

As reações adversas aos preenchimentos faciais injetáveis

Luis Requena, MD,^a Celia Requena, MD,^b Lise Christensen, MD,^c Ute S. Zimmermann, MD,^d Heinz Kutzner, MD,^e and Lorenzo Cerroni, MD,^f

Nos últimos anos, as injeções com agentes de enchimento são muitas vezes usados para tratamento de rugas e aumento de tecido mole por dermatologistas e cirurgiões plásticos. Infelizmente, o material de enchimento ideal ainda não foi descoberto e todos eles podem induzir reações adversas. Rapidamente agentes biodegradáveis ou reabsorvíveis podem induzir complicações graves, mas eles normalmente desaparecem espontaneamente em poucos meses. Lentamente enchimentos biodegradáveis ou não reabsorvíveis podem dar origem a reações graves que mostram pouca ou nenhuma tendência para a melhoria espontânea. Podem aparecer vários anos após a injeção, quando o paciente não se lembra de qual produto foi injetado, e o tratamento é muitas vezes insuficiente. Nesta revisão, discutimos os enchimentos mais utilizados, as suas reações adversas mais frequentes, bem como os achados histopatológicos característicos que permitem a identificação do agente de carga injetada. Em conclusão, o estudo histopatológico continua sendo a técnica padrão para identificar o enchimento responsável. (J Am Acad Dermatol 2011; 64:1-34)

MICROESFERAS DE POLIMETACRILATO DE METILO E BOVINA COLÁGENO – (págs. 17-19)

PONTOS-CHAVE

- Enchimento bifásico composto de implante permanente de microesferas de polimetilmetacrilato suspensas em uma solução de colágeno bovino degradável como veículo;
- Os testes intradérmicos são obrigatórios antes da primeira utilização deste material de enchimento;
- Histopatologicamente, reações adversas a este enchimento mostram um nódulo granulomatoso ou infiltrado difuso em torno de vacúolos arredondados de forma e tamanho similares que imitam adipócitos normais e que correspondem às microesferas implantadas de polimetilmetacrilato.

Este é um material de enchimento bifásico composto por microesferas de 30 a 42µm de polimetilmetacrilato (PMMA) suspensas numa solução de colágeno bovino a 3,5%, numa proporção de 4:1 (Artecoll, Arteplast, e Artefill [tudo a partir de Artes Medical]).^{224,225} Ele também contém cloridrato de lidocaína 0,3% para a redução da dor à injeção. Essa carga tem sido utilizada na Europa desde 1994 como um microimplante cosmético para a correção de rugas faciais e sulcos, linhas periorais nos lábios e aumento do filtro, correção de cicatriz, e outros defeitos subcutâneos. Foi introduzido em 1991 por Lemperle na Alemanha.²²⁶ A fase sólida (implante permanente) é representado por esferas de PMMA, enquanto que a fase líquida é representada por solução de colágeno bovino degradável.²²⁵ A biocompatibilidade do PMMA foi mostrado anteriormente pela sua utilização no cimento ósseo e próteses dentárias.²²⁶ Colágeno de origem bovina induz reações de alergia em cerca de 3% a 4% dos pacientes,^{15,227} e é, portanto, obrigatório executar um teste intradérmico antes da primeira utilização deste material de enchimento.²²⁸ Um caso de choque anafilático foi observado após o oitavo tratamento.²²⁴ O colágeno, no entanto, é meramente uma substância transportadora que facilita a injeção das microesferas e as impede de aglomeração durante o crescimento interno de tecido, e 80% dele desaparece após 1 a 3 meses. As microesferas de PMMA, por outro lado, persistem durante anos e induzem uma reação de corpo granulomatoso externo, com uma deposição de tecido fibroso, que é parte do efeito desejado do material de enchimento. Um tamanho e forma uniformes e superfície lisa das microesferas de PMMA combinadas com a técnica de injeção correta parecem ser importantes para a obtenção de uma reação granulomatosa controlada com volume adequado para fins cosméticos.^{224,225} O material de enchimento deve ser implantado dentro da derme reticular. Se a injeção é muito profunda na gordura subcutânea, o material de enchimento não terá efeito e se for injectado muito superficial dentro da derme superficial, o material de enchimento irá resultar em um nódulo esbranquiçado e é susceptível de produzir uma reação granulomatosa mais evidente, com indesejáveis efeitos cosméticos.^{90, 223, 229} Alegou-se que o tamanho e a superfície lisa das partículas dificultam a sua fagocitose por macrófagos, mas alguns autores discordam.²²⁸

Embora não muito comum, esta carga pode causar alguns efeitos colaterais indesejáveis, com uma taxa total estimada em 3%, incluindo telangiectasias, cicatrizes hipertróficas, reações alérgicas, e formação de granuloma.^{225,230} Granulomas aparecem geralmente de 6 a 24 meses após o tratamento,²³¹ com uma taxa de ocorrência de 0,6%^{232,233} (Fig. 24), mas podem também surgir vários anos após a injeção.¹²⁹ Um paciente com infecção crônica pelo vírus da hepatite C em tratamento com peginterferon alfa-2a e ribavirina desenvolveu edema facial desfigurante, necessitando de cirurgia plástica nos focos onde havia sido injetado Artecoll 10 anos antes.²³⁴



Fig. 24. Reação granulomatosa a Artecoll (Artes Médicas, San Diego, CA), envolvendo as pálpebras inferiores e as bochechas.

Os achados histopatológicos de granulomas relacionadas com este enchimento foram inicialmente descritos por Rudolph et al,²²¹ e outros casos desde então foram adicionados.^{84,121,220,228,235-238} Alguns dos casos que foram relatados como granulomas de Artecoll devem ser corretamente classificados como granulomas de silicone^{235,239} ou granulomas Dermalive²⁴⁰. Granulomas relacionados ao Artecoll podem envolver a derme, gordura subcutânea e, ocasionalmente, as glândulas sudoríparas adjacentes²⁴¹ e músculo esquelético.²²¹ Eles são caracterizados por um nódulo granulomatoso ou infiltrado difuso, e em maior ampliação, vacúolos arredondados de forma e dimensões semelhantes que imitam os adipócitos normais são facilmente identificados.²⁴² Estes corpos redondos correspondem às microesferas de PMMA implantadas, que são marcadamente homogêneos em tamanho e forma (Fig. 25). Eles são redondos, nitidamente circunscritos, translúcidos, não birrefringentes, e caracteristicamente extracelulares. Histiócitos epitelióides, células gigantes multinucleadas, linfócitos e eosinófilos ocasionais, muitas vezes cercam a microesferas, que são eliminados individualmente ou organizados em grupos rodeadas por estroma esclerosante. Em nossa experiência, corpos asteróides não estão presentes em granulomas Artecoll. Isto está em consonância com o procedimento de lavagem complexo e tecnologia de ultra-som²²⁴ que tem sido descrita como parte do processo de purificação. Outros autores, entretanto, têm descrito corpos asteróides em seus casos de granuloma.^{121,238}

O gerenciamento dessas reações granulomatosas exageradas ao Artecoll pode ser conseguido com triamcinolona diluído (1:3 em solução anestésica) injectado dentro dos nódulos. Um relato de caso descreveu uma resposta positiva de granuloma Artecoll induzida com alopurinol²³⁶ e outro de injeções intralesionais de 5-fluorouracil.²³⁷

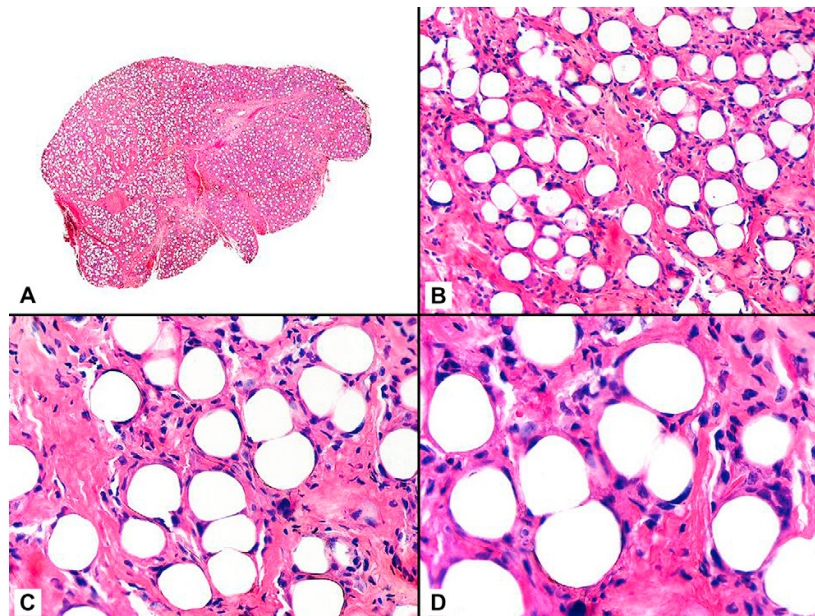


Fig. 25. Características histopatológicas relacionada com granuloma de Artecoll (Artes Médicas, San Diego, CA). Um poder de Varredura mostrando um nódulo granulomatoso ou infiltrado difuso. B, com uma ampliação maior, vacúolos arredondados de forma e tamanho semelhantes imitando adipócitos normais são facilmente identificados. C, Estes corpos redondos correspondem às microesferas implantadas de polimetilmetacrilato, que são marcadamente homogêneas em tamanho e forma. D, Ampliação superior da rodada, nitidamente circunscrito, translúcido, não birrefringente, microesferas extracelulares de Artecoll cercado por um estroma esclerosante. (Hematoxylineosin mancha; ampliações originais: A, 310; B, 340; C, 3200; D, 3400)

Referências:

15. Cooperman LS, Mackinnon V, Bechler G, Pharriss BB. Injectable collagen: a six-year clinical investigation. *Aesthetic Plast Surg* 1985;9:145-51.
84. Parada MB, Michalany NS, Hassun KM, Bagatin E, Talarico S. A histologic study of adverse effects of different cosmetic skin fillers. *Skinmed* 2005;4:345-9.
90. Grossman KL. Hyaluronic acid gel fillers: hypersensitivity reactions. *Aesthet Surg J* 2005;25:403-5.
121. Lombardi T, Samson J, Plantier F, Husson C, K€uffer R. Orofacial granulomas after injection of cosmetic fillers. Histopathologic and clinical study of 11 cases. *J Oral Pathol Med* 2004;33:115-20.
129. Christensen L, Breiting V, Jansen M, Vuust J, Hogdall E. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesthetic Plast Surg* 2005;29:34-48.
220. Hoffmann C, Schuller-Petrovic S, Soyer HP, Kerl H. Adverse reactions after cosmetic augmentation with permanent biologically inert implant materials. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:100-2.
221. Rudolph CM, Soyer HP, Schuller-Petrovic S, Kerl H. Foreign body granulomas due to injectable aesthetic microimplants. *Am J Surg Pathol* 1999;23:113-7.
223. Requena C, Izquierdo MJ, Navarro M, Martınez A, Vilata JJ, Botella R, et al. Adverse reactions to injectable aesthetic microimplants. *Am J Dermatopathol* 2001;23:197-202.
224. Lemperle G, Romano JJ, Busso M. Soft tissue augmentation with Artecoll: 10-year history, indications, techniques, and complications. *Dermatol Surg* 2003;29:573-87.
225. Lemperle G, Hazan-Gauthier N, Lemperle M. PMMA microspheres (Artecoll) for skin and soft-tissue augmentation. Part II: Clinical investigations. *Plast Reconstr Surg* 1995;96: 627-34.
226. Lemperle G, Ott H, Charrier U, Hecker J, Lemperle M. PMMA microspheres for intradermal implantation: part I. Animal research. *Ann Plast Surg* 1991;26:57-63.
227. Kemer FM, Churukian MM. Clinical use of injectable collagen. A three-year retrospective review. *Arch Otolaryngol* 1984; 110:93-8.
228. McClelland M, Egbert B, Hanko V, Berg RA, DeLustro F. Evaluation of Artecoll polymethylmethacrylate implant for soft-tissue augmentation: biocompatibility and chemical characterization. *Plast Reconstr Surg* 1997;100: 1466-74.
229. Alcalay J, Alcalay R, Gat A, Yorav S. Late-onset granulomatous reaction to Artecoll. *Dermatol Surg* 2003;29:859-62.
230. Lemperle G. Complications from Artecoll are treatable. *Aesthetic Surg J* 2003;23:469-70.
231. Thioly-Bensoussan D. Non-hyaluronic acid fillers. *Clin Dermatol* 2008;26:160-76.
232. Lemperle G, Kind P. Biocompatibility of Artecoll. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:338-40.
233. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Lemperle M. PMMA-microspheres (Artecoll) for long-lasting correction of wrinkles: refinements and statistical results. *Aesthetic Plast Surg* 1998;22:356-65.
234. Fischer J, Metzler G, Schaller M. Cosmetic permanent fillers for soft tissue augmentation: a new contraindication for interferon therapies. *Arch Dermatol* 2007;143:507-10.
235. Al-Qattan MM. Late artecoll granulomas aggravated by pregnancy. *Ann Plast Surg* 2007;58:592.
236. Reisberger EM, Landthaler M, Wiest L, Schröder J, Stolz W. Foreign body granulomas caused by polymethylmethacrylate microspheres: successful treatment with allopurinol. *Arch Dermatol* 2003;139:17-20.
237. Conejo-Mir JS, Sanz Guirado S, Angel Munoz M. Adverse granulomatous reaction to Artecoll treated by intralesional 5-fluorouracil and triamcinolone injections. *Dermatol Surg* 2006;32:1079-81.
238. Kim KJ, Lee HW, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Artecoll granuloma: a rare adverse reaction induced by microimplant in the treatment of neck wrinkles. *Dermatol Surg* 2004;30: 545-7.
239. da Costa Miguel MC, Nonaka CF, dos Santos JN, Germano AR, de Souza LB. Oral foreign body granuloma: unusual presentation of a rare adverse reaction to permanent injectable cosmetic filler. *Int J Maxillofac Surg* 2009;38:385-7.
240. Sidwell RU, Mc LJJ, Francis N, Bunker CB. Cutaneous sarcoidal granulomas developing after Artecoll facial cosmetic filler in a patient with newly diagnosed systemic sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:208-11.
241. Mang WL, Sawatzaki K. Fremdkörperreaktion nach Implantation von PMMA (Polymethylmethacrylat) zur Weichteilaugmentation. *Z Hautkrankh* 1998;73:42-4.
242. Requena C, Requena L, Sanmartın O, Botella R. Histopathologic findings of granuloma caused by polymethylmethacrylate microspheres. *Arch Dermatol* 2003;139:1505.