

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

MARIA BEATRIZ SANCHES BENINI

**COMPLICAÇÃO BUCAL TARDIA ASSOCIADA AO
USO DE ÁCIDO HIALURÔNICO EM PROCEDIMENTO
DE PREENCHIMENTO COSMÉTICO FACIAL**

BAURU
2014

MARIA BEATRIZ SANCHES BENINI

**COMPLICAÇÃO BUCAL TARDIA ASSOCIADA AO
USO DE ÁCIDO HIALURÔNICO EM PROCEDIMENTO
DE PREENCHIMENTO COSMÉTICO FACIAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de Cirurgião-dentista, sob orientação da Profa. Dra. Camila Lopes Cardoso.

BAURU
2014

Benini, Maria Beatriz Sanches.

B4674c

Complicação bucal tardia associada ao uso de ácido hialurônico em procedimento de preenchimento cosmético facial / Maria Beatriz Sanches Benini -- 2014.

22f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Camila Lopes Cardoso.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade do Sagrado Coração – Bauru – SP.

1. Ácido hialurônico. 2. Reação tardia adversa. 3. Complicação bucal. I. Cardoso, Camila Lopes. II. Título.

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ata de Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia de Maria Beatriz Sanches Benini.

Ao dia três de novembro de dois mil e quatorze, reuniu-se a banca examinadora do trabalho apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia de MARIA BEATRIZ SANCHES BENINI, intitulado: **“Complicação bucal tardia associada ao uso de ácido hialurônico em procedimentos de preenchimento estético facial.”** Compuseram a banca examinadora as professoras Dra. Camila Lopes Cardoso (orientadora), Dra. Pâmela Leticia dos Santos e Especialista Claudia Curra. Após a exposição oral, a candidata foi arguida pelos componentes da banca que se reuniram, e decidiram, aprovada, com a nota 10,0 a monografia. Para constar, fica redigida a presente Ata, que aprovada por todos os presentes, segue assinada pela Orientadora e pelos demais membros da banca.

Camila Cardoso

Dra. Camila Lopes Cardoso (Orientadora)

ff

Dra. Pâmela Leticia dos Santos (Avaliador 1)

Claudia Curra

Especialista Claudia Curra (Avaliador 2)

MARIA BEATRIZ SANCHES BENINI

**COMPLICAÇÃO BUCAL TARDIA ASSOCIADA AO USO DE ÁCIDO
HIALURÔNICO EM PROCEDIMENTO DE PREENCHIMENTO
COSMÉTICO FACIAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade Sagrado Coração, como parte dos requisitos para obtenção do título de cirurgião-dentista, sob orientação da Profa. Dra. Camila Lopes Cardoso.

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Camila Lopes Cardoso
Universidade do Sagrado Coração

Profa. Dra. Pâmela Letícia dos Santos
Universidade do Sagrado Coração

Profa. Claudia Curra
Universidade do Sagrado Coração

Bauru, 03 de novembro de 2014.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha professora orientadora Camila Lopes Cardoso por toda ajuda, dedicação e suporte para realização deste trabalho.

Agradeço também a todos meus professores, porque sem eles não seria possível chegar até aqui e me tornar uma grande profissional na área da Odontologia, assim como eles são. Sou e sempre serei grata por suas aulas e ensinamentos, pela vivência nesses 4 anos, pelos exemplos, pelas orientações e apoio. Todos são muito importantes nessa conquista e serão sempre lembrados com carinho.

À minha família, que sempre esteve do meu lado me apoiando, ajudando e confiando em mim. Obrigada pela compreensão e paciência.

Aos meus verdadeiros amigos que fiz durante essa jornada, que sempre estiveram ao meu lado, companheiros em momentos bons e difíceis, parceiros em aulas, atividades e estudos; por me ensinarem, me aguentarem e por serem tão especiais. Estaremos sempre juntos.

Agradeço de coração à todos envolvidos nesse processo. Juntos, tudo valeu a pena!

RESUMO

Na última década, o ácido hialurônico (AH) tem sido um dos materiais de escolha para o preenchimento dos tecidos moles faciais com finalidade estética. Apesar desses biomateriais serem considerados seguros, podem haver reações adversas meses ou anos após o tratamento realizado. No entanto, as reações têm sido relatadas, raramente, na literatura. O presente estudo relata um caso clínico de reação adversa tardia, relacionada com preenchimento facial a base de AH para o aumento de tecidos moles, com manifestação bucal. Paciente do gênero feminino, 65 anos de idade, havia feito preenchimento facial com AH, 12 anos antes de apresentar lesões nodulares em ambas as mucosas jugais. Após o diagnóstico estabelecido, através de exame de tomografia computadorizada médica e biópsia incisional, o tratamento da paciente consistiu em aplicação de hialuronidase local (intralesional) e terapia anti-inflamatória sistêmica por dois meses. Vale ressaltar que o preenchimento com AH é um tratamento seguro e bem reconhecido, apesar de efeitos adversos ocorrerem em alguns casos. O cirurgião-dentista deve estar atento para incluir essas complicações no diagnóstico diferencial das patologias nos tecidos moles bucais.

Palavras-chave: Ácido hialurônico. Reação adversa tardia. Complicação bucal.

ABSTRACT

Hyaluronic acid (HA) fillers have been the choice material for soft-tissue augmentation in the last decade. Although they are considered safe, there could be adverse reactions in the subsequent months or years to the treatment. However, these reactions have hardly ever been reported in the literature. This paper describes a case report of delayed adverse reaction related to HA dermal filler for soft-tissue augmentation with oral manifestation. A 65-year old female patient had performed facial filler using AH, 12 years before presenting nodular lesions in both buccal mucosa. After final diagnosis by computed tomography and biopsy, the patient's treatment consisted of application of hyaluronidase location (intralesional) and systemic anti-inflammatory therapy for two months. It should be, before all, emphasized that HA filler is a safe and well recognized treatment for soft-tissue augmentation, despite the fact that delayed adverse effects may later occur after treatment, and clinicians should be aware of it when establishing a definitive oral diagnosis.

Keywords: Hyaluronic acid. Late-onset adverse reaction. Oral complication.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS.....	10
3 RELATO DE CASO CLÍNICO	11
4 DISCUSSÃO	16
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
REFERENCIAS.....	20

1 INTRODUÇÃO

Durante a última década, agentes de preenchimento facial têm sido frequentemente utilizados para o tratamento de rugas, aumento de tecidos moles, correção de cicatrizes atróficas, amenização de linhas de expressão e tratamento de pequenos defeitos cutâneos.¹ Eles podem ser classificados em duas categorias principais: reabsorvível ou biodegradável (por exemplo: colágeno bovino e ácido hialurônico) e permanente ou não reabsorvível (por exemplo: silicone).² Independente da origem ou tipo do biomaterial utilizado, ele deve apresentar resultado estético satisfatório a longo prazo, além de ser seguro, biocompatível e oferecer menor risco de reações adversas. Infelizmente, o biomaterial perfeito ainda não foi descoberto, pois a literatura descreve complicações associadas a quase todos os tipos de produtos ou procedimento associado.^{2,3}

Injeção de ácido hialurônico (AH) têm sido comumente realizada, representando 85% dos procedimentos de preenchimento cosmético facial, em 2010.² O AH é um dos componentes da matriz extracelular normal da derme, produzido por fibroblastos dérmicos e de outras células, e proporciona suporte para outros tecidos. O AH apresenta características de ser totalmente reabsorvível (dentro de 6 meses), biocompatível, duradouro, não imunogênico e não tóxico, e podem ter seu efeito corrigido com a Hyaluronidase.⁴ Este produto também é hidrofílico, resultando na retenção de água e ganho de aumento de tecido.⁵ Diante dessas características, não apresenta risco de qualquer reação alérgica. Na maioria dos pacientes, ele é totalmente degradado e reabsorvido dentro de seis meses, não deixando resquícios de fibrose ou material no tecido injetado.^{1,2,6} Além disso, poucas reações adversas de hipersensibilidade secundárias à injeção de AH foram relatadas na literatura.²

Particularmente, o Restylane[®] (Medicis Inc, Scottsdale, AZ) foi o primeiro gel de AH aprovado nos EUA pela FDA (Food and Drug Administration), em 2003, para preenchimento nasolabial e o aumento labial.² É um produto preparado por técnicas de engenharia microbiológica e terminalmente esterilizado.¹ O Restylane[®] apresenta vantagens quando comparado com biomateriais de origem animal, os quais apresentam maior incidência de reações alérgicas.¹ Autores⁷ têm relatado uma baixa resposta alérgica (1:26,000)⁷ comparado ao colágeno bovino, que apresenta uma incidência de 3:100.^{7,8} Além disso, os autores realizaram mais de 450 procedimentos

de injeção, num período de dois anos, obtendo alto índice de sucesso e ausência de complicações significativas.¹

Na maioria dos casos de injeção de AH, para fim estético, tem sido realizados com sucesso, com a completa reabsorção do material e sem danos às estruturas adjacentes.² Quando presente, as complicações mais comuns, associadas ao uso de AH nos procedimentos cosméticos faciais, estão relacionadas, principalmente, com a experiência do profissional, com o surgimento de hematomas, assimetria, hipercorreção, sub-correção e necrose tecidual.¹ Autores descreveram dor, edema, hematoma e equimose associados com o mesmo procedimento abordado.⁵

Estudos demonstraram que os produtos derivados de AH são biocompatíveis, não-tóxicos e não há risco para a imunogenicidade, sendo as reações de hipersensibilidade e inflamação no local da injeção, pouco frequentes e ocorrendo em 0,05-0,15% de todos os casos.⁷ Reações tardias ocorreram em pouquíssimos casos documentados demonstrando hipersensibilidade e reações de corpo estranho, após 6 a 24 meses o procedimento de injeção.^{2,9-11} Autores relataram reações tardias em 0,6% dos casos.⁵

Outros autores relataram a presença de granulomas de corpo estranho e hipersensibilidade relacionadas às injeções de AH em pele, como reações adversas tardias.^{5,12} Preenchimentos feitos no sulco nasogeniano afetaram a face bilateralmente.⁵

Particularmente, na face, autores relataram manifestações bucais acometendo mais as mulheres, num total de 82% relatadas, com preenchimentos de AH feitos em mucosa, sulco nasogeniano e lábios.⁴ Os sintomas dessas pacientes eram variáveis e apresentavam: nódulo ou massa palpável, inflamação, inchaço, vermelhidão, sensibilidade, necrose tecidual e despigmentação.

Segundo outros autores¹² muitos casos são assintomáticos e a procura pelo médico foi devida a deformidade facial, presença de nódulos subcutâneos e inchaço. Além disso, foram relatados casos de necrose tecidual na área. Os nódulos apresentados em lábio eram semelhantes à mucocele, fibroma ou lesões benignas das glândulas salivares e outras de tecidos mole. Neste estudo, as complicações descritas também foram associadas a erros de técnica realizada ou reação alérgica ao biomaterial. Embora as manifestações tardias sejam raras, outros autores também relataram alguns episódios de manifestações tardias ao preenchimento de 6 a 8 semanas após o procedimento.¹³

Diante da escassez de trabalhos relacionados ao tema proposto, a proposição deste trabalho foi relatar um caso de complicação bucal tardia, associada ao uso do ácido hialurônico (Restilane®) na região facial.

2 OBJETIVOS

A proposição do presente trabalho foi relatar um caso de complicação bucal tardia associada ao uso do ácido hialurônico (Restilane®) na região facial.

3 RELATO DE CASO CLÍNICO

A apresentação do presente caso clínico foi consentida pela paciente, sendo registrada em prontuário odontológico. Todas as imagens clínicas foram realizadas com o paciente consciente e ciente de sua documentação.

Paciente do gênero feminino, 65 anos de idade, notou a presença de duas lesões nodulares, na mucosa jugal, do lado direito, que apareceram após a exodontia do dente 37, realizada no mês anterior. A paciente teve uma alveolite e foi tratada com antibiótico sistêmico (Amoxicilina). O exame físico extrabucal revelou assimetria facial do lado direito, no terço inferior da face (Figura 1A). O exame físico intrabucal demonstrou duas lesões nodulares inflamadas e dolorosas à palpação, sem contorno definido na mucosa jugal direita (Figura 1B).

Figura 1A - Assimetria facial do lado direito, no terço inferior da face.



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 1B - Lesão nodular sem limites precisos, na mucosa jugal do lado direito.



Fonte: Elaborado pela autora.

A paciente retornou, após uma semana, para um acompanhamento das lesões e revelou mais dois nódulos dolorosos, do lado esquerdo da mesma região anatômica. Os nódulos eram resistentes à palpação.

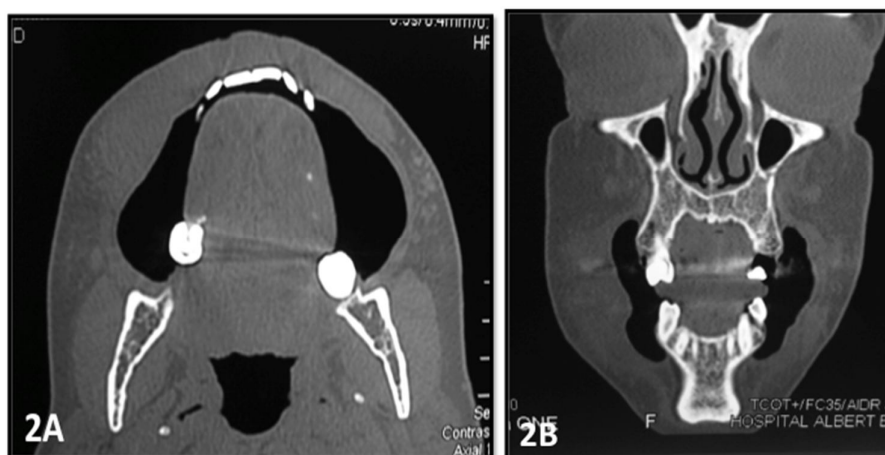
Figura 1C - Lesões nodulares na mucosa jugal do lado esquerdo.



Fonte: Elaborado pela autora.

Exame de tomografia computadorizada médica, com janela para tecido mole, revelou a presença de um material implantado no tecido mole do lábio e aumento na espessura da região de bochecha e mucosa jugal (Figura 2A e 2B).

Figura 2 - Tomografia computadorizada médica, com janela para tecido mole. 2A:Corte axial revelando aumento da espessura dos tecidos moles correspondentes a bochecha e mucosa jugal. 2B: Corte coronal revelando projeção nodular do lado direito da mucosa jugal.



Fonte: Elaborado pela autora.

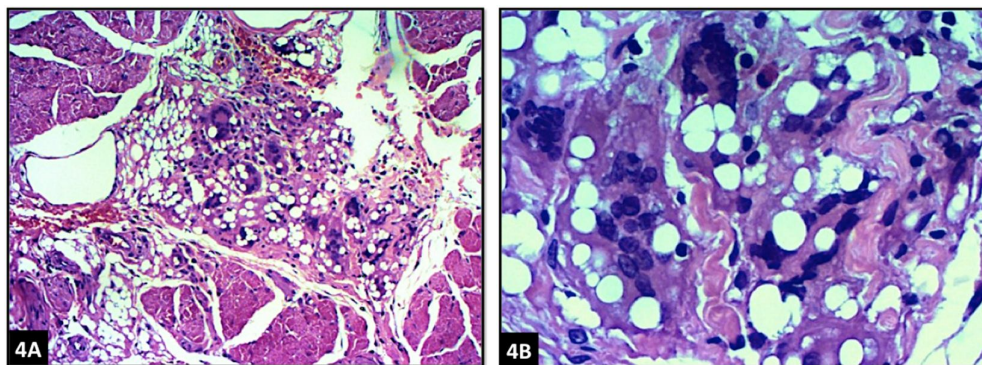
Diante dos achados imaginológicos, a paciente foi questionada sobre qualquer procedimento cosmético realizado no passado e revelou ter sido submetida a tratamento de aumento de tecido mole nessa região, utilizando Restylane®, doze anos atrás. A paciente foi submetida a uma biópsia incisional do lado direito (Figura 3) e o exame microscópico revelou uma reação granulomatosa de corpo estranho, relacionada com o preenchimento de ácido hialurônico (AH) (Figura 4A e 4B).

Figura 3 - Peça, resultado da biópsia incisional, enviada para análise microscópica.



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 4 - Fotomicrografias da lesão. 4A: Reação granulomatosa de corpo estranho em perneio de remanescentes de AH (HE,10X). 4B: Detalhe das células gigantes circundando as partículas de AH (HE, 40X).

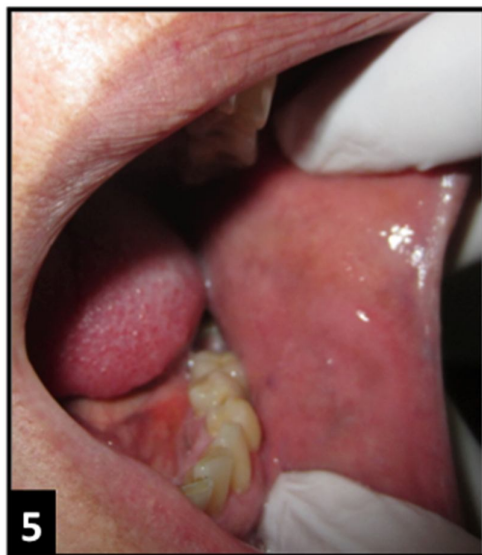


Fonte: Elaborado pela autora.

A paciente foi encaminhada ao médico dermatologista, responsável pelo procedimento, o qual confirmou o uso de Restylane[®], 12 anos atrás.

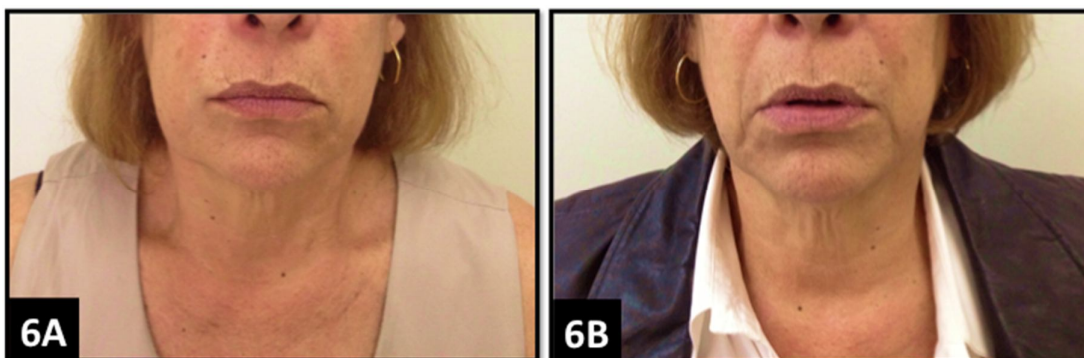
O tratamento aplicado na paciente, sob a responsabilidade médica, consistiu em aplicação de hialuronidase local (intralesional) e terapia anti-inflamatória sistêmica por dois meses. Após três meses, houve a remissão dos sinais clínicos e sintomas (Figura 5 e 6).

Figura 5 - Aspecto final da região, três meses após o tratamento ilustrando que houve a regressão das lesões nodulares.



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 6 - Aspecto inicial (6A) e final (6B).



Fonte: Elaborado pela autora.

4 DISCUSSÃO

Um número crescente de pacientes tem sido submetidos a procedimentos cosméticos, minimamente invasivos, na última década.¹ O uso de materiais de preenchimento facial tem sido freqüentemente indicado para minimizar rugas da pele facial, para preencher os tecidos moles sem suporte e corrigir defeitos como cicatrizes e lipoatrofia facial.¹ Ampla variedade de agentes de preenchimento facial tem sido utilizada para essa finalidade e são classificados como: biomateriais de preenchimento absorvíveis ou temporários, e não reabsorvíveis ou permanentes.² Materiais permanentes, geralmente, são sintéticos ou aloplásticos e demonstram uma taxa muito baixa de problemas ou duração permanente no tecido.² Os materiais de preenchimento absorvíveis são feitos de compostos biológicos naturais, tais como ácido hialurônico (AH), o qual apresenta uma degradação variável.

O AH é um polissacarídeo glicosaminoglicano (*D*-glucuronic acid and *N*-acetyl-*D*-glucosamine), componente natural da matriz extracelular de todos os tecidos animais.^{6,7} O AH pertence a classe mais utilizada de produtos injetáveis para o aumento de tecidos moles nos Estados Unidos. O Restylane®, biomaterial em forma de gel, composto de pequenas partículas de AH, foi o primeiro produto aprovado pela FDA (US Food and Drug Administration), em 2003.

Todos os biomateriais implantados e injetados nos tecidos podem desenvolver uma grande variedade de reações adversas, tais como inflamação, trombose, fibrose e necrose. Entretanto, preenchimentos utilizando biomateriais a base de AH são descritos como não-tóxicos e não-imunogênicos. Alguns autores relataram hipersensibilidade e reações granulomatosas de corpo estranho após o tratamento.^{2,9,10,14}

As reações adversas, relacionadas aos preenchimentos faciais utilizando o AH, geralmente são pequenos problemas decorrentes dos procedimentos, tais como complicações durante a punção, resultando em sangramento, eritema, edema, dor, sensibilidade e equimose.¹⁰ Essas reações adversas imediatas e precoces são pouco frequentes e ocorrem apenas em 0,05% a 2% dos casos.¹⁵ Reações adversas tardias são mais raras e incluem reações de hipersensibilidade e formações de granulomas, que são relatados com uma ocorrência em até 0,6% dos casos.^{10,16} No entanto, reações adversas tardias são mais frequentes após o tratamento com

biomateriais de preenchimento permanentes, tais como: gel de silicone e de poliacrilamida e, geralmente, ocorrem dentro de 1 a 2 anos após o tratamento.

A princípio, o AH é reabsorvido durante os seis primeiros meses após a administração da injeção com finalidade estética e nenhuma evidência do biomaterial deveria ser notada dentro dos próximos 12 meses.^{4,15,17} Apesar disso, pequenas variações podem ocorrer dependendo da quantidade, anatomia e características individuais. O AH, teoricamente, não apresenta qualquer risco de reação alérgica. No entanto, os casos de reação adversa tardia, como hipersensibilidade e reação de corpo estranho foram relatados de 12 a 24 meses após a sua aplicação.¹⁵ Alguns autores descreveram anticorpos circulantes contra o AH, em pacientes, depois de várias injeções, embora esses resultados não puderam ser confirmados por outros estudos.^{18,19} Além disso, é possível que a hipersensibilidade seja causada por impurezas do processo de fermentação bacteriana do AH. Esses resultados podem explicar raros relatos de reações adversas tardias em pacientes tratados com preenchimentos a base de AH.

Neste trabalho, foi relatado um caso clínico de uma paciente com história de preenchimento cosmético facial, utilizando o Restylane®, biomaterial a base de AH, aplicado no lábio e na bochecha, que apresentou clinicamente, lesões nodulares na mucosa jugal. A paciente apresentou um histórico de injeção com AH 12 anos antes do aparecimento desses sinais. Esse período de complicação é considerado excepcionalmente longo (12 anos) e nunca relatado na literatura. A história médica foi de extrema importância para se concluir o diagnóstico final, mas o exame microscópico que confirmou a existência do biomaterial.

O AH tem uma vantagem em relação a outros biomateriais de preenchimento, pois o AH pode ser degradado com a infiltração local de hialuronidase, facilitando no tratamento desta complicação, assim como foi observado neste relato de caso.

Manifestação bucal relacionada aos procedimentos de preenchimentos dérmicos utilizando biomateriais comercializados, como o AH, deve ser incluída no diagnóstico diferencial de outras patologias, quando nódulos são identificados em lábios e mucosa jugal, durante o exame clínico. Como foi observado no presente caso, procedimentos cosméticos podem ter sido realizados muitos anos antes da manifestação bucal, e o paciente pode não se lembrar de relatar este acontecimento passado, no momento da consulta.

A maioria das reações adversas de preenchimento cosmético facial compartilham muitas características microscópicas, que se caracterizam por processos inflamatórios que envolvem o tecido subcutâneo, composto predominantemente por linfócitos T e B.^{15,19} Os biomateriais a base de AH são imunologicamente inertes e normalmente são reabsorvidos durante o processo de inflamação. O processo de fagocitose é uma reação do tecido normal a qualquer implante de corpo estranho e é o fator mais importante na determinação da longevidade dos biomateriais. Biomateriais a base de AH requerem células gigantes multinucleadas (macrófagos) para serem fagocitados. Microscopicamente, há formação de granulomas de corpo estranho, com uma variedade de células gigantes multinucleadas circundando o material amorfo basofílico extracelular (AH).^{15,19,17}

Opções de tratamento para essas reações adversas variam e podem ser através de injeção intralesional de hialuronidase, antibióticos orais sistêmicos, corticoterapia tópica e sistêmica, terapia anti-inflamatória, tratamento a laser e excisão cirúrgica.^{4,15} Injeção de hialuronidase representa um tratamento eficaz para reverter a reação adversa da injeção de AH.⁴ A hialuronidase dissolve as proteínas dentro das ligações peptídicas do AH, aumentando a viscosidade do material e permitindo a sua dispersão pelo tecido mole. O presente caso apresentou apenas efeitos colaterais locais, sem reações de hipersensibilidade sistêmica secundária ao AH e foram tratados com injeções intralesionais de hialuronidase, obtendo sucesso clínico através da regressão das lesões.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho relata um caso raro de manifestação bucal como os primeiros sinais clínicos de uma reação adversa tardia associada a um preenchimento facial, com finalidade estética, utilizando biomaterial a base de AH (Restylane®). Até a presente data, não existe nenhum relato, na literatura, de uma complicação bucal com esse biomaterial, após 12 anos do procedimento facial. Lesões nodulares podem assemelhar-se clinicamente a outras afecções bucais como mucocele, neoplasias de glândulas salivares benignas e outros tumores benignos de tecidos moles. A história médica do paciente pode ser essencial e muito importante para estabelecer o diagnóstico final, quando houver um longo período de tempo entre o procedimento cosmético e o aparecimento das lesões bucais.

REFERENCIAS

1. Joseph Niamtu. The Use of Restylane in Cosmetic Facial Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(2):317-25.
2. Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(1):1-34.
3. Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45(1):97-108.
4. Park TH, Seo SW, Kim JK, Chang CH. Clinical experience with hyaluronic acid-filler complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64(7):892-6.
5. 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;6(1):16-20.
6. Cohen JL, Dayan SH, Brandt FS, et al. Systematic review of clinical trials of small- and large-gel-particle hyaluronic acid injectable fillers for aesthetic soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2013;39(2):205-31.
7. Friedman PM, Mafong EA, Kauvar AN, Geronemus RG. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2002;28(6):491-4.
8. Keefe J, Wauk L, Chu S, DeLustro F. Clinical use of injectable bovine collagen: a decade of experience. *Clin Mater* 1992;9(3-4):155-62.
9. Requena L, Cerroni L, Kutzner H. Histopathologic patterns associated with external agents. *Dermatol Clin* 2012;30(4):731-48.
10. Lowe NJ, Maxwell CA, Lowe P, Duick MG, Shah K. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(6):930-3.
11. Zimmermann US, Clerici TJ. The histological aspects of fillers complications. *Semin Cutan Med Surg* 2004;23(4):241-50.
12. Sanchis-Bielsa JM, Bagán JV, Poveda R, Salvador I. Foreign body granulomatous reactions to cosmetic fillers: a clinical study of 15 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108(2):237-41.
13. Edwards PC, Fantasia JE, Iovino R. Foreign body reaction to hyaluronic acid (Restylane): an adverse outcome of lip augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(8):1296-9.

14. Ghislanzoni M, Bianchi F, Barbareschi M, Alessi E. Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid gel. *Br J Dermatol* 2006;154(4):755-8.
15. Weinberg MJ, Solish N. Complications of hyaluronic acid fillers. *Facial Plast Surg* 2009;25(5):324-8.
16. Piacquadio D, Jarcho M, Goltz R. Evaluation of hylan b gel as a soft-tissue augmentation implant material. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(4):544-9.
17. Schuller-Petrović S, Pavlović MD, Schuller SS, Schuller-Lukić B, Neuhold N. Early granulomatous foreign body reactions to a novel alginate dermal filler: the system's failure? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Jan;27(1):121-3.
18. Fernández-Aceñero MJ, Zamora E, Borbujo J. Granulomatous foreign body reaction against hyaluronic acid: report of a case after lip augmentation. *Dermatol Surg* 2003;29(12):1225-6.
19. Wolfram D, Tzankov A, Piza-Katzer H. Surgery for foreign body reactions due to injectable fillers. *Dermatology* 2006;213(4):300-4.