FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

Especialização em Harmonização Orofacial

Patrícia Freitas dos Santos Adachi

A INFLUÊNCIA DA SAÚDE SISTÊMICA EM REAÇÕES ALÉRGICAS AO ÁCIDO HIALURÔNICO: RELATO DE CASO

São Paulo - SP

2024

Patrícia Freitas dos Santos Adachi

A INFLUÊNCIA DA SAÚDE SISTÊMICA EM REAÇÕES ALÉRGICAS AO ÁCIDO HIALURÔNICO: RELATO DE CASO

Monografia apresentada ao curso superior em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientador: Prof. Renato Carlos Burger e Felipe Volkart

São Paulo - SP

2024

Patrícia Freitas dos Santos Adachi

A INFLUÊNCIA DA SAÚDE SISTÊMICA EM REAÇÕES ALÉRGICAS AO ÁCIDO HIALURÔNICO: RELATO DE CASO

Monografia apresentada ao curso superior em odontologia da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Odontologia

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

_____

Prof. Felipe Volkart

_____

Prof. Claudio João Chedid

_____

Prof. Ana Cláudia R. Marques

RESUMO

Eventos adversos após o preenchimento com ácido hialurônico podem aparecer imediatamente após a sua aplicação ou podem surgir como uma hipersensibilidade tardia Essas hipersensibilidades são raras e podem estar associadas à condição sistêmica do paciente.Trata-se de um relato de caso de paciente feminino de 24 de idade que, em preenchimento labial com ácido hialurônico, apresentou reações alérgicas sete dias após procedimento. A etiologia da reação inflamatória tardia induzida por preenchimentos de ácido hialurônico é incerta, no entanto, reações inflamatórias tardias estão relacionadas a reações de corpo estranho, bem como ao estado inflamatório do organismo do paciente, em que ácido hialurônico de baixo peso molecular, pró-inflamatório pode contribuir para o desenvolvimento de hipersensibilidade à substância, como observado no caso analisado, em que, exames laboratoriais demonstraram esta condição da paciente vindo a contribuir para a reação alérgica. Alterações na dieta eliminando o açúcar, glúten, processados e ultraprocessados bem como a suplementação de vitaminas e minerais, possibilitaram a alteração do estado de saúde da paciente permitindo um novo preenchimento com ácido hialurônico catorze meses depois com efetividade, consoante ao desejo da paciente.

Palavras-chave: Ácido hialurônico. Hipersensibilidade. Preenchimento labial. Reações alérgicas. Reação Inflamatória.

ABSTRACT

Adverse events after hyaluronic acid fillers may appear immediately after application or may arise as delayed hypersensitivity. These hypersensitivities are rare and may be associated with the patient's systemic condition. This is a case report of a 24-year-old female patient who, after lip fillers with hyaluronic acid, presented allergic reactions seven days after the procedure. The etiology of the delayed inflammatory reaction induced by hyaluronic acid fillers is uncertain; however, delayed inflammatory reactions are related to foreign body reactions, as well as to the inflammatory state of the patient's body, in which low molecular weight, pro-inflammatory hyaluronic acid may contribute to the development of hypersensitivity to the substance, as observed in the case analyzed, in which laboratory tests demonstrated that this condition of the patient contributed to the allergic reaction. Changes in the diet eliminating sugar, gluten, processed and ultra-processed foods, as well as vitamin and mineral supplementation, made it possible to change the patient's health status, allowing for a new filler with hyaluronic acid fourteen months later with effectiveness, according to the patient's wishes.

Keywords: Hyaluronic acid. Hypersensitivity. Lip fillers. Allergic reactions. Inflammatory reaction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Caso inicial onde observa-se a desproporção entre lábios 10
Figura 2 – Imagem da paciente pós-procedimento.....11
Figura 3 – Imagem mostrando início da reação alérgica no lábio superior 12
Figura 4 – Imagem após uso da dexametasona para conter a reação alérgica ao ácido hialurônico 12
Figura 5 – Imagem do preenchimento labial com ácido hialurônico após segundo procedimento 17

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 7
2 RELATO DE CASO 10
3 DISCUSSÃO 18
4 CONCLUSÃO 24
REFERÊNCIAS 25

1 INTRODUÇÃO

Os procedimentos de preenchimento dérmico com ácido hialurônico tornaram-se extremamente populares para pacientes que buscam melhorias estéticas temporárias, não invasivas e com um perfil de risco relativamente baixo. Em 2019 foi registrado um aumento de 15,7% no número de procedimentos de preenchimento dérmico com ácido hialurônico (AH), para mais de 4,3 milhões em todo o mundo, em relação ao ano anterior (ROWLAND-WARMANN et al., 2021).

De acordo com a Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética – (ISAPS, 2019), o Brasil só fica atrás dos Estados Unidos e do Japão, próximo de um milhão de procedimentos no ano de 2017. Em relação às cirurgias plásticas, o país só fica atrás dos Estados Unidos. As intervenções de toxina botulínica e de preenchimento dérmico com ácido hialurônico (AH) são os procedimentos que mais prevalecem, representando 90% do mercado de preenchimentos com demanda crescente

As propriedades de um preenchimento dérmico ideal são segurança, ser não alergênico, não imunogênico, eficaz, previsível, não cancerígeno, não migratório, custo-efetivo e estável pelo tempo desejado no tecido alvo (ALIJOTAS-REIG, FERNANDEZ-FIGUERAS, PUIG, 2013). Em geral, pode-se esperar que todas as substâncias injetáveis que exerçam um efeito positivo também causem efeitos colaterais negativos. Todos os preenchimentos dérmicos atuais estão associados a efeitos adversos. Substâncias biológicas como colágeno ou ácido hialurônico podem causar nódulos, alergias, vermelhidão duradoura, abscessos estéreis e, eventualmente, granulomas precoces de corpo estranho (LEMPERLE et al., 2009).

O AH é frequentemente considerado biologicamente inerte, pois é encontrado nativamente em tecidos de mamíferos, no entanto, nenhum produto de preenchimento dérmico atualmente disponível preenche todos os requisitos de forma absoluta e, embora incomum, foram relatados efeitos colaterais subsequentes ao seu uso (DE BOULLE, HEYDENRYCH, 2015).

O AH trata-se de uma substância absorvível pelo organismo e aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration***)** para a utilização em tratamento médico e cosméticos, desde meados da década de 1990. Atualmente, vários preenchedores a base de AH são aprovados nos EUA e em todo o mundo, contudo, importante salientar que cada produto possui especificidades em relação a aspectos diversos

como cadeia de polímero, em seu comprimento, grau de concentração de HA, tamanho de partícula, consistência de gel, gel de dureza, a viscosidade do gel e grau de solubilidade em água, bem como a quantidade e grau de reticulação (MANSOURI, GOLDENBERG, 2015).

As reações de hipersensibilidade do tipo 1 são mediadas pela imunoglobulina E (IgE) e ocorrem rapidamente em minutos ou horas e podem resultar em anafilaxia ou angioedema (BHOJANI-LYNCH, 2015). A hipersensibilidade tardia ao preenchimento de AH são reações raras, ocorrendo entre 24 horas a semanas ou meses após a colocação. Apresentando-se como um inchaço eritematoso firme, muitas vezes sensível ao toque, é causado por uma resposta mediada por linfócitos T (FUNT, PAVICIC, 2013).

O desenvolvimento de nódulos é um desses eventos e pode ocorrer após a injeção com todos os tipos de preenchimento. Os nódulos são comumente categorizados como inflamatórios ou não inflamatórios. Nódulos não inflamatórios são normalmente vistos imediatamente ou logo após a implantação e geralmente estão relacionados à técnica, secundários a volumes inadequados e/ou colocação inadequada do preenchimento (FUNT, 2022). Nódulos inflamatórios podem ocorrer de dias a anos após a colocação do preenchimento e variam de acordo com sua etiologia. O foco deste artigo será nas reações inflamatórias de início tardio e nos nódulos resultantes de reações aos preenchedores de ácido hialurônico (AH) (FUNT, PAVICIC, 2013; FUNT, 2022).

A incidência de granulomas de corpo estranho parece variar de acordo com a natureza química do injetável, sua estrutura e propriedades superficiais, seu conteúdo de impurezas, mas não sua biocompatibilidade primária ou o volume injetado. Uma forte reação histológica de corpo estranho nos primeiros meses após a injeção não é um indicador de uma maior possibilidade de granulomas tardios de corpo estranho. O gatilho para a ocorrência repentina de um granuloma não foi descoberto. Relatos sugerem infecções bacterianas e virais sistêmicas graves nos meses anteriores ao início do granuloma (LEE et al., 2024).

Ácido hialurônico e colágeno são os materiais de preenchimento mais comumente usados. A incidência de granulomas de corpo estranho após a injeção de ácido hialurônico foi relatada como 0,02%-0,4%, e a incidência de granulomas de corpo estranho após a injeção de colágeno bovino foi relatada como 0,04%-0,3% (LEE, KIM, 2015).

Vários estudos propuseram que a reação inflamatória retardada resulta de biofilme, nódulo e/ou granuloma, no entanto, nódulos e granulomas podem representar o fenômeno progressivo de uma reação inflamatória tardia e não a etiologia (URDIALES-GÁLVEZ et al., 2018).

Assim sendo, diante desta abordagem introdutória, o objetivo desta revisão é o de analisar a influência da saúde sistêmica em reações alérgicas ao ácido hialurônico em um relato de caso.

2 RELATO DE CASO

A paciente MEJM, sexo feminino, 24 anos de idade, compareceu a consultório em julho de 2023 com queixa de lábios finos e sem volume principalmente o superior (figuras 1 a e b). Realizada anamnese inicial foi identificado que paciente apresenta saúde frágil, alimentação desequilibrada, histórico de síndrome do pânico e depressão na adolescência. Porém determinada e dedicada. Diagnóstico lábio superior fino sem volume e desproporcional a sua face. Plano de tratamento inicial Preenchimento Labial.

Figura 1 – Caso inicial onde observa-se a desproporção entre lábios



Figura 1: autoria própria

Foi realizado o procedimento de preenchimento com ácido hialurônico (AH) no lábio inferior e superior na data de 4 de julho 2023 (figura 2 a e b). Empregou-se o produto RENOVA LIPS ® (Panaxia Ltd, Bat Shena 1,Lod 7116002, Israel) sendo que após o preenchimento, sete dias após, começou-se a observar reações alérgicas ao procedimento (figura 3). De imediato foi administrado dexametasona

(glicocorticoide potente com muito pouca ou nenhuma atividade mineralocorticoide [(dexametasona - Decadron 4 ml: Fabricado por Aché Laboratórios Farmacêuticos S. A. Guarulhos – SP]) (por 3 dias de 12 em 12 horas (figura 4). Esse episódio de reação alérgica repetiu-se por mais duas vezes, mesmo com a administração do medicamento. Ao notar-se que o processo alérgico permanecia posterior ao efeito da medicação, foi adotada a conduta de remoção do preenchedor a base de AH com hialuronidase 2000 URT (Laboratório Biometil. São Bento do Sul, Santa Catarina. - SC) em data de 21 de agosto de 2023. Após a administração da enzima percebeu-se a remissão dos sintomas.

Figura 2 – Imagem da paciente pós-procedimento



Figura 2: autoria própria

Figura 3 – Imagem mostrando início da reação alérgica no lábio superior.



Figura 3: autoria própria

Figura 4 – Imagem após uso da dexametasona para conter a reação alérgica ao ácido hialurônico.



Figura 4: autoria própria

Após seis meses do procedimento, a paciente foi submetida a uma bateria de exames para tentar investigar uma possível causa sistêmica que pudessem ter iniciado os motivos da reação alérgica. Os resultados seguem abaixo:

Proteína C reativa: 0,3 mg/L---------- (valores abaixo de 0,3mg-dL – normal)
Glicemia: 76 mg/dL ----------(inferior a 99 mg-dL – normal)
LDL- colesterol: 131 mg/dL ----------(inferior a 100mg-dL - normal)
VLDL colesterol: 17 mg/dL ----------(acima de 2 a 30 mg-dL-normal)
Ferritina: 28,4 ng/Ml ----------(entre 13 e 150 ng-mL -normal)
Hemoglobina glicada: 5,1% ----------(até 5,6% - normal)
Colesterol total: 206 mg/dL----------(inferior 190 mg-dL – normal)
Triglicerídeos: 84 mg/dL ----------(inferior a 150 mg-dL – normal)
HDL colesterol: 57 mg/dL ----------(inferior a 150mg-dL – normal)
Ácido úrico: 5,2 mg/dL ----------(entre 2,4 e 5,7mg-dL – normal)
T4 livre: 1,01 ng/dL---------- (entre 0,9 a 1,8ng-dL – normal)
TGO (AST) – Transaminase oxalacética: 23 U/L (entre 5 a 40 U-L – normal)
TGP (ALT) – Transaminase pirúvica: 31 U/L -----(até 33 – normal)
Gama – glutamil transferase: 17 U/L ----------(entre 5 a 43 U-L – normal)
Hormônio tireoestimulante - 1,09 µUl/ml ------(entre 0,4 a 4,3 µUl-ml- normal)

Dentro dos exames solicitados à paciente observou-se TGP e TGO altos e ferritina baixa somente. Por uma condição financeira não foi possível solicitar exames mais específicos o que motivou, dentro da visão integrativa, que ela mudasse alguns hábitos de vida. Assim, no período de abril de 2024 até o momento, a paciente removeu com sucesso alimentos inflamatórios da sua dieta para minimizar processos inflamatórios de seu como por exemplo: leite, glúten e açúcar e demais industrializado e paciente apresentou-se empenhada nas modificações de sua alimentação. Essa possível inflamação sistêmica poderia ter colaborado na reação alérgica tardia que ela apresentou e diminuindo uma nova reação alérgica ao produto que seria posteriormente realizado novamente o preenchimento labial

Ainda, em conversa com a paciente, foi tomada a decisão de mudar o seu estilo de vida relacionado a alimentação, qualidade de vida, imunidade através de uma suplementação vitamínica descrita abaixo e consequentemente favorecendo

todo o terreno biológico da paciente, para assim minimizar as possíveis reações alérgicas como aconteceu inicialmente na tentativa futura de repetir o procedimento.

No dia 11 de setembro repetiu-se todos os exames para observação das possíveis mudanças nos parâmetros inflamatórios do sangue após iniciada também uma suplementação vitamínica com os seguintes suplementos abaixo:

Vitamina D (Colicalciferol) 10.000 UI
Vitamina A 4.000 UI
Vitamina K2 (MK7) 200 mcg
Vitamina E 400 UI
Cúrcuma Longa (extrato seco 95% curcuminóide) -- 500 mg
Piperina - 5 mg
Vitamina C 500mg
Tirosina 250 mg
Complexo B
B1 Tiamina 10g
B2 Riboflavina 20g
B3 Niacina 30mg
B5 Ac Pantofenico 20mg
B6 Pirodoxina 30mg
Iodo Ressublimado - 5,0 mg
Iodeto de Potássio - 7,5 mg
Zinco Quelato- 15 mg
Selênio Metionina - 100 mcg
Zinco Quelato - 15 mg
Selênio Metionina100 mcg.

Os resultados dos exames realizados em 11 de setembro podem ser vistos abaixo:

Hemoglobina Glicada - HbA1c: - 4,7 % (4,5 a 5,6% – normal)
Creatinina - 0,82 mg/dL (> 90 mL/min/1,73m²) (0,6 a 1,2 mg/dL - normal)
LDL colesterol (calculado) - 107 mg/dL (abaixo de 130 mg/dl – normal)
VLDL colesterol - 17 mg/dL (Até 30 mg/dl – ideal)

Hemograma - **ERITROGRAMA**

Hemácias 4,86 1 0^6/uL (3,9 a 5,3 milhões por microlitro de sangue – normal)
Hemoglobina 13,5 g/dL (12,0 a 16 g/dL – normal)
Hematócrito 44,2 % (Entre 35% e 45% - normal)
VCM 90,9 fL (80 a 100 fL - normal)
HCM 27,8 pg (26–34 pg normal)
CHCM 30,5 g/dL (31.0 a 36.0 g/dL – normal)
RDW 14,1 % (11,9% a 15,5% - normal)

LEUCOGRAMA

Leucócitos 100 % 6500 /uL (3.500 a 11.000 – normal)
Neutrófilos 50,8 % 3302 /uL (1.500 a 7.000 – normal)
Eosinófilos 4,0 % 260 /uL (20 a 500 – normal)
Basófilos 0,1 % 7 /uL (20 a 100 – normal)
Linfócitos 40,5 % 2633 /uL (1.000 a 4.800 –normal)
Monócitos 4,6 % 299 /uL (200 a 1000 – normal)

Plaquetas 347.000 /uL (150 mil a 450 mil - normal

Vitamina B12 - 511,00 pg/mL (200 a 900 –normal)

25-hidroxi vitamina D - 89,32 ng/mL (30 a 100 – normal)

Albuminúria - perfil em amostra isolada Microalbuminúria em amostra isolada: 36,00 mg/L (abaixo de 30 – normal)

Creatinina urinária: 1,94 g/L (16 a 327 mg/dL – normal)

Relação Albumina/Creatinina: 18,57 mg/g de creatinina (inferior a 30 – normal)

Ferro sérico - 104 µg/dL (65 a 165 – normal)

Ferretina - 36,8 ng/mL (30 a 300 – normal)

Glicemia - 87 mg/dL (inferior a 99 – normal)

Potássio - 3,8 mEq/L (menor que 3,5 – normal)

TGO (AST) - transaminase oxalacética-18 U/L (5 a 40– normal)

TGP (ALT) - transaminase pirúvica – 12 U/L (até 33 – normal)

GAMA-glutamil transferase – 17 U/L (05 a 43 – normal)

Colesterol total - 190 mg/dL (menor que 190 – normal)

Triglicerídeos - 67 mg/dL (menor que 150 - normal)

HDL colesterol - 68 mg/dL (superior a 40 – normal)

Ácido úrico - 5,0 mg/dL (2,4 a 6 – normal)

Urina tipo I - Cor amarelo citrino
Densidade 1026
pH 5,5
Proteínas INDETECTÁVEL
Glicose AUSENTE
Corpos Cetônicos AUSENTE
Pigmentos Biliares AUSENTE
Urobilinogênio INFERIOR A 1 mg/dL
Nitrito NEGATIVO
Hemoglobina AUSENTE

Sedimento quantitativo: Hemácias 32.000 /mL (4,5 milhões – normal)
Leucócitos <9.000 /mL (4 mil a 11 mil – normal)
Cristais OXALATO DE CÁLCIO++.
Outros Elementos MUCO+++.
Bactérias AUSENTES

Fator reumatóide - Inferior a 3,5 UI/mL (menor que 20 unidades - normal)

T4 Livre - 0,64 ng/dL (0,7 a 1,48 –normal)

Hormônio tireoestimulante - 0,42 µUI/mL (entre 0,4 e 4,3 – normal)

Os resultados dos exames evidenciaram alteração na condição de saúde da paciente, em que todos os parâmetros apresentaram-se satisfatórios permitindo uma nova tentativa do procedimento.

No dia 28 de Outubro de 2024, foi repetido o procedimento de preenchimento labial com o mesmo produto utilizado na primeira aplicação (RENOVA LIPS ® Panaxia Ltd, Bat Shena 1,Lod 7116002, Israel) que foi realizada em 4 de junho de 2023.

Uma semana após o procedimento, paciente foi reavaliada, apresentou boa tolerância e aceitação ao produto nessa segunda realização do procedimento (figuras 5 a,b,c e d).

Figura 5 – Imagem do preenchimento labial com ácido hialurônico após segundo procedimento

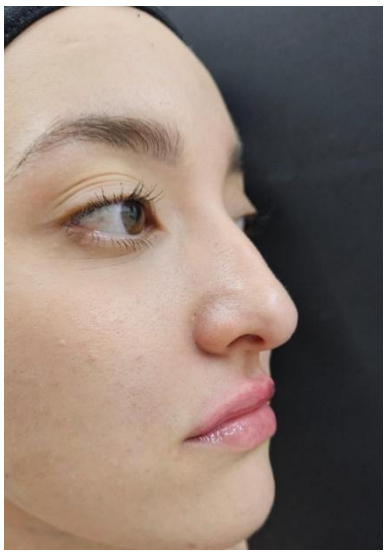
A



B



C



D

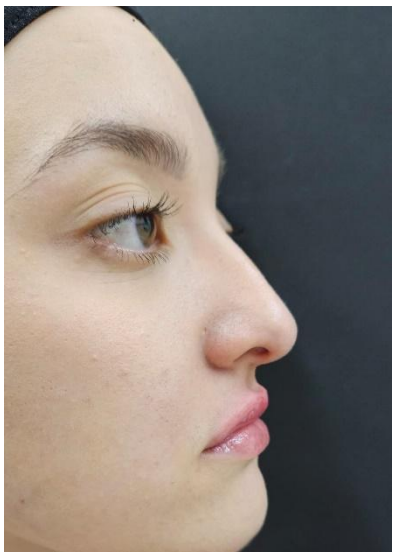


Figura 5: autoria própria

Paciente retornou para consulta no dia 04 de novembro sem apresentar manifestações alérgicas ou outras intercorrências.

3 DISCUSSÃO

O uso de ácido hialurônico é particularmente atraente para o aumento de tecido mole, pois é hidrófilo e um componente extracelular normal da pele. A natureza hidrofílica permite que obtenha volumes maiores em relação à sua massa. Seu potencial alergênico parece ser muito baixo em comparação com outros preenchedores usando componentes de matriz extracelular como o colágeno. Portanto, ele pode ser usado sem teste de pele (FUNT, PAVICIC, 2013).

Os efeitos adversos associados ao tratamento com preenchimento de AH são incomuns, mas ocorrem; à medida que o número de procedimentos de preenchimento aumenta, os casos de complicações caminham na mesma proporção. Após a injeção de preenchimento, o risco de complicações de curta duração e de longa duração é sempre iminente. Os efeitos adversos mais comuns associados ao preenchimento com ácido hialurônico são dor, hematomas, vermelhidão, coceira e inchaço. Esses efeitos colaterais são autolimitados e geralmente não duram mais do que sete dias. Efeitos colaterais extremamente raros da injeção de ácido hialurônico incluem isquemia, oclusão vascular, infecção, necrose do tecido, corpo estranho granulomatoso e ativação do herpes labial (KIM, et al., 2017).

A incidência de reações de hipersensibilidade do tipo retardado ao preenchimento dérmico de AH é imprevisível e pode se apresentar como uma complicação tardia, semanas a meses após o tratamento (TURKMANI et al., 2019). Vários mecanismos foram sugeridos, incluindo fatores do paciente, como infecções sistêmicas, trauma, técnica de injeção (incluindo volume do preenchimento, tratamento repetido e injeção intramuscular), vacinas, anticorpos anti-AH circulantes e reações imunogênicas à quebra de agentes de reticulação do preenchimento na degradação do produto (GOTKIN et al., 2021; CURI et al., 2015).

Após a paciente apresentar reação ao AH, que levou a considerar como insucesso do tratamento proposto, seguido da sua remoção por hialoronidase, conclui-se que era pertinente otimizar o organismo da paciente como um todo, na tentativa de afastar qualquer fator não local, que poderia estar contribuindo em alguma escala para uma nova falha em caso de uma próxima intervenção (PADH, SUBRAMONIAM, ALEO, 1995)

O quadro 1 traz informações acerca da realidade clínica da paciente e sua evolução posterior intervenção:

Quadro 1 – Laudo evolutivo

Marcador	15/01/2024	21/03/2024	27/09/2024
25 (OH) D 30ng-ml – normal	-	32,4 ng/mL	89,32 ng/mL
PTH 12 a 65 pg-ml normal	-	33 pg/mL	-
Vitamina A 25 a 76 mg- 100ml normal	-	0,35 mg/L	-
Vitamina C 4,6 e 15 mg-L	-	6,3 mg/L	-
Vitamina B12 entre 200 e 900 pg-Dl	-	-	511,0 pg/dL
HBA1c 4ª 6%	5,1%	-	4,7%
Glicemia	76 mg/mL	-	87 mg/dL
Colesterol total menor que 190 – normal	206 mg/dL	-	190 mg/dL
HDL superior a 40 – normal	57mg/dL	-	68 mg/dL
Triglicérides menor que 150 - normal	84 mg/dL	-	67 mg/dL
LDL abaixo de 130mg-dL	131 mg/dL	-	107 mg/dL
VLDL até 30 mg/dl – normal	17 mg/dL	-	17 mg/dL
Ferritina 30 a 300 – normal	28,4ng/mL	-	36,8 ngmL
PCR abaixo de 0,3mg-dL – normal	0,3 mg/L	-	
TGO 5 a 40 – normal	23 U/L	-	18 U/L
TGP até 33 – normal	31 U/L	-	12 U/L
Gama GT 05 a 43 – normal	17 U/L	-	17 U/L
Ácido Úrico 2,4 a 6 – normal	5,2 mg/dL	-	5,0 mg/dL
T4 livre 0,7 a 1,48 – normal	1,01 ng/dL	-	0,64 ng/dL
T3 livre 2,5 – 4,0 pg-mL	-	2,68 pg/mL	-
T3 reverso 0,1 a 0,35 ng-Ml	-	0,25ng/mL	-
TSH 0,4 e 4,3 – normal	1,09 mUI/mL	-	0, 42mUI/mL
FAN não reagente	-	Não reagente	-

Biomarcadores analisados através de exames laboratoriais do sangue são ferramentas auxiliares, mas importantes para detectar se realmente serão alcançados os melhores resultados, se há um possível risco aumentado de complicações pós operatórias ou até mesmo para definir que aquele não é o melhor momento para realizar tal procedimento, sendo necessário otimizar primeiramente o terreno biológico antes de mais nada (PADH, SUBRAMONIAM, ALEO, 1995).

Por exemplo, é conhecido que a síntese de colágeno pode ser afetada por níveis aumentados da glicose sanguínea. O colágeno, talvez a substancia mais fundamental para o sucesso de procedimentos faciais, tem estrutura molecular (C6H8O6) muito parecida com a glicose (C6H12O6) (PADH, SUBRAMONIAM, ALEO, 1995).

Estudos in vitro, mostram que a forma oxidada da vitamina C, o ácido dehidroascorbico (C6hH6O6) concorre com a glicose pelo mesmo receptor GLUT para entrar nas células, incluindo o fibroblasto célula formadora de colágeno. Uma vez que que a síntese de colágeno é vitamina C dependente, não só a carência

desta vitamina deveria ser analisada, mas principalmente o excesso de glicose no sangue, pois nessa condição o ácido ascórbico por competição do receptor não estará no intracelular. Importante, vitamina C no sangue analisado não quer dizer vitamina C no intracelular, onde ela realmente é necessária (PADH, SUBRAMONIAM, ALEO, 1995).

Como a vitamina D não é uma vitamina e sim um pré hormônio, a vitamina C é considerada por muitos como a principal vitamina do corpo. Participa de diversos processos, principalmente sendo preponderante para a síntese de colágeno. O nível da paciente estava em 6,3 mg/L em 21/03/2024, no 1º quartil, próximo do nível mais baixo da referência laboratorial, portanto considerada como não otimizada. Ao ser suplementada, contribuiu para que a eficácia do segundo procedimento (PADH, SUBRAMONIAM, ALEO, 1995).

Esta circunstância pode ser associada, igualmente, à vitamina D. A paciente estava 32,4 ng/mL em 21/03/2024, próximo do nível mais baixo da referência e foi otimizada para 89,32ng/mL; bem como em relação à vitamina B12; apesar de estar dentro referencia, 511pg/mL é um nível não otimizado, sendo idealmente em torno de 900pg/mL (PADH, SUBRAMONIAM, ALEO, 1995)

Os micronutrientes que podem potencialmente beneficiar a pele, a vitamina D está envolvida na diferenciação e especialização celular, o grupo B de vitaminas desempenha papéis importantes no metabolismo energético, imunidade e reparo de DNA (SETH et al., 2024).

Em relação à glicemia teve um leve aumento de 76 mg/mL para 87mg/mL, sem muita significância pois este exame mensura a taxa de glicose apenas no momento da coleta, enquanto o próximo exame, hemoglobina glicada tem sido mais utilizado devido a equivaler a mensuração do açúcar sanguíneo dos últimos 120 aproximadamente. Houve melhora reduzindo de 5,1 para 4,7. Importante marcador não so para diabetes, mas também para síndrome metabólica, inflamação crônica subclínica

De acordo com Murad et al. (1981), após exposição prolongada ao ascorbato, a síntese de colágeno em fibroblastos de pele humana cultivados aumentou aproximadamente 8 vezes. O suprimento exógeno de Vitamina C poderia, portanto, contribuir para a manutenção da densidade colágena ideal na derme e fortalecer localmente a rede de colágeno.

A hiperglicemia é um dos fatores que podem contribuir consideravelmente para o desenvolvimento da deficiência local de ácido ascórbico. A taxa de captação de ácido ascórbico sob várias condições sugere que suplementos adicionais de ácido ascórbico podem ser úteis para indivíduos na prevenção de efeitos deletérios da hiperglicemia no suprimento de ácido ascórbico nos tecidos (PADH, SUBRAMONIAM, ALEO, 1995)

Posterior a reação alérgica da paciente à primeira aplicação, foi identificado TGP e TGO altos o que pode deduzir um estado inflamatório, considerando que o produto utilizado na paciente, RENOVA LIPS ®, ser de baixo peso molecular, pró-inflamatório, pode ter potencializado esse estado inflamatório do organismo da paciente, desencadeando a reação alérgica (MIKKILINENI et al., 2021).

Sabe-se que AH de alto peso molecular (HMW) tem efeitos anti-inflamatórios, enquanto AH de baixo peso molecular (LMW) de menos de 500 kDA é pró-inflamatório. O AH LMW ativa macrófagos e células dendríticas e fornece sinais coestimulatórios às células T por meio de receptores de superfície celular CD44 para afetar a produção ou degradação do AH por meio de sintetases ou hialuronidases, respectivamente (MIKKILINENI et al., 2021).

Paciente, outrossim, apresentava ferritina baixa, o que indica deficiência nutricional, a conduta da dieta da paciente era precária, com elevado consumo de açúcar, processados e ultraprocessados, todos alimentos considerados inflamatórios (TRISTAN ASENSI et al., 2023).

Beleznay et al. (2015) sugeriram que respostas inflamatórias sistêmicas podem desencadear degradação acelerada do preenchimento dérmico de AH devido à produção de radicais livres, resultando em fragmentos de AH de LMW que resultam em sinalização irregular e prolongada de CD44-HA e, portanto, imunopatologia. Posterior a intervenção, houve uma melhora nos dois biomarcadores.

Acerca do ácido úrico, a pesar de um pequeno decréscimo na evolução, a paciente apresenta se no 3º quartil com 5,0 mg/dL, longe dos valores ideais.

Para alterar as deficiências encontradas foi realizada a seguinte estratégia de otimização metabólica através de suplementos, conforme quadro 2 que segue:

Quadro 2 - Estratégia de otimização metabólica através de suplementos

Alteração de Gama GT, Combate ao Stress oxidativo e mitocondriopatia	**Ácido úrico elevado**	**Otimização função tiroidiana**	**Metabolismo geral**
Coenzima Q10 100mg Ácido Málico 12,5mg – Carnitina 25mg – NADH 5mg	Alupurinol 100mg	Iodo ressublimado 5,0mg Iodeto de Potássio 7,5mg Zinco quelato 15mg Selênio metionina 100mcg Levotiroxina 50mcg Triiodotironina 12,5mcg	Vit K2 340mcg Vit D3 0,5mg Vit A 5000UI Vit E 400UI Magnésio dimalato 300mg Metilfolato (5-MTHF) 3mg Meticobalamina 2mg

Observação: Não foram realizadas abordagens com suplementação na área de metabolismo dos lipídeos (Lipidograma) e da Glicose (Glicemia em jejum e HbA1c) por já estarem otimizados.

Reações inflamatórias tardias podem ocorrer sem a formação de nódulos, portanto, além da formação de nódulos ou granulomas, efeitos adversos do preenchimento com AH, o estado do paciente também é importante para retardar as reações inflamatórias (LEE, KIM, 2015).

As reações de hipersensibilidade do tipo retardado não melhoram com o uso de anti-histamínicos (FUNT, PAVICIC, 2013), devido à sua apresentação frequentemente transitória, a intervenção pode não ser necessária; se persistentes, esteroides podem ser necessários para aliviar os sintomas (BHOJANI-LYNCH, 2015). Recomendações de dose variando entre 30 e 60 mg por dia e diminuindo gradualmente ao longo de cinco dias, dependendo da gravidade dos sintomas, foram defendidas (TURKMANI et al., 2019).

No caso analisado, corticosteroide (dexametasona) foi utilizado para tratar a reação alérgica, por três dias, no entanto, com a retirada da medicação a reação voltou a aparecer, o que evidenciou a necessidade de tratar o estado inflamatório da paciente, em virtude disso, foi ministrada suplementação de vitaminas, minerais e micronutrientes, além de alteração da alimentação, realizados novas baterias de exames 14 meses depois da primeira aplicação de AH, paciente apresentou alteração positiva, estando dentro dos parâmetros de normalidade em todos os exames, o que se pode compreender que o estado

inflamatório da paciente foi mitigado, possibilitando a paciente submeter-se a novo procedimento de preenchimento labial.

Ao se comparar os resultados dos exames realizados em Março de 2024 e Setembro de 2024. Foi constatado a melhora significante dos seguintes marcadores 25-Hidroxi Vitamina D, Vitamina B12. Porém alguns marcadores necessitam de acompanhamento clínico e será de fundamental importância permanecer a suplementação, pois o ponto fraco da paciente é a glândula tireoide, o que nos mostra no exame T4 livre. O exame de ferro mostra a necessidade de suplementar ferro optou-se por incluir o cobre, para assim potencializar a ação do ferro.

Assim sendo, foi possível constatar que a condição sistêmica da paciente no procedimento inicial implicou na reação alérgica ao AH; o que exigiu intervenção para modificar a circunstância encontrada, permitindo uma melhor condição sistêmica, posterior a isso, novo procedimento foi realizado com sucesso e sem reação alérgica.

4 CONCLUSÃO

Após o relato do caso acima, pode-se concluir que:

A etiologia da reação inflamatória tardia induzida por preenchimentos com ácido hialurônico é incerta, no entanto, reações inflamatórias tardias estão relacionadas a reações de corpo estranho, bem como ao estado inflamatório do organismo do paciente, em que AH de baixo peso molecular, pró-inflamatório, pode contribuir para o desenvolvimento de hipersensibilidade à substância.

O uso desse material associado a uma condição sistêmica inflamatória como foi observada nesse caso, pode ter colaborado para uma possível reação tardia ao produto utilizado.

Exames laboratoriais demonstram essa condição inflamatória e que pode ser corrigida com a administração de nutracêuticos, mudança de estilo de vida e alimentação criando um terreno biológico favorável ao tratamento permitindo um novo procedimento com mais segurança.

REFERÊNCIAS

ALIJOTAS-REIG J, FERNANDEZ-FIGUERAS MT, PUIG L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. **Semin Arthritis Rheum.** v.43, n.2, p.241-258, 2013.

BELEZNAY K, et al. Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/mL hyaluronic acid filler: cause and management. **Dermatol Surg**, v.41, n.7, p.929-939, 2015.

BHOJANI-LYNCH T. Late-onset inflammatory response to hyaluronic acid dermal fillers. **Plast Reconstr Surg Glob Open**. v.5, n.12, p.e1532, 2015.

BRANSKI RM, **Metodologia de estudo de casos**. São Paulo: Saraiva, 2016.

CURI MM, et al. Late-onset adverse reactions related to hyaluronic Acid dermal filler for aesthetic soft tissue augmentation. **J Craniofac Surg**, v.26, n.3, p.782-784, 2015.

DE BOULLE K, HEYDENRYCH I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. **Clin Cosmet Investig Dermatol.** n.8, p. 205-214, 2015.

FUNT DK. Treatment of Delayed-onset Inflammatory Reactions to Hyaluronic Acid Filler: An Algorithmic Approach. Plastic and reconstructive surgery. **Global open,** v.10, n.6, p. e4362, 2022.

FUNT D, PAVICIC T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. **Clin Cosmet Investig Dermatol**. n.6, p.295-316, 2013.

GOTKIN RH, et al. Global recommendations on covid-19 vaccines and soft tissue filler reactions: a survey-based investigation in cooperation with the international society for dermatologic and aesthetic surgery (ISDS). **J Drugs Dermatol**. v.20, n.4, 2021.

ISAPS, International Society of Aesthetic Plastic Surgery. **Procedures performed in 2017.** Disponível em:< https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2018/10/ISAPS_2017_International_Study_Cosmetic_Procedures.pdf> Acesso em: 01 jul., 2024.

KIM JH. et al. Delayed onset filler complication: Two case reports and literature review. **Dermatologic Therapy**. n.30, p.12513, 2017.

LEE, W., et al. Etiology of Delayed Inflammatory Reaction Induced by Hyaluronic Acid Filler. **Archives of plastic surgery**, v.51, n.1, p. 20–26, 2024.

LEE JM, KIM YJ. Foreign body granulomas after the use of dermal fillers: pathophysiology, clinical appearance, histologic features, and treatment. **Archives of plastic surgery**, v.42, n.2, p. 232–239, 2015.

LEMPERLE G, et al. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1. Possible causes. **Plast Reconstr Surg.** v.123, n.6, p.1842-1863, 2009.

MANSOURI Y,, GOLDENBERG G. Update on Hyaluronic Acid Fillers for Facial Rejuvenation. **Cutis**. v. 96, p.85-88, 2015

MIKKILINENI R, et al. New classification schemata of hypersensitivity adverse effects after hyaluronic acid injections: pathophysiology, treatment algorithm, and prevention. **Dermatol Surg**, v.46, n.11, p.1404-1409, 2021..

MURAD S, et al. Regulation of collagen synthesis by ascorbic acid**. Proc Natl Acad Sci U S A**, v.78, n.5, p.2879-82, 1981.

PADH H, SUBRAMONIAM A, ALEO JJ. Glucose inhibits cellular ascorbic acid uptake by fibroblasts in vitro. **Cell Biol Int Rep**, v.9, n.6, p.531-8, 1995.

ROWLAND-WARMANN M. J. Hypersensitivity reaction to Hyaluronic Acid Dermal filler following novel Corona virus infection - a case report. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 20, n.5, p. 1557–1562, 2021.

SETH I, et al. Impact of nutrition on skin wound healing and aesthetic outcomes: A comprehensive narrative review. **JPRAS Open**, n.39, p.291-302, 2024.

TRISTAN ASENSI M, et al. Low-Grade Inflammation and Ultra-Processed Foods Consumption: A Review**. Nutrients,** v.15, n.6, p.1546, 2023.

TURKMANI MG, et al. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness. **Clin Cosmet Investig Dermatol**. n.12, p.277-283, 2019.

URDIALES-GÁLVEZ F, et al. Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations. **Aesth Plast Surg**. v.42, n.2, p.498–510, 2018.