

Eventos adversos do ácido hialurônico injetável

Adverse events in injectable hyaluronic acid

RESUMO

Nos últimos anos, o uso de preenchedores para tratamento de ríides e aumento do volume facial cresceu consideravelmente. Há atualmente diferentes tipos de preenchedores, divididos em temporários, semipermanentes (permanência de no mínimo 18 meses no tecido) e permanentes, também classificados conforme a composição do material (colágeno, ácido hialurônico, ácido polilático, polimetilmetacrilato, hidroxiapatita); o ácido hialurônico pode ser sintético ou de origem animal. Dos diversos produtos, o ácido hialurônico (preenchedor reabsorvível, temporário) tem sido um dos mais utilizados. Ainda não há disponível no mercado substância ideal, pura e livre de efeitos colaterais.

O objetivo do trabalho é auxiliar o reconhecimento dos efeitos colaterais com uso de preenchedor à base de ácido hialurônico. Isso permite diagnóstico e tratamento precoces, diminuindo a morbidade e sequelas dos pacientes.

Palavras-chave: ácido hialurônico; erupção por droga; administração cutânea.

ABSTRACT

The use of fillers for treatment of rhytids and facial volume enlargement has grown considerably in recent years. The various filler types used currently can be classified into temporary, semi-permanent (permanence of at least 18 months in the tissue) and permanent. Fillers can also be classified according to their composition (collagen, hyaluronic acid, polylactic acid, polymethylmethacrylate, hydroxyapatite). Moreover, the hyaluronic acid may be of synthetic or animal origin. Hyaluronic acid (temporary resorbable filler) has been one of the most frequently used substances. There is no ideal, pure and commercially available substance that is free of side effects. This study evaluates the side effects of using hyaluronic acid-based fillers in order to enable early diagnosis and treatment, and reduce morbidity and sequelae among patients.

Keywords: hyaluronic acid; drug eruptions; administration, cutaneous.

INTRODUÇÃO

Os preenchedores são utilizados para tratamento de ríides, correção de cicatrizes atróficas e pequenos defeitos cutâneos, além da melhora do contorno facial. A substância ideal nesses produtos deve oferecer bom resultado cosmético, ter longa duração, ser estável e seguro, com mínima complicação. Dos preenchedores, o ácido hialurônico (AH) é o que mais se aproxima dessas características, porém apresenta alguns efeitos colaterais que devem ser estudados e reconhecidos pelo médico que realiza o procedimento.

O AH está presente na matriz extracelular dos tecidos conjuntivos, fluido sinovial, humores aquoso e vítreo. Na pele

Educação Médica Continuada



Autores:

Elisete Isabel Crocco¹
Renata Oliveira Alves²
Cristina Alessi³

¹ Médica dermatologista; médica assistente, coordenadora do Setor de Acne e Cosmiatria da Clínica de Dermatologia do Departamento de Medicina da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

² Médica dermatologista em curso de aperfeiçoamento na Clínica de Dermatologia do Departamento de Medicina da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

³ Médica dermatologista – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Elisete Isabel Crocco
Av. Macuco, 726 / cj 2001 – Moema
04523 001 – São Paulo – SP
E-mail: elisete@elisetecrocco.com

Data de recebimento: 27/04/2012
Data de aprovação: 02/08/2012

Trabalho realizado na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum
Suporte financeiro: Nenhum

forma a matriz fluida elastoviscosa que envolve fibras colágenas, elásticas e estruturas intercelulares. Sua concentração na pele tende a diminuir com a idade, o que resulta em diminuição da hidratação local e torna a derme menos volumosa com tendência a formar ríides.

O AH injetável é composto por polissacarídeos e glicosaminoglicanos, e é conhecido por ser não permanente, com duração média de seis meses.^{1,2} Os produtos disponíveis no mercado, que podem ter ou não anestésico (lidocaína) associado na ampola, são também passíveis de divisão em bifásicos e monofásicos.²

O AH injetável é composto por molécula de estrutura simples, com alto peso molecular e grande atração pela água (hidrofílico). A estabilização do AH por técnica de *crosslinking* tem o intuito de aumentar o tempo de duração do preenchedor. Moléculas que se interligam ao AH produzem macromoléculas mais estáveis (insolúveis em água e com menor reabsorção), porém com igual biocompatibilidade (mantêm afinidade pela água e formam rede tridimensional na derme).³ O nível ideal de *crosslinking* deve ser calculado, já que quanto maior ele for, menor será a propriedade hidrofílica da substância, e, portanto sua eficácia diminuirá.⁴ As substâncias mais comumente usadas para essa técnica são: divinil sulfona e butanediol-diglicidil-éter, e acredita-se que a adição desses produtos ao AH esteja correlacionada aos eventos de reações alérgicas em alguns pacientes.⁵

O AH, após ser injetado na pele, é metabolizado em dióxido de carbono e água e então eliminado pelo fígado.⁶

Quanto à origem, o AH industrial pode ser dividido em duas categorias:

Derivado animal: proveniente da derme de crista de galo, purificada e interligada quimicamente com divinil sulfona.³

Derivado não animal (sintético) formulado a partir da fermentação bacteriana de *Streptococcus spp*^{1,6} (cadeias de AH são quimicamente estabilizadas por interligação de epóxidos).³

O AH industrial é comercializado sob a forma de gel espesso, não particulado, incolor, em seringa agulhada e pode ser armazenado em temperatura ambiente. Não necessita de teste cutâneo prévio ao uso.

O AH é aprovado para correções de ríides e sulcos, mas é usado para diversos fins. É rotineiramente usado para correção de sulco nasogeniano, aumento do volume labial, sulco infra-ocular para olheiras, região periauricular para rejuvenescimento.⁶ O uso na glabella é pouco indicado devido à maior incidência de necrose nessa região por compressão local ou injeção intra-arterial na artéria supratroclear e seus ramos.⁷ A segunda área com maior risco de necrose é a asa nasal por oclusão da artéria angular e também por apresentar circulação colateral restrita para suprir a isquemia.⁸ Outras indicações também são observadas na literatura, como correção de cicatrizes pós-acne, volumização facial por perda dos coxins gordurosos decorrentes do envelhecimento e por perda de tecido subcutâneo pós-traumático, além de aumento do volume do dorso de mão para rejuvenescimento.

O dermatologista deve avaliar cada paciente individualmente antes do procedimento, fazer uma boa anamnese (avaliar

antecedente de alergia, uso de medicações), verificar os riscos e benefícios, além de discutir a expectativa do paciente. Se possível, sempre solicitar assinatura do termo de consentimento e realizar fotografias antes e depois da aplicação do AH. As contraindicações absolutas para o preenchimento são gravidez, lactação, doenças autoimunes e imunodepressão.⁵ Quando possível, suspender anticoagulantes e anti-inflamatórios não hormonais de sete a dez dias antes do procedimento para evitar aumento de sangramento.⁵

Este artigo faz uma revisão dos efeitos colaterais dos preenchedores à base de ácido hialurônico (AH) descritos na literatura e publicados no PubMed, de janeiro de 2001 a julho 2011. Existem poucos relatos na literatura, provavelmente porque os efeitos adversos ao AH não costumam ser divulgados e têm frequência inferior a 2% na literatura.

EFEITOS COLATERAIS

As complicações com uso de preenchedores à base de AH podem ser decorrentes de inexperiência, técnica incorreta ou inerente ao próprio produto.

Os efeitos colaterais podem ser divididos em precoces e tardios.

Efeitos colaterais precoces

Eritema e edema

Geralmente são imediatos e observados na maioria dos casos. Ocorrem por inflamação local (resposta à injúria tecidual) e pela propriedade hidrofílica do produto. Podem ainda ser agravado por múltiplas injeções, material espesso e técnica incorreta de aplicação.⁹ Deve-se colocar gelo durante intervalo de cinco a dez minutos e manter a cabeça elevada. Regrida em horas ou no máximo um ou dois dias.¹ O edema pode ser evitado ou minimizado pelo uso de anestésico com epinefrina, compressa fria e menor número de picadas na pele.⁵

Equimose/Hematoma

Ocorre por perfuração de pequenos vasos no local da aplicação ou por compressão e ruptura secundária dos vasos. Deve-se fazer compressão local imediata. Há maior risco de sangramento volumoso se houver ruptura de vasos profundos. Recomenda-se realizar a aplicação em local com boa iluminação para tentar evitar a perfuração dos vasos. É importante saber que os preenchedores associados à lidocaína promovem vasodilatação e podem aumentar o risco de sangramento local.⁵ Geralmente tendem a melhorar em intervalo de cinco a dez dias. Não interfere no resultado final. Nos casos de sangramento abundante pode ser necessária a cauterização do vaso.^{5,9}

Necrose

Complicação rara, ocasionada por compressão local (supercorreção ou intensa inflamação) ou injeção intra-arterial acidental (com embolização vascular). Casos relatados ocorreram na área das artérias angular (região nasolabial) e supratroclear (glabella).^{8,10} Em estudo retrospectivo com 28 pacientes que apresentaram efeitos colaterais, a região da glabella se mostrou de

mais risco para a necrose tecidual por oclusão arterial.⁸ O paciente relata dor imediata após aplicação, e algumas horas depois a pele torna-se pálida (pela isquemia), adquirindo posteriormente coloração cinza-azulada. Em dois ou três dias há ulceração e necrose local. Não existe consenso quanto ao tratamento ideal nesses casos, mas é importante ter cuidados locais de higiene, realizar compressas mornas, massagem local para dissolver o êmbolo e pasta de nitroglicerina a 2%.⁸ Também é descrita a injeção de hialuronidase o mais precoce possível, nas primeiras 24 horas do procedimento, com redução dos danos causados pela necrose.⁷ No caso de embolização pode-se realizar heparinização plena do paciente.¹⁰ Há descrição de um caso com embolização renal.⁸ As oclusões venosas são geralmente mais tardias, de evolução mais lenta, com menos dor local e tom azulado na pele.⁸

Infecção

Relatada em apenas dois artigos, provavelmente decorrente de contaminação do produto ou técnica inadequada de assepsia do paciente.¹¹ Pode ser de origem bacteriana ou viral. Há relato de caso a respeito de reativação de herpes simples, porém não é normativo realizar profilaxia para herpes nesse procedimento. Há um caso relatado de infecção por *Mycobacterium chelonae* após aplicação de ácido hialurônico, mas não foi possível saber se estava contaminado o produto ou o local de aplicação.^{12,13}

Há descrição de um caso de abscesso extenso em face que surgiu no trajeto de aplicação do preenchedor após um mês do procedimento. A cultura de secreção evidenciou *Enterococcus faecalis*.^{11,14} Foi realizado tratamento com drenagem de abscesso e antibioticoterapia endovenosa. Os autores acreditam que a contaminação ocorreu por má higienização da pele.

Nódulos

Geralmente observados a curto e médio prazos, manifesta-se como pápulas esbranquiçadas ou normocrômicas, ou nódulos. Ocorrem na maioria das vezes por má técnica de aplicação, por injeção muito superficial do AH.⁵ Pelo efeito Tyndall, as pápulas podem adquirir coloração levemente azulada. O tratamento pode ser feito com massagem local, e em casos extremos o corticoide oral está indicado. Nos casos graves pode ser realizada remoção cirúrgica do material. Felizmente, a maioria dos casos tem resolução espontânea.⁵

Efeitos colaterais tardios

Granulomas

Descritos em percentual que varia de 0,01 a 1% dos casos, ocorrem entre seis e 24 meses após aplicação dos preenchedores.⁹ Surgem como nódulos palpáveis não dolorosos no trajeto de aplicação dos preenchedores.^{9,15} Todos os casos relatados comprovaram a formação de granuloma de corpo estranho por exame anatomopatológico.^{9,15,16} Acredita-se que essas reações ocorram pela presença de impurezas no processo de fermentação bacteriana na produção do ácido hialurônico e não decorrentes de hipersensibilidade ao próprio produto.^{9,16} O tratamento é controverso, e pode ser realizada aplicação de hialuronidase (com concentrações que variam de 50U/mL10 a 150U/mL17 ou infiltração intralesional de corticoide (triancinolona injetável na concentração de 5mg/mL).¹⁷ Em um caso descrito, foi necessária remoção cirúrgica do granuloma.¹⁶

Reações alérgicas

Descrito em 0,1% dos casos, inicia-se entre três e sete dias após a aplicação do produto, prazo, entretanto, que se pode estender até o período de um a seis meses. Clinicamente, há edema, eritema e hiperemia no trajeto de aplicação do preenchedor.¹³ O tratamento descrito é com corticoide oral ou infiltração intralesional de corticoide.⁹

Cicatriz hipertrófica

Presença de cicatriz hipertrófica nos locais de punctura da pele. O paciente do caso descrito tinha antecedente de queiloide. Optou-se por tratamento com corticoide oclusivo.¹²

CONCLUSÃO

A aplicação injetável com ácido hialurônico tem sido um dos procedimentos mais realizados e em crescente demanda nos consultórios de dermatologia nos últimos anos. O AH é produto que se tem tornado cada vez mais seguro, e suas complicações na atualidade são relacionadas principalmente à técnica de aplicação e inadequada higienização da pele.

O reconhecimento precoce de alguma complicação, assim como seu tratamento agressivo e rápido, é fundamental para evitar sequelas a longo prazo e aumentar a segurança na realização do procedimento. ●

REFERÊNCIAS

1. 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):5-7.
2. Nast A, Reytan N, Hartmann V, Pathirana D, Bachmann F, Erdmann R, Rzany B. Efficacy and durability of two hyaluronic acid-based fillers in the correction of nasolabial folds: results of a prospective, randomized, double-blind, actively controlled clinical pilot study. *Dermatol Surg*. 2011;37(6):768-75.
3. Bowman PH, Narins RS. Hialinos e Técnicas de Preenchimento. In: Carruthers J, Carruthers A. *Técnicas de Preenchimento*. New York: Elsevier; 2005. p35-56.
4. Montedonico J, Queiros FW, Pousa CET, Paixão MP, Almeida AEFI. Fundamentos da Ritidoplastia. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010;2(4):305-14.
5. Sánchez-Carpintero I, Candelas D, Ruiz-Rodrigues, R. Materiales de relleno: tipos, indicaciones Y complicaciones. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(5):381-393.
6. Matarasso SL, Sadick NS. Soft tissue augmentation. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Philadelphia: Mosby; 2008. p.2369-79.
7. Kim DW, Yoon ES, Ji YH, Park SH, Lee BI, Dhong ES. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(12): 1590-5.
8. Park TH, Seo SW, Kim JK, Chang CH. Clinical experience with Hyaluronic acid-filler complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(7):892-97.
9. La Glenne E. Letter to the editor: in response to: case report: episodes of angioedema of the face with nodules and foreign body granulomas two years after infection of a product for filling wrinkles: New-Fill probably the responsible agent. *Nouv Dermatol*. 2004;23:223-4
10. Kang MS, Park ES, Shin HS, Jung SG, Kim YB, Kim DW. Skin necrosis of the nasal ala after injection of dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2011;37(3):375-80.
11. Rouso JJ, Pitman MJ. Enterococcus faecalis complicating dermal filler injection: a case of virulent facial abscesses. *Dermatol Surg*. 2010;36(10):1638-41.
12. Junkins-Hopkins JM. Filler complications. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):703-5.
13. Pope J Jr, Sternberg P Jr, Mclane NJ, Potts DW, Stulting Rd. Mycobacterium chelonae sclera abscess after removal of a sclera bucle. *Am J Ophthalmol*. 1989;107(5):557-8.
14. Dadzie OE, Mahalingam M, Parada M, El Helou T, Philips T, Bhawan J. Adverse reactions to soft tissue fillers – a review of the histological features. *J Cutan Pathol* 2008;35(6):536-48.
15. Okada S, Okuyama R, Tagami H, Aiba S. Eosinophilic granulomatous reaction after intradermal injection of hyaluronic acid. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(1):69-70.
16. Ghislanzoni M, Bianchi F, Barbareschi M, Alessi E. Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic gel. *Br J Dermatol*. 2006;154(4):755-8.
17. Van Dyke S, Hays GP, Caglia AE, Caglia M. Severe Acute Local Reactions to a Hyaluronic Acid-derived Dermal Filler. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(5):32-5.

Perguntas para educação médica continuada - EMCD

- 1) **Sobre o ácido hialurônico é correto afirmar, exceto:**
- está presente na matriz extracelular dos tecidos conjuntivos, fluido sinovial, humores aquoso e vítreo
 - forma a matriz fluida elastoviscosa que envolve fibras colágenas, elásticas e estruturas intercelulares
 - concentração na pele tende a diminuir com a idade
 - é composto por polissacarídeos e glicosaminoglicanos
 - é um gel permanente
- 2) **É correto afirmar sobre o AH:**
- tem baixo peso molecular
 - é lipofílico
 - a técnica de crosslinking tem o intuito de diminuir o tempo de duração do preenchedor
 - através do crosslinking, moléculas que se interligam ao AH, produzem macromoléculas menos estáveis com menor reabsorção, porém com mesma biocompatibilidade
 - o AH pode ser derivado da crista de galo (origem animal) ou sintético (a partir da fermentação bacteriana de *Streptococcus spp*)
- 3) **São indicações do uso de AH, exceto:**
- correções de rítmicos
 - paralisação da musculatura do terço superior da face
 - aumento do volume labial
 - correção de cicatrizes pós-acne
 - correção de sulcos
- 4) **São contra-indicações ao preenchimento com AH, exceto:**
- gravidez
 - doença autoimune
 - uso de aminoglicosídeo
 - imunodepressão grave
 - lactação
- 5) **As complicações pelo uso de AH podem ser devido a diversos fatores, exceto:**
- distúrbios neurológicos
 - inexperiência
 - técnica incorreta
 - produto utilizado
 - falta de assepsia da pele do paciente
- 6) **Assinale a incorreta sobre as possíveis reações adversas ao preenchimento com AH:**
- eritema
 - edema
 - necrose
 - melasma
 - hematoma
- 7) **Sobre os eventos adversos com uso de AH, assinale a incorreta:**
- o eritema é uma complicação rara que melhora em algumas horas ou dias
 - o hematoma é decorrente da perfuração de vasos ou ruptura secundária por compressão
 - o tratamento do sangramento pode ser feito com compressão local e se necessário cauterização
 - a equimose tende a melhorar em 5 a 10 dias
 - a necrose é uma complicação rara e grave
- 8) **É correto afirmar sobre a necrose associada ao uso de AH, exceto:**
- é causada por compressão local ou injeção intra-arterial acidental
 - os locais mais freqüentes são: glabella e asa nasal
 - o paciente geralmente não sente dor, e não se observa mudança da cor da pele
 - são opções de tratamento para necrose tecidual: compressas mornas, pasta de nitroglicerina a 2% e injeção de hialuronidase local
 - as oclusões venosas são geralmente mais tardias
- 9) **Sobre infecção relacionada ao preenchimento com AH assinale a incorreta:**
- provavelmente decorrente da contaminação do produto ou falta de assepsia
 - é muito freqüente
 - pode ser de origem bacteriana ou viral
 - não está indicada a profilaxia para herpes de rotina
 - pode ocorrer micobacteriose
- 10) **Assinale a incorreta:**
- os nódulos podem ocorrer na maioria das vezes por aplicação muito superficial do AH na pele
 - as pápulas precoces tem sempre a mesma coloração, e nunca melhoram
 - nos nódulos tardios geralmente observa-se a formação de granuloma de corpo estranho no exame anatomopatológico
 - os granulomas podem necessitar de tratamento com hialuronidase e em últimos casos com remoção cirúrgica
 - reações alérgicas podem ser tratadas com corticoide oral ou infiltração intralesional de corticoide

Gabarito

Células-tronco na pele 2012;4(2):159-63.

1c 2d 3c 4e 5b 6a 7a 8b 9c 10e

As respostas devem ser encaminhadas diretamente pelo site www.surgicalcosmetic.org.br.

A data limite para responder ao questionário constará por e-mail que será encaminhado com o link direto para acessar a revista.