

FACULDADE SETE LAGOAS

CLAUDIA ROCHA RIBEIRO DAMO

REAÇÃO TARDIA A INJEÇÕES DE ÁCIDO HIALURÔNICO

CLAUDIA ROCHA RIBEIRO DAMO

REAÇÃO TARDIA A INJEÇÕES DE ÁCIDO HIALURÔNICO

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

Área de Concentração:
Harmonização Orofacial

Orientador: Silvio de Freitas

SÃO PAULO

2021

Damo, Claudia Rocha Ribeiro.

Reação Tardia a Injeções de Ácido Hialurônico/ Claudia Rocha Ribeiro Damo- 2021

Orientador: Silvio de Freitas.

Monografia (Especialização)- Faculdade Sete Lagoas, 2021.
Instituição Silvio de Freitas, 2021

- 1- Reação Tardia
- 2- Ácido Hialurônico

FACULDADE SETE LAGOAS

Monografia intitulada "Reação Tardia a Injeções de Ácido Hialurônico" de autoria da aluna Claudia Rocha Ribeiro Damo, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Orientador- Dr Silvio de Freitas

Dr. Naif Salomão Júnior

Dra. Claudia Meneses

São Paulo, 12 de julho de 2021

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, por todos os ensinamentos, pelo amor e carinho dedicados a mim.

Ao meu marido André, pelo apoio e incentivo a minha carreira e pelos anos de dedicação a nossa família.

Às minhas filhas Luísa e Júlia, por serem minha maior motivação e incentivo na vida.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Silvio de Freitas por toda a ajuda e ensinamentos durante todo o curso de Especialização.

Às professoras Patricia Sato, Camila Carassini e Priscila Oshiro por todos os ensinamentos e por serem sempre motivadoras durante toda a nossa trajetória neste curso.

Aos colegas de cursos de especialização, pela amizade e convivência nestes anos.

LISTA DE FIGURAS

Figura nº 1- Reação Tardia ao AH após infecção do trato urinário.....Pág.06

Figura nº 2- Reação tardia ao AH após vacinaçãoPág.07

Figura nº 3- Reação Tardia ao AH após vacinaçãoPág.08

SUMÁRIO

RESUMO	Pág.01
ABSTRACT	Pág.01
INTRODUÇÃO.....	Pág.02
PROPOSIÇÃO	Pág.03
REVISÃO DE LITERATURA	Pág.04
DISCUSSÃO	Pág.13
CONCLUSÃO	Pág.15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	Pág.17

REAÇÃO TARDIA AO ÁCIDO HIALURÔNICO

RESUMO

O uso de ácido hialurônico em procedimentos estéticos tem sido o segundo mais popular procedimento não-cirúrgico na atualidade. A facilidade de administração e melhora estética imediata tornam esse procedimento amplamente utilizado. Com o crescimento na utilização, reações adversas vêm sendo relatadas com maior frequência. Reações adversas associadas Ácido Hialurônico (AH) podem ter início imediato (com dias) ou Início Tardio (com meses ou anos) após o procedimento. Essas complicações tardias incluem edema, infecções, nódulos, reação granulomatosa de corpo estranho, migração do material.

Objetivo: Discutir as reações tardias associadas ao AH e seus possíveis tratamentos.

Conclusão: As reações tardias ao AH ocorrerem após semanas, meses ou anos da sua injeção. Sua etiologia é multifatorial e não está totalmente compreendida, sendo que fatores predisponentes e desencadeantes devem ser considerados. Quanto ao tratamento, Hialuronidase, corticosteroides orais e injetados intralesionalmente são os tratamentos mais indicados pelos autores.

Palavras-chaves: Reações Adversas, Início Tardio

ABSTRACT

The use of Hyaluronic Acid in cosmetic procedures has been the second most popular non-surgical procedure nowadays. Ease of administration and immediate aesthetic improvement become this procedure widely used. The growth utilization, adverse reactions have been reported with greater frequency. Adverse reactions associated Hyaluronic Acid (HA) can start immediately (with days) or Late onset (with months or years) after the procedure. These late complications include swelling, infections, nodules, granulomatous foreign body reaction, material migration.

Objetive: Discuss the late reactions associated with HA and its possible treatments.

Conclusion: Late reactions to HA occur after weeks, months or years of its injection. Its etiology is multifactorial and is not fully understood and predisposing and triggering factors should be considered. Regarding treatment, Hyaluronidase, oral corticosteroids and intralesionally injected are the most indicated treatments by the authors.

Keywords: Adverse reactions, late onset

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a preocupação com estética e sinais de envelhecimento facial ganhou importância e, conseqüentemente, o uso de preenchimentos cosméticos na face vem ganhando destaque.

Segundo ESTEVES *et al*, 2016 tratamentos associados a injeção de materiais como colágeno bovino iniciaram-se na década de 1980, com o objetivo de tratar rugas e outras imperfeições. Os materiais de preenchimento são classificados em reabsorvíveis, como colágeno bovino e o ácido hialurônico, e não absorvíveis, como silicone e polimetilmetacrilato (PMMA)

Para ALCÂNTARA *et al*, 2018 o Ácido Hialurônico (AH) vêm sendo utilizado em larga escala por sua facilidade de aplicação, resultado imediato, melhora na qualidade da pele, reversibilidade, biocompatibilidade, estabilidade no local de implantação, efeito estético duradouro, menor risco do que outros materiais, porém, mesmo com todas essas qualidades, o AH pode induzir efeitos adversos. O preenchimento à base de HA é um biomaterial sob os holofotes, porque a HA normalmente está presente em vários tecidos do corpo humano. Esse material é um dos componentes da pele normal que faz parte da matriz extracelular da derme e fornece suporte para outros tecidos. É produzido por fibroblastos dérmicos, células sinoviais, células endoteliais, células musculares lisas, células adventícias e compõe o espaço extracelular circundante das células. A capacidade de captura de grande quantidade de água faz do AH um material higroscópico. Além disso, pode estimular indiretamente alguma neocolagênese após injeção através de alongamento mecânico da derme e ativação subsequente de fibroblastos dérmicos.

CURI *et al*, 2015 argumentam que teoricamente, o AH é biocompatível e não-tóxico e não há risco de imunogenicidade. As reações tardias são incomuns e ocorrem em 0,6 % dos casos.

PROPOSIÇÃO

Este trabalho propõe discutir o aparecimento de Reações Tardias ocorridas após a injeção de Ácido Hialurônico na face.

Discutiremos as manifestações clínicas dessas Reações de surgimento Tardio relatadas pelos autores, bem como fatores predisponentes, fatores desencadeantes, as possíveis causas encontradas, a importância da qualidade dos produtos escolhidos e os tratamentos propostos pelos autores considerados nesta revisão bibliográfica.

REVISÃO DA LITERATURA

O uso de Ácido Hialurônico (AH) para correções estéticas cresceu exponencialmente nos últimos anos. Com o aumento da demanda e a sua utilização em larga escala, o número de complicações tem crescido.

ESTEVES *et al*, 2016 afirmam que os tratamentos associados a injeção de materiais como colágeno bovino e Ácido Hialurônico são considerados reabsorvíveis e materiais como silicone, não reabsorvíveis. Entretanto, materiais considerados reabsorvíveis podem induzir reações inflamatórias do tipo corpo estranho, capazes de gerar manifestações clínicas indesejáveis como edema, infiltração, prurido, dor, formação de nódulos e migração de material.

CROCCO *et al*, 2012 e CURI *et al*, 2015 explicam que O AH é um polissacárido glicosaminoglicano composto por resíduos alternados do monossacarídeo ácido d- glucorônico e N-acetil-D-glucosamina. Sua molécula possui estrutura simples e baixo peso molecular. O AH está presente na matriz extracelular de tecido conectivo, fluido sinovial aquoso e vítreo. Na pele, forma uma matriz fluida elasto-viscosa que envolve fibras colágenas, fibras elásticas e estruturas intercelulares.

ALCÂNTARA *et al*, 2018 mencionam que o AH é um material hidrofílico, capaz de capturar grandes quantidades de água e um importante eliminador de radicais livres. Seu padrão de distribuição tecidual varia de acordo com a idade e a tendência é que diminua sua concentração na pele com o passar dos anos, resultando em menor hidratação local, com derme menos volumosa e com tendência a formar rugas.

Para ARRON e NEUHAUS, 2007 a vida média do AH é de 1 a 2 dias antes de sua degradação enzimática no tecido conjuntivo, tornando-o inutilizável como preenchedor dérmico em seu estado natural. No início dos anos 1990, houve a introdução de ligações cruzadas entre as cadeias de polissacarídeos não ramificadas, o que permitiu a criação de um gel viscoelástico, que prolongou significativamente a sua vida média na derme.

TURKMANI *et al*, 2019 referem que as moléculas dos preenchedores de AH tem as mesmas moléculas que compõem a maior parte da pele e não são consideradas, por si só, um imunogênico. Outros componentes que são adicionados para estabilizar as moléculas dos preenchedores de AH (ex: Crosslink, conservantes) podem ter efeito imunogênico. A definição se os fragmentos de baixo peso molecular da degradação do AH são capazes de desencadear uma resposta inflamatória não está bem clara, ficando difícil concluir que a tecnologia de um preenchedor específico seja mais propenso a induzir uma reação de hipersensibilidade tardia comparando com outros.

Segundo ARTIZ *et al*, 2016 até 1999 as reações reportadas com injeções de AH eram de 0,07%. A introdução da produtos altamente purificados, decresceu a

incidência dos efeitos locais para 0,02%. Os detalhes das várias tecnologias estabilizadoras usadas nos produtos ainda é pouco discutida, fazendo com que seja impossível determinar os fatores.

ARRON e NEUHAUS, 2007 mencionam que o AH por si só não é imunogênico, porém traços de contaminação das proteínas ou outros componentes do preenchedor podem ser imunogênicos. A variedade de reações adversas sugere diferentes etiologias.

CURI *et al*, 2015 argumentam que hipersensibilidade pode ser causada devido as impurezas advindas do cross-link e processo de fermentação bacterianas em vez diretamente do AH.

BHOJANI-LYNCH, 2017 assegura que a tecnologia de reticulação varia entre diferentes fabricantes. O autor, baseado nos dados pré-clínicos, afirma que se ocorrer uma grande mudança na molécula, há um crescimento no potencial de que esse AH seja reconhecido como corpo estranho. O limite dessas modificações ainda permanece desconhecido. Fatores adicionais das partículas do AH (ex: tamanho, superfície, carga) também influenciam o aparecimento de reações inflamatória, porém como esses processos de fabricação permanecem confidenciais, não se pode afirmar que fatores relacionados à tecnologia na fabricação estejam relacionados com complicações do preenchimento.

CURI *et al*, 2015 relatam que reações de hipersensibilidade e inflamação no local de injeção são incomuns e ocorrem em 0,05% para 0,15% dos casos. Reações Tardias ocorrem entre 6 meses e 24 meses após a injeção e possuem uma incidência de 0,6% dos casos.

Para KIM *et al*, 2017 a injeção de preenchimento é relativamente rápida de executar e geralmente está associada a alto índice de satisfação por parte dos pacientes. Todos os preenchedores podem causar complicações precoces ou tardias e em muitos casos a detecção de complicações tardias é difícil. Em casos em que o paciente apresente nódulos ou edema em face, deve-se considerar a possibilidade de migração ou outras complicações tardias, nestes casos, a anamnese completa obtida desses pacientes com nódulos subcutâneos ou edema ao redor do local de injeção é essencial.

CURI *et al*, 2015 relataram um caso reação tardia em que a paciente apresentou edema bilateral em região parótidea e massetéica, 4 anos após ser submetida a preenchimento de AH na mesma área. A paciente fazia uso de antibióticos para tratar infecção urinária e medicamentos quimioterápicos para tratamento de câncer ovariano. O edema reduzir após injeções de hialuronidase e uso de corticosteróides. (Fig, 1)

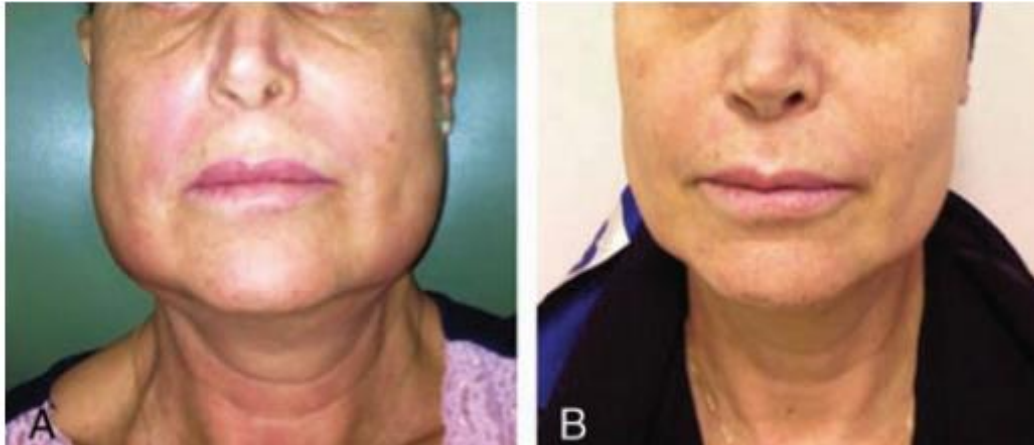


Fig.1-Reação Tardia ao AH, após infecção do trato urinário. CURI *et al*, 2015.

- A) Edma bilateral em região parotídea e massetérica. B) Após o tratamento com Hialuronidase e uso de corticosteróide.

FRIEDMAN *et al*, 2002 afirmam que reações tardias ao AH ocorrem em aproximadamente 0,02% dos tratamentos. O autor descreve um grupo de 400 pacientes em que 4,25% desenvolveram reação tardia e persistente a um preenchedor de AH injetado em região de goteira lacrimal e lábios. Esse estudo sugere que um novo produto injetado em área previamente injetada por um primeiro produto pode estar associado a maior frequência de reação cutânea de início tardio.

Segundo CAVALLIERI *et al*, 2017 um tipo particular de efeito adverso, caracterizado por edema tardio e persistente, de caráter intermitente, deflagrado por gatilhos específicos, que persiste enquanto houver a presença do AH nos tecidos, vem sendo observado ultimamente e recebeu o nome Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP). O edema tardio apresenta fatores desencadeantes, esses fatores são processos infecciosos como infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório, trauma na face ou vacinação, processos que induzem a baixa imunidade do paciente, como exemplos: gripe forte, sinusite, dor de garganta.

KIM *et al*, 2017 e BHOJANI-LYNCH, 2017 corroboram que trauma local, infecções ou vacinas podem ser relacionados a efeitos adversos dos preenchedores.

MUNAVALLI *et al*, 2021 relataram um caso em que a paciente recebeu a primeira dose da vacina Moderna para Covid-19, após pouco mais de 1 ano de ter sido submetida a preenchimento de goteira lacrimal e lábios. A paciente desenvolveu um edema infraorbital unilateral e edema periorbital, pouco mais de 24h após receber a vacina. A paciente recebeu Certirizina (anti-histamínico) 10mg, posteriormente a dose foi aumentada para 20mg e Lisinopril (anti-hipertensivo) 5mg por via oral. Após 24h da medicação o edema apresentou uma diminuição. (Fig. 2)



Fig.2-Reação tardia ao AH após vacinação. MUNAVALLI *et al*, 2021. a) Paciente apresentou edema cerca de 24h após a vacinação b) Fez uso de anti-histamínico sem melhora. c) Aumentou a dose de anti-hitamínico. d) Resolução do caso 24h após o uso de anti-hipertensivo

MUNAVALLI *et al*, 2021 descreveram um segundo caso de reação tardia ao AH ocorrido após a paciente ter sido submetido a preenchimento em goteira lacrimal 2,5 anos antes de tomar vacina do Covid-19. A paciente tomou a primeira dose da vacina Pfizer e não teve reação. Após 3 semanas, ela tomou a segunda dose e aproximadamente 36h depois sentiu uma sensibilidade abaixo dos olhos seguido da formação do edema. A paciente iniciou o uso de corticóide via oral e 24h depois o edema desapareceu completamente. (Fig. 3)



Fig. 3 -Reação Tardia ao AH após vacinação. MUNAVALLI *et al*, 202. a) Paciente apresentou edema 36h após a segunda dose de vacina b) iniciou o uso de corticosteroíde. C) 24h após o uso de corticóides a resolução total do caso

TURKMANI *et al*, 2019 ressaltam que um mecanismo envolvendo a liberação de fragmentos pró-inflamatórios de baixo peso molecular durante a degradação acelerada do gel de AH desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica por um antígeno desconhecido. As reações tardias podem ter origem infecciosa, auto-imune ou podem ter como gatilho doença como Influenza.

BITTERMAN-DEUTCH, 2015 sugere que em algumas condições os glicosaminoglicanos do AH podem desencadear um sistema imunológico específico sem a fase primária de inflamação, agindo como um “superantígeno”.

Para BELEZNAY *et al*, 2015 há uma variação em relação a estações do ano, com picos em outono e inverno. A causa dessa variação não é totalmente entendida, mas há uma correlação com o aumento dos nódulos durante o inverno que é a época de gripes sazonais. No estudo apresentado, 39% tiveram um estímulo imunológico prévio ao aparecimento da reação inflamatória como: gripe ou procedimento dental.

BHOJANI-LYNCH, 2017 afirma que reações tardias Imuno-mediadas são reações de hipersensibilidade do tipo IV que são iniciadas pelo linfócito T e mediadas pelas células CD4+. Esse tipo de reação se manifesta clinicamente por edema facial persistente acompanhado ou não por nódulos inflamatórios.

TURKMANI *et al*, 2019 e CURI *et al*, 2015 reforçam que Infecção por vírus Influenza e reação de hipersensibilidade do tipo IV parece ser uma hipótese para eventos tardios. Uma resposta sistemática rara parece ser iniciada pelo Linfócito T e medida pelas células CD4+.

ARRON e NEUHAUS, 2007 afirmam que reação de hipersensibilidade do tipo Tardia são mediadas por Macrófagos e Linfócitos T e na maioria das vezes resulta histologicamente em resposta granulomatosa sem evidência de microrganismos. Clinicamente apresentam edema facial tardio sem a presença de nódulos palpáveis.

Para TURKMANI *et al*, 2019 os macrófagos são conhecidos por serem células de memória, mesmo quando estão afastados de seu local de ação, devido a degradação do alvo estar completa. Essa memória dos macrófagos somado ao gatilho causado por uma infecção ou uma interação droga-droga, pode explicar um granuloma de corpo estranho que pode ocorrer muitos anos após a biodegradação do produto.

CURI *et al*, 2015 asseguram que a fagocitose é a reação normal dos tecidos frente ao preenchedor e é determinante para sua longevidade desse preenchedor no local injetado. O AH, uma vez injetado no local, vai agregar macrófagos (células gigantes de corpo estranho). Histologicamente, as lesões são compostas por reação granulomatosa de corpo estranho, com uma variedade de células gigantes circundando o material amorfo extracelular. O AH é capaz de perpetuar uma reação inflamatória, assim como desenvolver nódulos inflamatórios e abscessos.

ALCANTARA *et al*, 2011 e KIM *et al*, 2017 corroboram que uma falha na fagocitose pode levar a formação de granuloma com agregados de macrófagos ativos assumindo uma morfologia epitelióide, células gigantes de diferentes tipos rodeados por linfócito T que secretam citocinas, com alto fator de necrose tumoral, interferon Gama e Interleucina-12 responsável pela ativação contínua de macrófagos e processos inflamatórios.

BHOJANI-LYNCH, 2017, relatou em seu trabalho o caso de uma paciente que foi submetida a injeções com dois produtos de tecnologias diferentes. Todas as áreas tratadas com um mesmo produto apresentaram edema difuso de natureza inflamatória, porém, o lábio tratado com a segunda marca permaneceu inafetado. Essa reação sugere que determinada tecnologia do preenchedor acionou uma resposta tardia do tipo IV de hipersensibilidade nessa paciente. A etiologia da hipersensibilidade tardia não é completamente entendida e sugere que há fatores influenciadores prévios como: infecção, trauma e técnica de injeção (ex: volume do preenchedor, repetidos tratamentos, implantação intramuscular) e diferentes propriedades do preenchedor.

Segundo ARTIZ *et al*, 2016 reação inflamatória foi observada em média 8,41 semanas após a injeção onde se observou inicialmente descoloração arroxeadada e acastanhada. O período para resolução dessas reações variou entre 1,5 e 11 meses, sendo que o período mais encontrado foi de 4 meses. Entre os fatores identificados como predisponentes a reações tardias, os autores correlacionam 3 parâmetros:

- 1- Produtos injetados de diferentes tipos; quando injetados 3 ou mais produtos a média de tempo de resolução da reação foi de 4 meses e

meio, quando comparado com 2 meses para resolução nos casos de 2 produtos utilizados.

2- Volume total de material injetado; nos casos em que a quantidade foi superior a 1 ml, a resolução final da reação teve um tempo maior.

3- Preenchedores foram injetados em uma sessão ou em sessões diferentes; quando comparado a injeção de vários produtos em uma mesma sessão, a tendência foi de um curso de reação mais resistente com mais numerosos e recorrentes episódios da reação do que quando injetados em duas sessões.

BELEZNAY *et al*, 2015 classificaram 5 categorias para causas relacionadas ao aparecimento de nódulos:

1- Relacionado à técnica de injeção que pode levar a acúmulo de produto em um local;

2- Mediada por uma Inflamação que estimula o Sistema Imune, hipersensibilidade a NASHA e/ou reação a proteínas e impurezas relacionadas ao processo de fabricação do preenchedor;

3-Biofilme: no momento da injeção pode ocorrer a formação de uma matriz aderida ao preenchedor que formará um biofilme que poderá contribuir para uma infecção crônica resistente ao sistema imune e antibióticos;

4- Infecção: em adição ao biofilme pode ocorrer uma infecção por *Mycobacterium* que causará nódulos ou um Nódulo Flutuante Eritematoso ou abscesso, além de febre e sintomas sistêmicos;

5-Granuloma de corpo Estranho: todos os preenchedores podem apresentar uma reação de corpo estranho com resposta intensa resultando em granuloma que será confirmado através do exame histopatológico.

De acordo com ESTEVES *et al*, 2016, a migração do material preenchedor é uma complicação possível associada à sua injeção. Acredita-se que alguns pacientes possuam uma suscetibilidade inata a este fenômeno, devido a diferenças nos planos de fusão embriológicos. Assim, os pacientes podem apresentar nódulos em regiões, por vezes, distantes do local primário de injeção, sendo importante sempre considerar este aspecto durante o processo diagnóstico.

Conforme ARTIZ *et al*, 2016 biofilme (acúmulo de microorganismos dentro de uma matriz auto-desenvolvida) também tem sido considerado como possível causa para o aparecimento tardio de nódulos inflamatórios. Biofilmes não são identificados por cultura-antibiograma e pode aparecer como abscesso estéril ou causar inflamação crônica. Histologicamente, reações inflamatórias à injeções de AH têm mostrado granulomas de corpo estranho infiltrados com linfócitos-macrófagos e linfoplasmocitário.

KIM *et al*, 2017 asseguram que uma inflamação aguda envolvendo um granuloma pré-existente, pode ocorrer após anos de sua injeção, podendo estar

relacionado ao desenvolvimento de biofilmes bacterianos ou colônias estruturadas de microorganismos encapsulados em uma matriz extra-celular o que é definido como infecção crônica com eventual processo de reagudização ou reativação mediada por injúria.

ARTIZ *et al*, 2016 afirmam que pacientes com reações de início tardio foram tratados com Ciprofloxacinas 500mg- 750mg, 2 vezes ao dia, por um período de 3 a 4 semanas. Os pacientes foram submetidos a múltiplas injeções intralesionais de Hialuronidase, variando de 30U a 100U por massa ou nódulo. A administração de Corticosteróides, oral, intramuscular ou intralesionalmente também foi uma opção de tratamento. Nos casos de episódios recorrentes, estes foram tratados com sucesso, com repetidos ciclos de antibióticos de amplo-espectro como a Ciprofloxacina e Rifampicina por um período mínimo de 3 semanas em conjunto com corticosteróide e hialuronidase.

Para KIM *et al*, 2017, o tratamento de Granuloma de corpo estranho é intralesional, com injeções de corticosteróide. Corticóides sistêmicos também podem ser considerados. A excisão cirúrgica não é primeira escolha devido a remoção completa ser quase impossível em muitos casos.

Segundo, ESTEVES *et al*, 2016 o tratamento das reações de corpo estranho aos materiais de preenchimento estético depende dos sintomas associados, de sua apresentação clínica e do seu curso evolutivo. Nódulos isolados e bem delimitados podem ser tratados por meio de procedimentos cirúrgicos conservadores realizados pela mucosa, ao passo que nódulos múltiplos e difusos podem ser tratados por meio de corticosteroides injetados localmente ou via sistêmica.

ARRON e NEUHAUS, 2007 relataram um caso de edema tardio que foi tratado com Metilprednisolona 8mg diárias, por mais de 2 semanas, e posteriormente, o tratamento foi modificado para 16mg e associado a Azatioprina 50mg, 2 vezes ao dia por 10 semanas. No total a paciente foi tratada por 5 meses e após esse período ainda apresentava edema residual. A reação só foi completamente resolvida após 1 ano de tratamento.

ALCÂNTARA *et al*, 2018 e CURI *et al*, 2015 sustentam que a reação granulomatosa de corpo estranho causada por AH foi tratada com injeções de corticosteroides intralesional e hialuronidase.

BHOJANI-LYNCH, 2017 relataram que anti-histamínicos foram usados como tratamento inicial em 5 pacientes que apresentaram reações tardias com apresentação clínica de edema difuso ou localizado, sugestivo de reação imunológicas desencadeadas por gatilhos como gripe, rinite e perturbações gastro-intestinais. O anti-histamínico não se mostrou eficiente e posteriormente foi introduzido o uso de corticosteroides.

Para SHALMON *et al*, 2020 o tratamento das reações adversas é feito com anti-inflamatórios não-esteroidais, corticosteroides tópicos ou inibidores de

calcineurim, laserterapia, radiofrequência, IPRF, além dos tratamentos com corticosteroides orais e intralesionais e hialuronidase nos locais de lesão.

DISCUSSÃO

Os injetáveis têm sido comumente usados para a tratamento de envelhecimento da pele e outros procedimentos estéticos. Em seu estado natural o AH é inviável, devido a sua vida-média ser pequena antes da sua degradação em tecido conjuntivo. As propriedades tecnológicas foram modificadas com o passar do tempo com o intuito de otimizar a viabilidade e durabilidade do preenchedor nos tecidos, e podem variar de um produto para o outro.

Para TURKMANI *et al*, 2019 é impossível prever a possibilidade de ocorrer uma complicação. Diversos estudos têm tentado entender a etiologia dessas complicações e prever a relação do AH com os tecidos.

ALIJOTAS-REIG *et al*, 2013 afirmam que a exata etiologia da hipersensibilidade tardia ao AH e infecção por Influenza vírus continua não completamente compreendida.

KIM *et al*, 2017 sugerem que fatores biológicos relacionados ao paciente (ex: trauma ou infecções anteriores no local injetados) podem desencadear uma reação tardia.

Segundo TURKMANI *et al*, 2019 a técnica de injeção, também é hipótese de etiologia, fatores como o volume de preenchedor, tratamentos repetidos no local, implantação intramuscular e diferentes propriedades dos AH parecem estar relacionados a reação tardia.

CURI *et al*, 2015 afirmam que o AH, assim como qualquer infecção viral, é conhecido por ativar in vitro, linfócito T via célula CD44, portanto, o AH deve ser considerado fator de risco no desenvolvimento de reações de hipersensibilidade quando qualquer medicamento é introduzido.

ALIJOTAS-REIJ *et al*, 2018 reforçam que a memória dos macrófagos somado ao gatilho causado por uma infecção ou uma interação droga-droga, pode explicar um granuloma de corpo estranho que pode ocorrer muitos anos após a biodegradação do produto.

Para ARTIZ *et al*, 2016, reações tardias após injeções de AH são mediados por Macrófagos e interação com Linfócitos-T. A causa dessas reações ainda permanece não esclarecida, sendo que, diversas teorias têm sido sugeridas: anticorpos circulantes contra AH, proteínas impuras advindas do processo de fermentação bacteriana, e uma reação a degradação do cross-link presente no AH.

ARTIZ *et al*, 2016 relatam que aparecimento de nódulos inflamatórios em áreas localizadas a distância do local de injeção, o curso da reação (aumento e diminuição), a resistência das lesões ao tratamento com antibióticos de longo prazo, e cultura bacteriana e o ensaio de PCR negativos, são menos compatíveis com formação de biofilme e parece mais comparável a um mecanismo de reação do sistema imunológico. Essa hipótese é consistente com o fato de que as

reações diminuíram sob tratamento com anti-inflamatórios e recidivaram em aproximadamente 2 semanas após a interrupção da terapia, responderam a múltiplas injeções de hialuronidase. As injeções de grande volume e maior número de preenchedores na mesma sessão foi relacionada com reações mais resistentes e mais recorrente.

Segundo TURKMANI et al, 2019 o diagnóstico diferencial de um nódulo tardio inclui infecção (com biofilme), reação de granulomatosa de corpo estranho, reação de hipersensibilidade imuno-mediada. O diagnóstico exato pode ser difícil, pois as reações tardias podem se apresentar de várias maneiras. Infecção com biofilme pode apresentar nódulos e pápulas eritematosos e dolorosos. Também podem se apresentar como granulomas assintomático e inerte, que pode ceder por conta própria.

TURKMANI et al, 2019 afirmam que as reações de hipersensibilidade Tipo IV, não respondem a anti-histamínicos. Corticosteróides são usados para aliviar os sinais inflamatórios.

CONCLUSÃO

Nas últimas décadas os preenchedores vêm sendo utilizados como tratamento para rugas e perda de volume de face. A facilidade de aplicação, biocompatibilidade, reabsorção, resultado estético imediato e a possibilidade de reversão fizeram com que o AH seja um produto popularmente conhecido e amplamente utilizado. Com a larga utilização desse tipo de produto, eventos adversos começaram a aparecer. Dentre esses eventos, surgiu o aparecimento das reações de início tardio ao AH e com elas, a necessidade de compreensão e estudo dessas reações para que pudessem ser evitadas e/ou tratadas.

As reações tardias ao AH são reações adversas que podem ocorrer após meses ou anos da sua injeção. Sua etiologia é multifatorial e não está totalmente compreendida, sendo que fatores predisponentes e desencadeantes não são completamente entendidos. Quanto as possíveis manifestações clínicas, edema difuso e aumento de volume com manifestação nodular são as manifestações mais relatadas. Quando feito o exame histopatológico da amostra do local, granuloma de corpo estranho e reação de hipersensibilidade imuno-mediada são os resultados mais relatados na literatura.

Embora a incidência de reações à preenchedores de AH com início tardio seja baixa, acredita-se que a prevalência de tais reações é influenciada por vários parâmetros. Neste trabalho discutimos as possíveis causas de reações tardias que podem ser relacionadas a:

- Predisponente Individual:

- Linfócito T e macrófagos que são células de memória
- Reação de Corpo Estranho

- Fatores desencadeantes no Indivíduo

- Processos infecciosos do trato respiratório, ex: Influenza, gripe, sinusite, dor de garganta, Covid-19, etc.
- Procedimentos odontológicos, ex: Limpeza ou Profilaxia
- Trauma na face
- Processos Infecciosos do trato urinário
- Vacinação

- Ao produto

- Glicosaminoglicanos e Crosslink
- Número de injeções
- Quantidade de produto
- Produtos de diferentes tecnologias injetados

- Produto injetados na mesma sessão ou em sessões diferentes.

No caso de ocorrência da reação tardia, Hialuronidase, corticosteroides orais e injetados intralesionalmente são os tratamentos mais indicados pelos autores. Nos casos de nódulos ou granulomas, antibioticoterapia oral é um coadjuvante a ser considerado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALCÂNTARA, C.E.P.; NORONHA, M.S.; CUNHA, J.F., FLORES I.F.; MESQUITA, R.A. Granulomatous Reaction to hyaluronic acid filler material in oral and perioral region: A case report and review of literature. *J Cosmetic Dermatology*, 2018; 578-583.

ALIJOTAS-REIJ, J.; VALVERDES, E. E.; ALIBERAS, N. G.; GIMENES, V. G. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants—ASIA—related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. *Immunol Res.*, 2018 Feb;66(1):120-140

ALIJOTAS-REIJ, J.; FERNÁNDES-FIGUEIRAS, M.T.; PUIG, L. Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45:97-108. Doi:10.1007/s12016-012-8348-5.

ALIJOTAS-REIJ, J.; FERNÁNDES-FIGUEIRAS, M.T.; PUIG, L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 43:241–58.

ARRON S.T.; NEUHAUS, I.M. Persistent delayed-type hypersensitivity reaction to injectable non-animal-stabilized hyaluronic acid. *J Cosmet Dermatol.* 2007; 6:167–171.

ARTIZ, O; LOIZIDES, C; VERNER, I.; LANDAU, M. Resistant and Recurrent Late Reaction to Hyaluronic Acid- Based Gel. *Dermatol. Surg* 2016; 42:31-37.

BELEZNAY, K; CARRUTHERS, J.D.A.; CARRUTHERS, A.; MUMMERT, M.E.; HUMPHREY, S. Delayed-Onset Nodules Secondary to a Smooth Cohesive 20mg/ml Hyaluronic Acid Filler: Cause and Management. *Dermatol. Surgery* 2015; 41:929-939.

BHOJANI-LYNCH, T. Late-Onset Inflammatory Response to Hyaluronic Acid dermal Filler. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017 Dec 22;5(12): e1532.

BITTERMAN-DEUSTCH, O.; KOGAN, L.; NASSER, F. Delayed immune mediated adverse effects to hyaluronic acid fillers: report of five cases and review of the literature. *Dermatol Report.* 2015; 7:5851.

CAVALLIERI, F. A.; BALASSIANO, L.K.A.; BASTOS, J.T.; FONTOURA, G.H. M; ALMEIDA, A.T. “Edema tardio intermitente e persistente ETIP: reação adversa tardia ao preenchedor de ácido hialurônico”. *Surg Cosmet Dermatol* 2017;9(3):218-22.

CURI, M.M., CARDOSO, C.L.; CURRA, C.; KOGA, D.; BENINI, M.B. Late-Onset Adverse Reactions Related to Hyaluronic Acid Dermal Filler for Aesthetic soft Tissue Augmentation. *The Journal of Craniofacial Surgery*, Vol 26, num 3, may 2015

CROCCO, E.I.; ALVES, R.O.; ALESSI, C. Adverse events in injectable hyaluronic acid. *Surg Cosmet Dermatol*. 2012; vol 4, num 3.

ESTEVEES, A.L.V.; PIRES, F.R.; MIRANDA, A.M.M.A.; AMARAL S.M.; SANTOS NETO, J.N. Reação de corpo estranho a material de preenchimento estético: relato de quatro casos. *Rev. bras. odontol.*, Rio de Janeiro, v. 73, n. 4, p. 344-7, out./dez. 2016

FRIEDMAN, P.M.; MAFONG, E.A.; KAWAR, A.N. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol. Surg*. 2002; 28: 491-494

KIM, H.; CHO, S.H.; LEE, J.D.; KIM, H.S. Delayed onset filler complication: Two case reports and literature review. *Dermatologic Therapy*. 2017; e12513.1-4

MUNAVALLI, G.G.; GUTHRIDGE, R.; KNUTSEN-LARSON, S.; BRODSKY, A.; MATTHEW, E.; LANDAU, M. COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment. *Arch Dermatol Res*. 2021- Fev : 1-15.

SHALMON, D., COHEN, J.L.; LANDAU, M.; VERNER, I.; SPRECHER, E.; ARTIZ, O. Management Patterns of Delayed Inflammatory Reactions to Hyaluronic Acid dermal fillers: an online Survey in Israel. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2020: 13, 345-349

TURKUMANI, M.G.; DE BOULLE, K.; PHILLIPP-DORMSTON, W.G. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness. *Clin Cosmet Invest Dermat*. 2019, volume 12, 277-283