

Complicações devido ao uso de ácido hialurônico injetável na harmonização orofacial: uma revisão sistemática

Complications due to the use of injectable hyaluronic acid in orofacial harmonization: a systematic review

Ana Cristina B Kraemer Moraes^{1*}, Juliana Lima do Amaral²¹, Alderlan Francisco Ferreira dos Santos³¹, Allan Martins Müller⁴¹, Betina Dutra Lima⁵¹, Huda Tareq Khamis Ahmad⁶¹, Rafael Guerra Lund⁷¹.

RESUMO

O uso de ácido hialurônico é considerado seguro pela baixa reação local que provoca. O objetivo deste estudo é o de examinar e mapear as complicações decorrentes da utilização do ácido hialurônico injetável na harmonização orofacial. Métodos: As bases eletrônicas de dados foram PubMed, Cochrane, Web of Science, Scielo, Embase, Lilacs e Bibliotecas Virtuais em Saúde, bem como a literatura cinza do Google Scholar, com critério de inclusão para revisões sistemáticas. Resultados: Encontramos três revisões sistemáticas com metanálise. Os estudos apontaram sensibilidade no local de aplicação, inchaço, vermelhidão e edema. Conclusões: Esta revisão sistemática ressalta a importância do conhecimento dos possíveis efeitos adversos na utilização dos preenchedores e do uso com segurança. Diante disso, há necessidade de estudos adicionais que relatem complicações graves.

Palavras-chave: Face; Materiais Biocompatíveis; Complicações; Efeitos Adversos; Ácido Hialurônico.

ABSTRACT

The use of hyaluronic acid is considered safe because of its low local reaction. The aim of this study is to explore and map the resulting complications of using injectable hyaluronic acid in orofacial harmonization. There were found three systematic reviews with meta-analysis and four systematic reviews. All studies described complications in randomized clinical trials and pointed out local sensitivity, swelling, skin redness and edema. This review by recommendation highlights the importance of professional knowledge about fillers to use safely, mitigating adverse effects during application. Therefore, there is a need for additional studies that relate serious complications from the use of these fillers.

Keywords: Biocompatible Materials; Hyaluronic Acid; Adverse Effects; Complications.

¹ Instituição de afiliação: Universidade Federal de Pelotas

*E-mail: anacristinabkmoraes@gmail.com

INTRODUÇÃO

O ácido hialurônico é um componente essencial da matriz extracelular, que apresenta propriedades pró-inflamatórias. As reações adversas provocadas pelo seu uso podem ser precoces ou tardias, podem se manifestar com mais de 14 dias de evolução, como granulomas de corpo estranho, reação imune e migração do produto (GIURIATO;2014) (MIKKILINENE;2020) (ORTIZ;2020). Embora o uso do ácido hialurônico seja considerado seguro, uma de suas complicações mais graves está relacionada aos locais de injeção e à profundidade da aplicação, resultando em lesões vasculares irreversíveis como isquemia, necrose, cegueira e acidente vascular cerebral. Como fatores causais para estas complicações, autores têm sugerido a técnica, o local e o tipo de produto administrado, e afirmam que não há revisões sistemáticas suficientes que relacionem essas complicações aos fatores citados (SITO;2022) (CZUMBEL;2022).

Existem diferentes marcas no mercado de preenchedores de ácido hialurônico (WANG; 2020) com indicação na volumização da região zigomática, mandibular, nasal e labial. A escolha do produto depende da preferência do profissional, da região a ser volumizada e dos resultados que se pretendem alcançar. Tratamentos estéticos para harmonização orofacial exigem amplo conhecimento da anatomia facial garantindo resultados satisfatórios e a segurança do paciente (COSTA; 2022).

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Uma revisão sistemática da literatura baseada no processo de busca e seleção dos estudos seguiu as recomendações e o checklist adaptado do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA 2020 (PAGE; 2022).

ESTRATÉGIA DE BUSCA

Na estratégia de busca consideramos na intervenção o uso de preenchedores com ácido hialurônico injetáveis e no delineamento dos estudos as revisões sistemáticas (LATORRACA; 2022). Para o levantamento da pesquisa foram identificados descritores do MeSH, Emtree e DeCS, utilizando operadores Booleanos "OR" e "AND". As bases de dados utilizadas foram do PubMed, Cochrane, Web of Science, Scielo, Embase, Lilacs e Bibliotecas Virtuais em Saúde (BVS) bem como a literatura cinza do Google

Scholar. Foi utilizado filtro nas bases de dados para estudos com escopo de revisão sistemática e revisão sistemática e metanálise.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de elegibilidade consideraram o preenchedor ácido hialurônico e as suas complicações e/ou efeitos adversos. Outros biomateriais junto com os preenchedores, como toxina botulínica e bioestimuladores foram excluídos. O uso de ácido hialurônico em outras regiões que não a face, estudos do uso de ácido hialurônico em pacientes HIV, também foram excluídos. Estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, ensaios clínicos randomizados, bem como as revisões bibliográficas, estudos de relato de casos estudos que não apresentaram resultados de efeitos adversos ou complicações também foram excluídos.

ESTRATÉGIA DE EXTRAÇÃO

Para a primeira seleção dos artigos, três pesquisadores realizaram as buscas pelo título, tendo sido utilizado o *Mendeley Reference Manager*, excluindo os artigos duplicados. Dois pesquisadores revisaram os resumos e dois revisores fizeram a leitura na íntegra dos artigos incluídos. No caso de diferenças nas escolhas dos estudos, um terceiro revisor avaliou o texto, sendo o critério de desempate.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Inicialmente foram encontrados 9824 estudos das bases de dados, quando aplicado o filtro de revisão sistemática, foram removidos 8169, ficando 1655. Dos estudos restantes e a partir da avaliação do título, foram removidos 1458, tendo sido incluídos 197 estudos para avaliação do resumo. Após avaliar o resumo e pelos critérios de elegibilidade, foram excluídos 178 dos estudos e 7 que estavam repetidos. Para avaliação do texto completo ficaram 10 estudos, tendo sido excluídos 3, um destes por não termos acesso ao texto na íntegra. Consideramos sete estudos para esta revisão sistemática.

RESULTADOS DE INTERESSE

Um fluxograma do processo de seleção dos estudos adaptado do PRISMA 2020 (Ilustração 1), mostra os resultados de busca e seleção dos estudos.

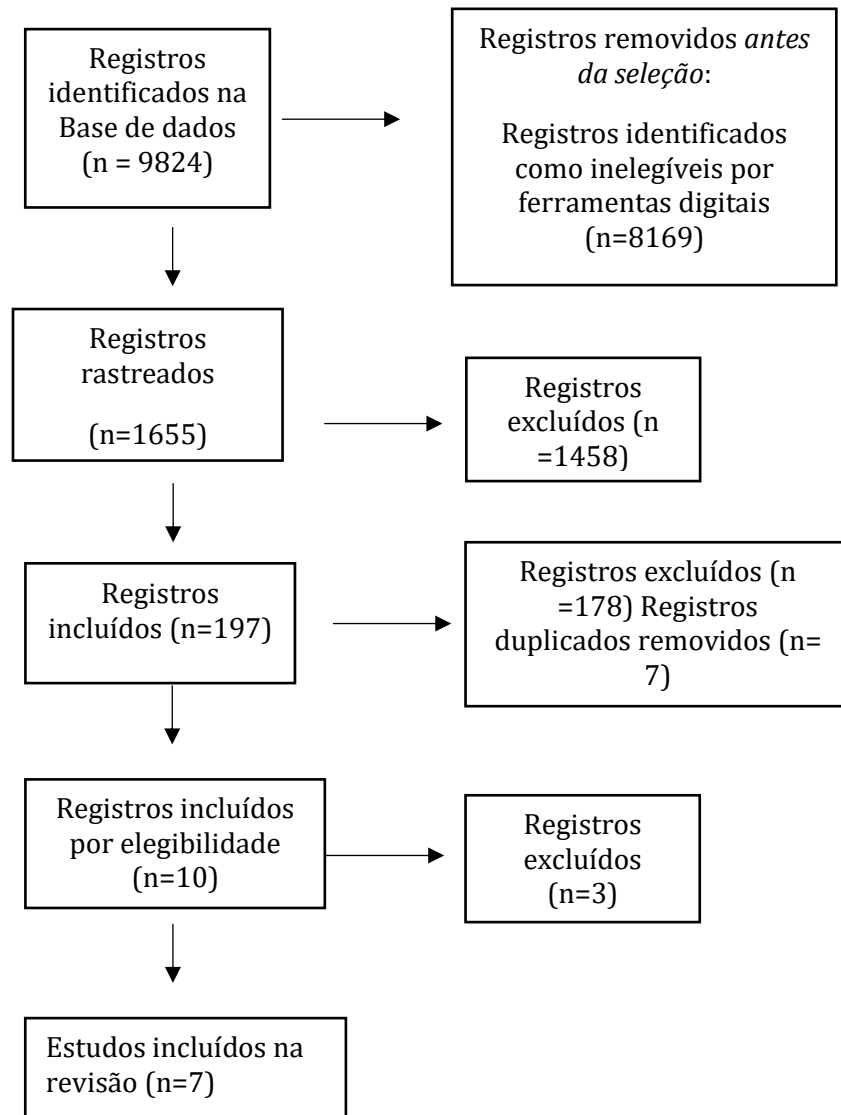
DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os artigos analisados demonstraram resultados semelhantes quanto aos efeitos adversos recentes e tardios, como descritos, a seguir: Wang C. et al estudaram as respostas de dor, inflamatórias e de atenuação das rugas com o uso de ácido hialurônico associado ou não à lidocaína, com total de indivíduos incluídos de 908 nos 12 estudos analisados. King Chung et al avaliaram a resposta inflamatória reacional de 35 estudos com um total 4.043 indivíduos, e consideraram a incidência de efeitos tardios identificados como sendo de 1,1% ao ano e os efeitos imediatos ao uso de 0,06% ao ano. A Tabela 1 mostra a classificação dos estudos selecionados.

Cohen et al separaram as áreas faciais por zonas de risco de aplicação, as regiões nasolabial e perioral se mostraram seguras, com efeitos adversos locais. Alertam para o risco de necrose na região da glabella por injeção acidental ou embolização arterial. Stefura et al considerou as mesmas complicações moderadas, transitórias e reversíveis nos 404 estudos analisados. Stojanovič, L avaliou 28 estudos, totalizando 3.965 participantes, considerando os preenchimentos de ácido hialurônico como eficazes e seguros. Kapoor et al avaliou um total de 44 estudos em que a perda da visão surge como complicação grave, tendo ocorrido em procedimentos nas regiões nasal e frontal, sendo reversível após remoção do preenchedor, com recuperação da visão.

A descrição das complicações devido ao uso de preenchedor injetável encontra-se na Tabela 2.

Ilustração 1 –Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Prisma (2020)

Tabela 1. Estudos conforme autoria, título, periódico/instituição, país do estudo e ano de publicação.

Autor	Título	Periódico	País	Ano
King Lueh Chung et al.	A Systematic Review of the Literature of Delayed Inflammatory Reactions After Hyaluronic Acid Filler Injection to Estimate the Incidence of Delayed Type Hypersensitivity Reaction	<i>Aesthetic Journal</i>	China	2020
Chenglong Wang et al	Effectiveness and Safety of Hyaluronic Acid Gel with Lidocaine for the Treatment of Nasolabial Folds: A Systematic Review and Meta-analysis	<i>Aesthetic Surgery</i>	China	2018
Czumbel LM, et al	Hyaluronic Acid Is an Effective Dermal Filler for Lip Augmentation: A Meta-Analysis	<i>Frontiers in Surgery</i>	Hungria	2021
Joel L. Cohen et al	Systematic review of clinical trials of small- and large-gel-particle hyaluronic acid injectable fillers for aesthetic soft tissue augmentation	<i>DermatoSurgery</i>	Estados Unidos	2013
Tomasz Stefura et al	Tissue Fillers for the Nasolabial Fold Area: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials	<i>Aesth Plast Surg</i>	Polônia	2021
Kapoor KM	Vision Loss Associated with Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Literature	<i>Aesth Plast Surg</i>	Índia	2020
Stojanovic L	Effectiveness and safety of hyaluronic acid fillers used to enhance overall lip fullness: A systematic review of clinical studies	<i>J Cosme Dermatol</i>	Eslovênia	2018

Fonte: Elaborado pelos autores.

Os estudos apontaram sensibilidade no local de aplicação, inchaço, vermelhidão e edema como complicações imediatas decorrentes do uso do preenchedor. A presença de herpes labial e granuloma de corpo estranho foram consideradas reações locais. Foram consideradas como sendo raras as complicações graves de isquemia e necrose, associadas à região da asa do nariz, órbita e fronte e a migração do produto. A maior parte dos efeitos adversos causados pelos preenchedores são reversíveis. O conhecimento sobre o local de aplicação e a profundidade do produto a ser injetado são fatores considerados determinantes do resultado e das prováveis reações adversas, o que permite utilizar os produtos com segurança.

Tabela 2: Descrição das complicações devido ao uso de preenchedor injetável.

Autor/ano	Reações imediatas e tardias	Local
King Lueh Chung et al.	Sangramento, eritema, edema, hematomas, prurido e dor. Nódulos, reações inflamatórias	Sulco nasogeniano
Chenglong Wang et al	Dor, eritema, sensibilidade, edema, vermelhidão, prurido, nódulos	Sulco nasogeniano
Czumbel LM, et al	Dor, edema, nódulos. Granula de corpo estranho.	Lábios
Joel L. Cohen et al	Dor, eritema, sensibilidade, edema, vermelhidão, nódulos, hematoma, cefaleia, assimetria, telangiectasias, celulite	Sulco nasogeniano, região perioral, glabella, nariz
Tomasz Stefura et al	Dor, eritema, sensibilidade, edema, nódulos, hematoma, infecção, descoloração, dormência, protuberância	Sulco nasogeniano, lábios
Kapoor KM	Não estudadas	Região periocular, sulco nasogeniano e nasolabial, face, glabella
Stojanovic L	Dor, eritema, sensibilidade, edema	Lábios

Fonte: Elaborado pelos autores.

LIMITAÇÕES E RISCO DE VIÉS

A heterogeneidade dos estudos, que diferem na descrição dos tipos de preenchedores, diferentes áreas faciais, nas reações imediatas e tardias, nas complicações graves. Essa característica pode alterar os resultados com relação às prováveis complicações que podem surgir devido ao uso de ácido hialurônico.

DISCUSSÃO

Os artigos apontaram como complicações mais frequentes: sensibilidade no local de aplicação, inchaço, vermelhidão e edema (<0,5%). As reações adversas mais graves em sua maioria foram relacionadas às áreas nasal e orbital, associadas a migração do produto, aplicação em locais considerados de risco e a técnica. Foram consideradas como complicações graves: necrose, isquemia e cegueira. Todas foram reversíveis, mesmo as mais graves.

Apesar da maioria dos estudos terem analisado as complicações mais frequentes, apresentaram características diferentes relacionado a coleta dos dados dos estudos analisados e escolha do preenchedor, citando ou não a apresentação comercial, técnica de aplicação e volume, o que demonstrou uma variedade de informações que poderiam alterar os resultados com relação às prováveis complicações que podem surgir devido ao uso de ácido hialurônico. Por outro lado, permitiu constatar que reações adversas locais leves a moderadas podem se apresentam nas regiões faciais nas quais se aplica mais o produto.

É de relevada importância, para a segurança do paciente, que o profissional que utiliza os preenchedores conheça profundamente a anatomia facial e a profundidade em que o produto deve ser injetado, por serem fatores determinantes na obtenção de menores efeitos colaterais indesejados. A maior parte dos efeitos adversos, causados pelo produto, são reversíveis, podendo ser passageiros e corrigidos.

CONCLUSÕES

As características de biocompatibilidade destes materiais bem como o conhecimento sobre os seus efeitos aumentam a confiança do profissional que o utiliza, reduzindo as possíveis reações adversas e complicações graves que possam surgir durante a sua administração. Esta revisão sistemática sugere a necessidade de estudos adicionais que relatem complicações graves pelo uso deste preenchedor.

REFERÊNCIAS

1. CHUNG, King Lueh Chung; et al. A Systematic Review of the Literature of Delayed Inflammatory Reactions after Hyaluronic Acid Filler Injection to Estimate the Incidence of Delayed Type Hypersensitivity Reaction. **Aesthetic Surgery Journal**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. NP286–NP300, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1093/asj/sjz222>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31410442/>. Acesso em 11 mar 2022.
2. COHEN, Joel; et al. Systematic review of clinical trials of small- and large-gel-particle hyaluronic acid injectable fillers for aesthetic soft tissue augmentation. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 39, n. 2, p. 205–231, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1111/dsu.12036>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23164066/>. Acesso em 11 mar 2022.
3. COSTA, Louis. The Dentist, Botox, and Injectable Fillers. **Journal Of Esthetic and Restorative Dentistry**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 1-4, Jan. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jerd.12090>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24548315/>. Acesso 10 mar 2022.
4. CZUMBEL, Laslo Márk; FARKASDI, Sándor; GEDE, Noémi; MIKÓ, Alexandra; et al. Hyaluronic Acid Is an Effective Dermal Filler for Lip Augmentation: A Meta-Analysis. **Frontiers in Surgery**, [s. l.], v. 8, n. August 2021. Available at: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.681028>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2021.681028/full>. Acesso em 11 mar 2022.
5. CZUMBEL, Laslo Márk; FARKASDI, Sándor; GEDE, Noémi; MIKÓ, Alexandra; et al. Hyaluronic Acid Is an Effective Dermal Filler for Lip Augmentation: A Meta-Analysis. **Reconstructive And Plastic Surgery: Front. Surg**, United Kingdom, v. 8, p. 1-16, 06 ago. 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2021.681028/full>. Acesso em: 27 set. 2021.
6. KAPOOR, Krishan Mohan; KAPOOR, Puneet; HEYDENRY, Izolda; BERTOSI, Dario. Vision Loss Associated with Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Literature. **Aesthetic Plastic Surgery**, [s. l.], v. 44, n. 3, p. 929–944, 2020. Available at:

<https://doi.org/10.1007/s00266-019-01562-8>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31822960/>. Acesso em 11 mar 2022.

7. GIURIATO, Jéssika Barcellos. Estética em odontologia: percepções de acadêmicos de odontologia e pacientes. 2014. 74 f. **Dissertação (Mestrado) - Curso de Odontologia**. São Paulo, 2014. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/23/23134/tde-11072014-153726/publico/JessikaBarcellosGiuriatoVersaoOriginal.pdf>. Acesso em: 4 set. 2021

8. LATORRACA, Carolina Oliveira Cruz; RODRIGUES, MAYARA; LEITE, Rafael Pacheco; CABRERA; Ana Luiza Martinbianco; RIEIRA, Rachel. Busca em bases de dados eletrônicas da área da saúde: por onde começar. **Diagn Tratamento**. São Paulo, v. 2, n. 24, p. 59-63, 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1015338>. Acesso em 11 mar 2022.

9. MIKKILINENI, Radha; WIPFi Angela; FARAH Ronda; SADICK, Neil. New Classification Schemata of Hypersensitivity Adverse Effects After Hyaluronic Acid Injections: pathophysiology, treatment algorithm, and prevention. **Dermatologic Surgery**, [S.L.], v. 46, n. 11, p. 1404-1409, 17 mar. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/dss.0000000000002385>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32205752/>. Acesso em: 10 mar 2022.

10. ORTIZ, Arisa; AHLUWALIA, Jusleen; SONG, Silvia; AVRAM, Mathew. Analysis of U.S. Food and Drug Administration Data on Soft-Tissue Filler Complications. **Dermatologic Surgery**, [S.L.], v. 46, n. 7, p. 958-961, Jul. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/dss.0000000000002208>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31592917/>. Acesso em 10 mar 2022.

11. PAGE, Matthew; MCKENZIE, Joanne; BOSSUIT, Patrick; et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ** 2021;372: n 71. doi: 10.1136/bmj.n 71. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>. Acesso em 11 mar 2022.

12. SITO, Giuseppe; MANZONI, Veronica; SOMMARIVA, Raffaella. Vascular Complications after Facial Filler Injection: A Literature Review and Meta-analysis. **J Clin Aesthet Dermatol**. 2019;12(6):E65–E72, [s. l], v. 6, n. 12, p. 65-72, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31360292/>. Acesso em 10 mar 2022.

13. STEFURA, Tomasz; KACPRZYK, Artur; DRÓS, Jakub; t al. Tissue Fillers for the Nasolabial Fold Area: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **Aesthetic Plastic Surgery**, [s. l.], v. 45, n. 5, p. 2300–2316, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00266-021-02439-5>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34255156/>. Acesso em 11 mar 2022.
14. STOJANOVIC Larisa; MAJDIC, Neza. Effectiveness and safety of hyaluronic acid fillers used to enhance overall lip fullness: A systematic review of clinical studies. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 436–443, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1111/jocd.12861> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34255156/>. Acesso em 11 de mar 2022.
15. WANG, Chenyu; SUN, Tianyu; LI Hairui; LI Zhijin; WANG, Xiaojun. Hypersensitivity Caused by Cosmetic Injection: systematic review and case report. **Aesthetic Plastic Surgery**, [S.L.], v. 45, n. 1, p. 263-272, 23 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00266-020-01684-4>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32206863/>. Acesso em 10 mar 2022.

Recebido em: 21/08/2022

Aprovado em: 23/09/2022

Publicado em: 30/09/2022