FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

MICHELE CHRISTOFARO

ETIP – EDEMA TARDIO INTERMITENTE PERSISTENTE

BELO HORIZONTE-MG

2023

MICHELE CHRISTOFARO

ETIP – EDEMA TARDIO INTERMITENTE PERSISTENTE

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Harmonização Orofacial da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientador: Prof. Dr.

Allyson Henrique de Andrade Fonseca

BELO HORIZONTE-MG

2023

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Monografia intitulada " ETIP – Edema Tardio Intermitente Persistente" de autoria da aluna Michele Christofaro, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr. Allyson Henrique de Andrade Fonseca

Instituição CETRO-BH

Orientador

Prof. Dra. Marcela Marçal Thebit Oliveira

Instituição CETRO-BH

Prof. Dra. Kenya Couto Ferreira

Instituição CETRO-BH

BELO HORIZONTE-MG

05 de setembro de 2023

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a minha família. Meu marido André que me apoiou para que tudo fosse possível. Obrigada por ser meu parceiro e pai amoroso.

Minha filha Helenna, que dedico cada minuto da minha vida para que seja uma pessoa generosa e virtuosa.

Minha mãe Lucimar que sempre me apoiou, e tem papel fundamental também, nessa nova etapa da minha vida.

Minha irmã Paula que mesmo distante me apoiou e sempre fez parte da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer imensamente em especial ao meu querido professor Allyson Fonseca, por todo ensinamento compartilhado, apoio, carinho, a toda oportunidade ofertada para contribuir para meu crescimento profissional.

A toda equipe de professores Pedro, Monica, Lara, Vinicius, Paula, Marcela pela disponibilidade, ensinamentos e carinho sempre.

Aos meus queridos amigos dessa jornada, Carla, Eduardo, Igor e Karina por todo companheirismo e amizade, e também por terem feito esses dias de curso mais gostosos e bem-humorados.

A Deus por me permitir realizar mais esse sonho.

A minha família em especial, sem cada um de vocês nada disso teria sido possível.

EPÍGRAFE

“A vitalidade é demonstrada não apenas pela persistência, mas pela capacidade de começar de novo.” (F. Scott Fitzgerald)

ETIP - EDEMA TARDIO INTERMITENTE PERSISTENTE

RESUMO

Com o aumento da expectativa de vida, observa-se um aumento significativo na preocupação em retardar ou aliviar os sinais do envelhecimento. Os procedimentos com ácido hialurônico estão cada vez mais frequentes nos consultórios, apesar de serem considerados seguros e eficazes, o surgimento de reações adversas precoces ou tardias podem ocorrer. Um tipo particular de efeito adverso, caracterizado por edema tardio e persistente, de caráter intermitente, vem sendo observado ultimamente. Assim, o presente trabalho tem como objetivo descrever sobre o edema tardio intermitente e persistente ocasionado pela aplicação do ácido hialurônico. Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica da literatura pautada em bases de dados nacionais e internacionais. A metodologia aplicada utilizou além de livros, artigos das bases de dados Pubmed, Medline, Google Academic e Scielo. O período de artigos pesquisados foi de 2012 a 2023. Apesar de toda segurança da técnica de preenchimento com ácido hialurônico é possível ocorrer efeitos adversos tardios, sendo necessário o profissional estar ciente e apto a intervir nestas situações.

Palavras-chave: edema; edema tardio intermitente persistente; efeito adverso; envelhecimento facial; preenchedores; ácido hialurônico.

PIDS – PERSISTENT INTERMITENT DELAYED SWELLING

ABSTRACT

With the increase in life expectancy, there is a growing concern about delaying or alleviating the signs of aging. The use of procedures involving hyaluronic acid is becoming increasingly prevalent in medical practices. While these procedures are generally regarded as safe and effective, adverse reactions, whether early or delayed, are possible. A specific type of adverse effect, characterised by delayed and persistent edema of an intermittent nature, has come to attention recently. Consequently, the present study aims to comprehensively describe intermittent and persistent late edema resulting from the application of hyaluronic acid. This research entails an extensive review of the literature sourced from both national and international databases. The methodology employed encompasses academic texts and incorporates articles gathered from reputable databases such as Pubmed, Medline, Google Scholar, and Scielo. The articles surveyed were published between 2012 and 2023. Despite the generally acknowledged safety of hyaluronic acid filling procedures, the potential for delayed adverse effects must not be overlooked. Therefore, it is imperative for professionals to be well-informed and adequately prepared to address such situations proactively.

Keywords: edema; persistent intermittent delayed edema; adverse effect; facial aging; fillers; hyaluronic acid.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Processo de envelhecimento. Perda de volume facial (ALLERGAN, 2016) 14

Figura 2. "Quadralizacao facial" decorrente do envelhecimento (ALLERGAN, 2016) 16

Figura 3. A molécula de ácido hialurônico (BERNARDES et al., 2018) 18

Figura 4. Efeitos do ácido hialurônico na pele (NANOCELL, 2020, Apud VELLOSO et al., 2022) 18

Figura 5. Regiões onde podem ser realizados preenchimentos com ácido hialurônico. As linhas azuis correspondem as regiões possíveis para preenchimento com ácido hialurônico. E as linhas vermelhas correspondem as principais artérias presentes (Tamura *et al.*, 2013 *Apud* Barbosa Junior, 2020) 20

Figura 6. Diagrama da reticulação (crosslink) de AH através de (A) uma molécula de reticulador ligando duas cadeias e (B) um reticulador ligado a apenas uma cadeia. AH, ácido hialurônico (FUNDARO, 2022). 21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AH – Ácido hialurônico

ETIP – Edema Tardio Intermitente Persistente

ASDS – Sociedade Americana de Dermatologia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 12

2 REVISÃO DE LITERATURA 14

2.1 Envelhecimento cutâneo 14

2.2 Ácido Hialurônico 17

2.3 ETIP 22

3 OBJETIVOS 26

3.1 Objetivo Geral 26

3.2 Objetivos Específicos 26

4 MATERIAL E MÉTODOS 27

5 DISCUSSÃO 28

6 CONCLUSÕES 31

REFERÊNCIAS 32

1 INTRODUÇÃO

O Conselho Federal de Odontologia reconheceu a Harmonização Orofacial como especialidade no ano de 2019 sendo definida como o conjunto de procedimentos realizados pelo cirurgião dentista, dentro da sua área de atuação, responsável pelo equilíbrio estético e funcional da face (JOSE *et al.*, 2019).

Atualmente a busca pela estética tem se desenvolvido através de técnicas e procedimentos na área da harmonização orofacial visando naturalidade na beleza em seus diversos conceitos. Com isso conseguimos preservar a beleza individual de cada paciente mesmo diante do envelhecimento cutâneo. (BERNARDES *et al.*, 2018).

Os procedimentos estéticos com preenchimentos dérmicos de ácido hialurônico (AH) foram classificados como o segundo procedimento não cirúrgico mais popular. Segundo a Sociedade Americana de Dermatologia (ASDS), mais de 4,3 milhões de procedimentos estéticos foram realizados com o uso de AH em 2019, o que representou um aumento de 15,7% em relação a 2018. Ainda que a segurança dos preenchedores de AH seja significativa, ainda é possível ocorrer reações adversas. Algumas situações podem aumentar a incidência dessas reações, sendo elas: o volume e técnicas de estratificação utilizada no procedimento, classe dos produtos e aplicações repetidas em longo prazo (SOCIEDADE AMERICANA DE CIRURGIA PLÁSTICA ESTÉTICA, 2019) (OWCZARCZYKSACZONEK *et al.*, 2021)

O ácido hialurônico (AH) nativo no organismo humano, é polímero composto por dois açúcares (ácido glucurônico e N-acetilglucosamina) produzidos por células do nosso organismo de fórmula molecular, altamente solúvel em água. Tem a função de manter o desempenho do fluido sinovial das articulações, olhos e cartilagens. Capaz de reter cerca de mil vezes o seu peso em água, o que induz uma expansão da matriz extracelular facilitando a difusão de moléculas hidrossolúveis, porém a quantidade de AH é inversamente proporcional ao tempo de vida do organismo, com o envelhecimento ocorre a diminuição de AH, alterando a quantidade de água, daí o surgimento de rugas na pele de idosos, desidratação, alteração da elasticidade, perda do turgor e formação de manchas. (FERREIRA & CAPOBIANCO, 2016).

Com a utilização do AH como preenchedor, alguns efeitos adversos podem ocorrer devido a inexperiência do profissional, técnica incorreta ou inerente ao próprio produto. Esses eventos podem ser classificados como precoces e tardios. Os eventos precoces são aqueles que aparecem horas ou dias após a aplicação, causando hematoma, eritema, edema e, em raras ocasiões, perda de visão e necrose. Já os edemas tardios surgem após um longo período, a partir de 30 dias após a aplicação, ocasionando biofilmes, granulomas, despigmentação cicatrizes e edema tardio intermitente persistente (CROCCO *et al.*, 2012).

Um dos efeitos adversos tardios ocasionados pela aplicação do AH é o edema tardio intermitente e persistente (ETIP) que é caracterizado por episódios transitórios, recorrentes e intermitente que podem ocorrer após preenchimento com ácido hialurônico (AH), com surgimento de edema difuso, localizado ao longo da área de implantação do produto, normalmente após 30 dias do implante, por isso tardio, e só ocorre enquanto houver AH no tecido. Estas reações inicialmente eram atribuídas a processos infecciosos junto ao implante (biofilme), mas hoje acredita-se que possam ser desencadeadas somente por fenômenos imunológicos. Fatores como infecções sistêmicas virais e/ou bacterianas, assim como infecções locais como sinusites e odontogênicas, foram identificados em cerca de 39% dos casos, podendo agir como gatilho para o surgimento da reação (de SANTANA & ROSTEY, 2020).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Envelhecimento cutâneo

O processo de envelhecimento facial ainda e complexo e de muito interesse e estudo. Uma melhor compreensão de como envelhecemos e as mudanças resultantes na nossa face, permitiram a busca de diferentes técnicas para reduzir ou até mesmo extinguir as indesejáveis rugas e linhas de expressão que podem afetar a autoestima se tornando motivo de insatisfação pessoal (BERNARDES *et al.*, 2018).



Figura 1. Processo de envelhecimento. Perda de volume facial (ALLERGAN, 2016)

A pele é o maior órgão do corpo reveste quase toda a superfície, formando uma barreira eficiente de defesa e regulação entre o meio externo e interno. Tem papel importante na proteção contra agressões físicas, químicas e biológicas. A pele é formada por dois diferentes tipos de camadas: a epiderme e a derme, e uma camada subjacente hipoderme. A epiderme se divide em cinco camadas: a córnea (mais superficial), a camada lucida, camada granulosa e camada espinhosa e o estrato

germinativo ou basal (camada mais profunda da epiderme). A derme, pode ser também chamada de tecido conectivo da pele, tem principalmente em sua composição elastina e colágeno. E a hipoderme e formada principalmente por tecido adiposo (TERESA & DODE, 2017).

Podemos classificar as alterações de envelhecimento na pele em dois tipos, envelhecimento intrínseco e envelhecimento extrínseco. O envelhecimento intrínseco é o envelhecimento cronológico. O envelhecimento extrínseco é causado por fatores ambientais, além do tabagismo, o fotoenvelhecimento que apresenta maior importância (SHAH & KENNEDY, 2018).

O fotoenvelhecimento é o tipo de envelhecimento causado pela exposição solar devido a radiação ultravioleta. Essa exposição intensifica de maneira significativa o envelhecimento da pele. Os fibroblastos são responsáveis pelo metabolismo de colágeno, sintetizando procolágeno I, importante componente da matriz extracelular. Podemos observar que com a idade e a exposição solar ocorre desorganização desse metabolismo, reduzindo assim sua produção e aumentando sua degradação (MONTAGNER & COSTA, 2009).

Podemos observar diferentes alterações na face durante o processo de envelhecimento: flacidez da pele, perda de sustentação óssea, diminuição do volume dos compartimentos de gordura faciais que com o passar dos anos causam modificação nos contornos do rosto. Além de manchas, rugas e linhas de expressão. Essas mudanças relacionadas ao contorno da face fazem com que o rosto deixe de ter um formato de trapézio invertido na juventude para um formato de quadrado no processo resultante do envelhecimento. Denominando assim quadralização da face (COIMBRA *et al.*, 2014)

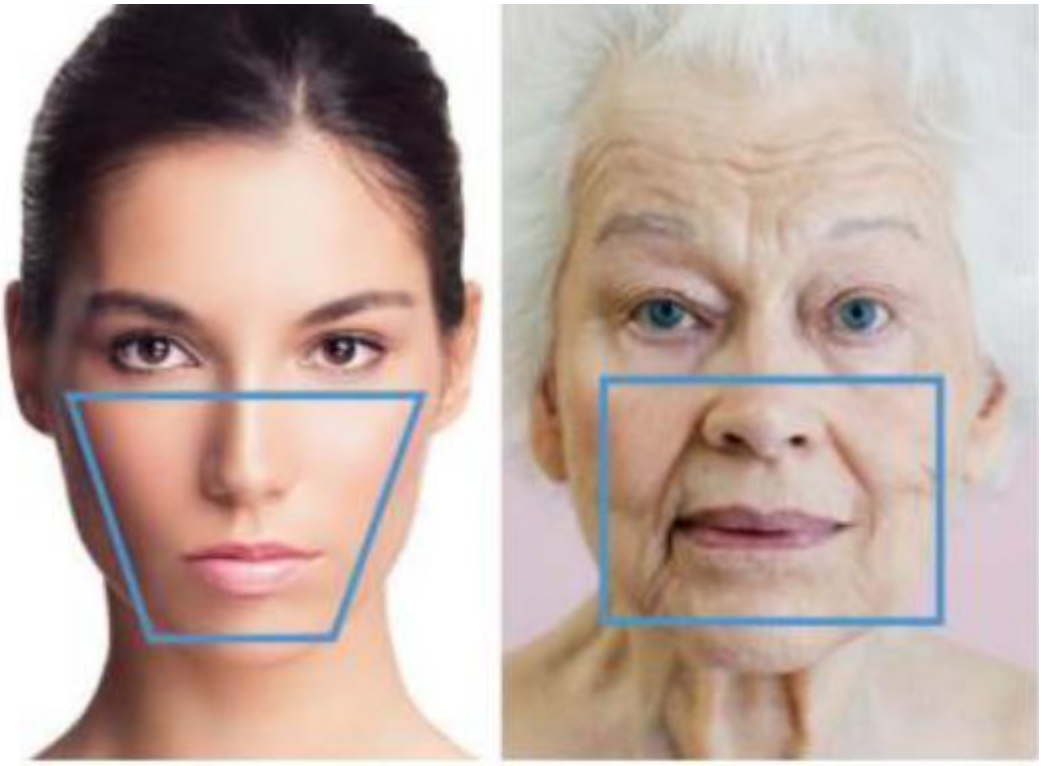


Figura 2. "Quadralizacao facial" decorrente do envelhecimento (ALLERGAN, 2016)

A pele jovem possui boa hidratação e é rica em células que se renovam rapidamente. No processo de envelhecimento ocorre perda de glândulas faciais fazendo com que a pele fique mais seca pela produção diminuída de óleos faciais. Com a perda de colágeno e elastina a formação de rugas dinâmicas, linhas de expressão e pés de galinha ocorre. Devido ao movimento facial muscular repetido, as rugas dinâmicas se tornam rugas estáticas que marcam a pele ao longo do tempo. Pode ser observado também flacidez que ocorre já que a pele não consegue mais se renovar como na juventude (FACIAL STRUCTURE: UNDERSTANDING HOW, n.d.).

De acordo com BRAZ (2017), a aparência da face que é um importante elo de comunicação do homem com o meio externo, transmite características pessoais como saúde, emoções e idade, além de ter uma relação direta com a autoestima. A definição e as características de um rosto atraente têm sido pesquisadas e buscadas por cientistas, filósofos, artistas e outros profissionais ao passar dos anos. De acordo com o autor, o reconhecimento da beleza é possível, mas é difícil explicarmos pois é um somatório de fatores objetivos, subjetivos e culturais. A combinação do padrão ósseo, volume e posição do tecido subcutâneo (qualidade da pele), morfologia dos dentes e a personalidade individual resultam na estética facial. Pode ser observado em alguns

estudos que as pessoas têm preferencias por traços da face com medidas faciais medias da população a qual pertencem, harmonia, simetria bilateral, proporção e dimorfismo sexual.

A utilização de preenchedores dérmicos com Ácido Hialurônico (AH) está dentre os procedimentos estéticos minimamente invasivos e não cirúrgicos mais realizados de acordo com dados da Sociedade Americana de Cirurgiões Plástico. Procedimentos de preenchimento com AH são utilizados para correção de sulcos, rugas, cicatrizes de acne, perda de contorno e reposição de volume facial, devido a sua praticidade de aplicação e boa margem de segurança, além de resultados visíveis imediatamente após a aplicação. (FARIA & BARBOSA JÚNIOR, 2020)

Segundo (CASTRO & ALCÂNTARA, 2020). Com o aumento na procura por esse tipo de procedimento, podemos ter como resultado efeitos indesejáveis e algumas vezes graves, mesmo que o AH seja uma substância degradável pelo organismo, algumas complicações demandam tratamentos rápido, por isso o acompanhamento pós-procedimento é de extrema importância, de forma a diminuir o risco de sequelas podendo ser irreversíveis.

2.2 Ácido Hialurônico

O ácido hialurônico no organismo é encontrado na matriz extracelular, sendo um polímero composto por dois açúcares (ácido glucurônico e N-acetilglucosamina) produzidos por fibroblastos dérmicos, células sinoviais, células endoteliais, células musculares lisas, células adventícias, e é liberado no espaço extracelular. É circundante do nosso organismo de fórmula molecular (C14H21NO11)n, altamente solúvel em água. Tem a função de manter o desempenho do fluido sinovial das articulações, olhos e cartilagens. Capaz de reter cerca de mil vezes o seu peso em água (Figura 3) (BERNARDES *et al*., 2018).

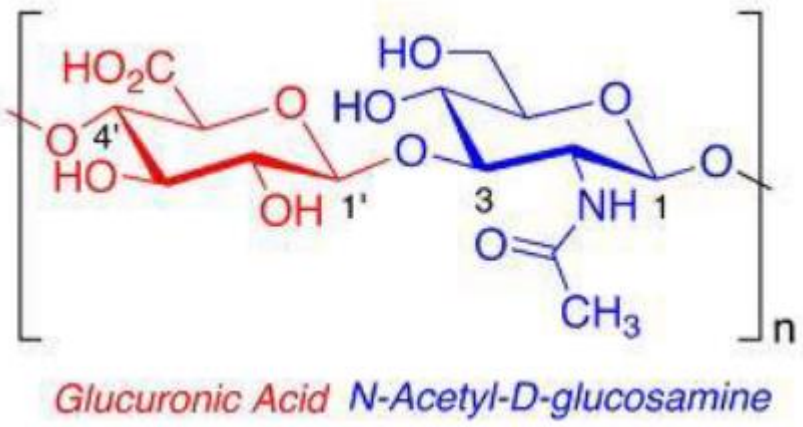


Figura 3. A molécula de ácido hialurônico (BERNARDES et al., 2018)

CROCCO *et al*. (2012) relataram que a baixa quantidade de AH na pele leva a diminuição da hidratação local, tornando a derme menos volumosa e com tendência a formar rítides. Já o AH injetável como preenchedor, é composto por polissacarídeos e glicosaminoglicanos, não sendo permanente. Entretanto, mesmo com suas características semelhantes ao AH do organismo, não se pode classificá-lo como natural, apenas como biocompatível. Os materiais de preenchimento utilizados para tratar rugas, pequenos defeitos cutâneos, correção de cicatrizes e correção de contorno facial, devem apresentar boa qualidade cosmética e boa duração, ser estável e seguro com o mínimo de reação adversa ou complicação. Essas características são encontradas no AH.

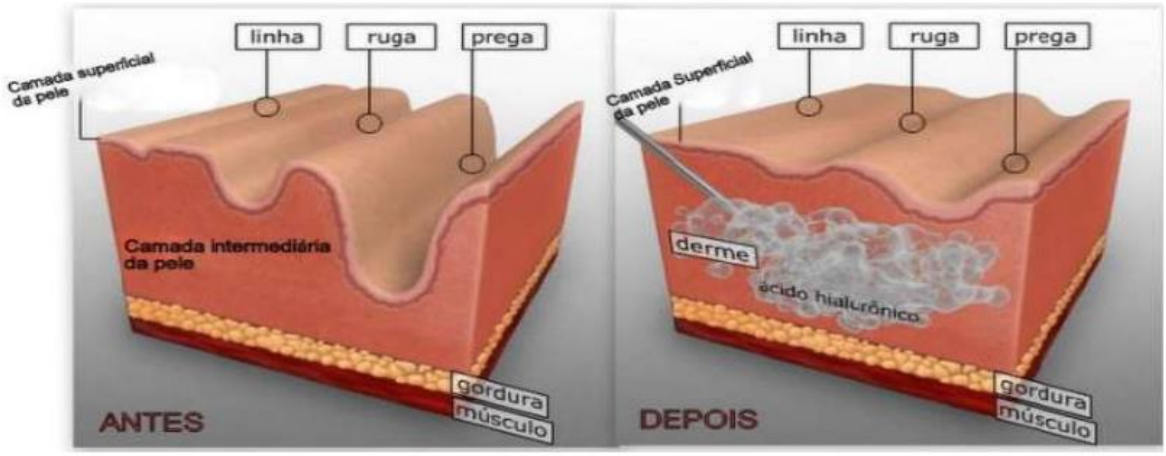


Figura 4. Efeitos do ácido hialurônico na pele (NANOCELL, 2020, Apud VELLOSO et al., 2022)

Os cientistas da Universidade de Columbia em Nova York Karl Meyer e John Palmer, descobriram o AH em 1934 por meio do isolamento da substância presente no corpo vítreo do globo ocular de bovinos. Atualmente, o ácido hialurônico comercial é produzido principalmente pela biotecnologia de fermentação bacteriana, pelo risco quase nulo de induzir resposta imunológica em comparação ao processo de extração de tecidos de animais. Para o procedimento de preenchimento dérmico, além de purificada a substância também é submetida a um processo químico chamado reticulação ou cross-linking. É uma técnica que insere substâncias capazes de induzir ligações intermoleculares ao ácido, que minimizam sua toxicidade e aumentam sua resistência à degradação sua retenção in vivo e suas propriedades viscoelásticas. Além disso, o AH possui um antidoto próprio que é capaz de reverter, ou pelo menos minimizar sequelas de reações adversas: a hialuronidase. (Ribeiro et al., 2021)

Segundo FERREIRA & CAPOBIANCO (2016) a enzima de hialuronidase é produzida a partir da fermentação bacteriana não patogênica de *Streptococcus* e *Stafilococcus* que hidrolisam o AH no tecido conjuntivo e reduzem sua viscosidade, aumentando assim, a permeabilidade hídrica dos tecidos.

FURTADO *et al.* (2023) acredita que o preenchimento com AH está cada vez mais utilizado para suavizar os efeitos do envelhecimento facial e correção de rugas. Essa tendencia é devido as características diferentes dos AH com base em suas propriedades reológicas. A escolha do AH depende de alguns fatores, como indicação clínica, região anatômica e qualidade da pele. Além disso, o preenchimento facial deve levar em consideração as diversas dinâmicas de cada parte da face, portanto, é necessário o uso de preenchedores de ácido hialurônico com várias características.

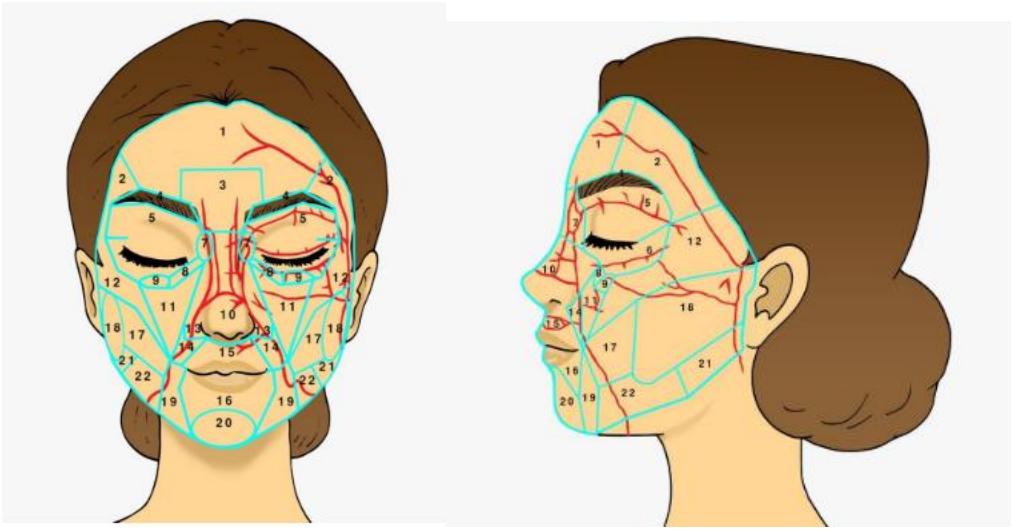


Figura 5. Regiões onde podem ser realizados preenchimentos com ácido hialurônico. As linhas azuis correspondem as regiões possíveis para preenchimento com ácido hialurônico. E as linhas vermelhas correspondem as principais artérias presentes (Tamura *et al.*, 2013 *Apud* Barbosa Junior, 2020)

A maioria dos preenchedores de AH modernos são derivados de AH bacteriano devido ao seu potencial alergênico e imunogênico reduzido (ou seja, AH de origem animal pode reter impurezas que podem causar reações adversas). Diferentes procedimentos de fabricação fornecem meios para alterar a concentração de AH, grau de reticulação, reabsorção, características biofísicas e reológicas para finalmente atender a diferentes indicações clínicas. Por esta razão, nem todos os preenchedores são iguais fazendo com que os profissionais em sua prática diária, selecionam produtos diferentes para indicações distintas, dependendo de sua experiência clínica pessoal. A seleção é baseada principalmente no uso direto dos produtos, na experiência pessoal e na indicação fornecida pelos fabricantes. A relação entre o grau de modificação e de reticulação para propriedades mecânicas, bem como para biocompatibilidade é de grande importância. Grau de modificação é a razão estequiométrica entre a soma de resíduos de 1,4 Butanodiol diglicidil éter (BDPE) de ligação dupla e mono e unidades de dissacarídeo AH que fornece a quantidade total de BDPE ligado em comparação com a quantidade total de AH. As moléculas de BDDE, tanto monoligadas como duplamente ligadas a AH, são incluídas no cálculo do grau de modificação. Um gel com baixo grau de modificação se parecerá com o gel intacto, enquanto um gel com alto grau de modificação é um polímero altamente modificado. Quanto maior o grau de reticulação, mais duro o gel se torna. Quanto maior o grau de reticulação, maior a persistência do preenchedor após a injeção no

tecido mole. Quanto maior o grau de reticulação, menor a hidrofilicidade da carga. (FUNDARÒ *et al.*, 2022)

FIDALGO *et al.* (2018) relatou que o BDDE residual ou não reagido é considerado não tóxico, ou seja, seguro quando é <2 partes por milhão (ppm); portanto, a quantificação do BDDE residual no preenchimento dérmico final é obrigatória para garantir a segurança dos pacientes.

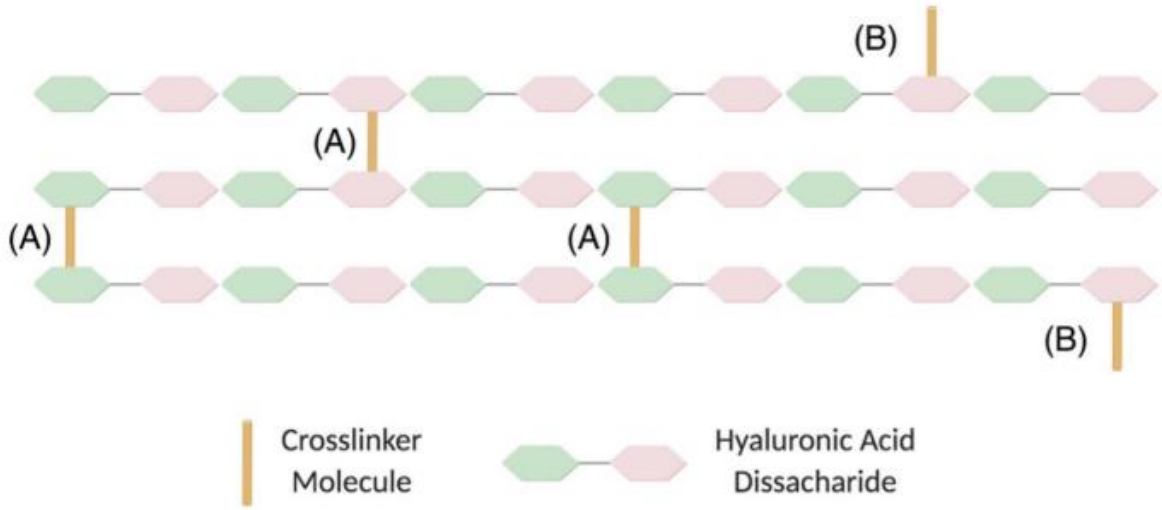


Figura 6. Diagrama da reticulação (crosslink) de AH através de (A) uma molécula de reticulador ligando duas cadeias e (B) um reticulador ligado a apenas uma cadeia. AH, ácido hialurônico (FUNDARO, 2022).

Em 2016 foi realizado um Consenso de Estética Global para revisar as propriedades e uso clínico de alguns materiais incluindo preenchimento de ácido hialurônico para desenvolverem recomendações atualizadas para complicações precoces e tardias. SIGNORINI *et al.* (2016) relataram segurança no uso dos preenchedores de ácido hialurônico, mas constataram também que efeitos adversos podem ocorrer. Diante desse cenário desenvolveram recomendações especificas com foco no início das complicações, assim como também nas tardias. Concluíram que a maioria das reações são leves e transitórias e que os eventos adversos são raros. Como reações iniciais foi observado infarto vascular, reações inflamatórias, eventos que podem estar relacionados a injeção, e plano inadequado de aplicação do preenchedor. Como reações tardias foi observado: reações inflamatórias também granulomas, nódulos e despigmentação da pele. Os autores concluíram que esses eventos adversos em sua maioria, podem ser evitados realizando um bom planejamento e técnicas adequadas e eficazes.

Segundo ABDULJABBAR & BASENDWH (2016) as complicações do preenchimento de AH podem ser divididas em precoces e complicações de início tardio de acordo com o tempo de aparecimento dos sinais e sintomas. As complicações de início precoce geralmente aparecem horas a dias após o procedimento, enquanto as complicações de início tardio geralmente se desenvolvem semanas a anos após a injeção de HA.

2.3 ETIP

De acordo com OWCZARCZYKSACZONEK *et al.* (2021), inúmeras complicações tardias podem ocorrer após injeções de AH. No entanto, a classificação muda de acordo com a experiencia clínica de cada autor. Nenhuma terminologia ou classificação uniforme foi desenvolvida para descrever tais reações adversas. O termo Edema Transitório Intermitente Persistente (ETIP) foi definido por médicos brasileiros em 2017. Contudo outros autores descreveram essa patologia com outras nomenclaturas: nódulos de início tardio e Síndrome da resposta inflamatória tardia. Outro termo foi proposto em 2020: Reações Inflamatórias Tardias (DIR em inglês).

Atualmente segundo VELOSO *et al.* (2022), as reações adversas após procedimentos de preenchimento com AH tem apresentado um crescimento considerável, devido ao aumento no número de pessoas que buscam esse tipo de procedimento. Com isso, os casos de intercorrências associadas a fatores como técnica de aplicação inadequada, inexperiência do profissional, má escolha do material entre outros fatores, também aumentam.

O edema tardio intermitente e persistente (ETIP) por preenchimento de AH é uma reação inflamatória imunomediada decorrente de fenômenos imunogênicos ao próprio preenchedor bem como de sua capacidade em reter água, configurando assim o edema local. Esse edema pode ser difuso, não depressível localizado exatamente onde foi injetado o AH. Pode ocorrer após 30 dias ou mais, por isso é considerado tardio, além de permanecer enquanto tiver produto na região. Anteriormente acreditava-se que esses processos ocorriam devido a processos infecciosos no implante (biofilme). Atualmente já se sabe que também pode ser desencadeado após infecções virais incluindo também a COVID 19, e bacterianas sistêmicas e infecções

locais como sinusites e infecções odontogênicas, além também de vacinação (de SANTANA & ROSTEY, 2020).

Os dados publicados no trabalho de BAEVA et al. (2014) têm como conclusão de que o AH de alta reticulação é principalmente anti-inflamatório, enquanto o AH de baixa reticulação é inflamatório e funciona como um sinal de alarme para o sistema imunológico. Isso implica na quantidade de BDDE residual que pode estar relacionado ao surgimento de ETIP.

De acordo com DECATES *et al.* (2021) as evidências para confirmar o AH como antígeno induzindo reações de hipersensibilidade tipo IV (retardada) são muito escassas, já que na maioria dos casos não foram realizados testes cutâneos. Acredita-se também que a tecnologia Vycross (usada por determinadas marcas na fabricação de AH) introduziu uma nova variável que pode estar alterando a tolerância imunológica dessas substâncias, aumentando desta forma, a incidência de nódulos tardios.

No trabalho apresentado por BHOJANI-LYNCH (2017) foi observado que a resposta inflamatória nas reações de início tardio ocorre pelo menos 2 meses após a injeção de AH e se apresenta como inflamação difusa, firme, vermelha e não flutuante de todas as áreas que contêm o preenchedor dérmico. Em alguns casos a reação pode ocorrer mais de um ano após a última injeção de preenchimento, isso depende da localização do produto injetável e da velocidade de degradação nessa área. Essas reações podem ser observadas com qualquer tipo de preenchedor dérmico de AH, mas a incidência varia dependendo do tipo de tecnologia que o AH foi fabricado. A identificação rápida e o tratamento correto permitem a resolução bem-sucedida dos sintomas inflamatórios em poucos dias.

De acordo com os autores, essas reações quando não apresentam nódulos, podem desaparecer com o tempo sem a necessidade de intervenção, mas na maioria dos casos é necessário esteroides orais para uma melhora mais rápida e para minimizar o risco de recorrência. Sendo extremamente importante os pacientes serem informados corretamente antes do tratamento sobre possíveis reações adversas mesmo sendo raras, para evitar desinformação, decepção ou algum tipo de processo jurídico e para também garantir que procurem o profissional imediatamente diante de qualquer reação.

Para ARTZI *et al.* (2016) a explicação mais provável para as reações tardias tipo ETIP por exemplo, é a hipersensibilidade tardia do tipo IV após a injeção de AH. Essa rara resposta sistêmica é iniciada por linfócitos T e mediada por células CD4+.Se manifestando como um edema facial persistente doloroso na área tratada.

No trabalho descrito por CAVALLIERI *et al.* (2017) foi relatado a difícil avaliação da duração média dos episódios de ETIP. Isso porque a maioria dos pacientes foram tratados inicialmente com corticóides orais e/ou antibióticos orais antes de serem encaminhados para o exame de ultrassonografia. A reação considerada mais precoce ocorreu 25 dias após o preenchimento, já a mais tardia ocorreu três anos após o preenchimento. Nos doze pacientes avaliados nessa pesquisa, foi confirmado o início do ETIP concomitante a um quadro de infecção (sinusite, infecção do trato respiratório ou infecção dentaria), episódio de vacinação ou trauma na face. Recorrência do edema facial durante os períodos menstruais também foi relatado.

A associação do aparecimento do ETIP com COVID19 foi descrita no trabalho de (de SANTANA; ROSTEY, 2020) onde uma paciente que realizou preenchimento labial apresentou uma área elevada, bem delimitada e indolor no lábio superior após um ano e quatro meses do procedimento. A paciente também relatou já ter apresentado surgimento de edema na mesma localização por algumas vezes, geralmente associado a crises de rinite e faringite, porém no momento não apresentava nenhuma queixa respiratória. Após alguns dias teve o teste de COVID19 positivo, mas a diminuição espontânea do edema ocorreu após 15 dias após seu surgimento.

O exame de ultrassonografia é um importante aliado diante das reações adversas, incluindo as precoces e as tardias, sendo possível orientar procedimentos cutâneos comuns que podem ser suscetíveis a complicações ou recorrências. Sendo possível identificar o material do procedimento, determinar suas dimensões e localização e pode também avaliar a vascularização local. Com as imagens ultrassonográficas o profissional é capaz de diferenciar processos inflamatórios e/ou infecciosos, sobrecorreções e alterações nos casos de necrose do tecido celular subcutâneo. Podendo ainda auxiliar guiando nos casos de biópsia aspirativas e aplicações de hialuronidase (WORTSMAN X., 2012).

O tratamento para ETIP ainda não foi estabelecido, mas no estudo realizado por ARTZI *et al.* (2016) foi preconizado como tratamento antibióticos de amplo espectro, devido a formação de biofilme ser uma possível causa para a reação inflamatória. Foi

recomendado também, injeções repetidas de alta dose de hialuronidase na região afetada, e em caso de inflamação grave ou inchaço, esteróides sistêmicos de curto prazo podem ser considerados para aliviar a reação.

BHOJANI-LYNCH (2017) preconizou em seu trabalho como tratamento das reações inflamatórias de início tardio: esteróides orais (exceto em casos de infecção) e aplicação de hialuronidase em casos de nódulos. Concluiu-se que é provável que essas reações sejam devido a uma resposta de hipersensibilidade retardada do Tipo IV e a inflamação tardia associada aos preenchedores de AH não seja específica de uma marca. Sugerindo dessa forma, que a tecnologia usada no processo de fabricação e os subsequentes produtos diferentes de degradação podem influenciar o potencial alérgico de reações a cargas de AH.

A maioria dos efeitos adversos, como os ETIPs, podem também ser evitados com planejamento e uso de técnicas adequadas. Algumas recomendações são importantes para prevenir as reações adversas no preenchimento com AH: aspirar antes de injetar o produto para verificar se a agulha não está em uma artéria ou veia, optar por uso de cânulas de calibre pequeno com ponta romba, aplicar pequenos volumes por vez, diminuir o tamanho do êmbolo e prevenir altas pressões no local e não associar outros procedimentos junto ao preenchimento. Sendo fundamental o conhecimento detalhado da anatomia facial, para minimizar os riscos de injeção intravenosa ou intravascular, com intuito de prevenir complicações vascular (TEIXEIRA *et al.*, 2021)

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo entender mais sobre as reações adversas do tipo ETIP com o uso do ácido hialurônico.

3.2 Objetivos Específicos

- Ácido Hialuronico nos procedimentos de rejuvenescimento;
- Discorrer sobre os eventos adversos ocasionados pelo preenchimento facial com ácido hialurônico, com ênfase em ETIP’s.
- Relação de ETIP com Ácido Hialuronico

4 MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho foi utilizado a metodologia de revisão bibliográfica com o tema: ETIP – Edema Tardio Intermitente Persistente.

A metodologia aplicada utilizou além de livros, artigos das bases de dados Pubmed, Medline, Google Academic e Scielo. A pesquisa foi realizada em língua portuguesa e inglesa no período de artigos pesquisados de 2012 a 2023.

As palavras chaves foram: envelhecimento, ácido hialurônico, edema tardio intermitente persistente.

5 DISCUSSÃO

Atualmente, a busca por procedimentos estéticos injetáveis vem crescendo rapidamente. Com a aprovação da especialidade de Harmonização Orofacial em 2019 esses procedimentos são cada vez mais desempenhados pelos cirurgiões-dentistas, fazendo com que a odontologia trate além dos dentes trate da face como um todo (JOSE *et al.*, 2019) (RIBEIRO *et al.*, 2021).

Essa procura está diretamente relacionada com a sociedade estar cada vez mais atenta aos procedimentos corporais e faciais. (RIBEIRO *et al.*, 2021) e (SILVA *et al.*, 2022) concordam que esse aumento se justifica por: acesso fácil a informações sobre tratamentos, acesso a divulgação de resultados através das redes sociais, e também à aceitação da beleza facial como um meio de promoção de qualidade de vida, autoestima e bem-estar psicossocial que justificam esse expressivo crescimento.

O processo de envelhecimento ocorre em todas as estruturas faciais envolvidas através de fatores extrínsecos (gravidade e exposição solar) e intrínsecos. Os autores (RIBEIRO FERREIRA; ME MARCELA PETROLINI CAPOBIANCO, [S.d.]) e (TEIXEIRA *et al.*, 2021) são unanimes em afirmarem que o processo do envelhecimento compromete os fibroblastos e, consequentemente, a síntese e atividade de proteínas importantes que garantem elasticidade, resistência e hidratação da pele, como a elastina, o colágeno.

(BERNARDES *et al.*, 2018), (CROCCO *et al.*, 2012) chegaram a conclusão que os procedimentos com AH foram eficazes para a evolução na prevenção dos sinais do envelhecimento e para ajudar no rejuvenescimento da pele. Sendo possível atenuar rugas, obter melhora do contorno facial, suavização de olheiras e bolsas e aumento do volume labial.(FARIA; BARBOSA JÚNIOR, 2020) Esse tratamento é capaz de substituir, muitas vezes, procedimentos cirúrgicos, apresentando resultados estéticos satisfatórios, porém, existe a possibilidade de ocorrência de efeitos indesejados. Conhecer as possíveis intercorrências, como preveni-las e tratá-las é de extrema importância para o profissional da área.

Segundo CROCCO (2012), (CASTRO; ALCÂNTARA, 2020), (ABDULJABBAR; BASENDWH, 2016) (DECATES, TOM *et al.*, 2021), os efeitos colaterais quanto ao uso do preenchimento com ácido hialurônico, podem ser divididos quanto ao tempo

como imediatos ou tardios. (SIGNORINI *et al.*, 2016) relatou que após a reunião de profissionais da área medicina estética ficou definido os eventos adversos seriam classificados em 3 tipos: de início imediato (até 24 horas após o preenchimento), de início precoce (de 24 horas a 30 dias após preenchimento) e de início tardio (após 30 dias de preenchimento).

O edema tardio intermitente e persistente (ETIP) é considerado uma reação tardia pós preenchimento com AH, podendo ocorrer depois de 30 dias, meses ou anos. Os episódios são recorrentes e intermitentes, com surgimento de edema difuso doloroso localizado ao longo da área de implantação do AH.(CAVALLIERI *et al.*, 2017) Essa reação persiste enquanto houver produto no tecido.(DE SANTANA; ROSTEY, 2020). Nos trabalhos de (OWCZARCZYKSACZONEK *et al.*, 2021),..(ALIJOTAS-REIG; FERNÁNDEZ-FIGUERAS; PUIG, 2013),(VELOSO *et al.*, 2022)... foram comprovados que esses episódios tardios são desencadeados somente por fenômenos imunológicos. (TEIXEIRA *et al.*, 2021). O tratamento pode ser feito de acordo com (Bhojani-Lynch, 2017) com medicamentos ou somente com acompanhamento, como mostra os casos de Santana e Rostey (2020). No trabalho de (DE SANTANA; ROSTEY, 2020) o ETIP foi solucionado de forma espontânea mesmo após dias do paciente ter positivado para COVID19.

Uma das possíveis causas do ETIP também é em relação a quantidade residual de BDDE que cada tecnologia na fabricação do AH contém. A quantidade de BDDE permitida é de <2 partes por milhão.(OWCZARCZYKSACZONEK *et al.*, 2021). No trabalho citado por (CAVALLIERI *et al.*, 2017) Dados publicados sugere 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, com isso causando a reação tardia.(FUNDARÒ *et al.*, 2022)

Alguns autores (ARTZI *et al.*, 2016), (DECATES, TOM *et al.*, 2021) e (BHOJANI-LYNCH, 2017) relataram que as reações tardias após injeções de produtos à base de AH sejam mediadas por macrófagos e interações de células T. Clinicamente essas reações manifestam-se como nódulos ou massas inflamatórias dolorosas. Causas possíveis relatadas, embora várias etiologias diferentes tenham sido sugeridas: anticorpos circulantes contra o preenchimento de AH, impurezas proteícas do processo de fermentação bacteriana, e reações dos produtos de decomposição de cruzamentos durante a degradação do preenchimento. Já no seu trabalho mais atual,

de (DECATES, TOM S. *et al.*, 2023) concluiu que não foi encontrado uma associação entre eventos adversos inflamatórios de início tardio após injeções de preenchedores e uma resposta imune adaptativa, uma vez que não obtiveram resultados com marcadores de células T.

Para a maioria dos autores citados nesta revisão bibliográfica, ainda não existe um consenso na literatura em relação ao tratamento para ETIP. A maioria preconiza o uso de antibióticos, anti-inflamatórios não hormonais, corticoides tópicos e sistêmicos, compressa gelada e até injeção intralesional de hialuronidase. Sendo importante o profissional avaliar individualmente cada paciente levando em consideração o fator desencadeante, o gatilho, para ser possível escolher a melhor conduta a ser adotada. A identificação imediata e o tratamento correto permitem a resolução bem-sucedida dos sintomas inflamatórios em poucos dias.

6 CONCLUSÕES

Com base nos artigos estudados, o uso cada vez mais frequente de procedimentos com ácido hialurônico estão em crescente demanda nos consultórios nos últimos anos. O AH é um produto que tem se tornado cada vez mais seguro, mas reações adversas mesmo com baixa incidência, podem ocorrer como consequência do seu uso.

Desta forma, podemos considerar fundamental a compreensão detalhada da anatomia facial, das condições do paciente, da seleção do produto e utilização de técnica apropriada com intuito de reduzir esses efeitos indesejados.

Dentre as reações adversas, a que foi pesquisada nessa referência bibliográfica, foi o Edema Tardio Intermitente Persistente, que pode estar frequentemente associado a um gatilho que geralmente é a presença de quadro infeccioso local ou sistêmico, procedimentos dentários, trauma, vacinação ou baixa imunidade do paciente. Concluindo desta forma que o aparecimento de ETIP está relacionado a uma infecção cruzada imuno mediada, em resposta ao preenchedor de AH que pode ocorrer após semanas ou anos após o procedimento ter sido realizado.

No entanto, os artigos disponíveis na literatura apresentam número amostral pequeno, seria interessante também, estabelecer uma nomenclatura para os sinais clínicos semelhantes ao ETIP, já que os artigos pesquisados foram encontrados nomenclaturas distintas para os mesmos sinais clínicos. Sugerimos estudos mais robustos para auxiliar na identificação e protocolos específicos de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. ABDULJABBAR, Mohammed H.; BASENDWH, Mohammad A. Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. ***Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery***, v. 20, n. 2, p. 100–106, jul. 2016.
2. ALIJOTAS-REIG, Jaume; FERNÁNDEZ-FIGUERAS, Maria Teresa; PUIG, Lluís. **Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers**. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 43, n. 2, p. 241–258, out. 2013.
3. ARTZI, Ofir *et al.* **Resistant and recurrent late reaction to hyaluronic acid-based gel**. *Dermatologic Surgery*, v. 42, n. 1, p. 31–37, 2016.
4. BAEVA LF, LYLE DB, RIOS M, LANGONE JJ, LIGHTFOOTE MM. "**Different molecular weigh hyaluronic acid effects on human macrophage interleukin 1 β production**". J Biomed Mater Res A. 2014;102(2):305-14.
5. BERNARDES, Isabela Nogueira *et al.* **Preenchimento Com Ácido Hialurônico-Revisão De Literatura**. *Revista Saúde Em Foco* , v. 1, n. 10, p. 603–612, 2018.
6. BHOJANI-LYNCH, Tahera. **Late-onset inflammatory response to hyaluronic acid dermal fillers**. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, v. 5, n. 12, 2017.
7. BRAZ; Sakuma, **Atlas de Anatomia e Preenchimento global da Face**: Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017
8. CAVALLIERI, Fernanda Aquino *et al.* **Edema tardio intermitente e persistente ETIP: Reação adversa tardia ao preenchedor de ácido hialurônico**. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, v. 9, n. 3, p. 218–222, 2017.
9. COIMBRA, D.D.; URIBE, N.C.; OLIVEIRA, B. S. "**Quadralização facial**" no processo do envelhecimento - Surg Cosmet Dermatol 2014.
10. CASTRO, Marcelo Borges; ALCÂNTARA, Guizelle Aparecida. **Efeitos adversos no uso do ácido hialurônico injetável em preenchimentos faciais**. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 2, p. 2995–3005, 2020.
11. CROCCO, Elisete Isabel *et al.* **Eventos adversos do ácido hialurônico injetável Adverse events in injectable hyaluronic acid** *Educação Médica Continuada Autores: Correspondência para*. *Surg Cosmet Dermatol*. [S.l: s.n.], 2012.
12. DECATES, Tom *et al.* **Immediate nor delayed type hypersensitivity plays a role in late inflammatory reactions after hyaluronic acid filler injections**. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, v. 14, p. 581–589, 2021.
13. DECATES, Tom S. *et al.* **No association found between late-onset inflammatory adverse events after soft tissue filler injections and the adaptive immune system**. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 22, n. 2, p. 458–463, 1 fev. 2023.
14. DE SANTANA, Ivana Nascimento Garcia; ROSTEY, Renato Roberto Liberato. **Case Report: Persistent, Intermittent Delayed Swelling (PIDS) of Hyaluronic Acid filler, triggered by COVID-19**. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, v. 12, n. 4, p. 373–375, 2020.
15. FARIA, Thaís Rayanne; BARBOSA JÚNIOR, José. **Possíveis intercorrências do preenchimento facial com ácido hialurônico** *Revista Conexão Ciência I*. [S.l: s.n.], 2020.
16. FERREIRA, Natália Ribeiro; CAPOBIANCO, Marcela Petrolini. **Uso do ácido**

hialurônico na prevenção do envelhecimento facial. Revista Cientifica UNILAGO, v. 1, n. 1, p. 1-10, 2016.

17. FIDALGO J, DEGLESNE PA, ARROYO R, ET AL. **Detection of a new reaction by-product in BDDE cross-linked autoclaved hyaluronic acid hydrogels by LC-MS analysis**. Med Devices (Auckl) 2018; 11: 367-76
18. FUNDARÒ, Salvatore Piero *et al.* **The Rheology and Physicochemical Characteristics of Hyaluronic Acid Fillers: Their Clinical Implications**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 18, 2022.
19. FURTADO, G. R. S., BARBOSA, K. L., DAMETTO, A. C., SISNANDO, A. L., DA SILVA, L. C. F., SOUZA, J. R. A., DE OLIVEIRA, R. C. G., ALBERGARIA-BARBOSA, J. R., RIZZATTI-BARBOSA, C. M. (2023). **Rheological properties of hyaluronic acid-based fillers for facial cosmetic aesthetics**. Research, Society and Development. 12(1), e22012139676
20. GARBIN, A. J. I. et al. **Harmonização orofacial e suas implicações na odontologia**. 2019. Vol.27, n.2, pp.116-122. São Paulo, 2019. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190704_103726.pdf. Acesso em: 16 jun. 2021.
21. JOSE, Artenio *et al.* **Harmonização Orofacial E Suas Implicações Na Odontologia** Orofacial Harmonization and Its Implications in Dentistry. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research-BJSCR*, v. 27, n. 2, p. 116–122, 2019. Disponível em: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>.
22. MONTAGNER, C.; COSTA, A. "**Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento**"- An Bras Dermatol. 2009;84(3):263-9.
23. Nunes JM, Nascimento LA, Dode MTB. **Uso do peeling ultrasônico X peeling químico na redução de manchas faciais em mulheres** [internet]. Rev Bras Estét. 2017
24. OWCZARCZYKSACZONEK, Agnieszka *et al.* **The immunogenicity of hyaluronic fillers and its consequences. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.** [S.l.]: Dove Medical Press Ltd. , 2021.
25. SHAH A.R., KENNEDY P.M. **The Aging Face**. Med. Clin. N. Am. 2018; 102:1041–1054. doi: 10.1016/j.mcna.2018.06.006.
26. SILVA, Luísa Mendes Fernandes Da *et al.* **Complicações com o uso do ácido hialurônico na harmonização facial**. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 5, p. e23111528052, 2022.
27. RIBEIRO, Matheus Rangel Alves; SOMMER, Antônio Afonso; ANDRADE, Rodrigo Soares; CARVALHO, Thiago de Amorim; ARAÚJO, Maria Teresa Borges; PEREIRA, Patrícia Cristine de Oliveira Afonso. **Propriedades, eficácia e segurança do uso do ácido hialurônico em harmonização orofacial**. Research, Society and Development, vol. 10, núm. 13, 2021.
28. SIGNORINI, Massimo *et al.* Global Aesthetics Consensus: **Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers - Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations**. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 137, n. 6, p. 961e-971e, 2016.
29. TEIXEIRA, Anne Karoline Custódio *et al.* **Complicações associadas ao preenchimento facial com ácido hialurônico: uma revisão da literatura.** *Psicologia e Saúde em Debate*, v. 7, n. 2, p. 286–294, 9 nov. 2021.
30. VELOSO, Pedro Henrique Santos *et al.* **ETIP - Edema tardio intermitente persistente após preenchimento com ácido hialurônico: uma revisão de literatura**. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v.

8, n. 5, p. 1988–2002, 31 maio 2022.
31. WORTSMAN X. **Common Applications of Dermatologic**. *J Ultrasound Med*, v. 31, p. 97–111, 2012.