

COMPLICAÇÕES E LESÕES ORAIS ASSOCIADAS AO PREENCHIMENTO LABIAL COM ÁCIDO HIALURÔNICO

Complications and oral mucosal lesions associated with lip filling with
hyaluronic acid

 Amábily Soares de Souza^a

 Yuri de Lima Medeiros^b

 Luan Viana Faria^c

 Daniel Amaral Alves Marlière^{d,e}

 Janaina Salomon Ghizoni^a

 Gustavo Otoboni Molina^a

^a Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC, Brasil.

^b Departamento de Estomatologia, A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brasil.

^c Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, SP, Brasil.

^d Centro Universitário Estácio de Sá, Juiz de Fora, MG, Brasil.

^e Serviço de Cirurgia e Traumatologia bucomaxilofacial, Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF/Ebserh), Juiz de Fora, MG, Brasil.

Autor correspondente: Yuri de Lima Medeiros E-mail: yuridlmedeiros@gmail.com

Data de envio: 18/11/2023 **Data de aceite:** 07/03/2024

RESUMO

Objetivo: Revisar a literatura a respeito da ocorrência de possíveis reações adversas e complicações decorrentes da utilização do ácido hialurônico para preenchimento labial. **Revisão de literatura:** As reações foram classificadas em imediatas ou precoces e tardias. Dentre as reações imediatas e precoces, foram encontrados eritema, dor, edema, hematoma, necrose, reações de hipersensibilidade, coloração azulada, processos infecciosos e presença de nódulos. As reações tardias foram descritas como granulomas e reações de corpo estranho, migração do material de preenchimento e cicatriz hipertrófica. **Discussão:** As reações adversas ao preenchimento labial acontecem devido às propriedades físico-químicas do material, falta de conhecimento anatômico e técnica inadequada. A maior parte das reações adversas podem ser diagnosticadas por meio de seus aspectos clínicos. No entanto, outros exames podem ser empregados, sendo a ultrassonografia é o método mais confiável para a investigação e identificação do agente de preenchimento. O tratamento, quando necessário, se baseia principalmente na injeção intralesional de corticoide ou hialuronidase. **Conclusão:** A identificação, formas de prevenção e intervenção precoce nas possíveis reações adversas são fundamentais para evitar o agravamento da complicação a longo prazo, além de aumentar a segurança na realização do preenchimento labial.

Palavras-chave: Ácido hialurônico. Preenchedores dérmicos. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. Lábio.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to review the literature regarding the occurrence of possible adverse reactions and complications resulting from the use of hyaluronic acid for lip filling. **Literature review:** The reactions were classified as immediate or early and late. Among the immediate and early reactions, erythema, pain, edema, hematoma, necrosis, hypersensitivity reactions, bluish color, infectious processes and the presence of nodules were found. Late reactions have been described as granulomas and foreign body reactions, migration of filling material and hypertrophic scarring. **Discussion:** Adverse reactions to lip fillers occur due to the physical-chemical properties of the material, lack of anatomical knowledge and inadequate technique. Most adverse reactions can be diagnosed through their clinical aspects. However, other tests can be used, with ultrasound being the most reliable method for investigating and identifying the filling agent. Treatment, when necessary, is mainly based on intralesional injection of corticosteroids or hyaluronidase. **Conclusion:** The identification, forms of prevention and early intervention in possible adverse reactions are essential to avoid worsening the complication in the long term, in addition to increasing safety in the performance of lip filling.

Keywords: Hyaluronic acid. Dermal fillers. Drug-related side effects and adverse reactions. Lip.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo complexo e multifatorial, resultado da interação de diversos fatores¹. Com o tempo, observa-se enfraquecimento do músculo orbicular da boca, atrofia das camadas subcutâneas de gordura, perda progressiva da organização das fibras elásticas e do colágeno. Clinicamente, essas alterações são expressas por meio do alongamento vertical, adelgaçamento e diminuição do volume labial, gerando perda da projeção anterior^{2,3}.

As proporções estéticas dos lábios exercem efeito importante na expressão e atratividade facial. A proporção de 1:2 do lábio superior para inferior e uma dimensão labial linear de 9,6% da distância do terço inferior da face são consideradas características mais atrativas⁴. Por isso, há uma busca crescente por procedimentos estéticos minimamente invasivos que proporcionem o rejuvenescimento ou a correção de possíveis desarmonias labiais. Nesse sentido, destacam-se as técnicas de preenchimento, capazes de fornecerem resultados estéticos seguros e eficazes⁵.

Diversas substâncias estão disponíveis para o preenchimento labial⁶. Nesse cenário, destaca-se o ácido hialurônico, o glicosaminoglicano mais abundante na matriz extracelular, constituindo a derme. É uma substância higroscópica, capaz de se ligar à água, mantendo a tonicidade e a elasticidade dos tecidos. Por isso, a injeção desse material está entre os procedimentos cosméticos mais populares, restabelecendo o volume facial^{7,8}.

A substância ideal deve oferecer bom resultado estético, produzir mudança natural e perceptível, ser duradouro, estável, biocompatível e seguro, com mínimas complicações⁹. Embora o ácido hialurônico possua comprovada eficácia e segurança, sua utilização não é totalmente desprovida de riscos. Mesmo cirurgiões-dentistas, dermatologistas e cirurgiões-plásticos mais experientes podem se deparar com complicações e reações adversas. Sendo assim, é importante que os profissionais sejam capazes de prevenir, identificar e tratar tais condições, visando a obtenção de um procedimento mais seguro¹⁰⁻¹². Deste modo, o objetivo deste estudo é revisar a literatura a respeito da ocorrência de possíveis reações adversas e complicações decorrentes da utilização do ácido hialurônico para preenchimento labial.

REVISÃO DE LITERATURA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. O presente trabalho foi realizado através de um levantamento bibliográfico de artigos científicos, utilizando as bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar. As palavras chaves utilizadas foram “Ácido hialurônico”, “Preenchimento labial”, “Reações adversas” e “Complicações”.

Foram definidos os critérios de inclusão e exclusão das publicações, selecionando somente aquelas relacionadas ao ácido hialurônico e suas possíveis complicações, de acordo com os títulos e resumos dos artigos. Além disso, referências em artigos de revisão relevantes também foram acrescentados para estudos elegíveis. Os critérios de inclusão abrangeram estudos (I) redigidos nos idiomas português, espanhol e inglês e (II) publicados até o ano de 2022. Os critérios de exclusão foram (I) estudos na qual o resumo apresentava acesso restrito, (II) resumo com acesso disponível e artigo restrito, (III) publicações em outros idiomas, (IV) comentários, editoriais, cartas, diretrizes das sociedades médicas e artigos completos que não apresentaram relação com a temática principal.

Os dados necessários para a realização da revisão de literatura foram obtidos através da leitura dos artigos. Os dados levantados foram agrupados com o objetivo de organizar os achados e definir as principais reações adversas e complicações decorrentes da utilização do ácido hialurônico para preenchimento labial.

A classificação dos eventos adversos ao preenchimento com ácido hialurônico está relacionada ao tempo de surgimento, dividido em: (I) reações imediatas e precoces, que ocorrem em até 30 dias, e (II) reações tardias, quando aparecem após trinta dias do uso do ácido hialurônico¹³. Um compilado das principais reações estão agrupadas no quadro 1.

Quadro 1. Classificação dos eventos adversos ligado preenchimento labial com ácido hialurônico e principais opções terapêuticas.

Classificação	Tipo	Possíveis tratamentos
Reações imediatas e precoces	Eritema Dor Edema Equimoses e Hematomas	Tratamento sintomático com analgésicos e anti-inflamatórios. Aplicação de compressas frias para reduzir o inchaço.
	Necrose	Tratamento imediato com medidas para melhorar a circulação sanguínea com compressas mornas e massagem local. Em casos graves, pode ser necessária intervenção cirúrgica.

Classificação	Tipo	Possíveis tratamentos
	Reações de Hipersensibilidade	Administração de antihistamínicos para controlar reações alérgicas, e na persistência, opta-se pelos corticóides. Em casos graves, pode ser necessária a remoção do produto.
	Efeito Tyndall	Massagem suave para distribuir o material de forma mais uniforme. Em casos graves, pode ser necessária o uso de hialuronidase ou remoção do produto.
	Processos Infecciosos	Antibióticos para tratar infecções bacterianas e antiviral para casos de infecção herpética. Drenagem de abscessos, se necessário.
	Nódulos	Massagem localizada. Em casos persistentes, pode ser necessário remover o material.
Reações tardias	Granulomas e Reações de Corpo Estranho	Tratamento com corticosteroides. Excisão cirúrgica em casos graves e/ou injeção de hialuronidase.
	Migração do Material	Massagem localizada. Em casos graves, pode ser necessária a remoção e/ou injeção de hialuronidase.
	Cicatriz Hipertrófica	Tratamento com corticosteroides. Procedimentos para redução de cicatrizes, como laser ou terapia a laser.

REAÇÕES IMEDIATAS E PRECOSES

Eventos relacionados ao local da injeção

As reações adversas mais comuns incluem as reações nos locais de injeção, como a dor, edema, eritema, hematoma, equimose e sangramentos. Com gravidade leve, a maioria se é autolimitante, com resolução em até 2 semanas¹⁴. Eritema, dor e edema são as reações adversas imediatas observadas na maioria dos procedimentos de preenchimento labial, presentes em cerca de 80% dos casos¹⁵. Ocorrem devido a uma resposta inflamatória local à injúria tecidual e à propriedade hidrofílica do ácido hialurônico. Geralmente, são manifestações transitórias, que costumam desaparecer em algumas horas, para a dor e eritema, e em alguns dias, para o edema. No entanto, o tempo de resolução varia de acordo com a gravidade, técnica e produto usado. Sendo assim, podem ser agravados devido a diversos fatores, como técnica de injeção inadequada, aplicação superficial do material, múltiplas injeções e volume do preenchedor utilizado¹⁶.

Como forma de prevenir ou minimizar essas reações, indica-se que, durante o procedimento, o operador opte pelo uso de anestésico com vasoconstritor e evite reinjeções, traumatizando minimamente o local. Após o procedimento, o paciente deve ser orientado a manter a cabeça elevada e usar compressas de gelo com intervalos de 5 a 10 minutos¹¹.

O tratamento não é necessário, pois tratam-se de complicações transitórias. Em relação ao eritema, se necessário, pode-se utilizar anti-histamínicos e corticoesteróides tópicos para reduzir o eritema¹⁵. Enquanto que o tratamento do edema varia segundo a gravidade do inchaço. Em casos leves e moderados, pode-se prescrever anti-inflamatórios não esteroides, como o ibuprofeno ou a nimesulida. Em casos mais graves, pode ser necessário o uso de corticoesteróides, como a prednisona¹¹.

O sangramento é uma das reações adversas vasculares mais comuns. Costuma ser imediata, podendo permanecer por semanas, na forma de equimoses ou hematomas. Acontece devido à injúria, perfuração, compressão ou ruptura de vasos sanguíneos. O sangramento é maior na medida que aumenta a profundidade do vaso, por isso é recomendado que o procedimento seja feito em local iluminado¹⁵. Caso o ácido hialurônico seja associado a anestésicos, como a lidocaína, há aumento do risco de sangramento, por promoverem vasodilatação¹⁶.

Um estudo suíço que avaliou a segurança do preenchimento labial com ácido hialurônico em 10 pacientes, observou que, 6 desenvolveram hematoma de grau leve e um desenvolveu hematoma de grau moderado, todos entre 1 a 5 dias após o procedimento¹⁷. Como medidas de prevenção a essas complicações, podemos citar, além da iluminação: (I) injeção lenta do material, (II) uso de agulhas de menor calibre ou cânulas rombas, (III) consulta médica para verificar a possibilidade e necessidade de descontinuidade de medicamentos e substâncias com propriedades anticoagulantes e antiplaquetárias, por 7 a 10 dias antes do preenchimento, (IV) evitar reinjeções na mesma região, (V) aplicação imediata e prolongada de pressão local, (VI) evitar atividades ou exercícios físicos por 24 horas após o procedimento¹⁸.

Geralmente, o tratamento não é necessário. Além de ser autolimitante, com resolução entre cinco a dez dias, não interfere no resultado estético final. Diante do sangramento, a conduta inicial é a compressão local imediata. No entanto, em casos de sangramentos mais abundantes, pode ser necessária a cauterização do vaso. Outras opções incluem cremes para compressas frias, aloe vera e vitamina K¹².

Necrose

A necrose é uma complicação rara. Clinicamente, o paciente relata dor intensa após a aplicação e apresenta palidez local, devido à isquemia, evoluindo para a coloração cinza-azulada. Em no máximo três dias, observa-se ulceração e necrose^{19,20}. Ors observou a presença ou ausência de necrose no pós-operatório em

841 pacientes que realizaram preenchimento em face. Dentre as áreas injetadas, 391 casos eram em região nasolabial e 225 em lábio. No entanto, não foi observada a necrose em lábio. Enquanto a região nasolabial apresentou apenas 4 (1,02%) casos²¹.

A necrose acontece devido a duas causas principais, devido a obstrução intravascular acidental, gerando embolização, ou devido à compressão vascular local, pela pressão exercida pelo volume do preenchedor, interrompendo o fluxo sanguíneo. Sendo assim, de modo geral, essas complicações podem ser associadas ao elevado volume de material injetado, técnica inadequada e variações anatômicas²².

Não há consenso sobre o tratamento da necrose. Inicialmente, realiza-se apenas tratamento paliativo, com compressas mornas e massagem local para dissolução do êmbolo. Indica-se a utilização de pasta de nitroglicerina a 2% e injeção de hialuronidase, de preferência nas primeiras 24 horas, com objetivo de diminuir os danos causados pela complicação^{16, 22,23}.

Reações de hipersensibilidade

As reações alérgicas se manifestam em 0,1% dos casos. Clinicamente, há eritema, edema e hiperemia no local de aplicação do preenchedor. Em casos graves, podem evoluir para angioedema ou anafilaxia²⁴. Geralmente, ocorrem de 3 a 7 dias após a aplicação do ácido hialurônico, embora também pode aparecer de forma tardia^{15,24}. Há dificuldade no entendimento da patogênese das reações de hipersensibilidade relacionadas ao ácido hialurônico, uma vez que o material é componente do organismo. Alguns autores justificam essas reações pela presença de resíduos bacterianos ou pelas impurezas residuais da reticulação do preenchedor²⁵.

O tratamento dessa condição é dependente da gravidade. Em muitos casos, a manifestação pode ser autolimitada e se resolver de forma espontânea. A primeira conduta deve ser a administração de anti-histamínicos. Caso a reação seja uma hipersensibilidade tipo I mediada por imunoglobulina E (IgE) mais aguda, haverá resolução²⁶. Se não responder a esses medicamentos, opta-se pelos corticóides, por via oral ou infiltração intralesional. Esses anti-inflamatórios são a base do tratamento para edema persistente ou não responsivo aos anti-histamínicos^{11,18}. Caso seja uma hipersensibilidade tipo IV retardada, ou seja, não resolutiva frente a esses medicamentos, requer tratamento com hialuronidase^{25,27}. Se houver a evolução do quadro para um angioedema de progressão rápida, deve-se acionar a equipe médica, devido à possibilidade de obstrução das vias aéreas^{24,28}.

Efeito Tyndall

O efeito Tyndall, também conhecido como tindalização, é caracterizado pelo aparecimento de uma cor azulada na região de preenchimento¹⁵. Ocorre quando o ácido hialurônico é aplicado em planos superficiais, devido à transparência da pele fina, resultante do depósito de hemossiderina após lesão vascular ou distorção visual de refração da luz através da pele^{12,29}.

Pode persistir por anos se não for tratado adequadamente. Dentre as opções de tratamento, a massagem local, drenagem, hialuronidase e até mesmo o uso de lasers cirúrgicos já foram descritos^{30,31}.

Infecção

As infecções associadas ao ácido hialurônico podem ser de origem bacteriana ou viral. As infecções agudas ou com formação de abscesso, são geralmente causadas pela microbiota bacteriana residente, especialmente *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus auginosus*^{11,32}. Além disso, as injeções podem levar à reativação de infecções por vírus do herpes simples. O preenchimento labial deve ser adiado em pacientes com quadro de herpes ativo²⁸. Em pacientes submetidos ao preenchimento, três mecanismos podem provocar a reativação viral: o trauma local, pelo dano direto da agulha, reação inflamatória após injeção de preenchimento e estresse sistêmico/imunossupressão³³.

Clinicamente, as infecções precoces se apresentam como áreas endurecidas, eritematosas, com sensibilidade local e prurido. Muitas vezes, são confundidas com as respostas transitórias pós-procedimento. Após um período, tendem a formar nódulos flutuantes, podendo evoluir para abscessos, além dos sinais sistêmicos de infecção, como a febre e fadiga^{32,34,35}.

As infecções associadas ao ácido hialurônico podem ocorrer devido à contaminação do produto, na qual o material injetado pode estar revestido e aderido por microrganismos^{15,36}. Mas, de modo geral, estão associadas à assepsia inadequada da pele do paciente. Sendo assim, com objetivo de prevenir as infecções, é recomendada a aplicação dos princípios de biossegurança odontológica, por meio da assepsia da pele e uso de materiais estéreis ou descartáveis. Além disso, deve-se evitar injeção em pacientes com quadros de acne ativo ou outras infecções^{37,38}.

Para o tratamento das infecções bacterianas, realiza-se a antibioticoterapia. Em um momento inicial, a seleção direcionada de antibióticos por cultura é inviável. A terapia empírica inicial recomendada é realizada por meio da combinação de amoxicilina e clavulanato ou cefalexina, com duração de 2 semanas. Em pacientes alérgicos à penicilina, opta-se pela ciprofloxacina. Se a terapia empírica inicial não for resolutive, indica-se a terapia direcionada por cultura. Em caso de permanência de infecção, deve-se avaliar a necessidade de remoção do material, com hialuronidase, ou uso de corticóides¹⁸. Se houver presença de abscessos, o tratamento cirúrgico deve ser realizado, por meio da incisão e drenagem do conteúdo purulento³⁴. Para o tratamento da infecção herpética, pode-se realizar o uso de antiviral. Em paciente com histórico de herpes recorrente, a profilaxia antiviral pode ser indicada antes do preenchimento labial. O protocolo utilizado pode ser de 40 mg de aciclovir três vezes ao dia por 10 dias ou 1g de valaciclovir duas vezes ao dia por 7 dias³³.

Nódulos

São algumas das condições mais comuns associadas ao preenchimento. Apresentam-se como pápulas ou nódulos assintomáticos, de curto a médio prazo, de coloração esbranquiçada ou normocrômica^{12,39}. Caso estejam associados ao efeito Tyndall, podem possuir coloração azulada¹⁶. Classificam-se segundo seu tipo (não-inflamatório, inflamatório ou infeccioso) e tempo (precoce ou tardio)^{11,13}.

Podem ocorrer devido à técnica inadequada, uso excessivo do preenchedor, injeção superficial do material e uso de produto inadequado para a indicação do procedimento¹⁵. Inicialmente, o tratamento deve ser realizado com massagem local. Caso não seja resolutivo, inicia-se a terapia medicamentosa com corticóide. Em casos graves, a remoção cirúrgica pode ser indicada¹⁶.

REAÇÕES TARDIAS

Granulomas e reações de corpo estranho

Os granulomas se apresentam como nódulos eritematosos palpáveis e assintomáticos, presentes no trajeto de aplicação do material. Geralmente, aparece entre 6 meses a 2 anos após a realização do procedimento, possuindo prevalência de 0,01 a 1% dos casos publicados na literatura⁴⁰⁻⁴³. A patogênese de formação desse granuloma ainda é desconhecida. Acredita-se que essa reação pode ocorrer devido

às impurezas no processo de fermentação bacteriana presentes na fabricação do ácido hialurônico ou devido à desintegração do produto reticulado, que pode provocar uma resposta inflamatória^{44,45}.

Juntamente com o nódulo, o paciente pode apresentar queixa estético-funcional, edema e períodos de crises e regressões⁴⁶. Além dos aspectos clínicos, o diagnóstico final é obtido por meio de exame histopatológico. Na análise histopatológica de granulomas de corpo estranho, após 3 a 10 anos do preenchimento com ácido hialurônico, as lesões se apresentam como um material basofílico amorfo ao microscópio, circundado por numerosas células gigantes de corpo estranho e macrófagos, resultado condizente com outros trabalhos⁴⁷⁻⁴⁹. O tratamento pode ser a infiltração intralesional de corticosteroide ou a aplicação de hialuronidase, com concentrações variando de 50U/mL a 150U/mL⁴¹. Caso as terapias farmacológicas não sejam efetivas, opta-se pela remoção cirúrgica^{42,50-52}.

Migração do material de preenchimento

O deslocamento do material de preenchimento pode ser causado por diversos motivos. Dentre eles, a colocação intramuscular, técnica inadequada, quantidade de volume injetado, massageamento inadequado, gravidade, realização da injeção sob pressão ou atividade muscular exercida sobre o material^{15,53}. O tratamento pode ser por meio da hialuronidase⁵¹. Signorini et al.¹⁸ indicaram o seguinte esquema terapêutico: caso a área seja menor que 2,5 mm, faz-se uma injeção única de 10 a 20 U de hialuronidase. Caso a área seja superior 2,5 mm, faz-se dois a quatro pontos de injeção com 10 a 20 U por ponto de injeção. Caso seja necessário, deve-se repetir a injeção.

Cicatriz hipertrófica

A cicatriz hipertrófica acontece devido à deposição excessiva de colágeno no local de punctura da pele. Clinicamente, é firme e elevada, se desenvolvendo dentro de 4 a 8 semanas após a injeção. Ocorre principalmente em pacientes com antecedentes de quelóide⁵⁴. Sendo assim, destaca-se a importância da anamnese para a prevenção e correta orientação da possibilidade de ocorrência dessa condição aos pacientes⁵⁴. Para tratamento, indica-se injeção intralesional de corticóides⁵⁵.

DISCUSSÃO

O preenchimento labial com ácido hialurônico é um dos procedimentos estéticos mais populares no mundo. Seu efeito é justificado devido a sua propriedade higroscópica, uma vez que é capaz de reter cerca de mil vezes seu peso em água^{56,57}. Embora seja biocompatível e estável, pode haver reações adversas associadas à substância. Nesta revisão, as reações foram classificadas, de acordo com Almeida et al.¹³, em (I) imediatas e precoces, na qual foram encontrados eritema, dor, edema, hematoma^{14,15}, necrose²¹, reações de hipersensibilidade²⁶, efeito Tyndall²⁹, processos infecciosos³², nódulos³⁹, e (II) reações tardias, com granulomas e reações de corpo estranho⁴¹⁻⁴³, migração do material⁵³ e cicatriz hipertrófica⁵⁵.

No geral, as reações adversas acontecem devido às propriedades físico-químicas do material, falta de conhecimento anatômico e técnica inadequada. Sendo assim, antes de realizar o procedimento, é necessário que os profissionais tenham alguns cuidados especiais. Inicialmente, deve-se realizar uma anamnese e avaliação detalhada, verificando o histórico de saúde do paciente, buscando por contraindicações ou justificativas para maior cautela no preenchimento labial^{16,18}. É necessário investigar a presença de infecções sistêmicas e cutâneas ativas, condições inflamatórias e imunológicas, alergias, tendências ao desenvolvimento de cicatrizes e quelóides, distúrbios hematológicos e uso de medicamentos⁵⁸.

Além disso, os profissionais devem seguir alguns cuidados, sendo eles: (I) optar pelo uso de microcânulas com ponta romba e de menor calibre, movendo-a com suavidade, (II) realizar a manobra de aspiração negativa prévia, para verificar se a agulha não perfurou um vaso sanguíneo, (III) injeção lenta de pequenos volumes, diminuindo o tamanho do êmbolo, (IV) não associar o preenchimento a outros procedimentos, pois o risco de reações, especialmente processos infecciosos, é superior em regiões previamente traumatizadas, (V) garantir os cuidados de biossegurança, visando um procedimento asséptico e seguro, (VI) manter a cabeça elevada, utilizar compressas de gelo e evitar exercícios físicos, após o procedimento^{11,18,37}. No entanto, mesmo mantendo todos os cuidados necessários, tais eventos podem ocorrer. Desta forma, os pacientes precisam ser devidamente informados e devem assinar um termo de consentimento, assumindo estarem cientes do risco de possíveis complicações^{12,18}.

A maior parte das reações adversas discutidas neste estudo podem ser diagnosticadas por meio de seus aspectos clínicos. No entanto, outros exames podem ser empregados, incluindo exames de imagem^{15,16}. Dentre os exames de imagem, a ultrassonografia é o método mais confiável para a investigação e identificação do agente de preenchimento, podendo atuar como um guia para a injeção de hialuronidase, caso seja necessária para o tratamento da reação. Nesse exame de imagem, o ácido hialurônico é observado como uma massa hipoeecóica (pouco densa) regular, de formato redondo ou oval^{59,60}. Além de exames de imagem, o exame anatomopatológico também deve ser empregado sempre que houver a retirada cirúrgica de algum fragmento, sendo indispensável para o diagnóstico das reações de corpo estranho⁴⁷. As culturas microbianas também podem ser realizadas frente a suspeita de processos infecciosos¹⁸.

O tratamento das reações adversas, quando necessário, se baseia principalmente na injeção intralesional de corticoide ou hialuronidase^{11,18,21,41}. A hialuronidase é a opção terapêutica de primeira escolha, por fornecer resultados superiores aos anti-inflamatórios. Esta enzima age no processo de despolimerização, revertendo o ácido acumulado ao redor das células do tecido conjuntivo⁶¹. No entanto, a sua utilização demanda cuidado, devido ao risco de reações alérgicas e hidrólise do ácido, culminando em aparência atrófica e depressiva. Além disso, quanto maior a concentração e a reticulação do ácido hialurônico usado, mais difícil e longa será a ação da hialuronidase^{62,63}.

Embora o Conselho Federal de Odontologia tenha reconhecido a Harmonização Orofacial como especialidade, segundo a resolução 198/2019⁶⁴, e a busca por procedimentos estéticos aumentem gradativamente, muitos profissionais ainda desconhecem a área⁶⁵. Diante desse cenário, revisões como a presente adquirem particular relevância, visando fornecer orientação substancial aos profissionais no que concerne aos potenciais riscos associados aos procedimentos relacionados à harmonização orofacial, focalizando-se, mais especificamente neste contexto, nos aspectos relativos aos preenchimentos labiais com ácido hialurônico.

CONCLUSÃO

As reações adversas e complicações decorrentes da utilização do ácido hialurônico para preenchimento labial incluem reações do tipo imediatas e precoces e

reações tardias. As reações do tipo imediatas são as mais frequentes e normalmente autolimitantes e incluem eritema, dor, edema, hematoma, necrose, reações de hipersensibilidade, coloração azulada (efeito Tyndall), processos infecciosos e presença de nódulos. As reações tardias foram descritas como granulomas e reações de corpo estranho, migração do material de preenchimento e cicatriz hipertrófica. É importante que o profissional saiba identificar, prevenir e intervir precocemente nas possíveis reações adversas, com a finalidade de evitar o agravamento das complicações a longo prazo, além de aumentar a segurança na realização do preenchimento labial.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Curtis E, Litwic A, Cooper C, Dennison E. Determinants of muscle and bone aging. *J Cell Physiol.* 2015 Nov;230(11):2618-25.
2. Ramaut L, Tonnard P, Verpaele A, Verstraete K, Blondeel P. Aging of the upper lip: part I: a retrospective analysis of metric changes in soft tissue on magnetic resonance imaging. *Plast Reconstr Surg.* 2019 Feb;143(2):440-446.
3. Tonnard PL, Verpaele AM, Ramaut LE, Blondeel PN. Aging of the upper lip: part II. Evidence-based rejuvenation of the upper lip-a review of 500 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg.* 2019 May;143(5):1333-1342.
4. Popenko NA, Tripathi PB, Devcic Z, Karimi K, Osann K, Wong BJF. A quantitative approach to determining the ideal female lip aesthetic and its effect on facial attractiveness. *JAMA Facial Plast Surg.* 2017 Jul 1;19(4):261-267. Pascali M, Quarato D, Carinci F. Filling Procedures for lip and perioral rejuvenation: a systematic review. *Rejuvenation Res.* 2018 Dec;21(6):553-559.
5. Pascali M, Quarato D, Carinci F. Filling Procedures for Lip and Perioral Rejuvenation: A Systematic Review. *Rejuvenation Res.* 2018 Dec;21(6):553-559.
6. Greco TM, Antunes MB, Yellin SA. Injectable fillers for volume replacement in the aging face. *Facial Plast Surg.* 2012 Feb;28(1):8-20.
7. Bertossi D, Sbarbati A, Cerini R, Barillari M, Favero V, Picozzi V, Ruzzenente O, Salvagno G, Guidi GC, Nocini P. Hyaluronic acid: in vitro and in vivo

- analysis, biochemical properties and histological and morphological evaluation of injected filler. *Eur J Dermatol.* 2013 Jul-Aug;23(4):449-55.
8. Scarano A, Puglia F, Cassese R, Mordente I, Amore R, Ferraro G, Sbarbati A, Lo Russo F, Greco Lucchina A, Amuso D. Hyaluronic acid fillers in lip augmentation procedure: a clinical and histological study. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2019 Nov-Dec;33(6 Suppl. 2):103-108.
 9. Daher J, Da-Silva S, Campos A, Dias R, Damasio A, Costa R. Complicações vasculares dos preenchimentos faciais com ácido hialurônico: confecção de protocolo de prevenção e tratamento. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2020;35(1):2-7.
 10. Edwards PC, Fantasia JE. Review of long-term adverse effects associated with the use of chemically-modified animal and nonanimal source hyaluronic acid dermal fillers. *Clin Interv Aging.* 2007;2(4):509-19.
 11. Gupta A, Miller PJ. Management of Lip Complications. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2019 Nov;27(4):565-570.
 12. Philipp-Dormston WG, Bergfeld D, Sommer BM, Sattler G, Cotofana S, Snozzi P, Wollina U, Hoffmann KPJ, Salavastru C, Fritz K. Consensus statement on prevention and management of adverse effects following rejuvenation procedures with hyaluronic acid-based fillers. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Jul;31(7):1088-1095.
 13. de Almeida AT, Banegas R, Boggio R, Bravo B, Braz A, Casabona G, Martinez C. Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico: recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina. *Surg. Cosmet Dermatol.* 2017;9(3):204-213.
 14. Stojanović L, Majdič N. Effectiveness and safety of hyaluronic acid fillers used to enhance overall lip fullness: A systematic review of clinical studies. *J Cosmet Dermatol.* 2019 Apr;18(2):436-443.
 15. Gutmann I, Dutra RT. Reações adversas associadas ao uso de preenchedores faciais com ácido hialurônico. *Rev. Eletr. Biociências, Biotecnologia e Saúde.* 2018;11(20):07-17.
 16. Crocco EI, Alves RO, Alessi C. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. *Surg. Cosmet Dermatol.* 2012;4(3):259-263.
 17. Yazdanparast T, Samadi A, Hasanzadeh H, Nasrollahi SA, Firooz A, Kashani MN. Assessment of the efficacy and safety of hyaluronic acid gel injection in the restoration of fullness of the upper lips. *J Cutan Aesthet Surg.* 2017 Apr-Jun;10(2):101-105.
 18. Signorini M, Liew S, Sundaram H, De Boule KL, Goodman GJ, Monheit G, Wu Y, Trindade de Almeida AR, Swift A, Vieira Braz A. Global aesthetics consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid

- fillers-evidence- and opinion-based review and consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Jun;137(6):961e-971e.
19. Furtado GRD, Barbosa KL, dos Reis Tardni CD, de Albergaria Barbosa JR, Barbosa CMR. Necrose em ponta nasal e lábio superior após rinomodelação com ácido hialurônico—relato de caso. *Aesthet Orofac Sci*. 2020;1(1): 62-67.
 20. Hirsch P, Infanger M, Kraus A. A case of upper lip necrosis after cosmetic injection of hyaluronic acid soft-tissue filler-does capillary infarction play a role in the development of vascular compromise, and what are the implications? *J Cosmet Dermatol*. 2020 Jun;19(6):1316-1320.
 21. Ors S. The effect of hyaluronidase on depth of necrosis in hyaluronic acid filling-related skin complications. *Aesthetic Plast Surg*. 2020 Oct;44(5):1778-85.
 22. Chang SH, Yousefi S, Qin J, Tarbet K, Dziennis S, Wang R, Chappell MC. External compression versus intravascular injection: a mechanistic animal model of filler-induced tissue ischemia. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2016 Jul-Aug;32(4):261-6.
 23. Kim DW, Yoon ES, Ji YH, Park SH, Lee BI, Dhong ES. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011 Dec;64(12):1590-5.
 24. Leonhardt JM, Lawrence N, Narins RS. Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid. *Dermatol Surg*. 2005 May;31(5):577-9.
 25. Arron ST, Neuhaus IM. Persistent delayed-type hypersensitivity reaction to injectable non-animal-stabilized hyaluronic acid. *J Cosmet Dermatol*. 2007 Sep;6(3):167-71.
 26. Wang C, Sun T, Li H, Li Z, Wang X. Hypersensitivity Caused by Cosmetic Injection: Systematic Review and Case Report. *Aesthetic Plast Surg*. 2021 Feb;45(1):263-272.
 27. Bulam H, Sezgin B, Tuncer S, Findikcioglu K, Cenetoglu S. A severe acute hypersensitivity reaction after a hyaluronic Acid with lidocaine filler injection to the lip. *Arch Plast Surg*. 2015 Mar;42(2):245-7.
 28. Dougherty AL, Rashid RM, Bangert CA. Angioedema-type swelling and herpes simplex virus reactivation following hyaluronic acid injection for lip augmentation. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jul;65(1):e21-2.
 29. Rootman DB, Lin JL, Goldberg R. Does the Tyndall effect describe the blue hue periodically observed in subdermal hyaluronic acid gel placement? *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2014 Nov-Dec;30(6):524-7.

30. Cho SB, Lee SJ, Kang JM, Kim YK, Ryu DJ, Lee JH. Effective treatment of a injected hyaluronic acid-induced Tyndall effect with a 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Jul;34(5):637-8.
31. Hirsch RJ, Narurkar V, Carruthers J. Management of injected hyaluronic acid induced Tyndall effects. *Lasers Surg Med*. 2006 Mar;38(3):202-4.
32. Rivers JK, Mistry BD. Soft-Tissue Infection Caused by streptococcus anginosus after intramucosal hyaluronidase injection: a rare complication related to dermal filler injection. *Dermatol Surg*. 2018 Nov;44 Suppl 1:S51-S53.
33. Wang C, Sun T, Yu N, Wang X. Herpes reactivation after the injection of hyaluronic acid dermal filler: a case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jun 12;99(24):e20394.
34. Rouso JJ, Pitman MJ. Enterococcus faecalis complicating dermal filler injection: a case of virulent facial abscesses. *Dermatol Surg*. 2010 Oct;36(10):1638-41.
35. Veloso AR, Macone RJ, Abreu GC, Campo JCO, Carvalho JV, Mello AA. Celulite em face após preenchimento com ácido hialurônico. *Rev. Bras. Cir. Plást*. 2019;34:01-03.
36. Alhede M, Er Ö, Eickhardt S, Kragh K, Alhede M, Christensen LD, Poulsen SS, Givskov M, Christensen LH, Høiby N, Tvede M, Bjarnsholt T. Bacterial biofilm formation and treatment in soft tissue fillers. *Pathog Dis*. 2014 Apr;70(3):339-46.
37. Bailey SH, Cohen JL, Kenkel JM. Etiology, prevention, and treatment of dermal filler complications. *Aesthet Surg J*. 2011 Jan;31(1):110-21.
38. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013 Dec 12;6:295-316.
39. Anatelli F, Chapman MS, Brennick J. Amorphous basophilic deposit in the superficial dermis of the lip in an 80 year old. *Am J Dermatopathol*. 2010 May;32(3):306-309.
40. Bitterman-Deutsch O, Kogan L, Nasser F. Delayed immune mediated adverse effects to hyaluronic acid fillers: report of five cases and review of the literature. *Dermatol Reports*. 2015 Mar 30;7(1):5851.
41. Alcântara CEP, Noronha MS, Cunha JF, Flores IL, Mesquita RA. Granulomatous reaction to hyaluronic acid filler material in oral and perioral region: a case report and review of literature. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Aug;17(4):578-583.

42. Curi MM, Cardoso CL, Curra C, Koga D, Benini MB. Late-onset adverse reactions related to hyaluronic Acid dermal filler for aesthetic soft tissue augmentation. *J Craniofac Surg*. 2015 May;26(3):782-4.
43. Esteves ALV, Pires FR, Miranda ÁMMA, Amaral SM, Netto JDNS. Reação de corpo estranho a material de preenchimento estético: relato de quatro casos. *Rev. Bras. Odontol*. 2016;73(4):344.
44. Kim JH, Choi JS, Yun JH, Kang HK, Baek JO, Roh JY, Lee JR. Foreign body reaction to injectable hyaluronic acid: late granuloma formation. *Ann Dermatol*. 2015 Apr;27(2):224-5.
45. Romagnoli M, Belmontesi M. Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice. *Clin Dermatol*. 2008 Mar-Apr;26(2):123-59.
46. Feio PS, Gouvêa AF, Jorge J, Lopes MA. Oral adverse reactions after injection of cosmetic fillers: report of three cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Apr;42(4):432-5.
47. Zhang FF, Xu ZX, Chen Y. Delayed foreign body granulomas in the orofacial region after hyaluronic acid injection. *Chin J Dent Res*. 2020;23(4):289-296.
48. Shahrabi Farahani S, Sexton J, Stone JD, Quinn K, Woo SB. Lip nodules caused by hyaluronic acid filler injection: report of three cases. *Head Neck Pathol*. 2012 Mar;6(1):16-20.
49. Caldas Pozuelo C, Domínguez De Dios J, Mota Rojas X. Multiple oral granulomatous nodules to hyaluronic acid filler. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Dec;19(12):3453-3455.
50. Brody HJ. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement. *Dermatol Surg*. 2005 Aug;31(8 Pt 1):893-7.
51. Kaczorowski M, Nelke K, Łuczak K, Hałoń A. Filler migration and florid granulomatous reaction to hyaluronic acid mimicking a buccal tumor. *J Craniofac Surg*. 2020 Jan-Feb;31(1):e78-e79.
52. Wolfram D, Tzankov A, Piza-Katzer H. Surgery for foreign body reactions due to injectable fillers. *Dermatology*. 2006;213(4):300-4.
53. Jordan DR, Stoica B. Filler. Migration: a number of mechanisms to consider. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2015 Jul-Aug;31(4):257-62.
54. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg*. 2017 Jan;43(Suppl 1):S3-S18.
55. Nischwitz SP, Rauch K, Luze H, Hofmann E, Draschl A, Kotzbeck P, Kamolz LP. Evidence-based therapy in hypertrophic scars: an update of a systematic

- review. *Wound Repair Regen.* 2020 Sep;28(5):656-665. doi: 10.1111/wrr.12839. Epub 2020 Jun 15.
56. Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic Acid in the third millennium. *Polymers (Basel).* 2018 Jun 25;10(7):701.
57. Greene JJ, Sidle DM. The Hyaluronic Acid Fillers: current understanding of the tissue device interface. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2015 Nov;23(4):423-32.
58. Boulle K, Heydenrych I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015 Apr 15;8:205-14.
59. 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 Oct;16(5):246-52.
60. Mlosek RK, Słoboda K, Malinowska S. High frequency ultrasound imaging as a "potential" way of evaluation modality in side effects of lip augmentation - case report. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21(4):203-205.
61. 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 Nov 1;33(8):1167-74.
62. Jung H. Hyaluronidase: An overview of its properties, applications, and side effects. *Arch Plast Surg.* 2020 Jul;47(4):297-300. doi: 10.5999/aps.2020.00752. Epub 2020 Jul 15.
63. de Aquino JM, Neto S, Calado JLT, Melo MHDAS, Neto JFT. Hialuronidase: uma necessidade de todo cirurgião dentista que aplica ácido hialurônico injetável. *Revista Eletrônica Acervo Saúde.* 2020;(39):e2296-e2296.
64. Conselho Federal de Odontologia. Resolução CFO-198, de 29 de janeiro de 2019. Reconhece a harmonização orofacial como especialidade odontológica e dá outras providências [Internet]. 2019. [acesso 2024 fev 02]. Disponível em: <http://sistemas.cfo.org.br/visualizar/atos/RESOLU%C3%87%C3%83O/SEC/2019/198>.
65. Machado ALR, Silva RHA. Conhecimento de graduandos em Odontologia sobre a Harmonização Orofacial. *Revista da ABENO.* 2020;20(2):16-25.