

UNIVERSIDADE TIRADENTES

**GREICE VANDETE OLIVEIRA
CORREIA**

PEDRO IGO SOUZA SANTOS

**PREENCHIMENTO FACIAL:
TIPOS E CARACTERÍSTICAS
DOS MATERIAIS DISPONÍVEIS**

Aracaju

2019

GREICE VANDETE OLIVEIRA
CORREIA

PEDRO IGO SOUZA SANTOS

**PREENCHIMENTO FACIAL: TIPOS E
CARACTERÍSTICAS DOS MATERIAIS
DISPONÍVEIS**

Aracaju
2019

**GREICE VANDETE OLIVEIRA CORREIA
PEDRO IGO SOUZA SANTOS**

**PREENCHIMENTO FACIAL: TIPOS E
CARACTERÍSTICAS DOS MATERIAIS
DISPONÍVEIS**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Coordenação do
Curso de Odontologia da
Universidade Tiradentes como
parte dos requisitos para
obtenção do grau de Bacharel
em odontologia.

ISABELA DE AVELAR BRANDÃO MACEDO

Aracaju
2019

**GREICE VANDETE OLIVEIRA CORREIA
PEDRO IGO SOUZA SANTOS**

**PREENCHIMENTO FACIAL: TIPOS E
CARACTERÍSTICAS DOS MATERIAIS
DISPONÍVEIS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Coordenação do Curso de Odontologia da Universidade Tiradentes como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em odontologia.

Aprovado em ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Orientador: _____

1º Examinador: _____

2º Examinador: _____

AUTORIZAÇÃO PARA ENTREGA DO TCC

Eu, Isabela de Avelar Brandão Macedo orientadora dos(as) discentes, Greice Vandete Oliveira Correia e Pedro Igo Souza Santos atesto que o trabalho intitulado: “PREENCHIMENTO FACIAL: TIPOS E CARACTERÍSTICAS DOS MATERIAIS DISPONÍVEIS” está em condições de ser entregue à Supervisão de Estágio e TCC, tendo sido realizado conforme as atribuições designadas por mim e de acordo com os preceitos estabelecidos no Manual para a Realização do Trabalho de Conclusão do Curso de Odontologia.

Atesto e subscrevo,

Isabela de Avelar Brandão Macedo

“O tempo de que dispomos é limitado, e por isso não devemos desperdiçá-lo vivendo a vida de outra pessoa. Não se aprisione por dogmas.

Não permita que o ruído das outras vozes supere o sussurro da sua voz interior.

E, acima de tudo, tenham a coragem de seguir seu coração e suas intuições, porque eles de alguma maneira já sabem o que você realmente deseja se tornar.

Tudo mais é secundário”

Steve Jobs

PREENCHIMENTO FACIAL: TIPOS E CARACTERÍSTICAS DOS MATERIAIS DISPONÍVEIS: REVISÃO DE LITERATURA

Greice Vandete Oliveira Correia^a, Pedro Igo Souza Santos^b,

Isabela de Avelar Brandão Macedo^c

^(a) Graduando em Odontologia -Universidade Tiradentes; ^(b) Graduanda em Odontologia - Universidade Tiradentes; ^(c) Docente da UNIT-SE.

RESUMO

Preenchimentos cutâneos fazem parte dos procedimentos não somente de Dermatologistas ou Cirurgiões Plásticos, mas também de alguns Cirurgiões Dentistas capacitados. Todos estes profissionais e outros, podem se utilizar de diversas substâncias para preenchimento facial e a decisão assertiva de qual produto deve ser utilizado, tem gerado necessidades de contínuas atualizações diante do mercado de produtos de estética que lançam inovações a cada momento. Os preenchimentos faciais vêm sendo empregados não só na correção das manifestações do envelhecimento, mas também em casos estéticos envolvendo assimetrias faciais. Estes produtos podem ser classificados quanto à fonte de obtenção em homólogos ou heterólogos quando sintéticos, de origem animal ou da fermentação de bactérias. Também existem os biodegradáveis; não biodegradáveis e mistos. Além disto existem associações de biodegradáveis com não biodegradáveis; quanto ao estado físico: gelatinosos ou líquidos; quanto ao local de implantação: intradérmicos ou subcutâneos; quanto ao modo de ação pode ser volumizadores; bioestimuladores de colágeno e mistos. Assim diante da imensa gama de produtos para preenchimentos faciais, este trabalho vem elucidar sobre a temática e abordar os principais produtos utilizados com intuito de facilitar a escolha dos mesmos em tratamentos de harmonização facial.

PALAVRAS-CHAVE

Preenchimento Facial. Ácido Hialurônico. Harmonização Orofacial. Odontologia.

ABSTRACT

Skin fillers are part of procedures not only for Dermatologists or Plastic Surgeons, but also for the routine of some Dental Surgeons. All these professionals and others, can use various substances for facial filling and the assertive decision of which product to use, has generated needs of continuous updates to the market of aesthetic products that launch innovations at any time. Facial fillings have been used not only in correcting the manifestations of aging, but also in aesthetic cases involving facial asymmetries. These products can be classified according to source of origin in homologues (autologous) and of human donors, or heterologous when synthetic, of animal origin or fermentation of bacteria. There are also biodegradable (transient); non-biodegradable (permanent). In addition there are associations of biodegradable with non-biodegradable; as to physical state: gelatinous or liquid; as to the site of implantation: intradermal or subcutaneous; as to the mode of action can be volumizers; collagen and mixed biostimulators. Thus, in face of the huge range of products for facial fillers, this work elucidates the subject and addresses the main products used in order to facilitate their choice in facial harmonization treatments.

KEYWORDS

Facial Fill. Hyaluronic Acid. Orofacial Harmonization. Dentistry.

1. Introdução

O aumento tecidual por injeção de preenchimento dérmico tem sido usado por mais de 20 anos e ainda continua crescendo em popularidade. Existem vários tipos de materiais dérmicos disponíveis, a exemplos como ácido hialurônico estabilizado (HA), hidroxiapatita de cálcio (CAHA), cada um com sua própria eficácia e longevidade (GALADARI et. al, 2015).

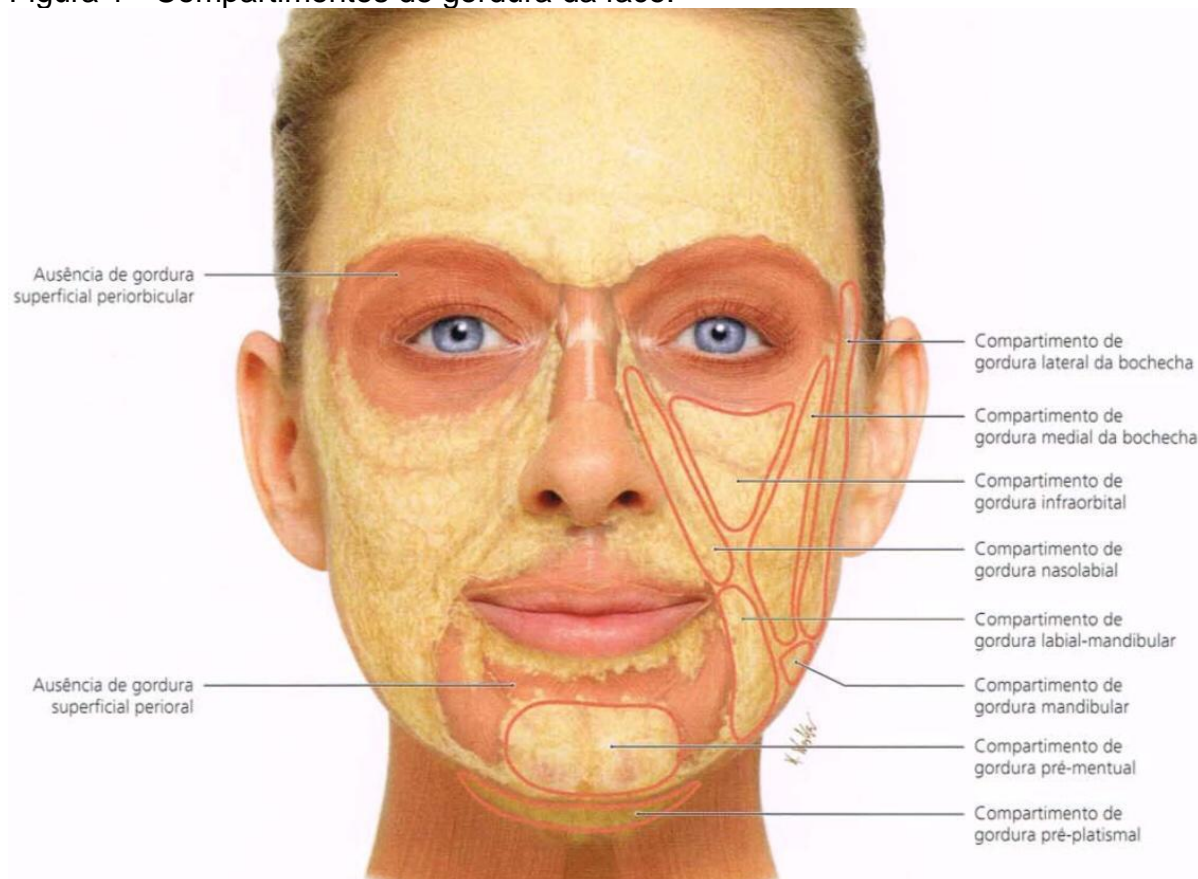
Um preenchedor ideal deve ser eficaz e duradouro, não imunogênico, não alergênico, não carcinogênico, não teratogênico, custo-efetivo e fornecer resultados reprodutíveis. Entretanto, nenhum dos produtos no mercado atende a todos esses critérios, uma vez que os preenchedores podem desencadear reações adversas, incluindo inflamação, trombose e fibrose (ALIJOTAS et. al, 2013).

Existem cerca de 160 produtos atualmente disponíveis em todo o mundo, fornecidos por mais de 50 empresas. Estes produtos são usados principalmente para criar volume ou para reverter qualquer perda de tecido mole devido a doença ou idade. (FUNT & PAVICIC, 2013). Entretanto, alcançar resultados desejáveis com os preenchedores depende de entender suas diferentes características, capacidades, métodos de injeção, riscos e as limitações disponíveis (URDIALES-GÁLVEZ et. al, 2017).

Atualmente uma aparência natural e mais jovem depende da reversão do efeito das mudanças relacionadas à idade, tanto na superfície como nos tecidos mais profundos. Para regiões mais profundas, restaurar o volume e a forma perdidos é a chave para as proporções mais jovens desejadas por nossos pacientes. (LOGHEM et. al, 2015).

A gordura subcutânea atua como um agente de volume no complexo do tecido mole facial. Ele promove suporte mecânico como uma almofada para a pele e para as estruturas subjacentes. Em um rosto jovem, a almofada de gordura profunda proporciona uma base de apoio e de volume para os outros tecidos moles da face, e aumenta o tônus da pele em todo o complexo de tecido facial. A atrofia e a perda de volume da gordura profunda no processo de envelhecimento são os principais iniciadores de desenvolvimento dos sinais externamente visíveis de envelhecimento. Além disso, as condições tróficas da camada de gordura profunda determinam a qualidade do suprimento de sangue e o equilíbrio de líquidos nas camadas de tecidos periféricos (Fig. 1) (SATTLER & GOUT, 2017).

Figura 1 - Compartimentos de gordura da face.



Fonte: SATTLER & GOUT, 2017.

2. Materiais e métodos

A metodologia utilizada foi revisão bibliográfica por meio da busca no banco de dados da PubMed, LILAC e SciELO utilizando a combinação entre os seguintes descritores: 1) “colágeno” e “face”; 2) “Ácido hialurônico” e 3) “preenchedores” e “face” 4) “hidroxiapatita de cálcio” 5) “policaprolactona” 6) “efeitos adversos” e “preenchedores”

Os critérios de inclusão dos artigos foram: 1) quanto ao conteúdo: 2) quanto ao período de publicação: artigos publicados entre 2013 a 2019 para os bancos de dados com disponibilidade de acesso livre para leitura. Além disto, se utilizou algumas referências bibliográficas de livros e outros artigos importantes sobre a temática. Entretanto, algumas referências mais antigas também foram mencionadas pela relevância e para embasamento sobre o assunto.

2. Revisão de literatura

2.1 - Classificação dos tipos de preenchedores faciais

| CLASSIFICAÇÃO DO MATERIAL | TIPO | SUBSTÂNCIA | Empresas fornecedoras |
|---------------------------|-------------|---|--|
| DEGRADAÇÃO | PERMANENTE | Polimetilmetacrilato (microesferas de PMMA) | Suneva medical |
| DEGRADAÇÃO | TEMPORÁRIO | Ácido hialurônico, hidroxiapatita de cálcio, policaprolactona, colágeno. | Q-med AB, Teoxane S.A, Sinclair, Allergan, Bioform medical, Collagen Corp... |
| PROFUNDIDADE | SUPERFICIAL | Colágeno, Ácido hialurônico de baixa viscosidade | Corporação Inamed, |
| PROFUNDIDADE | MÉDIO | Colágeno, Ácido Hialurônico de média viscosidade, Hidroxiapatita de cálcio, Policaprolactona, | Biocirurgia Genzyme, Teoxane SA, Allergan, Bioform medical... |
| PROFUNDIDADE | PROFUNDO | Polimetilmetacrilato, Ácido hialurônico de alta viscosidade | Suneva Medical, Inc., Allergan, Teoxane SA, |

Fonte: THALER MP, 2003; CAMPOS et. al, 2011; SATTLER & GOUT, 2017; ROHRICH & GHAVAMI, 2015; <https://www.fda.gov/medical-devices/cosmetic-devices/dermal-fillers-approved-center-devices-and-radiological-health#approved>.

2.2 – Substâncias Preenchedoras:

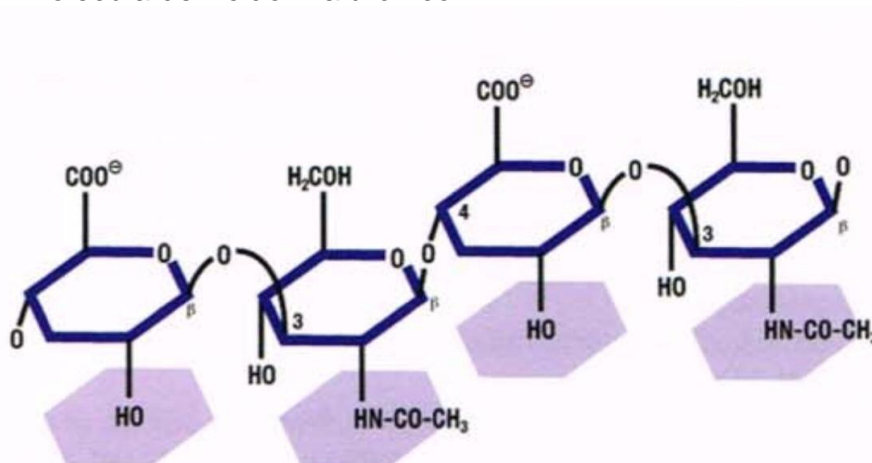
Ácido hialurônico (hialuronano)

O Ácido hialurônico (HA) é um líquido límpido, viscoso e componente natural da pele, ossos, cartilagens e tecido conjuntivo. É um glucosaminoglicano, composto de N-acetilglucosamina e moléculas de ácido glucurônico. A propriedade mais importante do HA é a sua capacidade hidrofílica que dá a pele umidade, elasticidade e resiliência. No entanto os níveis de HA na pele vão diminuindo com o tempo, através do processo natural de envelhecimento. As fontes de HA utilizadas em preenchimentos dérmicos são bacterianas, produzidas pela fermentação bacteriana não patogênica, ou de origem aviária, derivadas da crista de galo, sendo que em ambos a completa esterilização é essencial para se evitar efeitos adversos. Sendo utilizado com sucesso desde 1996 para preenchimento dérmico (SATTLER & GOUT, 2017).

O ácido hialurônico é estabilizado durante o processo de fabricação para criar uma molécula que seja resistente a degradação mecânica e enzimática (COLEMAN, 2006), a meia-vida é de apenas 1-2 dias sem a ligação cruzada (ROHRICH et. al, 2015). O processo de estabilização varia de acordo com o fabricante, isso explica diferenças na longevidade e viscosidade do produto (CARRUTHERS J, 2016).

Deve ser feita uma diferenciação entre o ácido sem ligação cruzada e com ligação cruzada. Na forma nativa o HA estimula o metabolismo anabólico dos fibroblastos. Já a forma de ligação cruzada é utilizada para reposição de volume devido a sua insolubilidade em água. 1,8-diepoxioctano (DEO), divinil sulfona (DVS) ou éter 1,4-butanodioldiglicidílico (BDDE) são utilizados como agentes de ligação cruzada para esse propósito. Sendo que os produtos (DEO) com ligação cruzada, o agente cria dupla ligação por um éter e um éster, tornando-o mais resistente à degradação enzimática. Deve-se destacar também que os agentes de ligação cruzada utilizados na fabricação do preenchedor podem gerar reações alérgicas (SATTLER & GOUT, 2017).

Figura 2 - Molécula de Ácido Hialurônico.



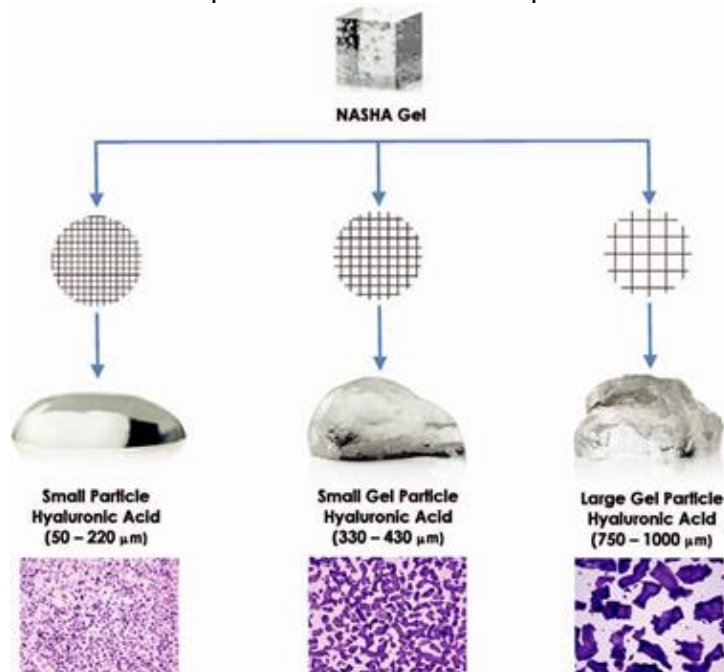
Fonte: SATTLER & GOUT, 2017.

HA e tem uma duração de efeito variando entre 7-12 meses, dependendo do grau de ligação cruzada e das suas características individuais. O período máximo de duração pode ser de 12 meses, quando mais do que 80% do produto foi absorvido (BERTOSSO et. al, 2019).

Agentes de HA podem ser diferenciados com base nas suas propriedades físicas, que são um fator importante na determinação do uso clínico apropriado (TEZEL & FREDKSON, 2008). Existem variações nos métodos para produzir e purificar o material de partida, a ligação cruzada, e a geração de partículas. Dando assim as devidas características e diferentes indicações ao produto final, o gel de ácido hialurônico. Quanto maior o grau de ligação cruzada maior a capacidade de reter água, maior a duração do efeito, maior a viscosidade. Após a ligação cruzada o gel é dividido em pequenas partículas para que seja possível sua injeção através de uma agulha muito fina (SATTLER & GOUT, 2017).

O tamanho das partículas é ajustado durante o processo de fabricação por passagem do gel de HA estabilizado por meio de telas com um tamanho de poro específico, dando origem a partículas de gel bem definidas que são uniformes na forma e diâmetro (GLOGAU et. al, 2012). Cada versão de HA tem um tamanho de partículas de gel diferente, sendo distintas entre pequenas, médias e grandes (CARRUTHERS J, 2016). (Fig 3).

Figura 3 - Representação esquemática do processo de fabricação do gel de ácido hialurônico com os respectivos tamanhos de partículas.



Fonte: BERTUCCI, 2015.

O HA de baixa densidade é menos viscoso e de partículas pequenas, indicado para derme mais superficial, ao passo que, HA composto de partículas médias é mais viscoso, sendo adequado para infiltrações em porções medianas da derme. HA com partículas grandes, possui uma alta densidade, mais duradouro, sendo indicado para infiltrações dérmicas de profundidade maior, supraperiosteas (ROHRICH & GHAVAMI, 2015).

Um estudo avaliou o efeito do HA na pele humana in vivo. Eles injetaram 0,7 ml de solução salina normal ou Restylane na pele fotodanificada do braço de 11 voluntários. Os locais de aplicação foram biopsiados e estudados 4 e 13 semanas após a aplicação. Os investigadores encontraram aumento intracelular e extracelular para coloração dérmica de colágeno tipo I em amostras tratadas com HA, especialmente nas áreas da pele adjacentes ao material de enchimento, mostrando sua capacidade estimuladora de colágeno (WANG et. al, 2007).

O HA também se mostra eficaz quanto ao tratamento de cicatrizes (fig 4). Porém são necessárias, algumas sessões de tratamento. Isto ocorre porque o tratamento de cicatrizes com ácido hialurônico (HA) requer injeções mais lentas para permitir que o produto tencione os tecidos, aumentando gradualmente a sua elasticidade e, utilizando a cânula, promovendo a quebra da fibrina que forma a cicatriz. No presente estudo foi relatado que em todos os casos não foi necessário mais que 4 sessões para melhora no aspecto das cicatrizes (BERTOSSI et. al, 2019).

Figura 4 - A paciente foi tratada de uma lesão na região inferior da face e de fraturas do osso zigomático direito e parassínfise mandibular direita. Dois anos após a cirurgia, a paciente foi submetida a tratamento estético da face para reparo da perda de volumes, assimetria, e a cicatriz residual.



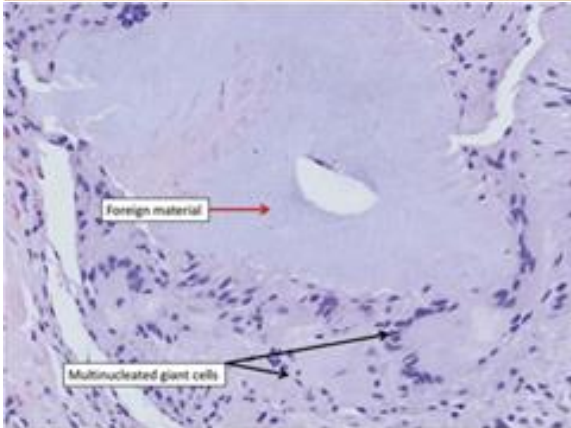
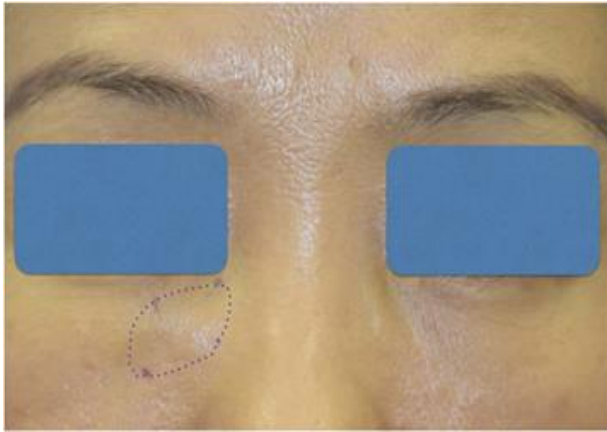
Fonte: BERTOSSI et. al, 2019

No departamento de cirurgia buco-maxilo-facial da universidade de verona na itália, realizou-se preenchimentos com os diferentes tipos de HA de acordo com a sua viscosidade para tratar as sequelas estéticas dos paciente submetidos a cirurgias reparadoras pós trauma. HA de alta viscosidade foi injetado para criar estrutura. HA de média viscosidade foi administrado para aumentar o volume facial, e o HA de baixa viscosidade foi injetado superficialmente para melhorar a aparência das cicatrizes (BERTOSSI et. al, 2019).

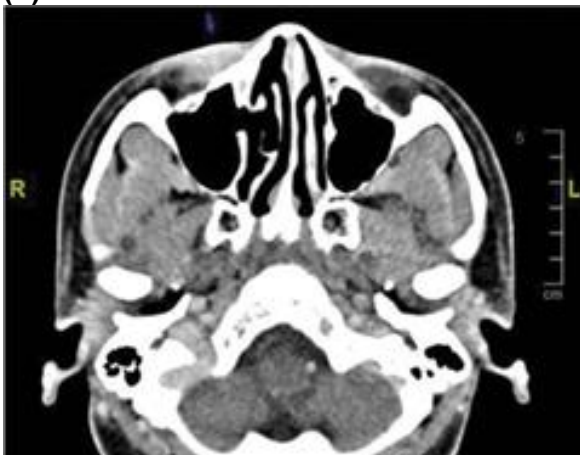
Complicações de preenchimento são tradicionalmente divididas em quatro categorias: alérgica, infecciosa, nódulos de início tardio / inflamação, e eventos intravasculares (SIGNORINI et. al, 2016). A ocorrência de complicações como nódulos de início tardio e eventos intravasculares. (Por exemplo, necrose da pele e cegueira), está aumentando (IBRAHIM et. al, 2017). Mais de 100 casos de cegueira são documentados na literatura, com grande parte dos casos relatados nos últimos anos (BELEZNAY et. al, 2015). Estas complicações podem ser reduzidas ou mesmo evitadas por uma atitude vigilante e sistemática. Isto implica seleção cuidadosa do paciente, a escolha do produto sábio, técnica asséptica e conhecimento perspicaz da anatomia facial juntamente com consciência constante dos primeiros sinais de comprometimento vascular (BOULLE & HEYDENRYCH, 2015).

É aconselhável que os pacientes com infecções remotas que envolvem, por exemplo, o trato urinário, dos seios nasais, trato intestinal, e cavidade oral são contraindicados para o tratamento, uma vez que tem sido relatado que a propagação hematogênica de bactérias normalmente não virulentas podem conduzir à ligação ao TLR com possibilidade de desencadeamento de uma resposta imunitária e formação de nódulos de início tardio (Fig. 5) (BEYLOT et. al, 2014).

FIGURA – 5 (A) Formação de nódulo em região infra-orbital direita. (B) HE × 400. Os pontos de seta preta para células gigantes multinucleadas, seta vermelha aponta para material amorfo e eosinofílico (compatível com muco), delimitado por células epitelióides organizados em paliçada. (C) TC, com realce de contraste, e vista axial que mostra o espessamento dos tecidos moles. (D) TC, com realce de contraste, e vista sagital mostra espessamento dos tecidos moles e aumento semelhante.

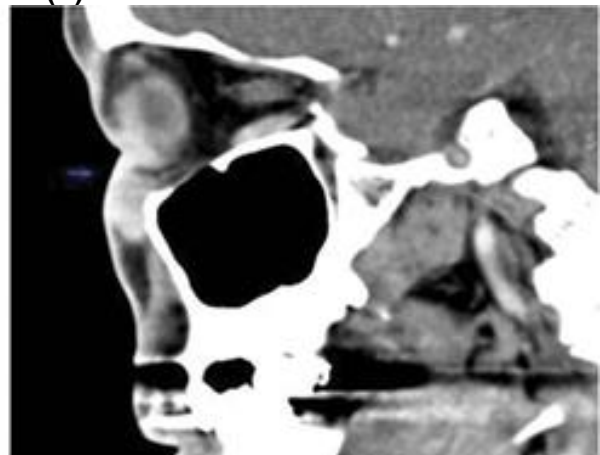


(A)



(C)

(B)



(D)

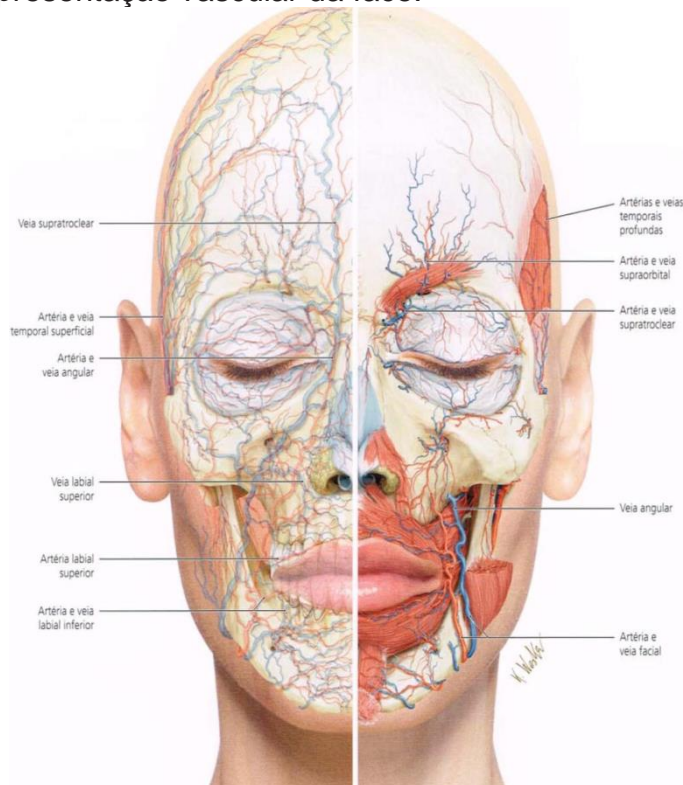
Fonte: PARULAN et. al, 2018.

Procedimentos na cavidade bucal devem ser evitados durante o período de 2-4 semanas, antes e após o tratamento de preenchimento, para reduzir o risco de contaminação bacteriana hemática e potencial desenvolvimento de biofilme (DE BOULLE K, 2004).

Os preenchimentos com HA podem ser dissolvidos pela utilização da hialuronidase, necessitando que os especialistas se adequem com a dose necessária para o tratamento das complicações e resultados insatisfatórios esteticamente (WOODWARD et. al, 2015; FANG et. al, 2018). A aplicação superficial do produto pode conduzir a efeitos adversos tais como irregularidades da superfície e o efeito de Tyndall, que se caracteriza por uma coloração azulada na pele, causada devido a incidência da luz sobre o produto aplicado erroneamente em uma camada superficial da derme (GLADSTONE & COHEN, 2007; SATTLER & GOUT, 2017).

O conhecimento detalhado da anatomia facial (fig. 6) combinado com uma abordagem sistêmica e o conhecimento das complicações, permitem ao especialista realizar o procedimento com segurança e confiança. A maioria dos eventos adversos são evitáveis, através da prática vigilante, podemos proteger os nossos pacientes (HEYDENRYCH et. al, 2018).

Figura 6 - Representação vascular da face.



Fonte: SATTLER E GOUT, 2017.

Hidroxiapatita de Cálcio

O preenchedor à base de hidroxiapatita de cálcio (CAHA) é um material de preenchimento de tecido mole biodegradável, que consiste em 30% de hidroxiapatita de cálcio e microesferas de suporte de gel de carboximetilcelulose (CMC) 70%. O CAHA, que é o componente primário de ossos e dentes, pode ser dividida em íons de cálcio e fosfato por fagócitos ao longo do tempo (EVIATAR J, 2015).

Microscopicamente, hidroxiapatita de cálcio é facilmente reconhecido como partículas rodada-ovais, rodeado por fibrina. Em geral, pouco infiltrado é visto histologicamente em torno das microesferas com CAHA, com exceção de alguns macrófagos. O tamanho e o aspecto liso das partículas certamente contribuem para a resposta imune leve (YUTSKOVSKAYA et. al 2014). Alguns dados sugerem que as partículas de CAHA não são dissolvidos por meio de fagocitose, mas através de degradação enzimática (REQUENA et. al, 2011).

Após a injeção, o gel de carboximetilcelulose é reabsorvido, enquanto as microesferas CAHA atuam como um tipo de plataforma para o novo colágeno sintetizado. Isto significa que o preenchedor é vagarosamente trocado por tecido conjuntivo autólogo, ou neocolágeno. Sendo também considerado um bioestimulador (COLEMAN et. al, 2008).

O efeito de CAHA permanece visível por 12-18 meses, em média. É um agente de preenchimento contraindicado para linhas e rugas finas. Sendo adequado para dobras e rugas mais profundas, e deverá ser injetado profundamente, sub-dérmicamente, ou supraperiosteal. Experiência com CAHA mostrou que também é excelente para a criação de contornos angulados, o que o torna um agente de enchimento bastante usado para homens (LOGHEM et. al, 2015).

O uso de um preenchimento volumizador facial, como o CAHA, pode restaurar o volume imediatamente, além de preencher e corrigir vincos e depressões específicas. É indicado para uso em muitas áreas do rosto, exceto glabella, área periorbital e lábios (LOGHEM et. al, 2015). As áreas contraindicadas para injeção com CAHA são também referidos como o “dinâmico” áreas do rosto, que são caracterizados por movimentos musculares frequentes e pouca gordura subcutânea (KADOUCH, 2017).

No que se diz respeito aos efeitos adversos a maioria dos nódulos pode ser tratada com massagem ou corticosteróides intralesionais. Nódulos iniciais (não-inflamatórios) que surgiram a <2 semanas são susceptíveis de ser devido à incorreta injeção (localização) do material de enchimento. Em tais casos, massagem, aspiração ou injeção intralesional de água estéril pode ser útil (KADOUCH, 2017).

Policaprolactona

Um preenchimento dérmico à base de policaprolactona (PCL) foi introduzido no mercado de estética em 2009, representando uma nova classe de preenchedores dérmicos bioestimuladores (GALADARI et. al, 2015).

O PLC é um polímero sintético biocompatível e biodegradável que possui alta resistência mecânica e baixo custo de produção. O processo de degradação do PCL em um corpo vivo é lento e envolve hidrólise (DOROSZ & DOMINIAK, 2018).

Ele atua por neocolagênese estimulante, o que proporciona um efeito estético com duração de 1 – 4 anos. O produto é composto de policaprolactona em 30% e carboximetilcelulose (CMC) em 70%. PCL e CMC são amplamente usadas em suturas bioabsorvíveis, implantes, especialmente em cirurgia maxilo-facial (SKRZYPEK, 2018). Além disso, as microesferas PCL são totalmente lisas e de formato esférico, o que se mostrou ideal para cargas dérmicas (GALADARI et. al, 2015).

Embora o suporte de gel de carboximetilcelulose é gradualmente absorvida pelos macrófagos em 6-8 semanas. Em contraste, as microesferas de PCL não são fagocitadas devido ao seu tamanho e características de superfície. Em vez disso, as microesferas PCL totalmente lisas e esféricas usam a resposta natural do corpo para estimular a neocolagênese e substituir o volume do veículo CMC reabsorvido pela deposição de colágeno recém-formado ao redor das microesferas (MELLO et. al, 2017).

O preenchedor cutâneo baseado em PCL oferece vantagens sobre o preenchedor cutâneo baseado em hialuronano, em termos de longevidade e eficiência cosmética (GALADARI et. al, 2015).

Figura 7 - Paciente 63 anos de idade, 3 após preenchimento com policaprolactona.



Fonte: MELLO et. al, 2017.

O PCL não deve ser utilizado nas regiões palpebrais nem labiais, devido à falta de gordura subcutânea, há um subsequente aumento do risco de visibilidade do produto e formação de nódulos. Da mesma forma como outros bioestimuladores reabsorvíveis hidroxiapatita de cálcio (MELLO et. al,2017).

Os pacientes que se apresentam em qualquer um dos seguintes grupos não devem ser tratados: doença auto-imune, gravidez, amamentação, medicação corrente com doses elevadas de esteróides, diabetes descontrolada, síndrome metabólica, quaisquer sinais de infecção na área tratada, herpes ativa e coagulopatas (MELLO et. al, 2017).

Colágeno

Define-se o colágeno como sendo o principal componente estrutural da derme e é responsável pelo fornecimento de força e de suporte para a pele humana (HAYESS, 2018). Como proteína estrutural com excelente biocompatibilidade, baixa antigenicidade, pronunciada afinidade celular e biodegradabilidade, o colágeno é um biomaterial difundido na medicina regenerativa, com potencial para regenerar tecidos e restaurar sua função fisiológica (RIOS et. al, 2017).

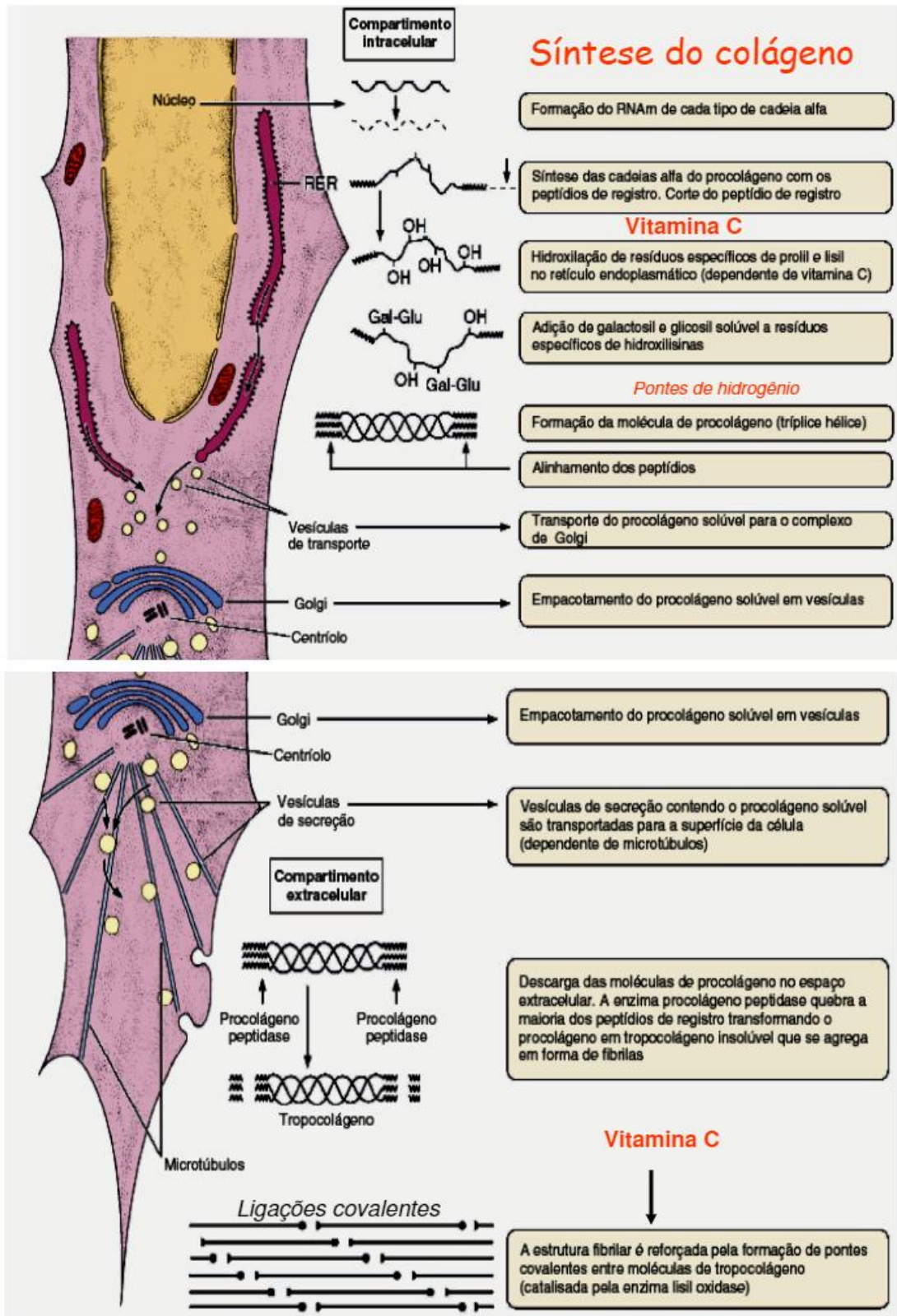
Sua principal função é contribuir com a integridade estrutural da matriz extracelular ou ajudar a fixar células na matriz. O colágeno apresenta propriedades mecânicas singulares (VALADÃO et. al, 2015).

As metaloproteinases de matriz, incluindo colagenase, são responsáveis pela degradação do colágeno. A radiação ultravioleta aumenta o nível de metaloproteinases de matriz, aumentando a degradação do colágeno e contribuindo para o envelhecimento da pele (MELO et. al, 2018).

Produtos de colágeno bovino normalmente duram cerca de 3 meses, enquanto o produto fica degradado pela colagenase. No entanto, há relatos de colágeno bovino com duração de até 18 meses (MELO et. al, 2018).

Nos últimos anos, preenchimentos de colágeno têm recebido menos interesse, devido ao desenvolvimento de preenchedores com ação mais prolongada, preenchimentos melhor tolerados, como ácido hialurônico. Historicamente, o colágeno bovino foi um dos primeiros materiais de preenchimento de colágeno introduzido, em 1981, para o tratamento de linhas e rugas. Em um ponto foi considerado um agente econômico e bem estabelecido, no entanto, hoje é raramente utilizado devido ao alto risco alergênico associado a esse material (REQUENA et. al, 2011).

Figura 8 - Representação da síntese de colágeno.



Fonte: CRUZ, et.al 2016.

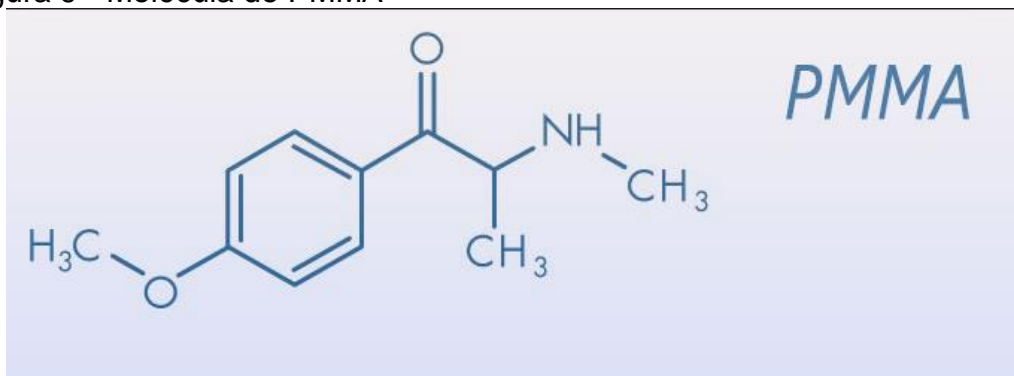
Desde então, uma série de materiais de preenchimento de colágeno foi introduzida e uma variedade de fontes: xenóloga (bovina); homóloga/alógena (humanos, mas não próprio do paciente); ou células autólogas (do próprio paciente). O colágeno humano tem uma melhor compatibilidade imunológica e tem mostrado resultados promissores em estudos iniciais; no entanto, são necessárias mais pesquisas para avaliar o seu potencial (DADZIE, 2017).

Os efeitos colaterais e as contraindicações correspondem às de todos os agentes de preenchimentos injetáveis. Em geral, no entanto, os agentes de preenchimento mais recentes de ácido hialurônico conseguiram ultrapassar os preenchimentos de colágeno com sua maior segurança (SANTOS, 2016).

Microesferas de Polimetilmetacrilato

O Polimetilmetacrilato (PMMA) é um polímero utilizado como preenchedor com apresentação na forma de microesferas sintéticas com diâmetro entre 40 e 60 μ m veiculadas em um meio de suspensão que pode ser colágeno, aprótico ou cristalóide. Conforme o veículo utilizado, têm-se as diversas apresentações comerciais. As apresentações comerciais podem ser de 2%, 10% e 30%, conforme a concentração de PMMA. O produto é de caráter permanente, havendo apenas a absorção do veículo. É empregado no preenchimento de sulcos, rugas profundas, cicatrizes, defeitos dérmicos, tecidos moles e ósseos (BADIN, 2005).

Figura 9 - Molécula de PMMA



Fonte: DIAS et. al, 2019.

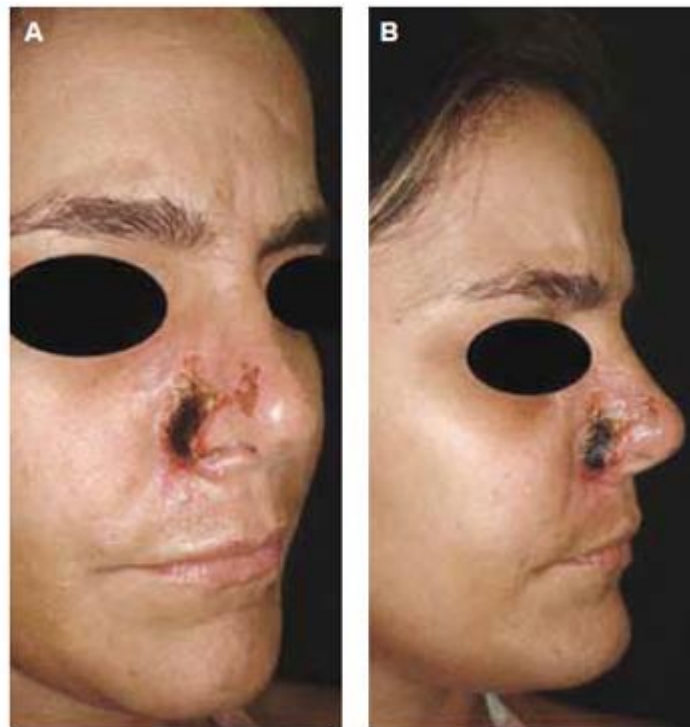
O PMMA foi sintetizado em 1902, mas foi em 1936 que houve sua primeira utilização com fins de saúde, no caso, a odontologia. Em 1940 o mesmo material foi manuseado para fechamento da calota craniana. A partir de então o PMMA passou a ter outras funções, de modo que há 24 anos foi descoberta sua aplicação para fins de preenchimento (PASSY, 2003).

Estudos clínicos constataram que uma solução de 20% de metacrilato com partículas regulares, de 40 micras, era o suficiente para estimular 80% de tecido do próprio paciente. Este é um tecido conjuntivo rico em colágeno que promove não apenas volume, mas uma melhoria na qualidade da pele (HANEKE, 2004). Com a evolução e regularização das partículas, em 1994 o produto foi aprimorado nos EUA, o que diminuiu a incidência de granuloma de

3% para menos de 0,01%. Em 2006, o PMMA foi purificado por meio da retirada de nanopartículas que ainda existiam, passando a ser liberado nos Estados Unidos (EUA) como primeiro e único implante líquido definitivo reconhecido pelo FDA (PEREYRA, 2005).

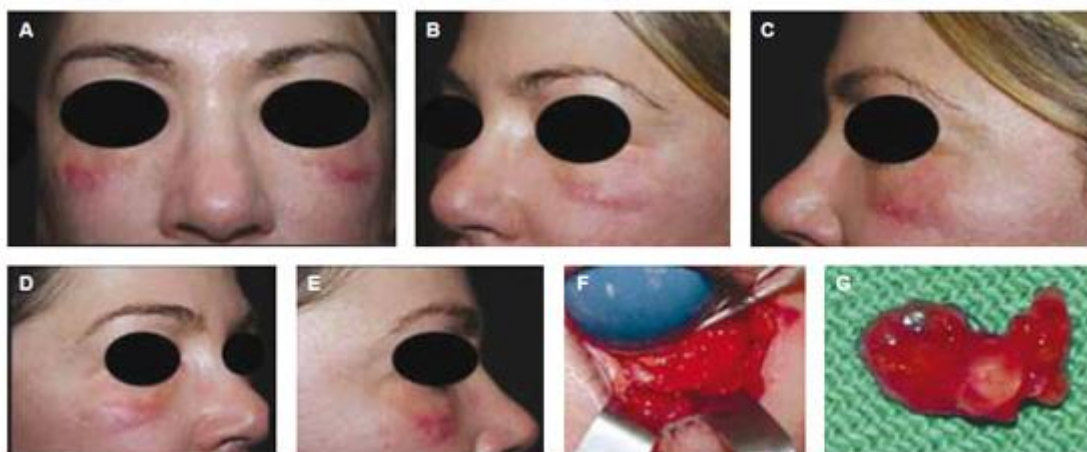
No Brasil, entretanto, a evolução não foi tão rápida. Até 2007, dezenas de farmácias de manipulação fabricavam o produto com partículas totalmente irregulares, sem devido controle pelos órgãos competentes, sendo a manipulação sabidamente proibida em 2007 mantendo apenas as indústrias com o controle mais rigoroso na produção e qualidade (ALLES et. al, 2008). Antes de qualquer procedimento é preciso salientar que o indivíduo deve procurar um profissional habilitado à prática da harmonização facial (RZANY, 2015).

Figura 10 - Necrose tecidual em região de asa do nariz direita sete dias após aplicação de PMMA.



Fonte: VARGAS et. al, 2009.

Figura 11 - PMMA na região periorbitária, presença de granulomas, edema e eritema persistentes (a a e). No transoperatório, foi possível identificar grande aglomerado de PMMA com tecido granulomatoso (f e g).



Fonte: VARGAS et. al, 2009.

De modo geral os preenchedores são muito seguros, e as complicações raras, os casos mais comuns são de inchaço e infecção, que se tratam de complicações benignas, sem quaisquer efeitos permanentes (REQUENA et. al, 2011). Uma complicação séria, apesar de rara foi a cegueira (RIOS, 2017). Um estudo analisou eventos adversos associados a preenchimentos relatados no banco de dados do consumidor e do fabricante da FDA, agência americana que regula alimentos e medicamentos, entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016. Os resultados demonstraram que nesse período, foram identificados 1.748 eventos adversos envolvendo danos devido a preenchimento (MELO et. al, 2018).

Em um estudo as complicações mais comuns foram inchaço, infecção, presença de nódulo ou caroço e dor. Muitos casos (43%) foram provenientes de preenchimentos nas bochechas e 30% nos lábios. O inchaço compreendeu cerca de 0,01% de todas os preenchimentos. Casos mais graves, como cegueira, foram associados a apenas seis procedimentos, a maioria realizado no nariz, onde os preenchedores são usados para alterar a forma do nariz sem a necessidade de cirurgia. Globalmente o fenômeno também é raro (RIOS, 2017).

Em relação ao uso do polimetilmetacrilato (PMMA) como preenchedor facial, independentemente da quantidade aplicada, podem ocorrer reações inflamatórias crônicas, dor crônica, infecções, formação de nódulos, enrijecimento da região, rejeição do organismo e até necrose do tecido. Mas o risco aumenta conforme a quantidade aplicada, por isso, o volume usado deve seguir o bom senso do médico especialista. Quando aplicado em grandes volumes, o PMMA pode se espalhar para outras regiões do corpo. Ainda existe o aspecto de que o produto é injetado em camadas profundas da pele e sua remoção total é muito difícil e complicada, o que o torna um implante definitivo (JUNKINS-HOPKINS, 2015).

Para que se evite complicações é importante que o paciente no primeiro dia não abaixe a cabeça ou faça qualquer esforço. Em geral, depois do procedimento não há necessidade de cuidados extras, mas é recomendado usar analgésicos e evitar a movimentação excessiva do local. Caso a região fique um pouco inchada, é necessário aplicar compressas frias ou geladas. Também é importante não se expor a ação direta do sol e usar protetor solar com FPS acima de 30 (CARRUTHERS; CARRUTHERS, 2015).

Cefaleia e náuseas podem ser relatadas após a aplicação, mas tendem ser muito leves. Além do trauma da injeção, está relacionado ao estado de ansiedade antes e/ou durante o procedimento. Tem regressão espontânea, mas podem ser tratadas caso tragam muito desconforto. Em casos raros são intensas e duram dias (MORALES, 2018).

4.0 Discussão

Os autores Donofrio & Weinkle (2006) e Moradi e colaboradores (2019) corroboram entre si que o uso de preenchedores injetáveis requer uma correlação precisa entre a topografia da superfície facial e as estruturas anatómicas que se encontram abaixo. Os profissionais podem colocar com precisão estas moléculas para alcançar o resultado desejado tridimensional, ao mesmo tempo que evitar a lesão das estruturas nobres no interior dos tecidos.

Há consenso entre os estudiosos Bertucci & Lynde (2015) e Goldman (2013) que devido a eficácia e segurança do ácido hialurônico, se tornou um material de preenchimento padrão “ouro” sendo o tipo mais comum de material de preenchimento utilizado atualmente.

Há discordância entre Skrzypek (2018) e Doppalapudi e colaboradores onde para Skrzypek policaprolactona atua por neocolagênese estimulante, o que proporciona um efeito estético com duração de 1 a 4 anos. Já para Doppalapudi e seus colaboradores (2014) policaprolactona (PCL) é um polímero semicristalino que é degradado dentro de 2 a 3 anos por hidrólise lenta de ligações éster.

Os autores Mello e Dadzie (2017), corroboram entre si que os produtos de colágeno bovino normalmente duram cerca de 3 meses, enquanto o produto fica degradado pela colagenase. No entanto, há relatos de colágeno bovino com duração de até 18 meses.

Há uma discordância na literatura, onde os autores Laeschke (2004) e Nicolau & Marjnissen (2013) citam que preenchimentos baseados em PCL foram avaliados como altamente eficazes, seguros e oferecendo alto nível de satisfação do paciente.

Já um estudo feito por Skrzypek e colaboradores (2018) cita que preenchedores dérmicos baseados em PCL também podem causar uma complicação grave, manifestando-se como granuloma de corpo estranho. Deixando duvidosa a sua segurança e satisfação por parte do paciente.

Entretanto, outros estudos afirmam que alguns efeitos adversos podem ser controlados ou minimizados, a exemplo do estudo do autor Kadouch (2017), que afirma que nódulos com menos de 2 semanas de aparecimento após preenchimento com hidroxapatita de cálcio (CAHA) podem ser revertidos com massagem, aspiração ou injeção intralesional de água estéril. Robinson (2018) também utilizou outra técnica na pele de cadáver suíno para ilustrar a reversibilidade potencial de CAHA com tiosulfato de sódio 0,2 ml intralesional mais aplicação tópica de 1 a 2 g de metabissulfito de sódio.

Blanco & Colomé (2018) e Rzany juntamente com seus colaboradores (2015) relatam que as complicações relacionadas ao PMMA são raras. Variam de 0,01% a 3%. relatam que apesar de baixos, esses dados merecem atenção, pois sabe-se que há falha no registro das complicações, tanto por se tratarem de complicações tardias em sua maior parte quanto pela omissão dos fatos em prontuário médico.

5.0 - Conclusões

De acordo com a revisão de literatura, a odontologia fazendo uso de preenchimentos faciais, interfere na qualidade de vida de indivíduos, seja por razões estéticas ou por fatores psicológicos. Essas substâncias conseguem trazer de volta auto estima e conseqüentemente maior qualidade de vida aos pacientes. O mercado dos preenchedores vem se aprimorando ao longo dos anos, com novas substâncias e até aprimoramentos das já existentes.

Porém, apesar de toda evolução ao longo dos anos ainda hoje não temos aquele preenchedor considerado perfeito, que seria aquele onde não houvessem efeitos adversos associados ao seu uso. Muitos autores relatam que a prevalência dos efeitos adversos está associada a técnica empregada pelo operador e até mesmo o desconhecimento das características dos preenchedores, já que cada um tem suas limitações anatômicas, ou seja, há áreas em que não são indicadas para receber aquele determinado tipo de preenchedor específico.

Assim esse estudo vem em caráter de elucidar as características dos principais preenchedores mais utilizados em todo o mundo, por Cirurgiões-plásticos, Dermatologistas e Cirurgiões-Dentistas a fim de auxiliar na escolha do material mais apropriado para cada caso.

Finalmente, sugere-se que novas pesquisas sejam realizadas sobre os materiais indicados para a harmonização orofacial, seja de natureza de inovação tecnológica, mas também contexto de reação tecidual. Precisamos deste suporte científico para que os profissionais possam estar mais seguros na prática clínica e que possam também prevenir possíveis complicações em tratamentos.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:

- 1- Alijotas-Reig J., Fernandez-Figueras, MT, Puig L. **Reações adversas imunomediadas mediadas pelo sistema imunitário relacionadas com cargas cutâneas dos tecidos moles.** 2013; 43 (2): 241-58. Epub 2013/05/07. doi: [10.1016 / j.semarthrit.2013.02.001](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.02.001) S0049-0172 (13) 00021-8 [pii]. . [[PubMed](#)]
- 2- Alles. A. G. et al. **Complications after polymethylmethacrylate injections: report of 32 cases.** Plast Reconstr Surg., v. 121, n. 5, p. 1811-20, 2008.
- 3 - Bailey SH, Cohen JL, Kenkel JM. **Medicina estética artigo de revisão: etiologia, prevenção e tratamento de complicações de preenchimento dérmico.** Estética Surg J. 2011;31(1):110–121.
- 4 - Beleznay K, Carruthers JDA, Humphrey S, Jones D. **Evitar e tratar a cegueira de cargas: Uma revisão da literatura mundo.** Dermatológica Surg. 2015;41(10):1097–1117
- 5 - Beylot C, Auffret N, Poli F. **Propionibacterium acnes: uma atualização sobre o seu papel na patogênese da acne.** Eur J Acad Dermatol Venereol. 2014;28(3):271–278.
- 6 - Bertossi Dario , MD; Irene Dell'Acqua, MD; Massimo Albanese, MD; Pierpaolo Marchetti, PhD; e Pierfrancesco Nocini, MD. **Tratamento de Rosto Usando técnicas Nonsurgical Mini-invasivos como pós-cirúrgica Procedimento para lesão traumática.** Sociedade Americana de Cirurgia Plástica Estética. 2019; 10, 37134
- 7 - Bertucci V, Solish N, Wong H, Howell M. **Avaliação da escala de classificação mão Merz após tratamento cálcio mão hidroxilapatita.** Dermatol Surg 2015; 41 (Suppl 1): S389 - 96.
- 8 - Boulle K. **Gestão de complicações após o implante de cargas.** Cosmet J Dermatol. 2004;3(1):2–15.
- 9 - Badin, A. Z. D. **Cirurgia da face e procedimentos ancilares.** São Paulo: Atheneu, 2005.
- 10 - Bowman, P. H.; Narins, R. S. **Hialinos e Técnicas de Preenchimento.** São Paulo: Elsevier, 2005.
- 11 - Blanco Souza TA, Colomé LM, Bender EA, Lemperle G. **Brazilian Consensus Recommendation on the Use of Polymethylmethacrylate Filler in Facial and Corporal Aesthetics.** Aesthetic Plast Surg. 2018;42(5):1244-51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1167-1>
- 12 - Boulle K, Heydenrych I. **Fatores do paciente influenciam complicações de preenchimento dérmico: prevenção, avaliação e tratamento.** Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8(1):205–214

13 - Carruthers, J.; Carruthers, A. **A prospective, randomized, parallel group study analyzing the effect of BTX-A and nonanimal sourced hyaluronic acid in combination compared with NASHA alone in severe glabellar rhytides in adult female subjects.** *Dermatol Surg.*, v. 29, n. 8, p. 802-9, 2015.

14 - Carruthers, Carruthers J. **Considerações científicas e técnicos: A base de não animais.** *Plast Reconstr Surg.* 2016; 120: 33S-40S.

15 - Campos G, Requena C, Christensen L, Zimmermann EUA, Kutzner H, Cerroni L. **As reacções adversas para injectáveis agentes de enchimento de tecido mole.** *J Am Acad Dermatol.* 2011 ; 64 (1): 1 - 34. doi: 10.1016 / j.jaad.2010.02.064 .

16 - Coleman. **Cirurgia Plástica Educational Comissão DATA Foundation.** Cross-linked enchimentos de ácido hialurónico. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 117: 661-665.

17 - Coleman KM, Voigts R, DeVore DP, Termin P, Coleman WP 3. **Neocolagénese depois da injeção de composição de hidroxiapatita de cálcio em um modelo canino.** *Dermatol Surg.* 2008; 34 (Suppl 1): S53-S55.

18 - Cruz, Estela C. et. Al, **Tecido conjuntivo. Células. Matriz Extracelular (MEC) Abundante.** (2016).

19 - Dadzie, O. et al. Adverse cutaneous reactions to soft tissue fillers - a review of the histological features. *J Cutan Pathol.*, v. 35, n. 6, p. 536-48, 2008.

20 - Dario Bertossi, MD; Irene Dell'Acqua, MD; Massimo Albanese, MD; Pierpaolo Marchetti, PhD; e Pierfrancesco Nocini, MD. **Tratamento facial usando técnica mini-invasiva não cirúrgica após procedimento de injúria traumática.** *Aesthetic Surgery Journal.* 14/01/2019.

21 - Dias, Danuza. **Bioplastia, preenchimento, tratamentos a laser e aplicação de toxina botulínica.** Porto Alegre.2019;

22 - Doppalapudi S, Jain A, Khan W, Domb AJ. **Polímeros biodegradáveis - uma visão geral.** *Polímeros para tecnologias avançadas .* 2014; 25 (5): 427-35

23 - DOROSZ, H; DOMINICK, L. **Medicina estética artigo de revisão: etiologia, prevenção e tratamento de complicações de preenchimento dérmico.** *Estética Surg J.* 2018;31(1):110–121.

24 - Eviatar J, Lo C, Radiesse: KJ, A. **Técnicas de pedidos de um implante único e versátil.** Plast Reconstr Surg. 2015; 136 (5 Suppl): 164S - 70S. doi: 10,1097

25 - Fang H, Rahman E, Kapoor KM. **Gerir complicações de envolvimento artéria submentoniano após a injeção de enchimento de ácido hialurônico na região queixo.** Plast Reconstr Surg Glob Abrir. 2018;6(5):1–4

26 - Franksville, WI. **Mãos Radiesse [instruções de uso].** Merz Norte America Inc .; De 2016.

27 - Funt D, enchimentos Pavicic T. **Estética dérmica: uma visão geral de eventos adversos e as abordagens de tratamento.** PlastSurgNurs. 2015 Jan-Mar; 35 (1): 13 - 32. doi: 10,1097 / PSN.0000000000000087 .

28 - Galadari H, van Abel D, Al Nuami K, Al Faresi F, Galadari I. **Um estudo randomizado, prospectivo, cego, split-cara, estudo de centro único comparando de policaprolactona e ácido hialurônico para tratamento de linhas nasolabiais.** Cosmet J Dermatol. 2015 ; 14 (1): 27 - 32. 2015. doi: 10,1111 / jocd.12126 . Epub 2015 06 de janeiro.

29 - Gladstone HB, Cohen JL. **Os efeitos adversos quando se injeta enchimentos faciais.** doença semi Med Surg. 2007;26(1):34–39

30- Glogau RG, Banco D, F Brandt. **Um estudo aleatorizado, controlada da eficácia e segurança DO ácido hialurônico de partículas de gel de pequenas para aumento do lábio.** Dermatol Surg. 2012; 38 (7 Parte 2): 1180-1192.

31 - Haneke, E. **Polymethyl methacrylate microspheres in collagen.** Semin Cutan Med Surg., v. 23, n. 4, p. 227-32, 2004.

32 - Hayess, H. **Complicações dos preenchedores faciais.** R Univesity Wayne State, 2014. Disponível em: . Acesso em: 5 jan. 2018.

33 - Heydenrych I, M Kapoor, K Boule, G Goodman , A swift, N Kumar, I Rahman. **Um plano de 10 pontos para evitar complicações relacionadas com o enchimento dérmicos ácido hialurônico durante procedimentos estéticos faciais e algoritmos para a gestão.** Clínica, Cosméticos e Investigacional Dermatologia. 2018; (11) 603-611

34 - Ibrahim S, Overman J, Arndt KA, Dover JS. **Nódulos de enchimento: inflamatória ou infecciosa? Uma revisão de biofilmes e suas implicações na prática clínica.** Dermatológica infecciosa? Uma revisão de biofilmes e suas implicações na prática clínica. Dermatológica Surg. 2017;44(1):53–60

35 - Junkins-Hopkins, J. M. **Filler complications.** J Am Acad Dermatol., v. 63, n. 4, p. 703-5, 2015.

36 - Kablik J, Monheit GD, Yu L. **Propriedades físicas de ácido hialurônico comparativo preenchedor dérmico.** *Dermatol Surg* 2009; 1: 302-312

37 - Kadouch JA, Vos W, Nijhuis EW, reações de corpo estranho Hoekzema R. granulomatosas para cargas permanentes: detecção de células dendríticas plasmocitoides CD123+. *Am J Dermatopathol.* 2017; 37: 107114.

38 - *Kulichova D. Compreender a segurança e a tolerabilidade da terapêutica de preenchimento facial, Expert Opin Drug Saf. 2014 setembro; 13 (9): 1215-26.*

39- Levy PM, De Bouille K, Raspaldo H. **Uma fração-face comparação de um novo ácido hialurônico preenchedor facial contendo lidocaína pré-incorporados em comparação com um padrão de ácido hialurônico facial de enchimento no tratamento das pregas nasolabiais.** *J Cosmet Laser Ther* 2009; 11: 169-173

40 - Loghem JV, Yutskovskaya YA, Werschler WP. **Hidroxiapatita de cálcio mais de uma década de experiência clínica.** *J Clin Dermatol Aesthet.* 2015; 8: 38 - 49.

41 - Melo, D. **A utilização do ácido hialurônico na odontologia.** *Revista Saúde em Odontologia*, 16/04/2014. Disponível em: . Acesso em: 3 jan. 2018.

42 - Mello F. **Clinical, Cosmetic and Investigative Dermatology.** Dove Medical Press Limited, 431-440 10, 2017

43 - Melo F, Nicolau P, Piovano L, LI LIN S, Fernandes T, Rei M, Camporese A, Hong K, MHATTAR M, Christen M. **Recomendações para o aumento de volume e rejuvenecimento da face com a nova geração de estimulador de colageno a base de policaprolactona.** *Clinica, cosméticos e investigational dermatology* 2017: 431-440 10

44 - Moers-Carpi MM , Sherwood S . **Policaprolactona para a correção das pregas nasolabiais: um ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado, com duração de 24 meses .** *Dermatol Surg* 2013 ; **39** (3 Pt 1): 457 - 63 .

45 - Morales, N. **Ácido Hialurônico na Odontologia. Odontologia com Estilo**, 14 nov. 2012. Disponível em: . Acesso em: 3 jan. 2018.

46 - Narins RS, Brandt M, Leyden. **Um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico comparação do preenchimento e tolerabilidade do Restylane contra Zyplast para a correção de sulcos nasolabiais.** *Dermatol Surg* 2003; 29: 588-595.

47 - Narins RS, Coleman WP, Glogau RG. **Recomendações e opções de tratamento para os nódulos e outras complicações de enchimento.** *Dermatol Surg.* 2009; 35 (Suppl 2): 1667-16711.

- 48 - Natalia Dorosz A,C, Marzena Dominiak E,F. **Mandibular ridge reconstruction: A review of contemporary methods.** Adv Clin Exp Med. 2018;27(8):1159–1168
- 49 - Passy S. **Procedimentos estéticos ancilares: parte II Metacrill.** Rio de Janeiro: Revinter, 2003.
- 50 - Parulan, Mariel Angelou A; Gangadhara Sundar; Jeffrey Hy Lum & Umashankar Ramachandran. **Relato de um caso em dérmica formação de granulomas periorbital relacionados com enchimento.** Orbit. 2018 DOI: 10,1080 / 01676830.2018.1477806
- 50 - Pereyra. J. M. **Implantes faciais injetáveis. 2005. Monografia (Especialista em Cirurgia Plástica]** - Instituto de Pós-graduação Médica Carlos Chagas, Rio de Janeiro, 2005.
- 51- Requena, L. et al. **Adverse reactions to injectable soft tissue fillers.** J Am Acad Dermatol., v. 64, n. 1, p. 5-7, 2011.
- 52 - Rios, M. **Harmonização orofacial: um novo conceito na odontologia.** São Paulo: Artes Médicas, 2017.
- 53 - Requena G, Requena C, Christensen L, Zimmermann EUA, Kutzner H, Cerroni L. **As reacções adversas para injectáveis agentes de enchimento de tecido mole.** J Am Acad Dermatol. 2011; 64: 1-34
- 54 - Rohrich RJ, Ghavami A, Crosby MA. **O papel dos agentes de enchimento ácido hialurônico (Restylane) em cirurgia estética facial: avaliação e considerações técnicas.** Cirurgia plástica reconstrutiva. 2015; 120: 41S-54S
- 55 - Rzany B, DeLorenzi C. **Understanding, Avoiding, and Managing Severe Filler Complications.** Plast Reconstr Surg. 2015;136(5 Suppl):196S-203S.
- 56 - Santos, T. J. **Aplicação da toxina Botulínica em Dermatologia e estética e suas complicações:** Revisão da Literatura. 2016. Monografia (Especialização em Dermatologia) – Núcleo Alfenas, 2016.
- 57 - SATTTLER, Gerhard; GOUT, Uliana. **Guia ilustrado para preenchimentos injetáveis: bases, indicações, tratamentos.** 1. ed. São Paulo: Quintessence editora, 2017
- 58 - Signorini H, Liew S, Sundaram H. **Global de Estética Consenso: prevenção e gestão de complicações decorrentes de ácido hialurônico enchimentos-Evidências e revisão e consenso recomendações com base no parecer.** Plast Reconstr Surg. 2016; 137 (6): 961-971
- 59 - SKRZYPEK, J. **Fatores do paciente influenciam complicações de preenchimento dérmico: prevenção, avaliação e tratamento.** Clin Cosmet Investig Dermatol. 2018;8(1):205–214

60 - THALER, MP. **Propionibacterium acnes: uma atualização sobre o seu papel na patogênese da acne.** Eur J Acad Dermatol Venereol. 2003;28(3):271–278

61 - Tezel, Fredrickson GH. **A ciência de ácido hialurônico enchimentos dérmicos.** J Cosmet Laser Ther. 2008; 10: 35-42.

62 - Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V. **Prevenção das complicações associadas com o uso de preenchedores dérmicos em procedimentos estéticos faciais: um relatório de consenso do grupo de peritos.** Aesthetic Plast Surg. grupo de peritos. Aesthetic Plast Surg. 2017; 41 (3): 667-677.

63 - Valadão, P. S. **Fios de sustentação facial.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

64 - Vargas, A. F., Amorim N. G., Pintaguy I. **Complicações tardias dos preenchimentos permanentes.** Trabalho Realizado no Instituto Ivo Pitanguy, Rio de Janeiro, RJ. 2009.

65 - Wang M, Garza LA, Kang S. **Na estimulação in vivo da produção de novo colagénio causada por ácido hialurónico injeções de preenchimento dérmico reticulados em pele humana danificada pelo sol.** Arch Dermatol. 2007; 143: 155-163.

66 - Woodward J, Khan t, Martin J. **Complicações preenchimento facial.** Facial Plast Surg Clin North Am. 2015;23(4):447–458.

67 - Yutskovskaya Y, Kogan E, Leshunov E. **Um estudo randomizado, split-cara, histomorfológica estudo comparando uma hidroxapatita de cálcio volumétrico e um dérmica à base de ácido hialurônico de enchimento.** Drogas J Dermatol. de enchimento. 2014; 13: 47-52