até que haja melhora total do quadro.

Imagem 1: Fluxograma com sugestão de protocolo para aplicação de AH. As instruções foram elaboradas a partir da análise de artigos publicados sobre o tema.



Fonte: elaborada pelos autores.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ácido hialurônico é, hoje, considerado a substância preenchedora padrão para diversas áreas com amplos objetivos em decorrência de sua biocompatibilidade e riscos na aplicação reduzidos. Apesar de a necrose decorrente de preenchimento com esse material ser um risco grave, ela acontece, na maioria das vezes, se o profissional não tiver conhecimento da anatomia vascular da face ou não tiver habilidade e manejo da técnica correta de aplicação do preenchedor.

Uma anamnese detalhada é essencial para o sucesso do procedimento, além de suspensão de medicamentos nos casos necessários, utilização dos materiais corretos incluindo agulhas e micro cânulas, quantidade correta do preenchedor de acordo com cada paciente e local aplicado. Os cuidados pós-tratamento dependem do paciente e, também, são fundamentais para o resultado da técnica aplicada.

O presente trabalho sugere um protocolo com início em uma anamnese, seguida de estudo de suspensão de anticoagulantes e anti-inflamatórios, limpeza correta da superfície e mucosa, escolha de micro cânulas de pequeno calibre, estudo da melhor técnica de injeções com atenção à palpação e aspiração, orientações de cuidado ao paciente, análise de possíveis acidentes vasculares e uso de hialuronidase seguida de observação. Entretanto, um estudo clínico multicêntrico de um protocolo de aplicação do ácido hialurônico é necessário para evitar complicações como a necrose.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULJABBAR, Mohammed H.; BASENDWH, Mohammad A. Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. **Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery**, v. 20, n. 2, p. 100-106, 2016. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/82454363.pdf>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEONS. Plastic Surgery Statistics Report. EUA, 2017. Disponível em: <<https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2017/plastic-surgery-statistics-full-report-2017.pdf>>. Acesso em: 18 jun.2023.

ARSIWALA, Shehnaz Z. Current trends in facial rejuvenation with fillers. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, v. 8, n. 3, p. 125, 2015. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/283660987\\_Current\\_Trends\\_in\\_Facial\\_Rejuvenation\\_with\\_Fillers](https://www.researchgate.net/publication/283660987_Current_Trends_in_Facial_Rejuvenation_with_Fillers)>. Acesso em: 17 jun.2023.

BALASSIANO, Laila K. A.; BRAVO, Bruna S. F. Hyaluronidase: a necessity for any dermatologist applying injectable hyaluronic acid. **Surg Cosmet Dermatol**, v. 6, n. 4, p.338-43, 2014. Disponível em: <<http://www.surgicalcosmetic.org.br/details/358/en-US/hyaluronidase--a-necessity-for-any-dermatologist-applying-injectable-hyaluronic-acid>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

BARBEDO, Alessandra; SUGUIHARA, Roberto T.; MUKNICKA, Daniella P. Laserterapia no tratamento coadjuvante da necrose tecidual decorrente do uso de preenchedores dérmicos. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 5, p. e22812541800-e22812541800, 2023. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/41800/33884/443665>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

BRANDT, Fredric S.; CAZZANIGA, Alex. Hyaluronic acid gel fillers in the management of facial aging. **Clinical interventions in aging**, v. 3, n. 1, p. 153-159, 2008. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/5361354\\_Hyaluronic\\_acid\\_gel\\_fillers\\_in\\_management\\_of\\_aging\\_face](https://www.researchgate.net/publication/5361354_Hyaluronic_acid_gel_fillers_in_management_of_aging_face)>. Acesso em: 17 jun. 2023.

BRAVO, Bruna S. F.; BALASSIANO, Laila; ROCHA, Camila; PADILHA, Carolina; TORRADO, Carolina; SILVA, Roberta; AVELLEIRA, João. Delayed-type necrosis after soft-tissue augmentation with hyaluronic acid. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 8, n. 12, p. 42, 2015. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/288174968\\_Delayed-type\\_Necrosis\\_after\\_Soft-tissue\\_Augmentation\\_with\\_Hyaluronic\\_Acid](https://www.researchgate.net/publication/288174968_Delayed-type_Necrosis_after_Soft-tissue_Augmentation_with_Hyaluronic_Acid)>. Acesso em: 17 jun. 2023.

BRAVO, Bruna S. F.; DE BASTOS, Julien T.; NASSIF, Kedima C. Reversão de isquemia labial com calor local após preenchimento com ácido hialurônico. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 12, n. 2, p. 262-265, 2020. Disponível em: <<http://www.surgicalcosmetic.org.br/details/876/pt-BR>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

BUI, P.; GUIRAUD, A. Pons; LEPAGE, C. Apport de la volumétrie au rajeunissement facial. Partie 2: produits de comblement. In: **Annales de Chirurgie Plastique Esthétique**. Elsevier Masson, 2017. p. 550-559. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.anplas.2017.07.005>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

CAMERINO, Thaís; FERNANDES, Katharina J. de M.; PEIXOTO, Fernanda B. Uso do ácido hialurônico para o rejuvenescimento da região dos lábios: Relato de Caso. **Revista da AcBO-ISSN 2316-7262**, v. 8, n. 2, 2019. Disponível em: <<http://www.rvacbo.com.br/ojs/index.php/ojs/article/view/427/494>>. Acesso em: 17 jun.2023.

COIMBRA, Daniel D.; URIBE, Natalia C.; DE OLIVEIRA, Betina S. “Quadralização facial” no processo do envelhecimento. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 6, n. 1, p. 65-71, 2014. Disponível em: <[http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v6/6\\_n1\\_318\\_pt.pdf](http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v6/6_n1_318_pt.pdf)>. Acesso em: 17 jun. 2023.

COTOFANA, Sebastian; GOTKIN, Robert H.; MOROZOV, Sergey P.; KIM, Stanislav Y.; GOMBOLEVSKIY, Victor A.; LAIPAN, Albina S.; PYATNITSKIY, Ilya A.; MOVSISYAN, Tigran V.; FRANK, Konstantin. The Relationship between Bone Remodeling and the Clockwise Rotation of the Facial Skeleton: A Computed Tomographic Imaging–Based Evaluation. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 142, n. 6, p. 1447-1454, 2018. Disponível em: <<https://epub.ub.uni-muenchen.de/63459/1/00006534-201812000-00010.pdf>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

CROCCO, Elisete I.; ALVES, Renata O.; ALESSI, Cristina. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. **Surgical & cosmetic dermatology**, v. 4, n. 3, p. 259-263, 2012. Disponível em: <[http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v4/4\\_n3\\_221\\_pt.pdf](http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v4/4_n3_221_pt.pdf)>. Acesso em: 17 jun. 2023.

DAHER, José C.; DA-SILVA, Suellen V.; CAMPOS, Amanda C.; DIAS, Ronan C. S.; DAMASIO, Anderson A.; COSTA, Rafael S. C. Complicações vasculares dos preenchimentos faciais com ácido hialurônico: confecção de protocolo de prevenção e tratamento. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 35, p. 2-7, 2023. <<http://www.rbcpc.org.br/details/2690/pt-BR/complicacoes-vasculares-dos-preenchimentos-faciais-com-acido-hialuronico--confeccao-de-protocolo-de-prevencao-e-tratamento>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

DE CASTRO, Marcelo B.; DE ALCÂNTARA, Guizelle A. Efeitos adversos no uso do ácido hialurônico injetável em preenchimentos faciais / Efeitos adversos no uso de ácido hialurônico injetável em preenchimentos faciais. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, [S. l.], v. 2, p. 2995–3005, 2020. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/8589/7378>>. Acesso em: 23 out. 2023.

DE FELIPE, Iñigo; REDONDO, Pedro. The liquid lift: Looking natural without lumps. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, v. 8, n. 3, p. 134, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4645141/>>. Acesso em: 23 de outubro de 2023.

MELO, Dayane M. de; MARÇAL, Júlia E. de S. Intercorrências com o Ácido Hialurônico nos procedimentos estéticos. 2022. Disponível em: <<https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/31917>>. Acesso em: 17 jun.2023.

DELORENZI, Claudio. New high dose pulsed hyaluronidase protocol for hyaluronic acid filler vascular adverse events. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 37, n. 7, p. 814-825, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/asj/sjw251>>. Acesso em: 17 Jun. 2023.

FAIVRE, Jimmy; PIGWEH, Amos I.; IEHL, Julien; MAFFERT, Pauline; GOEKJIAN, Peter; BOURDON, François. Crosslinking hyaluronic acid soft-tissue fillers: Current status and perspectives from an industrial point of view. **Expert Review of Medical Devices**, v. 18, n. 12, p.1175-1187, 2021. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/356934909\\_Crosslinking\\_Hyaluronic\\_Acid\\_Soft-Tissue\\_Fillers\\_Current\\_Status\\_and\\_Perspectives\\_from\\_an\\_Industrial\\_Point\\_of\\_View](https://www.researchgate.net/publication/356934909_Crosslinking_Hyaluronic_Acid_Soft-Tissue_Fillers_Current_Status_and_Perspectives_from_an_Industrial_Point_of_View)>. Acesso em: 17 jun. 2023.

FALLACARA, Arianna; BALDINI, Erika; MANFREDINI, Stefano; VERTUANI, Silvia. Hyaluronic acid in the third millennium. **Polymers**, v. 10, n. 7, p. 701, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/polym10070701>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

FARIA, Thaís R.; JÚNIOR, José B. Possíveis intercorrências do preenchimento facial com ácido hialurônico. **Revista Conexão Ciência Formiga**, v. 15, n. 3, p. 71-72, 2020. Disponível em: <<https://periodicos.uniformg.edu.br:21011/ojs/index.php/conexaociencia/article/view/1239>>. Acesso em: 17 jun.2023.

FERREIRA, Ana B. M. Intercorrências relacionadas ao preenchimento facial com ácido hialurônico em harmonização orofacial. **Cadernos de Odontologia do UNIFESO**, v. 4, n. 1, 2022. Disponível em: <<https://revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosodontologiaunifeso/article/download/2713/1245>>. Acesso em: 23 out. 2023.

FUNDARÒ, Salvatore; SALTI, Giovanni; MALGAPO, Dennis M. H.; INNOCENTI, Silvia. The Rheology and Physicochemical Characteristics of Hyaluronic Acid Fillers: Their Clinical Implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 18, p. 10518, 2022. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/363512241\\_The\\_Rheology\\_and\\_Physicochemical\\_Characteristics\\_of\\_Hyaluronic\\_Acid\\_Fillers\\_Their\\_Clinical\\_Implications](https://www.researchgate.net/publication/363512241_The_Rheology_and_Physicochemical_Characteristics_of_Hyaluronic_Acid_Fillers_Their_Clinical_Implications)>. Acesso em: 17 jun. 2023.

GARBUGIO, Angélica F.; FERRARI, G. F. Os benefícios do ácido hialurônico no envelhecimento facial. **Revista UNINGÁ Review**, Paraná, v. 2, n. 4, p. 25-36, 2010. Disponível em: <[https://www.mastereditora.com.br/periodico/20130708\\_185314.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20130708_185314.pdf)>. Acesso em: 17 jun.2023.

GUTOWSKI, Karol A. Hyaluronic acid fillers: science and clinical uses. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 43, n. 3, p. 489-496, 2016. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/profile/Karol-Gutowski/publication/301937746\\_Hyaluronic\\_Acid\\_Fillers/links/604b4853299bf1f5d8](https://www.researchgate.net/profile/Karol-Gutowski/publication/301937746_Hyaluronic_Acid_Fillers/links/604b4853299bf1f5d8)>

416a29/Hyaluronic-Acid-Fillers.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2023.

JOHN, Hannah E.; PRICE, Richard D. Perspectives in the selection of hyaluronic acid fillers for facial wrinkles and aging skin. **Patient preference and adherence**, p. 225-230, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2778417/>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

MORAES, Bruna R.; BONAMI, Janaina A.; ROMUALDO, Letícia; COMUNE, Ana C.; SANCHES, Rosely A.. Ácido hialurônico dentro da área de estética e cosmética. **Revista saúde em foco**, v. 9, n. 1, p. 558, 2017. Disponível em: <[https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/062\\_acidohialuronico.pdf](https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/062_acidohialuronico.pdf)>. Acesso em: 17 jun. 2023.

PAPAZIAN, Marta F.; DA SILVA, Leonardo M.; CREPALDI, Adriana A.; CREPALDI, Maria de L.; AGUIAR, Ana P. Principais aspectos dos preenchedores faciais. **Revista Faipe**, v. 8, n. 1, p. 101-116, 2018. Disponível em: <<https://www.passeidireto.com/arquivo/64144115/principais-aspectos-dos-preenchedores-faciais>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

PARADA, Meire B.; CAZERTA, Camila; AFONSO, João P. J. M.; NASCIMENTO, Daniele I. S. Manejo de complicações de preenchedores dérmicos. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 4, p. 342-351, 2016. Disponível em: <[http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v8/8\\_n4\\_517\\_pt.pdf](http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v8/8_n4_517_pt.pdf)>. Acesso em: 17 jun. 2023.

RABELO, Ana J.; REIS, Maria A. O. de M.; TEO, Ana S. N.; CARDOSO; Giulia D. B.; GUERRA, M. S. Z.; RUA, Mariana O.; BICALHO, Mariana R. C.; ARAÚJO, Martina B.; VASCONCELOS, Tawany T. S.; Gandra, Milena F. Prevalência de



necrose tecidual após aplicação de ácido hialurônico. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 5, p. e7087-e7087, 2021. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/7087/4650>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

ROBATI, Reza M.; MOEINEDDIN, Fatemeh; ALMASI-NASRABADI, Mina. The risk of skin necrosis following hyaluronic acid filler injection in patients with a history of cosmetic rhinoplasty. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 38, n. 8, p. 883-888, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/asj/sjy005>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

SALLES, Alessandra G.; REMIGIO, Adelina F. do N.; SAITO, Osmar de C.; CAMARGO, Cristina P.; ZACCHI, Valéria B.; SAITO, Priscilla L.; FERREIRA, Marcus C. Avaliação da durabilidade de preenchimento de ácido hialurônico com ultra-som facial. **Arq Cat Med**, v. 38, n. supl 1, p. 281-3, 2009. Disponível em: <<https://www.acm.org.br/acm/revista/pdf/artigos/719.pdf>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

SCHIRALDI, Chiara; LA GATTA, Annalisa; DE ROSA, Mario. Biotechnological production and application of hyaluronan. **Biopolymers**, v. 20, n. 10.5772, p. 10271, 2010. Disponível em: <<https://www.intechopen.com/chapters/12157>>. Acesso em: 17 jun.2023.

SIGNORINI, Massimo; LIEW, Steven; SUNDARAM, Hema; DE BOULLE, Koenraad L.; DE ALMEIDA, Ada R. T.; SWIFT, Arthur; BRAZ, André V.. Global aesthetics consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers—evidence-and opinion-based review and consensus recommendations. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 137, n. 6, p. 961, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5242216/>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

SWIFT, Arthur; LIEW, Steven; WEINKLE, Susan; GARCIA, Julie K.; SILBERBERG, Michael B. The facial aging process from the “inside out”. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 41, n. 10, p. 1107-1119, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/asj/sjaa339>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

VANZIN, Sara B.; CAMARGO, Cristina P. Entendendo cosmecêuticos: diagnósticos e tratamentos. 2ª ed. São Paulo: Livraria Santos Editora, p. 151-241, 2008. Disponível em: <<https://doceru.com/doc/e1x8s0s>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

VASCONCELOS, Suelen C. B; NASCENTE, Flávia M.; DE SOUZA, Cláudia M. D.; SOBRINHO, Hermínio M. da R. O uso do ácido hialurônico no rejuvenescimento facial. **Revista brasileira militar de ciências**, v. 6, n. 14, 2020. Disponível em: <<https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/28>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

VOLPI, Nicola; SCHILLER, Juergen; STERN, Robert; SOLTES, Ladislavl. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. **Current medicinal chemistry**, v. 16, n. 14, p. 1718-1745, 2009. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/24427234\\_Role\\_Metabolism\\_Chemical\\_Modifications\\_and\\_Applications\\_of\\_Hyaluronan](https://www.researchgate.net/publication/24427234_Role_Metabolism_Chemical_Modifications_and_Applications_of_Hyaluronan)>. Acesso em: 17 jun. 2023.