

Artigo Original

Autores:

Fernanda Aquino Cavallieri¹
 Laila Klotz de Almeida Balassiano²
 Julien Totti de Bastos³
 Gabriela Helena Munhoz da Fontoura⁴
 Ada Trindade de Almeida⁵

¹ Médica Radiologista, Membro da Comissão de Ultrassonografia do Colégio Brasileiro de Ultrassonografia, Especialista em Ultrassonografia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, Diretora Médica da Clínica Cavallieri - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Médica Dermatologista na clínica Dermatológica Dra Gisele D. M. Torok. Especialista em Dermatologia pela Policlínica Geral do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Médica Dermatologista no Instituto Feminino Fetal, Curitiba (PR), Especialista em Dermatologia pelo Hospital Federal da Lagoa - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴ Médica Dermatologista na Clínica Dermatológica Dra. Gabriela Munhoz, Rio de Janeiro (RJ), Especialista em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁵ Médica Dermatologista preceptora do ambulatório de Cosmiatria do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Fernanda Cavallieri
 Rua Carlos Gois, 375, Sala C307
 Leblon, Rio de Janeiro - RJ Brasil.
 CEP: 22440-040
 E-mail: nandacavallieri@gmail.com

Data de submissão: 09/11/2017

Data de aprovação: 16/03/2017

Trabalho realizado no Hospital Federal da Lagoa - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Suporte Financeiro: Não

Conflito de Interesses: Não

Edema tardio intermitente e persistente ETIP: reação adversa tardia ao preenchedor de ácido hialurônico

Persistent, Intermittent Delayed Swelling PIDS: late adverse reaction to Hyaluronic Acid fillers

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201793931>

RESUMO

Introdução: O uso do ácido hialurônico para correções estéticas cresceu exponencialmente nos últimos anos. O ultrassom de pele mostra-se método eficaz para identificação do preenchedor e suas complicações. Um tipo particular de efeito adverso, caracterizado por edema tardio e persistente, de caráter intermitente, vem sendo observado ultimamente.

Objetivo: Caracterizar uma complicação tardia após preenchimento facial com ácido hialurônico.

Métodos: Selecionaram-se exames de ultrassom da pele realizados em clínica privada de outubro de 2016 a julho de 2017, encaminhados para avaliação de complicação após preenchimentos. Questionários foram enviados aos médicos solicitantes para coleta de dados clínicos.

Resultados: Em 108 exames foram identificados 33 casos de edema local associado à presença de ácido hialurônico. Episódios de edema foram referidos como recorrentes, na área previamente afetada ou em outro sítio de injeção.

Conclusão: Os autores propõem nomenclatura específica: edema tardio intermitente e persistente para agrupar as reações adversas tardias ao ácido hialurônico, que se traduzem por edema local tardio, de caráter intermitente, deflagrado por gatilhos específicos e que persiste enquanto houver a presença do ácido hialurônico no tecido.

Palavras-chave: preenchedores dérmicos; ácido hialurônico; efeitos adversos; ultrassom de pele

ABSTRACT

Introduction: The use of hyaluronic acid fillers (HA) for esthetic corrections has exponentially grown in recent years. Skin ultrasound (US) is an effective method to identify the filler and its complications. A particular type of adverse effect, characterized by late, persistent edema of an intermittent nature, has been lately observed.

Objective: To describe a delayed complication due to easy HA fillers, named by the authors as Persistent, Intermittent Delayed Swelling (PIDS).

Methods: From October 2016 to July 2017, US examinations performed at Cavallieri Clinic were selected and referred for evaluation of post-filler complications. Questionnaires were sent to requesting physicians for clinical data collection.

Results: Of 108 exams, 33 cases of local subcutaneous edema associated with the presence of HA fillers were identified. Episodes of edema were referred to as recurrent, in the previously affected area, or at another injection site.

Conclusion: The authors propose a specific nomenclature: PIDS to refer to this late adverse reaction to HA fillers, which includes delayed and intermittent local swelling, triggered by specific conditions, that persists for as long the HA remains in the subcutaneous tissue.

Keywords: dermal fillers; hyaluronic acid; adverse effects; skin ultrasound

INTRODUÇÃO

O uso de materiais de preenchimento, particularmente de ácido hialurônico (AH), para correções estéticas na face teve crescimento exponencial nos últimos anos. 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.

De acordo com Ximena e colaboradores,¹ o aspecto ultrassonográfico do AH injetado é de uma estrutura arredondada ou ovalada, bem definida, anecoica (preta), nomeada “pseudocisto” por sua semelhança ultrassonográfica com os cistos verdadeiros (Figura 1). As formulações de AH misturadas com lidocaína apresentam ecos de permeio (*debris* no interior dos pseudocistos). O polimetilmetacrilato (PMMA) tem o aspecto ultrassonográfico de múltiplos depósitos hiperecoicos (brancos), que produzem um miniartefato em cauda de cometa, correspondendo à reverberação posterior. A hidroxiapatita de cálcio, por ser composto de microesferas suspensas em carreador de polissacarídeo, é identificada por depósitos hiperecoicos com graus variáveis de sombra acústica. O óleo de silicone aparece como imagem fortemente ecogênica no tecido celular subcutâneo, determinando forte sombra acústica posterior, com padrão de *snowstorm*. O aspecto ultrassonográfico do gel de poliácridamida se dá na forma de um pseudocisto anecoico, ovalado, com linhas hiperecoicas (brancas), que não muda de volume ao longo do tempo e que determina um aumento da ecogenicidade do tecido circunjacente. O preenchimento por gordura autóloga é visualizado como formação nodular ovalada, bem definida, isoecoica (ecogenicidade igual à da gordura do tecido celular subcutâneo adjacente), podendo apresentar diminutas áreas anecoicas de permeio. O ácido polilático em geral não tem expressão ultrassonográfica, salvo em casos em que o produto adquire aspecto nodular sendo clinicamente palpável e visualizado no US como imagem nodular isoecoica bem definida.

Com relação às complicações causadas por preenchimentos, o exame de US pode identificar o material do preenchimento, determinar suas dimensões e localização, e ainda avaliar a vascularização local com o uso do color Doppler. As imagens ultrassonográficas diferenciam processos inflamatórios e/ou infecciosos, sobrecorreções e alterações compatíveis com necrose do tecido celular subcutâneo. O exame ainda pode auxiliar guiando biópsias aspirativas e injeções de hialuronidase e/ou corticosteroides.¹⁻³

Recentemente um tipo particular de complicação que cursa com edema facial tardio, recorrente, e persistente, em correspondência à área injetada, chamou a atenção dos autores por representar motivo de solicitação frequente de exame ultrassonográfico de partes moles da face. A intenção de esclarecer melhor as características clínicas desse tipo de complicação levou os autores a realizar este estudo.

MÉTODOS

Foram selecionados no período de outubro de 2016 a julho de 2017 todos os exames de US realizados na Clínica Cavallieri de Diagnóstico por Imagem, Rio de Janeiro (RJ), Brasil, encaminhados para avaliação de complicação de preenchedores faciais. Todos os pacientes foram submetidos a ultrassonografia da face, realizados por uma radiologista com larga experiência em ultrassom de pele e partes moles. O equipamento utilizado foi o EPIQ7 (Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA), com a utilização de dois transdutores de alta frequência (7 a 15MHz e 5 a 18 Mhz). O exame incluiu o estudo da face inteira de todos os pacientes, no modo B, e com associação do Color Doppler para avaliação da vascularização local. Após registro de dados demográficos e de imagem, foi elaborado pelos autores um questionário com perguntas sobre: qual o nome comercial do AH utilizado, locais de aplicação, tempo de aparecimento do sintoma, eventos relacionados, tratamento realizado, recorrência e duração do edema. Os questionários foram enviados por *e-mail* aos médicos solicitantes para coleta de dados clínicos.

RESULTADOS

Em 108 exames de ultrassom realizados para avaliar complicações de preenchedores, foram identificados 33 casos de edema do tecido celular subcutâneo associado à presença de AH, todos eles em mulheres com idade entre 29 e 71 anos, (média de 50 anos). Em 27 exames o AH foi identificado como único preenchimento; em seis pacientes, além de AH, outro produto foi visualizado, a saber: polimetilmetacrilato (PMMA) em três exames, ácido Poli-L-Lático (PLLA) em um exame, gordura autóloga em um exame e gel de poliácridamida em um exame. Em relação à presença do preenchedor, o local mais acometido por edema foi a região malar (15 casos), seguida por região infra-palpebral (11), sulco nasogeniano (oito) e lábio (dois). Zigoma, mento, região do pré-jowl, fronte e nariz tiveram um caso cada. Dos 33 pacientes acometidos, cinco apresentaram edemas em diferentes áreas ao mesmo tempo. Dos 33 pacientes, o exame foi repetido em 12 deles, por motivo de recidivas do quadro no mesmo local ou em outros sítios de injeção.

Nos achados ultrassonográficos, a característica comum em todos os 33 casos foi a presença do AH associado ao aumento difuso da espessura e da ecogenicidade do tecido celular subcutâneo circunjacente, de aspecto ultrassonográfico semelhante a uma paniculite difusa, mal definida, em correspondência à área em que se evidencia clinicamente o edema (Figura 2). Não foram identificados nódulos sólidos ou coleções líquidas nesses pacientes, excluindo-se, assim, as hipóteses de outras reações adversas que se caracterizam pela presença de nódulos, abscessos ou coleções. Esses episódios de edema foram referidos como recorrentes pelas pacientes, ocorrendo na área previamente afetada ou em outro sítio de injeção. Pelas características de edema tardio após preenchimento com AH, de caráter intermitente e persistente, as 33 pacientes foram enquadradas como casos de Etip (edema tardio intermitente e persistente).

Desses 33 casos de Etip, foram coletados, mediante questionários, dados de 20 pacientes. O Etip foi caracterizado clini-

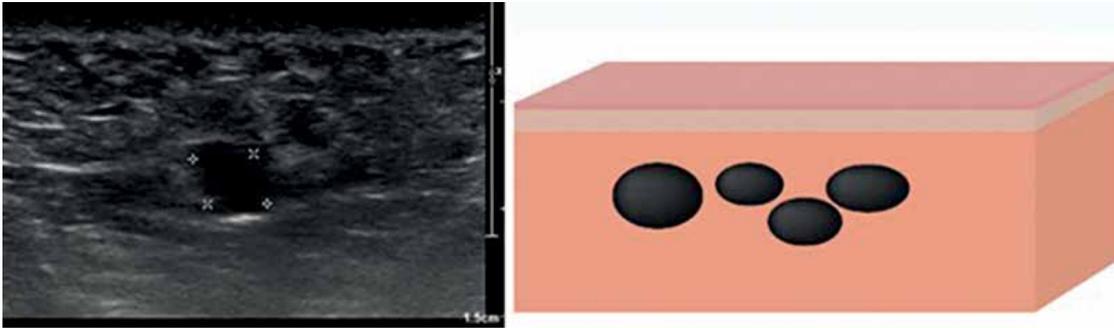


FIGURA 1: À esquerda: Imagem ultrassonográfica de depósito de AH (ácido hialurônico) de permeio ao tecido celular subcutâneo na região malar (entre as marcações de x e +); à direita: esquema ilustrativo do aspecto ultrassonográfico dos depósitos de AH restritos ao tecido celular subcutâneo

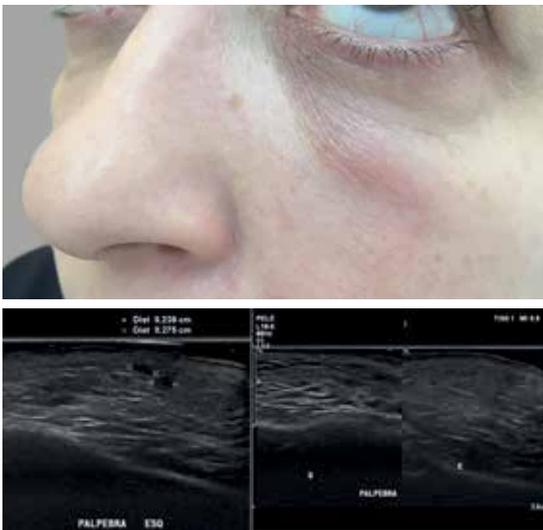


FIGURA 2: Em cima: imagem clínica de edema infrapalpebral à esquerda em local de injeção prévia de AH (Juvederm Volbella®). À esquerda: imagem ultrassonográfica da presença de depósitos de AH (entre x e +) associado ao aumento da espessura e ecogenicidade do tecido celular subcutâneo circunjacente da região infrapalpebral esquerda. À direita: comparação ultrassonográfica da região infrapalpebral direita (não afetada) com a região infrapalpebral esquerda da paciente, demonstrando aumento da espessura e ecogenicidade do tecido celular subcutâneo

camente por edemas não depressíveis eritematosos ou não, difusos ou não, bem ou mal definidos, ao longo da área de injeção do AH. Em todos os casos foi relatada maior acentuação do edema ao acordar, com discreta melhora ao longo do dia.

A duração média de cada evento foi de difícil avaliação e variou muito entre as pacientes, pois a maioria foi tratada primeiramente com corticoides orais e/ou antibióticos orais antes de ser encaminhada para o exame ultrassonográfico. 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. Dos produtos utilizados, oito foram identificados: Juvederm Voluma® (sete casos), Juvederm Volbella® (sete casos), Juvederm Volift® (dois casos), Juvederm Ultra (um caso) Anteis Modelis® (um caso), Restylane Perlane® (um caso) e Emervel Classic® (um caso). As condutas médicas consistiram em antibiótico sistêmico (ATB) + hialuronidase (dois casos), ATB + corticoide sistêmico e/ou intralesional (cinco casos), ATB + hialuronidase + corticoide oral (cinco casos), apenas hialuronidase (dois casos), apenas ATB oral (dois casos), apenas corticoide oral (três casos). Uma paciente não recebeu tratamento, e o quadro regrediu espontaneamente.

DISCUSSÃO

Caracterizado clinicamente, o edema tardio, intermitente e persistente consiste em episódios recidivantes de edema no local da injeção do AH que apresentam períodos curtos ou longos de remissão, sem evidência de nódulos palpáveis definidos. Ao exame ultrassonográfico observa-se a presença do AH em correspondência à área edemaciada, associada a aumento difuso da espessura e da ecogenicidade do tecido celular subcutâneo (paniculite).

O ultrassom é método de exame de imagem não invasivo, de fácil acesso, que vem sendo cada vez mais utilizado na prática dermatológica. A ultrassonografia oferece informações relevantes sobre reações adversas aos preenchedores cosméticos, sendo uma importante ferramenta na cosmética para melhor compreensão das complicações após preenchimentos.

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.

Callan e colaboradores⁴ relataram um único caso (1%) de “edema e endurecimento do produto” na área injetada, no estudo de 24 meses com 103 pacientes tratados com Juvederm Voluma®.

Goodman⁵ também descreveu “um edema firme e endurecido, não depressível, sem sinais de infecção ou inflamação” em uma paciente tratada com Juvederm Voluma®, quatro meses após o preenchimento.

Beleznay e colaboradores⁶ em revisão retrospectiva de 4.702 tratamentos com Juvederm Voluma® realizados em 2.342 pacientes descreveram 23 casos (1%) de “nódulos firmes e edema local de início tardio”. O tempo médio de início desses nódulos foi de quatro meses com resolução média após seis semanas.

Artzi e colaboradores⁷ relataram uma série de 400 pacientes injetados com Juvederm Volbella® nos lábios e região infrapalpebral. Deles, 17 (4,25%) desenvolveram “alteração na cor e edema na área tratada”, sendo que oito desses 17 pacientes possuíam além da linha Juvederm outros tipos de AH associados. O tempo médio de início foi de oito semanas.

Nos artigos supracitados não foi utilizado o exame de ultrassonografia para a caracterização das complicações. Perez e colaboradores relataram o uso do US para avaliar um caso de complicação por preenchimento com AH. A paciente apresentou “lesões endurecidas, palpáveis e assintomáticas” no sulco me-lomental, que surgiram quatro meses após a injeção com Juvederm Voluma® e Juvederm Volift®. O US demonstrou área focal subcutânea de ecogenicidade aumentada sugestiva de edema e aumento da vascularização na região (paniculite). A paciente evoluiu com melhora da lesão, porém com recidivas em outras áreas da face durante até quatro meses depois do primeiro episódio. Os 33 casos avaliados no presente estudo assemelham-se ao descrito no artigo de Perez e colaboradores, no qual o AH foi identificado em correspondência às áreas edemaciadas e associado ao tecido subcutâneo com aumento de espessura e hiperecogenicidade (sinais de paniculite).⁸

Dos cinco artigos citados acima, destacam-se 43 casos de reação edematosa após preenchimento com AH. Em dois deles foram descritos casos únicos (Goodman – Juvederm Voluma® e Perez – Juvederm Voluma® e Volift®). Dois estudos clínicos foram realizados com um único produto e englobaram 24 casos (Beleznay – Juvederm Voluma®; Callan – Juvederm Voluma®). E por último, 17 casos foram provenientes de clínicas privadas (Artzi). Ao contrário do que encontramos na literatura, cujos casos foram provenientes de grupos controlados ou de clínicas privadas, a casuística avaliada pelos autores provém de diversos casos encaminhados por dermatologistas de suas clínicas privadas para uma clínica de radiologia com foco em ultrassonografia. Dessa maneira a estatística foi colhida na Clínica Cavallieri com os mais variados pacientes provenientes da região metropolitana do Rio de Janeiro englobando cerca de 30 dermatologistas que referenciaram os casos em questão.

Nos 20 casos em que a marca do produto de AH foi relatada pelo médico injetor, a linha Vycross® de preenchedores apareceu em um maior número de casos (16) em relação a outras linhas de preenchedores de AH (quatro). O pequeno número de

casos em que o preenchedor foi identificado não nos permite concluir relação de causa/efeito com uma linha de produto, já que essa poderia ser a marca de preenchedores mais utilizada. 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.⁹ 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 em que 39% dos pacientes relataram infecção do trato respiratório ou procedimento dentário precedendo o surgimento das reações.⁶

Dados a resolução espontânea dos nódulos, seu surgimento precoce, a curta duração do episódio e a resposta a tratamentos incluindo esteroides e hialuronidase, Beleznay e colaboradores defendem a ideia de que esses tipos de reações observadas com o AH são mais consistentes com uma etiologia imunomediada em oposição a um biofilme, que é um mecanismo comumente implicado na literatura. A opinião daqueles autores é que, 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.¹⁰

Em 2013, Aljotas e colaboradores selecionaram no pub med 235 artigos publicados no período de 2000 a 2012 referindo reações adversas a preenchedores com o objetivo de relatar os múltiplos tipos de reações adversas a eles relacionadas. Os resultados obtidos dessa revisão mostraram que a maioria dos efeitos tardios é por natureza inflamatória ou imunomediada e que fatores como infecções sistêmicas podem agir como gatilhos para essas complicações.¹¹

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 (Figura 3) ou mais comumente após algum processo

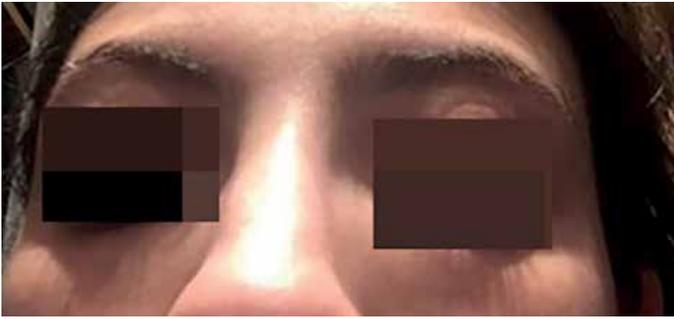


FIGURA 3: Edema infrapalpebral à esquerda após vacina contra gripe em local de preenchimento prévio com AH (Juvederm Voluma®)

infecioso local ou sistêmico, como, por exemplo, infecção das vias aéreas (Figura 4) ou procedimentos dentários, o que poderia explicar seu caráter intermitente.

CONCLUSÃO

Os autores propõem nomenclatura específica: edema tardio intermitente e persistente (Etip) para agrupar as reações adversas tardias ao AH, que se traduzem por edema local tardio, de caráter intermitente, deflagrado por gatilhos específicos e que persiste enquanto houver a presença do AH no tecido.

Ao estudo ultrassonográfico o denominador comum é a presença do AH com sinais de paniculite circunjacente (aumento da espessura e ecogenicidade do tecido celular subcutâneo, em correlação ao aspecto clínico), e ausência de nódulos sólidos ou



FIGURA 4: Paciente apresentando dois episódios de edema facial em dois momentos distintos após preenchimento com AH (Juvederm Volift). Acima: edema infrapalpebral unilateral em vigência de sinusite. Em baixo: edema do lábio superior à direita em vigência de infecção do trato urinário

coleções líquidas. Por não se definirem nódulos ao ultrassom, sugere-se que o Etip tenha uma classificação específica dentro do grupo de reações adversas tardias ao AH, comumente descritas em conjunto na literatura. ●

DECLARAÇÃO DE PARTICIPAÇÃO:

Fernanda Aquino Cavallieri:

Elaboração e redação do artigo

Laila Klotz de Almeida Balassiano:

Elaboração e redação do artigo

Julien Totti de Bastos:

Elaboração e redação do artigo

Gabriela Helena Munhoz da Fontoura:

Elaboração e redação do artigo

Ada Trindade de Almeida:

Orientação e revisão final do artigo

REFERÊNCIAS

1. Wortsman X. Common applications of dermatologic sonography. *J Ultrasound Med.* 2012;31(1):97-111.
2. Wortsman X, Wortsman J, Orlandi C, Cardenas G, Sazunic I, Jemec GB. Ultrasound detection and identification of cosmetic fillers in the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(3):292-301.
3. Quezada-Gaón N, Wortsman X. Ultrasound-guided hyaluronidase injection in cosmetic complications. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(10):e39-e40.
4. 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.
5. Goodman GJ. An interesting reaction to a high- and low-molecular weight combination hyaluronic acid. *Dermatol Surg.* 2015;41(Suppl 1):S164-6.
6. Belezny K, Carruthers JD, Carruthers A, Mummert 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.
7. 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.
8. Pérez-Pérez L, García-Gavín J, Wortsman X, Santos-Briz Á. Delayed Adverse Subcutaneous Reaction to a New Family of Hyaluronic Acid Dermal Fillers With Clinical, Ultrasound, and Histologic Correlation. *Dermatol Surg.* 2017;43(4):605-8.
9. Baeva LF, Lyle DB, Rios M, Langone JJ, Lightfoote MM. Different molecular weigh hyaluronic acid effects on human macrophage interleukin 1 production. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(2):305-14.
10. Luebberding S, Alexiades-Armenakas M. Facial volume augmentation in 2014: overview of different filler options. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(12):1339-44.
11. Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(2):241-58.