



FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

Matheus Cecílio

ETIP - Edema Tardio Intermitente Persistente

ORIENTADOR: PROF. ALEXANDRE MORITA

**São Paulo-SP
2020**



Faculdade Sete Lagoas

MATHEUS CECILIO

**ETIP - EDEMA TARDIO INTERMITENTE
PERSISTENTE**

Orientador: Prof. Alexandre Morita

**São Paulo-SP
2020**

MATHEUS CECÍLIO

ETIP – EDEMA TARDIO INTERMITENTE PERSISTENTE

Monografia apresentada ao curso de Especialização Latu Senso da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para a conclusão do Curso de Harmonização Orofacial

Área de concentração: ETIP – Edema Tardio Intermitente Persistente

Orientador: Prof. Alexandre Morita

**São Paulo-SP
2020**

Ficha catalografica

Folha de Aprovação

RESUMO

O envelhecimento é um processo natural do organismo e com as pessoas vivendo mais, surge também o desejo de apresentar aparência mais jovem e por isso nos últimos anos houve um aumento na procura por procedimentos estéticos não cirúrgicos, que venham a retardar este processo de envelhecimento ou mesmo proporcionar alterações que promovam melhorias na harmonização da face. Para isso um dos tratamentos mais usados é a aplicação de preenchedores faciais como o Ácido Hialurônico injetável, que apesar de ser similar ao encontrado na pele não está livre de complicações que podem ocorrer imediatamente ou até anos após o procedimento, estas últimas sendo conhecidas como evento adverso do tipo tardio, onde se encontra o Edema. Por ser uma reação comum á aplicação de injetáveis, este trabalho abordará, por meio de pesquisa bibliográfica, as reações de edema, e como a prática clínica vem demonstrando ser de alta incidência dentre as reações de edema, em particular as reações de Edema Tardio Intermitente Persistente, contribuindo com a literatura atual.

.

Palavras-chave: Preenchedores faciais, Ácido Hialurônico, Eventos Adversos, Edema, Edema Tardio Intermitente Persistente.

ABSTRACT

Aging is a natural process of the body and with people living longer, it also increases the desire to show more younger appearance and that is why in recent years there has been an increase in the demand for non-surgical aesthetic procedures, which may delay the aging process or even changes that promote improvements in face harmonization. For this, one of the most used treatments is the application of facial pre-schedulers such as injectable hyaluronic acid, which despite being similar to the one found on the skin is not free of complications that may occur immediately or even years after the procedure, the latter being known as a late-type adverse event, where Edema is found. As it is a common reaction to the application of injectables, this work will address, through bibliographic research, edema reactions, and how clinical practice has been showing to be of high incidence among edema reactions, in particular the reactions of Intermittent Late Edema Persistent, contributing to the current literature.

Keywords: Facial fillers, Hyaluronic Acid, Adverse Events, Edema, Persistent Intermittent Late Edema

Lista de Figuras

Figura 1 - Edema infrapalpebral à esquerda após vacina contra gripe em local de preenchimento prévio com AH.	24
Figura 2 - Edema infrapalpebral unilateral em vigência de sinusite	25
Figura 3 -Edema do lábio superior à direita vigência de infecção do trato urinário	25

Sumário

RESUMO

ABSTRACT

INTRODUÇÃO9

PROPOSIÇÃO11

REVISÃO DA LITERATURA12

DISCUSSÃO22

CONCLUSÃO27

REFERÊNCIAS.....29

INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, a humanidade vem experimentando uma nova realidade, um aumento da expectativa de vida das pessoas. Com as pessoas vivendo mais, surge também, por parte dos indivíduos em fase de envelhecimento, o desejo de apresentar uma aparência mais jovem, principalmente amenizando os efeitos do envelhecimento cutâneo.

Neste envelhecimento facial, ocorrem mudanças estruturais, que estão relacionadas com a ação muscular, flacidez da pele, perda de sustentação óssea, diminuição, atrofia e migração do volume do compartimento de gorduras faciais COIMBRA *Et. al.* (2014), com isso surgem alterações significativas na aparência e anatomia da face.

Quando falamos em face, falamos de algo que afeta diretamente a autoestima das pessoas e que, por este motivo, nos últimos anos houve um aumento na procura por procedimentos estéticos não cirúrgicos, que venham a retardar este processo de envelhecimento ou mesmo proporcionar alterações que promovam melhorias na harmonização da face e conseqüentemente tragam a beleza e o rejuvenescimento facial para uma melhor aparência. Para este fim, um dos tratamentos mais empregados é a utilização dos preenchedores faciais, e neste sentido, uma das abordagens estéticas mais utilizadas para correção de rugas, reposição de volumes e perda de contorno facial é a aplicação de ácido hialurônico (AH) injetável.

Os preenchedores faciais podem ser não biodegradáveis (permanentes), como silicone, polimetilmetacrilato, hidroxiapatita de cálcio, entre outros, que apresentam um maior risco de reações tardias tipo corpo estranho, ou podem ser biodegradáveis (temporários), categoria onde se encontra o ácido hialurônico, o preenchedor mais utilizado atualmente.

O AH é um componente tecidual da pele e cartilagens, e o ácido hialurônico injetável, por ser similar ao encontrado na pele, possui excelente biocompatibilidade e boa integração tecidual, diminuindo o risco de imunogenicidade MAIO (2015). Entretanto, mesmo considerado seguro e biocompatível, o AH, ao ser injetado não está livre de complicações, que podem ser divididas em imediatas/curto prazo, que

ocorrem imediatamente após a aplicação ou em até duas (2) semanas após o procedimento, e de longo prazo, ocorrendo até anos após o procedimento. Mesmo assim, os perfis de segurança dos preenchimentos com AH injetáveis geralmente são considerados favoráveis, com baixas incidências de complicações e efeitos adversos ALMEIDA *et. al.* (2017), como tais EAs são raros, alguns clínicos podem não os encontrar freqüentemente nas suas práticas e, portanto, não ter experiência em reconhecê-los, diagnosticá-los, administrá-los e tratá-los, por este motivo, sua aplicação estética, requer devidos conhecimentos anatômicos, técnicos e habilidade para realização de procedimentos seguros, para que sejam evitadas as complicações, bem como reconhecimento dos EAs e conhecimento das condutas para solucionar com êxito as possíveis intercorrências SIGNORINI *et. al.* (2016).

Dentre as possíveis complicações que podem ocorrer devido a procedimentos com AH na face podemos citar hematomas, reações alérgicas, oclusão vascular, dor, eritema e edema, entre outros.

Devido à ampla gama de possíveis complicações que podem ocorrer, sendo a sua maioria sem reações graves ou irreversíveis no uso deste procedimento injetável, este trabalho tem o objetivo de fazer uma discussão sobre EAs de tipo tardio com foco em edema tardio intermitente e persistente, que com o crescente número de pacientes realizando preenchimento com AH, é interessante conhecer mais sobre o tema, principalmente nos casos onde a prática clínica demonstra serem mais comuns como lábios e pálpebras inferiores, tratando sobre suas causas e tratamentos, de forma a contribuir com a literatura atual.

PROPOSIÇÃO

Este trabalho se propõe a discutir eventos adversos na aplicação de Ácido Hialurônico injetável na face, com foco nas reações de Edema Tardio Intermitente persistente como forma de contribuir com a literatura existente sobre o assunto, evidenciando as seguintes questões:

1. Ácido Hialurônico e sua função na pele.
2. Quais os principais eventos adversos que podem ocorrer com aplicações do ácido hialurônico?
3. Quais os eventos adversos de maior incidência?
4. Como se apresenta e quais as possíveis causas de Edema Tardio Intermitente Persistente e suas regiões de maior incidência?
5. As possíveis formas de tratamento para Etip.

REVISÃO DA LITERATURA

1- PELE E ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

A pele é o maior e mais pesado órgão do corpo humano, e como qualquer outro órgão, sofre contínua renovação. Possui várias funções, tais como, proteção mecânica, microbiológica e fisiológica do organismo, também atua recebendo estímulos, regulando a temperatura corporal, e também é responsável pela produção de vitamina D.

É constituída por várias estruturas, freqüentemente divididas em epiderme, camada mais superficial, derme e a camada subcutânea adiposa RUIVO (2014).

A epiderme é avascularizada, constituída predominantemente por queratina, e esta constituída por vários estratos: estrato germinativo ou basal, espinhoso, granuloso e córneo (o mais superficial), sendo que autores consideram também a existência de um quinto estrato – o estrato lúcido. RUIVO (2014).

Entre a epiderme e a derme existe a lâmina dermo-epidérmica, que é constituída por papilas. Esta camada que permite a nutrição da epiderme e a entrada de substâncias para a derme. RUIVO (2014)

A derme é constituída por tecido conjuntivo denso e composta por elementos celulares e acelulares, contém as fibras colágenas e elásticas e por ser um tecido firme, compacto e pouco distensível, é resistente à penetração de agulhas, segundo TAMURA (2010). Divide-se em derme papilar (mais superficial) e reticular (mais profunda) e é nesta que se situam os anexos cutâneos, vasos sanguíneos e linfáticos, receptores sensoriais, glândulas, músculos lisos e folículos pilosos, de acordo com RUIVO (2014).

Abaixo da derme se encontra a camada subcutânea, constituída por tecido gorduroso e que se divide em camada areolar, que possui vasos e nervos, e camada lamelar. Sua espessura, disposição e presença de fâscias ou lojas, são extremamente importantes na análise global do envelhecimento facial do ponto de vista volumétrico, de acordo com TAMURA (2010).

Os vasos sanguíneos da pele são encontrados como um plexo superficial ou plexo subpapilar na derme papilar e como um plexo profundo ou plexo cutâneo na área entre a pele e a tela subcutânea, os capilares linfáticos estão na derme papilar e se juntam para formar vasos maiores no tecido subcutâneo RADLANSK e WESKER (2016). Além disso, as terminações nervosas livres estendem-se para o estrato granuloso do epitélio. As células de Merkel no epitélio, corpúsculos de Meissner na derme, os corpúsculos de Vater-Pacini no tecido subcutâneo e os receptores nos folículos pilosos são todos intensamente inervados, tornando a pele um órgão com muitas terminações nervosas. RADLANSK e WESKER (2016).

Por ser um órgão externo, a pele torna-se o maior indicador da idade, da saúde e da vitalidade do indivíduo, por simples observação, uma vez que com o envelhecimento surgem as rugas na face. As rugas podem ser classificadas em dinâmicas, que são resultado de contração muscular, e estáticas, que aparecem quando o rosto está em repouso, surgindo quando a pele perde elastina, colágeno e AH, o que geralmente ocorre no processo de envelhecimento de acordo com SILVA e CARDOSO (2013).

O envelhecimento implica alterações em nível celular, com a diminuição da capacidade dos órgãos de executar suas funções normais. Conforme o tempo passa, ocorrem alterações moleculares, como encurtamento de telômeros, aumento de radicais livres, degradação incompleta de proteínas oxidadas, aumento de agregados proteicos e aceleração da disfunção celular, o que, em última instância, leva ao envelhecimento. O dano às fibras colágenas está intimamente envolvido nesse contexto. Com a idade, ocorre desorganização no metabolismo do colágeno, reduzindo, assim, sua produção e aumentando sua degradação. MONTAGNER (2009).

O processo de envelhecimento demonstra uma diminuição total da quantidade dos tecidos conectivos. É sabido que o AH consegue reter até 100 vezes o seu peso molecular quando com água ao seu redor, esta propriedade produz uma expansão da matriz extracelular facilitando a difusão de moléculas hidrossolúveis, sua diminuição pelo envelhecimento leva a um encolhimento desta matriz, alterando a quantidade de água e a capacidade de transporte de substâncias, com perda do

turgor, desidratação, alterações da elasticidade, diminuição do suporte a microvasos e a formação de rugas MONTEIRO e PARADA (2010).

O envelhecimento cutâneo é dividido em dois tipos, o intrínseco ou cronológico e o extrínseco ou fotoenvelhecimento.

O envelhecimento intrínseco é natural, inevitável a todas as pessoas, relacionado a fatores genéticos, cumulativo, caracterizado por atrofia da pele e rugas finas e afetam principalmente as fibras elásticas dérmicas, levando à elastose da derme reticular.

O envelhecimento extrínseco é caracterizado por rugas profundas, pele espessada, amarelada, seca, melanoses, telangiectasias, entre outras. É cumulativo e está relacionado com o fototipo e a exposição à radiação solar, fumo e poluição, o que pode causar elastose na derme reticular superficial.

Atualmente sabe-se que os mecanismos celulares e moleculares são os mesmos, e que o fotoenvelhecimento nada mais é que a superposição dos efeitos biológicos da radiação ultravioleta A e B (UVA, UVB) sobre o envelhecimento intrínseco. BAGATIN (2009).

O envelhecimento da face é consequência de múltiplos fatores que contribuem de forma importante para as alterações na pele associadas ao envelhecimento, como as rugas, as manchas castanhas, a perda de elasticidade, perda de volume que resulta da perda e do reposicionamento da gordura facial, assim como o remodelamento ósseo. Além de o envelhecimento resultar em um grau significativo de perda ou de redistribuição da gordura subcutânea, especialmente da fronte, fossas temporais, área perioral, queixo e áreas pré-malares, as alterações da musculatura facial, contribuem para a perda de volume, e nas alterações referentes às estruturas ósseas e cartilaginosas, o envelhecimento resulta na queda e na perda de elasticidade dos tecidos segundo AVRAM, *et al.* (2011).

Com as mudanças dentro da pele, dos músculos e nos ossos, a pele e seus tecidos subcutâneos pendem para baixo, seguindo a gravidade e podem ser observadas rugas faciais; distensão das pálpebras e das bochechas, bem como a

queda dos cantos da boca, ainda, como a gordura facial é compartimentalizada, o envelhecimento facial deve ser entendido como uma série de processos específicos, cada um peculiar de uma região específica da face. RADLANSK e WESKER (2016).

Para avaliar a simetria e o equilíbrio da face, é usada a prática em dividi-la horizontalmente em três terços. O terço superior se estende da inserção do cabelo à glabella, o terço médio da glabella à região subnasal, e o terço inferior da região subnasal ao mento. COIMBRA, *et al.* (2014).

O terço superior inclui a fronte, as temporas e a região periorbitária. Com o envelhecimento ocorre achatamento do arco frontal, excesso de pele nas pálpebras, pseudo-herniação de gordura e formação de rugas dinâmicas nos cantos externos, uma proeminência malar pode ser resultado da queda do músculo orbicular do olho AVRAM, *et al.* (2011).

O terço médio da face inclui os ossos da bochecha, que formam uma convexidade continua, lisa, da pálpebra até o lábio e seu envelhecimento resulta de uma migração para baixo do tecido mole malar, acentuando a ossatura da arcada orbitaria. A ptose de gordura da área central da bochecha origina uma proeminência no sentido externo à dobra melolabial, formando os sulcos nasolabiais de acordo com AVRAM, *et al.* (2011). Os mecanismos de suporte da ponta nasal podem tornar-se inelásticos e se alongar com a idade, resultando na ptose da ponta nasal COIMBRA, *et al.* (2014). Mediante estudos, os compartimentos de gordura foram divididos em camadas do terço médio da face constituída por duas camadas (superficial e profunda) e da região paranasal, dividida em três camadas anatomicamente diferentes. Alterações relacionadas com a diminuição do volume, atrofia e migração para regiões inferiores da face desses compartimentos, provavelmente constituem os relevantes fatores de mudanças estruturais da face pertinentes ao processo do envelhecimento, conjuntamente com áreas com predisposição ao remodelamento ósseo COIMBRA, *et al.* (2014).

O terço inferior da face possui um contorno mandibular e um ângulo mentocervical bem definidos como proposto por AVRAM, *et al.* (2011). As alterações de envelhecimento resultam da combinação da perda da gordura subcutânea, mudanças devidas aos músculos da expressão facial e do pescoço, mudanças

gravitacionais por perda da elasticidade tecidual e remodelamento de estruturas ósseas e cartilaginosas. Com o envelhecimento, podem ocorrer depósitos remanescentes de gordura que descem e deformam a borda mandibular. A dentição e a reabsorção dos ossos maxilares e mandibulares podem resultar em perda generalizada de tamanho e volume. A diminuição do volume labial e a ptose da ponta do nariz também podem contribuir para a aparência de lábio diminuído. COIMBRA, *et al.* (2014).

Devido ao envelhecimento cutâneo e suas características, e por afetar diretamente a autoestima das pessoas, houve um aumento na procura por procedimentos estéticos não cirúrgicos, que venham a retardar este envelhecimento ou mesmo proporcionar alterações que promovam melhorias na harmonização da face e conseqüentemente tragam a beleza e o rejuvenescimento facial para uma melhor aparência. Para este fim, como já mencionado, um dos tratamentos mais empregados é a utilização dos preenchedores faciais, e neste sentido, uma das abordagens estéticas mais utilizadas para correção de rugas, reposição de volumes e perda de contorno facial é a aplicação de ácido hialurônico (AH) injetável.

2- ÁCIDO HIALURÔNICO E SUA FUNÇÃO NA PELE

Quimicamente, o AH é um polissacárido glicosaminoglicano composto por resíduos alternados do monossacarídeo ácido dglucorónico e N -acetil-d-glucosamina. É produzido por fibroblastos dérmicos, células sinoviais, células endoteliais, células musculares lisas, células adventícias e oócitos, e é liberado no espaço extracelular circundante. Na pele forma a matriz fluida elastoviscosa que envolve fibras colágenas, elásticas e estruturas intercelulares. É um material higroscópico, capaz de capturar grandes quantidades de água e um importante eliminador de radicais livres. Seu padrão de distribuição tecidual varia de acordo com a idade e a tendência é que diminua sua concentração na pele com o passar dos anos, resultando em menor hidratação local, com derme menos volumosa com tendência a formar rugas, segundo CROCCO, *et al.* (2012), e pode indiretamente estimular por ativação de fibroblastos dérmicos alguma neocolagenogênese após a injeção, através do estiramento mecânico da derme. REQUENA, *et al.* (2011)

O AH é considerado hoje, como procedimento padrão ouro para correção de rugas, perda de contorno e reposição de volume facial. BALASIANO e BRAVO (2014)

De acordo com estudos feitos por TALARICO *et al.* (2010), a utilização do ácido hialurônico como preenchedor cutâneo vem crescendo nos últimos anos e é um dos preenchedores dérmicos temporários mais usados na correção de rugas, linhas e sulcos faciais, depressões, melhora do contorno e volume dos lábios, cicatrizes e reposição do volume facial. Apesar de não existir o preenchedor ideal, o AH é o implante que tem as propriedades que mais se aproximam das características de um preenchedor ideal segundo MONTEIRO (2010), uma vez que preenchedores utilizados para este tipo de tratamento devem oferecer bom resultado cosmético, ter longa duração, ser estável, seguro, e com mínima complicação, e o AH é o que mais se aproxima dessas características de acordo com CROCCO, *et al.* (2012), e portanto é seguro e eficaz.

O AH é considerado o preenchedor dérmico mais popular para substituir a perda de volume devido ao envelhecimento normal por várias razões, entre elas sua

propriedade higroscópica, biocompatibilidade e reversibilidade. ABDULJABBAR e BASENDWH (2016).

Atualmente existem diversas marcas de AH disponíveis no mercado, diferentes entre si em vários aspectos, como concentração de AH, pureza da matéria prima, processo de reticulação (crosslinking), capacidade de oferecer volume, resistência à degradação (enzimas e radicais livres), podendo oferecer diferentes resultados e durabilidade segundo COSTA (2013) e MONTEIRO e PARADA (2010).

As apresentações de AH com baixa viscosidade são para aplicações intradérmica e correção de linhas superficiais, rugas e sulcos moderados, médios e profundos, já apresentações com alta viscosidade são para preenchimento profundo –supraperiostal ou subdérmico – e conseguem repor as perdas de volume decorrentes das alterações das estruturas profundas (osso, músculo e gordura) quanto às linhas, rugas e sulcos superficiais. MONTEIRO (2010).

Para aumentar a sua longevidade, o AH presente nos preenchedores faciais é estabilizado pelo processo de reticulação, uma vez que AH não reticulado permanece na pele apenas alguns dias antes de ser degradado.

Estruturalmente os preenchedores de AH são similares aos encontrados na pele, com ótima biocompatibilidade e boa integração tecidual. MAIO (2015).

Com relação a origem, o AH pode ser dividido em derivado animal (a partir da crista de galo) e derivado sintético através da biotecnologia (fermentação bacteriana). Hoje o tipo mais comumente utilizado no mercado é o ácido hialurônico de origem não animal, que é obtido através de cultura de uma bactéria não patogênica, entretanto, qualquer que seja a fonte de obtenção, o AH é submetido a procedimentos químicos visando à obtenção do produto final, o hialuronato de sódio, com a menor concentração possível de proteínas ou ainda de endotoxinas bacterianas. MONTEIRO e PARADA (2010)

Os produtos disponíveis no mercado podem ter ou não anestésico (lidocaína) associado na ampola, e são comercializados sob a forma de gel espesso, não particulado, incolor, em seringa agulhada e podem ser armazenados em

temperatura ambiente e não necessitam de teste cutâneo prévio ao uso. Após ser injetado na pele, é metabolizado em dióxido de carbono e água e então eliminado pelo fígado. CROCCO, *et al.* (2012)

Mesmo com estrutura química próxima do natural, não podemos classificar os implantes de AH como produtos totalmente naturais, uma vez que, o AH mesmo na forma mais purificada, contém traços e resíduos de proteínas e endotoxinas, além disso, todo processo de purificação destes produtos é feito através da utilização de agentes químicos, como o hidróxido de sódio, etanol e metanol, e por isso devem ser filtrados adequadamente e altamente purificados antes da obtenção do produto final. MONTEIRO e PARADA (2010)

Antigamente, eventos adversos decorrentes do material implantado eram mais relevantes e poderiam desencadear reações adversas imediatas, tardias e pós tardias pela presença de proteínas e endotoxinas bacterianas que não eram adequadamente removidas com os processos de purificação existentes na época. Atualmente as técnicas de manufatura os produtos têm alto grau de pureza, quantidade pequena de reagentes químicos, tornando as aplicações mais seguras. Os poucos eventos adversos (EA) decorrem de técnica incorreta, como AH em posicionamento em região não indicada, ou plano de aplicação contraindicado. MONTEIRO (2014)

3- EVENTOS ADVERSOS

O uso de procedimentos cosméticos minimamente invasivos está crescendo rapidamente ao redor do mundo. A injeção de ácido hialurônico (AH) está entre os procedimentos cosméticos mais populares para rejuvenescimento facial, e à medida que as indicações para esses produtos se expandem, o número de procedimentos aumenta e os paradigmas de tratamento evoluem (por exemplo, novos produtos, técnicas de estratificação e maiores volumes de injeção), há a necessidade de mais conscientização e compreensão a respeito dos eventos adversos (EAs) que podem surgir como consequência do seu uso. SIGNORINI *et. al.* (2016) e FUNT *et. al.* (2013)

Os perfis de segurança dos preenchimentos com AH injetáveis geralmente são considerados favoráveis, com baixas incidências de EAs.¹ Segundo artigo de Friedman *et al.*, a incidência de EAs relacionados ao AH foi estimada em 0,15% em 1999 e 0,06% em 2000.[3 do paper v9 diagnostico]. Essa diminuição aparente pode ter sido causada pela disponibilidade de matéria-prima de AH mais purificada. Em 2015, a incidência de EAs foi estimada em 0,5% em análise gráfica retrospectiva de 4.702 pacientes. Como tais EAs são raros, alguns clínicos podem não os encontrar freqüentemente nas suas práticas e, portanto, não ter experiência em reconhecê-los, diagnosticá-los, administrá-los e tratá-los. Além disso, há relativamente pouca evidência clínica sobre a abordagem apropriada para EAs relacionados ao AH.¹ Considerando essa falta de evidência clínica e a necessidade de claras estratégias de diagnóstico e tratamento, foi realizado em maio de 2016, em São Paulo, Brasil, um painel multidisciplinar latino-americano com o objetivo de discutir e desenvolver diretrizes para apropriadamente identificar e tratar EAs relacionados à injeção de AH na medicina estética e assim poder fazer uma análise da evolução e da compreensão, incidência e descrição dos EAs relacionados ao AH, fornecendo uma classificação que permita a imediata identificação dos EAs relacionados ao AH além de diagnósticos e tratamento de EA relacionados ao AH com base na experiência clínica.

Há algumas classificações de EAs relacionados ao AH descritas na literatura, as quais normalmente se relacionam ao tempo. Essas complicações podem ser

divididas em complicações iniciais e tardias de acordo com o tempo de aparecimento dos sinais e sintomas conforme ABDULJABBAR e BASENDWH, (2016) e CROCCO, *et al.* (2012). As complicações de início precoce geralmente aparecem de horas a dias após o procedimento, enquanto as complicações de início tardio se apresentam de semanas a anos após a injeção de preenchimento de AH. ABDULJABBAR e BASENDWH (2016)

A definição ou corte temporal deve ser bem demarcada para um diagnóstico e a definição de tratamentos precisos dos EAs. Para ALMEIDA *et al.* (2017), a classificação relacionada ao tempo para o surgimento do eventos adversos (EA), é considerada a informação mais importante que um paciente pode fornecer ao profissional, definindo o aparecimento do EA em três intervalos que o painel multidisciplinar latino-americano categorizou em três momentos de início: início imediato (início em até 24 horas), início precoce (início de 24 horas até 30 dias) e início tardio (início depois de 30 dias).

Segundo trabalho apresentado por FERREIRA *et al.* (2019) não são encontrados relatos de reações graves ou irreversíveis em procedimentos injetáveis de toxina botulínica e ácido hialurônico. Em todos os artigos consultados as reações comuns à aplicação de injetáveis, tais como: edema, hematomas, equimose e dor, bem como o risco de atingir vasos e artérias importantes se repetem. No caso de toxina botulínica ainda são relatados, diplopia (13%), cefaleia e náuseas (14%), hematoma e equimose (14%), assimetrias (14%), ptose palpebral (14%), ptose labial (9%) e por último, um evento muito raro a anafilaxia (4%) e para AH são relatados abscessos (8%), granuloma (22%), assimetria (8%), infecção (9%), reações de Hipersensibilidade (9%), formação de biofilme (9%), migração do material para outra área (13%), necrose tecidual (13%) e cegueira temporária ou definitiva (9%).

Por ser uma reação comum à aplicação de injetáveis, este trabalho abordará as reações de edema, e como a prática clínica vem demonstrando ser de alta incidência dentre as reações de edema, em particular as reações de Edema Tardio Intermitente Persistente.

DISCUSSÃO

A correção estética da face vem crescendo nos últimos anos, dentre as substâncias utilizadas o AH é uma das principais.

O ultrassom (US) de pele tem-se mostrado método eficaz para avaliação do material injetado bem como de suas complicações. A técnica é útil por ser não invasiva, ter bom equilíbrio entre penetração e resolução da imagem, permitir boa discriminação das diferentes camadas da pele e não apresentar riscos ou desconforto para o paciente, como exposição radiológica, uso de contrastes ou confinamento em espaços reduzidos.

Um tipo particular de complicação que cursa com edema facial tardio, intermitente, e persistente, em correspondência à área injetada, chamou a atenção por representar motivo de solicitação freqüente de exame ultrassonográfico de partes moles da face. FERNANDA et. al.(2017)

O Edema Tardio Intermitente Persistente (ETIP) é uma manifestação tardia que pode ocorrer após preenchimento facial com AH, de início tardio, mas podendo ocorrer de semanas até anos após a aplicação. Caracteriza-se clinicamente por ser um edema difuso não depressível, localizado ao redor da área de aplicação da substância, de duração transitória e intermitente, que persiste enquanto houver presença de AH no tecido. O quadro se apresenta muitas vezes com caráter intermitente, principalmente por estar relacionado quase sempre a gatilhos para o evento acontecer, isso pode estar relacionado ao fato do ácido hialurônico produzido industrialmente ser biologicamente idêntico ao nosso, porém feito através de substratos de bactérias e com isso observa-se que a ocorrência de ETIP quase sempre tem um gatilho infeccioso, especialmente quando bacteriana e de vias aéreas superiores e esse gatilho geralmente é a presença de quadro infeccioso local ou sistêmico, procedimentos dentários, trauma e vacinação ou baixa imunidade do paciente, exemplos: gripe forte, sinusite, dor de garganta ou até mesmo uma infecção urinária.

Assim, uma das teorias para a formação do ETIP é a de que nossos anticorpos quando nos defendem de alguma infecção, atacam também os preenchedores através de uma reação cruzada imunomediada.

Também, com relação a possíveis causas de ETIP, alguns estudos já foram realizados por exemplo, para verificar as diferentes marcas de AH disponíveis no mercado como em CALLAN *et. al.* (2013) e ARTZI *et. al.* (2016) e o que se notou foi que não se pode concluir relação de causa/efeito com alguma linha de produto, seria necessária casuística maior para chegar a conclusão mais precisa.

A tecnologia Vycross® é baseada na incorporação de cadeias curtas junto a cadeias longas de AH de forma a fornecer reticulação mais eficiente. Dados publicados sugerem que as cadeias de AH de alto peso molecular são principalmente anti-inflamatórias, enquanto as cadeias de baixo peso molecular são pró-inflamatórias ativando o sistema imunológico segundo BAEVA *et. al.* (2014). É possível que entre três e cinco meses após a injeção, período em que mais se observa a ativação dos nódulos inflamatórios tardios, ocorra uma quebra mais pronunciada do AH expondo fragmentos de baixo peso molecular que são pró-inflamatórios. Embora os produtos da linha Juvederm Vycross® tenham maior proporção de partículas de baixo peso molecular, não se sabe se essa proporção por conta própria é mais inflamatória em comparação a outros produtos.

Com relação ao fator desencadeante, 12 pacientes (36%) associaram o evento a um quadro infeccioso e esse dado foi próximo ao encontrado no artigo de BELEZNAY *et. al.* (2015) em que 39% dos pacientes relataram infecção do trato respiratório ou procedimento dentário precedendo o surgimento das reações.

Segundo BELEZNAY *et. al.* (2015) quando o AH é injetado em um indivíduo predisposto, gatilhos como infecções do trato respiratório, procedimentos dentários, infecções sistêmicas bacterianas ou virais, vacinação e traumas na face podem desencadear um processo inflamatório em correspondência à área injetada, dada a característica imunogênica do preenchedor, bem como sua capacidade de reter água, configurando assim o edema local.

ETIP pode ocorrer em qualquer local onde há ácido hialurônico, porém, na prática clínica, percebe-se que a incidência de ETIP é mais comum em lábios e pálpebras inferiores

Em estudo realizado por FERNANDA *et. al.* (2017) foram realizados 108 exames de ultrassom para avaliar complicações de preenchedores, foram identificados 33 casos de edema do tecido celular subcutâneo associado à presença de AH. Pelas características de edema tardio após preenchimento com AH, de caráter intermitente e persistente, as 33 pacientes foram enquadradas como casos de ETIP.

E neste estudo, em relação à presença do preenchedor, os locais mais acometidos por edema foram a região malar (15 casos), seguida por região infrapalpebral (11), sulco nasogeniano (oito) e lábio (dois). Corroborando com o que se apresenta na prática clínica, onde lábios e região infrapalpebral estão entre os locais mais acometidos. A Figura 1 apresenta um exemplo de edema infrapalpebral.



Figura 1: Edema infrapalpebral à esquerda após vacina contra gripe em local de preenchimento prévio com AH. FERNANDA *et. al.* (2017)

Paciente apresentando dois episódios de edema facial em dois momentos distintos após preenchimento com AH (Juvederm Volift), Figura 2 e . Figura 3.



Figura 2: Edema infrapalpebral unilateral em vigência de sinusite. FERNANDA *et. al.* (2017)



Figura 3: Edema do lábio superior à direita em vigência de infecção do trato urinário. FERNANDA *et. al.* (2017)

Os exemplos mostrados nas figuras 3 e 4 mostram que o quadro se apresenta muitas vezes relacionado a um gatilho como trauma local, vacinação (Figura 3) ou mais comumente após algum processo infeccioso local ou sistêmico, como, por exemplo, infecção das vias aéreas (Figura 4) ou procedimentos dentários, o que poderia explicar seu caráter intermitente.

No estudo realizado em FERNANDA *et. al.* (2017), o caso mais precoce ocorreu 25 dias após a aplicação, enquanto o mais tardio ocorreu três anos após o preenchimento. Doze pacientes tiveram o início do Etip concomitante a um quadro infeccioso (sinusite, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório ou infecção dentária), trauma na face ou história de vacinação. Em um caso, a paciente referiu recorrências do edema facial durante os períodos menstruais.

Diversas complicações ao AH vêm sendo descritas na literatura mundial, porém, cada autor classifica os efeitos adversos de acordo com a sua experiência clínica, pois ainda não existe consenso sobre a classificação dessas reações

adversas. Não obstante, vários artigos descrevem reação adversa tardia semelhante ao Etip.

Os dados obtidos sugerem que o Etip é manifestação que pode ocorrer após preenchimento facial com AH, sendo caracterizado clinicamente como: edema difuso não depressível localizado ao longo da área de implantação do AH, de início tardio (podendo surgir entre semanas e anos após a aplicação do AH), de duração transitória e intermitente e principalmente, que persiste enquanto houver AH no tecido. O quadro se apresenta muitas vezes relacionado a um gatilho como trauma local, vacinação ou mais comumente após algum processo infeccioso local ou sistêmico, como, por exemplo, infecção das vias aéreas ou procedimentos dentários, o que poderia explicar seu caráter intermitente.

O tratamento dos ETIPs ainda não foi estabelecido. Muitos autores preconizam o uso de antibióticos, anti-inflamatórios não hormonais para a cura do processo infeccioso, corticoides tópicos e sistêmicos e injeção intralesional de hialuronidase e até compressas geladas. Cada caso deve ser avaliado individualmente e o gatilho, fator desencadeante, deve ser determinado.

CONCLUSÃO

Um dos tratamentos mais empregados para promover melhorias na harmonização da face é a utilização dos preenchedores faciais, e neste sentido, uma das abordagens estéticas mais utilizadas para correção de rugas, reposição de volumes e perda de contorno facial é a aplicação de ácido hialurônico injetável, que apesar de ter estrutura química próxima do natural com ótima biocompatibilidade e boa integração tecidual e mesmo sendo considerada uma técnica segura e eficiente, podem ocorrer complicações que não devem ser subestimadas.

Diante do estudo apresentado, verifica-se que embora os perfis de segurança dos preenchimentos com AH injetáveis tenham baixas incidências de efeitos adversos, estes podem surgir como consequência do seu uso, e por serem raros, alguns clínicos podem não os encontrar frequentemente nas suas práticas e, portanto, não ter experiência em reconhecê-los, diagnosticá-los, administrá-los e tratá-los.

Os eventos adversos podem ser classificados relacionados ao tempo em que aparecem, podendo ser de início precoce ou de início tardio, que aparecem até anos após a aplicação.

Dentre os eventos adversos a reação comum à aplicação de injetáveis, é o aparecimento de edema, e como a prática clínica vem demonstrando ser de alta incidência dentre as reações de edema, em particular as reações de Edema Tardio Intermitente Persistente, que estão frequentemente associados a um gatilho que geralmente é a presença de quadro infeccioso local ou sistêmico, procedimentos dentários, trauma e vacinação ou baixa imunidade do paciente, exemplos: gripe forte, sinusite, dor de garganta ou até mesmo uma infecção urinária.

Diversas complicações ao AH vêm sendo descritas na literatura mundial, porém, cada autor classifica os efeitos adversos de acordo com a sua experiência clínica, pois ainda não existe consenso sobre a classificação dessas reações adversas. Não obstante, vários artigos descrevem reação adversa tardia semelhante ao Etip.

O tratamento dos ETIPs ainda não foi estabelecido. Muitos autores preconizam o uso de antibióticos, anti-inflamatórios não hormonais para a cura do processo infeccioso, corticoides tópicos e sistêmicos e injeção intralesional de hialuronidase e até compressas geladas. Cada caso deve ser avaliado individualmente e o gatilho, fator desencadeante, deve ser determinado.

É interessante conhecer mais sobre o tema, e a realização de mais estudos, principalmente nos casos onde a prática clínica demonstra serem mais comuns como lábios e pálpebras inferiores, tratando sobre suas causas e tratamentos.

Assim sendo, este trabalho demonstra que relativamente novos, é compreensível que esses procedimentos tragam dúvidas e incertezas. A consciência da necessidade de que sua aplicação estética requer devidos conhecimentos anatômicos, técnicos e habilidade para realização de procedimentos seguros, para que sejam evitadas as complicações, bem como reconhecimento dos EAs e conhecimento das condutas para solucionar com êxito as possíveis intercorrências, são fundamentais para que essas técnicas sejam utilizadas em sua plenitude e tragam resultados confiáveis.

REFERÊNCIAS

- COIMBRA, D.D.; URIBE, N.C.; OLIVEIRA, B. S. **“Quadralização facial” no processo do envelhecimento** - Surg Cosmet Dermatol 2014;6(1):65-71.
- MAIO, M. de. **“Desvendando os códigos para rejuvenescimento facial: uma abordagem passo a passo para uso de injetáveis”** – Editora Allergan -2015
- ALMEIDA, A. D., et al. **“Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico: recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina”** - Surg Cosmet Dermatol 2017;9(3):204-13..
- SIGNORINI M, Liew S, Sundaram H, De Boulle KL, Goodman GJ, Monheit G et al. **“Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers-Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations”**. Plast Reconstr Surg. 2016;137(6):961e-71e
- RUIVO, A. P. **“Envelhecimento cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação”** - Universidade Fernando Pessoa Porto - 2014.
- TAMURA, B. M. **“Topografia facial das áreas de injeção de preenchedores e seus riscos”** - Surg Cosmet Dermatol 2013;5(3):234-8.
- RADLANSK, R, J.; WESKER, K. A. **“A face: atlas ilustrado de anatomia”** - 2ª ed. – São Paulo: Quintessence Editora, 2016.
- SILVA R. M. F. da; CARDOSO, G.F. **“Uso do ácido poli-L-lático como restaurador de volume facial”** - Revista Brasileira de Cirurgia Plástica. 2013;28(2):223-6.
- MONTAGNER, C.; COSTA, A. **“Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento”**- An Bras Dermatol. 2009;84(3):263-9.
- MONTEIRO, E. O.; PARADA, M. O. B. **“Preenchimentos faciais parte um”** - RBM Jul 10 V 67 Especial Dermatologia.
- BAGATIN, E. **“Mecanismos de envelhecimento cutâneo e o papel dos cosmecêuticos”** – Revista Brasileira de Medicina (Rio de Janeiro); v.66: p.5-11, 2009.
- AVRAM, M. R.; et al. **“Atlas colorido de dermatologia estética”** - [traduzido por Carlos Henrique de Araújo Cosendey, Geraldo Serra]. - Porto Alegre: AMGH, 2011.
- CROCCO, E. I.; ALVES, R. O.; ALESSI, C. **“Eventos adversos do ácido hialurônico injetável”** - Surg Cosmet Dermatol 2012;4(3):259-63.
- REQUENA, L.; et al – **“Adverse reactions to injectable soft tissue fillers”** – J. Am. Acad. Dermatol – Journal of the American Academy of Dermatology-2011; 64 (1): 1-34.

BALASIANO, L. K. A.; BRAVO, B. S. F. **“Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável”**. Surg Cosmet Dermatol 2014;6(4):338-43.

MONTEIRO, E. O. **“Complicações imediatas com preenchimento cutâneo”** - RBM Ago 14 V 71 n.esp. g3 Cosmiatria.

ABDULJABBAR, M. H.; BASENDWH, M. A. **“Complications of hyaluronic acid fillers and their managements”** - Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery 20 (2016) 100–106.

FUNT D, PAVICIC T. – **“Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches”**. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2013; (6):295-316.

FERREIRA AM, MACIELI EP. **“REAÇÕES ADVERSAS EM APLICAÇÕES FACIAIS DE TOXINA BOTULÍNICA E ÁCIDO HIALURÔNICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA”**. Anais do 18º Simpósio de TCC e 15º Seminário de IC do Centro Universitário ICESP. 2019(18); 213-220.

FERNANDA et. al. **“Edema tardio intermitente e persistente ETIP: reação adversa tardia ao preenchedor de ácido hialurônico”**. Surg Cosmet Dermatol 2017;9(3):218-22.

CALLAN P, GOODMAN GJ, CARLISLE I, LIEW S, MUZIKANTS P, SCAMP T, et al. **“Efficacy and safety of a hyaluronic acid filler in subjects treated for correction of midface volume deficiency: a 24 month study”**. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2013; 6:81-9.

ARTZI O, LOIZIDES C, VERNER I, LANDAU M. **“Resistant and recurrent late reaction to hyaluronic acid-based gel”**. Dermatol Surg. 2016;42(1):31-7.

BAEVA LF, LYLE DB, RIOS M, LANGONE JJ, LIGHTFOOTE MM. **“Different molecular weight hyaluronic acid effects on human macrophage interleukin 1 β production”**. J Biomed Mater Res A. 2014;102(2):305-14.

BELEZNAY K, CARRUTHERS JD, CARRUTHERS A, MUMMET ME, HUMPHREY S. **“Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/mL hyaluronic acid filler: cause and management”**. Dermatol Surg. 2015; 41(8):929-39