

REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS AO USO DE PREENCHEDORES FACIAIS COM ÁCIDO HIALURÔNICO

Ivana Eloísa Gutmann¹, Robertson Torres Dutra²

Resumo

O ácido hialurônico é um produto utilizado para preencher rugas, sulcos e volumizar regiões como lábios, malar e mandíbula. Seu uso crescente por profissionais da saúde exige domínio total do procedimento, bem como o conhecimento das possíveis reações adversas. O objetivo deste trabalho de revisão, é descrever as reações adversas existentes no uso de preenchedores faciais, bem como as possíveis maneiras de manejá-las. Essas reações adversas se dividem em precoces e tardias. Eritema, edema, hematoma, infecção, efeito Tyndall, reações alérgicas, nódulos e necrose são consideradas reações precoces que ocorrem logo após a aplicação ou em até 15 dias. Granulomas, cicatrizes hipertróficas, existência de biofilmes e migração do material de preenchimento são considerados efeitos tardios ocorrendo 6 a 24 meses após a aplicação. Todas as reações adversas que possam evoluir para um quadro indesejado devem ser manejadas o mais rapidamente possível a fim de minimizar seus efeitos e a aplicação local da hialuronidase é geralmente o tratamento de escolha pois leva a resultados mais rápidos e superiores aos obtidos com uso de corticoides orais ou injetáveis. O reconhecimento precoce de complicações por parte do biomédico, assim como a rápida intervenção, é fundamental para evitar sequelas a longo prazo e aumentar a segurança na realização do procedimento. Assim, a criação de uma base de dados centralizada com informações sobre reversibilidade da complicação seriam importantes na continuação deste estudo.

Palavras-chave: Ácido hialurônico. Preenchimento. Reações adversas.

Abstract

Hyaluronic acid is a product used to fill wrinkles, ridges and volumizing regions such as lips, malar and jaw. Its increasing use by health professionals requires complete mastery of the procedure, as well as knowledge of possible adverse reactions. The objective of this review is to describe the adverse reactions in the use of facial fillers as well as the possible ways to handle them. These adverse reactions are divided into early and late. Erythema, edema, hematoma, infection, Tyndall effect, allergic reactions, nodules and necrosis are considered early reactions that occur soon after application or within 15 days. Granulomas, hypertrophic scars, existence of biofilms, and migration of filler material are considered as late effects occurring 6 to 24 months after application. All adverse reactions that may progress to an unwanted condition should be managed as soon as possible to minimize their effects and local application of hyaluronidase is generally the treatment of choice as it leads to faster and superior results than those obtained with corticosteroids oral or injectable. Early recognition of biomedical complications, as well as rapid intervention, is essential to avoid long-term sequelae and increase safety in performing the procedure. So, the creation of a centralized database with information on complication reversibility would be important in the continuation of this study.

Keywords: Hyaluronic acid. Filler. Adverse reactions.

1 Introdução

O mercado da estética vem crescendo demasiadamente assim como o número de profissionais que pretendem atuar nessa área. Segundo uma pesquisa realizada pela *International Society Of Aesthetic Plastic Surgery* (2016), foram realizados mais de 23 milhões de procedimentos

¹ Acadêmica do curso de Bacharelado em Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR.

² Biomédico. Prof. Me. da Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR.



cosméticos em 2016, sendo que o Brasil ficou colocado em segundo lugar em procedimentos não cirúrgicos. Os não cirúrgicos foram responsáveis por 55% do total de procedimentos, sendo a toxina botulínica e a injeção de preenchimento cutâneo os mais populares. A toxina botulínica e o ácido hialurônico foram responsáveis por 97% dos procedimentos não cirúrgicos injetáveis.

O preenchimento facial é um procedimento estético injetável não cirúrgico utilizado para tratar sulcos, rugas, corrigir cicatrizes atróficas e melhorar o contorno facial. 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. É o produto mais utilizado por oferecer praticidade de aplicação, boa margem de segurança e considerável biocompatibilidade (NERI *et al.*, 2013).

O ácido hialurônico tem algumas particularidades que o diferenciam de alguns preenchedores, como o tamanho da partícula, mais viscoelasticidade, diferença no comprimento de cadeia dos polímeros, e tipo e densidade de *crosslinker*, com o objetivo de obter o melhor resultado na acomodação do produto na pele, sem risco de migração do local da injeção. Sua aplicação é feita nos planos supraperiosteal ou subcutâneo profundo, podendo ser utilizadas cânulas, que reduzem o risco de sangramento (REQUENA *et al.*, 2011).

Embora os preenchimentos faciais tenham um perfil de segurança muito favorável, não há existência de preenchedor totalmente desprovido de riscos, e mesmo profissionais experientes podem se deparar com reações imediatas, como eritema, sangramentos, nodulação e necroses (JUNKINS-HOPKINS, 2010). Sendo assim, é de grande importância o conhecimento das possíveis complicações que podem ocorrer nesse procedimento e estas devem ser bem conhecidas pelo profissional, pois, este deve estar apto a identificar, classificar sua origem (se forem decorrentes de inexperiência, técnica incorreta ou inerente ao próprio produto) e ainda saber tratá-las.

O presente trabalho tem como objetivo estudar as reações adversas existentes no uso de preenchedores faciais, bem como as possíveis maneiras de manejá-las.

2 Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura sobre Preenchimentos Faciais, onde as bases de dados consultadas foram: Scielo, Science Direct, Pubmed, Bibliotecs e para selecionar os artigos e textos foram utilizados os seguintes descritores: preenchimento facial, reações adversas, preenchedores, ácido hialurônico, entre outros. O período da pesquisa bibliográfica foi realizado entre julho de 2017 a novembro de 2017, e a revisão contou com trabalhos dos últimos oito anos.

3 Discussão

3.1 O Ácido Hialurônico

O ácido hialurônico é um composto da matriz extracelular dos tecidos conjuntivos, fluido sinovial, humores aquoso e vítreo. Na pele, encontra-se uma matriz mais elastoviscosa que envolve



fibras colágenas e estruturas intercelulares. Já o ácido hialurônico industrial pode ter origem animal que provém da derme da crista do galo ou não-animal, formulado a partir da fermentação bacteriana de *Streptococcus ssp* (CROCCO; ALVES; ALESSI, 2012). A figura 1, a seguir, ilustra esse produto:



Figura 1: Seringa de ácido hialurônico acoplada com agulha 40G, utilizada para fazer a abertura para introdução da cânula de ponta romba
Fonte: MONTEIRO, 2010.

Este ácido é considerado padrão ouro em procedimentos estéticos para correção de rugas, perda de contorno e reposição de volume facial. Embora seja uma substância degradável pelo organismo e a maioria dos seus efeitos adversos ser apenas inestética, as complicações exigem um tratamento efetivo e rápido com o intuito de diminuir o risco de sequelas ou morbidades (BALASSIANO; BRAVO, 2014).

O ácido hialurônico industrial é comercializado na forma de um gel espesso, não particulado, incolor, em seringa agulhada, podendo ser armazenado em temperatura ambiente e não possuindo a necessidade de se fazer um teste cutâneo pré-uso. Ele é composto por polissacarídeos e glicosaminoglicanos, conhecido por ser não permanente e com duração média de 6 meses. Sua molécula possui alto peso molecular e grande afinidade pela água (REQUENA *et al.*, 2011).

Para aumentar a duração do preenchedor, é feita a estabilização do ácido hialurônico por técnica de *crosslinking*. As moléculas que se interligam ao ácido hialurônico produzem macromoléculas mais estáveis porém com igual biocompatibilidade, devendo ser calculado o nível ideal de *crosslinking*, já que quanto maior ele for, menor será a propriedade hidrofílica da substância, portanto, sua eficácia será diminuída (CROCCO; ALVES; ALESSI, 2012).

3.2 Análise pré-procedimento

Antes de se submeter ao procedimento, o paciente deve passar por uma avaliação para saber não só sobre suas expectativas e possíveis resultados, mas também para checar o histórico de saúde, verificando contra-indicações que esse paciente venha a ter. Segundo Parade *et al.* (2016), deve-se investigar o histórico do paciente em relação a distúrbios hemorrágicos, herpes, doenças autoimunes, gravidez, alergias, tendência à formação de queloides e uso de medicamentos, como anticoagulantes.

Deve se definir o tipo de preenchedor mais adequado para suas necessidades, a técnica que será utilizada e quais serão os custos do procedimento. Também, deve ser realizada documentação fotográfica para registrar a aparência dos pacientes antes do procedimento, assim como para



permitir melhor análise das áreas críticas específicas, eventuais assimetrias e comparação com o resultado final (BAILEY; COHEN; KENKEL, 2011).

Em relação as técnicas de aplicação, existem três tipos: a primeira é em *bolus*, em que se deposita o material no plano supraperiosteal, a segunda é a retroinjeção com cânula ou agulha no plano subdérmico e a terceira é a anteroinjeção que embora seja uma técnica mais arriscada, é a mais utilizada na Europa pois acredita-se que a medida que o produto é injetado, por ser viscoelástico, vai afastando as estruturas nobres da região, diminuindo assim a possibilidade de atingir uma artéria ou veia (BRAZ; AQUINO, 2012).

Segundo Lazzeri et al. (2012), algumas recomendações são de extrema importância para prevenir as reações adversas no que antecede o uso de preenchedores:

- Optar por uso de microcânulas com ponta romba em áreas de maior chance de dano arterial, prevenindo a injeção diretamente no vaso;
- Mover a microcânula de ponta romba com suavidade para evitar laceração;
- Escolher agulhas/microcânulas de menor calibre devido a velocidade mais baixa de injeção tornando menos provável a oclusão vascular ou bloqueio do fluxo periférico;
- Para facilitar a inserção da cânula, fazer uma subcisão ou pré-tunelamento usando agulha de 18G;
- Aspirar antes de injetar o produto para verificar se a agulha/microcânula não está em uma artéria ou veia;
- Evitar a trajetória de uma artéria calibrosa;
- Injetar apenas pequenos volumes por vez, com o intuito de diminuir o tamanho do êmbolo;
- Evitar injeção de grandes volumes em planos menos distensíveis, prevenindo altas pressões no local;
- Evitar associar outros procedimentos junto ao preenchimento pois o risco é maior em tecido previamente traumatizado.

Mesmo com esses cuidados, podem existir reações adversas, e estas incluem eritema, edema, hematomas, infecções, aparecimento de nódulos, granulomas e as decorrentes de danos e oclusões vasculares resultando em necrose e embolização (DEJOSEPH, 2012).

3.3 Efeitos colaterais precoces

São os efeitos que aparecem logo após a aplicação e podem persistir em torno de 15 dias. Segundo Parade *et al.* (2016) e Crocco; Alves; Alessi (2012), são descritos como:

3.3.1 Eritema e edema

Ocorrem em geralmente 80% das injeções, em resposta a injúria tecidual, podendo esses efeitos durarem várias horas (para vermelhidão) ou vários dias (para o inchaço), conforme mostra a



figura 2 abaixo. Podem ser agravados por múltiplas injeções, material espesso e técnica incorreta de aplicação. Anti-histamínicos e esteróides tópicos podem ajudar a amenizar a vermelhidão transitória. Já para o edema, a aplicação de gelo, a elevação da cabeça e prednisona orais por curto espaço de tempo são citados.



Figura 2: Eritema importante em toda região periorbital
Fonte: ALMEIDA; SALIBA, 2015.

3.3.2 Hematoma

A injeção inadvertida dos vasos sanguíneos ou a compressão e ruptura secundária dos vasos pode resultar em sangramento e hematomas que tendem a melhorar em intervalo de 5 a 10 dias. Quanto mais profundo for o vaso, maior o risco de sangramento volumoso, por isso recomenda-se fazer o procedimento em local bem iluminado. Preenchedores que são associados à anestésicos como lidocaína, por promoverem vasodilatação, aumentam o risco de sangramento local.

3.3.3 Infecção

É resultante de contaminação do produto ou técnica inadequada de assepsia do paciente, podendo ser de origem bacteriana ou viral. As infecções de início precoce apresentam endurecimento, eritema, sensibilidade e prurido, podendo ser confundidas com respostas transitória pós-procedimento. Geralmente estão relacionadas com a flora residente (*Staphylococcus* ou *Streptococcus spp.*) introduzida pela injeção. Assim, o tratamento é o antibiótico adequado à cultura e drenagem de abscessos quando necessário.

3.3.4 Efeito Tyndall

O efeito Tyndall ou tindalização ocorre quando o preenchedor for aplicado superficialmente, e devido a transparência da pele fina, verifica-se uma cor azulada. Isso é resultante de vestígios de hemossiderina após lesão vascular e/ou distorção visual de refração da luz através da pele causada pelo material de preenchimento. Algumas opções de tratamento são: massagem local, incisão, drenagem e uso da hialuronidase. A figura 3 abaixo ilustra esse efeito:



Figura 3: Paciente no 15º dia pós-procedimento
Nodulação bilateral com tinalização infraorbitaria à esquerda
Fonte: NERI *et al.*, 2013.

3.3.5 Reações alérgicas

Ocorre de 3 a 7 dias após a aplicação, mas também pode se estender até o período de 1 a 6 meses. Pode ocorrer com qualquer material de preenchimento, exceção feita para a gordura autóloga. A hipersensibilidade é descrita clinicamente com edema, eritema e hiperemia no trajeto de aplicação do preenchedor, podendo ser grave a ponto de evoluir para angioedema e anafilaxia. É descrito tratamento com uso de anti-histamínicos, corticóide oral ou infiltração intralesional de corticóide.

3.3.6 Nódulos

O aparecimento de pápulas e/ou nódulos é resultante de um erro técnico de posicionamento do produto, como injeção do material de preenchimento muito superficial. Esses nódulos são identificados por serem esbranquiçados ou normocrômicos a geralmente uma massagem local é eficaz para desfazê-los.

Pelo fato dos preenchimentos serem aplicados mais profundamente, o risco de nódulos superficiais se torna muito pequeno, entretanto, em regiões como a periorbital e malar superior, que possuem derme fina, esse risco pode aumentar. Esses nódulos não são considerados uma complicação grave, mas por serem indesejados esteticamente devem ser cuidados com cautela e agilidade (NERI *et al.*, 2013). A figura 4 abaixo ilustra esses nódulos:



Figura 4: Paciente apresentando nódulos em sulco nasojugal direito após preenchimento com ácido hialurônico injetável e regressão completa após aplicação de hialuronidase
Fonte: BALASSIANO; BRAVO, 2014.

3.3.7 Necrose

Pode ocorrer pela oclusão vascular através da injeção no vaso com a substância preenchedora ou do aumento de pressão externa exercido pelo volume da substância preenchedora, paralisando o fluxo sanguíneo. É muito provável que o paciente sinta dor e seja possível observar alteração de cor na pele com a injeção intra-arterial (PAIXÃO, 2015).

O uso na glabella é pouco indicado devido a maior incidência de necrose nessa região por compressão local ou injeção intra-arterial na artéria supratoclear e seus ramos. Nesse local, assim como na região temporal, localizam-se artérias que podem estar anastomosadas e com fluxo sanguíneo direcionado a artérias terminais como a oftálmica e a retiniana. Reações granulomatosas infecciosas e não infecciosas também são mais incidentes nessa região. Já na asa nasal é pouco indicado pela possibilidade de ocorrer oclusão da artéria angular, conforme figura 5, e também por apresentar circulação restrita para suprir a isquemia. As principais causas dessas complicações ocorrem devido à grandes quantidades de produto injetado e técnica imprópria (PARK *et al.*, 2011; TAMURA, 2013).

Para reverter esse quadro, é indicado realizar compressas mornas, massagem local para dissolver o êmbolo, utilizar pasta de nitroglicerina a 2% e injeção de hialuronidase nas primeiras 24 horas para reduzir os danos causados pela necrose (KIM *et al.*, 2011).

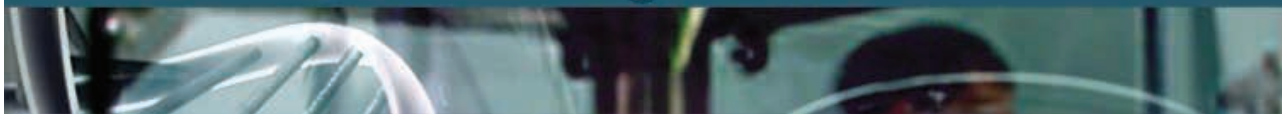


Figura 5: Necrose de pele e subcutâneo da asa narinária direita
 Fonte: VARGAS; AMORIM; PINTAGUY, 2009.

3.4 Efeitos colaterais tardios

São os efeitos que ocorrem entre 6 e 24 meses após a aplicação do preenchedores. Segundo Parade *et al.* (2016) e Crocco; Alves; Alessi (2012), são descritos como:

3.4.1 Granulomas

Sua patogênese inflamatória permanece desconhecida, mas acredita-se que possa ocorrer pela presença de impurezas no processo de fermentação bacteriana na produção de ácido hialurônico, exposição a luz solar excessiva e uso de drogas sistêmicas. Eles surgem como nódulos palpáveis no trajeto de aplicação dos preenchedores, sendo possível o paciente apresentar desconforto, edema persistente ou transitório, eritema e períodos de crises e regressões. Exame histológico é útil para evidenciar o diagnóstico que geralmente é tratado com a hilonidase ou infiltração intralesional de corticóide. Na figura 6, que segue, observa-se granuloma:



Figura 6: Reação tipo granuloma de corpo estranho após preenchimento.
 A: Foto pré-operatória; B: Foto pós-operatória, 10 meses após a intervenção.
 Fonte: MEYER *et al.*, 2016.



3.4.2 Cicatriz hipertrófica

Presente nos locais que foram feitas as puncturas da pele e tem maior tendência a aparecer em pacientes que possuem histórico de quelóide.

3.4.3 Biofilmes

Os biofilmes são formados por bactérias ou microorganismos infecciosos que contaminem a injeção. Esse biofilme possui consistência parecida com uma cola, resistente a antibióticos e à ação do sistema imunológico formando um meio mais propício para o desenvolvimento de bactérias. Esse bio-filme colônia torna-se resistente aos antibióticos diminuindo seu metabolismo, sendo também protegido da fagocitose por uma membrana com sistema extrapolimérico. O biofilme pode existir também e permanecer em estado latente até ser ativado por trauma local, manipulação e injeções. Para o tratamento, é recomendado o uso de dois antibióticos de largo espectro.

3.4.4 Migração do material de preenchimento

Podem ocorrer devido a má técnica, alto volume injetado, realização da injeção sob pressão, massageamento inadequado, atividade muscular ou deslocamento induzido por excessivas pressões.

3.5 Manejo dos efeitos adversos graves

Segundo Monteiro (2017), para se evitar danos permanentes, as complicações devem ser abordadas o mais precocemente possível. Deve-se determinar o que foi injetado no local do efeito adverso.

A aplicação local da hialuronidase é geralmente o tratamento de escolha para nódulos, necrose e granulomas, pois leva a resultados mais rápidos e superiores aos obtidos com uso de corticoides orais ou injetáveis. A hialuronidase age despolimerizando reversivelmente o ácido hialurônico existente ao redor das células do tecido conjuntivo, reduzindo assim temporariamente a viscosidade desse tecido e tornando-o mais permeável à difusão de líquidos. Deve-se atentar para evitar hidrólise excessiva desse ácido podendo resultar no rosto do paciente um aspecto atrófico e depressivo (SOPARKAR; PATRINELY; TSCHEN, 2004; SCLAFANI; FAGIEN, 2009).

As hialuronidasas são extraídas de testículos bovinos e ovinos. Elas conseguem diminuir a viscosidade intercelular e aumentar temporariamente a permeabilidade e absorção dos tecidos. Pacientes que fazem uso de medicamentos com salicilatos, corticoides, estrogênios, hormônio adrenocorticotrópico e anti-histamínico podem necessitar de doses maiores devido ao fato dessas medicações serem mais resistentes a ação da hialuronidase (BALASSIANO; BRAVO, 2014).

São as diferentes origens, formulações e concentrações que geram dúvidas em relação à possibilidade de efeitos colaterais e alergias decorrentes do uso da hialuronidase (PIRELLO; CHEN; THOMAS, 2007).

Considerações Finais

Por meio do presente estudo foi possível conhecer de maneira mais aprofundada as principais reações adversas inerentes ao uso de preenchedores faciais contendo ácido hialurônico e como proceder no momento dessas intercorrências. Tais reações são classificadas em precoces e tardias dependendo do momento em que ocorrem e em cada uma delas existe uma conduta a ser tomada a fim de minimizar o problema.

O reconhecimento precoce de complicações, assim como a rápida intervenção, é fundamental para evitar sequelas a longo prazo e aumentar a segurança na realização do procedimento. Esse é o ponto chave para evitar reações adversas inesperadas, mas também existem outros fatores como saber se o implante que está sendo comercializado possui registro da ANVISA, podendo ter a certeza que foi minimamente testado e cumpridos os requisitos básicos de segurança.

É imprescindível que o biomédico esteta atuante nessa área esteja ciente de todos os riscos e reações que o procedimento oferece, bem como qual a ação a ser tomada mediante essa situação. Para orientar o profissional a atuar com base nas melhores evidências diante dessas complicações, é de grande importância estudos futuros nessa área e de grande valia estatística, a criação de uma base de dados centralizada com informações como topografia, tipo de produto, volume injetado por região, complicação observada, duração e reversibilidade da complicação.

Referências

- ALMEIDA, A. R. T.; SALIBA, A. F. N. Hyaluronidase in cosmiatry: what should we know? *Surg Cosmet Dermatol*; 7(3):197-204, 2015.
- BAILEY, S. H.; COHEN J. L.; KENKEL, J. M. Etiology, prevention, and treatment of dermal filler complications. *Aesthet Surg J*; 31(1):110-21, 2011.
- BALASSIANO, L. K. A.; BRAVO, B. S. F. Hyaluronidase: A Necessity For Any Dermatologist Applying Injectable Hyaluronic Acid. *Surg Cosmet Dermatol*; 6(4):338-43, 2014.
- BRAZ, A.V. AQUINO, B. O. Filling of the nasojugal fold and the lateral infraorbital depression with a 30G microcannula. *Surg Cosmet Dermatol*; 4(2):178-81, 2012.
- CROCCO, E. I.; ALVES, R. O.; ALESSI, C. Adverse Events in Injectable Hyaluronic Acid. *Surg Cosmet Dermatol*; 4(3):259-63, 2012.
- DEJOSEPH, L. M. Cannulas for facial filler placement. *Facial Plast Surg Clin North Am*; 20(2):215-20, vi-vii, 2012.
- INTERNATIONAL SOCIETY OF AESTHETIC PLASTIC SURGERY. The International Study on Aesthetic/Cosmetic Procedures Performed in 2016. Disponível em: <<http://www.isaps.org/Media/Default/Current%20News/GlobalStatistics2016.pdf>>. Acesso em 29 ago. 2017.



JUNKINS-HOPKINS, J. M. Filler complications. *J Am Acad Dermatol*; 63(4):703-5, 2010.

LAZZERI, D.; AGOSTINI T.; FIGUS M.; NARDI M.; PANTALONI M.; LAZZERI S. Blindness following cosmetic injections of the face. *Plast Reconstr Surg*; 129(4):995-1012, 2012

KIM, D. W.; YOON, E. S.; JI, Y. H.; PARK, S. H.; LEE, B. I.; DHONG, E. S. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*; 64(12):1590-5, 2011.

MEYER, T. N.; OLIVEIRA, L. R.; CAMARGO, S. M.; ALMEIDA, G.; RIBEIRO-SILVA, A. Foreign body reaction to polyamide filling in the face. *Rev. Bras. Cir. Plást.*; 31(3):433-435, 2016.

MONTEIRO, E. O. Complicações imediatas com preenchimento cutâneo. *RBM*; 14(71), 2017.

MONTEIRO, E. Facial Aging: Volume Loss and Hialuronic Acid Ment. *RBM*; 67(8):299-303, 2010.

NERI, S. R. N. G.; ADDOR, F. A. S.; PARADE, M. B.; SCHALKA, S. The use of hialuronidase in complications caused by hyaluronic acid for volumization of the face: a case report. *Surg Cosmet Dermatol*; 5(4):364-6, 2013.

PAIXÃO, M. P. Do I know the anatomy of the lip? Implications for a successful filling. *Surg Cosmet Dermatol*; 7(1):10-6, 2015.

PARADE, M.B.; CAZERTA, C.; AFONSO, J. P. J. M.; NASCIMENTO, D. I. S. Overview and Management of Fillers Complications. *Surg Cosmet Dermatol*; 8(4):342-51, 2016.

PARK, T. H., SEO, S. W.; KIM, J. K.; CHANG, C. H. Clinical experience with Hyaluronic acid-filler complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*; 64(7): 892-97, 2011.

PIRRELLO, R. D.; CHEN, C. T.; THOMAS, S. H. Initial experiences with subcutaneous recombinant human hyaluronidase. *J Palliat Med*; 10(4):861-4, 2007.

REQUENA, L.; REQUENA, C.; CHRISTENSEN, L.; ZIMMERMANN, U. S.; KUTZNER, H.; CERRONI, L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol*; 64(1):5-7, 2011.

SCLAFANI, A. P.; FAGIEN, S. Treatment of injectable soft tissue filler complications. *Dermatol Surg*; 35 (Suppl 2):1672-80, 2009.

SOPARKAR, C. N.; PATRINELY, J. R.; TSCHEN, J. Erasing restylane. *Ophthal Plast Reconstr Surg*; 20(4):317-8, 2004.

TAMURA, B. M. Facial Topography of the injection areas for dermal fillers and associated risks. *Surg Cosmet Dermatol*; 5(3):234-8, 2013.

VARGAS; A. F.; AMORIM, N. G.; PINTAGUY, I. Late complications of permanent fillers. *Rev. Bras. Cir. Plást.*; 24(1): 71-81, 2009.