

ETIP - EDEMA TARDIO INTERMITENTE PERSISTENTE APÓS PREENCHIMENTO COM ÁCIDO HIALURÔNICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ETIP - LATE INTERMITTENT PERSISTENT EDEMA AFTER FILLING WITH HYALURONIC ACID: A LITERATURE REVIEW

Pedro Henrique Santos Veloso¹
Jane France Augusto Bahouth²
Maria Soraia Vasconcelos da Silva³
Grasiely Santos Veloso⁴

RESUMO: O ácido hialurônico (AH) é um ativo que possui diversos benefícios para a pele. Embora seja uma substância natural já encontrada na pele, com o tempo, o nosso corpo tende a perder esse componente, determinando fatores como flacidez, linhas de expressão e rugas. A pesquisa tem como objetivo buscar evidências na literatura, para reunir e sintetizar o conhecimento produzido sobre a relação entre o preenchimento com ácido hialurônico e o aparecimento de edemas tardios intermitentes por meio de revisão de literatura. Quanto ao método, trata-se de uma revisão de literatura integrativa narrativa. A busca das referências foi realizada nas bases BVS, PubMed, SciELO, revistas e jornais de publicações científicas (Science, Cell Stem Cell e Nanocell News) e sites governamentais (Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica). Como resultados foram identificados artigos e protocolos que se adequaram aos critérios estabelecidos, concluindo que os artigos permitem constatar evidências de pacientes acometidos pelo fenômeno dos edemas tardios intermitentes ocasionados por procedimentos com ácido hialurônico.

1988

Palavras chave: Ácido hialurônico. Pele. Edemas Tardio Intermitente. Face.

ABSTRACT: Hyaluronic acid (HA) is an asset that has several benefits for the skin. Although it is a natural substance already found in the skin, over time, our body tends to lose this component, determining factors such as sagging, expression lines and wrinkles. The research aims to search for evidence in the literature, to gather and synthesize the knowledge produced on the relationship between filling with hyaluronic acid and the appearance of late intermittent edema through literature review. As for the method, it is an integrative narrative literature review. The search for references was carried out in the VHL, PubMed, SciELO databases, journals and journals of scientific publications (Science, Cell Stem Cell and Nanocell News) and government websites (Brazilian Society of Dermatology and Brazilian Society of Plastic

¹ Especialista em Biomedicina Estética e Anatomia Funcional pela Faculdade AVM. Habilitado em patologia clínica, acupuntura e bioinformática pelo Conselho Regional de Biomedicina da 3ª Região. Graduado em Biomedicina pela Faculdade Anhanguera de Brasília. Professor do curso de pós graduação em Saúde Estética e dos cursos de graduação em Biomedicina e CST de Estética e Cosmética do Centro Universitário UniLS (DF). Professor de harmonização facial na Veloso Academy (DF). CEO e Biomédico Esteta na Veloso - Clínica Biomédica (DF). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7054-0940> . Email: pedro.henrique.veloso@gmail.com

² Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário UniLS (DF). Email: janefrance51@gmail.com.

³ Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário UniLS (DF). Email: soraiaivasconcelos@outlook.com.br

⁴ Especialista em Docência do Ensino Superior pela AVM. Habilitado em Patologia Clínica, Acupuntura e Biomedicina Estética pelo Conselho Regional de Biomedicina da 3ª Região. Graduada em Biomedicina e Enfermagem pela Faculdade Anhanguera de Brasília. Professora do curso de pós graduação em Saúde Estética do Centro Universitário UniLS (DF) e dos cursos de graduação em Biomedicina, Nutrição, Fisioterapia e Enfermagem da Faculdade Anhanguera de Ciências e Tecnologia de Brasília (DF). CEO e Professora de cursos da saúde na Veloso Academy (DF). Biomédica Esteta na Veloso - Clínica Biomédica (DF). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7162473361438597>

Surgery). As a result, articles and protocols were identified that fit the established criteria. In conclusion, the articles show evidence of patients affected by the phenomenon of late intermittent edema caused by procedures with Hyaluronic acid.

Keywords: Hyaluronic acid. Skin. Late Intermittent Edema. Face.

1 INTRODUÇÃO

O preenchimento com Ácido Hialurônico (AH) é uma técnica utilizada para repor o volume em determinada região do rosto ou para atenuar sulcos profundos. (MALAMAN, 2020). Atualmente os preenchimentos têm sido utilizados – em grande maioria dos casos – para redefinir contornos da face e tratar rugas profundas como os sulcos nasolabiais (“bigode chinês”), os sulcos nasojulgais (olheiras) e, por hora também, podem ser utilizados para reposição do volume de regiões como lábios e hidratação das mãos. (CASTRO, 2021).

Deve-se salientar além dos seus benefícios, suas possíveis complicações, mesmo sendo raras. (SACRAMENTO, 2019).

A pele é formada por epiderme e derme, suas porções epiteliais (originária do ectoderma) e conjuntiva (originária do mesoderma), respectivamente. Esta, é um dos maiores órgãos do corpo e tem diversas funções, além de armazenar a maior parte de AH dando ao órgão volume, sustentação, hidratação e elasticidade.

Apesar de apresentar baixo risco de complicações, a utilização do AH deve ser responsável e criteriosa e é fundamental que o profissional informe ao paciente quais riscos envolvem o procedimento, e que tenha conhecimento sobre o protocolo terapêutico que deve ser utilizado em caso de intercorrências. (DUTRA; GUTMANN; 2018). O número de relatos sobre reações adversas após a utilização de materiais preenchedores tem apresentado um crescimento nos últimos tempos, com isso Almeida & Saliba et. al, (2015), avaliaram que isto ocorre devido ao aumento no número de pessoas que buscam os procedimentos com o AH e as intercorrências estão associadas a fatores como técnica de aplicação inadequada, inexperiência do profissional, má escolha do material, etc.

De acordo com Santoni (2018), a aplicação é realizada na derme e epiderme, dependendo da viscosidade do produto. Quanto mais viscoso, mais profunda a aplicação.

O Edema Tardio Intermitente Persistente (ETIP) surge a longo prazo, a partir de 30 dias após a aplicação. As complicações tardias mais recorrentes são: os biofilmes,

granulomas, despigmentação, cicatrizes e o edema tardio intermitente persistente propriamente dito.

Desde 2011, o Conselho Federal de Biomedicina (CFBM) regulamentou na resolução 200/2011, que a Biomedicina Estética como uma especialidade, apropriada que biomédicos estetas são aptos para exercer com competência procedimentos estéticos corporais, bem como procedimentos dentro da harmonização facial. (BRASIL, 2021).

Assim, o objetivo desta pesquisa foi identificar e analisar as principais pesquisas produzidas sobre a correlação entre a aplicação de AH e as intercorrências acometidas pelo mesmo, dando ênfase no ETIP.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O delineamento de estudo tratou-se de uma revisão de literatura narrativa integrativa, que tem como objetivo conhecer melhor um determinado tema, para um levantamento bibliográfico sobre o assunto.

A pesquisa foi guiada por uma seleção de estudos experimentais e não experimentais relacionados ao tema. Foram pesquisados artigos em língua portuguesa e inglesa. A busca nas fontes eletrônicas foi realizada nos meses de março a maio de 2022, por meio de busca avançada nas bases de dados utilizando-se como descritores controlados Ácido Hialurônico, com interposição do operador booleano AND.

A questão norteadora da revisão foi: quais são as evidências científicas disponíveis na literatura que associam a relação de procedimentos estéticos ou não, realizados com o ácido hialurônico e o aparecimento de edemas tardios e intermitentes?

O levantamento de dados foi realizado nas bases de dados eletrônicas: PubMed (*National Center for Biotechnology Information/U.S. National Library of Medicine*), SciELO (*Scientific Electronic Library*), BVS (*Biblioteca Virtual em Saúde*), em revistas científicas (*Cell Stem Cell, Science e Nature magazine*), em sites governamentais (*Ministério da Saúde e Sociedade Brasileira de Dermatologia*).

Após a definição da questão norteadora, localização e seleção dos artigos, foram identificadas 24 publicações potencialmente elegíveis para serem incluídas nessa revisão. Foram analisados os resumos de 20 registros, para verificar se atenderiam aos critérios de elegibilidade e se responderiam à pergunta que norteia esta revisão, sendo as outras 4

publicações excluídas por não tratarem da mesma abordagem deste estudo. Após a leitura dos resumos, foram excluídos 19 artigos. No total, cinco artigos atenderam aos critérios de inclusão e responderam à pergunta da revisão.

3 DENSENVOLVIMENTO

O uso de materiais de preenchimento, particularmente de ácido hialurônico, para correções estéticas na face teve crescimento exponencial nos últimos anos.

O ETIP por implante de AH é uma reação inflamatória imunomediada decorrente de fenômenos imunogênicos ao próprio preenchedor, bem como de sua capacidade em reter água, configurando assim o edema local. Pode ser desencadeado após infecções virais ou bacterianas e estas reações, inicialmente eram atribuídas a processos infecciosos junto ao implante (biofilme), mas hoje acredita-se que possam ser desencadeadas somente por fenômenos imunológicos. (LUEBBERDING et. al., 2013). Fatores como infecções sistêmicas virais e/ou bacterianas, assim como infecções locais como rinosinusites e odontogênicas, são identificados em alguns casos, podendo agir como gatilho para o surgimento da reação. (BRITO et al., 2015).

1991

3.1 Sistema tegumentar

O sistema tegumentar é composto por pele e anexos (pelos, unhas, glândulas sudoríparas, sebáceas e mamárias). A pele é formada por epiderme e derme, suas porções epiteliais (originária do ectoderma) e conjuntiva (originária do mesoderma), respectivamente. Dependendo da espessura da epiderme, a pele é classificada em fina ou espessa, sendo esta última encontrada na planta do pé, na palma da mão e em algumas articulações. A pele fina é encontrada no restante do corpo. (JUNQUEIRA et. al., 2008).

A mesma é um dos maiores órgãos do corpo – representa aproximadamente 18% do peso corporal -, possui diversas funções e atribuições. A derme une-se à epiderme através de suas projeções irregulares denominadas papilas dérmicas, as quais se encaixam nas cristas epidérmicas. Isso permite uma grande coesão entre essas camadas. (JUNQUEIRA et. al., 2008).

A epiderme é a camada mais superficial da pele, constituída de epitélio

pavimentoso estratificado queratinizado (queratinócitos) e possui 5 camadas: camada basal (germinativa, rica em células tronco), camada espinhosa (permite que a epiderme seja resistente a atritos), camada granulosa (auxiliam na impermeabilização da epiderme), camada lúcida (última camada da epiderme em que é possível encontrar células vivas, presente nos lábios, plantas e palmas) e camada córnea (onde se cria uma barreira impermeável). (OLIVEIRA, 2021).

A derme é formada por tecido conjuntivo, abaixo da epiderme, no qual estão imersos os anexos cutâneos, vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. A derme possui as chamadas papilas dérmicas, que são projeções da derme para a epiderme e dão estrutura a maior parte da pele. É constituída por apenas duas camadas: papilar (superficial) e reticular (a mais profunda). (OLIVEIRA, 2021).

As glândulas sebáceas são encontradas em menor quantidade por toda a pele e situam-se na derme e seus ductos geralmente desembocam em um folículo piloso, sendo que em algumas regiões desembocam direto na superfície da pele. Na palma da mão e na planta do pé não há esse tipo de glândula. (JUNQUEIRA et. al., 2017);

Já as glândulas sudoríparas são encontradas em toda a pele e podem ser merócrinas que secretam o suor, conferindo-a uma função termorreguladora ou apócrinas localizadas nas axilas, aréola e regiões pubiana anogenital. Sua secreção é mais viscosa e pode adquirir odor desagradável devido à ação de bactérias. (JUNQUEIRA et. al., 2017). Além disso, ela desemboca no folículo piloso acima do ducto sebáceo. (OLIVEIRA, 2021).

O tecido subcutâneo, também chamado de hipoderme, localiza-se abaixo da derme, sendo a camada mais profunda da pele formada por lóbulos de adipócitos, também conhecidos como panículo adiposo. A ligação entre a derme e o tecido subcutâneo é garantida por fibras de elastina e colágeno. Sua espessura varia de acordo com a região do corpo, sexo do indivíduo e estilo de vida. O tecido possui funções importantes para o organismo da qual destacam-se: a reserva de energia; defesa contra choques físicos protegendo os órgãos e ossos ao amortecer-los contra traumas físicos; funciona como isolante térmico realizando o processo de termorregulação e também é responsável por conectar a derme aos músculos e ossos fixando a pele às estruturas adjacentes. (MAGALHÃES, 2015).

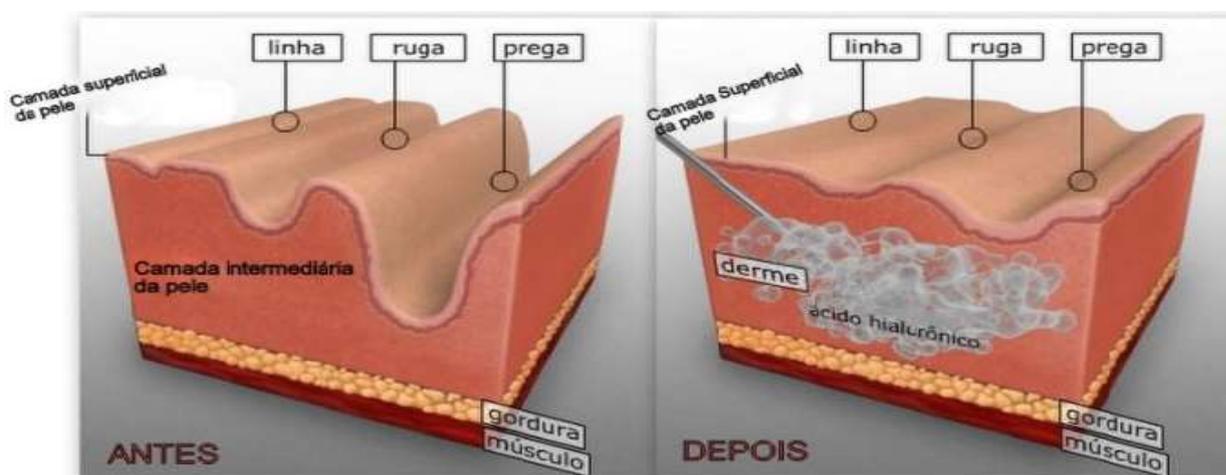
3.2 A utilização do ácido hialurônico em procedimentos estéticos na Biomedicina

O ácido hialurônico é uma molécula já presente no organismo, responsável por atrair e reter a água ao seu redor, dando mais viço, firmeza e textura homogênea à pele, que após determinada idade, a quantidade dele no organismo começa a diminuir e os sinais de envelhecimento, começam a surgir. O gel preenchedor de AH é injetável, indicado para regiões da face, onde se formam as rugas mais fundas, e em regiões que perderam massa com o passar dos anos, como olheiras, maçãs do rosto, lábios, entre outros. É uma substância biocompatível e de boa integração tecidual, pois é similar ao encontrado na pele, e é estabilizado pelo processo de reticulação com o objetivo de aumentar a sua longevidade. (MAIA, 2018).

As suas funções biológicas dependem do seu peso molecular e resultam da sua interação com determinadas proteínas de ligação e receptores de superfície, excelentes características de sinalização celular. (EGEA et al, 2015).

O AH da pele é produzido principalmente por fibroblastos e queratinócitos e exerce a manutenção da elastoviscosidade do líquido conjuntivo, como na articulação sinovial do joelho e olho vítreo, lubrificando partes móveis do corpo, podendo ser identificado também no cordão umbilical humano. (NECAS et al., 2008).

Figura 1- Efeitos do ácido hialurônico na derme.



Fonte: Nanocell, vol. 7 (2020).

O uso do AH via injetável possibilita resultados mais satisfatórios quando

comparado a outros modelos farmacêuticos, pois dessa forma consegue alcançar a derme, camada mais profunda da epiderme. O preenchimento com o AH é realizado utilizando agulhas ou cânulas, com o calibre adequado para cada região (MAIA, 2018).

A aplicação é realizada na derme e epiderme, dependendo da viscosidade do produto. Quanto mais viscoso, mais profunda a aplicação (SANTONI, 2018).

Há recomendações e indicações para a utilização do AH. Para o preenchimento de rugas, reposição do volume facial, aumento da proporção e contorno labial, disfunção temporomandibular (DTM), uma melhor definição dos contornos faciais, correções de cicatrizes, defeitos cutâneos, sulcos nasojulgais e nasogenianos, rinomodelação, região malar, mandibular, mento e pescoço. (SAMPAIO, 2016).

Figura 2 – Resultado do preenchimento do sulco nasolabial com ácido hialurônico. A imagem “A” representa o antes e a imagem “B” o depois (pós imediato).



Fonte: Acervo dos autores.

Existem contraindicações para a utilização do preenchimento com o AH, ressaltam-se:

- Mulheres no período da gestação ou amamentação;
- Pacientes com doença autoimune e imunodepressão;
- Indivíduos que fazem o uso de algum anti-inflamatório ou anticoagulante. Estes deve-se evitar ou suspender o uso antes da aplicação.

O AH é um produto que proporciona um alto nível satisfatório, contudo, qualquer método de preenchimento pode apresentar reações adversas, o(a) biomédico(a) esteta

deve avaliar cada caso de forma individual, considerando sua anatomia, respeitando e acatando suas necessidades e sempre comunicando ao paciente possíveis riscos de intercorrências. (SAMPAIO, 2016).

3.3 Edema Tardio Intermitente Persistente (ETIP) associado a aplicação de Ácido Hialurônico (AH)

Caracterizado clinicamente, o edema tardio intermitente e persistente consiste em episódios recidivos de edema no local da injeção do AH, que apresentam períodos curtos ou longos de remissão, sem evidência de nódulos palpáveis definidos. Ao exame ultrassonográfico observa-se a presença do AH em correspondência à área edemaciada, associada a aumento difuso da espessura e da ecogenicidade do tecido celular subcutâneo (paniculite). Os edemas tardios surgem a longo prazo, a partir de 30 dias após a aplicação. As complicações tardias mais recorrentes são: os biofilmes, granulomas, despigmentação cicatrizes e edema tardio intermitente persistente. O mesmo, atua de forma recorrente e persiste até total absorção do AH no tecido. O início de parte dos ETIPs pode estar relacionado com alguma vacinação, trauma local ou infecção (respiratórias, dentária ou do trato urinário) no indivíduo. (CAVALLIERI, 2017).

1995

Segundo Cavallieri et. al., (2017), em um estudo de caso realizado em uma clínica do Rio de Janeiro (RJ) foram encontrados em achados ultrassonográficos, a presença do AH associado ao aumento difuso da espessura e da ecogenicidade do tecido celular subcutâneo, de aspecto ultrassonográfico semelhante a uma paniculite difusa, mal definida, em correspondência à área em que se evidencia clinicamente o edema.

Figura 2 - Imagem clínica de um edema infrapalpebral.



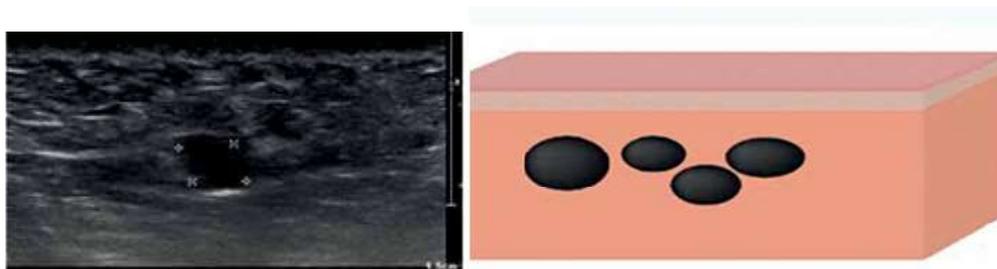
Fonte: Cavallieri et. al., (2017).

O ultrassom é um método de exame de imagem não invasivo, de fácil acesso, que vem sendo cada vez mais utilizado na prática clínica. A ultrassonografia oferece informações relevantes sobre reações adversas aos preenchedores, sendo uma importante ferramenta para melhor compreensão das complicações após preenchimentos. (CAVALLIERI, 2017).

O exame permite ainda a avaliação das complicações relacionadas aos procedimentos injetáveis, com identificação e diferenciação de suas causas. Permite investigar causas de dor, edema e nódulos, por exemplo, além de processos inflamatórios / infecciosos ou inertes / não-inflamatórios. Além da definição do processo e sua causa, é possível ainda atuar diretamente nas complicações, modificando condutas e guiando seu tratamento. (TOVO, 2021).

Os episódios de ETIP são precoces, de curta duração e podem apresentar resolução espontânea.

Figura 3 - À esquerda: Imagem ultrassonográfica de depósito de AH na região malar. À direita: esquema ilustrativo do aspecto ultrassonográfico dos depósitos de AH restritos ao tecido celular subcutâneo.



Fonte: Cavallieri et, al., (2017).

O conhecimento da anatomia facial e fisiologia do tratamento é indispensável ao profissional que realiza o procedimento, para que minimize os riscos de injeção intravascular de AH e compressão do mesmo, evitando áreas com o propósito de prevenir complicações vasculares, formação de nódulos, necrose e morte. (FULCO & SILVA, 2020).

Quando ocorre uma infecção (de causa bacteriana ou viral), normalmente é decorrente à técnica de antisepsia. Ela pode estar relacionada ao *Streptococcus spp.* através da injeção e é caracterizada por um endurecimento, eritema e hipersensibilidade no local e

pode ser considerado um ETIP, caso o mesmo venha surgir 30 dias após a realização da técnica. (CROCCO, 2012).

As intercorrências devido a utilização do AH podem estar associadas a técnica inadequada, má escolha do material, inexperiência do profissional, anomalias anatômicas, etc. (VELOSO et al., 2019). Para evitar riscos maiores, é necessária uma atenção maior a limpeza da pele, anamnese minuciosa, atenção as cânulas e agulhas, alertar dos riscos e ter atenção as falsas expectativas relacionadas ao resultado final do paciente (CASTRO, 2021).

Diante disso, o profissional tem que estar preparado e apto para controlar essas casualidades, dispondo da aplicação de uma enzima que degrade rapidamente o AH, neste caso a hialuronidase. Não há na literatura uma dose recomendada de hialuronidase para reverter o preenchimento com ácido hialurônico, pois depende do volume e das características do caso. (ÁLVARES & PAIVA, 2020).

3.4 Possíveis condutas terapêuticas

A fim de evitar a injeção intravascular do material de preenchimento deve-se ter um planejamento cuidadoso, que respeite o plano de injeção, técnicas de injeção lentas e suaves, juntamente com a deposição de pequenos volumes, bem como associar à aspiração quando se utiliza uma agulha. Além disso, as cânulas são particularmente úteis em zonas de risco e ao realizar injeções profundas. (SANTLER, e GOUT, 2017).

Algumas medidas profiláticas tomadas no intraprocedimento podem evitar o aparecimento de intercorrências. Garantir a esterilidade, do ambiente, dos materiais e luvas utilizados no procedimento, além de realizar a antisepsia do local de aplicação com clorexidina aquosa ou alcoólica, pode evitar infecções e outras complicações. Uma boa iluminação no ambiente garante uma melhor visualização do profissional para uma boa injeção do produto, evitando hematomas. (BRASIL, 2021).

Para iniciar o tratamento do edema, é necessário a avaliação de um profissional especialista em saúde estética, ele deve investigar o que ocorreu para causar o início do ETIP, para indicar o tratamento ideal.

Em pacientes que apresentam edema, colocar gelo entre cinco a dez minutos, mantendo a cabeça elevada pode ajudar a regredir o sintoma, podendo ser prevenido com

a utilização de anestésico com epinefrina e uma compressa fria no local em que for aplicado, tendo cuidado com compressas geladas em pacientes com suspeita de necrose (CROCCO, 2012).

Nos casos de hematoma é realizado uma compressão local imediata e o uso de pomadas que auxiliam na regressão do mesmo (DUTRA 2018).

Em 2017, Almeida et al., publicaram que o tratamento com medicamentos como anti-inflamatórios não esteroides e anti-histamínicos orais devem ser utilizados. Pode-se considerar a utilização de corticosteroide oral, antibioticoterapia e hialuronidase para a ação reversa do problema. Ciente da individualidade e limitações de cada caso, o profissional deve realizar o melhor tratamento, a fim de aliviar os desconfortos do paciente. (ALMEIDA, et. al., 2017).

Quando o paciente apresenta um quadro de necrose, compressas mornas, utilização da hialuronidase em até 24 horas, massagem no local para dissolver o êmbolo, pasta de nitroglicerina a 2% são necessários para reverter e reduzir danos causados pela intercorrência.

O tratamento recomendado para granulomas de corpo estranho é o esteroide intralesional. A injeção de hialuronidase pode ser uma opção havendo a sugestão também de anti-histamínicos e ciclosporina A em casos refratários.

A excisão cirúrgica deve ser evitada durante o processo inflamatório ativo ou em pacientes com lesões múltiplas e/ou extensas, devido ao risco de migração do preenchedor, formação de fístulas, cicatrizes e tecido de granulação persistente. (PARADA, et al., 2016).

Para a profilaxia com biofilmes, pode-se após confirmado o diagnóstico por exames laboratoriais específicos, dar início ao tratamento com antimicrobianos adequados, utilizando-se também de antimicrobianos empíricos e a hialuronidase para diluição do biofilme. (BASENDWH, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidenciou-se que o envelhecimento cutâneo é um processo incessante em que todos os indivíduos são acometidos e o AH ajuda na prevenção e tratamento, por possuir características antioxidantes, entregando volume, sustentação, elasticidade, e sendo

também, um excelente aliado para correção de rugas e assimetrias reestabelecendo harmonia dos contornos faciais. (CROCCO, 2012).

Esse estudo mostrou discussões sobre o tema, e ressalta que mais estudos devem ser realizados, pois com a crescente procura de procedimentos estéticos, o número de casos associados as complicações acabam aumentando na mesma proporção, fazendo com que mais pacientes apresentem algum tipo reação associadas também à alguma infecção e/ou inflamação.

Considerando as questões apresentadas nas publicações, foi observado que o uso do AH oferece muitos benefícios no contexto dos procedimentos estéticos, entretanto, estudos futuros sobre as técnicas empregadas e as intercorrências nos procedimentos, devem ser analisados e publicados criteriosamente, para que a utilização da técnica se torne cada vez mais segura para o paciente e para o profissional habilitado para a utilização do mesmo sem graves intercorrências.

Conclui-se que profissionais biomédico atuantes da área, devem atentar-se a conduta correta em casos de intercorrência, sempre se atentarem às legislações vigentes como também as condutas do Conselho Federal de Biomedicina.

1999

REFERÊNCIAS

ALMEIDA Ada Trindade de Banegas Raul, BOGGIO Ricardo, BRAVO Bruna, BRAZ André, CASABONA Gabriela, et al. **Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico: recomendações de consenso do painel de especialistas da América.** *Surgical And Cosmetic Dermatology*. 2017.

ALMEIDA, A. R. T. de; SALIBA, A. F. N. **Hialuronidase na cosmiatria: o que devemos saber.** *Surgical & Cosmetic Dermatology*. Rio de Janeiro, v. 7, n. 3, p. 197-203, set. 2015. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/07/550/2015_197.pdf> Acesso em: 28 mar. 2022.

ÁLVARES, Cristina Luana, PAIVA, Martins Letícia. 2020. **Aplicação de hialuronidase para minimizar reações adversas associadas ao uso do ácido hialurônico na harmonização facial.** Disponível em: <<chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/15040/1/Luana.pdf>> Acesso em: 20 mar. 2022.

BASENDWH, M. A. ABDULJABBAR, M. H.; **Complications of hyaluronic acid fillers and their managements** - *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery* 20 (2016).

BRASIL. Conselho Regional de Biomedicina – 1^o Região. **Manual do Biomédico**. 2021. Disponível em: < <https://crbmi.gov.br> > Acesso em: 20 mar. 2022.

BRITO, R. M.; GAGLIANI, L. H. OTA, A. et, al. **Oxigenoterapia hiperbárica: suas indicações e contraindicações no controle das infecções**. Revista Unilus Ensino e Pesquisa, Santos, v. 16, n. 44, p. 105-126, set. 2015. Disponível em: <http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/1178>. Acesso em: 15 mai. 2022.

CASTRO, Nathanne. **Manejo das intercorrências provenientes do uso de ácido hialurônico injetável no preenchimento facial: revisão de literatura**. 2021. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=http%3A%2F%2Ffamamportal.com.br%3A8082%2Fjspui%2Fbitstream%2F123456789%2F2382%2F1%2FODONTOLOGIA%2520-%2520NATHANNE%2520HENDAYRA%2520DA%2520SILVA%2520CASTRO.pdf&clen=424030> Acesso em: 28 mar. 2022.

CAVALLIERI, Fernanda Aquino; KLOTZ, Laila; ALMEIDA, Gabriela, et al. **Edema tardio intermitente e persistente ETIP: reação adversa tardia ao preenchedor de ácido hialurônico**. 2017. Surgical & Cosmetic Dermatology, vol. 9, núm. 3, 2017, pp. 218-2222. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.redalyc.org%2Fpdf%2F2655%2F265553579004.pdf&clen=301493> Acesso em: 02 mar. 2022.

CROCCO, E. I.; ALVES, R. O.; ALESSI, C. **Eventos adversos do ácido hialurônico injetável**. Educação Médica Continuada, São Paulo, v. 4, n. 3, p. 259-263, ago. 2012. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/2655/265524650007.pdf>.> Acesso em: 03 mar. 2022.

DUTRA, R. T. GUTMANN, I. E.; et, al. **Reações adversas associadas ao uso de preenchedores faciais com ácido hialurônico**. Biociências, Biotecnologia e Saúde, Curitiba, v. 11, n. 20, p. 7-17, abr. 2018. Disponível em: <<https://revistas.utp.br/index.php/GRI/article/view/2240>.> Acesso em: 13 mai. 2022.

EGEA, Renatha, AMADO, Eliane Terezinha, OTA, Claudio, et. al. Mecanismo de ação de injetáveis utilizados na biomedicina estética. v. 1 n. 3 (2015): Caderno de Resumos. UniBrasil. Disponível em: <<https://portaldeperiodicos.unibrasil.com.br/index.php/anaisvinci/article/view/865/841>> Acesso em: 08 abr. 2022.

FULCO, T. O., & Silva, H. L. O. (2020). Eficácia e segurança do preenchimento com ácido hialurônico para o tratamento de olheiras. ANAIS do VIII Simpósio de Pesq. e de Práticas Pedagógicas do UGB. Disponível em: [http://Article-262311-1-10-20211026%20\(1\).pdf](http://Article-262311-1-10-20211026%20(1).pdf). Acesso em: 13 mai. 2022

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J.; ABRAHAMSOHN, P. **Histologia básica: texto e atlas**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. Acesso em: 24 mar. 2022.

JUNQUEIRA, L.C.U. & CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 11^a Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 524p. Acesso em: 24 mar. 2022.

LUEBBERDING, ALEXIADES A. et. al. Facial volume augmentation in 2014: overview of different filler options. **Journal of Drugs in Dermatology: JDD**, 01 Dec 2013, 12(12):1339-1344 2014.

MAGALHÃES, Lana. **Hipoderme**. 2015. Toda Matéria. Disponível em: <<https://www.todamateria.com.br/hipoderme/>> Acesso em: 22 abr. 2022.

MAIA, I. E. F.; SALVI, J. O. **O uso do ácido hialurônico na harmonização facial: uma breve revisão**. Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research, Paraná, v. 23, n. 2, p. 135-139, ago. 2018. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20180704_092807.pdf> https://www.mastereditora.com.br/periodico/20180704_092807.pdf.> Acesso em: 15 mai. 2022.

MALAMAN, Thaisa. **ELEVARE ONDOTOLOGIA ESTÉTICA. Tudo sobre ácido hialurônico: o que é, história, aplicações, preço, procedimento**. 2017. Disponível em: <https://elevareodontologia.com.br/tudo-sobre-acido-hialuronico-o-que-e-historia-aplicacoes-preco-procedimento/#presenca_acido_hialuronico> Acesso em: 07 mar. 2022.

NECAS, J. et al. **Hyaluronic acid (hyaluronan): a review**. **Veterinarni Medicina, Czech Republic**, v. 53, n. 8, p. 397-411, ago. 2008. Disponível em: < <https://www.meaboehringer-ingelheim.com/sites/mena/files/documents/hareview.pdf> > <https://www.meaboehringer-ingelheim.com/sites/mena/files/documents/hareview.pdf>.> Acesso em: 10 mai. 2022.

OLIVEIRA, Mariana. **Resumo: anatomia da pele (epiderme, derme e hipoderme)**. 2021. Disponível em: <<https://www.sanarmed.com/resumo-anatomia-da-pele-epiderme-derme-e-hipoderme-colunistas>> Acesso em: 12 mai. 2022.

PARADA, Meire; CAZERTA, Camila; JUNQUEIRA Magalhães Afonso, et., al. **Manejo de complicações de preenchedores dérmicos Surgical & Cosmetic Dermatology**, vol. 8, núm. 4, 2016, pp. 342-351 Sociedade Brasileira de Dermatologia Rio de Janeiro, Brasil.

SACRAMENTO, I. C. do. et al. **O uso do ácido hialurônico para preenchimento de papilas interdentais: uma revisão de literatura**. Revista De Psicologia, Vitória da Conquista, v. 13, n. 45, p. 415-425, jan. 2019. Disponível em: <<https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1826>> Acesso em: 15 mai. 2022.

SAMPAIO, T. SANTONI M. et, al. **O uso de ácido hialurônico injetável na estética facial: uma revisão de literatura**. 2016. Disponível em: < <https://bibliodigital.unijui.edu.br:8443/xmlui/handle/123456789/5317>> Acesso em: 10 mai. 2022.

SANTONI, M. T. S. **Uso de ácido hialurônico injetável na estética facial: uma revisão da literatura.** 2018. 23 f. Monografia (Especialização) - Curso de Estética da Saúde, Ciências da Vida, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2018. Disponível em: <<https://bibliodigital.unijui.edu.br:8443/xmlui/handle/123456789/5317> >. Acesso em: 18 abr. 2022.

SANTLER, GOUT F. CASEMIRO, R. **Preenchimento com ácido hialurônico na face, possíveis complicações e manejos.** 2017. Disponível em: <<https://monografias.brasilecola.uol.com.br/saude/preenchimento-com-acido-hialuronico-na-face-possiveis-complicacoes-manejos.htm>> Acesso em: 15 mai. 2022.

TOVO, Filho Reinaldo. **Harmonização Facial.** 2021. Disponível em: <<https://hospitalsiriolibanes.org.br/blog/dermatologia/harmonizacao-facial>"
<https://hospitalsiriolibanes.org.br/blog/dermatologia/harmonizacao-facial>.> Acesso em: 13 mai. 2022.

VELOSO, A. R. et al. **Celulite em face após preenchimento com ácido hialurônico.** Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (Rbcp) – Brazilian Journal Of Plastic Surgery, São José do Rio Preto, v. 34, n. 2, p. 1-3, mar. 2019. Disponível em: <<http://www.rbcp.org.br/details/2466/celulite-em-face-apospreenchimento-com-acido-hialuronico>.>