

Intercorrências em preenchimentos estéticos: uma revisão sistemática da literatura

Intercurrences in aesthetic fillings: A systematic review of the literature

Tatiana Cunha Lima^a, Thais Bruna Ferreira da Silva^b

a: Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas/FMU, Brasil

b: Biomédica, Mestre e Docente do Curso de biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas/FMU, Brasil

RESUMO

Procedimentos estéticos, sobretudo os preenchedores de tecidos têm se tornado atualmente prática prevalente. À medida que as indicações e o número de procedimentos aumentam, também há incremento no número de intercorrências. Dessa forma, considerando esse cenário, o objetivo desta revisão foi o de fornecer base etiológica das complicações relacionadas ao preenchimento e orientação estruturada sobre o tratamento. Os critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos dez anos que abordassem a temática proposta. Com base nesses estudos observamos que estas complicações podem ocorrer precoce ou tardiamente e características destes desfechos adversos puderam ser definidos para cada substância. Pacientes tratados com o ácido hialurônico apresentaram notadamente edema, eritema e nódulos. Por sua vez, os tratados com ácido polilático, polimetilmetacrilato e hidrogel tenderam a desenvolver granulomas. Nesta perspectiva, além de caracterizar os principais preenchedores dérmicos, possíveis algoritmos são expressos para tratar os efeitos adversos e complicações. A familiaridade com essas intercorrências é crucial para alcançar melhores resultados, minimizando dessa forma complicações, promovendo uma regeneração tecidual adequada e antevendo os efeitos colaterais de cada substância.

Descritores: preenchimentos dérmicos, efeitos adversos, ácido hialurônico, polimetilmetacrilato, ácido polilático

ABSTRACT

Aesthetic procedures, in particular dermal fillers, have become a prevalent practice. As indications and the number of procedures rise, there is also an increase in the number of complications. Thus, within this scenario, the objective of this review was to provide an etiological basis for complications related to filling and structured guidance on treatment. The inclusion criteria were articles published in the last ten years that addressed the proposed theme. On the basis of these studies we observed that complications may occur early or late and surprisingly some characteristic profiles of these adverse outcomes could be defined for each substance. Patients treated with hyaluronic acid had notably edema, erythema and nodules. In turn, those treated with polylactic acid, polymethylmethacrylate and hydrogel tended to develop granulomas. In this perspective, besides characterizing the main dermal fillers, possible algorithms are expressed to treat adverse effects and complications. Familiarity with these complications is crucial to achieve better results, minimizing complications, promoting adequate tissue regeneration and anticipating the side effects of each substance.

Descriptors: dermal fillers, adverse effects, hyaluronic acid, polymethylmethacrylate, polylactic acid

INTRODUÇÃO

O envelhecimento resulta em alterações faciais complexas, mas previsíveis. Existem taxas variadas em que essas alterações afetam a face dependendo de fatores intrínsecos e extrínsecos, incluindo predisposição genética, etnia, exposição ao sol, uso de tabaco, doenças sistêmicas e poluição do ar, entre outros. Essas variáveis podem influenciar significativamente os resultados e eventuais complicações de alguns procedimentos^{1,2}. A medicina dermo-estética avançou muito na última década em termos de tratar os efeitos cumulativos do processo de envelhecimento, de modo que, determinados procedimentos tornaram-se populares em todo o mundo³⁻⁵. Dentro deste cenário, as intervenções com toxina botulínica e de preenchimento dérmico com ácido hialurônico, são os procedimentos mais utilizados⁶⁻⁸. À medida em que a disponibilidade de alternativas de procedimentos estéticos se evidencia, estes se tornam cada vez mais estabelecidos, e o tamanho do mercado aumenta. Entretanto, como consequência das complexas alterações relacionadas à idade em vários tecidos, incluindo pele, músculo, estruturas ósseas e gorduras, os procedimentos estéticos exigem uma abordagem multidisciplinar e multidimensional. Procedimentos de preenchimento podem ser adicionados às neurotoxinas para tratar rugas superficiais e restaurar o volume facial, bem como outras possibilidades de intervenções que podem ser utilizadas isoladas ou associadas. Existe uma tendência em direção à uma abordagem mais ampla para a promoção do rejuvenescimento cutâneo, que foi impulsionada pelos avanços nas técnicas e nos produtos disponíveis^{9,10}. No entanto, o conhecimento adequado da anatomia da região tratada, das diferentes propriedades das substâncias de preenchimento disponíveis, e das técnicas de injeção, são essenciais para minimizar as possíveis complicações, destacando o princípio do gerenciamento eficaz, na expectativa de melhores resultados¹¹. Compreender as diferentes características, capacidades, técnicas de aplicações, riscos e limitações dos preenchedores disponíveis são essenciais para a redução de intercorrências, objetivando melhores resultados e cuidados específicos das complicações. Isso requer familiaridade com as possíveis complicações^{12,13}.

Desta forma, o objetivo desta revisão, foi fornecer uma base etiológica das complicações relacionadas aos preenchedores e uma orientação estruturada e clara sobre o seu tratamento e prevenção.

MÉTODO

Este estudo se refere a uma revisão sistemática da literatura. O estudo seguiu as cinco etapas do processo de elaboração de revisão integrativa: **(1)** identificação do objetivo da pesquisa; **(2)** busca dos estudos na literatura; **(3)** avaliação dos dados encontrados nos estudos selecionados; **(4)** análise de dados com síntese; **(5)** apresentação da revisão. A busca foi

realizada no PubMed e Scielo no mês de maio de 2023. PubMed® é uma plataforma livre de acesso à base de dados MEDLINE® de citações e resumos de artigos de investigação médica, gerenciada pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (*U.S. National Library of Medicine*). Scielo é um banco de dados bibliográfico, biblioteca digital e modelo cooperativo de publicação digital de periódicos científicos brasileiros de acesso aberto.

A estratégia de busca iniciou-se com a seleção de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS); para busca nas bases de dados em tela foram utilizados os *Medical Subject Headings* (MeSH) e os recurso booleanos *AND* e *OR* para cruzar os descritores da seguinte forma: “X *AND* Y”, “X *AND* Z”, na qual se considerou os seguintes descritores: complicações, intercorrências, procedimentos estéticos, ácido hialurônico, toxina botulínica, preenchedores dérmicos, reações adversas. Os critérios de inclusão consistiram em artigos publicados nos últimos dez anos, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês e português, que abordassem a temática proposta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerações gerais - categoria dos preenchedores

Os preenchimentos dérmicos devem ser seguros, biocompatíveis, resistentes à infecção e fixados ao tecido circundante, bem como manter seu volume para os fins a que se destinam. O ideal é induzir uma reação mínima de corpo estranho, incluindo a formação de granuloma; não devem ser teratogênicos, carcinogênicos e alergênicos; não exigir pré-teste; ser indolor e estável quando armazenado à temperatura ambiente. Acresce-se a isso, a fácil remoção da substância em caso de complicações. São classificados em três classes principais com base em sua longevidade nos tecidos, que por sua vez dependem de sua estrutura e composição, a saber: temporário (duração menos de 18 meses); semipermanente (duração mais de 18 meses); permanente (duração maior que 24 meses)^{14,15}.

Outra classificação a ser considerada em termos de complicações destas substâncias é a de preenchedores biodegradáveis e não biodegradáveis. Os biodegradáveis de duração moderada, como o colágeno e o ácido hialurônico (AH), são reabsorvidos pelo organismo rapidamente, de modo que seus efeitos cosméticos são relativamente curtos; os de partículas biodegradáveis, que estimulam o corpo a produzir seu próprio colágeno têm uma duração maior de efeito; tais produtos incluem hidroxilapatita de cálcio (CaHA), microesferas sintéticas suspensas em gel carreador, promovendo a neocolagenese, o que contribui para uma duração média de efeito de cerca de 15 meses; e ácido poli-L-láctico (PLLA), polímero sintético que fornece aumento de tecido mole através da estimulação de uma resposta

inflamatória tecidual com subsequente deposição de colágeno. A natureza permanente das cargas não biodegradáveis pode tornar suas complicações mais duradouras e difíceis de tratar¹⁶. Os preenchedores igualmente podem ser considerados com base na reação histológica como “volumadores” com pouca resposta celular, e “estimuladores” com forte reação celular. O conhecimento dessa propriedade das substâncias pode servir como um guia na previsão de inflamação posterior ou formação de granuloma. Compreender a biologia dos preenchedores ajudará a evitar complicações de preenchimento¹⁷.

Tipos de preenchedores

Preenchimentos biodegradáveis de duração moderada como colágeno e preenchimentos com ácido hialurônico (AH) são reabsorvidos rapidamente, portanto seus efeitos cosméticos são relativamente curtos. Os derivados de AH são as cargas biodegradáveis mais amplamente utilizadas globalmente, tendo efeitos que duram de 6 a 18 meses, na dependência da fonte e extensão da reticulação, e concentração/tamanho de partícula de cada produto^{18,19}. Os AHs são dímeros poliméricos e lineares de N-acetil glucosamina e ácido glucurônico, diferindo quanto ao processo de fabricação na reticulação de seus dímeros, a uniformidade e tamanho de suas partículas e sua concentração. Todas essas características têm um impacto significativo no efeito clínico desses produtos. O aumento da reticulação e da concentração aumenta a viscosidade e a elasticidade, bem como a resistência à degradação pela hialuronidase nativa. A natureza hidrofílica do AH significa que os produtos de partículas mais concentradas e/ou grandes tenderão a absorver mais água e, assim, produzir mais inchaço do tecido após a injeção²⁰. Os produtos AH também são caracterizados pelo tamanho de suas microesferas: bifásicos, contêm uma variedade de tamanhos de microesferas; monofásicos, contêm microesferas homogêneas e são os preferidos da maioria das outras empresas²¹. Os diferentes AHs têm vários graus de dureza (G'), o que influenciará sua adequação para um determinado procedimento. Em geral, quanto maior o G' do produto, mais profundamente ele deve ser injetado. Deve-se notar que, embora produtos mais concentrados com maior grau de reticulação tenham uma duração de efeito mais longa, eles também aumentam a reatividade no corpo e, portanto, o risco de inflamação e formação de granulomas. As propriedades dos AHs variam, pois uma reticulação extensa aumenta a longevidade, por ser mais resistente a ação da hialuronidase nativa²². Da mesma forma, o gel contendo partículas grandes, tem menor área exposta, tendo menor possibilidade de efeito à degradação pela hialuronidase, mas o tamanho de partícula grande e o aumento da concentração também aumentam a natureza hidrofílica do produto, levando a mais inchaço do tecido após o procedimento. Maior concentração, tamanho de partícula grande e maior reticulação, aumentam a longevidade do produto e teoricamente aumentam a possibilidade de reações adversas²³. Os preenchimentos com partículas biodegradáveis que estimulam o corpo a

produzir seu próprio colágeno têm maior duração de efeito; tais produtos incluem hidroxilapatita de cálcio (CaHA) e ácido poli-L-lático (PLLA)²⁴. O CaHA consiste em microesferas sintéticas suspensas em gel transportador. A injeção proporciona melhora visual imediata com deposição em longo prazo de novo colágeno ao redor das microesferas, o que contribui para uma duração média do efeito em cerca de 20 meses²⁴. O CaHA tem como proposta estimular a neocolagênese, de modo a estimular os efeitos do envelhecimento cronológico e o fotoenvelhecimento. Trata-se de um implante subcutâneo subdérmico, apirogênico, sem látex, estéril, cujo componente principal é o hidroxiapatita de cálcio (CaHA) sintético, um material biocompatível. A natureza semi-sólida do produto é criada por suspensão de microesferas de CaHA de 25-45 microm de diâmetros num suporte de gel que consiste principalmente de água estéril e glicerina. A estrutura do gel é formada pela adição de uma pequena quantidade de carboximetilcelulose. O gel é dissipado *in vivo* e substituído pelo crescimento dos tecidos moles, enquanto o CaHA permanece no local da injeção. O gel de suporte solúvel distribui uniformemente as microesferas CaHA, proporcionando uma correção 1:1 e gradualmente dissipa-se, deixando as microesferas no local da injeção, onde induzem a neocolagênese por ativação de fibroblastos.

Os fibroblastos são encontrados em todos os tecidos conjuntivos e as microesferas de CaHA provocam a sua ativação e subsequente produção de colágeno, independentemente da substância ser injetada intra-dérmica ou ao nível da junção dérmico-subdérmica. Além de efeito volumétrico imediato, CaHA tem a capacidade de estimular a remodelação fisiológica a longo prazo da matriz extracelular. Especificamente, demonstrou um efeito no colágeno, elastina e fibroblastos, o que pode proporcionar efeitos estéticos duradouros no rejuvenescimento da pele. Quando injetada, a CaHA atua na promoção e na formação de tecido novo semelhante ao seu ambiente circundante. Dentro de tecidos moles como a derme, as partículas depositadas apoiam o crescimento fibroblástico e a formação de novo colágeno, sem calcificação. Em outras palavras, as propriedades de CaHA imitam o ambiente em que ela é colocada.²³⁻²⁵. O PLLA é um polímero sintético que proporciona aumento dos tecidos moles por meio da estimulação de resposta inflamatória tissular, com consequente deposição de colágeno. Cada sessão de injeção com PLLA produz efeito gradual. Geralmente são necessárias três sessões de injeção, mas uma vez alcançada a correção final, os resultados duram até dois anos. Os preenchedores não biodegradáveis provocam reação de “corpo estranho” estimulando a deposição fibroblástica de colágeno ao redor das microesferas inabsorvíveis. Os produtos desta categoria incluem o polimetilmetacrilato (PMMA) e o hidrogel de poliacrilamida.^{26, 27}.

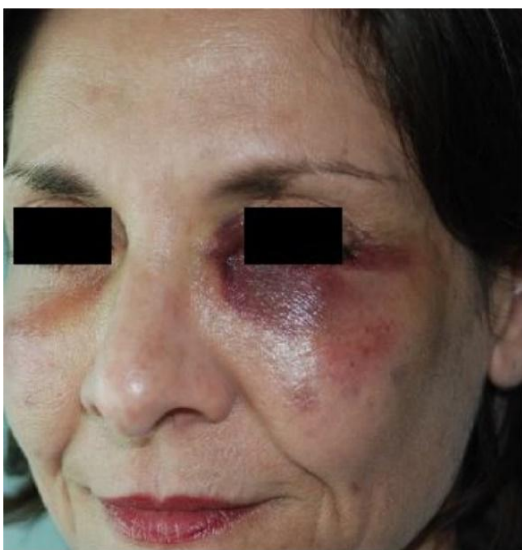
O PMMA consiste em 80% de colágeno dérmico bovino mais 20% de microesferas de PMMA. O veículo de colágeno é degradado em 1 a 3 meses, deixando as microesferas encapsuladas

por uma fina cápsula fibrosa. As microesferas de PLLA têm tamanhos mais uniformes, entre 40 a 63 µm de diâmetro, e atuam como substrato, promovendo uma apropriada atividade celular, induzindo ou facilitando a sinalização molecular e/ou mecânica, no sentido de otimizar a regeneração tecidual sem causar qualquer resposta deletéria local ou sistêmica ao paciente. O PLLA é considerado de superior biocompatibilidade, pois embora possa ser afetado por enzimas teciduais e outras espécies químicas como superóxidos e radicais livres, sua via de degradação ocorre por hidrólise não enzimática, formando inicialmente monômeros e dímeros solúveis em água e fagocitados por macrófagos, metabolizados em CO₂ (eliminado por via respiratória), H₂O, ou incorporados à glicose. Sua meia-vida estimada é 31 dias e é totalmente eliminado do organismo após 18 meses.^{28,29} O gel hidrofílico de poli(acrilamida) é composto por 97,5% de água estéril ligada a 2,5% de polímero de acrilamida reticulado. Ocorre uma troca contínua de fluido entre o hidrogel e o tecido circundante, que se integra no tecido mole é injetado em quantidades muito pequenas usando uma técnica de microgotas. Semelhante a outros preenchedores permanentes, o corpo forma colágeno ao redor das partículas de silicone^{30,31}. O polimetilmetacrilato (PMMA), é um material amplamente resistente à degradação enzimática e fagocitose e, portanto, considerado um preenchedor permanente; as partículas podem abrigar bactérias em sua superfície e causar infecções tardias, biofilmes e abscessos, porém não induzem reações alérgicas. É usado principalmente em cirurgias de aumento de mama, especialmente na Europa Oriental e na Ásia. Embora os resultados sejam imediatos, a sobre correção é necessária. Ele permanece macio e maleável após a injeção, o que é uma grande vantagem desse preenchedor em relação a outras substâncias, e não deve ser injetado sobre outros produtos previamente já injetados. O ácido poliglicólico (PAG) deve ser injetado estritamente por via subcutânea. Geralmente é bem tolerado; entretanto, efeitos adversos graves, como inchaço, nódulos, abscessos, desfiguração facial, luxação do gel e desconforto respiratório, são conhecidos. A correção não é necessária na primeira aplicação: mais sessões podem ser realizadas em um intervalo de 15 dias. Reações adversas de natureza infecciosa podem ocorrer dentro do primeiro ano após a injeção; a migração de gel não foi relatada, mas o PAG foi encontrado em alguns macrófagos e células gigantes. Nódulos ocorrem no máximo após um ano^{32,33}. O hidrogel tem a aprovação legal para ser aplicado em procedimentos estéticos no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mas de acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), não há uma prática difundida de fazer aplicações em grandes quantidades. A natureza permanente dos preenchedores não biodegradáveis pode tornar suas complicações mais duradouras e difíceis de tratar^{27,28}. Todos os preenchedores estão associados a um risco de complicações de curta e longa duração. As indicações expandidas e o número de tratamentos realizados aumentarão o número e o espectro de eventos adversos. Embora a maioria das reações adversas seja leve e transitória, eventos mais graves podem ocorrer, deixando os pacientes

com déficits funcionais e estéticos duradouros ou permanentes. Algumas reações ocorrem imediatamente após o tratamento, enquanto outras têm início tardio.

Entender a estrutura dos preenchedores descritos contribui para evitar complicações. A maioria dos efeitos adversos não é específica de um produto. Pode ser resultado do aumento de volume ou devido a falhas técnicas, como indicação errada, plano de aplicação do produto, escolha da agulha incorreta, infecção causada por gelo ou água contaminada. As infecções são diferenciadas de outros nódulos e granulomas pela cintilografia leucocitária radiomarcada. Os efeitos adversos inflamatórios e imunomediados frequentemente ocorrem tardiamente. Edema persistente, granulomas, reações tipo sarcoidose e paniculite são os efeitos colaterais mais comuns. Doenças granulomatosas sistêmicas, autoimunes e reações de hipersensibilidade aguda são muito raras. Manipulação perto de um local de injeção pode levar à infecção mesmo anos após a colocação do preenchedor³⁴. Compreender as possíveis complicações dos preenchedores descritos é crucial, bem como as intervenções a serem realizadas. Todos os preenchedores dérmicos têm o potencial de causar hematomas (Figura 1). Os hematomas são observados com mais frequência após a injeção nos planos dérmico e subdérmico imediatos usando técnicas de ventilação e enfiamento. Menos hematomas são observados quando os materiais são injetados usando a técnica de depósito no nível pré-periosteal. Os hematomas são tratados com compressas frias após o procedimento e creme de vitamina K; para manchas persistentes, o tratamento com luz pulsada de corante ou lasers de fosfato de titanila de potássio (KTP) pode ser eficaz; a luz emitida por elas é absorvida com mais precisão pela hemoglobina do que por outras cores^{35,36}.

Figura 1 – Hematoma posterior a realização de preenchimento



Fonte: Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013 Dec 12; 6:295-316.

Os pacientes devem ser aconselhados a ficar longe do sol enquanto persistirem os hematomas, e exercícios vigorosos devem ser evitados nas primeiras 24 horas. Preenchedores que incorporam lidocaína e epinefrina podem reduzir a quantidade de hematomas pós-injeção; o primeiro, melhora o conforto clínico, enquanto a epinefrina promove vasoconstrição³⁷. A cabeça do paciente deve ser elevada durante todo o procedimento e assim permanecer por 24 horas. Os hematomas podem ser evitados pelo uso da agulha de menor calibre, fornecida pelo fabricante, porém foi verificado uma diminuição de hematomas significativa quando utilizada cânula e técnica lenta de injeção, com pequenas alíquotas de produto, limitando o número de locais de punção³⁸. Outra intercorrência comum nos preenchedores dérmicos são os edemas pós-traumáticos de curto prazo. Edema transitório no período pós-procedimento imediato é comum, ocorrendo com todos os preenchedores dérmicos. A maioria dos casos de edema relacionado a trauma pós-injeção se dissipa em uma semana. Uma das formas de apresentação é o edema mediado por anticorpos (angioedema), preenchimentos dérmicos são essencialmente corpos estranhos, e alguns pacientes podem desenvolver hipersensibilidade a produtos injetados devido a uma resposta imune mediada por imunoglobulina E (IgE), ou seja, reação de hipersensibilidade tipo I^{39,40}. Isso pode ocorrer após a exposição inicial ou repetida. A IgE estimula os mastócitos a degranular, liberando proteases, heparina, histamina, citocinas, prostaglandinas, leucotrienos e fator ativador de plaquetas, que resultam em edema, eritema, dor e coceira característicos de uma resposta alérgica. O angioedema ocorre horas após a aplicação. As reações podem ser graves e durar várias semanas. O edema pode estar confinado aos locais de injeção, mas também pode ser mais generalizado. Uma resposta alérgica idiopática aguda também pode ocorrer na qual nenhum alérgeno pode ser identificado; a reação pode ser localizada ou pode haver edema facial generalizado agudo (Figura 2).

Figura 2 - Edema facial generalizado agudo decorrente de preenchimento

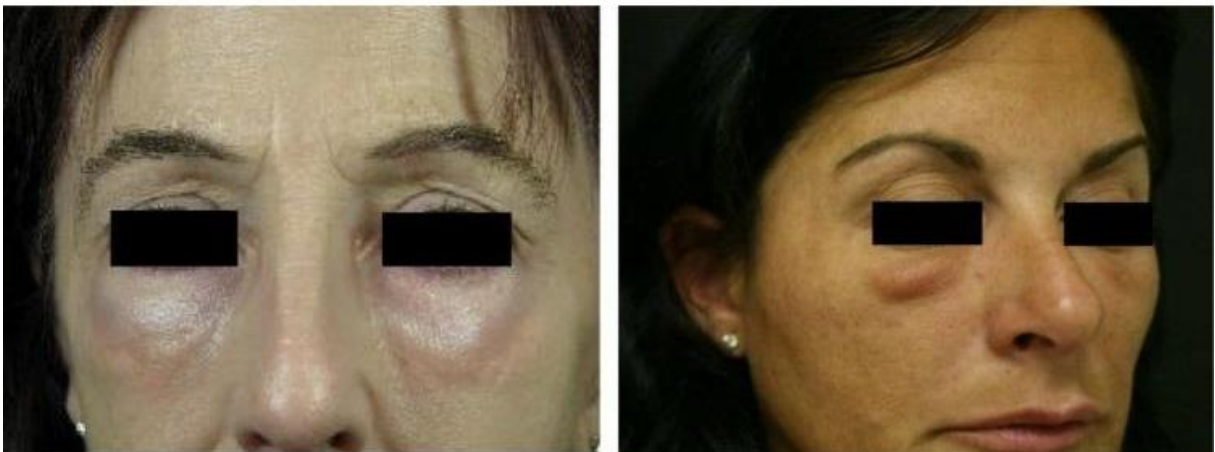


Fonte: Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2013 Dec 12;6295-316.

O tratamento do angioedema depende da gravidade da condição, em muitos casos, o inchaço desaparece espontaneamente após algumas horas ou dias, se mediado por mastócitos, o inchaço é de curta duração e responsivo a anti-histamínicos. Para edema persistente ou edema não responsivo a anti-histamínicos, o uso de corticosteróide deve ser considerado. O angioedema de progressão rápida é tratado como uma emergência médica devido ao risco de obstrução das vias aéreas. Angioedema crônico refere-se a episódios que duram mais de seis semanas, são difíceis de tratar e têm uma resposta variável à medicação; o edema deve ser controlado com a menor dose eficaz de esteroides orais⁴¹.

O edema malar (Figura 3) representa uma complicação grave que se apresenta como persistente na área periorbital após a colocação de preenchementos dérmicos, geralmente gel de ácido hialurônico nas cavidades infra-orbitais. Em geral, é considerada uma área de alto risco com eventos adversos com preenchementos de AH, incluindo hematomas (10 a 75%), irregularidades de contorno (11%), descoloração (4 a 7%), bem como inchaço, líquido ou edema (15 a 26%)²⁹.

Figura 3 – Edema malar



Fonte: Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2013 Dec 12;6295-316.

O edema malar iatrogênico pode ocorrer após a aplicação do preenchedor superficialmente no seio malar ou devido à injeção de grandes volumes de material, causando pressão nos vasos linfáticos. A elevação da cabeça com compressas frias, massagem manual sob pressão, metilprednisolona oral e no caso de preenchimento com AH podemos utilizar hialuronidase, com pequenas doses intralesional as quais devem ser injetadas gradualmente em pequenos volumes e intervalos semanais, a fim de evitar o tratamento excessivo. No entanto, a porcentagem de pacientes afetados é grande, destacar a região periorbital como

uma área de maior risco, que deve ser tratada com extrema cautela e por injetores experientes apenas com material adequado e pouco material, preferencialmente supraperiostealmente⁴⁴.

As reações de hipersensibilidade tardia são caracterizadas por endurecimento, eritema e edema e são mediadas por linfócitos T em vez de anticorpos. Elas geralmente ocorrem um dia após a injeção, mas podem ser observadas várias semanas após a injeção e podem persistir por muitos meses. As reações de hipersensibilidade tardia não respondem aos anti-histamínicos; no caso de AH, isso envolverá tratamento com hialuronidase. Outros preenchedores podem exigir tratamento com esteroides até que o preenchedor seja reabsorvido, tratamento a laser e/ou extrusão, a excisão é o último recurso. As reações de hipersensibilidade tardia não respondem aos anti-histamínicos; no caso de AH, isso envolverá tratamento com hialuronidase. Outros preenchedores podem exigir tratamento com esteroides até que o preenchedor seja reabsorvido, tratamento a laser e/ou extrusão, a excisão é o último recurso⁴³. Eritema imediatamente após a injeção, alguma vermelhidão da pele é normal (Figura 4), caso persista por mais de alguns dias, é provável que ocorra uma reação de hipersensibilidade. Tratamentos para rosácea podem ser eficazes, incluindo tetraciclina oral ou isotretinoína. Um esteroide tópico de força média é recomendado para eritema persistente⁴⁴. Os *lasers* podem ser eficazes no tratamento de telangiectasias e eritema. O creme de vitamina K é útil para acelerar a resolução do eritema, além de hematomas faciais, pacientes com rosácea têm maior risco de desenvolver eritema pós-injeção e devem ser alertados sobre isso antes de iniciar o procedimento⁴⁵.

Figura 4 - Eritema no local do preenchimento



Fonte: Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013 Dec 12; 6:295-316.

Novos capilares, arteríolas e vênulas podem ocorrer no local da injeção de preenchimento dérmico, esses minúsculos vasos podem aparecer dias ou semanas após o procedimento, mas devem desaparecer dentro de 3 a 12 meses sem tratamento adicional. São causadas por trauma tecidual decorrente da expansão tecidual pelo produto e/ou pela excessiva moldagem e massagem do produto. Os lasers que se mostraram eficazes no tratamento de telangiectasias incluem o KTP de 532 nm, o vapor de cobre de diodo de 532 nm, os lasers de corante pulsados de 585 nm e a luz intensa pulsada (LIP), a escolha do laser dependerá do tamanho do vaso. A hiperpigmentação é uma intercorrência comum nos procedimentos de preenchimento dérmico, principalmente em pacientes de peles de fototipo altos (Fitzpatrick IV–VI), embora a hiperpigmentação pós-injeção também possa ser observada em outros tipos de pele (Figura 5).

Figura 5 - Discromia pós preenchimento



Fonte: Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013 Dec 12;6:295-316.

No caso de persistência da hiperpigmentação após a injeção de preenchimento dérmico, o tratamento de primeira linha deve ser com um agente clareador, como hidroquinona tópica (2% a 8%) e Retin-A (tretinoína) combinado com aplicação diária de protetor solar de espectro total. Os peelings químicos também podem ser usados para tratar a hiperpigmentação pós-inflamatória resistente. Se não obtiver sucesso, o próximo passo é o tratamento com IPL, laser de corante pulsado ou laser fracionado; o laser Q-switched Nd:YAG 1.064 nm de baixa fluência também é eficaz. Os lasers atuais têm uso limitado no tratamento dos tipos de pele IV-VI de Fitzpatrick, mas o laser Nd:YAG de comprimento de onda longo permite que a pele mais escura seja tratada sem interromper a cor natural da pele, e os sistemas LIP podem tratar os tipos de pele I-IV de Fitzpatrick^{46,47}. Quando os preenchedores de AH particulados são implantados de forma inadequada, pode ocorrer uma tonalidade azulada como resultado do efeito Tyndall (dispersão de luz por partículas em suspensão),(Figura 6). As ondas de luz

azul têm uma frequência maior que a vermelha e são mais facilmente espalhadas, de modo que, quando um raio de luz atinge a superfície da pele, é refletido em muitas direções, sendo o azul a cor proeminente que emerge⁴⁸.

Figura 6 – Efeito Tyndall pós-preenchimento com o ácido hialurônico



Fonte: Haneke E. Managing Complications of Fillers: Rare and Not-So-Rare. *J CutanAesthet Surg.* 2015 Oct-Dec;8(4):198-210.

Quanto mais superficial for a colocação do material, maior será a duração da descoloração e a hialuronidase deve ser a abordagem inicial para o tratamento. Para AHs que são menos suscetíveis à hialuronidase devido a um alto grau de reticulação ou grande tamanho de partícula, vários tratamentos podem ser necessários. Como último recurso, a despigmentação pode ser tratada cortando a pele com uma agulha de pequeno calibre (calibre 30) ou bisturi cirúrgico (lâmina nº 11) e extraindo o preenchimento dérmico superficial e indesejado, este procedimento pode ser realizado imediatamente, ou até 12 meses ou mais após a colocação.

Granulomas e biofilme são outras complicações tardias. O material de preenchimento pode resistir à degradação e permanecer sequestrado nos macrófagos. Estes macrófagos secretam várias citocinas e outros materiais inflamatórios que atraem outros macrófagos e monócitos do sangue. Cada macrófago pode aumentar de tamanho (histiócitos epitelioides) ou se fundir para formar células gigantes multinucleadas de corpo estranho. Durante esse processo, o granuloma é formado (Figura 7). A taxa relatada de formação de granuloma é de 0,01% a 1%, no entanto, os granulomas são raros⁵²; granulomas podem ocorrer com todos os preenchedores de tecidos moles, independentemente do tipo, e geralmente aparecem após um período de latência, que pode ser de vários meses a anos após a injeção do preenchedor

⁴⁹.

Figura 7 – Granuloma pós preenchimento com hidrogel acrílico



Fonte: Haneke E. Managing Complications of Fillers: Rare and Not-So-Rare. *J CutanAesthet Surg.* 2015 Oct-Dec;8(4):198-210.

O início súbito de induração, inchaço, sensibilidade e eritema indicam granuloma, a histopatologia revela um granuloma típico com espaços claros, redondos, aparentemente vazios em um tecido fibrótico. A terapia constitui corticosteróides intralesionais e 5-fluorouracil, bem como alopurinol, em casos de falha repetida de outras terapias, a excisão cirúrgica é o tratamento de escolha para o granuloma de corpo estranho⁵⁰. Os granulomas de metacrill são tratados com endocoagulação de alta frequência que deixa um resíduo de plástico queimado com um cheiro característico. O tratamento com laser intralesional é outra opção. Reações granulomatosas após ácido hialurônico podem ser tratadas com hialuronidase com a dose de 150 UI. Nódulos são complicações comuns decorrentes do uso de preenchedores dérmicos e são categorizados como inflamatórios ou não inflamatórios (Figura 8). Quando muito material se acumula em uma área como resultado de técnica inadequada (supercorreção, e da colocação muito superficial de um preenchimento ou a escolha incorreta do preenchedor, aumentam a incidência de formações de granulomas. Esses nódulos de implante formam protuberâncias isoladas na área de injeção que não crescem e que são bem definidas a partir do tecido circundante⁵¹. Surgem precocemente após o procedimento e devem ser diferenciados dos granulomas de corpo estranho, ou biofilmes, que são resultado de uma reação inflamatória ao redor do produto ou local da infecção e ocorrem mais tardiamente. A má colocação do preenchedor e o uso de preenchedores particulados (por exemplo, PMMA, CaHA) em áreas altamente móveis, como os lábios, podem causar nódulos não inflamatórios de início tardio. Os nódulos de início tardio (de 4 semanas a 1 ano ou mais), são geralmente

inflamatórios (respostas imunes ao material de preenchimento) e / ou relacionados à infecção (incluindo biofilme). O biofilme surge, geralmente, após semanas, quando um material é injetado na pele ou no tecido subcutâneo, ele pode ficar revestido com bactérias, que secretam uma matriz adesiva e protetora que adere de forma irreversível a uma estrutura viva ou uma superfície inerte, onde originam uma infecção crônica de baixo grau que é resistente aos antibióticos.⁵²

Figura 8 - Nódulo não inflamatório



Fonte: Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013 Dec 12;6:295-316.

Pode ser extremamente difícil distinguir a inflamação devido a um biofilme bacteriano de uma reação de hipersensibilidade de baixo grau. Muitas espécies bacterianas formam biofilmes e, à medida que os progridem, tornam-se mais resistentes a antibióticos e a cultura. Quanto ao tratamento, embora essas infecções sejam difíceis de tratar, a cura pode ser a remoção do implante, o que nem sempre é possível. Nos casos de preenchedores de AH, pode ser utilizada hialuronidase. No entanto, cautela é necessária pois, de acordo com a rotulagem, a hialuronidase não deve ser usada na presença de uma infecção ativa (celulite), pois pode facilitar a disseminação da infecção para tecidos adjacentes. Outras estratégias para tratar o biofilme incluem baixas doses de triancinolona misturada com 5-fluorouracil (FU) (0,1 mL de triancinolona 40 mg/mL e 0,9 mL 5-FU 50 mg/mL) injetadas em horários regulares (semanalmente 02 vezes, uma vez a cada 02 semanas 02 vezes, em seguida, mensalmente) até que a resolução seja alcançada. Embora a razão para o sucesso terapêutico do 5-FU permaneça desconhecida, tem sido sugerido que ele interage com AriR, um gene regulador que inibe a formação de biofilme. Além disso, há evidências que apoiam o uso de plasma rico

em plaquetas humanas na área da infecção pelo biofilme, com um efeito triplo: antimicrobiano; para favorecer a degradação de AH dos tecidos inflamados; e destruição do biofilme. Em relação ao tratamento com antibiótico, um relatório consensual sobre prevenção e tratamento de complicações do AH recomendou o seguinte esquema empírico: claritromicina 500 mg mais moxifloxacina 400 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias, ou ciprofloxacina 500-750 mg duas vezes ao dia por 2–4 semanas, ou minociclina 100 mg uma vez ao dia por 6 meses.⁵⁰⁻⁵³

Como em qualquer procedimento que rompa a superfície da pele, as injeções de preenchimento dérmico estão associadas a um risco de infecção, este risco é reduzido com a antissepsia no local da aplicação com produto eficaz, remoção cuidadosamente da agulha e da seringa da embalagem individual esterilizada, uso luvas durante todo o procedimento e certificação de que a agulha não seja contaminada durante o procedimento⁵⁴. Não limpe o excesso de material da ponta da agulha com gaze não estéril; quantidades residuais de material devem ser retiradas da agulha. Embora raras, infecções pós-preenchimento resistentes podem ocorrer e podem ser bacterianas, fúngicas ou virais. Infecções tardias virulentas (biofilmes) também podem ocorrer. Erisipela é uma inflamação difusa da pele ou do tecido conjuntivo devido a infecção. Os organismos responsáveis são geralmente *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes*, mas a apresentação de uma nova lesão mais de duas semanas após o procedimento pode ser sugestiva de uma infecção atípica. O diagnóstico diferencial inclui reações de hipersensibilidade tardia, que também causam eritema, mas neste último há geralmente prurido e ausência de febre; se não forem tratadas, as condições podem levar à sepse, principalmente em idosos e pessoas com diabetes ou outras doenças que alteram o sistema imunológico. Formas leves podem ser tratadas com antibióticos orais, enquanto casos mais graves requerem antibióticos intravenosos e hospitalização. Antibióticos com atividade contra *S. aureus* são necessários, como cefalexina, dicloxacilina ou nafcilina. Para evitar a propagação da infecção, a área não deve ser massageada. A formação de abscesso é uma complicação rara que ocorre de 1 semana a vários anos após o tratamento; pode persistir por semanas e recorrer periodicamente por meses. Os abscessos devem ser tratados com incisão, drenagem e antibióticos. Culturas devem ser obtidas. O tratamento deve, então, ser adaptado aos relatórios de sensibilidade obtidos; a infecção do meio facial e periorbital pode, em casos raros, resultar em complicações intracerebrais^{54,55}.

As injeções de preenchimento dérmico podem levar à reativação de infecções pelo vírus do herpes (Figura 9), se o tratamento for direcionado aos lábios ou à área da boca e o indivíduo tiver histórico de herpes labial, o tratamento profilático com valaciclovir (500 mg duas vezes ao dia por 3 a 5 dias) pode ser iniciado antes da injeção para reduzir a probabilidade de infecção herpética; se o paciente não recebeu tratamento profilático, mas a infecção é

reconhecida precocemente, deve-se administrar valaciclovir na dose de 2 g duas vezes ao dia por 1 dia^{53, 54}.

Figura 9 - Preenchimento dérmico levando à reativação do vírus do herpes

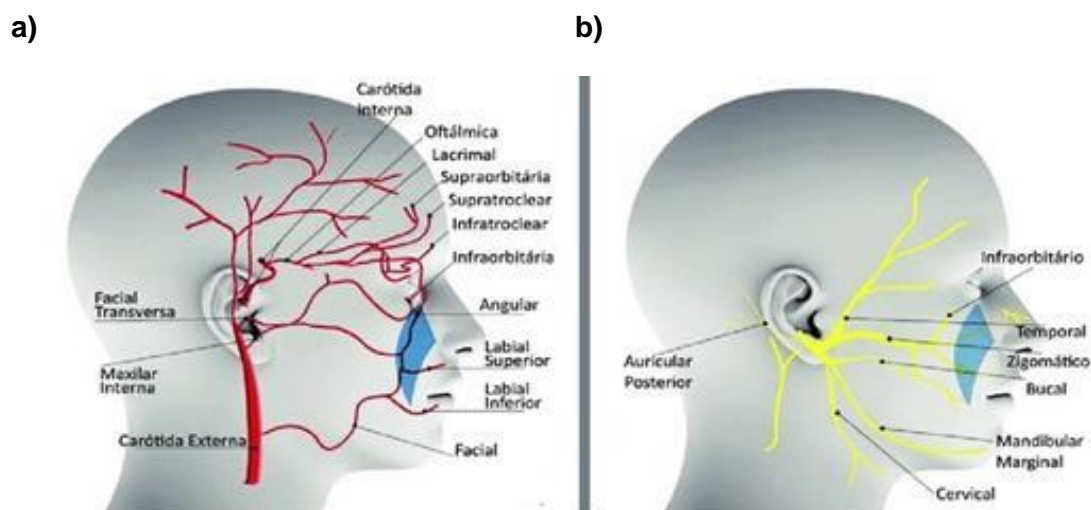


Fonte: Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin CosmetInvestig Dermatol*. 2013 Dec 12:295-316.

Em caso de superinfecção, o paciente deve ser tratado com antibióticos apropriados. A maioria das recorrências herpéticas ocorre na área perioral, mucosa nasal e mucosa do palato duro; quando uma reação bolhosa ocorre fora das áreas de infecção recorrente pelo vírus herpes (pele e vermelhidão dos lábios, mucosa nasal e mucosa do palato duro), o comprometimento vascular deve ser seriamente considerado⁵²⁻⁵⁵. A lesão inadvertida do nervo é uma complicação rara dos procedimentos de preenchimento dérmico e pode ocorrer como resultado de trauma direto em que o nervo é perfurado ou parcialmente dilacerado pela agulha, injeção de preenchedor no nervo, compressão do tecido pelo produto e por moldagem e massagem excessivas de produto em um forame nervoso⁵⁶. A lesão nervosa pode ser transitória e reversível ou permanente. Neuropraxia refere-se a lesão de um nervo sem ruptura axonal. Esse tipo de lesão pode resultar em déficits sensoriais ou motores, mas a melhora deve ocorrer dentro de 2 a 3 semanas. A transecção de pequenos nervos sensoriais cutâneos (lesão axonolítica) pode resultar em uma mancha de anestesia na zona de inervação desse nervo; esse tipo de lesão também é reversível; a sensação geralmente retorna dentro de vários meses. Em casos de transecção completa do nervo, o dano pode ser permanente. O local mais comum de disestesias, parestesias e anestesia é o nervo infraorbitário. O tratamento é feito com pequenas doses de triancinolona no forame infraorbitário e rompimento do material palpável com lidocaína ou solução salina, vitamina B12, ácido fólico e monofosfato de uridina que possuem propriedades neurotróficas.

O comprometimento vascular após a injeção do preenchedor é uma complicação imediata importante que quase sempre resulta da injeção intravascular em uma artéria, causando uma embolia que impede o fluxo sanguíneo, todos os profissionais devem ter um conhecimento profundo da anatomia facial. O reconhecimento de um evento vascular e o tratamento rápido e agressivo é necessário para evitar complicações graves e potencialmente irreversíveis. A injeção de preenchedor em uma artéria pode causar necrose de tecidos tanto de forma anterógrada quanto retrógrada, perda aguda de visão e hemiplegia após injeção de gordura facial autóloga, como resultado de embolia ocular e cerebral podem ser evidentes, respectivamente^{57,58}. Acidente vascular cerebral fatal também foi relatado após injeção de gordura autóloga na glabella. Em alguns casos, acredita-se que fragmentos de tecido adiposo atingiram as artérias oculares e cerebrais por fluxo reverso imediatamente após a injeção de gordura e causaram embolia. A oclusão da artéria retiniana é um evento raro que ocorre quando o preenchimento dérmico entra na circulação ocular através de fluxo arterial retrógrado após injeção intra-arterial inadvertida em um dos ramos distais da artéria oftálmica. Estes incluem a artéria angular e zigomático temporal, zigomático facial e nasais dorsais (Figura 10). As artérias supratrocLEAR e supraorbitária também são ramos terminais da artéria oftálmica; quando há uma injeção intravascular em uma dessas artérias que excede a pressão intra-arterial, o injetado pode se mover próximo à origem da artéria central da retina; quando a pressão é liberada, o material se move distalmente para a artéria retiniana, bloqueando o suprimento de sangue para a retina e potencialmente causando deficiência visual ou cegueira⁵⁹.

Figura 10 - Representação esquemática da vascularização da face; b) Representação esquemática da inervação da face



Fonte: Revista SPDV 72(4) 2014; Diogo Matos, João Goulão

Pode ocorrer embaçamento imediato ou perda da visão (Figura 11). Em havendo qualquer evidência de um problema visual após a injeção facial de um preenchedor dérmico, é essencial consultar imediatamente um oftalmologista. Ao injetar na área dos vasos mencionados, as injeções devem ser diretamente em contato com o osso; se ocorrer obstrução da agulha, ela deve ser removida, desobstruída e recolocada no nível pré-periosteal; ao nível do periosteio não existem vasos e o injetor não pode estar dentro de um vaso ou forame.

Figura 11 - Oclusão da artéria retiniana como resultado de hidroxapatita de cálcio na artéria central da retina



Fonte: Hedges III, T. R. (2018). Central and branch retinal artery occlusion. *UpToDate*. Retrieved September 24, 2020.

Pode ocorrer necrose tecidual iminente como resultado da injeção inadvertida de preenchedor em vasos que suprem a mucosa ou a pele, resultando em oclusão vascular, durante a injeção, o preenchedor pode fluir anterógrado, retrógrado ou ambos no vaso. Cessada a pressão da injeção, o produto é transportado pela vasculatura podendo resultar em necrose local ou distal com consequências desastrosas (Figura 12).

Figura 12 - Necrose tecidual após comprometimento vascular

Fonte: Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin CosmetInvestig Dermatol*. 2013 Dec 126295-316.

A necrose também pode ocorrer secundária a edema local ou à oclusão da vasculatura adjacente secundária às propriedades hidrofílicas do produto. A necrose pode ocorrer após a injeção de qualquer preenchedor dérmico, embora seja mais provável com preenchedores particulados. As áreas mais vulneráveis são aquelas em que o suprimento sanguíneo depende fortemente de um único ramo arterial (suprimento sanguíneo de padrão axial), como as pregas glabellar e nasolabial. Os primeiros sinais de necrose são a dor no local de aplicação com área de branqueamento. Se isso for observado, a ação imediata é necessária e a injeção deve ser interrompida. O paciente deve receber hialuronidase no local da injeção, independentemente do preenchedor usado, e receber uma pasta de nitroglicerina a 2% massageada na área afetada. A área deve ser massageada e compressas mornas aplicadas. As massagens com pasta de nitroglicerina devem ser continuadas até que haja melhora^{60,61}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a incidência de complicações seja relativamente baixa e a maioria dos eventos adversos seja leve, o aumento no número de procedimentos tem sido acompanhado por um aumento concomitante no número de complicações. Como o manejo ideal de complicações continua sendo uma necessidade não atendida no campo da medicina e dermatologia estética, minimizar sua incidência por meio de seleção adequada de técnica, paciente, produto e injeção, bem como uma boa compreensão da anatomia facial, é provavelmente a melhor abordagem. O preenchimento dérmico é uma das práticas dermato-estética mais procuradas no âmbito clínico atualmente. No entanto, à medida que o número de indicações e o

desempenho aumentam, o número de complicações caminha na mesma direção. Os efeitos colaterais podem ocorrer com qualquer preenchimento dérmico; o tempo, a incidência e o tipo de reação adversa também variam entre os diferentes preenchimentos e potenciais da substância, biodegradável ou não biodegradável. No entanto, perfis característicos de eventos adversos podem ser definidos para cada substância. Assim, eventos adversos em pacientes tratados com AH são principalmente inchaço, eritema e nódulos; pacientes com PLLA, PMMA e hidrogel tendem a desenvolver principalmente granulomas.

Muitos são os preenchedores cutâneos no mercado atualmente, contudo, cada qual apresenta suas singularidades, vantagens e desvantagens. Dentre os quais se mencionam os agentes preenchedores biodegradáveis, tais como o ácido hialurônico, embora apresentando bons resultados no tratamento dos sinais de envelhecimento, as reaplicações frequentes, a cada 6 meses, devem ser levadas em conta ao tomar uma decisão sobre esses produtos temporários; bem como hidroxapatita de cálcio (CaHA), o ácido poli-L-láctico (PLLA) e a policaprolactona (PCL); e os não biodegradáveis, como o PMMA - polimetilmetacrilato, embora possa ser um bioestimulador na produção de colágeno, não se trata de uma substância biocompatível, portanto, se mal gerenciada a aplicação pode resultar em danos graves ao paciente.

Diferentes produtos injetáveis têm propriedades, riscos associados e requisitos de injeção, justificando-se assim, a experiência do profissional para selecionar e usar esses produtos adequadamente e o conhecimento detalhado da anatomia facial, seleção do produto para o local anatômico e técnicas específicas de preparação e injeção. Desta forma, poderemos evitar estes eventos adversos indesejáveis, com planejamento e técnica acurados.

REFERÊNCIAS

1. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013 Dec 12;6:295-316.
2. Akinbiyi T, Othman S, Familusi O, Calvert C, Card EB, Percec I. Better Results in Facial Rejuvenation with Fillers. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020 Oct; 8(10): e2763.
3. Chiang YZ, Pierone G, Al-Niaimi F. Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Mar;31(3):405-413.
4. Luca Maion et al. Upper eyelid blepharoplasty following hyaluronic acid injection with improved facial aesthetics and eye symptoms: a case report. *J Med Case Rep* 2021 Apr 29;15(1):248.
5. Udriales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza JV, Mira N, Ortiz-Martí F, et al. Preventing the Complications Associated with the Use of Dermal Fillers in Facial Aesthetic Procedures: An Expert Group Consensus Report. *Aesthetic Plast Surg*. 2017; 41(3): 667–677.

6. American Society for Aesthetic Plastic Surgery. Buttock Augmentation and Labiaplasty. 2019. "Acesso em maio 2023", disponível <https://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2018-Trends.pdf>.
7. American Society for Aesthetic Plastic Surgery. Top 5 Procedures: Surgical and Nonsurgical. 2019. "Acesso em 2023 maio", disponível: <https://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2018-Top-5.pdf>
8. Isaps, International Society of Aesthetic Plastic Surgery. Procedures performed in 2017. "Acesso em maio 2023". Disponível em: https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2018/10/ISAPS_2017_International_Study_Cosmetic_Procedures.pdf.
9. Vedamurthy M. Beware What You Inject: Complications of Injectables-Dermal Fillers. *J CutanAesthetSurg*. 2018 Apr-Jun;11(2):60-66.
10. Gauglitz GG. Combinational approaches for facial rejuvenation. *J Prime*, 2015; 5: 42– 53.
11. Sundaram H, Liew S, Signorini M, Global Aesthetics Consensus Group. Global aesthetics consensus: hyaluronic acid fillers and botulinum toxin type A-recommendations for combined treatment and optimizing outcomes in diverse patient populations. *PlastReconstrSurg*. 2016137:1410–1423.
12. Gauglitz GG. Combinational approaches for facial rejuvenation. *J Prime*, 2015; 5: 42– 53.
13. Carruthers J, Fournier N, Kerscher M, Ruiz-Avila J, Trindade de Almeida AR, Kaeuper G. The convergence of medicine and neurotoxins: A focus on botulinum toxin type A and its application in aesthetic medicine. A global, evidence-based botulinum toxin consensus education initiative: Part II. Incorporating botulinum toxin into aesthetic clinical practice. *Dermatol Surg*. 2013;39:510–525.
14. Tavares JP, Oliveira CAC, Torres RP, Bahmad Jr FR. Facial thread lifting with suture suspension. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017(1)3:1-8.
15. Custis T, Beynet D, Carranza D, Greco J, Lask GP, Kim J. Comparison of treatment of melomental fold rhytides with cross-linked hyaluronic acid combined with onabotulinumtoxina and cross-linked hyaluronic acid alone. *Dermatol Surg*. 2010;36(Suppl 3):1852–1858.
16. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin CosmetInvestig Dermatol*. 2016,6:295–316.
17. Wongprasert P, Dreiss CA, Murray G. Evaluating hyaluronic acid dermal fillers: A critique of current characterization methods. *DermatolTher*. 2022 Jun;35(6):e15453.
18. Pierre S, Liew S, Bernardin A. Basics of dermal filler rheology. *DermatolSurg*. 2015;41:S120-S126.
19. Almeida ART, Sampaio GAA, Queiroz NPL..Hyaluronic acid in the rejuvenation of the upper third of the face: review and update. Part 2. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, [s.l.],2017, 9(2):113-121.
20. Lee DY, Cheon C, Son S. Influence of molecular weight on swelling and elastic modulus of hyaluronic acid dermal fillers. *Polymer*. 201539:976-980.
21. Edsman KLM, Öhrlund A. Cohesion of hyaluronic acid fillers: correlation between cohesion and other physicochemical properties. *DermatolSurg*. 201844:557-562.
22. Micheels DSP, Sarazin D, Tran C. Effect of different crosslinking technologies on hyaluronic acid behaviour: a visual and microscopic study of seven hyaluronic acid gels. *J Drugs Dermatol*. 201615:600-606.

23. Sundaram H, Rohrich RJ, Liew S, Sattler G, et al. Cohesivity of hyaluronic acid fillers: development and clinical implications of a novel assay, pilot validation with a five-point grading scale, and evaluation of six U.S. Food and drug administration-approved fillers. *Plast Reconstr Surg* 2015;136:678–86.
24. Kulichova D, Borovaya A, Ruzicka T, Thomas P, Gauglitz GG. Understanding the safety and tolerability of facial filling therapeutics. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(9):1215-1226.
25. Kim JA, Van Abel D. Neocollagenesis in human tissue injected with a poly-caprolactone-based dermal filler. *J Cosmet Laser Ther*. 2015(17)2:99–101.
26. Breithaupt A, Fitzgerald R. Collagen stimulators: poly-L-Lactic acid and calcium hydroxyl apatite. *Facial PlastSurgClin North Am*. 2015;23(4):459–469.
27. Cabral LRB, Teixeira LN, Gimenez RP, Demasi APD, de Brito Junior RB, de Araújo VC, et al. Effect of Hyaluronic Acid and Poly-L-Lactic Acid Dermal Fillers on Collagen Synthesis: An in vitro and in vivo Study. *ClinCosmetInvestigDermatol*. 2020 Sep29;13701-710.
28. Cunha MG. Bioestimuladores e seus mecanismos de ação. *SurgCosmetDermatol*. Rio de Janeiro 2020, 12(2):109-117.
29. Goldberg D, Guana A, Volk A, Daro-Kaftan E. Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. *DermatolSurg*. 2013 Jun;39(6):915-22.
30. Wang YL, Li D. Creating Complex Polyacrylamide Hydrogel Structures Using 3D Printing with Applications to Mechanobiology. *MacromolBiosci*. 2020 Jul;20(7):e2000082.
31. Ligon SC, Liska R, Stampfl J, Gurr M, Mülhaupt R. Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing. *Chem Rev*. 2017 Aug 9;117(15):10212-10290.
32. Haneke E. Managing Complications of Fillers: Rare and Not-So-Rare. *J Cutan Aesthet Surg*. 2015, 8(4):198–210.
33. Fitzgerald R, Bertucci V, Sykes JM, Duplechain JK. Adverse Reactions to Injectable Fillers. *Facial PlastSurg*. 2016 Oct;32(5):532-55.
34. Oranges CM, Brucato D, Schaefer DJ, Kalbermatten DF, Harder Y. Complications of Nonpermanent Facial Fillers: A Systematic Review. *PlastReconstrSurgGlob Open*. 2021 Oct 22;9(10):e3851.
35. Sadeghpour M, Dover JS. Understanding Delayed Bruising After Hyaluronic Acid Injections: Why the Molecule and Not Just the Injection Matters. *DermatolSurg*. 2019 Mar;45(3):471-473.
36. Goodman GJ, Liew S, Callan P, Hart S. Facial aesthetic injections in clinical practice: Pretreatment and posttreatment consensus recommendations to minimise adverse outcomes. *Australas J Dermatol*. 2020 Aug;61(3):217-225.
37. Delorenzi C. New high dose pulsed hyaluronidase protocol for hyaluronic acid filler vascular adverse events. *AesthetSurg J*. 2017;13:814–25
38. Signorini M, Liew S, Sundaram H, De Boule KL, Goodman GJ, Monheit G, et al. Global Aesthetics Consensus Group. Global aesthetics consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers-evidence- and opinion-based review and consensus recommendations. *Plastreconstrsurg*. 2016;13:961e–71e.

39. Snozzi P, van Loghem JAJ. Complication Management following Rejuvenation Procedures with Hyaluronic Acid Fillers-an Algorithm-based Approach. *PlastReconstrSurgGlob Open*. 2018 Dec 17;6(12):e2061.
40. Abduljabbar MH, Basendwh MA. Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. *J DermatolDermSurg*. 2016;20:100.
41. Iverson SM, Patel RM. Dermal filler-associated malar edema: Treatment of a persistent adverse effect. *Orbit*. 2017 Dec;36(6):473-475.
42. Hilton S, Schrupf H, Buhren BABölke E, Gerber PA. Hyaluronidase injection for the treatment of eyelid oedema: a retrospective analysis of 20 patients. *Eur J Med Res*2014; 19: 30.
43. Geisler D, Shumer S, Elson ML. Delayed hypersensitivity reaction to Restylane® Cosmetic *Dermatol*. 2017;20(12):784–786.
44. El-Khalawany M, Fawzy S, Saied A, Al Said M, Amer A, Eassa B. Dermal filler complications: a clinicopathologic study with a spectrum of histologic reaction patterns. *DiagnPathol*. 2015 Feb;19(1):10-5.
45. Cohen JL, Bhatia AC. The role of topical vitamin K oxide gel in the resolution of postprocedural purpura. *J Drugs Dermatol*. 2019;8(11):1020–1024.
46. Witmanowski H, Błochowiak K. Another face of dermal fillers. *PostepyDermatolAlergol*. 2020 Oct;37(5):651-659.
47. Heydenrych I, Kapoor KM, De Boule K, A 10-point plan for avoiding hyaluronic acid dermal filler-related complications during facial aesthetic procedures and algorithms for management. *Clin CosmetInvestig Dermatol* 2018; 11: 603-11.
48. Pavicic T. Efficacy and tolerability of a new monophasic, double-crosslinked hyaluronic acid filler for correction of deep lines and wrinkles. *J Drugs Dermatol*. 2019;10(2):134–139.
49. Saththianathan M, Johani K, Taylor A, Hu H, Vickery K, Callan P, Deva AK. The Role of Bacterial Biofilm in Adverse Soft-Tissue Filler Reactions: A Combined Laboratory and Clinical Study. *PlastReconstrSurg*. 2017 Mar;139(3):613-621.
50. De Boule K, Heydenrych I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. *ClinCosmetInvestigDermatol*. 2015 Apr15; 8:205-14.
51. Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza JV, Mira M, Moreno A, Ortíz-Martí F, et al. Treatment of Soft Tissue Filler Complications: *Aesthetic Plast Surg*. 2019 Apr;10(5):500-505.
52. Ledon JA, Savas JA, Yang S, Franca K, Camacho I, Nouri K. Inflammatory nodules following soft tissue filler use: a review of causative agents, pathology and treatment options. *Am J ClinDermatol*. 2013 Oct;14(5):401-11.
53. Rzany B, DeLorenzi C. Understanding, Avoiding, and Managing Severe Filler Complications. *PlastReconstrSurg*. 2015 Nov;136(5 Suppl):196S-203S.
54. Vélez-Benítez E. Seguridadenlaaplicación de rellenosfaciales. *Medicina basadaen evidencia*. *Cirugía Plástica* 2019; 29 (1): 67-77.
55. Rousso JJ, Pitman MJ. *Enterococcus faecalis* complicating dermal filler injection: a case of virulent facial abscesses. *DermatolSurg*. 2018;36(10):1638–1641.

56. Bhojani-Lynch T. Late-Onset Inflammatory Response to Hyaluronic Acid Dermal Fillers. *PlastReconstr Surg Glob Open* 2017; 5 (12): e1532.
57. Kwon SG, Hong JW, Roh TS, Kim YS, Rah DK, Kim SS. Ischemic oculomotor nerve palsy and skin necrosis caused by vascular embolization after hyaluronic Acid filler injection: a case report. *Ann Plast Surg*. 2013;71(4):333–334.
58. Thauinat O, Thaler F, Loirat P, Decroix JP, Boulin A. Cerebral fat embolism induced by facial fat injection. *PlastReconstr Surg*. 2014;113(7):2235–2236.
59. Yoon SS, Chang DI, Chung KC. Acute fatal stroke immediately following autologous fat injection into the face. *Neurology*. 2018;61(8):1151–1152.
60. Burt B, Nakra T, Isaacs DK, Goldberg RA. Alar necrosis after facial injection of hyaluronic Acid. *PlastReconstrSurg*. 2019;125(5):199e–200e.
61. Grunebaum LD, Bogdan Allemann I, Dayan S, Mandy S, Baumann L. The risk of alar necrosis associated with dermal filler injection. *DermatolSurg*. 2009;35 Suppl 2:1635–1640.

CONTATO

Tatiana Cunha Lima: tattylucca@hotmail.com