

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Giovanna Brigida Sesso
Leandro Ferreira Santos

**INTERCORRÊNCIAS ASSOCIADAS AO ÁCIDO HIALURÔNICO EM
PROCEDIMENTOS DE PREENCHIMENTO FACIAL**

São Paulo
2023

**Giovanna Brigida Sesso
Leandro Ferreira Santos**

**INTERCORRÊNCIAS ASSOCIADAS AO ÁCIDO HIALURÔNICO EM
PROCEDIMENTOS DE PREENCHIMENTO FACIAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Dr. Prof. Ronaldo Luis da Silva, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo
2023**

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Sesso, Giovanna Brigida

Intercorrências associadas ao ácido hialurônico em procedimentos de preenchimento facial / Giovanna Brigida Sesso, Leandro Ferreira Santos. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.

41 p.

Orientação de Ronaldo Luis da Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Ácido hialurônico – complicações 2. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos 3. Face 4. Preenchedores dérmicos 5. Técnicas cosméticas I. Santos, Leandro Ferreira II. Silva, Ronaldo Luis da III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 616.5

RESUMO

Com a grande demanda por procedimentos estéticos, o número de estudos buscando o desenvolvimento de novas técnicas e investigando os processos biológicos normais e patológicos envolvidos em tais procedimentos vem aumentando paulatinamente. Dentre os estudos voltados à investigação dos processos patológicos relacionados a procedimentos estéticos, destaca-se aqueles dedicados a uma melhor compreensão acerca dos principais eventos adversos dos preenchimentos faciais pelo ácido hialurônico. Tal compreensão e conhecimento se mostra essencial para o profissional envolvido em tais procedimentos e para o paciente que o irá receber. Em função disso, este trabalho objetivou investigar as possíveis causas dos eventos adversos decorrentes dos preenchimentos por ácido hialurônico (AH) e as formas de prevenção de tais eventos. Para a realização desse trabalho, procedeu-se uma revisão de literatura nas bases PubMed e Lilacs, tomando como base as palavras-chave “ácido hialurônico”, “preenchimento”, “face” e “facial”, “evento adverso”, “complicações”, “necrose” e “sequelas”, “nódulos”, “vascular” e “injetável”, em inglês, espanhol e em português, entre março de 2007 e setembro de 2022. O levantamento em espanhol não acrescentou nenhum trabalho além daqueles indicados com as palavras nos outros dois idiomas de investigação. O levantamento pré-selecionou 234 artigos que, após análise cuidadosa, constituíram uma amostra final de 28 artigos. Os fatores de exclusão adotados foram a redação em idiomas outros que o inglês e o português, eventos adversos relacionados a outros procedimentos faciais tais como aplicação de toxina botulínica, estimulação de colágeno e aqueles que utilizavam produtos para preenchimento que não o AH. A análise dos artigos selecionados apontou uma discussão importante a respeito da irrigação perinasal e periorbicular da boca, com uma noção quase unânime da necessidade de um maior conhecimento a respeito dessa anatomia e de suas variações anatômicas mais comuns e com pontos convergentes e divergentes na descrição dessa anatomia oferecida pelos diferentes autores. A análise também mostrou uma maior concordância entre os autores quanto ao fato de que as injeções no terço médio da face devem ser realizadas com cuidado para evitar o deslocamento do preenchedor além da área a ser tratada. Especificamente, as injeções na região da porção mediana da bochecha precisam ser realizadas com

cuidado para evitar a artéria infraorbital. Além disso, os autores salientam que injeções próximas ao nariz requerem treinamento e experiência específicos devido ao risco de complicações graves, incluindo cegueira e necrose. De acordo com o levantamento, os principais fatores de risco para complicações pós-preenchimento com AH incluem a técnica de aplicação, a quantidade de produto utilizado, a localização da injeção, a profundidade, a habilidade e experiência do profissional que realiza o procedimento, além da escolha do produto de preenchimento. A análise dos artigos indica que o preenchimento facial com AH é um procedimento relativamente seguro e eficaz, desde que seja realizado por profissionais qualificados e que sigam diretrizes de segurança e higiene adequadas. Os efeitos adversos precoces, como edema, equimose, vasoclusão, necrose e cegueira, e os persistentes, como infecções, nódulos, granulomas, reações de hipersensibilidade, são indicados como efeitos de baixa ou rara frequência e são discutidos em graus variáveis

ABSTRACT

With the great demand for aesthetic procedures, the number of studies seeking the development of new techniques and investigating the normal and pathological biological processes involved in such procedures has been gradually increasing. Among the studies aimed at investigating pathological processes related to aesthetic procedures, those dedicated to a better understanding of the main adverse events of facial fillers using hyaluronic acid stand out. Such understanding and knowledge is essential for the professional involved in such procedures and for the patient who will receive them. As a result, this study aimed to investigate the possible causes of adverse events resulting from hyaluronic acid (HA) fillers and ways to prevent such events. To carry out this work, a literature review was carried out in the PubMed and Lilacs databases, based on the keywords “hyaluronic acid”, “filler”, “face” and “facial”, “adverse event”, “complications”. , “necrosis” and “sequelae”, “nodules”, “vascular” and “injectable”, in English, Spanish and Portuguese, between March 2007 and September 2022. The survey in Spanish did not add any work beyond those indicated with the words in the other two investigation languages. The survey pre-selected 234 articles which, after careful analysis, constituted a final sample of 28 articles. The exclusion factors adopted were writing in languages other than English and Portuguese, adverse events related to other facial procedures such as the application of botulinum toxin, collagen stimulation and those who used filler products other than HA. The analysis of the selected articles pointed to an important discussion regarding the perinasal and periorbicular irrigation of the mouth, with an almost unanimous notion of the need for greater knowledge about this anatomy and its most common anatomical variations, and with convergent and divergent points in the description of this anatomy offered by different authors. The analysis also showed greater agreement among the authors regarding the fact that injections in the midface should be performed with care to avoid displacing the filler beyond the area to be treated. Specifically, injections in the midcheek region need to be performed with care to avoid the infraorbital artery. Furthermore, the authors point out that injections close to the nose require specific training and experience due to the risk of serious complications, including blindness and necrosis. According to the survey, the main risk factors for post-filling complications with HA include the application technique, the amount of product used, the location of the injection, the depth, the

skill and experience of the professional who performs the procedure, in addition to the choice of filler product. The analysis of the articles indicates that facial filling with HA is a relatively safe and effective procedure, as long as it is performed by qualified professionals and who follow adequate safety and hygiene guidelines. Early adverse effects, such as edema, ecchymosis, vasocclusion, necrosis and blindness, and persistent ones, such as infections, nodules, granulomas, hypersensitivity reactions, are indicated as low or rare frequency effects and are discussed in varying degrees.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Principais artérias da porção central da face.....	15
Figura 2 - Indivíduo em uso de aspirina com equimose após injeção de preenchedor.....	19
Figura 3 - Lividez reticular resultante de obstrução venosa	20
Figura 4 - Indivíduo com eritema reticulado no nariz e sulco nasolabial direito (direita) que evoluiu para escara (centro), e resultou em defeitos no tecido alar (esquerda).....	21
Figura 5 - Caso de oclusão da artéria central da retina.	23
Figura 6 - Bolhas e ulcerações do vírus do herpes simples após lesão ocasionada pelo preenchimento dos lábios.....	24
Figura 7 - Imagem histopatológica de um nódulo (direita) e de um grânulo (esquerda).....	26
Figura 8 - Granuloma dois meses após preenchimento com AH nas fossas lacrimais.....	28

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivo Primário.....	10
2.2 Objetivos Secundários.....	10
3. JUSTIFICATIVA.....	11
4. METODOLOGIA.....	12
5. DESENVOLVIMENTO.....	13
5.1 HARMONIZAÇÃO FACIAL.....	13
5.1.1 ÁCIDO HIALURÔNICO.....	13
5.1.2 REGIÕES ANATÔMICAS DE APLICAÇÃO.....	14
5.1.2.1 Região periorbital.....	16
5.1.2.2 Região nasolabial.....	16
5.1.2.3 Região glabellar.....	17
5.2 EVENTOS ADVERSOS.....	17
5.2.1 EVENTOS ADVERSOS PRECOCES.....	18
5.2.1.2 Edema.....	18
5.2.1.3 Equimose.....	18
5.2.1.4 Vasoclusão.....	19
5.2.1.4.1 Necrose.....	20
5.2.1.4.2 Cegueira.....	21
5.2.2 EVENTOS ADVERSOS PERSISTENTES.....	23
5.2.2.1 Infecções.....	23
5.2.2.2 Nódulos não inflamatórios.....	25
5.2.2.3 Granulomas.....	26
5.2.2.4 Reação de hipersensibilidade.....	28
5.2.3 TRATAMENTO.....	29
5.3 IMPORTÂNCIA CLÍNICA.....	31
5.3.1 INCIDÊNCIA DE CASOS.....	31
5.3.2 PREVENÇÃO.....	33
6. CONCLUSÃO.....	35
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que 160 produtos de preenchimento dérmicos produzidos por mais de 50 fabricantes diferentes estejam atualmente disponíveis em todo o mundo. Esses preenchedores são comumente classificados com base em sua biodegradabilidade e na duração de seu efeito. Desse modo, tais preenchedores dérmicos podem ser biodegradáveis ou não biodegradáveis, temporários, semipermanentes e permanentes (FUNT, PAVICIC, 2013).

Os preenchedores não biodegradáveis provocam uma reação de corpo estranho na pele que, posteriormente, estimula a deposição de colágeno. Exemplos de preenchedores não biodegradáveis incluem o polimetilmetacrilato, a polialquilimida e o silicone. Devido aos seus efeitos permanentes, esses preenchedores não biodegradáveis podem causar complicações de longa duração, podendo afetar significativamente a função da região, o bem-estar do indivíduo, sua autoestima e sua inserção na sociedade de forma ampla. Já os preenchedores biodegradáveis são substâncias que se degradam gradualmente e são reabsorvidas pelo organismo, com efeitos temporários ou semipermanentes. Exemplos de cargas biodegradáveis são colágeno, ácido hialurônico (AH), hidroxapatita de cálcio, e ácido poli-L-láctico (CHIANG, PIERONE, AL-NIAMI, 2017).

O AH como preenchedor é amplamente utilizado no mercado estético por apresentar bons resultados, ter efeito de longa duração, estabilidade e prover segurança quanto ao seu emprego. Apesar de dispor de um mínimo de complicações, todavia, seus efeitos colaterais devem ser estudados e identificados pelo profissional atuante (SITO, MANZONI, SOMMARIVA, 2019).

O AH está naturalmente presente na matriz extracelular dos tecidos conjuntivos, fluido sinovial, humor aquoso e vítreo. Na pele, forma a matriz fluida elastoviscosa que envolve fibras colágenas elásticas, e tende a diminuir sua concentração com a idade avançada. Essa redução correlaciona-se com uma pele progressivamente menos hidratada e volumosa, na qual se formam as chamadas ríftides. Assim, na estética, sua aplicação está relacionada principalmente à pele e as alterações que se acumulam com o passar da idade. É indicado para correções dos sulcos nasolabiais, de olheiras, nariz e para o aumento do volume labial (CROCCO, OLIVEIRA, ALESSI, 2012).

A injeção do AH como meio de preenchimento na região da glabella é pouco recomendada devido a casos reportados de compressão local ou de injeção intra-arterial na artéria supratroclear e seus ramos, causando necrose. Outra região reportada com altos índices de evento adverso é a asa nasal em função da oclusão da artéria angular e por ela apresentar circulação colateral restrita para suprir uma eventual isquemia (ZEIN *et al.*, 2020).

A composição do ácido hialurônico injetável é descrita como uma molécula de estrutura simples, com alto peso molecular e hidrofílico (grande afinidade pela água). Após injetado, é gradualmente biotransformado em dióxido de carbono e água e então eliminado. O preenchedor comercial pode apresentar duas origens: animal e não animal. Os derivados de animais são obtidos a partir da derme de crista de galo, purificada e interligada quimicamente com divinil sulfona. Já os de origem não animal são formulados a partir da fermentação bacteriana de *Streptococcus sp* com cadeias estabilizadas por interligação de epóxidos (CROCCO, OLIVEIRA, ALESSI, 2012).

Além do preenchedor, do conhecimento anatômico da face, é necessário que o profissional esteja habituado com os aspectos técnicos de injeção, como a profundidade de deposição do produto e a aspiração da seringa antes de injetar o produto, visando identificar se a ponta da agulha está dentro de algum vaso sanguíneo. Caso não tenha sinal de sangue, o teste de aspiração é negativo e se configura como um indicador de segurança para o procedimento.

Somada ao crescente uso do ácido hialurônico injetável para fins cosméticos devido grande parte à ampla gama de opções eficazes e diminuição do estigma social, observa-se também um maior número de complicações relatadas. Dessa forma, o conhecimento das regiões anatômicas e as particularidades concernentes à aplicação nesses locais, a técnica profissional e o conhecimento das propriedades e limitações do preenchedor são pontos imprescindíveis para êxito no resultado e redução da incidência dos efeitos adversos nos procedimentos estéticos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Analisar as possíveis intercorrências associadas ao uso do ácido hialurônico como preenchedor facial, bem como as estratégias de prevenção relatadas na literatura científica recente.

2.2 Objetivos Secundários

Apresentar as propriedades do ácido hialurônico como preenchedor e suas vantagens e limitações.

Contextualizar os efeitos adversos associados à região anatômica, profundidade da aplicação, quantidade de produto, e técnica profissional.

3. JUSTIFICATIVA

As injeções de preenchimento facial representam um mercado em constante expansão de rejuvenescimento facial não-cirúrgico. Perdendo apenas para as injeções de toxina botulínica, os preenchimentos de tecidos moles representaram 2,3 milhões de procedimentos realizados nos Estados Unidos em 2014, um aumento de 4,5% em relação ao ano anterior. Aproximadamente 78% (1,8 milhões) dessas 2,3 milhões de injeções totais de preenchimento dérmico representam preenchimentos com AH.

Embora os preenchimentos com AH sejam considerados mais seguros e, portanto, sejam mais difundidos do que os outros tipos de preenchimento, eles também são associados a resultados adversos. Essas complicações vão desde hematomas localizados, eritema, edema, reação alérgica, até sequelas mais graves, como perda visual permanente.

Conscientizar sobre os possíveis tipos de complicações e opções para gerenciamento, além da anatomia facial subjacente, são essenciais para oferecer a melhor conduta e atendimento ao paciente.

Dessa forma, esse trabalho se justifica pela necessidade de compilação e análise dos dados já publicados relacionados a esse tema, para a formulação de uma visão mais abrangente e para a elaboração de estratégias de pesquisa e de intervenção que possam vir a ser desenvolvidas futuramente.

4. METODOLOGIA

A presente pesquisa tem como finalidade a revisão de literatura a partir de artigos publicados utilizando as palavras chaves utilizadas para o levantamento bibliográfico foram “necrose”, “complicações”, “nódulos”, “vascular”, “injetável”, “ácido hialurônico”, “preenchimento”, “face”, “facial”, “evento adverso” e “sequelas” e em inglês necrosis, complications, nodulos, vascular, filler, hyaluronic acid, injectable, face, facial, adverse events nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS).

Como critério de inclusão foram adicionados somente artigos que tratavam de procedimentos não cirúrgicos na região da face. Foram adequados os filtros para artigos publicados no período de 2007 a 2022.

Como critério de exclusão, eliminou-se artigos que mencionaram apenas preenchedores, senão o ácido hialurônico, e que fugiam do tema ou se repetiam nas bases de periódicos pesquisadas, além dos artigos que tratavam de eventos adversos relacionados a outros procedimentos faciais tais como a toxina botulínica, estimulação de colágeno e aqueles que utilizavam outros produtos para preenchimento como o polimetilmetacrilato.

Os levantamentos trouxeram 86 resultados encontrados no PubMed e 148 no Lilacs. Após a análise seguindo os critérios de inclusão e a aplicação dos critérios de exclusão, 28 artigos foram selecionados para esta revisão.

5. DESENVOLVIMENTO

5.1 HARMONIZAÇÃO FACIAL

As técnicas minimamente invasivas utilizadas em procedimentos estéticos são um campo de pesquisa em crescimento devido à facilidade de uso e ao mínimo de reações adversas (HALEPAS *et al.* 2009). O preenchimento consiste em intervenções não cirúrgicas para aumento de tecido mole com ácido hialurônico, com a finalidade de restaurar a perda tecidual; corrigir ríntides e dobras, reposição e aprimoramento de volume labial, do mento, bochechas, olheira e terço médio da face, além da rinomodelação (SITO, MANZONI, SOMMARIVA, 2019).

De acordo com Maio *et al.* (2017) os primeiros sinais de envelhecimento são percebidos ao redor da região dos olhos, com excesso de pele e bolsas oculares. Com o envelhecimento, a redistribuição de gordura, a flacidez da pele e a fraqueza do tecido conjuntivo afetam também as transições da área periorbital para a bochecha e com isso os procedimentos são altamente procurados para correção (FITZGERALD *et al.* 2016). Os eventos adversos estão associados ao preenchedor e aos erros técnicos de preenchimento, e embora as complicações com preenchimentos de tecidos moles sejam extremamente baixas segundo Halepas *et al.* (2019), elas podem ter consequências devastadoras

5.1.1 ÁCIDO HIALURÔNICO

O ácido hialurônico possui uma cadeia polissacarídica linear que consiste em sequências repetidas regulares de monossacarídeos ácido d-glucurônico e N-acetil-d-glucosamina e é um componente natural da matriz extracelular dérmica, tecido conjuntivo e humor vítreo do olho. Mais de 1,5 milhão de procedimentos de preenchimento de tecidos moles foram realizados nos Estados Unidos em 2007, sendo o AH o agente mais usado (KASSIR E KOLLURU, KASSIR, 2011).

Amplamente usado como preenchedor injetável com a finalidade de ocupar um espaço antes de ser dissipado naturalmente. O principal mecanismo de ação do AH é que eles absorvem e retêm água. As formulações oferecem uma correção de volume de 1:1 e, uma vez injetadas, o volume não aumenta ainda mais. As formulações anidras, no entanto, são projetadas para absorver água do corpo e,

portanto, o volume inicial aumenta após a injeção (COX, ADIGUN, 2011). Esses preenchimentos de ácido hialurônico podem ser degradados por atividades enzimáticas e fagocíticas, o que os torna mais seguros para administrar, embora com efeito mais temporário (HALEPAS *et al.* 2019).

O AH apresenta característica de gel transparente, incolor e viscoso. Quando esses produtos são injetados superficialmente, apesar de permitir uma maior duração do efeito, eles podem produzir um fenômeno conhecido como efeito Tyndall (também conhecido como efeito Rayleigh), causando uma descoloração azulada no local da injeção. Este efeito pode ocorrer em qualquer local de injeção, mas é mais comum na pele fina das pálpebras inferiores (NETTAR; MAAS, 2018).

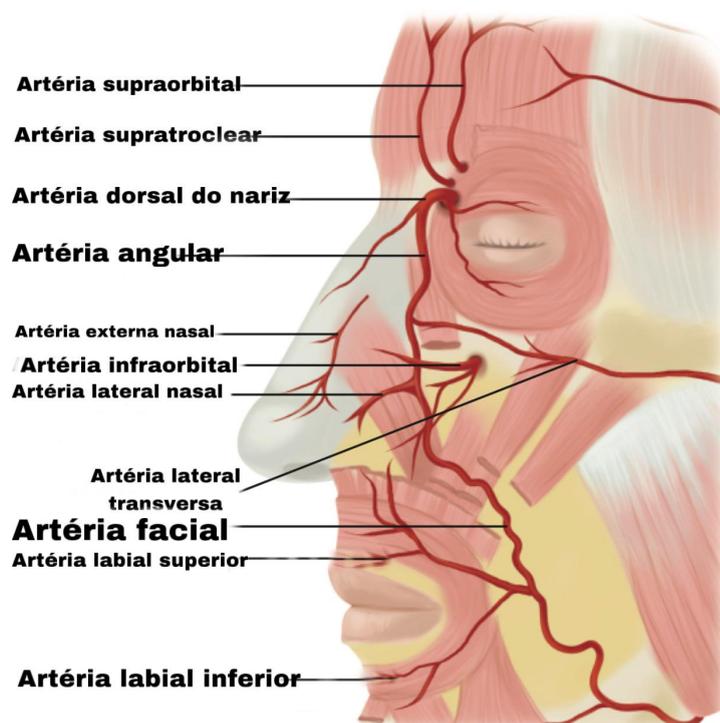
A implantação de preenchimentos de tecidos moles é um evento minimamente invasivo. O calibre da agulha contribui muito para a extensão do trauma superficial experimentado pelo paciente. Quanto mais viscoso o preenchedor, ou maior o tamanho da partícula, uma agulha de maior diâmetro é requerida, levando a uma maior ruptura epitelial e maior ruptura das estruturas dérmicas, com conseqüente extravasamento capilar, edema e estimulação de cascatas inflamatória (COX, ADIGUN, 2011).

5.1.2 REGIÕES ANATÔMICAS DE APLICAÇÃO

Para evitar eventos adversos ao procedimento, alguns cuidados devem ser tomados, incluindo conhecer a anatomia da vasculatura na área de injeção. A ocorrência de reações adversas muitas vezes está relacionada tanto às propriedades inerentes do produto quanto à técnica de injeção ou diluição do preenchedor, segundo Cox e Adigun (2011). A técnica de injeção pode criar complicações se o produto for administrado na profundidade inadequada da pele, que para Gladstone e Cohen (2007) o ácido hialurônico, deve ser colocado na derme profunda. Injetar um preenchedor muito superficialmente irá levar à formação de nódulos e a um resultado insatisfatório. Os autores citam que, em muitos casos, é muito difícil distinguir a derme média da derme profunda e que, geralmente, é melhor errar ao colocar o preenchimento mais fundo. A desvantagem dessa colocação mais profunda é que o efeito de aumento pode não ser tão aparente, embora possa durar mais devido à menor mobilidade.

O suprimento vascular da face é derivado das artérias carótidas interna e externa. O sistema vascular é uma ligação tridimensional de territórios vasculares vizinhos, e existem muitas áreas potenciais de anastomoses entre o sistema carotídeo interno e externo (FITZGERALD *et al.* 2016). A carótida externa dá origem à artéria facial, que cursa a mandíbula, conforme demonstrado na figura 1, ramificando-se nas artérias labiais inferior e superior e se tornando a artéria angular à medida que viaja lateralmente ao nariz, onde anastomosa com a artéria nasal dorsal, um ramo da artéria oftálmica (HALEPAS *et al.* 2019). Essa topografia torna a artéria facial vulnerável a complicações vasculares, como oclusão intra-arterial ou compressão pelo preenchedor nas áreas principais de interesse de intervenção estética, como sulco nasolabial, lábios e dorso nasal (LEE *et al.* 2019).

Figura 1: Principais artérias da porção central da face.



(Adaptado de GRUNEBAUM *et al.* , 2009)

5.1.2.1 Região periorbital

Maio *et al.* (2017) mencionam a artéria infraorbital se originando do forame infraorbitário e emergindo na face, suprindo a pálpebra inferior, a lateral do nariz e o lábio superior. Ela se ramifica na artéria alveolar superior e anterior que supre os dentes anteriores e o seio maxilar e termina em anastomoses com o transverso facial, angular, bucal, artérias e ramos oftálmicos e faciais.

O preenchedor é usado para lidar com a perda nos coxins de gorduras localizados no terço médio da face, e portanto o profissional deve estar atento para evitar a artéria e a veia infraorbital e garantir que as injeções sejam feitas abaixo da borda orbital. Para cada local, a aspiração é necessária antes da injeção (MAIO *et al.*, 2017).

As pálpebras e a região periorbital possuem uma derme muito fina, e as injeções nesta camada inevitavelmente levarão à formação de protuberâncias e potenciais granulomas, tanto nos preenchimentos com ácido hialurônico como com outros preenchedores (GLADSTONE; COHEN, 2007).

5.1.2.2 Região nasolabial

O sistema carotídeo interno supre a porção superior mais externa do nariz por meio de um ramo nasal externo da artéria etmoidal anterior e a artéria nasal dorsal, via artéria oftálmica. O sistema carotídeo externo supre a porção inferior do nariz por meio das artérias nasais laterais e artérias columelares, As artérias nasais dorsais seguem na direção vertical ao longo das paredes laterais, próximo da linha média. A entrada da agulha através da pele na linha média, com uma abordagem oblíqua medial-lateral à concavidade, pode ajudar a evitar injeção inadvertida ou lesão desses vasos (JOHNSON, KOTIS 2016).

A pele do dorso nasal costuma ser muito fina, em contraste a ponta e supra-ponta. Injetar no dorso nasal para aumentar ou tornar as saliências existentes menos perceptíveis requer injeções mais profundas do que a técnica convencional. As injeções na derme nesta subunidade cosmética aumentarão o risco de nódulos (GLADSTONE; COHEN, 2007).

Para Maio (2017), os profissionais devem estar atentos para evitar a injeção de preenchimento na cartilagem do septo anterior ou nos ramos columelares da

artéria labial superior. Os lábios, por apresentarem uma mucosa fina, (GLADSTONE; COHEN, 2007) podem não apresentar o resultado esperado caso o preenchimento for muito volumoso ou se a técnica de injeção não for meticulosa.

5.1.2.3 Região glabelar

Na região glabelar, o ramo supratroclear da artéria oftálmica emerge ao longo da borda orbital aproximadamente 2 cm lateral à linha média superficial ao músculo corrugador e profundamente ao orbicular e frontal, antes de se tornar mais superficial e adentrar no plano subcutâneo 2 cm acima da borda orbital. O ramo supraorbital da artéria oftálmica sai ao longo da borda orbital através da incisura supraorbital. Semelhante à artéria supratroclear, a artéria supraorbital segue profundamente ao orbicular e frontal antes de entrar no plano subcutâneo acima da borda orbital (ZEIN *et al.* 2020). A oclusão desses vasos de menor calibre que se ramificam das artérias supratroclear e supraorbitária que suprem a região da glabela está associada aos principais causadores de relatos de necrose tecidual como complicação do aumento de tecido mole (KASSIR, KOLLURO, KASSIR, 2011).

5.2 EVENTOS ADVERSOS

Os preenchimentos dérmicos, apontados por Chiang, Pierone e Al-Niimi (2017) possuem um risco potencial de complicações. Imediatamente após a injeção de um preenchedor dérmico, todos os pacientes devem esperar algum grau de reação no local da injeção; no entanto, se essa resposta for mais exagerada ou de duração mais longa, o profissional pode considerar a circunstância como anormal (COX, ADIGUN, (2011).

Os eventos observados após o preenchimento com ácido hialurônico podem ser classificados como eventos de início precoce ou persistentes. Embora a maioria das complicações seja transitória e leve, eventos adversos graves que causam déficits funcionais e estéticos irreversíveis foram relatados (CHIANG, PIERONE, AL-NIAMI, 2017).

5.2.1 EVENTOS ADVERSOS PRECOSES

5.2.1.2 Edema

Segundo Chiang, Pierone e Al-Niimi (2017) um edema transitório tende a ocorrer imediatamente após o procedimento com os preenchedores devido ao trauma local. Em geral, o edema dura algumas horas, e, em alguns casos, desaparece em poucos dias.

O edema ocorre com todos os preenchedores injetáveis, mas podem variar em tempo e gravidade. Fatores do paciente, como dermatografismo, também podem influenciar a quantidade de inchaço. É mais comum nos lábios e na área periorbital. Geralmente é um fenômeno local e não deve ser confundido com uma reação anafilática sistêmica, que é muito rara. O edema pode ocorrer quando é preenchido um volume maior na calha lacrimal ou quando o produto é colocado muito superficialmente (FITZGERALD *et al.* 2016).

5.2.1.3 Equimose

A equimose é uma complicação relativamente comum que surge como resultado do extravasamento de sangue após a perfuração por agulha de vasos dérmicos e/ou ruptura de vasos secundária à pressão adjacente do material de preenchimento. Os locais comuns de hematomas são ríntides periorais, pálpebras inferiores, terço superior do sulco nasolabial, lábio superior e borda lateral do lábio inferior. A resolução geralmente é espontânea e pode levar de 5 a 10 dias (CHIANG, PIERONE, AL-NIAIMI, 2017).

A equimose é geralmente limitada ao redor do local da injeção. Se um paciente estiver tomando aspirina, (Figura 2), anti-inflamatórios não esteroidais ou alguns suplementos vitamínicos (incluindo vitamina E, ginseng, alho, gengibre, ginkgo etc), o efeito pode ser mais intenso, portanto recomenda-se que sejam descontinuados (se possível) de 7 a 10 dias antes do tratamento (NETTAR; MAAS, 2018). A equimose pode ser minimizada com o uso de cânulas de ponta romba, bem como com injeções lentas com alíquotas menores do produto. Caso uma grande veia ou qualquer vaso arterial for perfurado, a pressão imediata e prolongada (vários minutos) pode prevenir a equimose (FITZGERALD *et al.* 2016).

Em alguns casos, a equimose cobre a maior parte da anatomia facial abaixo do local da injeção e pode levar várias semanas para ser totalmente resolvida. Curiosamente, foi relatado que medicamentos homeopáticos, como a echinacea, reduzem o efeito adverso. No entanto, não há estudos mostrando diferença nos hematomas pós-injeção naqueles que tomam este medicamento (GLADSTONE; COHEN, 2007).

Figura 2: Indivíduo em uso de aspirina com equimose após injeção de preenchedor.



(FITZGERALD *et al.* 2016)

5.2.1.4 Vasoclusão

Segundo Sun *et al.* (2015) a vasoclusão ocorre por meio de embolia microcirculatória pelas partículas de preenchimento acidentalmente injetadas nos vasos que nutrem a derme, podendo causar quadros de necrose cutânea. Devido à interrupção repentina do suprimento vascular, os pacientes geralmente desenvolvem dor imediata, característico de vasos ocluídos (WOODWARD, KHAN E MARTIN 2015). O branqueamento ou palidez é um sinal cardinal que sugere uma oclusão arterial (ROBATI, MOEINEDDIN, ALMASI-NASRABADI, 2018).

Por outro lado, a descoloração vermelha ou azulada tende a sugerir congestão venosa, denominada lívido, (Figura 3). A lividez de oclusão venosa deve ser diferenciada de hematomas. Além disso, enquanto na oclusão arterial os

indivíduos geralmente referem dor intensa, na oclusão venosa eles podem referir menos ou nenhuma dor (CHIANG, PIERONI, AL-NIAIMI, 2017).

Figura 3: Lividez reticular resultante de obstrução venosa.



(WOODWARD, KHAN, MARTIN, 2015)

5.2.1.4.1 Necrose

No estudo em questão, foi relatado uma necrose iminente, com o primeiro sintoma se apresentando apenas 6 horas após a injeção e sendo uma descoloração roxa escura da área afetada (GRUNEBAUM *et al.* 2009).

As áreas mais comuns de necrose são territórios dependentes de um único suprimento arterial, como a glabella. A extensão da oclusão é multifatorial e está relacionada ao tipo de preenchedor utilizado, a pressão do êmbolo na seringa, a quantidade de material injetado e ao local anatômico, uma vez que a injeção nessas áreas deve ser realizada no plano dérmico médio a profundo para evitar a vasculatura subdérmica. (NETTAR; MAAS, 2018) Uma das fisiopatologias é a mesma citada na vasocclusão, envolve o transporte intra-arterial de material para vasos progressivamente menores e eventual leitos capilares, nos quais o material de preenchimento se aloja. Ocorre uma oclusão subsequente onde ocorre a troca de oxigênio, o que significa que o fluxo colateral não pode compensar e ocorre isquemia (FITZGERALD *et al.* 2016).

O preenchimento também pode causar necrose cutânea iminente ao comprimir externamente os vasos que nutrem a pele. Esse mecanismo é conhecido como necrose por pressão. Injeção excessiva de preenchimento subdérmico pode levar à compressão do plexo subdérmico e comprometer o suprimento da pele. Isso porque as partículas de preenchimento de AH são pequenas e de tamanho uniforme, combinados com a natureza hidrofílica, que leva ao aumento da pressão e à expansão do volume, resultando em redução do fluxo sanguíneo (SUN *et al.*, 2015).

Achados clínicos típicos da progressão dessas complicações vasculares são branqueamento, lividez, descoloração preto-azulada, formação de bolhas, rompimento da pele, ulceração, demarcação e esfacelo (Figura 4). (ROBATI; MOEINEDDIN; ALMASI-NASRABADI, 2018). Se durante a injeção o paciente sentir dor imediata ou aparentar algum dos sinais acima apresentados, o profissional deve seguir a conduta de aplicar imediatamente compressas mornas na área, aplicar um vasodilatador tópico e preparar a hialuronidase. A heparina de baixo peso molecular diária também pode ser usada. No caso de necrose da pele, pode ser necessário desbridamento seguido de transferência e reconstrução do tecido adjacente (NETTAR; MAAS, 2018).

Figura 4: Indivíduo com eritema reticulado no nariz e sulco nasolabial direito (direita) que evoluiu para escara (centro) e resultou em defeitos no tecido alar (esquerda)



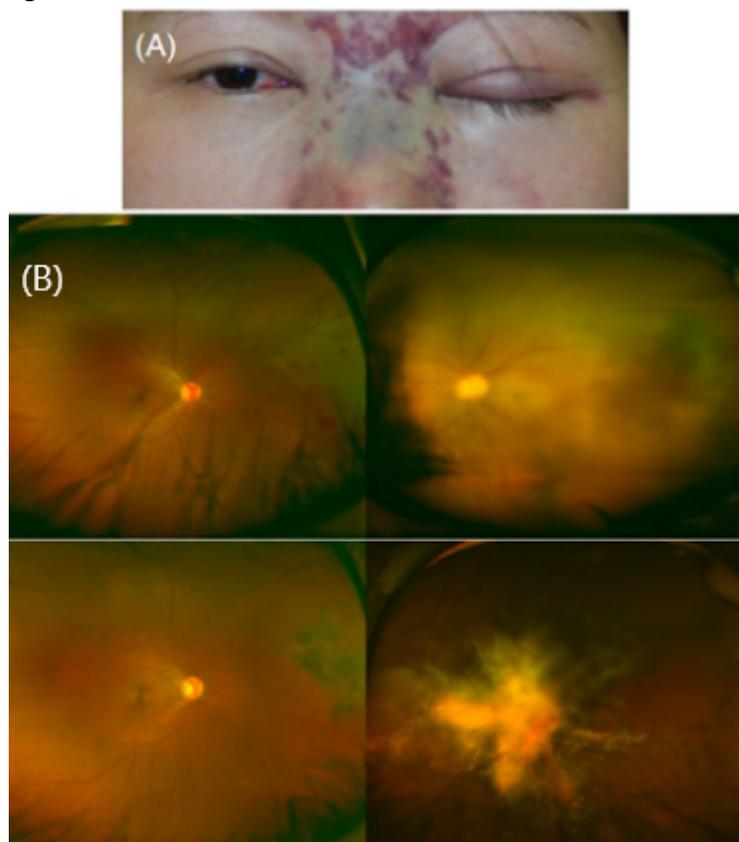
(SUN *et al.* 2015)

5.2.1.4.2 Cegueira

O mecanismo exato da embolia retrógrada ainda é indefinido (KIM *et al.*, 2015). No entanto, a teoria predominante a respeito da perda da visão por fluxo retrógrado considera que, caso a ponta da agulha penetre na parede de um ramo distal da artéria oftálmica, a força da injeção pode expandir as arteríolas e causar o fluxo retrógrado. Se a pressão aplicada pelo injetor exceder a da artéria sistólica, o material injetado pode se deslocar para uma porção mais proximal da rede arterial e, em seguida, mover-se distalmente quando o êmbolo é liberado, obstruindo a artéria oftálmica ou retiniana e seus ramos. (FITZGERALD *et al.* 2016). De acordo com Woodward, Khan e Martin (2015), o rápido reconhecimento desses sintomas pode permitir que o injetor administre prontamente a pressão no local da injeção em um esforço para desalojar o êmbolo, injetar hialuronidase para dissolver o preenchedor e aplicar uma pasta de nitroglicerina e oxigenoterapia tópica para permitir vasodilatação e liberação espontânea do bolo oclusivo, o que é explicado mais adiante.

Os autores Lee, Kim e Sa (2021) descrevem o caso de um paciente com oclusão atípica da artéria oftálmica após injeção subcutânea de uma mistura de epinefrina-lidocaína usada para anestésiar a área glabellar antes do procedimento em si (Figura 5). O paciente apresentava dor ocular intensa, ptose e distúrbios visuais imediatamente após a injeção na glabella. A suspeita é que o anestésico local tenha sido injetado em um ramo arterial supratrocLEAR e acessado retrogradamente a vasculatura arterial oftálmica. Apesar de os mecanismos fisiopatológicos subjacentes não serem claros, é sabido que a epinefrina pode causar vasoespasmo da artéria oftálmica e vasculatura retiniana, podendo ter provocado agregação plaquetária com subsequente embolia, levando à oclusão arterial. Ao realizar injeções periorbitais, portanto, os médicos devem tomar cuidado, pois tais cuidados não se restringem apenas aos preenchimentos cosméticos, mas também a anestésicos locais.

Figura 5: Caso de oclusão da artéria central da retina.



A: Fotografia clínica mostra extensa púrpura na glabella e dorso nasal e blefaroptose esquerda. B: Fotografias de fundo de olho mostram oclusão da artéria central da retina à esquerda. (Adaptado de LEE, KIM, SA, 2021)

5.2.2 EVENTOS ADVERSOS PERSISTENTES

São eventos que podem ocorrer tanto de imediato no paciente, como também longos períodos após o procedimento estético.

Fritzgerald *et al* (2016) relatam que esses eventos adversos inflamatórios (ou não) e tardios já foram observados e relatados em todos os preenchedores conhecidos, não se limitando ao ácido hialurônico.

5.2.2.1 Infecções

A infecção pode ser uma complicação precoce e é mais provável devido a patógenos comuns da pele, como *Staphylococcus aureus*. No entanto, quando a infecção surge mais tarde, pode ser devido a outras bactérias menos comuns. Em

contraste com os granulomas, eles aparecerão como nódulos flutuantes, com mais eritema ao redor, calor e sensibilidade. O paciente também pode apresentar febre (GLADSTONE; COHEN, 2007).

O vírus herpes simplex tipo 1 é onipresente, com cerca de 50% dos pacientes de alto nível socioeconômico tornando-se soropositivos aos 30 anos. É importante indagar o paciente durante a consulta pois geralmente pode revelar uma história de infecção prévia por herpes labial (KIM *et al.* 2015). Esses pacientes com histórico de lesões de herpes labial devem receber tratamento antiviral profilático antes do aumento do lábio, porque os preenchedores podem induzir infecções recorrentes nesses indivíduos pela reativação do vírus latente. Pacientes com lesões de herpes ativas não devem receber injeções até que as lesões estejam completamente resolvidas (Figura 6) (WINSLOW, 2009).

Figura 6: Bolhas e ulcerações do vírus do herpes simples após lesão ocasionada pelo preenchimento dos lábios.



(GLADSTONE, COHEN 2007)

Nódulos inflamatórios, tipicamente vermelhos, dolorosos e sensíveis que ocorrem dentro de 3 a 14 dias após a injeção podem ser tratados como infecções. Se houver qualquer flutuação ou erosão iminente da pele, deve-se realizar incisão imediata e drenagem com cultura. O envio de tecido ao invés de material aspirado para cultura é preferível e, embora se espere que as espécies estreptocócicas e estafilocócicas predominem, o material deve ser enviado para culturas aeróbica e

anaeróbica. A reavaliação do local deve ocorrer após 48 horas da antibioticoterapia e, se a flutuação persistir, deve-se enviar incisão e drenagem e repetir a cultura. Se não ocorrer resposta à terapia por vários dias, uma biópsia para cultura de tecidos e um ajuste de antibióticos devem ser considerados. Quando houver múltiplos nódulos inflamatórios, principalmente quando surgirem em múltiplos locais correspondentes aos locais de injeção, deve-se cogitar se tratar de produto contaminado (COX, ADIGUN, 2011).

Woodward, Khan e Martin (2015) afirmam que esses nódulos inflamados com apresentação tardia, podem ser causados por um biofilme. Consiste em agregados complexos de microrganismos que excretam uma matriz aderente e protetora encapsulada, tornando-os altamente resistentes a antimicrobianos, o que pode causar uma infecção persistente por meses. Isso porque os biofilmes podem conter bactérias, protozoários ou fungos em uma infecção de baixo grau que semeia cronicamente o local, desencadeando uma infecção sistêmica. Os autores indicaram que ocorre um risco adicional quando a injeção intraoral de preenchimento de tecido mole é realizada logo após um procedimento odontológico, devido à presença de biofilmes nas placas dentárias que podem se romper, aumentando a quantidade de microrganismos circulantes.

Apesar de Cox e Adigun (2011) citarem que o pré-tratamento e o pós-tratamento com gelo podem diminuir a resposta de inchaço e hematomas associados à injeção de preenchimento cosmético, Fitzgerald *et al.* (2016) relataram casos de infecções por *Mycobacterium chelonae* e, após uma investigação minuciosa, rastrearam a origem da infecção nos cubos de gelo usados no local da injeção; os organismos cultivados a partir da cultura do paciente correspondiam aos isolados das torneiras e do abastecimento de água no local clínico. A cultura subsequente revelou infecção por *Mycobacterium chelonae*. Essa infecção foi resolvida com monoterapia com claritromicina.

5.2.2.2 Nódulos não inflamatórios

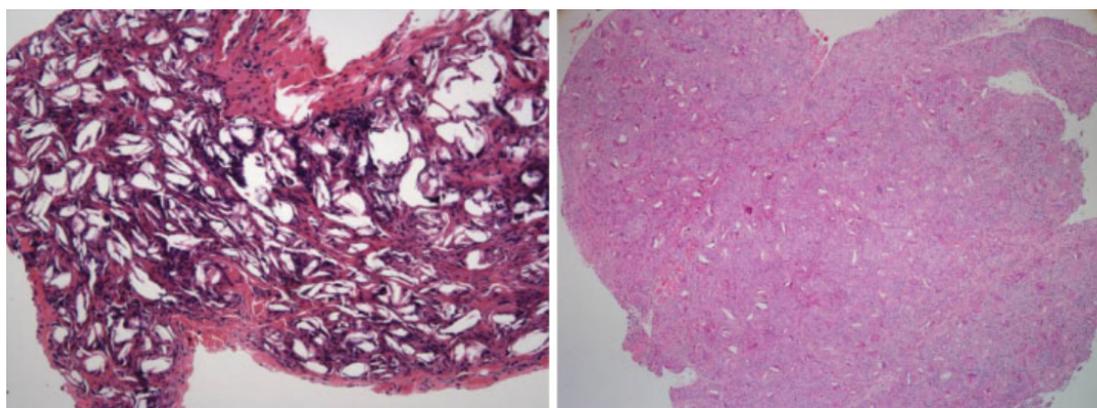
Embora os termos nódulo e granuloma tenham sido usados quase de forma intercambiável, eles são entidades distintas. Nódulos não inflamatórios são uma superabundância de produto e são clínica e histopatologicamente distintos dos granulomas, que são uma lesão inflamatória representando uma superabundância

de reação do hospedeiro ao produto. Esses nódulos não inflamatórios se apresentam como lesões discretas, geralmente do tamanho de ervilhas ou menores, muitas vezes únicas ou em número reduzido, observadas mais comumente ao redor dos olhos, lábios ou mandíbula. A figura 7 mostra à direita uma abundância de produto com poucas células ao redor de corpo estranho (produto), representando o nódulo não inflamatório, enquanto a imagem à esquerda mostra uma abundância de células ao redor do corpo estranho, imagem histológica de um grânulo (FITZGERALD *et al.* 2016).

Nódulos podem ser observados imediatamente após a injeção ou vários meses depois. Procedimentos técnicos que podem minimizar o risco dessa complicação incluem injetar somente depois que a agulha atingir a profundidade apropriada na pele e interromper a injeção antes de remover a agulha. O trajeto de inserção e remoção da agulha passará pela derme superficial e, se o preenchimento for inadvertidamente colocado nesse local, podem ocorrer os nódulos (WINSLOW, 2009).

Para Woodward, Khan e Martin (2015), esses nódulos não inflamatórios, causados por excesso de preenchimento, podem ser desintegrados com massagem vigorosa, dissolvidos com hialuronidase ou mesmo extruídos com punção de agulha, expressando o material de preenchimento para fora do tecido dérmico.

Figura 7: Imagem histopatológica de um nódulo (direita) e de um grânulo (esquerda).



(FITZGERALD *et al.* 2016)

5.2.2.3 Granulomas

A formação de granulomas verdadeiros decorrentes da aplicação de preenchedores é rara. Ela ocorre em aproximadamente 0,1% da população de indivíduos que recebem o procedimento. A maioria dos casos está associada a injeções de preenchedores permanentes. Trata-se de uma resposta do corpo a um material estranho, apresentando-se mais comumente na derme com eritema leve, embora para Fitzgerald e colaboradores (2016) não se saiba ao certo o gatilho que leva à geração de granulomas de corpo estranho. Eles podem aparecer sozinhos ou em pequenos grupos, podendo ou não ser macios (figura 8). Embora apareçam nos primeiros seis meses após a injeção geralmente, foram relatados granulomas tardios quatorze meses após a injeção. Na maioria dos pacientes, eles são bastante óbvios e criam uma ansiedade significativa (GLADSTONE; COHEN, 2007).

Segundo Woodward, Khan e Martin (2015) tal granuloma se forma quando os macrófagos ativados englobam o material de preenchimento e então secretam citocinas inflamatórias. Esses macrófagos podem coalescer para formar células gigantes multinucleadas. Esteróides intralesionais e fluoracil são a base terapêutica para inibir a atividade dos fibroblastos. O granuloma pode ser localizado ou apresentar-se como uma resposta sistêmica global.

Alguns autores postulam que todas as reações granulomatosas aos preenchedores são reações de hipersensibilidade do tipo retardado. Outros acreditam que infecções de baixo grau causam todas as complicações de início tardio, incluindo granulomas de corpo estranho, como resultado da formação de biofilme. A existência dessa controvérsia não é surpreendente, dadas as semelhanças na apresentação clínica e a falta de diagnóstico e ferramentas com as quais discernir entre os dois (FITZGERALD *et al.* 2016).

Figura 8: Granuloma dois meses após preenchimento com AH nas fossas lacrimais.



(WINSLOW, 2009)

5.2.2.4 Reação de hipersensibilidade

Winslow (2009) cita algumas marcas de preenchedores de AH que contém lidocaína e sulfitos, esses provocam maior incidência de reatividade como preenchedor e não devem ser utilizados em pacientes com atopia generalizada ou hipersensibilidade.

Chiang, Pierone e Al-Niimi (2017) citam que os preenchimentos dérmicos podem promover essa reação de hipersensibilidade tipo I mediada por imunoglobulina E (imediate), causando eritema, prurido, inchaço e/ou mesmo anafilaxia. No caso de reações mediadas por mastócitos, um curso de anti-histamínicos orais geralmente é suficiente. Em episódios graves ou casos de resistência aos anti-histamínicos, pode ser usado um curso curto de corticosteroide oral. Apesar da raridade dessas reações, geralmente é aconselhável manter um kit de emergência contendo canetas de adrenalina, corticosteroides orais e anti-histamínicos na sala de tratamento. Outras manifestações sistêmicas, como febre, artralgia, lesões cutâneas à distância, xerofthalmia e xerostomia também foram relatadas.

Apesar de os casos de reações imediatas serem mais comuns (WINSLOW, 2009), as reações tardias relacionadas à hipersensibilidade também podem ocorrer meses ou anos após a injeção, formando granulomas, nódulos, eritema persistente e abscessos estéreis de início tardio. Isso porque a hipersensibilidade tipo IV (tardia),

é mediada por linfócitos T em vez de anticorpos humorais. Como tal, essas reações geralmente não respondem aos anti-histamínicos, e a remoção do alérgeno geralmente é a única opção para liberação. (CHIANG, PIERONE e AL-NIAIMI, 2017)

Existe controvérsia sobre o uso de testes cutâneos. Para Winslow (2009) apesar de o teste cutâneo para AH não ser exigido pelo fabricante, sua realização é indicada, principalmente para indivíduos com histórico de reações, enquanto para Chiang, Pierone e Al-Niaimi (2017) existem relatos de casos de reações de hipersensibilidade mesmo com testes cutâneos realizados previamente, sem informar a causa.

5.2.3 TRATAMENTO

O melhor método de tratamento para intercorrências com ácido hialurônico é com o uso da hialuronidase. Kassir, Kolluru e Kassir (2011) descrevem que a hialuronidase é uma enzima que atua hidrolisando o AH pela quebra da ligação glicosamínica entre o C1 da porção glicosamina e o C4 do ácido glucurônico. Posteriormente, (COX, ADIGUN 2011) a viscosidade é diminuída, promovendo difusão e absorção. A resolução deve ser esperada dentro de 2 dias após a injeção. Após a injeção de hialuronidase, as recomendações são massagear a área para facilitar a absorção. No entanto, (OZTURK *et al.* 2013) com este benefício vem uma desvantagem. Se ocorrer hipercorreção, pode ocorrer irregularidade e formação de nódulos; esses problemas são mais persistentes e difíceis de tratar. Além disso, a hialuronidase pode não ser tão eficaz a depender do evento adverso. Um estudo recente, mencionado por Lee, Kim e Sa (2021), usando um modelo de coelho descobriu que a hialuronidase retrobulbar não reverteu a oclusão da artéria retiniana ou restaurou a função retiniana danificada. Portanto, mais pesquisas são necessárias para avaliar sua utilidade.

Existe também um risco raro de sensibilidade à enzima hialuronidase derivada de animais. Portanto, para Cox e Adigun (2011) o teste cutâneo preliminar deve ser realizado no paciente antes de seu uso. Três unidades de produto de hialuronidase podem ser injetadas por via intradérmica, e o local pode ser observado por pelo menos 20 minutos ou mesmo durante a noite. Uma pápula local é consistente com uma reação positiva.

Mesmo que a apresentação do paciente seja tardia, o tratamento é ainda recomendado porque pode restaurar a circulação normal e acelerar o processo de cicatrização. O desbridamento suave seguido da aplicação de um curativo protetor ou pomada antibiótica também é recomendado, embora os pacientes possam desenvolver hipersensibilidade à pomada, o que pode complicar os sintomas. Qualquer aumento no desconforto ou eritema deve suscitar investigação imediata para saber se a pomada pode estar implicada (GRUNEBAUM *et al.* 2009).

É recomendado também o tratamento com pasta de nitroglicerina tópica (2%) em áreas afetadas por necrose. Isso porque a nitroglicerina causa vasodilatação. A aspirina também é recomendada para melhorar o suprimento de sangue para a área comprometida, bem como para prevenir a formação de novos coágulos devido ao comprometimento vascular (FERNEINI, 2016).

Em casos de necrose grave ou não responsiva, injeções subcutâneas profundas de heparina de baixo peso molecular na área afetada têm sido recomendadas para promover a vasodilatação. Uma vez que a necrose tenha ocorrido, o desbridamento e o cuidado diligente da ferida com curativos diários na área debridada minimizam as cicatrizes. Um mínimo de 3 meses antes de tentativas cirúrgicas de revisão da cicatriz deve ser permitido para maturação da cicatriz e estabelecimento de circulação colateral (KASSIR, KOLLURU, KASSIR 2011). Para perda aguda da visão secundária às complicações vasculares de injeção de preenchimento não há tratamentos padrão e eficazes, e sabe-se que o prognóstico nesses casos é ruim mesmo se empregando medidas de tratamento (LEE, KIM, SA, 2021).

A oxigenoterapia hiperbárica é aprovada pela Food and Drug Administration (agência do departamento de saúde e serviços humanos nos Estados Unidos) para infecções necrosantes de tecidos moles e feridas crônicas que não cicatrizam. A eficácia é demonstrada para feridas crônicas pelo aumento da proliferação de fibroblastos e células endoteliais, diferenciação de queratinócitos e aumento dos níveis de expressão do fator de crescimento endotelial vascular na ferida, auxiliando o tecido. O tratamento é realizado diariamente por um mínimo de 30 tratamentos, com ciclos estendidos com base na resposta à terapia (KASSIR KOLLURU, KASSIR 2011).

O tratamento dos granulomas é feito tipicamente por meio da administração de corticosteroides locais ou sistêmicos. Foi relatado que a prednisona em doses de

até 60 mg/dia melhora os sinais e sintomas desses pacientes. Para granulomas nodulares bem circunscritos, a excisão cirúrgica é a abordagem mais eficaz e definitiva, porém, em áreas maiores, pode ser necessária uma excisão em elipse com retalho de partes moles (GLADSTONE E COHEN 2017). Outra abordagem são as injeções intralesionais de esteróides, as quais também vêm sendo amplamente utilizadas para o tratamento de granulomas. Embora esse tratamento seja eficaz, ele deve ser usado criteriosamente e em concentrações fracas (não superiores a 10 mg/mL), pois pode resultar em atrofia e eritema da pele adjacente.

5.3 IMPORTÂNCIA CLÍNICA

Em um estudo de caso, foi constatado que dois dos três pacientes estudados que apresentaram eventos adversos ao preenchimento, consultaram posteriormente outro profissional, ao invés do profissional que realizou o procedimento inicial. Portanto, todos os profissionais devem estar familiarizados com um protocolo de tratamento (GRUNEBAUM *et al.* 2009). O efeito cumulativo de uma complicação abrange um tremendo impacto emocional, médico e financeiro no paciente e no profissional de saúde. Melhorar nossa compreensão das complicações do preenchimento é fundamental para minimizar o ônus profissional e financeiro desses eventos

5.3.1 INCIDÊNCIA DE CASOS

Um estudo de coorte prospectivo multicêntrico de procedimentos realizados com laser, neurotoxinas injetáveis e preenchedores de aumento de tecidos moles, entre outras práticas em oito clínicas ambulatoriais de dermatologia privadas e institucionais nos Estados Unidos, geograficamente dispersas, com um total de 23 dermatologistas, totalizando 20.399 procedimentos cosméticos, encontrou que, no geral, a taxa agregada de eventos adversos para preenchedores injetáveis foi de apenas 0,52% e foi composta principalmente por casos de nódulos (FITZGERALD *et al.* 2016). Em outro levantamento realizado por Ferneini e colegas em 2016, identificou-se que 0,006-0,008% das injeções de ácido hialurônico resultaram em necrose. Embora o risco seja extremamente baixo, os autores descobriram que existem 11 ações judiciais envolvendo preenchimento dérmico nos Estados Unidos,

dentre as quais seis foram decididas a favor do réu com um ressarcimento médio de USD \$636.800,00 (HALEPAS *et al.* 2019).

Chiang, Pierone e Al-Niimi (2017) mencionam, que segundo a Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos, 2,3 milhões de preenchimentos de tecidos moles foram realizados em 2014, o que representa um aumento de 253% em relação a 2000. Para os autores, a verdadeira incidência de complicações de preenchimento é difícil de estabelecer devido à falta de um sistema de notificação universal e é provável que muitas complicações menores simplesmente não sejam levadas ao conhecimento do médico.

Com base nas estatísticas também da Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos, por Rayess *et al.* (2018), foram identificados entre 1º de janeiro de 2014 até 31 de dezembro de 2016, 1.748 eventos adversos relatados. Nenhuma morte foi relatada. As complicações mais comuns registradas foram edema, infecção, presença de nódulo e dor. O AH é o injetável mais comumente usado (OZTURK *et al.* 2013), seguido por hidroxiapatita de cálcio e polimetilmetacrilato. Portanto, não é surpreendente que os produtos de AH estejam implicados com mais frequência em complicações graves.

Ozturk *et al.* (2013) realizaram uma pesquisa bibliográfica para identificar os locais faciais mais propensos a complicações graves. Eles encontraram 41 artigos, representando 61 pacientes com complicações graves. Os dados coletados desses relatos de caso incluíram o tipo de preenchimento, local da injeção, local da complicação, intervalo dos sintomas, sintoma da complicação, tempo até a terapia, modalidade de tratamento e resultado. O local de injeção mais comum para necrose foi o nariz (33,3%), seguido do sulco nasolabial (31,2%). A cegueira foi mais frequentemente associada à injeção na glabella (50%). Foi calculada uma incidência estimada de 0,0001% para desenvolver uma complicação grave.

Em um estudo feito por Rayess *et al.* (2018), utilizando as estatísticas da Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos, foram realizado um levantamento das taxas de complicações relatadas de injeções por procedimentos estéticos na testa, sulco nasolabial, lábios, bochecha, linhas de marionete e canais lacrimais foram analisadas. Houve 1.748 eventos adversos relatados envolvendo lesões em pacientes de 1º de janeiro de 2014 até 31 de dezembro de 2016. As bochechas representaram o local mais comum de complicações. Para todos os locais, exceto nas dobras nasolabiais, o edema foi a complicação mais comum relatada nas linhas

de marionete e nas depressões lacrimais. A infecção foi a complicação mais comumente relatada nos sulcos nasolabiais. Entretanto, observamos falhas nos dados descritos no texto referentes a porcentagem de pacientes que apresentaram intercorrências, o que torna os dados apresentados questionáveis.

5.3.2 PREVENÇÃO

Para Cox e Adigun (2011), alguns cuidados devem ser tomados para evitar a vasoclusão. Essas precauções incluem conhecer a anatomia da vasculatura na área de injeção, não usar AH em excesso e aspirar antes da injeção. Embora, para Zein e colaboradores (2020), a ausência de sangue não garante que um vaso não tenha sido perfurado, pois a pressão negativa pode colapsar um pequeno vaso impedindo o fluxo de sangue, trazendo, nesses casos, uma falsa sensação de segurança.

Diretrizes gerais para redução de infecções associadas aos cuidados de saúde incluem antissepsia efetiva da pele usando gluconato de clorexidina a 2% em álcool isopropílico a 70%. É importante observar que a clorexidina deve ser evitada na área periocular devido ao risco potencial de ceratite e possível lesão ocular. Outras medidas importantes incluem a remoção completa de toda a maquiagem e outros contaminantes potenciais da pele antes da preparação estéril, lavagem das mãos, precauções estéreis durante a reconstituição/diluição do produto e o cuidado para não aplicar a injeção durante infecção ativa de tecidos moles (incluindo surtos de acne) (FITZGERALD *et al.* 2016).

Para maximizar a segurança, Chiang, Pierone e Al-Niaimi (2017) pontuam que as injeções de preenchimento com agulha na região periocular devem ser preferencialmente subdérmicas, sempre com baixa pressão, e a agulha deve ser constantemente movida para frente e para trás sob pressão para minimizar a chance de a ponta da agulha permanecer em um vaso. Woodward, Khan e Martin (2015) mencionam que alguns profissionais acreditam que as cânulas são mais seguras, além de diminuir a chance de causar hematomas em relação ao emprego de agulhas. Um estudo duplo-cego randomizado encontrou menos efeitos colaterais na aplicação na região nasolabial com cânulas do que com agulhas. Embora ajudem a evitar a perfuração e a penetração de vasos, as cânulas, por sua vez, não impedem a oclusão vascular por compressão externa (JOHNSON, KOTIS, 2016).

Marcar os pacientes antes da injeção é um bom hábito que garantirá a reprodutibilidade. As expressões podem mudar ou o ângulo de iluminação pode alterar a aparência da rítide ou defeito. A anestesia, incluindo bloqueios nervosos, pode potencialmente distorcer o local da injeção devido ao volume (GLADSTONE; COHEN, 2007).

Pacientes que foram submetidos a cirurgia nasal prévia, como rinoplastia estética, podem apresentar maior risco para tais complicações devido ao suprimento sanguíneo já alterado e potencialmente comprometido relacionado à cicatrização sob a pele da ponta nasal (GRUNEBAUM *et al.* 2011).

6. CONCLUSÃO

Com base na revisão da literatura e análise dos casos apresentados, pode-se concluir que os eventos adversos associados ao preenchimento facial com ácido hialurônico mais comuns incluem edema e equimose. No entanto, ocorrências mais graves, como infecção, necrose tecidual e vasoclusão também podem ocorrer.

A melhor maneira de gerenciar as complicações é evitá-las, portanto é importante que os profissionais que realizam esses procedimentos tenham um treinamento adequado e uma compreensão profunda da anatomia facial para minimizar o risco de eventos adversos. É fundamental que os profissionais de saúde realizem uma avaliação cuidadosa do indivíduo que irá receber a aplicação, incluindo histórico médico e medicamentos em uso, embora a técnica de preenchimento facial com ácido hialurônico seja relativamente segura.

Além disso, é essencial que esses indivíduos sejam informados sobre os riscos potenciais do procedimento e que o plano de tratamento pode exigir várias sessões. Deve-se promover uma discussão sobre a possibilidade de quaisquer manchas permanentes dessas intervenções (como uma cicatriz).

Em resumo, o preenchimento facial com ácido hialurônico pode proporcionar resultados estéticos significativos e melhorar a autoestima do paciente, desde que seja realizado por profissionais experientes e com cuidado adequado.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASHTON, Mark W; TAYLOR, G Ian; CORLETT, Russell J. The Role of Anastomotic Vessels in Controlling Tissue Viability and Defining Tissue Necrosis with Special Reference to Complications following Injection of Hyaluronic Acid Fillers. **Plast Reconstr Surg**, p. 818-830, 6 jun. 2018. Disponível em: <https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2018/06000/The_Role_of_Anastomotic_Vessels_in_Controlling.9.aspx>

BEAUVAIS, Daniel; FERNEINI, Elie M. Complications and Litigation Associated With Injectable Facial Fillers: A Cross-Sectional Study. **J Oral Maxillofac Surg**, p. 133-140, 9 ago. 2019. Disponível em: <[https://www.joms.org/article/S0278-2391\(19\)30946-2/fulltext](https://www.joms.org/article/S0278-2391(19)30946-2/fulltext)>

BORBA, Andre; MATAYOSHI, Suzana; RODRIGUES, Matheus. Avoiding Complications on the Upper Face Treatment With Botulinum Toxin: A Practical Guide. *Aesthetic Plast Surg*, [S. l.], p. 385-394, 2 ago. 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8328485/>>

CHIANG, Y Z; PIERONE , G; AL-NIAIMI, F. Dermal fillers: Pathophysiology, prevention and treatment of complications. **Dermatol Venereol**, p. 405/413, 31 maio 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.13977>>

COX, Sue Ellen; ADIGUN, Chris G. Complications of injectable fillers and neurotoxins. **Dermatol Ther**, p. 524-536, 24 nov. 2011. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1529-8019.2012.01455.x>>

CROCCO, Elisete Isabel; OLIVEIRA, Renata Alves; ALESSI, Cristina. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, p. 259-263, 2 ago. 2018. Disponível em <<https://www.redalyc.org/pdf/2655/265524650007.pdf>>

DECATES, Tom; SPANJER, Elmer; SAINI, Renu; VELTHUIS, Peter; NIESSEN, Frank. Unilateral facial edema after filler injection of the lower eyelid. **Dermatol Ther**, p. 1-3, 4 jul. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7507173/?report=reader>>

DOERFLER, Laura; HANKE, C. William. Arterial Occlusion and Necrosis Following Hyaluronic Acid Injection and a Review of the Literature. **J Drugs Dermatol**, p. 587-591, 1 jun. 2019. Disponível em: <<https://jddonline.com/articles/arterial-occlusion-and-necrosis-following-hyaluronic-acid-injection-and-a-review-of-the-literature-S1545961619P0587X/>>

FERNEINI, Elie M; FERNEINI, Antoine M. An Overview of Vascular Adverse Events Associated With Facial Soft Tissue Fillers: Recognition, Prevention, and Treatment. **J Oral Maxillofac Surg**, p. 1630-1636, 8 ago. 2016. Disponível em: <[https://www.joms.org/article/S0278-2391\(16\)00343-8/fulltext](https://www.joms.org/article/S0278-2391(16)00343-8/fulltext)>

FITZGERALD, Rebecca; BERTUCCI, Vince; SYKES, Jonathan; DUPLECHAIN, J. Kevin. Adverse Reactions to Injectable Fillers. **Facial Plast Surg**, p. 532-555, 1 out. 2016. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1592340>>

FUNT, David; PAVICIC, Tatjana. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. p. 295–316., 12 dez. 2013. Disponível em: <<https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865975/>>

GLADSTONE, Hayes B; COHEN, Joel L. Adverse effects when injecting facial fillers. **Semin Cutan Med Surg**, p. 34-39, 26 mar. 2007. Disponível em: <https://www.scmsjournal.com/article/buy_now/?id=380>

GOLDAMAN, Alberto; WOLLINA, Uwe. Polymethylmethacrylate-induced nodules of the lips: Clinical presentation and management by intralesional neodymium:YAG laser therapy. *Dermatol Ther*, [S. l.], p. 1-14, 4 out. 2018.

GRUNEBBAUM, Lisa Danielle; ALLEMANN, Inja Bogdan; DAYAN, Steven; MANDY, Stephen; BAUMANN, Leslie. The risk of alar necrosis associated with dermal filler injection. **Dermatol Surg**, p. 1635-1640, 2 out. 2009. Disponível em: <https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2009/10002/The_Risk_of_Alar_Necrosis_Associated_with_Dermal.8.aspx>

HALEPAS, Steven; PETERS, Scott M.; GOLDSMITH, Jenna L; FERNEINE, Ellie M. Vascular Compromise After Soft Tissue Facial Fillers: Case Report and Review of Current Treatment Protocols. **J Oral Maxillofac Surg**, p. 440-445, 19 out. 2019. Disponível em: <[https://www.joms.org/article/S0278-2391\(19\)31180-2/fulltext](https://www.joms.org/article/S0278-2391(19)31180-2/fulltext)>

KAPOOR, Krishan Mohan; KAPOOR, Puneet; HEYDENRYCH, Izolda; BERTOSI, Dario . Vision Loss Associated with Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Literature. **Aesthetic Plast Surg**, p. 929-944, 3 jun. 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-019-01562-8>>

KASSIR, Ramtin; KOLLURU, Aparanjita; KASSIR, Martin. Extensive necrosis after injection of hyaluronic acid filler: case report and review of the literature. **J Cosmet Dermatol**, p. 224-231, 10 set. 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1473-2165.2011.00562.x>

KIM, Y.K; JUNG, C.; WOO, S.J.; PARK, K.H. Cerebral Angiographic Findings of Cosmetic Facial Filler-related Ophthalmic and Retinal Artery Occlusion. **J Korean Med Sci**, p. 1847-1855, 30 dez. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4689831/?report=reader>>

LANGSDON, Phillip R; 2ND, Ronald J Schroeder. Recognizing, Managing, and Guiding the Patient Through Complications in Facial Plastic Surgery. **Facial Plast Surg Clin North Am**, p. 483-491, 28 nov. 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1064740620300614?via%3Dihub>>

LEE, Ko-Eun; KIM, Gye-Jung; SA, Ho-Seok. The clinical spectrum of periorbital vascular complications after facial injection. **J Cosmet Dermatol**, p. 1532-1540, 21 maio 2021. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.14019>>

LEE, Shin-Hyo, Ha, Tae-Jun.; Koh, Ki-Seok.; Song, Wu-Chul. External and Internal Diameters of the Facial Artery Relevant to Intravascular Filler Injection. **Plast Reconstr Surg**, p. 1031-1037, 4 abr. 2019. Disponível em: <https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2019/04000/External_and_Internal_Diameters_of_the_Facial.10.aspx>

MAIO, Maurício; DeBouille, Koen; Braz, André; Rohrich, Rod J. Facial Assessment and Injection Guide for Botulinum Toxin and Injectable Hyaluronic Acid Fillers: Focus on the Midface. **Plastic and Reconstructive Surgery**, p. 540-550, out. 2017. Disponível em: <https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2017/10000/Facial_Assessment_and_Injection_Guide_for.12.aspx>

NETTAR, Kartik; MAAS, Corey. Facial filler and neurotoxin complications. **Facial Plast Surg**, p. 288-293, 28 jun. 2012. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1312695>>

OZTURK, C.N; LI, Y; TUNG, R.; PARKER, L.; PILIANG, M.P.; ZINS, J.E.; Complications following injection of soft-tissue fillers. **Aesthet Surg J**, p. 862-877, 1 ago. 2013. Disponível em: <<https://academic.oup.com/asj/article/33/6/862/2801380?login=false>>

PAIXÃO, Maurício Pedreira. Conheço a anatomia labial? Implicações para o bom preenchimento. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, p. 1-7, 3 mar. 2015. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/2655/265538320001.pdf>>

RAYESS, Hani M. *et al.* A Cross-sectional Analysis of Adverse Events and Litigation for Injectable Fillers. **JAMA Facial Plast Surg**, p. 207-214, maio 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6145786/>>

RAUSO, Raffaele *et al.* Skin Necrosis and Vision Loss or Impairment After Facial Filler Injection. **J Craniofac Surg**, p. 2289-2293, 28 nov. 2020. Disponível em: <https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Abstract/2020/12000/Skin_Necrosis_and_Vision_Loss_or_Impairment_After.40.aspx>

OWEN N Johnson; KONTIS, Theda C. Nonsurgical Rhinoplasty. **Facial Plast Surg**, p. 500-506, 28 set. 2016. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1586209>>

ROBATI, Reza M.; MOEINEDDIN, Fatemeh; MINA ALMASI-NASRABADI,, Mina. The Risk of Skin Necrosis Following Hyaluronic Acid Filler Injection in Patients with a History of Cosmetic Rhinoplasty. **Aesthet Surg J** , p. 883-888, jul. 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/asj/article/38/8/883/4915553?login=false>>

SITO, Giuseppe; MANZONI, Veronica; SOMMARIVA, Raffaella. Vascular Complications after Facial Filler Injection: A Literature Review and Meta-analysis. **J Clin Aesthet Dermatol**, p. 65-72, 12 jun. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6624005/?report=reader>>

SUN, Zhong-Sheng *et al.* Clinical Outcomes of Impending Nasal Skin Necrosis Related to Nose and Nasolabial Fold Augmentation with Hyaluronic Acid Fillers. **Plast Reconstr Surg**, p. 434-441, 1 abr. 2015. Disponível em: <https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2015/10000/Clinical_Outcomes_of_Impending_Nasal_Skin_Necrosis.10.aspx>

WINSLOW, Catherine P. The Management of Dermal Filler Complications. **Facial Plast Surg**, p. 124-128, 25 maio 2009. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0029-1220653>>

WOODWARD, Julie; KHAN, Tanya; MARTIN, John. Facial Filler Complications. **Facial Plast Surg Clin North**, p. 447-458, 23 nov. 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1064740615000814?via%3Dihub>>

ZEIN, Mike; TIE-SHUE, Ryan; PIRAKITIKULR, Nathan; LEE, Wendy. Complications after cosmetic periorcular filler: prevention and management. **Plast Aesthet Res**, p. 1-9, 15 ago. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7583139/?report=reader>>