

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE
Curso de Especialização em Harmonização Orofacial

Mariana Raiado Bianchi

ETIP - EDEMA TARDIO INTERMITENTE PERSISTENTE

São Paulo - SP
2022

Mariana Raiado Bianchi

ETIP – EDEMA TARDIO INTERMITENTE PERSISTENTE

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

Área de concentração: ETIP – Edema Tardio Intermitente Persistente.

Orientador: Profa. Dra. Márcia Maria Altavista Romão.

São Paulo - SP

2022

Mariana Raiado Bianchi

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.

Aprovada em ___/___/_____ pela banca constituída dos seguintes professores:

Prof.(a)

Prof.(a)

Prof.(a)

São Paulo, ___ de _____ de _____

RESUMO

Preenchedores faciais são substâncias injetadas na pele para suavizar as rugas e torná-las menos perceptíveis. Os preenchimentos dérmicos ajudam a diminuir as linhas faciais e restaurar o volume e a plenitude do rosto. Dentre os tantos procedimentos realizados na Harmonização Orofacial (HOF), o preenchimento com ácido hialurônico (AH) se tornou um dos mais comuns. Dentre as complicações, o Edema Tardio Intermitente Persistente (ETIP) é relativamente comum. Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo apontar as complicações na aplicação de Ácido Hialurônico injetável na face, com foco no Edema Tardio Intermitente Persistente. Conclui-se que, o ETIP é frequentemente associado a algum gatilho, geralmente a presença de infecções como: local ou sistêmica, dentárias, traumas da face, vacinação ou baixa imunidade, que podem desencadeá-lo. O tratamento ainda não foi estabelecido, embora muitos profissionais fazem uso de antibióticos, anti-inflamatórios e hialuronidase. É importante avaliar cada caso individualizado.

Palavras-chaves: ETIP; Edema Tardio Intermitente Persistente; Ácido Hialurônico; Envelhecimento; Reação adversa aos preenchimentos faciais; Preenchedores faciais; Harmonização orofacial; HOF; Preenchedores faciais; Edema.

ABSTRACT

Facial fillers are substances injected into the skin to smooth out wrinkles and make them less noticeable. Dermal fillers help to diminish facial lines and restore volume and fullness to the face. Among the many procedures performed in Orofacial Harmonization (HOF), filling with hyaluronic acid (HA) has become one of the most common. Among the complications, Delayed Intermittent Persistent Edema (TIPE) is relatively common. In this way, the present work aims to point out the complications in the application of injectable Hyaluronic Acid on the face, focusing on Persistent Intermittent Late Edema. It is concluded that ETIP is often associated with a trigger, usually the presence of infections such as: local or systemic, dental, facial trauma, vaccination or low immunity, which can trigger it. Treatment has not yet been established, although many professionals use antibiotics, anti-inflammatories and hyaluronidase. It is important to evaluate each individual case.

Keywords: ETIP; Delayed Persistent Intermittent Edema; Hyaluronic acid; Aging; Adverse reaction to facial fillers; Facial fillers; Orofacial harmonization; HOF; Facial fillers; Edema.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AH	–	Ácido Hialurônico
CD	–	Cirurgião Dentista
ETIP	–	Edema Tardio Intermitente Persistente
HOF	–	Harmonização Orofacial
US	–	Ultrassom
GC	–	Glicocorticoides

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 PROPOSIÇÃO	9
3 REVISÃO DA LITERATURA	10
3.1 O Ácido Hialurônico	10
3.2 Efeitos Adversos	11
3.3 O Edema Tardio Intermitente Persistente.....	12
3.4 Crosslink e Reticulação	13
3.5 US no Diagnóstico	16
3.6 ETIP e COVID.....	17
3.7 Tratamento.....	19
4 DISCUSSÃO	21
5 CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS.....	25

1 INTRODUÇÃO

Preenchedores faciais são substâncias injetadas na pele para suavizar as rugas e torná-las menos perceptíveis. O procedimento leva em torno de uma hora. É possível ter um leve desconforto, hematomas e inchaço por até uma semana. Depois que o inchaço diminuir, pode-se precisar de uma injeção de retoque para obter melhores resultados. A duração do efeito depende do tipo de ruga e do preenchimento, entre outros fatores (MACHADO, 2020).

Além do mais, preenchedores faciais, ou preenchedores de tecidos moles, geralmente não são usados para pessoas com sistema imunológico suprimido ou que tomam medicamentos para afinar o sangue (anticoagulantes) (CAVALLIERI et al. 2017).

Os preenchedores dérmicos ajudam a diminuir as linhas faciais e restaurar o volume e a plenitude do rosto. À medida em que as pessoas envelhecem, seus rostos naturalmente perdem gordura subcutânea. Os músculos faciais estão então trabalhando mais perto da superfície da pele, de modo que as linhas do sorriso e os pés de galinha se tornem mais aparentes. A pele facial também se estica um pouco, somando-se a essa perda de volume facial. Outros fatores que afetam a pele facial incluem exposição ao sol, hereditariedade e estilo de vida (MACHADO, 2020).

Dentre os tantos procedimentos realizados na Harmonização Orofacial (HOF), o preenchimento com ácido hialurônico (AH) se tornou um dos mais comuns; dados afirmam que em 2004 ele se tornou o segundo procedimento mais popular, não cirúrgico, atrás apenas do tratamento com toxina botulínica. Em 2014, mais de 1,6 milhões de procedimentos foram realizados com materiais preenchedores a base de ácido hialurônico (WORTSMAN, 2012 *apud* MENEGASSO, 2021).

Com isso, o mercado da área se expandiu drasticamente, é estimado 160 produtos de preenchimento disponíveis em todo o mundo, surgindo também vários tipos de AH, com densidades e tecnologias diferentes para diferentes áreas de uso. Além do mais, a ultrassonografia (US) da pele tem se mostrado um método eficaz na avaliação da substância injetada, bem como de suas complicações. A técnica é útil porque não é invasiva, proporciona um bom equilíbrio entre penetração e resolução da imagem, permite a distinção das diferentes camadas da pele e não apresenta risco ou desconforto para o paciente, nem exposição radiológica, uso de contrastes ou confinamento em pequenos espaços (CAVALLIERI et al. 2017).

Pela responsabilidade aumentada junto com o uso dos preenchedores, foram realizados estudos para analisar as complicações com os mesmos; notaram que são raros os casos de complicação, ainda assim, é preciso ter conhecimento sobre o assunto e considerar possível o risco, mesmo com esse baixo índice (MORTON *et al.*, 2013 *apud* MENEGASSO, 2021).

Dentre as complicações, o Edema Tardio Intermitente Persistente (ETIP) é relativamente comum; ETIP é uma reação adversa que pode surgir por diversos motivos, que serão citados adiante.

2 PROPOSIÇÃO

Esse trabalho tem como objetivo apontar as complicações na aplicação de Ácido Hialurônico injetável na face, com foco no Edema Tardio Intermitente Persistente, com o âmbito de contribuir para literatura existente.

Serão abordados os seguintes tópicos:

1. Ácido Hialurônico.
2. Efeitos Adversos.
3. ETIP.
4. Crosslink e Reticulação.
5. Ultrassom no diagnóstico.
6. Relação ETIP e COVID.
7. As possíveis formas de tratamento para ETIP.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 O Ácido Hialurônico

O ácido hialurônico endógeno é uma substância produzida pelos fibroblastos localizados especialmente na derme; quando para usos estéticos, é produzido industrialmente, através da fermentação de bactérias, sendo biocompatível e biodegradável, tornando o muito seguro e eficaz, com pouca probabilidade de intercorrências se usado corretamente. (MONTEIRO; PARADA, 2010).

Cada densidade tem sua própria indicação e deve ser usada na camada adequada da pele. Ele é muito usado para correção de rugas, reposição de volumes e perda de contorno facial. (CROCCO *et al.*, 2012).

É considerado um polissacarídeo que tem na sua composição unidades dissacarídicas de ácido D-glicurônico (GlcUA) e N-acetilglicosamina (GlcNAc), com união de forma alternada por ligações glicosídicas β -1,3 e β -1,4 (MORAES *et al.* 2017).

Este polissacarídeo pode ser encontrado de forma natural nos tecidos conjuntivos dos mamíferos e pode ter extração do fluido sinovial (isto é, um líquido com transparência e viscoso com presença nas cavidades articulares e bainhas dos tendões), na pele, nos tendões, no corpo vítreo dos olhos, no cordão umbilical e da crista de galo (STEENSEL *et al.* 2019).

Também poderá ter obtenção partindo da fermentação das bactérias, que causa menos alergias em indivíduos com hipersensibilidade do que a com extração dos animais. Além do mais, o ácido hialurônico tem utilização para tratar distensões articulares, prevenindo aderências com causa por cirurgias abdominais e em cirurgias oftalmológicas (MORAES *et al.* 2017).

A solução de ácido hialurônico possui uma consistência gelatinosa, alta viscoelasticidade e um alto grau de hidratação devido as suas características estruturais moleculares. Quando tem incorporação a soluções aquosas neutras, há a ocorrência de ligações por pontes de hidrogênio perante as moléculas de água, os grupos carboxila e N-acetil, confere ao polímero uma capacidade de reter a água e dureza conformacional, que faz a limitação de sua flexibilidade (PIRES E SANTANA, 2020).

Com isso, por causa de suas excepcionais propriedades físicas, este ácido acaba desempenhando um papel fundamental na estrutura e organização da derme, ajudando na garantia da flexibilidade e da firmeza da pele (PIRES E SANTANA, 2020).

A penetração das fragmentações de ácido hialurônico na derme poderá ter ocorrência partindo de folículos pilosos, que acaba proporcionando uma rota bem conhecida, partindo de macromoléculas de penetração da pele, podendo explicar a localização dérmica do mesmo (MORAES et al. 2017).

É notório que quanto mais concentrado o produto, com maior reticulação (capacidade que as moléculas do ácido tem de atrair água para si) e maior o crosslink (número de ligações entre as moléculas de AH da seringa e AH endógeno), maior a duração do produto na pele, aumentando sua reatividade, risco de inflamação e risco de nódulos. (COSTA, 2013).

3.2 Efeitos Adversos

Procedimentos de forma mínima invasivos estão se tornando rotina na prática clínica. Entretanto, complicações com um alto grau de severidade, não possíveis de reverter e de maneira potencial fatais poderão ter ocorrência (HABRE et al. 2016).

Os preenchedores envolvem um determinado grau de risco. Com isso, os eventos adversos de maior frequência precisam ter discussão antes do procedimento, para que os indivíduos não encarem eventos adversos comuns como complicações. como exemplo: hematomas, dor, edema, eritema, marcas de agulha e assimetria. tornam-se eventos considerados comuns para os procedimentos que acabam envolvendo injeções. Mas as reais complicações são muito preocupantes. Isto faz inclusão das cicatrizes, infecções, granulomas, nódulos persistentes, quedas e ptose, paralisia visível e oclusão vascular (ABLON, 2016).

Segundo Rohrich et al. (2019) as sequelas precoces são consideradas comuns e são possuídas de caráter técnico ou inflamatório. Eritema, edema e hematomas são comuns e com maior frequência nos preenchimentos mais superficiais. Já os nódulos ou inchaços geralmente possuem relação com às colocações superficiais inadvertidas. As infecções não são consideradas comuns, no entanto, poderão possuir caráter bacteriano, viral ou fúngico. As infecções bacterianas, como é o caso da celulites e abscessos, possuem como causa provável a flora da pele, como espécies

de *Staphylococcus* e *Streptococcus*. Indivíduos com histórico de herpes labial poderão ter um pré-tratamento com aciclovir para que seja evitado um surto (ROHRICH et al. 2019).

As complicações precoces que são consideradas mais graves envolvem as necroses ou as embolias teciduais, com relação às injeções intra-arteriais. Com exceção a cegueira, as oclusões vasculares são comuns nos preenchimentos com AH. Nesse contexto, os sinais e sintomas poderão se apresentar de forma discreta, no entanto, há a inclusão de uma dor desproporcional ou branqueamento. Inclusive, a glabella tem consideração como o local de maior complexidade para o tratamento, sendo que, poderá ter a ocorrência da perda visual por causa dos vasos supratrocleares e supraorbitais permanecerem superficiais nesta região e proporcionarem fluxo retrógrado para a artéria oftálmica (ROHRICH et al. 2019).

As complicações tardias que possuem ocorrência dias ou semanas depois do preenchimento podem incluir as nodularidades persistentes, infecções e agioedema. Segundo Lee e Yen (2017), realizar massagens suaves e firmes poderão ter utilidades para os nódulos não inflamatórios, enquanto os inflamatórios poderão ter causa pelas etiologias infecciosas e poderá haver a necessidade ainda da cobertura antibiótica ou drenagem por incisão.

A migração de material de preenchimento poderá ter ocorrência de forma precoce ou tardia, independentemente do tipo de material que teve utilização. Diversos mecanismos tiveram relatos, como a má técnica, volume em demasia de material injetado, realização das injeções sob pressões, massageamentos depois da injeção, atividades musculares, gravidade, deslocamentos induzidos pelas pressões, propagações linfáticas e intravasculares, que possuem maior relação com os preenchedores permanentes (PARADA et al. 2016).

3.3 O Edema Tardio Intermitente Persistente

O Edema Tardio Intermitente Persistente (ETIP) (Figura 1) é um efeito adverso tardio, que pode parecer no tratamento com preenchedor facial com AH, surgindo a partir de semanas até anos após a aplicação.

Figura 1: ETIP



Fonte: Cavallieri et al. (2017)

Sua apresentação clínica é indicada por um edema difuso, localizado ao redor da área de aplicação do preenchedor, de duração transitória e intermitente, que persiste enquanto houver presença de AH no tecido.

Seu caráter intermitente se dá principalmente por estar relacionado quase sempre a gatilhos iniciais – que pode ter relação ao uso da fermentação de bactérias na produção industrializada do produto - e com isso observa-se que a ocorrência de ETIP quase sempre é desencadeado por uma infecção, local ou sistêmica, como: procedimentos dentários, traumas faciais e vacinação, ou baixa imunidade do paciente, que podem surgir em gripes fortes, sinusite, amigdalite, entre outros. (CAVALLIERI et al. 2017).

Os anticorpos do organismo que atuam na defesa do mesmo, quando há alguma infecção, acabam atacando também os preenchedores de AH através de uma reação cruzada imunomediada.

Dentre os possíveis locais de ocorrência de ETIP facial, os de maior incidência são os lábios e região infraorbital, segundo relatos clínicos.

3.4 Crosslink e Reticulação

Os hidrogéis injetáveis à base de AH são preparados por vários métodos físicos e químicos de reticulação. Várias modificações químicas, destinadas a aumentar, modular ou controlar a ação terapêutica do AH, são usadas para desenvolver novos produtos. Essas modificações são realizadas em locais diferentes no AH e produzem resultados diferentes em termos de eficácia da modificação e danos no comprimento da cadeia.¹¹ Hidrogéis físicos de ligação cruzada, ou “materiais inteligentes”, assim chamados porque respondem a mudanças de temperatura, pH ou força iônica, foram extensivamente examinados devido à sua aplicação simples e à baixa toxicidade dos agentes de reticulação aos tecidos (KIM et al. 2011).

Para melhorar as propriedades mecânicas e prolongar a duração de AH “in vivo”, um método comum é formar um hidrogel por reticulação covalente das cadeias de polímero de AH em uma rede tridimensional. Os hidrogéis AH, formados por reticulação, tornaram-se importantes para muitas aplicações médicas e estéticas. As propriedades mecânicas e físicas dos hidrogéis dependem dos graus de modificação e reticulação (LA GATTA et al. 2011).

Embora ainda não demonstrado, foi sugerido que um grau muito alto de modificação e reticulação poderia afetar a biocompatibilidade do hidrogel AH. No estabelecimento das relações entre os graus de modificação e reticulação com as propriedades mecânicas, bem como com a biocompatibilidade, é de grande importância ter métodos e definições para a determinação dos parâmetros de reticulação (CALLES et al. 2016).

Um método frequentemente usado hoje para reticular AH em hidrogéis para produtos atualmente no mercado sob condições alcalinas para produzir uma ligação éter covalente estável entre AH e o reticulador. Na reação, os grupos nucleofílicos do AH reagem com os grupos epóxido do BDDE. Em teoria, seis sítios em cada unidade AH-dissacarídeo estão disponíveis para a reação com BDDE. As hidroxilas desprotonadas são nucleófilos muito mais fortes que o grupo carboxílico aniônico e a amida. Portanto, os grupos hidroxila são os locais de reação mais prováveis, formando ligações éter estáveis com o reticulador. Quaisquer ésteres formados com o grupo carboxilato de AH provavelmente serão hidrolisados sob condições alcalinas. A tendência relativa de ligação aos quatro grupos hidroxila diferentes não foi determinada, mas pode variar devido a (1) diferenças estéricas entre os álcoois primários e secundários, (2) efeitos conformacionais do polímero, (3) diferenças na

acidez do grupos hidroxila e (4) diferenças nas condições de reação. Durante o processo de reticulação, os grupos epóxido de BDDE reagem com nucleófilos formando derivados de 1,4-butanodiol di-(propan-2,3-diolil)éter (BDPE). Alguma porção do BDDE adicionado reage apenas com água/hidróxido formando BDPE livre. Outra porção do BDDE reage com água/hidróxido em uma extremidade e com AH na outra extremidade formando BDPE mono-ligado. Uma terceira porção do BDDE reage com AH em ambas as extremidades produzindo BDPE dissustituído, resultando nas ligações cruzadas encontradas nos hidrogéis de AH (KENNE et al. 2013).

A reticulação de AH com divinilsulfona (DVS) foi realizada em temperatura ambiente em condições de pH alto ($\text{pH} > 8$). A vantagem deste sistema é a limitação da degradação do AH em soluções alcalinas em comparação com a observada em alta temperatura. Sulfeto de etileno também foi usado para a formação de éter com a adição de ditioneitol (DTT) em uma solução alcalina. A presença de grupos tiol de enxerto mostrou que as células foram protegidas de espécies reativas de oxigênio porque não poderia ocorrer mais reticulação (SERBAN et al. 2008).

O glutaraldeído (GTA) é amplamente utilizado como um agente de reticulação para AH que precisa ser iniciado em um meio ácido para catalisar a reação. Além disso, a reticulação de GTA é instável e pode ser hidrolisada para recuperar o material de partida em condições ácidas. Outra desvantagem da reticulação de GTA é sua toxicidade e a necessidade de purificar o produto final (CALLES et al. 2016).

A reticulação física pode ser realizada usando uma variedade de condições de pH, temperatura, força iônica e interações físico-químicas, por exemplo, interações hidrofóbicas, ligações de hidrogênio, interação de carga ou estéreo complexação. Três em particular, os hidrogéis sensíveis à temperatura foram extensivamente examinados para várias aplicações. A maioria dos polímeros sensíveis à temperatura mostrou um comportamento de temperatura de solução crítica mais baixa (LCST) em solução aquosa, mas tornou-se significativamente menos solúvel em água ou insolúvel em água em temperaturas acima do LCST. Polímeros termogelificantes comuns que são frequentemente usados para modificar HA para preparar hidrogéis de AH termicamente sensíveis incluem poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM), ácido plurônico, metilcelulose e polietilenoglicol (PEG) (KENNE et al. 2013).

As reações de base de Schiff são uma das estratégias mais amplamente aceitas para a preparação de hidrogéis, particularmente por causa das condições de reação suaves e altas taxas de reação. As bases de Schiff são normalmente obtidas

pela condensação fácil de um aldeído ou uma cetona com aminas primárias.⁴⁸ A fórmula geral para as bases de Schiff é $RN = CR'R''$ onde R, R' e R'' podem ser alquil, aril, heteroaril ou cicloalquil. A ligação $-C = N-$ imina nas bases de Schiff desempenha um papel único em conferir atividades biológicas de amplo espectro a esses compostos. As bases de Schiff também servem como ligantes versáteis para organizar uma variedade de íons metálicos em diferentes geometrias de coordenação e estados de oxidação (CALLES et al. 2016).

Os derivados de polissacarídeos alginato, dextrana, quitosana e AH são biopolímeros extensivamente usados para preparar hidrogéis injetáveis explorando a reação de base de Schiff. No caso de polímeros com cis-glicóis, a introdução da funcionalidade aldeído por oxidação de periodato é uma abordagem, particularmente para biopolímeros. Derivados macromoleculares de dialdeído assim formados podem reagir com polímeros contendo um grupo funcional amino para formar ligações cruzadas (CALLES et al. 2016).

3.5 US no Diagnóstico

A utilização dos preenchedores de AH para correção estética vem tendo crescimento de forma exponencial nos últimos tempos. A ultrassonografia (US) da pele é considerado um método eficiente para a identificação do preenchedor e suas complicações. Um tipo determinado de efeito adverso, com caracterização de ETIP vem tendo observação (TURKMANI et al. 2019).

A ultrassonografia é um bom método diagnóstico não invasivo. Ele visualiza a presença de AH associado ao aumento difuso da espessura e ao aumento da ecogenicidade do tecido subcutâneo circundante, semelhante à inflamação difusa do tecido subcutâneo correspondente ao edema clínico. Também facilita a avaliação da densidade do preenchedor (ARTZI et al. 2020).

Em caso de reações adversas, o paciente deve ser submetido a exames laboratoriais incluindo os seguintes parâmetros: hemograma completo, proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação (VHS). A PCR está elevada em mais de 50% dos casos. Em caso de reações precoces e tardias, recomenda-se a realização de ultrassonografia, culturas (aspirados) e biópsia (o tecido também deve ser enviado para cultura), preferencialmente antes de iniciar qualquer tratamento (TURKMANI et

al. 2019).

É preciso enfatizar que o uso da ultrassonografia não invasiva permite a determinação precisa da localização da lesão para a administração eficaz da hialuronidase. Acelera a retirada do produto que desencadeou a reação inflamatória e reduz a quantidade de hialuronidase utilizada, que também pode causar reações alérgicas (ARTZI et al. 2020).

3.6 ETIP e COVID

O Sars-CoV-2 tem consideração como um vírus zoonótico emergente pertencente a família dos coronavírus que casou a pandemia chamada de Covid-19, tendo seu surgimento e identificação no mês de novembro do ano de 2019 na província de Wuhan na China. Os sinais clínicos que são mais vistos são a febre, dor de gargante, coriza, tosse, dentre outros. Além do mais, o período de incubação é de 2 a 14 dias, possuindo potenciais de transmissões assintomáticas, no entanto, geralmente os sintomas possuem manifestação até o 5º dia da infecção (LI et al. 2020).

O estudo de Santana (2020) contou com um indivíduo de trinta e quatro anos, com história de súbita prostração e surgimento de área elevada, sem dor e com boa delimitação no lábio superior (Figura 2), no mesmo local em que teve aplicação um preenchimento AH para definir o contorno do lábio com realização há 1 ano e 4 meses (Figura 3).

Figura 2: Módulo indolor no lábio superior



Fonte: Santana (2020)

Figura 3: Aspecto prévio à infecção por Covid-19



Fonte: Santana (2020)

Além do mais, o indivíduo relatou que havia o surgimento do ETIP no mesmo lugar em alguns casos, normalmente com associação a crises de rinite e faringite, entretanto, no momento não acabou apresentando queixas respiratórias. Depois de 6 dias, foi visto um novo episódio de prostração intensa, e desta vez com acompanhamento de mialgia, cefaleia e febre que chegou a 38,5°C. Ficou mais de 3 dias aguardando para realização do exame de RT-PCR que fez a detecção da presença de Covid-19. Teve evolução sem que a febre retornasse, melhorando seu estado e diminuindo espontaneamente o ETIP no lábio superior quize dias depois de seu aparecimento (SANTANA, 2020).

Desde que foi identificada, a Covid-19 acabou atingindo os indivíduos em distintos níveis de complexidade, o que demonstrou ser uma patologia de natureza especialmente respiratória, sendo os casos de maior gravidade apresentando insuficiência respiratória aguda (SARD), com a possibilidade, no entanto, ainda causar afecções graves em outros órgãos como é o caso do sistema nervoso, sistema cardiovascular e renal, favorecendo também o surgimento das infecções secundárias (ZHANG et al. 2020).

Além do mais, foram descritos acometimentos da pele como rash cutâneo, acro-isquemia, erupções maculopapulares, cianose, bolhas, púrpuras, petéquias, grangrenas, urticárias, vesículas varicela-like, quadros similares à perniose e dedos de Covid (GALVÁN CASAS E CATALÁ, 2020). No entanto, ainda não tinha descrição quadros de ETIP em indivíduos portadores de Covid-19, tendo relatos somente por

Santana (2020).

Os casos de ETIP com associação as infecções são considerados precoces, de uma curta duração, podendo apresentarem resoluções espontâneas. A utilização dos corticoides intralesionais, orais e, de forma eventual, de hialuronidase é geralmente o tratamento primário, ressaltando o quadro na maior parte das vezes, colaborando ainda a hipótese da etiologia imonmediada (ALMEIDA et al. 2017).

Como é tratada de uma nova patologia, onde diversos dos sinais e sintomas não são conhecidos por completo, a apresentação de ETIP, como primeiro sintoma da Covid num indivíduo hígido, apresentando evoluções paucissintomáticas, se tornou de grande relevância, para que seja possível a identificação de possíveis doentes de Covid-19 realizando o diagnóstico de forma precoce e no aumento das chances de que esses possuem um tratamento mais adequado, além de tomar as medidas fundamentais preventivas (SANTANA, 2020).

3.7 Tratamento

O tratamento ainda não foi concretizado e pré estabelecido, porém, muitos profissionais optam pelo uso de antibióticos para diminuir a infecção, que geralmente é o desencadeador da ETIP, anti-inflamatórios para diminuir o edema, antialérgicos (MACHADO, 2020), e hialuronidase, enzima facilitadora da difusão de líquidos injetáveis, que atua “off label” como o principal agente para dissipar o AH injetado, ajudando assim na eliminação da ETIP, uma vez que ela só persiste enquanto existe AH no tecido.

Além do mais, Urdiales-Gálvez et al. (2018) pontuam que, não há consenso uniforme sobre o manejo em caso de hipersensibilidade ao AH. O tratamento das complicações difere dependendo da experiência do médico e dos procedimentos de manejo desenvolvidos. Aconselha-se tratar as complicações com antibióticos, anti-inflamatórios não esteróides e corticosteróides sistêmicos. Os anti-histamínicos não são eficazes nessas reações devido a um patomecanismo diferente. A remoção do alérgeno que estimula o desenvolvimento da hipersensibilidade é a opção mais favorável a ser realizada. Isso pode ser obtido por meio do uso de hialuronidase.

Neri *et al.* (2013 *apud* MENEGASSO, 2021) publicaram uma pesquisa onde foi

usado hialuronidase para tratamento de edema causado pelo AH, em região facial, e concluíram que a utilização dessa enzima foi eficaz, na prática clínica, na gestão desses nódulos.

Recomenda-se a introdução de antibioticoterapia sistêmica com injeções intralesionais de hialuronidase para remoção do alérgeno. Alguns autores defendem o uso de antibioticoterapia prévia para proceder às injeções de hialuronidase. Quanto aos nódulos provocados pelo biofilme, é importante remover o preenchedor, então a hialuronidase deve ser usada 24 a 48 horas após a introdução de antibióticos. Pode ser altamente eficaz na quebra da matriz, aumentando assim a eficiência do antibiótico (SNOZI E VAN LOGHEM, 2018).

Em relação aos antibióticos, recomenda-se o uso de ciprofloxacina oral (500-750 mg duas vezes ao dia) com tetraciclina ou macrolídeo por 3-6 semanas. Outros autores recomendam o tratamento com antibióticos de amplo espectro (doxacilina ou rifampicina por pelo menos 3 semanas) combinado com múltiplas injeções de hialuronidase (30-100 unidades por via intralesional). No entanto, o uso de ciprofloxacina é visto como contribuinte para eventos adversos graves (um risco aumentado de tendinite e ruptura do tendão em todas as idades) (CHIANG et al. 2017).

Vários autores propuseram as injeções intralesionais de GCS (acetato de triancinolona) ou prednisona oral. A prednisona foi mais comumente recomendada como tratamento oral. A dose foi de 40 mg/dia durante 3 dias. Subsequentemente, foi titulado para baixo. Artizi et al demonstraram que os corticosteróides administrados por via oral, intramuscular e intravenosa eram menos eficazes do que se fossem administrados por via intralesional. 43 Métodos alternativos envolviam a administração intralesional de 5-FU, radiofrequência, terapia a laser ou evacuação de preenchimento (SADEGHPOUR et al. 2019).

A terapia deve envolver a administração de um estágio de antibiótico, GCs sistêmicos e hialuronidase. A hialuronidase auxilia na remoção do antígeno que estimula a reação cujas pequenas quantidades podem até desencadear uma resposta, típica da hipersensibilidade. A administração de GCs facilita a supressão de sintomas sistêmicos e previne a formação de células de memória imunológica. Atrasar a administração de GC pode contribuir para a exacerbação de manifestações

4 DISCUSSÃO

O ETIP por implante de AH tem consideração como uma reação inflamatória imunomediada que decorre de fenômenos imunogênicos ao próprio preencher, assim como da sua capacidade de retenção de água, tendo configuração edema local. Poderá ser desencadeado depois de infecções virais ou bacterianas (CAVALLIERI et al. 2017).

Uma das teorias citadas nos trabalhos sobre 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. Como ainda não existe classificação consensual das reações adversas, os autores classificam de acordo com a sua experiência clínica (ALMEIDA et al. 2017).

Como foi possível ver, o ETIP tem consideração como uma manifestação tardia que poderá ter ocorrência depois de preenchimentos faciais contendo AH, no entanto, pode ter ocorrência de semanas até anos após sua aplicação. Tem caracterização de forma clínica por ser um edema difuso não depressível, com localização em volta da área de aplicação da substância, de duração transitória e intermitente, com persistências enquanto existir AH nos tecidos (CAVALLIERI et al. 2017).

Ainda segundo Cavallieri et al. (2017), o ETIP tem caracterização de forma clínica partindo de episódios recidivantes de edema onde teve aplicação a injeção de AH, apresentando períodos curtos ou longos de remissão, sem evidências de nódulos palpáveis em definição. Na ultrassonografia é possível observar a presença do AH, correspondendo com a área edemaciada, com associação a aumentos difusos das espessuras e das ecogenicidades dos tecidos celular subcutâneos.

Em seu estudo, Almeida et al. (2017) mostra que o quadro tem apresentação em muitos casos com natureza intermitente, especialmente por ter relação praticamente sempre com gatilhos para o evento ter ocorrência. No entanto, a ocorrência do ETIP praticamente sempre possui gatilhos infecciosos, principalmente quando bacteriana e das vias aéreas superiores a estes gatilhos contam com a presença de quadros infecciosos locais ou sistêmicos, procedimentos dentários, traumas e vacinações ou a baixa imunidade.

Neste contexto, Belezny et al. (2015) pontua que, quando o AH acaba sendo injetado numa pessoa predisposta, gatilhos como infecções do trato respiratório,

procedimentos dentários, infecções sistêmicas bacterianas ou virais, vacinação e traumas na face poderão acabar desencadeando um procedimento de inflamação, correspondendo com a área injetada. Isso tem ocorrência por causa das características imunogênicas dos preenchedores, assim como sua capacidade de retenção de água, o que configura edema local. Além do mais, é apontado que o surgimento do ETIP pode ter relação com a síndrome da doença provocada partindo do COVID, com relatos de Satana e Rostey (2020). Isto é, essa tem consideração como mais uma das sequelas prováveis com associação a pandemia.

Na pesquisa de Cavallieri et al. (2018), houve um caso precoce de ETIP, que teve ocorrência vinte e cinco dias depois da aplicação, já o mais tardio surgiu 3 anos depois que o preenchimento teve realização. 12 indivíduos acabaram iniciando o ETIP concomitantemente a um quadro de infecção.

A ultrassonografia é a metodologia de exame não invasivo que vem tendo maior utilização. Ela oferece informações de grande relevância acerca das reações adversas aos preenchedores, se tornando um instrumento fundamental na cosmética para melhor compreender as aplicações depois do preenchimento (ALMEIDA et al. 2017).

Levando em consideração as diversas alternativas terapêuticas para tratar o ETIP, assim como com vistas no desenvolvimento das estratégias para o diagnóstico e tratamento dos efeitos adversos que provêm da utilização do AH, diversos estudiosos acabaram se reunindo para discussão e desenvolvimento de diretrizes. Foram propostas diversas recomendações de consenso, tendo denominação de Painel de Especialistas da América Latina (ALMEIDA et al. 2017).

Segundo Almeida et al. (2017), esse painel levou em consideração que este tratamento sofreu alterações ao longo dos tempos, em que, em momento anterior as imunomodulações tinham em consideração o tratamento primário, sendo que, era acreditado que os efeitos adversos com relação a aplicação do AH eram reações de hipersensibilidade. Na atualidade, tem recomendação a avaliação do gatilho causador e realizar o tratamento contando com anti-inflamatórios orais não esteroidais, como ainda levar em conta a possibilidade da utilização dos corticosteroides e antibióticos orais e, nas situações mais severas, ter procedência com a aplicação intralesional de corticosteroides e ainda de hialuronidase injetável na área acometida pelo ETIP.

No entanto, é sabido que os casos de ETIP com associação às infecções são consideradas precoces, possuíntes de uma curta duração, podendo acabar

apresentando resoluções espontâneas. A utilização dos anti-inflamatórios são constituintes do tratamento habitual, resolvendo o quadro na maior parte das situações, colaborando ainda com a hipótese de etiologia imunomediada.

5 CONCLUSÃO

Dentre os numerosos procedimentos da HOF, o preenchimento facial com AH é um dos mais utilizados para correção de rugas, reposição de volume e perda de contorno facial; o AH mesmo que biocompatível e muito seguro, é inevitável o risco de complicações, mesmo que com baixo índice.

Diferentes preenchedores tem o risco de intercorrências e complicações, minimizadas pelo uso correto do preenchedor e pela prática clínica profissional. Essas complicações são divididas segundo o tempo em que surgem, de início precoce ou tardio, o tardio pode aparecer até anos após o preenchimento.

Uma das complicações que tem o risco de ocorrer, de maneira tardia, é o ETIP. O ETIP é frequentemente associado a algum gatilho, geralmente a presença de infecções como: local ou sistêmica, dentárias, traumas da face, vacinação ou baixa imunidade, que podem desencadeá-lo.

O tratamento ainda não foi estabelecido, embora muitos profissionais fazem uso de antibióticos, anti-inflamatórios e hialuronidase. É importante avaliar cada caso individualizado.

Por fim, esse trabalho mostra a importância em ter conhecimento na prática clínica e sobre o tema para evitar que a complicação aconteça e saber a conduta certa, caso venha a ocorrer.

REFERÊNCIAS

ABDULJABBAR, M. H.; BASENDWH, M. A. Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. **Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery**, [S.l.], v. 20, p. 100-106, 2016.

ALMEIDA, A. D. *et al.* Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico: recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, [S.l.], v. 9, n. 3, p. 204-13, 2017.

ALVES, R.; ESTEVES, T. C.; TRELLES, M. A. Fatores intrínsecos e extrínsecos envolvidos no envelhecimento da pele. **Cirurgia Plástica Ibero-latinoamericana**, [S.l.], v. 39, n. 1, p. 89-102, 2013. Disponível em: https://scielo.isciii.es/pdf/cpil/v39n1/pt_original13.pdf. Acesso em: 20 jun. 2022.

ARTZI O. *et al.* Resistant and recurrent late reaction to hyaluronic acid-based gel. **Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery**, [S.l.], v. 42, n. 1, p. 31-7, 2016.

_____. Delayed Inflammatory Reactions to hyaluronic acid fillers: a literature review and proposed treatment algorithm. **Clin Cosmet Investig Dermatol**. 2020;13:371–378.

BALASIANO, L. K. A; BRAVO, B. S. F. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, [S.l.], v. 6, n. 4, p. 338-43, 2014.

BELEZNAY, K. *et al.* Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/mL hyaluronic acid filler: cause and management. **Dermatol Surg**. 41(8):929-39, 2015.

BENTO, B. S. **Fotoenvelhecimento cutâneo: processo/produtos**. Orientadora: Maria Cristina Forte Toscano. 2015. 78 f. Dissertação (Mestrado) – Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal, 2015. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/10981/1/Bento%2c%20Bruna%20Silva.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2022.

CALLAN P. *et al.* Efficacy and safety of a hyaluronic acid filler in subjects treated for correction of midface volume deficiency: a 24 month study. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, [S.l.], v. 6, p. 81-9, 2013.

CALLES, J. A.; RESSIA, J. A.; LLABOT, J. M. *et al.* Hyaluronan–itaconic acid–glutaraldehyde films for biomedical applications: preliminary studies. **Sci Pharm** 2016; 84(1): 61–72.

CASTRO, Marcelo Borges; ALCÂNTARA, Guizelle Aparecida. Efeitos adversos no uso do ácido hialurônico injetável em preenchimentos faciais. **Brazilian Journal of Health Review**, [S.l.], v. 3, n. 2, p. 2995-3005, 2020.

CAVALCANTI, Andrea Nóbrega; AZEVEDO, Juliana Felippi; MATHIAS, Paula.

Harmonização orofacial: a odontologia além do sorriso. **Journal of Dentistry & Public Health**, [S.l.], v. 8, n. 2, p. 35-36, 2017.

CAVALLIERI, Fernanda Aquino *et al.* Edema tardio intermitente e persistente ETIP: reação adversa tardia ao preenchedor de ácido hialurônico. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, [S.l.], v. 9, n. 3, p. 218-2222, 2017.

CECILIO, Matheus. **ETIP – Edema Tardio Intermitente Persistente**. Orientador: Alexandre Morita. 2020. 31 f. Monografia (Especialização) – Faculdade Sete Lagoas, São Paulo, 2020. Disponível em: file:///D:/Usu%C3%A1rios/f34938/Downloads/3675d02cf7d22be641fee8ca4bfce6c5%20(3).pdf. Acesso em: 20 jun. 2022.

CHIANG, Y. Z.; PIERONE, G.; AL-NIAIMI, F. Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. 2017;31(3):405–413.

CROCCO, E. I.; ALVES, R. O.; ALESSI, C. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, [S.l.], v. 4, n. 3, p. 259-63, 2012.

FAGNAN, S. *et al.* Envelhecimento cutâneo. **Revista de trabalhos acadêmicos**, Niterói, n. 7, 2014. Disponível em: <http://www.revista.universo.edu.br/index.php?journal=1reta2&page=article&op=view&path%5B%5D=1464&path%5B%5D=1053>. Acesso em: 20 jun. 2022.

FUNT D.; PAVICIC T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, [S.l.], v. 6, p. 295-316, 2013.

GALVÁN CASAS, C.; CATALÁ, A. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. **Br J Dermatol**. 2020;183(1):71-7

KENNE, L.; GOHIL, S.; NILSSON, E. M. *et al.* Modification and cross-linking parameters in hyaluronic acid hydrogels—definitions and analytical methods. **Carbohydr Polym** 2013; 91(1): 410–418.

KIM I. L.; MAUCK, R. L.; BURDICK J. A. Hydrogel design for cartilage tissue engineering: a case study with hyaluronic acid. **Biomaterials** 2011; 32(34): 8771–8782

LA GATTA, A.; SCHIRALDI, C.; PAPA, A.; ROSA, M. Comparative analysis of commercial dermal fillers based on crosslinked hyaluronan: physical characterization and in vitro enzymatic degradation. **Polymer Degradation and Stability**, vol. 96, n. 4, 2011..

LI, Q.; GUAN, X.; WU, P.; WANG, X.; ZHOU, L.; TONG, Y. *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel coronavirus-infected pneumonia. **N Engl J Med**. 2020;382:1199-1207.

MACHADO, Larissa Lopes. **Atuação do cirurgião dentista na harmonização**

orofacial. Orientadora: Caroline Nespolo de David. 2020. 83 f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica) – Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, 2020.

MENEGASSO, Kátia Cristina Gallo. **ETIP – Edema tardio intermitente persistente:** uma revisão de literatura. Orientador: Rogério Gonçalves Velasco. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Harmonização Orofacial) – Instituto Velasco, São Paulo, 2021.

MONTEIRO, E. O.; PARADA, M. B. Preenchimentos faciais. **Revista Brasileira de Medicina**, Especial Dermatologia, v. 67, n. 6, p. 6-14, 2010.

MORAES, B. R.; BANAMI, J. A.; ROMULADO, L. Ácido Hialurônico dentro da área de estética e cosmética. **Revista Saúde em Foco**, Edição nº 9, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Relatório mundial de envelhecimento e saúde.** Estados Unidos: Organização Mundial de Saúde, 2015. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186468/WHO_FWC_ALC_15.01_por.pdf%3Bjse. Acesso em: 05 ago. 2022.

PIRES, A.M.B., SANTANA, M. H. A Metabolic Effects of the Initial Glucose Concentration on Microbial Production of Hyaluronic Acid. **Applied Biochemistry and Biotechnology**. v. 162, p. 1751–61, 2020.

REQUENA, L. et al. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. **Journal of American Academy of Dermatology**, [S.l.], v. 64, n. 1, p. 1-33, 2011. Disponível em: <file:///D:/Usu%C3%A1rios/f34938/Downloads/DOC20220814WA0000.pdf>. Acesso em: 05 ago. 2022.

SADEGHPOUR, M.; QUATRANO, N. A.; BONATI, L. M. et al. Delayed-onset nodules to differentially crosslinked hyaluronic acids: comparative incidence and risk assessment. **Dermatol Surg**. 2019;45(8):1085–1094.

SANTANA, I.N.G.; ROSTEY, R.R.L. Relato de caso: edema tardio intermitente e persistente (ETIP) de implante de ácido hialurônico desencadeado pela Covid-19. **Surgical & Cosmetic Dermatology**. v. 12, n. 4, p. 373-375: 2020.

SERBAN, M. A.; YANG, G.; PRESTWICH, G. D, et al. Characterization and chondroprotective properties of a hyaluronan thioethyl ether derivative. **Biomaterials** 2008; 29(10): 1388–1399.

SIGNORINI M. *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**, [S.l.], v. 137, n. 6, p. 961e-71e, 2016.

SNOZZI, P.; VAN LOGHEM, J. A. J. Complication management following rejuvenation procedures with hyaluronic acid fillers-an algorithm-based approach. **Plast Reconstr Surg Glob Open**. 2018;6(12):e2061

SOARES, Priscila Andrade. **Harmonização orofacial e suas implicações em**

odontologia. 2020. Curso de Odontologia do Centro Universitário São Lucas. Porto Velho – RO.

STEENSEL, S. V.; LIU, H.; MOMMERS, E. H. H.; LENAERTS, K.; BOUVY, N. D. Comparing Five New Polymer Barriers for the Prevention of Intra-abdominal Adhesions in a Rat Model. **Gastrointestinal**, vol. 243, 2019, p.453-459.

TAMURA, B. M. Topografia facial das áreas de injeção de preenchedores e seus riscos. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, [S.l.], v. 5, n. 3, p. 234-8, 2013.

TASSINARY, J.; SINIGAGLIA, M.; SINIGAGLIA, G. **Raciocínio clínico aplicado a estética facial**. [S.l.]: Estética experts, 2019.

TEDESCO, A; SODRE, M. V. Como gerenciar os riscos em preenchimento facial. **HOF NEWS**, v. 1., n. 9, p 1-17, 2019.

TEIXEIRA, F. A. B. *et al.* Avaliação dos fatores extrínsecos e intrínsecos e o processo de aceitação do envelhecimento. **III CIPEEX - Ciência para redução das desigualdades**, [S.l.], v. 2, 2018. Disponível em: <http://anais.unievangelica.edu.br/index.php/CIPEEX/article/view/2872/1379>. Acesso em: 18 jul. 2022.

TESTON, A. P.; NARDINO, D.; PIVATO, L. Envelhecimento cutâneo: teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. **Revista Uningá**, v. 1 n. 1, p. 71-84, 2010. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/451/110>. Acesso em: 20 jun. 2022.

TRAMONTINO, V. S. *et al.* Nutrição para idosos. **Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo**, v. 21, n. 3, p. 258-267, 2017. Disponível em: <http://publicacoes.unicid.edu.br/index.php/revistadaodontologia/article/view/465/359>. Acesso em: 18 jul. 2022.

TURKMANI, M. G.; DE BOULLE, K.; PHILIPP-DORMSTON, W. G. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness. **Clin Cosmet Investig Dermatol**. 2019;29(12):277–283.

URDIALES-GÁLVEZ, F.; DELGADO, N. E.; FIGUEIREDO, V. *et al.* Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations. **Aesthetic Plast Surg**. 2018;42(2):498–510.

ZHANG, Y.; CAO, W.; XIAO, M.; LI, YJ.; YANG, Y.; ZHAO, J. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. **Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi**. 2020;41(0):E006