

## Artigo de revisão

### Autores:

Meire Brasil Parada<sup>1</sup>  
Camila Cazerta<sup>1</sup>  
Joao Paulo Junqueira Magalhães  
Afonso<sup>1</sup>  
Danielle Ioshimoto Shitara do  
Nascimento<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clínica Privada - São Paulo (SP),  
Brasil.

### Correspondência:

Meire Brasil Parada  
Av. Ibirapuera, 2120  
04028-001 - São Paulo-SP  
**Email:** mbparada@uol.com.br

Recebido: 04/08/2016  
Aprovado: 03/12/2016

Trabalho realizado em Clínica  
Privada.

**Suporte Financeiro:** Nenhum  
**Conflito de Interesses:** Nenhum

# Manejo de complicações de preenchedores dérmicos

Overview and management of fillers complications

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201684897>

## RESUMO

O preenchimento cutâneo figura entre os procedimentos cosméticos mais realizados. Apesar de os tratamentos estéticos possuírem perfil de segurança favorável, ocorreu um aumento nos processos jurídicos deles resultantes nos Estados Unidos. No Brasil, o número de procedimentos não cirúrgicos apresentou crescimento nos últimos anos devido não apenas ao maior número de opções de materiais para preenchimento disponíveis no mercado, mas também devido à maior quantidade de profissionais com permissão para executar esses procedimentos. O objetivo do presente estudo foi revisar a literatura, assim como delinear um guia prático para prevenção, diagnóstico e manejo das complicações secundárias ao uso de preenchedores semipermanentes e temporários.

**Palavras-chave:** granuloma; isquemia; estética; ácido hialurônico; derme; gordura subcutânea; biofilmes; infecção

## ABSTRACT

Filler injections are among the most popular cosmetic procedures performed worldwide. Although fillers have a safety profile, there has been a rise in litigation as a result of treatments in the USA. In the Brazilian scenario, the number of non-surgical procedures has increased in the past years, mainly due to the increase of filler options available in the Brazilian market, as well as in the type of professionals allowed to perform injectable procedures. Therefore we sought to review the related literature regarding semi-permanent and temporary fillers adverse effects and outline a practical guide for complications avoidance, diagnosis and management.

**Keywords:** Granuloma; Ischemia; Esthetics; Hyaluronic Acid; Dermis; Subcutaneous fat; Biofilms; Infection

## INTRODUÇÃO

De acordo com a American Society for Aesthetic Plastic Surgery (Sociedade Americana de Cirurgia Plástica Estética), mais de 13,5 bilhões de dólares foram gastos em 2015 em procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos, sendo que os últimos representaram 42% do total desse valor.<sup>1</sup> Embora os procedimentos cosméticos não cirúrgicos tenham aumentado em 44% nos últimos cinco anos, os procedimentos injetáveis aumentaram 21%.

Segundo pesquisa realizada pela International Society of Aesthetic Plastic Surgery, foram realizados 20 milhões de procedimentos cosméticos em 2014, sendo que o Brasil foi ranqueado em terceiro lugar em procedimentos não cirúrgicos. Os não cirúrgicos foram responsáveis por 51% 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 71% dos procedimentos não cirúrgicos.<sup>2</sup>

Nos Estados Unidos, com o aumento do uso de preenchimentos de tecidos moles, tem ocorrido um aumento concomitante de litígios que alegam danos resultantes de tratamentos. O tipo de lesão que mais gerou litígios foi a formação de granulomas ou reação autoimune.<sup>3</sup>

O número de opções de preenchedores cosméticos disponíveis no mercado brasileiro aumentou nos últimos anos. Embora preenchimentos faciais tenham perfil de segurança muito favorável, entre 2003 e 2008, nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration recebeu 930 notificações de efeitos adversos pós-comercialização, 823 classificados como graves.<sup>4</sup> Os autores do presente estudo procuraram revisar a literatura relacionada com os efeitos adversos de preenchimentos semipermanentes e temporários, bem como delinear um guia prático visando evitar, diagnosticar e manejar as complicações.

### Considerações pré-tratamento: avaliação clínica e consentimento informado

A avaliação do paciente previamente à injeção é fundamental não apenas para julgar suas expectativas, realizar a escolha do produto ideal e determinar o plano e a escolha dos pontos de injeção, mas também para avaliar o risco envolvido no procedimento.

Os pacientes devem ser completamente investigados em relação ao histórico de distúrbios hemorrágicos, herpes, doenças autoimunes, gravidez, alergias, tendência à formação de queloides e uso de medicamentos, tais como anticoagulantes (incluindo coumadin e anti-inflamatórios não esteroides) ou vitaminas/suplementos fitoterápicos associados a sangramento prolongado. Exemplos incluem: vitamina E, condroitina, matricária (*Tanacetum parthenium*), gengibre, alho, ginseng e ginkgo biloba, kava-kava, raiz de aipo, e óleos de peixes).<sup>5,6</sup> Medicamentos à base de ervas devem ser descontinuados entre sete e dez dias antes do procedimento visando reduzir o risco de hematomas. Em relação aos pacientes em uso de medicação anticoagulante, se o fármaco foi prescrito por período limitado de tempo, é prudente adiar o tratamento com preenchedores até que o primeiro possa ser interrompido. No entanto, se a medicação é prescrita por tempo indeterminado, a relação risco/benefício da interrupção

desses medicamentos deve ser cuidadosamente avaliada.<sup>5,7</sup>

No contexto dos procedimentos estéticos devem ser avaliados: tipo de procedimentos estéticos prévios, tipo de preenchedores e reação alérgica prévia a preenchedores ou anestésicos.

Em geral, preenchedores devem ser evitados em caso de infecção ativa em área próxima (intraoral, envolvendo mucosas, dental ou mesmo sinusite), processo inflamatório adjacente, imunossupressão, alergia aos componentes do preenchedor ou lidocaína, gravidez e amamentação.<sup>8,9</sup>

No caso de foco de infecção adjacente ativo, o procedimento deve ser adiado, e a infecção tratada antes de qualquer injeção. Se o paciente está sob tratamento odontológico, Parahitayawa et al. também recomendam adiar o procedimento, pois tal tratamento pode causar bacteremia transitória, a qual, já comprovadamente, possui impacto sistêmico e pode causar doenças, bem como, teoricamente, provocar a colonização do preenchimento e a formação de biofilme de bactérias.<sup>10</sup> O paciente deve ser alertado quanto aos riscos caso o médico opte por realizar o procedimento durante uma infecção ativa. O uso de antibiótico profilático é discutível.

A utilização de preenchedores semipermanentes ou temporários em área em que já há presença de preenchedores permanentes deve ser evitada devido ao risco de exacerbação ou estimulação da formação de nódulos.<sup>11</sup> No entanto, a injeção em áreas diversas daquelas em que há preenchimento permanente pode ser realizada à luz de uma avaliação cuidadosa do local de preenchimento permanente com técnicas de imagem (ultrassom de alta frequência, tomografia de coerência óptica, ressonância magnética – MRI e cintilografia)<sup>12-15</sup> executada antes do tratamento para definir a área que deve ser evitada. Comprovadamente, o HFUS é ferramenta de primeira linha (rápida e econômica) na avaliação do local e da classe do preenchimento (temporário *versus* permanente). Em casos complicados, a MRI parece ser muito útil na definição e avaliação precisas da migração do preenchedor e identificação de abscessos subcutâneos ou granulomas.<sup>15</sup>

Documentação fotográfica deve ser realizada para registrar a aparência dos pacientes antes do procedimento, assim como para permitir melhor análise das áreas críticas específicas do paciente e eventuais assimetrias. Os objetivos do paciente, os tipos de preenchedores mais adequados para as suas necessidades e os custos do procedimento devem ser discutidos com o paciente antes do tratamento, objetivando a definição de expectativas realistas.<sup>7</sup> O paciente deve ler e assinar um termo de consentimento informado, e os dados contidos na tabela 1 devem ser bem documentados.<sup>16</sup>

### Recomendações gerais intraprocedimento

A fim de evitar infecções e formação de biofilmes, qualquer maquiagem e outros contaminantes potenciais devem ser removidos, e a pele deve ser limpa com antimicrobianos, tais como clorexidina aquosa ou alcoólica a 2-4%.<sup>11,17</sup> A clorexidina deve ser evitada na área periocular devido ao risco de ceratite.<sup>7</sup> Além disso, é importante que o paciente enxague a boca com

**QUADRO 1: Dados importantes a serem incluídos nos registros dos pacientes****Dados do paciente**

História médica (sangramentos, herpes, doenças auto-imunes, gravidez, alergias, tendência para queloides, tratamentos dentários e medicações)  
Fotografias pré-tratamento  
Exame físico: (assimetrias, infecções em zonas adjacentes (intraoral, mucosa, dentária ou até sinusite), processo inflamatório adjacente  
Proedimentos estéticos anteriores (tipo de preenchedor usado, locais injetados, reações alérgicas prévias a preenchedores ou anestésicos)

**Termo de consentimento informado****Detalhes intra-procedimento**

Tipo de antimicrobiano utilizado  
Luvas estéreis ou não  
Pontos de injeção  
Volume de preenchedor usado por ponto  
Tipo de preenchedor (data de vencimento, lote)  
Agulha ou canula (data de vencimento, calibre, lote)  
Recomendações pós-procedimento

*Detalhes sobre o paciente e o intraprocedimento com recomendação para inclusão no prontuário*

um enxaguante bucal antes de um procedimento injetável para reduzir a microbiota oral. O enxaguante bucal com clorexidina oral a 0,12%–0,2% foi o mais eficaz na redução do biofilme dental *in vivo*.<sup>18,19</sup>

Embora não tenha sido comprovado que o uso de luvas não estéreis e clorexidina alcoólica são insuficientes na prevenção de infecções em preenchimentos, o emprego da técnica estéril durante todo o procedimento (ou seja, usar luvas estéreis, campos estéreis, gases), na opinião de alguns autores pode reduzir o risco dessas complicações.<sup>7,11</sup> Da mesma forma, garantir boa iluminação ajuda a identificar e evitar vasos superficiais, reduzindo hematomas.

O plano correto para a aplicação do produto é crítico para minimizar os eventos adversos, como a injeção superficial. Alguns sinais visuais ajudam o dermatologista a reconhecer o plano de injeção. Por exemplo, nos planos superficiais, a cor cinzenta da agulha pode ser observada, enquanto a pele empalidece. Na derme profunda a cor cinzenta da agulha não é vista, mas o formato da agulha é reconhecível. O plano supraperiosteal é alcançado inserindo-se a agulha perpendicularmente à pele até que o periósteo possa ser palpado com sua ponta.<sup>7</sup> A agulha deve ser puxada levemente para trás para melhor injeção do produto.

**Recomendações gerais pós-procedimento**

Os pacientes não devem utilizar maquiagem não estéril nas primeiras quatro horas após o procedimento.<sup>7</sup> Se a massagem for necessária, como, por exemplo, com ácido poli-L-láctico (PLLA), clorexidina aquosa ou degermante podem ser úteis.

**Eventos adversos e seu manejo****I) Reações precoces (poucos a vários dias)****A) Reações locais**

São relacionadas apenas com a injeção e incluem inflamação local, hiperemia, sensibilidade e hematomas. Essas reações são influenciadas principalmente pelo calibre da agulha, pelas propriedades físico-químicas do próprio material e pela velocidade de injeção.<sup>4</sup> Técnicas de injeção que aumentam a dissecação do plano subepidérmico (por exemplo técnica em leque, injeção rápida, alta velocidade de fluxo, maiores volumes) têm sido associadas com maior número de eventos adversos locais devido à distensão dos tecidos e ao trauma.<sup>6,20</sup> A utilização de cânulas de ponta romba pode diminuir o sangramento, hematomas e dor ao reduzir o trauma intratecidual e o número de perfurações.<sup>21</sup>

**B) Eritema**

Eritema transitório pode ocorrer, especialmente se a massagem for realizada após o procedimento. Anti-histamínicos e esteroides tópicos podem ajudar a minimizar a vermelhidão transitória. No caso de eritema persistente, após a exclusão da reação de hipersensibilidade e infecção,<sup>22</sup> a utilização de tratamentos com luz, tais como LED e LIP, tem sido descrita.<sup>6,23</sup>

**C) Edema**

O edema é uma das complicações mais comuns em preenchimentos. Geralmente é localizado e autolimitado. As áreas mais propensas são os lábios e a região periorbital. A escolha correta do produto para a área de tratamento, bem como o plano correto de tratamento, ajuda a preveni-lo. A aplicação de gelo, a elevação da cabeça, anti-histamínicos e prednisona orais, por curto espaço de tempo foram descritos.<sup>6</sup> Também foi relatada uma forma rara de inchaço recorrente e intermitente que ocorre após ingestão de álcool, exposição à luz solar ou exercício vigoroso.<sup>9</sup>

**D) Injeção superficial do material de preenchimento**

A injeção superficial do material de preenchimento pode levar ao branqueamento ou, no caso de ácido hialurônico (AH), à coloração azulada no local da injeção (efeito Tyndall).<sup>24</sup> O efeito Tyndall pode resultar de qualquer vestígio de hemossiderina após lesão vascular e/ou distorção visual de refração de luz através da pele causada pelo material de preenchimento.<sup>25</sup> O preenchimento deve ser injetado apenas após a agulha ter atingido a profundidade apropriada, devendo-se parar a injeção antes da retirada da agulha. Da mesma forma, a injeção no plano correto é vital. Por exemplo, materiais de preenchimento semipermanentes, tais como o ácido poli-L-láctico (PLLA) ou hidroxiapatita de cálcio (CaOH), não podem ser colocados/injetados muito superficialmente, mas sim no subcutâneo ou em planos supraperiosteais.<sup>6</sup>

Massagem local, incisão e drenagem e, no caso de AH, hialuronidase (Hial) são opções de tratamento. O uso de laser 1.064nm Q-switched também foi relatado.<sup>26</sup>

A hidroxiapatita de cálcio deve ser idealmente colocada na camada subcutânea e pode apresentar migração se o produto for colocado superficialmente ou em áreas altamente móveis, como

os lábios. As opções de tratamento são: injeção intralésional de esteroides, injeção de soro fisiológico seguida por massagem, incisão e expressão ou remoção cirúrgica.<sup>7</sup> A injeção superficial de preenchimento também pode levar à formação de protuberâncias e nódulos. (Consulte a seção de nódulos e protuberâncias.)

### E) Ativação do herpes

O risco de ativação do herpes simples após a injeção dérmica de preenchedores, devido ao dano direto causado pela agulha aos axônios, com a subsequente manipulação do tecido e resposta inflamatória, é estimado como sendo inferior a 1,45%.<sup>27</sup> Como não há diretrizes definidas, a profilaxia antiviral sistêmica pode ser realizada em pacientes com história pessoal de herpes facial recorrente (> 3 episódios/ano). Podem ser empregados 400mg de aciclovir três vezes ao dia durante dez dias ou 500mg de valaciclovir duas vezes ao dia durante sete dias, começando dois dias antes do procedimento.<sup>28</sup>

### F) Infecção

As infecções de início precoce apresentam endurecimento, eritema, sensibilidade e prurido, e podem ser indistinguíveis da resposta transitória pós-procedimento. Posteriormente podem ocorrer nódulos flutuantes e sintomas sistêmicos (febre, calafrios). As infecções cutâneas são normalmente relacionadas com a flora residente (*Staphylococcus* ou *Streptococcus spp.*), introduzida pela injeção. Deve ser realizada cultura microbiológica, com introdução de tratamento antibiótico adequado à cultura. Os abscessos devem ser drenados. Em infecções mais duradouras ou com má resposta aos antibióticos, deve ser considerada a presença de infecções atípicas (por exemplo por *Mycobacterium spp.*) e biofilmes. Nesses casos pode ser necessário antibiótico alternativo.

### G) Hipersensibilidade aguda

As injeções de preenchedores podem desencadear resposta imune. As reações de hipersensibilidade podem variar de leve vermelhidão até a anafilaxia. A incidência de reação de hipersensibilidade relacionada ao AH é de cerca de 0,6%. Cerca de 50%<sup>4</sup> desses casos são transitórios e estarão resolvidos em até três semanas. Em um estudo prospectivo randomizado, 433 pacientes injetados com AH Nasha foram avaliados por meio de testes cutâneos, sorologia de anticorpos IgE e IgG e estudos histopatológicos. Não foram detectadas reações de hipersensibilidade (Tipo 1) ou tardia (Tipo IV).<sup>29</sup> Foi descrito o uso de anti-histamínicos, anti-inflamatórios não esteroides (Aines), esteroides intralésionais ou sistêmicos, minociclina e hidroxycloquina. A hialuronidase pode ajudar a remover o núcleo da inflamação.<sup>30</sup>

### H) Protuberâncias

Protuberâncias são causadas por excesso de AH, injeção superficial de produto, áreas de pele fina (por exemplo, pálpebras) ou migração devido a movimento muscular (por exemplo, nos lábios).<sup>22</sup> As opções de tratamento compreendem a aspiração, incisão e drenagem ou, no caso de AH, a remoção por injeção de hialuronidase.<sup>24</sup> É importante notar que essa capacidade de reversão do AH é única.<sup>6</sup> Hialuronidase anteriormente diluída

e lidocaína podem ser utilizadas para dissolver a protuberância.<sup>31</sup>

Em um estudo retrospectivo realizado no Brasil em que 50 pacientes foram submetidos a injeções de hialuronidase para tratar complicações ou resultados inestéticos após injeções de AH, a dose de hialuronidase utilizada variou de 40 a 160 unidades por área anatômica.<sup>32</sup>

### I) Complicações vasculares

A complicação mais temida entre aquelas relacionadas ao uso de preenchimento cutâneo é a necrose causada por oclusão ou trauma vascular. Necrose iminente foi descrita com relação a diferentes materiais de preenchimento, apresentando frequência estimada de 0,001% do total dos procedimentos realizados.<sup>33</sup>

Acima de tudo, é fundamental profundo conhecimento da rede vascular facial, especialmente ao tratar áreas com vasos sanguíneos terminais, como a glabella e o nariz. Entre os fatores de risco para injeção intra-arterial estão: 1) áreas injetadas: as de alto risco incluem regiões próximas à artéria facial, à artéria angular ao longo do sulco nasolabial, nariz e glabella. A glabella tem suprimento sanguíneo tênue, advindo de ramos de artérias internas e externas, e apresenta estreita conexão com o sistema vascular ocular. A artéria facial torna-se superficial na região próxima à fossa piriforme no ápice do sulco nasolabial. Portanto, nessa área, a injeção de preenchimento deve ser ou profunda (na área supraperiosteal, com agulha) ou mais superficial (com cânula romba); 2) grande volume injetado; 3) pequenas agulhas cortantes são mais propensas a penetrar o lúmen vascular em comparação com agulhas de maior diâmetro e cânulas. Assim, cânulas rombas podem reduzir – mas não eliminar – o risco de lesão vascular; 4) as cicatrizes anteriores estabilizam e fixam as artérias no lugar, tornando-as mais fáceis de ser penetradas com agulhas; 5) composição do material de preenchimento: materiais permanentes não têm como ser dissolvidos e podem obstruir o lúmen.<sup>34</sup> O preenchedor implicado primariamente em casos de cegueira é a gordura. No entanto, outras substâncias, tais como o colágeno, a CaOH e o AH foram também relatados.<sup>30</sup>

A apresentação clínica típica subsequente à isquemia causada por preenchedores de AH é o branqueamento transitório (duração de segundos) seguido por livedo ou hiperemia reativa (minutos), descoloração preta-azulada (dez minutos a horas), formação de bolhas (horas a dias), necrose e ulceração cutâneas (dias a semanas).

As medidas preventivas incluem o uso de pequenos volumes, cânulas rombas > 27G e injeção lenta. A aspiração prévia à injeção não garante a segurança vascular; ainda assim, porém, deve ser realizada.

Os sintomas clínicos que devem levar o médico a interromper imediatamente a injeção são: dor, branqueamento da pele ou alterações de cor (livedo, coloração azul ou cinza) na distribuição do vaso sanguíneo regional. Outra sugestão é observar o retorno do sangue após a compressão digital da área. O retorno à cor normal leva de um a dois segundos. Se o retorno do sangue capilar for mais lento, pode ser um indicio de insuficiência arterial.<sup>35</sup> O gelo e a epinefrina podem mascarar os sinais e os sintomas de insuficiência arterial.

A hialuronidase é considerada a espinha dorsal do tratamento de oclusões vasculares.<sup>5,34</sup> É uma enzima proteica solúvel que hidrolisa os reticuladores do AH. Ainda que a necessidade real de injeção intravascular tenha sido relatada (34), a injeção difusa de hialuronidase (Hial) nos tecidos afetados pela isquemia parece ser suficiente na maior parte dos casos. Esse efeito é devido ao fato de que a Hial pode facilmente atravessar planos faciais e estruturas de tecidos por afetar o AH da matriz dérmica.<sup>35,36</sup>

### A recente recomendação de consenso para o tratamento da necrose iminente inclui:<sup>33</sup>

1) O uso de quantidade significativa de Hial na área de necrose. É importante inundar a área o mais rapidamente possível. Recomenda-se o mínimo de 200UI. Nenhum exame é necessário para a necrose iminente. A injeção precoce de Hial reduziu o tamanho da necrose em experiências com animais, quando comparado com a injeção tardia (24 horas).<sup>33</sup> Além disso, a natureza e a qualidade do preenchedor cutâneo são considerações importantes para a eficácia da Hial. A Hial hidrolisa o Restylane<sup>®</sup> mais rapidamente e com menor volume quando comparado a outros AHs (Juvederm<sup>®</sup>, Volbella<sup>®</sup>, Prevelle<sup>®</sup> e Belotero<sup>®</sup>).<sup>11,33,36-38</sup> Se nenhuma melhora for observada em 60 minutos, a injeção deve ser repetida.

2) Massagem vigorosa e compressa morna (com a duração de cinco a dez minutos, a intervalos de 30 a 60 minutos).

3) Massagear pasta de nitroglicerina tópica (NGT) a 2% na área imediatamente – e até duas ou três vezes ao dia – se houver suspeita de necrose.<sup>39</sup> O paciente deve estar deitado durante a aplicação para evitar desmaio por queda de pressão arterial, devido à vasodilatação sistêmica. Além disso, a pasta de nitroglicerina é contraindicada em pacientes em uso de medicamentos PGE2, como o Viagra (Pfizer, NY). Protocolo alternativo:<sup>39</sup> pasta de nitroglicerina com oclusão durante 12 horas ao dia.

É importante ressaltar que o uso tópico de NTG é controverso, pois, de acordo com dados preliminares de modelos animais, não foi eficaz e, teoricamente, poderia piorar a isquemia com dilatação das arteríolas, propagando ainda mais o produto para os capilares menores e causando mais isquemia dérmica.<sup>40</sup>

### A nitroglicerina não é comercialmente disponível no Brasil.

4) Introdução de regime de aspirina por via oral: dois comprimidos de 325mg/dia, geralmente durante uma semana, para evitar formação de mais coágulos.<sup>33</sup> Desde que no Brasil as dosagens de aspirina disponíveis são 100mg e 500mg, os pacientes podem tomar 500-600mg diariamente, durante uma semana.

5) Acompanhamento diário do paciente: a Hial e a NTG podem ser continuadas conforme a necessidade, durante os primeiros dias. Se for observada melhora, as massagens NTG podem ser interrompidas. Se não houver melhora ou progressão, a Hial, a NTG e a aspirina devem ser repetidas diariamente.

6) Heparina de baixo peso molecular, prostaglandina E1, anticoagulação sistêmica, oxigenoterapia hiperbárica e sildenafil diários foram recomendados como outras opções de tratamento.<sup>41</sup>

7) O acompanhamento do paciente deve assegurar: cuidados adequados das feridas com curativos diários e cobertura com pomada para impedir a formação de crostas; hidratação da pele; desbridamento da pele necrótica e prevenção de infecções secundárias.

Mesmo que a utilização da hialuronidase para a reversão de complicações vasculares seja *off-label*, o pronto diagnóstico e o tratamento imediato com a Hial são essenciais.<sup>33</sup>

## II) Reações de início tardio (semanas a anos)

### A) Nódulos

Em revisão retrospectiva (cinco anos) de 2.089 tratamentos com preenchedores injetáveis de tecidos moles (PLLA, AH e CaOH), foram relatadas 14 complicações, sendo a formação de nódulos ou granulomas a mais comum. A CaOH foi o agente de preenchimento mais associado a complicações dessa série (2,6% dos casos tratados).<sup>42</sup> A ocorrência de reações tardias relacionadas a preenchedores à base de AH é estimada em aproximadamente 0,02% dos tratamentos.<sup>43</sup> Em recente estudo retrospectivo, os autores relataram taxa excepcionalmente elevada de recorrência tardia e nódulos inflamatórios resistentes (4,25% vs esperados 0,02%) após a injeção de AH com tecnologia Vycross.<sup>38</sup>

Nódulos podem ocorrer devido à má distribuição do material de preenchimento, à reação do produto (incluindo inflamação, hipersensibilidade ou reação granulomatosa) ou infecção.<sup>25</sup> A maioria deles é palpável e não visível, podendo ser observada logo após o procedimento ou vários meses depois (início tardio).

Os nódulos podem ser assintomáticos ou inflamatórios e apresentar eritema, sensibilidade e inchaço. Esses são denominados por alguns autores *angry red bumps*.<sup>9,30</sup> O papel dos biofilmes na formação tardia de nódulos tem sido discutido recentemente. A biópsia deve ser considerada na diferenciação de processos infecciosos e inflamatórios. Os autores do presente estudo propõem um algoritmo para o manejo de nódulos (Figura 1).

A1) Nódulos causados pela má distribuição do preenchedor (não inflamatórios)

A injeção superficial de CaOH pode levar a nódulos brancos, especialmente nos lábios. Esses nódulos podem resolver-se espontaneamente ou tornar-se permanentes.<sup>4</sup> É recomendada a incisão com lâmina número 11 ou agulha e expressão ou excisão cirúrgica.<sup>24</sup> A injeção de soro fisiológico pode ser realizada na tentativa de diluir o material.<sup>11</sup>

PLLA: nódulos não inflamatórios palpáveis medindo  $\leq$  5mm podem ocorrer devido à reconstituição incorreta, distribuição irregular do produto na suspensão, injeção superficial, injeção em áreas contraindicadas (como a perioral e pálpebras) ou falta de massagem pós-tratamento.<sup>4</sup> As recomendações de 8ml de água estéril para diluição da injeção, em até 24 horas antes da realização do procedimento e injeção no plano profundo (gordura subcutânea ou supraperiosteal) reduzem a formação de nódulos a  $<$  1%.<sup>7,42,44</sup> Essas lesões podem resolver-se espontaneamente ou então precisam ser infiltradas com soro fisiológico.

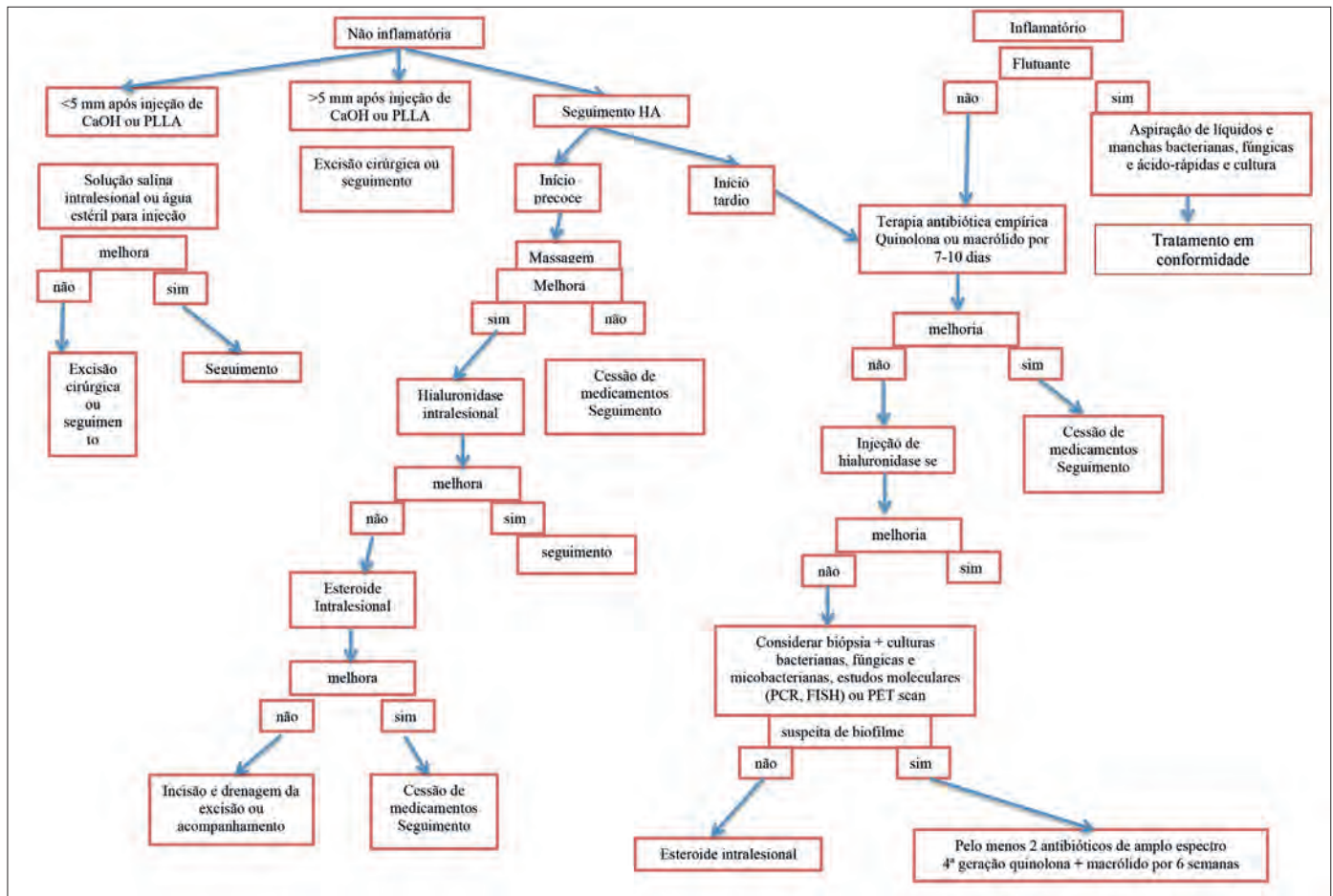


FIGURA 1: Complicações com preenchedores - algoritmo para o manejo de nódulos  
 Manejo de nódulos de acordo com inflamação clínica, tamanho e tipo de preenchedor utilizado

**A2) Nódulos inflamatórios**

A histopatologia dos nódulos inflamatórios pode revelar reação de corpo estranho, infecção, abscesso estéril ou granuloma.<sup>30</sup> Dado que as bactérias de crescimento lento supostamente desempenham algum papel na formação de nódulos, alguns autores sugerem que os nódulos inflamatórios devem ser tratados empiricamente como infecção. Os antibióticos empíricos, tais como claritromicina 500mg 12/12h e/ou tetraciclina, devem ser administrados durante período de sete a dez dias. Se não houver melhora, biópsia por *punchs*, cultura microbiológica e antibióticos de uso prolongado devem ser considerados.<sup>30</sup> A hialuronidase foi utilizada com sucesso.

**A3) Granuloma**

termo *nódulo* é utilizado genericamente na ausência de algum diagnóstico histopatológico definido. O termo *granuloma* apenas deve ser utilizado, quando os critérios histológicos de granuloma forem atendidos.<sup>11</sup> O granuloma ocorre em 0,01-1% da população tratada e é forma distinta de inflamação crônica<sup>25,45</sup> que consiste em inflamação nodular ou mais prolongada, com macrófagos modificados (células epitelioides) e células

multinucleadas. Em geral aparece meses ou anos após a injeção e permanece no local da injeção. Muitos fatores desencadeantes foram propostos, tais como infecção sistêmica, exposição à luz solar intensa e drogas sistêmicas, mas a patogênese do granuloma inflamatório permanece desconhecida.<sup>45-47</sup> A reação inflamatória pode ser causada por hipersensibilidade à resposta imunológica ao material ou aos contaminantes proteicos das preparações.<sup>5</sup>

Considerando-se que a inflamação granulomatosa subclínica é normal e, no caso de alguns materiais injetados, a resposta desejada do tecido, o significado clínico da inflamação granulomatosa deve ter base na extensão, gravidade e progressão de longo prazo da resposta.<sup>25</sup> Clinicamente, os granulomas podem ser acompanhados por desconforto, edema persistente ou transitório, eritema e períodos de crises e regressões. Além disso, quando todos os locais de implantação desenvolverem um cenário semelhante, a diferenciação em relação a um nódulo causado por má distribuição do preenchedor é mais fácil.<sup>45</sup>

Na ausência de flutuação e sintomas sistêmicos, é necessário exame histológico e/ou microbiológico para excluir a infecção. A histopatologia é útil não apenas para o diagnóstico de

granuloma, mas também para o reconhecimento da natureza do implante.<sup>48</sup> Preenchedores permanentes apresentam maior risco de reação granulomatosa.<sup>49</sup> Menos frequentemente, reações granulomatosas foram descritas após CaOH,<sup>50,51</sup> PLLA e injeções de AH.<sup>45</sup>

O tratamento recomendado para granulomas é o esteroide intralesional.<sup>6</sup> A dosagem usual seria 5-10mg/cc, repetida de acordo com a necessidade, entre quatro e seis semanas depois.<sup>9</sup> No caso do AH, a injeção de hialuronidase pode ser opção terapêutica. Massagem, esteroides orais (0,5-1mg/kg/dia até 60mg/dia), minociclina oral (propriedades anti-inflamatórias, imunomodulantes e antigranulomatosas), *pulsed dye laser*, bleomicina e 5-fluoracil intralesionais foram relatados como ferramentas terapêuticas adicionais. Antimaláricos (hidroxicloroquina 4-6.6 mg/kg/dia) têm propriedades anti-inflamatórias e imunorreguladoras, inibindo a atividade da fosfolipase e bloqueando várias citocinas pró-inflamatórias.<sup>52</sup> O exame da retina deve ser realizado periodicamente. Relatos informais sugerem a utilização de colchicina, anti-histamínicos e ciclosporina A em casos refratários. A excisão cirúrgica deve ser evitada durante o processo inflamatório ativo ou em pacientes com lesões múltiplas e/ou extensas, devido ao risco de migração do preenchedor, formação de fístulas, cicatrizes e tecido de granulação persistente.<sup>52</sup> O prognóstico é geralmente bom para granulomas causados por preenchimentos temporários.<sup>49</sup>

## B) Infecção

A infecção tardia manifesta-se tipicamente como sensação de formigamento seguida de inchaço entre oito e 12 dias após a injeção. Patógenos de pele geralmente comuns, tais como *S. Aureus*, estão relacionados. Os sintomas costumam ser descritos como abscessos, nódulos do tipo abscesso, nódulos de corpo estranho ou reações de início tardio. Flutuação e sintomas sistêmicos ajudam a diagnosticar a infecção.<sup>25</sup> No entanto, na presença de um nódulo firme e macio que se desenvolva a partir da segunda semana após o procedimento, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial infecção atípica e micobactérias.<sup>53</sup> O material biológico obtido a partir de biópsia ou aspiração de fluido deve ser enviado para colorações e culturas para bactérias, fungos e bacilos álcool-ácido-resistentes.<sup>25</sup>

## B1) Biofilmes

Fator que constitui denominador comum para todos os implantes, a formação de um biofilme demanda que alguma bactéria ou algum microrganismo infeccioso contamine a injeção. O biofilme é uma matriz segregada por bactérias e que possui consistência semelhante à de uma cola, resistente a antibióticos e à ação do sistema imune, formando um meio no qual outras bactérias se desenvolvem.<sup>11</sup> O biofilme-colônia torna-se resistente aos antibióticos diminuindo seu metabolismo, sendo também protegido da fagocitose por uma membrana com sistema extrapolimérico.<sup>54</sup> Cronicidade e recorrência da infecção são características típicas dos biofilmes.<sup>42</sup>

Corpos estranhos implantados podem infectar-se com contaminantes da pele durante um procedimento ou ainda

ser colonizados por propagação direta ou hematológica de um agente infeccioso.<sup>55</sup> O biofilme pode existir em estado latente e ser ativado por trauma local, manipulação e injeções. Uma vez ativado, pode se tornar uma infecção purulenta aguda ou de curso subagudo, com resposta granulomatosa. A infecção ativa pode ser controlada com antibioticoterapia, mas o biofilme subjacente pode gerar recorrência.<sup>54</sup>

Além de ser difíceis de tratar, biofilmes podem ter relação com reações de início tardio da pele a materiais de preenchimento, tais como a inflamação granulomatosa, abscessos, infecção recorrente ou nódulos.<sup>7,9,11</sup> Uma revisão de relatos de reações de hipersensibilidade sugeriu que a maioria das reações foi provocada pelo processo infeccioso.<sup>56</sup>

Os biofilmes são de difícil diagnóstico devido ao fato de que a maioria das culturas microbiológicas de um tecido infectado com biofilme resulta negativa. Algumas bactérias são difíceis de cultivar utilizando-se a metodologia tradicional, resultando que a velocidade de seu crescimento é muitas vezes ultrapassada pela velocidade de desenvolvimento das bactérias. Estudos moleculares, tais como PCR e hibridização fluorescente *in situ* (ISHF), são métodos mais precisos.<sup>55,57</sup> A localização do material de biópsia ou da injeção de Hial em caso de AH, pode ser realizada por ultra-sonografia, tomografia computadorizada (material radiopaco), ressonância magnética (implante não radiopaco).<sup>55</sup> Os exames de tomografia por emissão de pósitrons podem ajudar a identificar focos de infecção. Deve-se obter tecido de biópsia suficiente para culturas bacterianas, fúngicas e micobacterianas.

Alguns autores sugerem que se evitem injeções adicionais na região do implante, bem como procedimentos odontológicos e trauma facial durante duas semanas após a injeção de preenchimento dérmico.<sup>42</sup> Ainda que a utilização profilática de antibióticos seja discutível, pode ser razoável aplicá-la no caso de injeções de grande volume de preenchedor.<sup>54</sup>

Uma vez que o risco de biofilme deve ser considerado em reações de início tardio, o uso de esteroides orais e anti-inflamatórios não hormonais deve ser evitado. Os biofilmes pode exigir quantidades 32 vezes maiores de antibiótico para matar bactérias planctônicas. O tratamento recomendado deve considerar associação de pelo menos dois antibióticos de largo espectro, tais como quinolona (ou seja, ciprofloxacinas) e macrolídeo de terceira geração (ou seja, claritromicina) durante até seis semanas.<sup>7,21</sup> Os macrolídeos têm eficácia superior no tratamento de biofilmes, uma vez que se acumulam na gordura subcutânea.<sup>21</sup> Da mesma forma, dado que as bactérias estão aderidas ao material estranho, a resolução completa é difícil sem que haja remoção completa.<sup>42</sup> Assim, deve-se considerar a utilização de Hial em caso de AH ou excisão.<sup>11</sup> Outra opção relatada é a utilização intralesional de 5-FU, o qual comprovadamente interage com um gene regulador das bactérias (*AriR*) que inibe a formação de biofilme.<sup>55</sup>

## C) Migração de material de preenchimento

A migração do preenchedor pode ocorrer precoce ou tardiamente, independente do tipo do material utilizado. Vários mecanismos têm sido relatados, tais como má técnica, volume demasiado de material injetado, realização da injeção sob pres-

são, massagem após a injeção, atividade muscular, gravidade, deslocamento induzido por pressões (no caso de injeção de preenchimento adicional), propagação linfática e intravascular (mais relacionadas a preenchimentos permanentes).<sup>22,46</sup> As técnicas de imagem e histopatologia ajudam o diagnóstico correto.

### Hialuronidase

É importante salientar que a hialuronidase (Hial) não é comercialmente disponível no Brasil. A dosagem é muito variável, dependendo da área tratada e do volume de AH injetado, variando de 25UI no canal lacrimal até 1,500UI no caso de oclusão vascular.<sup>11</sup> A Hial pode ser diluída em soro fisiológico ou anestésicos locais, porém o pH resultante pode alterar a eficiência da enzima. Ela pode ser injetada lenta e diretamente no local de injeção do AH.<sup>36</sup> É importante massagear para a obtenção do efeito terapêutico. O tratamento com Hial deve ser realizado tão rapidamente quanto possível. Um artigo de revisão argumenta que, injetada a Hial dentro de dois dias, pode-se esperar recuperação completa. Ao contrário, sendo tardia a injeção de Hial, o risco de cicatrizes no tecido aumenta.<sup>58</sup>

As reações adversas à hialuronidase são incomuns. Urticária e angioedema são relatadas em menos de 0,1% dos pacientes, tendo ocorrido após injeção retrobulbar ou intravenosa.<sup>5</sup> Por isso alguns autores sugerem que seja realizado teste de sensibilidade antes de aplicar a hialuronidase, injetando-se três unidades por via intradérmica, com observação do paciente durante pelo menos 20 minutos. Inchaço local indica reação positiva e pode refletir a sensibilidade à proteína animal, ao conservante ou ainda reação cruzada com veneno de abelha.<sup>5,24,36,41</sup>

A hialuronidase tem meia-vida de 2,1 minutos, causada por inativação nos rins e no fígado. As interações medicamentosas mais comuns ocorrem com furosemida, benzodiazepínicos e fenitoína, que são incompatíveis com hialuronidase. A hialuronidase não deve ser utilizada para melhorar a absorção e a dispersão de dopamina e/ou de drogas alfa-agonistas. Além disso, a hialuronidase pode acelerar o início, encurtar a duração do efeito e aumentar a incidência de reações sistêmicas de anestésicos locais. Doses elevadas de salicilatos, corticosteroides, ACTH, estrógenos ou anti-histamínicos podem requerer maiores quantidades de hialuronidase para causar o efeito dispersante equivalente.<sup>31</sup>

A natureza e a qualidade do preenchedor cutâneo são considerações importantes para a eficácia da Hial no caso de um efeito adverso. A Hial pode hidrolisar o Restylane® (Q-Med) mais rapidamente em comparação a outros AHs (Juvederm® (Allergan), Volbella® (Allergan) e Belotero®. O Juvederm® leva consideravelmente mais tempo para dispersar-se do que o Restylane®.<sup>11,33,36-38</sup>

A Hial não deve ser utilizada em caso de infecção, devido ao risco de difundir o material infectado.<sup>11</sup>

### CONCLUSÃO

Os preenchedores cutâneos estão entre os procedimentos injetáveis estéticos mais frequentes. Apesar de considerados muito seguros, eventos adversos podem ocorrer. Avaliação cuidadosa do paciente, planejamento terapêutico adequado e técnica apurada são fundamentais para alcançar os melhores resultados com o tratamento. É de extrema importância que o profissional executor do procedimento de preenchimento esteja preparado para prontamente avaliar e lidar com possíveis efeitos adversos. ●

### REFERÊNCIAS

1. Surgery.org [Internet]. New York: The American Society for Aesthetic Plastic Surgery; c2009-16 [acesso 2016 Nov 23]. Disponível em: <http://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2015.pdf>
2. Isaps.org [Internet]. Hanover: International Society of Aesthetic Plastic Surgery; c2006-16 [acesso 2016 Nov 23]. Disponível em: <http://www.isaps.org/Media/Default/global-statistics/2015-ISAPS-Results.pdf>
3. Ezra N, Peacock EA, Keele BJ, Kingsley M. Litigation arising from the use of soft-tissue fillers in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Oct;73(4):702-4
4. Luebberding S, Alexiades-Armenakas M. Safety of dermal fillers. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(9):1053-8.
5. Hirsch RJ, Stier M. Complications of soft tissue augmentation. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(9):841-5.
6. Winslow CP. The management of dermal filler complications. *Facial Plast Surg*. 2009;25(2):124-8.
7. Bailey SH, Cohen JL, Kenkel JM. Etiology, prevention, and treatment of dermal filler complications. *Aesthet Surg J*. 2011;31(1):110-21.
8. Sánchez-Carpintero I, Candelas D, Ruiz-Rodríguez R. [Dermal fillers: types, indications, and complications]. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(5):381-93.
9. Lafaille P, Benedetto A. Fillers: contraindications, side effects and precautions. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2010;3(1):16-9.
10. Parahitayawa NB, Jin LJ, Leung WK, Yam WC, Samaranyake LP. Microbiology of Odontogenic Bacteremia: beyond Endocarditis. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(1):46-64.



11. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part I. *Aesthet Surg J*. 2013;33(4):561-75.
12. Wortsman X. Identification and complications of cosmetic fillers: sonography first. *J Ultrasound Med*. 2015;34(7):1163-72.
13. Singh M, Wang S, Yee RW, Larin KV. Optical coherence tomography as a tool for real-time visual feedback and biomechanical assessment of dermal filler injections: preliminary results in a pig skin model. *Exp Dermatol*. 2016;25(6):475-6.
14. Di Girolamo M, Mattei M, Signore A, Grippaudo FR. MRI in the evaluation of facial dermal fillers in normal and complicated cases. *Eur Radiol*. 2015;25(5):1431-42.
15. Grippaudo FR, Di Girolamo M, Mattei M, Pucci E, Grippaudo C. Diagnosis and management of dermal filler complications in the perioral region. *J Cosmet Laser Ther*. 2014;16(5):246-52.
16. Jones JK. Patient safety considerations regarding dermal filler injections. *Plast Surg Nurs*. 2006;26(3):156-63.
17. Soothill JS, Bravery K, Ho A, Macqueen S, Collins J, Lock P. A fall in bloodstream infections followed a change to 2% chlorhexidine in 70% isopropanol for catheter connection antisepsis: a pediatric single center before/after study on a hemopoietic stem cell transplant ward. *Am J Infect Control*. 2009;37(8):626-30.
18. Mouchrek Junior JC, Nunes LH, Arruda CS, Rizzi Cde C, Mouchrek AQ, Tavares RR, et al. Effectiveness of oral antiseptics on tooth biofilm: a study in vivo. *J Contemp Dent Pract*. 2015;16(8):674-8.
19. Quintas V, Prada-López I, Donos N, Suárez-Quintanilla D, Tomás I. Antiplaque effect of essential oils and 0.2% chlorhexidine on an in situ model of oral biofilm growth: a randomised clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117177.
20. Glogau RG, Kane MA. Effect of injection techniques on the rate of local adverse events in patients implanted with nonanimal hyaluronic acid gel dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2008;34 Suppl 1:S105-9.
21. Gilbert E, Hui A, Meehan S, Waldorf HA. The basic science of dermal fillers: past and present Part II: adverse effects. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(9):1069-77.
22. Kim JH, Ahn DK, Jeong HS, Suh IS. Treatment algorithm of complications after filler injection: based on wound healing process. *J Korean Med Sci*. 2014;29 Suppl 3:S176-182.
23. Calderhead RG, Kim WS, Ohshiro T, Trelles MA, Vasily DB. Adjunctive 830 nm light-emitting diode therapy can improve the results following aesthetic procedures. *Laser Ther*. 2015;24(4):277-89.
24. Cohen JL. Understanding, avoiding, and managing dermal filler complications. *Dermatologic Surg*. 2008;34 Suppl 1:S92-9.
25. Lowe NJ, Maxwell CA, Patnaik R. Adverse reactions to dermal fillers: review. *Dermatol Surg*. 2005;31(11 Pt 2):1616-25.
26. Hirsch RJ, Narurkar V, Carruthers J. Management of injected hyaluronic acid induced Tyndall effects. *Lasers Surg Med*. 2006;38(3):202-4.
27. Kim B, Somia N. Herpes reactivation after injection of dermal fillers. *ANZ J Surg*. 2013;83(12):998.
28. Gazzola R, Pasini L, Cavallini M. Herpes virus outbreaks after dermal hyaluronic acid filler injections. *Aesthet Surg J*. 2012;32(6):770-2.
29. Hamilton RG, Strobos J, Adkinson NF Jr. Immunogenicity studies of cosmetically administered nonanimal-stabilized hyaluronic acid particles. *Dermatol Surg*. 2007 Dec;33 Suppl 2:S176-85.
30. Sorensen EP, Urman C. Cosmetic complications: rare and serious events following botulinum toxin and soft tissue filler administration. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(5):486-91.
31. Cavallini M, Gazzola R, Metalla M, Vaienti L. The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. *Aesthet Surg J*. 2013;33(8):1167-74.
32. Balassiano LKA, Bravo BSF. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. *Surg Cosmet Dermatol*. 2014;6(4):338-43.
33. Cohen JL, Biesman BS, Dayan SH, DeLorenzi C, Lambros VS, Nestor MS, et al. Treatment of hyaluronic acid filler-induced impending necrosis with hyaluronidase: consensus recommendations. *Aesthet Surg J*. 2015;35(7):844-9.
34. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. *Aesthet Surg J*. 2014;34(4):584-600.
35. DeLorenzi C. Transarterial degradation of hyaluronic acid filler by hyaluronidase. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):832-41.
36. Landau M. Hyaluronidase caveats in treating filler complications. *Dermatol Surg*. 2015;41 Suppl 1:S347-53.
37. Rao V, Chi S, Woodward J. Reversing facial fillers: interactions between hyaluronidase and commercially available hyaluronic-acid based fillers. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(9):1053-6.
38. Artzi O, Loizides C, Verner I, Landau M. Resistant and recurrent late reaction to hyaluronic acid-based gel. *Dermatol Surg*. 2016;42(1):31-7.
39. Glaich AS, Cohen JL, Goldberg LH. Injection necrosis of the glabella: protocol for prevention and treatment after use of dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2006;32(2):276-81.
40. Hwang CJ, Morgan PV, Pimentel A, Sayre JW, Goldberg RA, Duckwiler G. Rethinking the role of nitroglycerin ointment in ischemic vascular filler complications: an animal model with icg imaging. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2016;32(2):118-22.
41. Nettare K, Maas C. Facial filler and neurotoxin complications. *Facial Plastic Surg*. 2012;28(3):288-93.
42. Daines SM, Williams EF. Complications associated with injectable soft-tissue fillers: a 5-year retrospective review. *JAMA Facial Plastic Surg*. 2013;15(3):226-31.
43. Friedman PM, Mafong EA, Kauvar AN, Geronemus RG. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg*. 2002;28(6):491-4.
44. Ballin AC, Brandt FS, Cazzaniga A. Dermal fillers: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(4):271-83.
45. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M, Eisemann-Klein M, Zimmermann U, Duffy DM. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1. Possible causes. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(6):1842-63.
46. Jordan DR, Stoica B. Filler Migration: A Number of Mechanisms to Consider. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2015;31(4):257-62.
47. Bisschop C, Bruijn MS, Stenekes MW, Diercks GF, Hospers GA. Foreign body reaction triggered by cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 blockade 25 years after dermal filler injection. *Br J Dermatol*. 2016 Apr 18. doi: 10.1111/bjd.14674. Pubmed PMID: 27086747.
48. Molina-Ruiz AM, Requena L. Foreign Body Granulomas. *Dermatol Clin*. 2015;33(3):497-523.

49. Rongioletti F, Atzori L, Ferreli C, Pau M, Pinna AL, Mercuri SR, et al. Granulomatous reactions after injections of multiple aesthetic micro-implants in temporal combinations: a complication of filler addiction. *J Eur Acad Dermatol and Venereol*. 2015;29(6):1188-92.
50. Shahrabi-Farahani S, Lerman MA, Noonan V, Kabani S, Woo SB. Granulomatous foreign body reaction to dermal cosmetic fillers with intraoral migration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(1):105-10.
51. Sankar V, McGuff HS. Foreign body reaction to calcium hydroxylapatite after lip augmentation. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(8):1093-6.
52. Alijotas-Reig J, Fernandez-Figueras MT, Puig L. Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):97-108.
53. Rodriguez JM, Xie YL, Winthrop KL, Schafer S, Sehdev P, Solomon J, et al. *Mycobacterium chelonae* facial infections following injection of dermal filler. *Aesthet Surg J*. 2013;33(2):265-9.
54. Monheit GD, Rohrich RJ. The nature of long-term fillers and the risk of complications. *Dermatol Surg*. 2009;35 Suppl 2:1598-604.
55. Beer K, Avelar R. Relationship between delayed reactions to dermal fillers and biofilms: facts and considerations. *Dermatol Surg*. 2014;40(11):1175-9.
56. Dayan SH, Ellis DA, Moran ML. Facial fillers: discussion and debate. *Facial Plastic Surg Clin North Am*. 2012;20(3):245-64.
57. Dumitrascu DI, Georgescu AV. The management of biofilm formation after hyaluronic acid gel filler injections: a review. *Clujul Med*. 2013;86(3):192-5.
58. Sun ZS, Zhu GZ, Wang HB, Xu X, Cai B, Zeng L, et al. Clinical outcomes of impending nasal skin necrosis related to nose and nasolabial fold augmentation with hyaluronic acid fillers. *Plastic Reconstr Surg*. 2015;136(4):434e-41e.