



## Análise

## Migração de Preenchimento após Injeção Facial — Uma Revisão Narrativa

Uwe Wollina<sup>1,\*</sup> e Alberto Goldman<sup>2</sup><sup>1</sup> Departamento de Dermatologia e Alergologia, Städtisches Klinikum Dresden, Hospital Universitário Acadêmico, 01067 Dresden, Alemanha<sup>2</sup> Departamento de Cirurgia Plástica, Hospital Sumo Lucas da PUCRS, Porto Alegre 90610-001, Brasil; alberto@goldman.com.br

\* Correspondência: uwollina@gmail.com

**Resumo:** Contexto: A aplicação de preenchimentos dérmicos para fins estéticos faciais tornou-se um procedimento muito popular. Embora geralmente seguro nas mãos de profissionais experientes, o preenchimento pode apresentar risco de efeitos colaterais indesejados. Material e Métodos: Esta é uma revisão narrativa sobre a migração de preenchimentos dérmicos após injeções faciais. Realizamos uma pesquisa bibliográfica no PubMed e no Google Scholar. Os critérios de inclusão foram estudos observacionais, relatos de caso e ensaios clínicos que investigaram a associação entre injeções de preenchimento facial e migração do preenchimento. Estudos em animais não foram considerados. Injeções intravasculares foram excluídas. Resultados: Identificamos 28 relatos que atenderam aos critérios de inclusão. A faixa etária dos pacientes afetados variou de 21 a 86 anos (média de 10 anos).  $\pm$ desvio padrão:  $47 \pm 14,8$  anos). Os casos foram relatados 25 vezes mais em mulheres do que em homens. O ácido hialurônico e a polialquilimida foram as substâncias de preenchimento mais comumente encontradas. Injeções no nariz, lábios, sulcos nasogenianos e testa (incluindo a glabella) são relatadas com mais frequência como causadoras de migração do preenchimento do que injeções nas bochechas. A correção da olheira apresenta risco de migração orbital. O intervalo entre a injeção e a manifestação da migração do preenchimento foi bastante variável. A migração tardia do preenchimento foi mais comum com preenchimentos permanentes do que com produtos não permanentes. Conclusões: A migração do preenchimento para locais distantes do ponto de injeção pode ocorrer mesmo vários anos após o tratamento primário. Todos os tipos de preenchimento podem estar envolvidos. Preenchimentos permanentes apresentam maior risco de migração tardia. A migração de preenchimentos permanentes requer tratamento cirúrgico, enquanto os preenchimentos de ácido hialurônico respondem a injeções de hialuronidase. Conhecimento detalhado da anatomia facial, técnicas de injeção mais seguras e informações sobre as qualidades dos preenchimentos são medidas preventivas.

**Palavras-chave:** Preenchimentos dérmicos; estética facial; migração de preenchimento; eventos adversos

**Citação:** Wollina, U.; Goldman, A. Migração de preenchimento após tratamento facial Injeção — Uma Revisão Narrativa. *Cosméticos* **2023**, *10*, 115. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10040115>

Editor Acadêmico: Enzo Berardesca

Recebido: 6 de julho de 2023;

Revisado: 10 de agosto de 2023;

Aceito: 10 de agosto de 2023;

Publicado: 17 de agosto de 2023



**Direitos autorais:** © 2023 pelos autores. Licenciado pela MDPI, Basel, Suíça. Este artigo é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos e condições da licença Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introdução

O uso de preenchimentos na medicina estética cresceu mais rapidamente do que qualquer outro procedimento, refletindo uma tendência para procedimentos minimamente invasivos. Os preenchimentos representam ferramentas versáteis no rejuvenescimento facial, contorno e volumização. Eles podem ser classificados de acordo com a(s) substância(s), características biofísicas, métodos de reticulação e duração do efeito lifting.<sup>1–3]</sup>

Os preenchedores temporários incluem produtos à base de colágeno e ácido hialurônico (AH). Os preenchedores semipermanentes (também conhecidos como bioestimuladores) são hidroxiapatita de cálcio (CaH), policaprolactona e ácido poli-D,L-lático (PDLLA). Polimetilmetacrilato (PMMA), polialquilimida, poliácridamida, parafina, polidimetilsiloxano (PDMS) e outros silicões são as substâncias utilizadas como preenchedores permanentes. A parafina foi uma das primeiras substâncias utilizadas como preenchedor, mas problemas de segurança e resultados insatisfatórios a longo prazo fizeram com que ela desaparecesse da estética médica. Por outro lado, os silicões nunca foram aprovados para uso como preenchedores, mas às vezes ainda são usados fora das indicações aprovadas.<sup>2]</sup>

Não existe um preenchedor ideal. Os eventos adversos podem ser classificados em agudos ou imediatos (durante e logo após a injeção), precoces (até 2 semanas após a injeção), tardios (mais de 2 semanas a 12 meses), tardios (mais de 1 ano) e localizados ou generalizados.<sup>4]</sup> Os eventos adversos mais comuns da reação imediata ou precoce são dor na injeção, hematomas e desconforto temporário.

A vermelhidão é uma reação comum, enquanto nódulos e granulomas geralmente são reações tardias. O comprometimento vascular é um evento adverso agudo e grave causado por injeções intra-arteriais ou intravenosas, pressão extraluminal do material de preenchimento ou trauma vascular indireto. Felizmente, tanto a formação de abscessos quanto a oclusão vascular são muito menos frequentes.<sup>5,6</sup> A taxa de eventos adversos depende muito das habilidades e da experiência do usuário. Outro problema é a participação de leigos sem conhecimento médico em injeções ilícitas de preenchimento.<sup>7–9</sup> A taxa geral de complicações das injeções de preenchimento em mãos experientes é inferior a 5% [10]. Um resumo dos possíveis eventos adversos após a injeção de preenchimento facial é apresentado na Tabela 1 [11–33].

**Tabela 1.** Possíveis eventos adversos associados à injeção de preenchimento facial (Ref.: referência(s)).

| Eventos adversos                              | Observações                                                                                                                                                 | Ref.    |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Abscesso                                      | Necessita de confirmação microbiológica e identificação dos microrganismos responsáveis; o tratamento é geralmente cirúrgico.                               | [11]    |
| "Protuberância vermelha irritada"             | Nódulos ou placas endurecidas, dolorosas e petrificadas podem surgir no primeiro mês após a injeção ou posteriormente.                                      | [12]    |
| Alopecia sem cicatrizes                       | Após injeção temporal                                                                                                                                       | [13]    |
| diplopia aguda                                | Comprometimento vascular após injeção temporal, dor intensa. Mais                                                                                           | [14]    |
| Hematomas                                     | frequente ao redor dos olhos.                                                                                                                               | [15]    |
| Infarto cerebral e acidente vascular cerebral | Mais comum após injeção acidental no angiossoma oftálmico.                                                                                                  | [16,17] |
| Nódulos de início tardio                      | Diversas patologias podem variar de inflamatórias a infecciosas ou causar migração de preenchimento.                                                        | [18]    |
| Descoloração                                  | Observa-se com mais frequência ao redor dos olhos, às vezes devido ao efeito Tyndall, outras vezes devido a alterações pigmentares pós-inflamatórias.       | [19]    |
| Tonturas e dor                                | Comprometimento vascular após injeção temporal, dor intensa,                                                                                                | [20]    |
| Edema recorrente                              | reação granulomatosa inflamatória.                                                                                                                          | [21]    |
| Eritema                                       | Geralmente temporário, comum                                                                                                                                | [15]    |
| embolia por preenchimento                     | O risco depende da área anatômica, do volume de preenchimento e do tipo de preenchimento.                                                                   | [22]    |
| Corpo estranho                                |                                                                                                                                                             |         |
| granuloma                                     | Necessita de confirmação histológica, pode demorar anos para apresentar resultados e pode ser devido à migração do material de preenchimento.               | [23]    |
| HA—hipersensibilidade                         | Observado ocasionalmente após infecção por SARS-CoV-2                                                                                                       | [24]    |
| Granuloma inflamatório                        | Necessita de confirmação histológica, pode demorar anos para apresentar resultados, pode ser devido à migração do material de                               | [25]    |
| Granuloma infeccioso                          | preenchimento. Necessita de confirmação histológica e microbiológica.                                                                                       | [26]    |
| Lipogranuloma                                 | Necessita de confirmação histológica, podendo levar anos para ser                                                                                           | [27]    |
| Sarcoidose                                    | detectada. Relatada após injeção de policaprolactona.                                                                                                       | [28]    |
| necrose de tecidos moles                      | Comprometimento vascular por embolização ou pressão extravascular sobre os vasos sanguíneos                                                                 | [29]    |
| Infecção de tecidos moles e sepse             | Não atende aos padrões de higiene, material de enchimento contaminado                                                                                       | [30]    |
| Necrose da língua                             | Após injeção no queixo, comprometimento vascular.                                                                                                           | [31]    |
| perda de visão                                | Na maioria das vezes, ocorre após injeção na glabella ou no nariz, com dor ocular aguda, ptose palpebral e oftalmoplegia devido a comprometimento vascular. | [32]    |
| Vitiligo                                      | Relatado após injeção de policaprolactona                                                                                                                   | [33]    |
| Xantelasma                                    | Observa-se principalmente nas pálpebras após múltiplas injeções ao longo do tempo.                                                                          | [34]    |

Embora os preenchimentos de ácido hialurônico (AH) possam ser removidos por meio da injeção da enzima hialuronidase, as reações permanentes aos preenchimentos frequentemente exigem cirurgia para sua remoção completa. A cinética da degradação do AH pela hialuronidase depende da tecnologia de reticulação do preenchimento, mas não da concentração de AH.<sup>35</sup> Os preenchimentos permanentes têm sido associados a possíveis eventos adversos tardios que ocorrem mesmo anos após a injeção e a efeitos colaterais sistêmicos indesejáveis, incluindo mialgia, artralgia, febre, linfadenopatia e mal-estar.<sup>36,37</sup> Um grande perigo para os pacientes surge do uso de preenchimentos injetáveis ilegais [38].

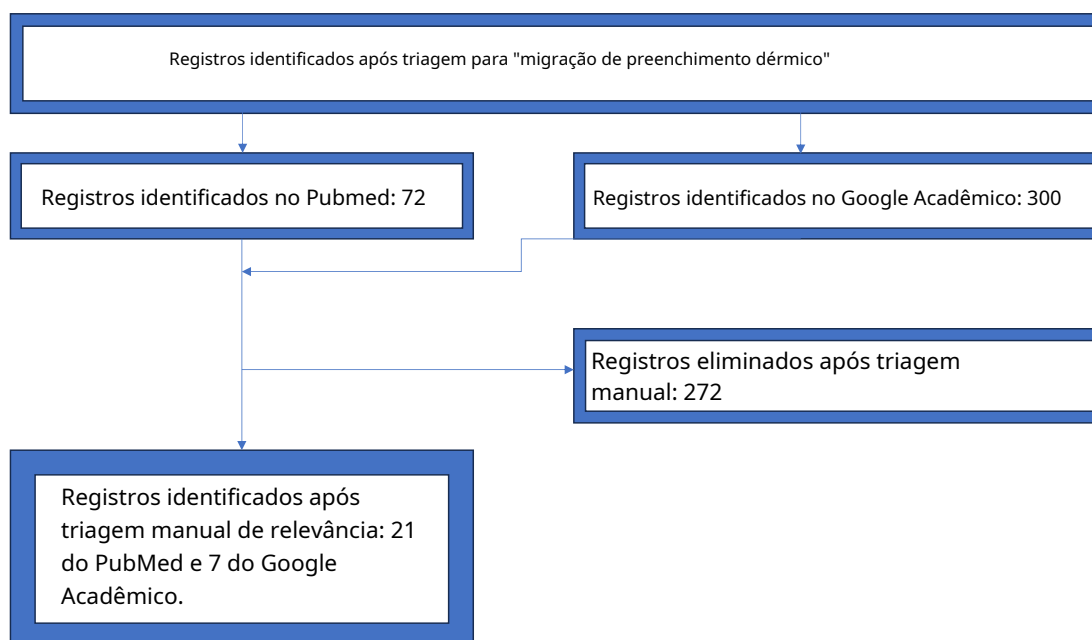
Para garantir a segurança do paciente e evitar erros, várias diretrizes foram desenvolvidas [39–41].

Nesta revisão narrativa, focaremos em um evento adverso menos conhecido e mais raro após injeções de preenchimento facial, ou seja, a migração ou deslocamento tardio do preenchimento, frequentemente observado semanas ou anos após a injeção. A migração do preenchimento é definida como a presença de material de preenchimento distante do local da aplicação.

o local original da injeção. Para restringir esta revisão, excluímos injeções intravasculares inadvertidas que também poderiam causar migração do preenchedor como um evento adverso agudo grave.

## 2. Materiais e Métodos

Realizamos uma pesquisa bibliográfica no PubMed e no Google Scholar. Os critérios de inclusão foram estudos observacionais, relatos de caso e ensaios clínicos que investigaram a associação entre injeções de preenchimento facial e migração do preenchimento. Estudos com animais não foram considerados. A estratégia de busca, elaborada para abranger os principais temas da revisão e otimizada para alta sensibilidade, foi: (preenchimentos dérmicos [Título/Resumo] OU E (estética facial [Título/Resumo] E migração [Título/Resumo] OU migração de preenchimento [Título/Resumo]). Os critérios de exclusão foram injeção intravascular, deslocamento agudo, comprometimento vascular e infecção. Os artigos identificados foram incluídos para análise posterior se o título ou o resumo apresentassem as palavras-chave correspondentes. Decidimos não especificar um intervalo de anos para a seleção dos artigos. Os artigos foram excluídos se contivessem apenas resumos e não estivessem em inglês ou alemão. Artigos publicados em congressos, livros ou capítulos de livros também foram excluídos. Também realizamos buscas adicionais nas referências dos artigos que abordavam nossa área de interesse (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma de seleção PRISMA.

A migração do material de preenchimento foi definida como a presença do material em um local distante do ponto de injeção, sem injeção intravascular acidental.

## 3. Resultados

Inicialmente, identificamos 43 artigos. Após a primeira verificação, 22 artigos foram excluídos de acordo com os critérios de exclusão. Analisando esses artigos, foram encontrados 7 relatórios adicionais [42–70]. Um resumo é fornecido na Tabela 2.

A faixa etária foi de 21 a 86 anos (média de  $47 \pm 14,8$  anos). Os casos relatados foram 25 vezes mais frequentes em mulheres do que em homens. O ácido hialurônico (HA) e a polialquilimida foram as substâncias de preenchimento mais comumente encontradas. O hidrato de cálcio (CaH), o ácido policloroacético di-hidratado (PDLLA), o fosfato de cálcio di-hidratado (PDMS) e outros silicões, além do polimetilmetacrilato (PMMA) e da poliácridamida, foram identificados em casos selecionados. Injeções no nariz, lábios, sulcos nasogenianos e testa (incluindo a glabella) parecem ser mais frequentemente relatadas como causadoras de migração do preenchimento do que injeções nas bochechas. Embora os sulcos nasogenianos e os lábios sejam os principais alvos para a aplicação de preenchimento, o nariz e a testa são tratados com menos frequência. A atividade muscular é maior nos lábios, seguida pela glabella. Nas bochechas, injeções profundas são preferidas para

Em contraste com as outras áreas mencionadas, o contorno facial apresenta um risco menor de migração do preenchimento quando aplicado em depósitos de gordura na região média da face. Já a correção da olheira, por outro lado, acarreta risco de migração orbital.

**Tabela 2.** Casos relatados de migração de preenchimento após procedimentos estéticos faciais (Ref.: referência).

| Ref.                      | Paciente               | Enchimento                                                                                                    | Resultados Clínicos                                                               | Tratamento                                          |
|---------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Testa e glabella<br>[64]  | 52 anos; f             | Polialquilimida, 10 anos após injeção na glabella                                                             | Inchaço na sobrancelha esquerda, têmpora e glabella.                              | Cirurgia                                            |
| Templo<br>[46]            | 34 anos, sexo feminino | HA, 2 semanas após injeção temporal                                                                           | Massas bucais bipolares                                                           | Hialuronidase                                       |
| Nariz<br>[42]             | 71 anos, f             | HA, há 10 meses, bem na raiz nasal. HA, 16 anos após a injeção no nariz.                                      | Extrusão de tumor de 15 mm na parede nasal dorsolateral                           | Perfuração com agulha e                             |
| [54]                      | 33 anos, mulher        |                                                                                                               | Massa do tamanho de um feijão na testa (2×)                                       | Cirurgia                                            |
| [67]                      | 37 anos, sexo feminino | CaH, 3 dias após a injeção no nariz.                                                                          | 6×Massa de 2 cm medindo a sobrancelha esquerda e a pálpebra superior.             | Cirurgia                                            |
| Região periocular<br>[50] | 63 anos, f             | HA, 1 ano após a injeção na testa e na sobrancelha lateral.                                                   | Massas palpáveis na órbita anterossuperior direita, edema palpebral leve.         | excisão cirúrgica                                   |
| [53]                      | 54 anos, f             | Preenchimento desconhecido, 7 anos após a injeção nas pálpebras inferiores.                                   | nódulo na pálpebra superior direita                                               | Cirurgia                                            |
| [62]                      | 48–56 anos, 3 f        | HA, 6 meses a 5 anos após a correção da olheira.                                                              | Nódulos azulados com efeito Tyndall nas pálpebras inferiores.                     | Cirurgia                                            |
| Bochechas<br>[44]         | 41 anos, mulher        | HA, há 2 semanas, sobre protrusão zigomática                                                                  | Nódulo subconjuntival no olho esquerdo                                            | Incisão e extrusão                                  |
| [47]                      | 57 anos, mulher        | HA, 3 anos após a injeção na região zigomática                                                                | massa na pálpebra inferior direita                                                | Cirurgia                                            |
| Sulco nasolabial<br>[61]  | 48–71 anos, 5 f        | CaH, 2–12 meses após injeção em sulcos nasolabiais e região perioral                                          | Nódulos intraorais (mucosa do lábio superior e vestíbulo da boca)                 | Não especificado                                    |
| [63]                      | 86 anos, m             | Polialquilimida, vários meses atrás HA na prega nasolabial, 1 e 6 anos após a injeção na prega nasolabial     | Placas na pálpebra inferior esquerda                                              | Biópsia                                             |
|                           | 46 anos, 48 anos, f    |                                                                                                               | Inchaço ao longo da borda orbital inferior, inchaço da pálpebra inferior direita. | Biópsia                                             |
| [65]                      | 52 anos, f             | CaH, 1 ano após injeção no sulco nasolabial dobrar                                                            | Nódulo inflamatório na borda vermelha do lábio superior direito.                  | Biópsia                                             |
| Lábios<br>[43]            | 34 anos, sexo feminino | HA, 3 meses após o aumento labial                                                                             | Massa móvel de 2 cm na bochecha direita                                           | Cirurgia                                            |
| [51]                      | 35 anos, mulher        | PDMS, 9 meses após a injeção no lábio.                                                                        | Edema maciço na face e pescoço, inflamação, irregularidades nodulares.            | Corticosteroides com efeito limitado, cirurgia      |
| [57]                      | 28–74 anos, 26 f       | Silicone, HA, PMMA, polialquilimida, Poliacrilamida e outros; alguns meses a 8 anos após a injeção nos lábios | O número de pacientes com apenas migração é desconhecido.                         | Corticosteroides, antibióticos, aspiração, cirurgia |

Tabela 2. Continuação.

| Ref.                                                 | Paciente                                                  | Enchimento                                                                                                                                                                   | Resultados Clínicos                                                                                                                                       | Tratamento                                                                   |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Múltiplas localizações<br>[45]                       | 42–67 anos,<br>6 mulheres, 1 homem                        | HA, até 10 anos após a injeção nas bochechas, pregas nasolabiais ou testa                                                                                                    | Inchaço da pálpebra, massa na pálpebra, obstrução do ducto nasolacrimal ou déficit neurológico                                                            | Cirurgia (6)×, hialuronidase (1 ×)                                           |
| [48]                                                 | 52 anos, f                                                | HA, há 2 anos, nos lábios e sulcos nasolabiais.                                                                                                                              | Tumor bucal, múltiplos granulomas com inflamação.                                                                                                         | excisão cirúrgica                                                            |
| [49]                                                 | 24–52 anos,<br>16×f                                       | Polialquilimida, 3–7 anos após injeção na ponte nasal, temporal região ou bochechas                                                                                          | Inchaço da pálpebra inferior                                                                                                                              | excisão cirúrgica, 1 ×recaída, 1 ×retração da tampa                          |
| [52]                                                 | 50 anos, f                                                | HA e PDLLA, paciente obsessivo após múltiplos casos de meio e tratamentos para a parte inferior do rosto, 1 ano após as injeções nas bochechas                               | Massa palpável da testa ao nariz                                                                                                                          | Biópsia, cirurgia sugerido                                                   |
| [55]                                                 | 44 anos, 57 anos,<br>77 anos; f                           | HA, 2×após injeção de HA no prega nasolabial 1,5 e 4 anos atrás, 1 × Partículas de HA + acrilamida para uso temporário aumento há 10 anos                                    | 2×Inchaço da pálpebra, 1 ×nódulo não inflamatório do canto lateral esquerdo                                                                               | Hialuronidase para HA, Cirurgia oferecida para HA + acrilamida               |
| [66]                                                 | 45 anos, 48 anos,<br>51 anos, f<br><br>62 anos, masculino | Polialquilimida, 10 a 245 meses depois injeção em bochechas, sulcos nasolabiais ou sulco lacrimal                                                                            | Irregularidades e edema na região periorbital                                                                                                             | Aspiração, cirurgia                                                          |
| [68]                                                 | 59 anos, f                                                | CaH, 2 semanas após injeção naso-pregas labiais e linhas de marionete                                                                                                        | Nódulo do vermelhão direito                                                                                                                               | Biópsia                                                                      |
| ★                                                    | 40 anos, 55 anos,<br>64 anos, f<br><br>33 anos, masculino | PDLLA, PMMA, silício, injeção em parte inferior e média da face, glabella, ou boca comissura entre De 4 meses a 12 anos atrás, PMMA, injeção em glabella, várias meses antes | Nódulos subcutâneos submandibulares e no pescoço, nódulos na raiz e no dorso nasal, nódulos na prega mentolabial<br><br>Nódulos subcutâneos na raiz nasal | Cirurgia (mais) intralesional Laser Nd-YAG<br><br>Intralesional Laser Nd-YAG |
| Local(is) de injeção específico(s) desconhecido(s) [ |                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                           |                                                                              |
| [56]                                                 | 60,8 anos<br>(significar),<br>57 f                        | Preenchimentos permanentes, tempo médio de acompanhamento de 16,6 anos.                                                                                                      | Migração para os gânglios linfáticos cervicais em 59,6% dos casos.                                                                                        | Não mencionado                                                               |
| [58]                                                 | 55 anos, f                                                | Silicone, após múltiplas injeções faciais realizadas há 50 a 60 anos.                                                                                                        | 6×Pseudocisto cervical de 8 cm de diâmetro                                                                                                                | Cirurgia, antibióticos                                                       |
| [59]                                                 | 74 anos, f                                                | Material de enchimento não identificado. Injeção facial há 3 anos                                                                                                            | Nódulo na pálpebra superior esquerda, provavelmente de silicone.                                                                                          | apenas biópsia                                                               |
| [60]                                                 | 25–76 anos,<br>16 mulheres, 16 homens                     | PMMA, poliacril-amida, polialquilimida, Injeção facial 6–120 meses antes                                                                                                     | Em 5 pacientes houve migração clínica, e na ressonância magnética, 28% (30 de 107) das lesões apresentaram migração.                                      | Cirurgia                                                                     |
| [69]                                                 | 31–55 anos;<br>18 f                                       | Polialquilimida, entre 1 mês e 3 anos após o tratamento facial. injeção                                                                                                      | Irregularidades e edema em diferentes áreas.                                                                                                              | Cirurgia                                                                     |

Legenda: y—anos; f—feminino; m—masculino. ★ Esta publicação.

O intervalo entre a injeção e o aparecimento da migração do preenchimento foi bastante variável, de 2 semanas a 60 anos. O aparecimento extremamente tardio da migração do preenchimento foi associado ao uso de preenchimentos permanentes, como silicones, polialquilimida, PMMA e poliacrilamida.

No entanto, houve um único relato de caso com migração do preenchimento ocorrendo 16 anos após a injeção de HA [55].

A apresentação clínica variou de nódulos a massas semelhantes a tumores, algumas com inflamação, edema e dor. Os possíveis diagnósticos diferenciais incluíram distúrbios granulomatosos e inflamatórios, infecções de tecidos moles, cistos e tumores. Exames de imagem por ultrassonografia diagnóstica ou ressonância magnética foram relatados em vários casos. A confirmação do diagnóstico foi feita por histopatologia. A ressonância magnética revelou um número significativamente maior de lesões devido à migração do preenchimento do que o suspeitado clinicamente.<sup>61</sup> Em um estudo ultrassonográfico com 57 pacientes após implante facial de preenchimento permanente, observou-se migração da disseminação linfática para os linfonodos cervicais em 34 pacientes (59,6%) [57].

O tratamento não foi relatado para todos os pacientes. Antes da confirmação do diagnóstico final, corticosteroides e antibióticos foram frequentemente prescritos, com sucesso limitado. No caso do ácido hialurônico (AH), foram utilizadas injeções de hialuronidase, mas em alguns pacientes, a cirurgia foi realizada devido à incerteza diagnóstica. Para preenchimentos permanentes, a cirurgia foi o tratamento de escolha.

A hialuronidase age mais rapidamente sobre o preenchimento com ácido hialurônico quando aplicada precocemente, e em reações tardias, doses múltiplas e mais elevadas podem ser eficazes. Para preenchimentos semipermanentes, não há terapia medicamentosa específica disponível. A hidrólise eventualmente decompõe o PLLA, mas é um processo lento. Em alguns casos, o CaH pode exigir uma pequena intervenção cirúrgica, por exemplo, na borda do vermelhão, mas a injeção nos lábios não é mais recomendada. No caso da maioria dos preenchimentos permanentes, o material particulado é incorporado em uma estrutura de fibras de colágeno que se torna mais compacta com o tempo.

Além disso, incorporamos quatro pacientes à nossa prática, 3 mulheres e 1 homem. Três desenvolveram nódulos subcutâneos após preenchimentos permanentes (silicone e PMMA), e uma mulher apresentou nódulos subcutâneos após injeção de PDLLA realizada por uma esteticista (Figuras).<sup>1–4</sup>.

Devido à variabilidade na apresentação clínica, o leque de possíveis diagnósticos diferenciais é amplo. Estes incluem infecções de tecidos moles, incluindo abscessos e celulite (erisipela), infecções por micobactérias atípicas, herpes zoster e micetoma [4,12,15,18]. Os diagnósticos diferenciais não infecciosos incluem sarcoidose, cicatrizes, xantelasma, arterite temporal, úlcera neurogênica e ceratoacantoma.<sup>16,25,28</sup> Em outros casos, como adenoma pleomórfico da parótida, cistos cutâneos, granuloma facial e pseudolinfoma, no espectro benigno, devem ser considerados tumores benignos e malignos, e carcinoma basocelular, carcinoma de células de Merkel, linfoma cutâneo ou metástase como malignos.<sup>42,71–73</sup>.



**Figura 2.** Um homem de 33 anos. **a** PMMA injetado na glabella com deslocamento para a raiz. **b** Tratamento a laser intralesional.





**Figura 3.** Mulher de 55 anos. Injeção de silicone na glabella realizada por uma esteticista há 12 anos. Deslocamento para a raiz nasal e dorso nasal.



**Figura 4.** Uma mulher de 64 anos. **a** Migração de PMMA (injetado originalmente há 20 anos na comissura labial) com nódulos subcutâneos. **b** Após excisão cirúrgica. **c** Espécime cirúrgico.

#### 4. Discussão

Dentre os possíveis eventos adversos das injeções de preenchimento dérmico, a migração do material de preenchimento é um evento adverso relativamente raro e tardio.<sup>54–58,61</sup> Considerando o preenchimento com poliacrilamida, a migração foi observada em até 3% dos casos.<sup>67</sup> A evidência clínica de migração do preenchimento pode não ser observada a menos que uma complicação secundária, como granuloma, edema ou cistos, se desenvolva.

A migração do material de preenchimento pode resultar em uma aparência inestética, inflamação crônica, infecção e comprometimento vascular, com complicações desastrosas, incluindo acidente vascular cerebral e cegueira. A migração do preenchimento pode ser induzida por diversos mecanismos. Um erro comum, porém evitável, é a técnica de injeção inadequada devido à falta de habilidade e conhecimento insuficiente da anatomia. Outros erros técnicos incluem injeção de alto volume, injeção muito rápida sob pressão e/ou o uso de agulha ou cânula muito pequena. Outros fatores que contribuem para a migração incluem o deslocamento induzido pela pressão através de massagem, atividade muscular, gravidade e disseminação pelo sistema linfático (granulomas migrados).<sup>56</sup> Um estudo neurorradiológico sugeriu que o risco de migração do material de preenchimento tende a ser menor com a injeção de gotículas menores [74].

A formação de granulomas de corpo estranho depende da função dos macrófagos. Os principais subtipos são M1, com atividade pró-inflamatória, e M2, pró-fibrótico. Um estudo *in vitro* utilizou diferentes preparações de um preenchedor de ácido hialurônico (AH) disponível comercialmente, um preenchedor de AH experimental, preenchedores permanentes e Aquamid® e Bio-Alcamid® investigaram os padrões de expressão gênica após incubação com monócitos TPH-1 humanos [75]. Os macrófagos M0 responderam com um pequeno aumento na interleucina (IL)-1 $\beta$  e na quimiocina CCL18 ao HA, mas com uma forte resposta de IL-1 $\beta$  e CCL18 a ambos os preenchedores não reabsorvíveis. Em contraste com o HA, o Bio-Alcamid® também estimulou outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-3, IL-4, interferon (IFN) tipo 1 e marcadores de macrófagos [76]. Em um segundo ensaio clínico, tanto os preenchedores de HA quanto o Bio-Alcamid foram utilizados.® foram injetadas em um Fênion humano 3D® Modelo de pele de espessura total. Tanto os preenchedores reabsorvíveis quanto os não reabsorvíveis induziram uma regulação positiva de citocinas e quimiocinas, sugerindo uma resposta inflamatória aguda do tecido. Os detalhes, no entanto, foram diferentes entre o ácido hialurônico (AH) e o preenchedor permanente. Bio-Alcamid® aumento significativo do fator de necrose tumoral (TNF)  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, enquanto a resposta aos preenchedores de HA foi marcadamente menos pronunciada [77]. Em geral, os materiais de preenchimento particulados apresentam um risco maior de formação de granulomas em comparação com os produtos não particulados. [78].

A maioria dos granulomas se desenvolve ao redor dos locais de injeção. Nesses casos, a migração não está envolvida. No entanto, a formação de granulomas distantes da injeção primária é uma consequência da migração do material de preenchimento. No caso de preenchimentos permanentes, a degradação de partículas maiores permite a fagocitose por macrófagos [79]. A migração transendotelial de macrófagos foi demonstrada usando técnicas de infravermelho próximo, como imagens de reflectância de fluorescência e tomografia mediada por fluorescência em granulomas de preenchimento permanente induzidos experimentalmente (poliacrilamida) [80]. Com monócitos marcados com verde de indocianina e angiografia a laser no infravermelho próximo, foi possível diferenciar inflamações infecciosas e não infecciosas em um modelo animal [81].

As subunidades estéticas faciais revelam um risco diferente de migração do preenchimento devido a variações na anatomia estática e dinâmica [82]. Além disso, o plano de injeção no tecido facial é importante para a longevidade do efeito volumizador após a aplicação do preenchimento. Injeções na gordura profunda da região média da face e nos compartimentos de gordura superficial das têmporas laterais proporcionam maior longevidade em comparação com a região perioral e o queixo, sugerindo, inversamente, um menor risco de migração do preenchimento em geral. [83].

As injeções intravasculares não foram consideradas nesta revisão, uma vez que são eventos adversos agudos, ao contrário dos outros mecanismos de migração do preenchedor [15,25]. Aqui, apresentamos mecanismos sugeridos de migração ou deslocamento em áreas específicas, correspondentes à anatomia:

**Injeções na glabella:** Em casos de linhas glabellares acentuadas, a ponte nasal está particularmente sujeita à atividade dos músculos corrugador do supercílio e próceros. Contrações musculares repetidas podem ser responsáveis pela migração do preenchimento injetado na glabella ou na raiz nasal. [42]. Os exemplos são mostrados nas Figuras. 2 e 3.

**Injeções na testa:** Os mecanismos potenciais de deslocamento do preenchimento incluem a migração do preenchimento através da aponeurose da gálea e do septo orbital pela gravidade e pelos movimentos dos músculos faciais. Os preenchimentos injetados na testa podem migrar ao longo do plano tecidual formado pela gálea e pela fásia orbicular posterior até a pálpebra superior. Os movimentos dos músculos faciais e a gravidade estão envolvidos. Além disso, a massagem pós-operatória nos locais de injeção também foi considerada, mas isso explicaria a migração em um período mais próximo após a injeção. [60].

**Injeções na têmpora:** O limite superior do espaço bucal está conectado à almofada adiposa temporal profunda. A extensão bucal anterior se insere nas bochechas. Com o aumento da idade, a extensão bucal pode desenvolver um pseudoprolapso para o espaço bucal da bochecha anterior, o que pode facilitar a migração do preenchimento da têmpora para as bochechas. [47].

**Injeções próximas aos olhos:** A injeção de preenchimentos nas proximidades dos olhos pode facilitar sua migração para baixo da conjuntiva, provavelmente devido à disseminação linfática. [44].

**Injeção para aumento da região do sulco lacrimal:** O sulco lacrimal é a delimitação da borda medial da gordura suborbicular do olho. Deformidades do sulco lacrimal localizam-se entre a pálpebra e a gengiva.



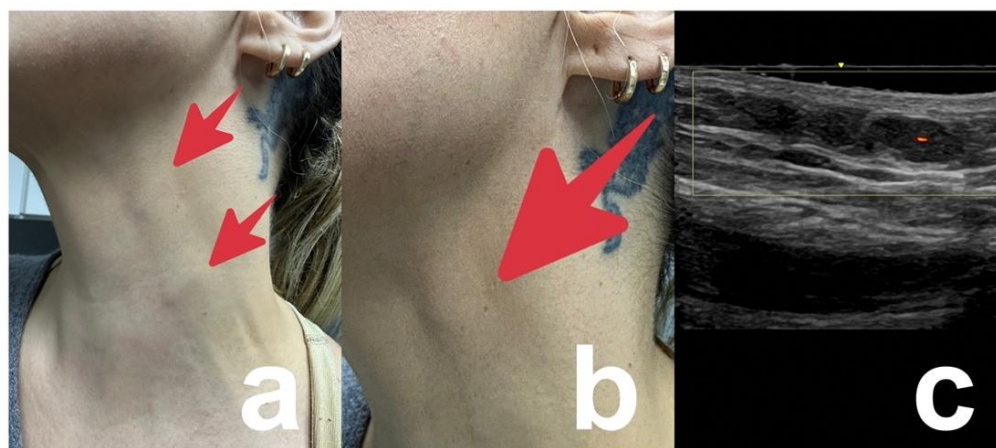
partes branquial e orbital do músculo orbicular do olho. Com a idade, o ligamento de retenção do orbicular, que separa as bolsas de gordura profunda e superficial, enfraquece, o que pode levar à herniação da gordura orbital. Injeções acima do plano profundo e muito próximas à borda orbital podem causar migração indesejada do preenchedor para a pálpebra inferior.<sup>84</sup> Em uma revisão sistemática, a frequência de migração de preenchimento nessa área foi de 7,7% [45].

**Injeções nos sulcos nasolabiais:** Ao contrário de outras regiões faciais, a gordura subcutânea é dispersa. Os músculos da expressão facial formam uma forte rede de fibras colágenas com conexão direta à pele. O preenchimento injetado no sulco nasolabial pode migrar, devido à gravidade e aos movimentos musculares, para o sulco labiomentoniano. O deslocamento do material de preenchimento dos sulcos nasolabiais foi relatado em 0,5% dos casos.<sup>85,86</sup> Um exemplo é mostrado na Figura 4.

Existem relatos raros de migração de preenchimento após injeção à distância para aumento dos glúteos com silicone líquido ou PMMA [51,87,88]. Foi observada migração à distância da poliacrilamida após aumento mamário para a axila, parede torácica, parede abdominal e peritônio [89]. Alguns aspectos devem ser considerados nesses casos: (a) volumes muito maiores foram aplicados em comparação com a estética facial, e (b) PMMA, silicone e polimetacrilato são preenchedores permanentes. (c) Silicones são usados fora das indicações aprovadas, já que nunca foram aprovados pelo FDA para fins estéticos. É menos conhecido que mesmo o HA pode persistir no tecido adiposo subcutâneo por vários anos, o que explica os raros casos documentados de migração tardia do preenchedor após a injeção de HA.<sup>55,90</sup>

No entanto, a migração ou o deslocamento do preenchimento foram relatados tanto com preenchimentos temporários quanto permanentes. O diagnóstico diferencial da sintomatologia clínica resultante é amplo e inclui distúrbios infecciosos, inflamatórios, císticos e neoplásicos. Frequentemente, os pacientes não têm conhecimento dos produtos de preenchimento que foram utilizados. Às vezes, diferentes produtos foram aplicados simultaneamente. É importante especificar o material de preenchimento por meio de técnicas de imagem e/ou histopatologia. Enquanto as lesões induzidas por ácido hialurônico podem ser tratadas com injeções intralesionais de hialuronidase, os preenchimentos permanentes geralmente requerem cirurgia.<sup>91</sup> Ocasionalmente, foi observada alergia à hialuronidase. Um fator de risco é a sensibilização prévia ao veneno de abelha ou vespa [92].

Descrevemos recentemente uma técnica combinada de aplicação de laser de neodímio (Nd)-YAG seguida de cirurgia minimamente invasiva para remover partículas de PMMA, evitando cirurgias extensas, mesmo em locais delicados como o nariz e os lábios (Figuras 2–5) [93,94]. A energia do laser é liberada intralesionalmente usando um laser de 300–600µm. Uma fibra romba é inserida em uma microcânula. A temperatura da pele é controlada durante o procedimento para evitar queimaduras. A energia do laser causa a fragmentação das partículas de PMMA, que podem ser posteriormente removidas por uma cânula de sucção romba com pressão negativa. A satisfação com este procedimento foi alta.



**Figura 5.** Mulher de 40 anos com nódulos subcutâneos no pescoço, 4 meses após injeções de PDLLA na região média e inferior da face, aplicadas por uma esteticista (setas vermelhas). Os corticosteroides intralesionais aplicados pela esteticista não melhoraram os nódulos, mas causaram atrofia cutânea localizada. **(a)** Visão geral. **(b)** Detalhe. **(c)** Ultrassonografia Doppler mostrando o nódulo subcutâneo, mas excluindo linfadenopatia.

Em resumo, o material de preenchimento dérmico pode se espalhar para locais distantes do corpo a partir do ponto de injeção por transporte vascular (vasos sanguíneos e linfáticos), ao longo de estruturas anatômicas como ligamentos e fâscias, pela gravidade ou atividade muscular e juntamente com reações inflamatórias através do transporte intracelular por macrófagos.

O diagnóstico de migração de preenchimento depende do histórico médico e de um exame clínico minucioso. Devido à variabilidade na apresentação clínica, inúmeros diagnósticos diferenciais devem ser excluídos. A localização do material de preenchimento em camadas teciduais mais profundas é corroborada por técnicas de imagem. O ultrassom de alta frequência tem sido utilizado para localizar e identificar preenchimentos dérmicos na face [95,96]. Para HA, estruturas hipoecoicas ou anecoicas são características, enquanto CaH, policaprolactona, óleo de silicone e PMMA demonstram depósitos hiperecoicos [97].

A ressonância magnética (RM) permite não apenas a localização do material de preenchimento, mas também auxilia na identificação do tipo de material responsável. O preenchimento com ácido hialurônico (AH) apresenta sinais hiperintensos em sequências ponderadas em T2 e sinais hipointensos em sequências ponderadas em T1 devido à sua capacidade de ligação à água. Em contraste, o hidroxiapatita (CaH) apresenta sinais de intensidade baixa a intermediária, e as imagens ponderadas em T2 do ácido fosfórico-2-diidroxiglicose (PDLLA) são hipointensas [98].

Para a confirmação definitiva do diagnóstico de migração de preenchimento, o exame histopatológico é essencial. Como a biópsia é uma técnica invasiva, alguns pacientes a recusam. No entanto, em casos de aplicação de materiais de preenchimento diversos ou desconhecidos, ela continua sendo o padrão ouro no diagnóstico [5,97,99].

## 5. Conclusões

A migração do preenchimento é um evento adverso menos comum observado após a aplicação de preenchimentos injetáveis. Pode ocorrer em qualquer parte do corpo. Nesta revisão, focamos no tratamento com preenchimento facial, visto que este é o local de aplicação mais comum. A migração geralmente ocorre com um atraso de semanas a anos após a implantação e não se restringe a determinados produtos de preenchimento. No entanto, o manejo da migração do preenchimento difere entre o ácido hialurônico (AH) e os preenchimentos permanentes. Enquanto o AH pode ser removido por injeção intralesional de hialuronidase, a remoção do preenchimento permanente requer cirurgia. A invasividade de tal procedimento pode ser reduzida pela aplicação intralesional prévia do laser Nd:YAG [93,94]. Como os sintomas clínicos da migração do preenchimento não são uniformes, uma ampla gama de diagnósticos diferenciais deve ser considerada.

Para a segurança do paciente, o conhecimento qualificado de anatomia, materiais de preenchimento dérmico e técnicas de injeção é fundamental. Para iniciantes, recomendamos a participação em cursos ministrados por profissionais qualificados e experientes para aprimorar seus conhecimentos e habilidades. O reconhecimento e o controle precoces de efeitos colaterais indesejados são de extrema importância para minimizar os riscos de um resultado indesejável [7,39–41].

**Contribuições dos autores:** Conceitualização, visualização e redação — preparação do rascunho original: AG e UW; metodologia, investigação e processamento de dados: AG e UW; supervisão e redação — revisão e edição: AG e UW. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

**Financiamento:** Esta pesquisa não recebeu financiamento externo.

**Declaração do Comitê de Ética em Pesquisa:** O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque.

**Declaração de Consentimento Informado:** O consentimento informado foi obtido de todos os participantes do estudo. O consentimento informado por escrito para a publicação deste artigo foi obtido dos pacientes, quando aplicável.

**Declaração de Disponibilidade de Dados:** Os dados são gratuitos e estão disponíveis no PUBMED® e no Google Scholar®.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Referências

1. Jiang, B.; Ramirez, M.; Ranjit-Reeves, R.; Baumann, L.; Woodward, J. Preenchimentos dérmicos não colágenos: um resumo dos ensaios clínicos utilizados para sua aprovação pela FDA. *Dermatol. Surg.* **2019**, *45*, 1585–1596. [Referência cruzada] [PubMed]
2. Liu, MH; Beynet, DP; Gharavi, NM Visão geral dos preenchimentos dérmicos profundos. *Cirurgia Plástica Facial* **2019**, *35*, 224–229. [Referência cruzada] [PubMed]

3. Wollina, U.; Goldman, A. Preenchimentos dérmicos com ácido hialurônico: segurança e eficácia para o tratamento de rugas, envelhecimento da pele, modelagem corporal e condições médicas. *Clin. Med. Rev. Ther.* **2011**, *3*, 107–121.
4. Ryu, HJ; Kim, BY; Ryu, SI; Kim, NY; Ko, JY; Ro, YS; Kim, IH; Kim, JE Nova classificação de complicações tardias e tardias após preenchimento dérmico: localizadas ou generalizadas? *J. Cosmet. Laser Ther.* **2020**, *22*, 244–252. [\[Referência cruzada\]](#)
5. Isaac, J.; Walker, L.; Ali, SR; Whitaker, IS. Uma abordagem anatômica ilustrada para reduzir o risco vascular durante a administração de preenchimento de tecidos moles faciais — Uma revisão. *JPRAS Open* **2022**, *36*, 27–45. [\[Referência cruzada\]](#)
6. Wollina, U.; Goldman, A. Zonas de perigo vascular facial para injeções de preenchimento. *Dermatol. Ter.* **2020**, *33*, e14285. [\[Referência cruzada\]](#)
7. Requena, L.; Requena, C.; Christensen, L.; Zimmermann, US; Kutzner, H.; Cerroni, L. Reações adversas a preenchedores injetáveis de tecidos moles. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2011**, *64*, 1–34. [\[Referência cruzada\]](#)
8. Povolotskiy, R.; Oleck, NC; Hatzis, CM; Paskhover, B. Eventos adversos associados a preenchimentos dérmicos estéticos: um estudo retrospectivo de 10 anos com dados da FDA. *Revista Americana de Cirurgia Cosmética* **2018**, *35*, 143–151. [\[Referência cruzada\]](#)
9. Galadari, H.; Krompouzou, G.; Kassir, M.; Gupta, M.; Wollina, U.; Katsambas, A.; Lotti, T.; Jafferany, M.; Navarini, AA; Berg, RV; et al. Complicações de preenchimentos de tecidos moles: revisão de prevenção e tratamento. *J. Medicamentos Dermatol.* **2020**, *19*, 829–832. [\[Referência cruzada\]](#)
10. Schelke, LW; Van Den Elzen, HJ; Canninga, M.; Neumann, MHA Complicações após tratamento com polialquilimida. *Dermatol. Surg.* **2009**, *35*(Supl. 2), 1625–1628. [\[Referência cruzada\]](#)
11. Diwan, Z.; Trikha, S.; Etemad-Shahidi, S.; Virmani, S.; Denning, C.; Al-Mukhtar, Y.; Rennie, C.; Penny, A.; Jamali, Y.; Parrish, NCE. Série de casos e revisão sobre o tratamento de abscessos secundários a preenchimentos de tecidos moles com ácido hialurônico, com diretrizes de tratamento recomendadas. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* **2020**, *13*, 37–43.
12. Balassiano, LKA; Cavallieri, FA; Munhoz, G.; Tembra, MF; Ramos-E-Silva, M. Não tão “feliz colisão”: Uma complicação devido ao ácido hialurônico. *J. Cosmet. Dermatol.* **2022**, *21*, 6308–6313. [\[Referência cruzada\]](#)
13. Landau, M.; Lopez-Gehrke, I.; Villarica-Hayano, W.; Suwanchinda, A.; Galadari, H. Alopecia não cicatricial após técnica de lifting temporal com preenchimentos dérmicos. *Relatório de Caso JAAD* **2023**, *37*, 30–34. [\[Referência cruzada\]](#)
14. Chung, CW; Shiuey, E.; Briceño, CA; Lee, V. Diplopia aguda após injeção de preenchimento com ácido hialurônico na glabella. *Am. J. Ophthalmol. Relato de Casos* **2023**, *31*, 101860. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Colon, J.; Mirkin, S.; Hardigan, P.; Elias, MJ; Jacobs, RJ. Eventos adversos relatados após injeções de preenchimento dérmico com ácido hialurônico na região facial: uma revisão sistemática e meta-análise. *Cureus* **2023**, *15*, e38286. [\[PubMed\]](#)
16. Soares, D.; Bowhay, A.; Blevins, LW; Patel, SM; Zuliani, GF. Padrões de isquemia da pele facial induzida por preenchimento: uma revisão sistemática de 243 casos e introdução do sistema de pontuação e escala de classificação FOEM. *Cirurgia Plástica Reconstructiva* **2023**, *151*, 592e–608e. [\[Referência cruzada\]](#)
17. Moore, RM; Mueller, MA; Hu, AC; Evans, GRD Acidente vascular cerebral assintomático após injeção de preenchimento com ácido hialurônico: relato de caso e revisão da literatura. *Revista de Cirurgia Estética* **2021**, *41*, NP602–NP608. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Convery, C.; Davies, E.; Murray, G.; Walker, L. Nódulos de início tardio (DONs) e considerações sobre seu tratamento após o uso de preenchedores de ácido hialurônico (AH). *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* **2021**, *14*, E59–E67. [\[PubMed\]](#)
19. Trinh, LN; McGuigan, KC; Gupta, A. Complicações tardias após preenchimento dérmico para aumento da região das olheiras: uma revisão sistemática. *Cirurgia Plástica Facial* **2022**, *38*, 250–259. [\[Referência cruzada\]](#)
20. Zhuang, J.; Zheng, Q.; Hu, J. Tontura e dor após aumento temporal com ácido hialurônico. *J. Craniofac. Surg.* **2023**, epub antes da impressão. [\[Referência cruzada\]](#)
21. Shoji, MK; Maeng, MM; Khzam, RA; Dubovy, SR; Johnson, TE. Edema periorbital recorrente associado à retenção de corpo estranho após injeção de preenchimento. *Cirurgia Plástica Reconstructiva Oftálmica* **2023**, *39*, e30–e33. [\[Referência cruzada\]](#)
22. Nie, F.; Xie, H.; Wang, G.; An, Y. Comparação do risco de embolia por preenchimento entre polimetilmetacrilato (PMMA) e ácido hialurônico (HA). *Cirurgia Plástica Estética* **2019**, *43*, 853–860. [\[Referência cruzada\]](#)
23. Saoud, C.; Lossos, C.; Ali, SZ. Reação a corpo estranho induzida por polimetilmetacrilato apresentando-se como lesões bilaterais na parótida: relato de caso de reação adversa a preenchedor dérmico diagnosticada por punção aspirativa com agulha fina. *Citopatologia* **2023**, *34*, 385–387. [\[Referência cruzada\]](#)
24. Rowland-Warmann, MJ. Reação de hipersensibilidade ao preenchedor dérmico de ácido hialurônico após infecção pelo novo coronavírus — Relato de caso. *J. Cosmet. Dermatol.* **2021**, *20*, 1557–1562. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Machado, RA; Oliveira, LQ; Martelli-Júnior, H.; Pires, FR; Carvas, JB; Rogerio, VE; Rabelo, VD; Coletta, RD Reações adversas à injeção de materiais de preenchimento estético facial e cervical: uma revisão sistemática. *Med. Patol Oral. Cir Oral. Bucal.* **2023**, *28*, e278–e284. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Moran, M.; Nieto-Lopez, F.; Rueda-Carrasco, J. O ácido lipoteicoico e o peso molecular do ácido hialurônico podem explicar a resposta inflamatória tardia desencadeada pelos preenchedores de ácido hialurônico. *J. Cosmet. Dermatol.* **2022**, *21*, 5610–5613. [\[Referência cruzada\]](#)
27. Thomas, J.; Lee, JJ; Patton, T.; Choudhary, S. Lipogranuloma esclerosante facial após autoinjeção de preenchimento tecidual caseiro: uma nova prática alarmante. *Dermatol. Surg.* **2020**, *46*, 711–713. [\[Referência cruzada\]](#)
28. Ortiz-UMÁlvarez, J.; Lebrón-Marteun, JA; Samambaiaumndez-Freire, LR; Dorado, TZ; Morillo, JSG Sarcoidose cutânea e ganglionar induzida por preenchimento facial com policaprolactona: uma nova expressão da síndrome ASIA? *EUR. J. Estagiário de Representante de Caso. Med.* **2021**, *8*, 002652. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Mario, M.; Ettore, L.; Bernardi, S.; Becelli, R.; Filippo, G. Complicações vasculares com lesões necróticas após injeções de preenchimento: revisão sistemática da literatura. *J. Stomatol. Cirurgia Bucomaxilofacial.* **2023**, 101499, epub antes da impressão. [\[Referência cruzada\]](#)

30. Khor, NWM; Dhar, A.; Cameron-Strange, A. Os perigos do aumento peniano: relato de caso de uma infecção peniana fulminante. *BMC Urol.* **2021**, *21*, 115. [Referência cruzada]
31. Thanasarnakorn, W.; Thanyavuthi, A.; Prasertvit, P.; Rattanakuntee, S.; Jitaree, B.; Suwanchinda, A. Série de casos de necrose da língua devido a complicações vasculares após aumento do queixo com ácido hialurônico: Potencial fisiopatologia e manejo. *J. Cosmet. Dermatol.* **2023**, *22*, 784–791. [Referência cruzada]
32. Kato, JM; Matayoshi, S. Perda visual após injeção de preenchimento facial estético: uma revisão da literatura sobre uma questão oftalmológica. *Arq. Bras. Oftalmol.* **2022**, *85*, 309–319. [Referência cruzada]
33. Huang, CH; Ng, CY Vitiligo associado a preenchedor estimulador de colágeno à base de policaprolactona. *Relatório de Caso JAAD* **2022**, *24*, 35–37. [Referência cruzada] [PubMed]
34. Liu, A.; Kollipara, R.; Hoss, E.; Goldman, MP Xantelasma da pálpebra inferior após injeções de preenchimento com ácido hialurônico nas olheiras. *J. Cosmet. Dermatol.* **2021**, *20*, 3190–3192. [Referência cruzada] [PubMed]
35. Gerber, PA; Buhren, BA; Bölke, E.; Philipp-Dormston, WG; Homey, B.; Schruppf, H. Efeitos dependentes do tempo e da dose da hialuronidase na degradação de diferentes preenchedores à base de hialuronano in vitro. *Cirurgia Plástica Reconstructiva* **2023**, *151*, 560–567. [Referência cruzada]
36. Elahi, L.; Ulrich, F.; Raffoul, W.; Rossi, SA. Gestão de uma grande quantidade de preenchimentos permanentes de copolíamida nos glúteos (Aqualift/Activegel): Revisão da literatura e algoritmo. *Fórum Aberto de Cirurgia Estética*. **2022**, *4*, ojac051. [Referência cruzada] [PubMed]
37. Goldman, A.; Staub, H.; Wollina, U. Hipercalcemia devido a injeções de polimetilmetacrilato? (Revisão da literatura e relatos de casos). *Notícias médicas da Geórgia*. **2018**, *282*, 17–20.
38. Chayangsu, O.; Wanitphakdeedecha, R.; Pattanaprichakul, P.; Hidajat, IJ; Evangelista, KER; Manuskiatti, W. Enchimentos injetáveis legais vs. ilegais: o estudo de comparação de efeitos adversos. *J. Cosmet. Dermatol.* **2020**, *19*, 1580–1586. [Referência cruzada]
39. Heydenrych, I.; De Boule, K.; Kapoor, KM; Bertossi, D. O Plano de 10 Pontos 2021: Conceitos atualizados para maior segurança nos procedimentos com preenchimento facial. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2021**, *14*, 779–814. [Referência cruzada]
40. Zeltzer, A.; Geeroms, M.; Antoniazzi, E.; Giunta, G.; De Baerdemaeker, R.; Hendrickx, B.; Hamdi, M. A “ARTE” das injeções de preenchimento facial: Evite, reconheça e trate complicações induzidas pelo ácido hialurônico. *J. Cosmet. Dermatol.* **2020**, *19*, 2229–2236. [Referência cruzada] [PubMed]
41. Jones, DH; Fitzgerald, R.; Cox, SE; Butterwick, K.; Murad, MH; Humphrey, S.; Carruthers, J.; Dayan, SH; Donofrio, L.; Solish, N.; et al. Prevenção e tratamento de eventos adversos de preenchimentos injetáveis: recomendações baseadas em evidências da Força-Tarefa Multidisciplinar da Sociedade Americana de Cirurgia Dermatológica. *Dermatol. Surg.* **2021**, *47*, 214–226. [Referência cruzada]
42. Magacho-Vieira, FN; Santana, AP Deslocamento de preenchedor dérmico de ácido hialurônico simulando um tumor cutâneo: Relato de caso. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2023**, *16*, 197–201. [Referência cruzada]
43. Scarano, A.; Inchingolo, F.; Di Carmine, M.; Marchetti, M.; Lorusso, F.; Amore, R.; Amuso, D. Migração cosmética dérmica após procedimento de aumento labial: manejo clínico e análise histológica em um relato de caso com revisão da literatura. *Cirurgias* **2023**, *4*, 223–234. [Referência cruzada]
44. Hayat, H.; Masarwa, D.; Sapir, S.; Kaiserman, I. Massa móvel subconjuntival após injeção de preenchimento com ácido hialurônico. *Relatório de Caso JAAD* **2022**, *30*, 76–78. [Referência cruzada] [PubMed]
45. Hamed-Azzam, S.; Burkat, C.; Mukari, A.; Briscoe, D.; Joshi, N.; Scawn, R.; Alon, E.; Hartstein, M. Migração de filler para a órbita. *Revista de Cirurgia Estética* **2021**, *41*, NP559–NP566. [Referência cruzada]
46. Almkhatar, R.; Fitzgerald, R.; Cotofana, S.; Fabi, S. Migração de preenchedor de tecido mole à base de ácido hialurônico das têmporas para as bochechas - Uma explicação anatômica. *Dermatol. Surg.* **2021**, *47*, 1526–1527. [Referência cruzada] [PubMed]
47. Dryden, SC; Gabbard, AG; Meador, AG; Stoner, AE; Klippenstein, KA; Wesley, RE. Um caso de granuloma orbital secundário à injeção de preenchimento dérmico. *Cureus* **2021**, *13*, e20606. [Referência cruzada] [PubMed]
48. Kaczorowski, M.; Nelke, K.; Łuczak, K.; Hałóń, A. Migração de preenchimento e reação granulomatosa florida ao ácido hialurônico mimetizando um tumor bucal. *J. Craniofac. Surg.* **2020**, *31*, e78–e79. [Referência cruzada] [PubMed]
49. AlHarbi, ZA; Alkatan, HM; Alsuhaibani, AH Resultados a longo prazo da remoção cirúrgica de preenchimento de polialquilimida (Bio-Alcamid) migrado para a área periorbital. *Revista Saudita de Oftalmologia*. **2019**, *33*, 251–254. [Referência cruzada]
50. Mosleh, R.; Mukari, A.; Krausz, J.; Hartstein, ME; Azzam, SH Massa orbital secundária à migração de preenchedor dérmico de ácido hialurônico. *Relatório de Caso JAAD* **2019**, *5*, 488–490. [Referência cruzada]
51. Abtahi-Naeini, B.; Faghihi, G.; Shahmoradi, Z.; Saffaei, A. Migração do preenchedor e lesões extensas após aumento labial: efeitos adversos do preenchedor de polidimetilsiloxano. *J. Cosmet. Dermatol.* **2018**, *17*, 996–999. [Referência cruzada]
52. Lin, CH; Chiang, CP; Wu, BY; Gao, HW Migração de preenchimento para a testa devido a múltiplas injeções de preenchimento em um paciente viciado em preenchimentos cosméticos. *J. Cosmet. Laser Ther.* **2017**, *19*, 124–126. [Referência cruzada]
53. Kim, H.; Cho, SH; Lee, JD; Kim, HS Complicação tardia de preenchimento: relato de dois casos e revisão da literatura. *Dermatol. Ter.* **2017**, *30*, e12513. [Referência cruzada]
54. Chae, SY; Lee, KC; Jang, YH; Lee, SJ; Kim, DW; Lee, WJ. Um caso de migração de preenchimento com ácido hialurônico do nariz para a testa, manifestando-se como dois nódulos moles sequenciais. *Ann. Dermatol.* **2016**, *28*, 645–657. [Referência cruzada] [PubMed]
55. Jordan, DR; Stoica, B. Migração de enchimento: vários mecanismos a serem considerados. *Cirurgia Plástica Reconstructiva Oftálmica* **2015**, *31*, 257–262. [Referência cruzada] [PubMed]
56. Lee, KH; Ryu, J.; Kim, O.; Yoon, J.; Kim, SH; Park, Y.; Kim, D.; Kim, J. Implicações clínicas de artefatos ultrassonográficos na região cervicofacial após injeção de preenchimentos faciais permanentes. *J. Med. Ultrassonografia*. **2015**, *42*, 223–229. [Referência cruzada] [PubMed]

57. Grippaudo, FR; Di Girolamo, M.; Mattei, M.; Pucci, E.; Grippaudo, C. Diagnóstico e manejo de complicações de preenchimento dérmico na região perioral. *J. Cosmet. Laser Ther.* **2014**, *16*, 246–252. [\[Referência cruzada\]](#)
58. Choi, HJ Pseudocisto do pescoço após aumento facial com injeção de silicone líquido. *J. Craniofac. Surg.* **2014**, *25*, e474–e475. [\[Referência cruzada\]](#)
59. Eun, YS; Cho, SH; Lee, JD; Kim, HS Lipogranuloma periorbital relacionado à migração de preenchimento: uma complicação rara de preenchimentos faciais. *J. Cosmet. Laser Ther.* **2014**, *16*, 149–150. [\[Referência cruzada\]](#)
60. Kadouch, JA; Nolthenius, CJT; Kadouch, DJ; van der Woude, HJ; Karim, RB; Hoekzema, R. Complicações após injeções faciais com preenchimentos permanentes: limitações e considerações importantes da avaliação por ressonância magnética. *Revista de Cirurgia Estética* **2014**, *34*, 913–923. [\[Referência cruzada\]](#)
61. Shahrabadi-Farahani, S.; Lerman, MA; Noonan, V.; Kabani, S.; Woo, S.-B. Reação granulomatosa a corpo estranho devido a preenchimentos cosméticos dérmicos com migração intraoral. *Cirurgia Oral. Medicina Oral. Patologia Oral. Radiologia Oral* **2014**, *117*, 105–110. [\[Referência cruzada\]](#)
62. Kopp, S.; Lawrence, N.; Donofrio, L.; Cox, SE Migração tardia de preenchedores de ácido hialurônico: uma nova complicação? *Dermatol. Surg.* **2014**, *40*, 85–87. [\[Referência cruzada\]](#)
63. Nathoo, NA; Rassmussen, S.; Dolman, PJ; Rossman, DW Lesões de massa periocular secundárias a preenchimentos dermatológicos: relato de 3 casos. *Can. J. Ophthalmol.* **2014**, *49*, 468–472. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
64. Malik, S.; Mehta, P.; Adesanya, O.; Ahluwalia, HS. Preenchimento periocular migrado simulando malformação arteriovenosa: um dilema diagnóstico e terapêutico. *Cirurgia Plástica Reconstrutiva Oftálmica* **2013**, *29*, e18–e20. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
65. Goulart, JM; High, WA; Goldenberg, G. Evidência de migração de hidroxiapatita de cálcio: formação de nódulos distantes em um contexto de injeção concomitante com ácido hialurônico estabilizado não animal. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2011**, *65*, e65–e66. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
66. Ross, AH; Malhotra, R. Complicações orbitofaciais de longo prazo do polialquilimida 4% (Bio-Alcamid). *Cirurgia Plástica Reconstrutiva Oftálmica* **2009**, *25*, 394–397. [\[Referência cruzada\]](#)
67. Lee, MJ; Sung, MS; Kim, NJ; Choung, HK; Khwarg, SI Massa palpebral secundária à injeção de preenchimento facial de hidroxiapatita de cálcio. *Cirurgia Plástica Reconstrutiva Oftálmica* **2008**, *24*, 421–423. [\[Referência cruzada\]](#)
68. Beer, KR Nódulo labial de Radiess originado em local de injeção distante: relato de caso e considerações sobre etiologia e tratamento. *J. Medicamentos Dermatol.* **2007**, *6*, 846–847.
69. Karim, RB; Hage, JJ; van Rozelaar, L.; Lange, CA; Raaijmakers, J. Complicações de injeções de polialquilimida 4% (Bio-Alcamid): Um relato de 18 casos. *J. Cirurgia Plástica Reconstrutiva Estética* **2006**, *59*, 1409–1414. [\[Referência cruzada\]](#)
70. Reda-Lari, A. Aumento da área malar com hidrogel de poliácridamida: experiência com mais de 1300 pacientes. *Revista de Cirurgia Estética* **2008**, *28*, 131–138. [\[Referência cruzada\]](#)
71. Coughlin, A.; Gray, ML; Westra, WH; Teng, MS; Rosenberg, JD Preenchimento dérmico apresentando-se como massa parotídea: um relato de caso. *Patologia da Cabeça e Pescoço* **2021**, *15*, 638–641. [\[Referência cruzada\]](#)
72. Syunyaeva, Z.; Kahnert, K.; Kauffmann-Guerrero, D.; Huber, RM; Tufman, A. Injeções de preenchimento dérmico mimetizam a atividade tumoral durante a inibição do ponto de controle imunológico. *Respiração* **2018**, *95*, 362–363. [\[Referência cruzada\]](#)
73. Dwivedi, K.; Prabhu, IS; Bradley, KM. Atividade da fluorodesoxiglicose associada a um preenchedor cosmético de poli-L-lactídeo: um potencial fator de confusão na tomografia por emissão de pósitrons e na tomografia computadorizada. *Br. J. Cirurgia Bucomaxilofacial* **2018**, *56*, 148–150. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
74. Ginat, DT; Schatz, CJ Características de imagem de preenchimentos injetáveis da região média da face e complicações associadas. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **2013**, *34*, 1488–1495. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
75. Chanput, W.; Mes, JJ; Wichers, HJ Linha celular THP-1: um modelo celular in vitro para abordagem de modulação imunológica. *Imunofarmacologia Internacional* **2014**, *23*, 37–45. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
76. De Jong, WH; Jennen, D.; Keizers, PHJ; Hodemaekers, HM; Vermeulen, JP; Bakker, F.; Schwillens, P.; van Herwijnen, M.; Jetten, M.; Kleinjans, JCS; e outros. Avaliação dos efeitos adversos dos preenchedores reabsorvíveis de ácido hialurônico: Determinação das respostas dos macrófagos. *Revista Internacional de Ciências Moles* **2022**, *23*, 7275. [\[Referência cruzada\]](#)
77. Jennen, DGJ; van Herwijnen, M.; Jetten, M.; Vandebriel, RJ; Keizers, P.; Geertsma, RE; de Jong, WH; Kleinjans, JCS A análise transcriptômica em modelo de pele humana 3D injetada com preenchimentos reabsorvíveis de ácido hialurônico revela resposta de corpo estranho. *Revista Internacional de Ciências Moles* **2022**, *23*, 13046. [\[Referência cruzada\]](#)
78. Haneke, E. Efeitos adversos dos preenchedores. *Dermatol. Ter.* **2019**, *32*, e12676. [\[Referência cruzada\]](#)
79. Wiest, LG; Stolz, W.; Schroeder, JA Documentação por microscopia eletrônica de alterações tardias em preenchimentos permanentes e manejo clínico de granulomas em pacientes afetados. *Dermatol. Surg.* **2009**, *35*(Supl. 2), 1681–1688. [\[Referência cruzada\]](#)
80. Eisenblätter, M.; Ehrchen, J.; Varga, G.; Sunderkötter, C.; Heindel, W.; Roth, J.; Bremer, C.; Wall, A. Imagem óptica in vivo da resposta inflamatória celular na formação de granulomas usando macrófagos marcados com fluorescência. *J. Nucl. Med.* **2009**, *50*, 1676–1682. [\[Referência cruzada\]](#)
81. Christensen, JM; Brat, GA; Johnson, KE; Chen, Y.; Buretta, KJ; Cooney, DS; Brandacher, G.; Lee, WP; Li, X.; Sacks, JM. Monócitos carregados com verde de indocianina como agentes de contraste de direcionamento ativo permitem a diferenciação óptica de inflamação infecciosa e não infecciosa. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e81430. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
82. Gerber, PA; Filler, T. Anatomia estática e dinâmica da face, em particular sobrancelhas, pálpebras e lábios. *Problemas atuais em dermatologia* **2022**, *56*, 306–312.
83. Master, M.; Roberts, S. Acompanhamento de longo prazo por ressonância magnética de preenchimento dérmico com ácido hialurônico. *Cirurgia Plástica Reconstrutiva Global Aberta* **2022**, *10*, e4252. [\[Referência cruzada\]](#)



84. Wollina, U.; Goldman, A. Correção da deformidade do sulco lacrimal por meio da aplicação de preenchimento de tecido mole com ácido hialurônico inferior ao espessamento orbital lateral. *Dermatol. Ter.* **2021**, *34*, e15045. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
85. Kruglikov, I.; Trujillo, O.; Kristen, Q.; Isaac, K.; Zorko, J.; Família, M.; Okonkwo, K.; Mian, A.; Obrigado, H.; Koban, K.; e outros. O tecido adiposo facial: uma revisão. *Cirurgia Plástica Facial* **2016**, *32*, 671–682. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
86. Oranges, CM; Brucato, D.; Schaefer, DJ; Kalbermatten, DF; Harder, Y. Complicações de preenchimentos faciais não permanentes: uma revisão sistemática. *Cirurgia Plástica Reconstrutiva Global Aberta* **2021**, *9*, e3851. [\[Referência cruzada\]](#)
87. Leyva, A.; Tran, T.; Cibulas, AT; Warden, D.; Danger, FJ; Scherer, K.; Wasyliw, C. Migração de preenchimento e formação de granuloma após aumento glúteo com injeções de silicone livre. *Cureus* **2018**, *10*, e3294. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
88. Gold, HL; Wang, I.; Meehan, S.; Sanchez, M.; Smith, GP Injeções de silicone nos glúteos levando à extensa migração do preenchimento com endurecimento e artralgia. *Dermatol. Online J.* **2014**, *21*, 13030/qt4xf2m886. [\[Referência cruzada\]](#)
89. Choi, YJ; Lee, IS; Song, YS; Choi, KU; Ahn, HY Migração à distância de gel de preenchimento: achados de imagem após aumento mamário. *Radiologia Esquelética* **2022**, *51*, 2223–2227. [\[Referência cruzada\]](#)
90. Chow, KV; Urman, DS; Cabral, ES; Shim, EK; Bennett, RG. Preenchimento com ácido hialurônico encontrado incidentalmente durante cirurgia micrográfica de Mohs: Observações em 36 pacientes sobre profundidade da pele, tamanho da degradação e tempo estimado de persistência. *Dermatol. Surg.* **2022**, *48*, 401–405. [\[Referência cruzada\]](#)
91. Rzany, B.; Becker-Wegerich, P.; Bachmann, F.; Erdmann, R.; Wollina, U. Hialuronidase na correção de preenchimentos à base de ácido hialurônico: uma revisão e uma recomendação de uso. *J. Cosmet. Dermatol.* **2009**, *8*, 317–323. [\[Referência cruzada\]](#)
92. Guliyeva, G.; Huayllani, MT; Kraft, C.; Lehrman, C.; Kraft, MT Complicações alérgicas da injeção de hialuronidase: fatores de risco, estratégias de tratamento e recomendações para o manejo. *Cirurgia Plástica Estética* **2023**, *epub antes da impressão*. [\[Referência cruzada\]](#)
93. Goldman, A.; Wollina, U.; Machado, D.; Marionwic, D. Laser no tratamento de granulomas no nariz produzidos por polimetilmetacrilato: uma série de casos. *J. Medicamentos Dermatol.* **2021**, *20*, 1161–1166.
94. Goldman, A.; Wollina, U. Nódulos labiais induzidos por polimetilmetacrilato: apresentação clínica e tratamento com laser de neodímio: YAG intralesional. *Dermatol. Ter.* **2019**, *32*, e12755. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
95. Jiang, L.; Yuan, L.; Li, Z.; Su, X.; Hu, J.; Chai, H. Ultrassom de alta frequência de materiais de preenchimento facial no sulco nasolabial. *Cirurgia Plástica Estética* **2022**, *46*, 2972–2978. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
96. Chai, H.; Su, X.; Yuan, L.; Li, Z.; Jiang, L.; Liu, Y.; Dou, M.; Hu, J. Resultados de ultrassonografia de alta frequência de diferentes preenchedores injetáveis de tecidos moles. *Cirurgia Plástica Estética* **2022**, *46*, 2995–3002. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
97. Schelke, LW; Cassuto, D.; Velthuis, P.; Wortsman, X. Proposta de nomenclatura para a descrição e relato ultrassonográfico de preenchedores de tecidos moles. *J. Cosmet. Dermatol.* **2020**, *19*, 282–288. [\[Referência cruzada\]](#)
98. Santos, LG; Jardim, LC; Schuch, LF; Silveira, FM; Wagner, VP; Pires, FR; Santos, JND; Martins, MD Reações a corpos estranhos relacionadas a preenchimentos estéticos orofaciais: uma revisão sistemática. *Doença oral* **2023**, *epub antes da impressão*. [\[Referência cruzada\]](#)
99. Hu, Y.; Lu, H.; Yuan, X.; Yang, Z.; Gao, Q.; Qi, Z. A reação histológica e a permanência do gel de ácido hialurônico, das microesferas de hidroxiapatita de cálcio e do biogel de matriz extracelular. *J. Cosmet. Dermatol.* **2023**, *epub antes da impressão*. [\[Referência cruzada\]](#)

**Aviso Legal/Nota do Editor:** As declarações, opiniões e dados contidos em todas as publicações são de exclusiva responsabilidade dos respectivos autores e colaboradores, e não da MDPI e/ou dos editores. A MDPI e/ou os editores se eximem de qualquer responsabilidade por danos a pessoas ou bens decorrentes de ideias, métodos, instruções ou produtos mencionados no conteúdo.