

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE
CURSO: HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Esilene Ramos

**CORRELAÇÃO DE COMORBIDADES COM
ÁCIDO HIALURÔNICO**

São Paulo

2021

Esilene Ramos

CORRELAÇÃO DE COMORBIDADES COM
ÁCIDO HIALURÔNICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Sete Lagoas- Facsete, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Dra. Cristiane Caram Borgas Alves

São Paulo

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus filhos pela compreensão e paciência durante minha jornada.

O princípio da loucura é fazer todos os dias a mesma coisa e esperar um resultado diferente!”

Albert Einstein

RESUMO

De acordo com minhas pesquisas ao longo deste curso constatei que o preenchimento facial com ácido hialurônico é um método de tratamento que pode substituir muitas vezes as cirurgias plásticas mais invasivas e tem um efeito estético satisfatório, mas que também pode ocorrer efeitos adversos indesejáveis. Aprofundar-se no conhecimento destas possíveis complicações, como preveni-las e tratá-las é mandatário para os profissionais da área. Nesta revisão de literatura serão citados e analisados dois estudos, os quais na minha opinião são de extrema importância para a classe. O primeiro deles é um artigo publicado em São Paulo em 2017, que reuniu um painel de 25 especialistas médicos multidisciplinares de toda a América Latina a fim de discutir o que se conhece sobre eventos adversos relacionados ao ácido hialurônico e fornecer conhecimentos baseados na experiência clínica. Por consenso, importantes recomendações e algoritmos foram desenvolvidos. O segundo artigo, o qual foi publicado em 2020 nos Estados Unidos, apresenta os primeiros casos reportados em pacientes que já estiveram expostos ao COVID-19 e que manifestaram reações inflamatórias tardias mesmo após serem vacinados. **Objetivo:** Conhecer a fundo, informar e disseminar estas informações sobre as possíveis intercorrências causadas pelo preenchimento com o ácido hialurônico na harmonização facial e as recomendações para o diagnóstico e tratamento propostos com base na literatura existente. **Metodologia:** Revisão não sistemática da literatura utilizando os seguintes portais: Medline, SciElo e Google Acadêmico e utilizando as palavras chaves: preenchimento facial, ácido hialurônico, doenças auto-imunes, eventos adversos, necrose, edema tardio intermitente persistente. **Resultados:** Estes estudos mostraram uma baixa incidência de efeitos adversos com preenchimento de ácido hialurônico ou que têm sido possivelmente sub-relatados. Por esta razão é necessária a propagação destas orientações para diagnosticar e tratar eventos adversos relacionados ao ácido hialurônico. **Conclusão:** Quando há uma assepsia perfeita livre de falhas, a utilização de microcânulas, o alto nível de conhecimento da anatomia e um histórico médico detalhado é observado que há uma segurança na utilização do procedimento de preenchimento facial com o ácido hialurônico. Todos estes cuidados minimizam os possíveis eventos adversos como inflamações, hematomas, infecções e nódulos, cicatrizes e até mesmo a necrose do tecido. Se ocorrerem complicações, apesar de todas as medidas preventivas, a maioria delas pode ser tratada com injeção local de hialuronidase, proporcionando aos pacientes a segurança de um tratamento eficaz.

Palavras-chave: ácido hialurônico, preenchimento facial, eventos adversos do ácido hialurônico, edema, equimose, necrose, hialuronidase.

ABSTRACT

According to my research throughout this course I found out that facial filling with hyaluronic acid is a method of treatment that can often replace the most invasive plastic surgeries and has a satisfactory aesthetic effect, but it has also been found that adverse effects may occur. Knowing the possible complications, preventing and treating them is mandatory for professionals in the area. In this literature review, two studies will be cited, which in my opinion are of extreme importance and. One of them presented the first cases reported in patients who were already exposed to COVID-19 and who had late inflammatory reactions even after being vaccinated. An important study conducted in São Paulo, Brazil, will also be cited in detail, which brought together a panel of 25 multidisciplinary medical experts from Latin America to discuss what is known about adverse events related to hyaluronic acid and to provide knowledge based on clinical experience. Through consensus, recommendations and algorithms were developed. **Purpose:** To inform and disseminate the knowledge regarding the possible complications caused by dermal filling with hyaluronic acid in facial harmonization and the recommendations for diagnosis and treatment proposed based on the existing literature. **Methodology:** Non-systematic literature review using the following portals: Medline, SciElo and Google Scholar and using the key words: facial filling, hyaluronic acid, autoimmune diseases, adverse events, necrosis, persistent intermittent late edema. **Results:** These studies showed a low incidence of adverse effects with hyaluronic acid filling or that have possibly been underreported. For this reason, it is necessary to spread these guidelines to diagnose and treat adverse events related to hyaluronic acid. **Conclusion:** When there is a perfect asepsis free of flaws, the use of microcannulas, the high level of knowledge of anatomy and a detailed medical history, it is observed that there is safe regarding the use of the facial filling procedure with hyaluronic acid. Taking all the precautions as possible minimizes adverse events such as inflammations, bruises, infections and nodules, scars and even tissue necrosis. If complications occur, despite all preventive measures, most of them can be treated with local injection of hyaluronidase, providing patients with the safety of effective treatment.

Keywords: cosmetic techniques, hyaluronic acid, subcutaneous dermal filling, adverse events, edema, ecchymosis, necrosis, hyaluronidase, Dermal fillers and the COVID-19

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Efeitos do ácido hialurônico.	10
Figura 2- Imagem ultrassonográfica de AH de permeio ao tecido celular na região malar (entre as marcações de x e +); à direita: esquema ilustrativo do aspecto ultrassonográfico dos depósitos de AH restritos ao tecido celular subcutâneo.	14
Figura 3- Recomendações de consenso sobre a classificação de EAs relacionados ao AH em relação ao momento de início: possíveis sinais e sintomas.	15
Figura 4- Recomendações de consenso sobre a classificação de EAs relacionados ao AH por momento de início: possíveis diagnósticos.	15
Figura 5- Algoritmo para diagnóstico e tratamento de eventos adversos relacionados ao ácido hialurônico. As sugestões a seguir fram citadas no consenso para ser consideradas no tratamento de outras complicações vasculares, embora não tenham obtido consenso: 1) considerar cânula em vez de agulha para aplicar hialuronidase a fim de evitar equimose e reduzir trauma tecidual; 2) considerar realizar injeção intra-arterial de hialuronidase no vaso arterial mais próximo (ALMEIDA et al., 2017).....	19
Figura 6- Algoritmo para diagnóstico e tratamento de eventos adversos relacionados ao ácido hialurônico de início precoce. Para o tratamento de necrose, foi sugerida pelo painel (ALMEIDA et al., 2017) a pentoxifilina 400mg a cada 12 horas durante 48 horas.	21
Figura 7- Algoritmo para diagnóstico e tratamento de eventos adversos relacionados ao ácido hialurônico de formação de nódulos de início precoce.	22
Figura 8- Algoritmo para diagnóstico e tratamento de eventos adversos relacionados ao AH de início tardio. Abreviação: Etip, edema tardio intermitente persistente. Etip é edema ou inchaço que ocorre na localização exata do agente de preenchimento ou nas adjacências. Um gatilho, como vacinação, infecção ou trauma local, é normalmente observado e é responsável por causar o edema.....	23
Figura 9- Algoritmo para diagnóstico e tratamento de enevtos adversos de formação de nódulos relacionados ao ácido hialurônico de início tardio.	24
Figura 10- Recomendações para técnicas de prevenção dos EAs relacionados à injeção de AH em regiões faciais de alto risco.	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EA: Eventos adversos

AH: Ácido hialurônico

ETIP: “edema tardio intermitente persistente”

Sars-CoV-2: nome oficial dado ao novo coronavírus, que significa "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" (síndrome respiratória aguda grave de coronavírus 2)

VAERS: “The Vaccine Adverse Event Reporting System”: SISTEMA DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS DE VACINAS

ACE2: Enzima de conversão da angiotensina 2 ou enzima receptora do SARS-CoV-2

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 O QUE É O ÁCIDO HIALURÔNICO.....	9
2.1 O ácido hialurônico e os procedimentos estéticos	9
2.2 As doenças auto-imunes e as aplicações de ácido hialurônico na harmonização facial.....	11
3 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS EVENTOS ADVERSOS DO ÁCIDO HIALURÔNICO: RECOMENDAÇÕES DO CONSENSO DO PAINEL DE ESPECIALISTAS DA AMÉRICA LATINA	11
3.1 Aspectos dos efeitos adversos relacionados ao ácido hialurônico	13
3.2 Classificações dos efeitos adversos do uso do ácido hialurônico segundo recomendações do painel	14
3.3 Diagnóstico e tratamento dos efeitos adversos relacionados ao ácido hialurônico	15
4 HIALURONIDASE	16
5 FATORES QUE INFLUENCIAM O INÍCIO DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AO ÁCIDO HIALURÔNICO	18
5.1 EAs de início imediato.....	18
5.2 EAs de início precoce	20
5.3 Eventos adversos de início tardio	22
5.4 Considerações para prevenção de eas	24
5.5 Conclusão do painel	25
6 RELAÇÃO DA PROTEÍNA DE PICO DO VÍRUS COVID-19 COM REAÇÃO INFLAMATÓRIA TARDIA RESULTADO DAS APLICAÇÕES DÉRMICAS DE ÁCIDO HIALURÔNICO: UM ENIGMA CLÍNICO E DESAFADOR NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....	26
6.1 Sistema de notificação de eventos adversos de vacinas (VAERS)	27
6.2 Conclusão dos autores deste artigo.....	28
7 CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

Esta pesquisa nos permitirá conhecer como prevenir e tratar as possíveis intercorrências causadas pelo uso de aplicações do ácido hialurônico na biomedicina estética, em pacientes com comorbidades como doenças autoimunes e também em pacientes expostos ao COVID-19 já imunizadas. Primeiramente iremos entender melhor sobre em que consiste o ácido hialurônico e fazer uma breve menção sobre as principais doenças autoimunes existentes. Será citado com detalhes um importante estudo realizado em São Paulo concluído em 2017, que reuniu um painel de 25 especialistas médicos multidisciplinares de toda a América Latina, o qual gerou conhecimento e algoritmos à nível internacional sobre o diagnóstico e tratamento de eventos adversos relacionados ao preenchimento facial com o Ácido Hialurônico. Será também citado um estudo mais recente realizado nos Estados Unidos no início de 2021, a respeito dos primeiros casos reportados de reações inflamatórias decorrentes de preenchimentos com ácido hialurônico em pacientes expostos ao Sars-CoV-2.

2 O QUE É O ÁCIDO HIALURÔNICO

O ácido hialurônico é uma substância abundantemente encontrada no organismo de todos os animais. No corpo humano, o ácido hialurônico endógeno está presente nos músculos, nos tendões, nos ossos, na pele, no líquido sinovial, no cordão umbilical, no humor vítreo dos olhos e nas cartilagens. Mais de 50% de todo o ácido hialurônico do corpo encontra-se na pele, como principal componente de sua matriz extracelular, preenchendo espaços e conferindo ao órgão volume, sustentação, elasticidade e hidratação. (Keen, 2017)).

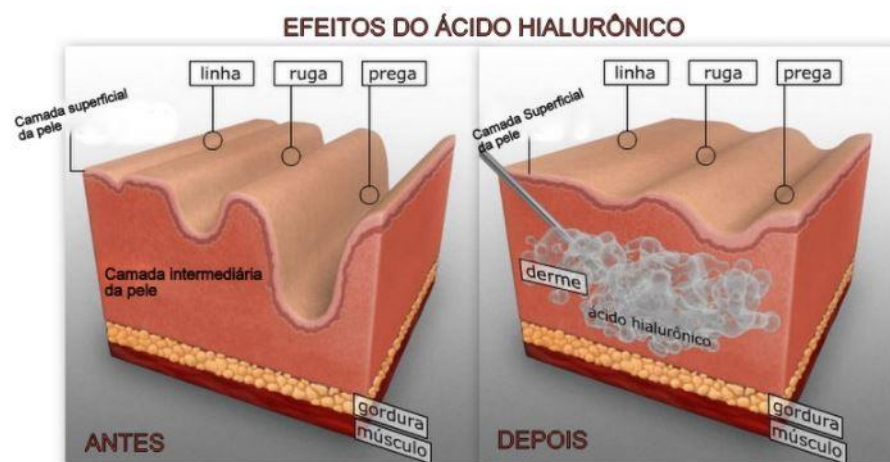
2.1 O ácido hialurônico e os procedimentos estéticos

Cada vez mais usados, os preenchedores faciais podem ser não biodegradáveis (permanentes) ou biodegradáveis (temporários). Como exemplo de permanentes temos silicone, polimetilmetacrilato, hidroxiapatita de cálcio, entre outros. Todos esses têm risco maior de reações tardias tipo corpo estranho. Entre os biodegradáveis encontra-se o ácido hialurônico (AH), o mais usado atualmente. O

preenchimento facial com ácido hialurônico é utilizado na biomedicina estética com a intenção de realizar harmonização facial, atenuação de rugas, melhora do contorno facial, suavização de olheiras e bolsas e aumento do volume labial. Na Figura 1 a seguir vemos uma ilustração simplificada do efeito da aplicação subcutânea de AH na pele. Esse tratamento é capaz de substituir, muitas vezes, procedimentos cirúrgicos, apresentando resultados estéticos satisfatórios. Por ser um componente natural do nosso organismo, foi constatado que essa substância normalmente não apresenta rejeição.

Segundo o artigo de Munavalli et al., (2021), o uso de preenchimentos de ácido hialurônico dérmico injetável (HA) para rejuvenescimento facial estético, aumentou 78% nos últimos 7 anos nos Estados Unidos. Eles prevêem que este mercado ganhe um uma taxa de crescimento anual de 7,2% no período previsto de 2020-2025 e deverá atingir US\$ 1.324,7 milhões até 2025, de US\$ 1.004 milhões em 2019.

Figura 1- Efeitos do ácido hialurônico.



Fonte: Afonso, et al., 2020.

Com este grande aumento pela procura destes procedimentos também foi previsto pelo estudo feito pelo painel de 25 profissionais multidisciplinares citado mais adiante o aumento proporcional do número de casos de intercorrências com efeitos indesejados. Caso o profissional não esteja devidamente preparado para realizar o procedimento de forma adequada, sobretudo se o(a) paciente for portador de doença

auto-imune há chances de apresentar intercorrências. Veremos mais detalhes sobre este tema a seguir.

2.2 AS DOENÇAS AUTO-IMUNES E AS APLICAÇÕES DE ÁCIDO HIALURÔNICO NA HARMONIZAÇÃO FACIAL

O AH, se aplicado sem prévia revisão clínica, pode sim causar rejeição e ter efeitos desastrosos, sobretudo se o paciente portar qualquer doença auto-imune. As doenças autoimunes são condições em que ocorrem inflamações crônicas, causadas pelo próprio sistema imunológico da pessoa, que erroneamente pensa que o corpo está sob ameaça de um corpo estranho e então reage, atacando tecidos saudáveis. Existem mais de 50 tipos de doenças autoimunes, as mais conhecidas são: Lúpus, Artrite reumatóide, Doença de Crohn, Vitiligo, Psoríase, Diabetes tipo 1, Esclerose múltipla, Doença celíaca, Tireoidite de Hashimoto, Síndrome de Sjögren (Distúrbio do sistema imunológico caracterizado por olhos secos e boca seca).

3 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS EVENTOS ADVERSOS DO ÁCIDO HIALURÔNICO: RECOMENDAÇÕES DO CONSENSO DO PAINEL DE ESPECIALISTAS DA AMÉRICA LATINA

No mês de Maio de 2016, um painel de profissionais multidisciplinar latino-americano foi reunido em São Paulo, Brasil, visando discutir e desenvolver diretrizes para apropriadamente identificar e tratar EAs relacionados à injeção de AH na medicina estética. Segundo (ALMEIDA, et al., 2017), compareceram à reunião 25 especialistas, incluindo dermatologistas, cirurgiões plásticos, radiologistas, um patologista e um imunologista, dos seguintes países: Brasil, México, Argentina e Colômbia. Os objetivos da reunião de consenso foi o de analisar a evolução da compreensão, incidência e descrição dos EAs relacionados ao AH; Fornecer uma classificação que permita a imediata identificação dos EAs relacionados ao AH; Fornecer conhecimento sobre o diagnóstico e o tratamento de EA relacionados ao AH com base na experiência clínica; Alcançar consenso e recomendar algoritmos sobre o diagnóstico e o tratamento de EAs relacionados ao AH. A metodologia de consenso incluiu questionários circulados entre os especialistas e, em seguida, apresentações

e discussões no painel. Foram discutidos exemplos da literatura recente sobre EAs associados com preenchimentos com AH e seu tratamento. Todos os participantes foram envolvidos na criação de algoritmos e tabelas. A votação foi conduzida pelo moderador, e o consenso foi alcançado quando pelo menos dois terços dos participantes concordaram. As recomendações específicas apresentadas no artigo de (ALMEIDA et al., 2017) representam o parecer do painel de especialistas com base na sua experiência coletiva.

Segundo o estudo do painel de especialistas multidisciplinares da América Latina (ALMEIDA et al., 2017), à medida que as indicações para esses produtos se expandem, o número de procedimentos aumenta e os paradigmas de tratamento evoluem (por exemplo, novos produtos, técnicas de estratificação e maiores volumes de injeção), há a necessidade de mais conscientização e compreensão a respeito dos eventos adversos (EAs) que podem surgir como consequência do seu uso.

É importante ressaltar que, segundo este mesmo estudo feito pelo painel (ALMEIDA et al., 2017), as complicações do AH são descritas frequentemente com diferentes terminologias que mudaram ao longo dos anos. Alguns dos EAs mais comuns relatados no início dos anos 2000 eram hipersensibilidade, edema não relacionado à hipersensibilidade, infecções, hematomas e equimose, eritema persistente, alterações na pigmentação, sobrecorreção, necrose (isquemia) e lesões papulopustulosas. À medida que mais pacientes receberam tratamentos de preenchimento com AH, respostas no local da injeção, localização inapropriada, sensibilidade ao produto, infecções e necrose também foram observadas. No final da década (2009), expressões como sobrecorreção, visibilidade do implante, comprometimento vascular, nódulos, angioedema, eritema e telangiectasia foram usados para descrever EAs. Como a percepção de EAs evoluiu, descrições adicionais ganharam proeminência, incluindo localização inadequada, reações locais tardias imunomediadas, reações de hipersensibilidade, infecção local e EAs sistêmicos. Outras expressões foram usadas para descrever EAs, incluindo manchas roxas, edema, descoloração da pele, infecção, massas nodulares, parestesia e comprometimento vascular. Um dos membros do painel destacou que diferentes descrições de EA são provavelmente relacionadas à mesma condição médica/clínica e, portanto, é necessária uma terminologia consistente.

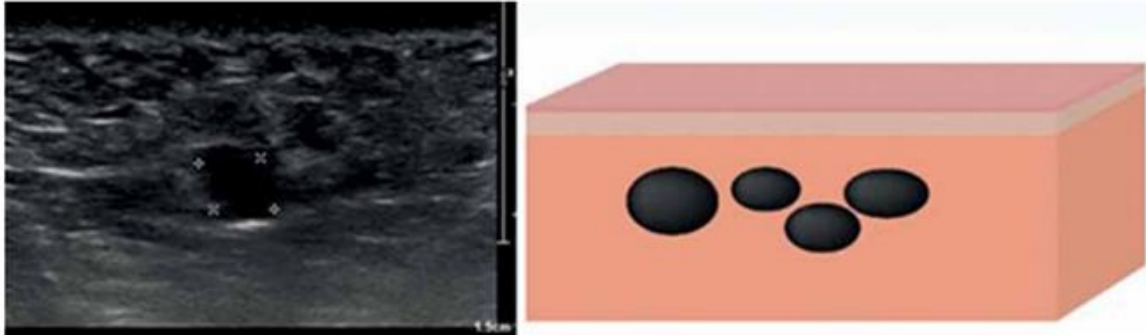
Neste painel (ALMEIDA et al., 2017) foram categorizados eventos adversos relacionados ao ácido hialurônico baseado em três momentos de início (imediate, precoce e tardio) e propôs um novo termo para eventos adversos que apresentam edema tardio intermitente persistente ou ETIP. Foram criados algoritmos para diagnóstico e tratamento em cada momento, os quais vêm sendo utilizados como referência até os dias de hoje, de acordo com as pesquisas realizadas durante este trabalho.

3.1 Aspectos dos efeitos adversos relacionados ao ácido hialurônico

O painel (ALMEIDA et al., 2017) também ressaltou que achados anatômicos, patológicos, histológicos, imunológicos e radiológicos podem ajudar a informar o diagnóstico e o tratamento de EAs relacionados ao AH. A partir de perspectivas anatômicas e patológicas, agentes de preenchimento absorvíveis, como o AH, estão associados com EAs em um de três diferentes padrões de inflamação: supurativa, reação de hipersensibilidade e granuloma de corpo estranho. Foi concluído que, a partir de uma perspectiva radiológica, o ultrassom é método confiável para exames dermatológicos, incluindo a investigação de EAs resultantes dos agentes de preenchimento. O ultrassom pode ajudar a identificar agentes de preenchimento cosméticos, caracterizar o EA e atuar como um guia para a injeção de hialuronidase, a qual vamos mencionar mais abaixo neste estudo.

Os agentes de preenchimento são sonograficamente distintos, e o AH aparece como um pseudocisto anecoico redondo ou oval de acordo com a Figura 2 abaixo referente a este estudo (ALMEIDA et al., 2017).

Figura 2- Imagem ultrassonográfica de AH de permeio ao tecido celular na região malar (entre as marcações de x e +); à direita: esquema ilustrativo do aspecto ultrassonográfico dos depósitos de AH restritos ao tecido celular subcutâneo.



Fonte: Cavallieri et al., 2017.

3.2 Classificações dos efeitos adversos do uso do ácido hialurônico segundo recomendações do painel

Segundo o painel de especialistas (ALMEIDA et al., 2017) já existiam algumas classificações de EAs relacionados ao AH descritas na literatura, as quais normalmente se relacionam ao tempo. Os membros do painel afirmam que a definição ou corte temporal deve ser bem demarcada para diagnósticos e tratamentos precisos dos EAs. Um deles apresentou exemplos de classificações relacionadas ao tempo a partir de estudos de outras literaturas já publicadas. Porém, o primeiro objetivo foi o de estabelecer uma classificação para organizar o diagnóstico e tratamento dos EAs relacionados ao AH, e concordaram que a classificação deve ser relacionada ao tempo, pois o tempo de ocorrência dos EAs é considerado a informação mais importante que os pacientes podem fornecer ao médico. Eles definiram o início da incidência de EA classificados em três intervalos de tempo: início imediato (início em até 24 horas), início precoce (início de 24 horas até 30 dias) e início tardio (início depois de 30 dias). Também definiram os sinais e sintomas mais comuns observados em cada intervalo de tempo. Sobre os EAs relacionados ao AH de início tardio, o painel propôs também o uso da expressão “edema tardio intermitente persistente” (ETIP), definido como um edema ou inchaço que aparece no local do agente de preenchimento ou adjacências. Foi mencionado que gatilhos tais como vacinação, infecção ou trauma local são usualmente observados e são causas frequentes de edema. A classificação recomendada do painel e uma lista de possíveis sinais e

sintomas estão apresentadas na tabela 1 (Figura 3) e os possíveis diagnósticos estão apresentados na tabela 2 (Figura 4).

Figura 3- Recomendações de consenso sobre a classificação de EAs relacionados ao AH em relação ao momento de início: possíveis sinais e sintomas.

TABELA 1: Recomendações de consenso sobre a classificação de EAs relacionados ao AH em relação ao momento de início: possíveis sinais e sintomas		
Início imediato (em até 24 horas)	Início precoce (24 horas a 30 dias)	Início tardio (depois de 30 dias)
<ul style="list-style-type: none"> • Alterações de cor: eritema, equimose, hematoma, cianose, branqueamento • Nódulo • Prurido^a • Dor grave • Edema grave • Alterações visuais • Irregularidades • Alterações neurológicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações de cor: eritema, equimose, hematoma, cianose, efeito Tyndall • Nódulo • Cicatriz • Dor grave • Edema grave • Linfadenopatia e febre • Irregularidades • Úlcera com pústula e crosta cutâneas • Telangiectasia • Alterações neurológicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações de cor: eritema • Hiperchromia • Nódulo • Etip • Cicatriz • Edema grave • Telangiectasia • Neovascularização

A considerar reação que pode causar hipersensibilidade tipo I ou reação alérgica.
EAs, eventos adversos; AH, ácido hialurônico; Etip, edema tardio intermitente persistente.

Fonte: Almeida, et al., 2017.

Figura 4- Recomendações de consenso sobre a classificação de EAs relacionados ao AH por momento de início: possíveis diagnósticos.

TABELA 2: Recomendações de consenso sobre a classificação de EAs relacionados ao AH por momento de início: possíveis diagnósticos		
Início imediato (em até 24 horas)	Início precoce (24 horas a 30 dias)	Início tardio (depois de 30 dias)
<ul style="list-style-type: none"> • Alterações vasculares: embolização, oclusão arterial, etc.^a • Reação alérgica • Hematoma • Sobrecorreção • Equimose • Parestesia^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações vasculares: isquemia, necrose, telangiectasia • Alterações de cor: eritema persistente, equimose, efeito Tyndall, hiperpigmentação pós-inflamatória • Alterações sistêmicas: infecção, inflamação • Parestesia^b • Cicatrizes: hipertróficas, atróficas • Irregularidades: sobrecorreção, infiltração (celulite), nodulação 	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações vasculares: telangiectasia • Alterações de cor: hiperpigmentação pós-inflamatória, eritema persistente • Cicatriz: atrófica, quelóide • Irregularidades: Etip, nodulação, edema tardio

A alterações visuais e neurológicas estão incluídas ^b Parestesia devidas apenas ao trauma periférico; EAs, eventos adversos; AH, ácido hialurônico; ETIP, edema tardio intermitente persistente.

Fonte: Almeida, et al., 2017.

3.3 Diagnóstico e tratamento dos efeitos adversos relacionados ao ácido hialurônico

Segundo (ALMEIDA et al., 2017) observou-se que o tratamento dos EAs mudou ao longo dos anos. No passado a imunomodulação era considerada o tratamento primário, pois os EAs relacionados ao AH eram predominantemente reações de hipersensibilidade; Também reconheceu que a biópsia desempenha função importante no diagnóstico e no tratamento de EAs relacionados ao AH; Foi concluído

pelo consenso do painel (ALMEIDA et al., 2017) , entretanto, que pacientes buscando tratamento estético podem não autorizar a biópsia a menos que seja absolutamente necessária e que um processo médico judicial é sempre justificado.

A respeito do uso de hialuronidase para nódulos inflamatórios, durante o estudo o painel questionou se a hialuronidase deve ser utilizada apenas na dissolução do AH ou se ela pode ser usada para a quebra da matriz do biofilme¹.

A primeira evidência publicada de biofilmes relacionados aos agentes de preenchimento baseou-se na recuperação de bactérias a partir de lâminas histológicas. O painel considerou se cultura bacteriana seria um método eficaz para diagnosticar a presença de bactéria. Eles afirmam que embora relatos de cultura bacteriana negativa sejam encontrados comumente na prática clínica, novas evidências indicam que um método mais sofisticado (por exemplo, reação em cadeia da polimerase, fluorescência com hibridização in situ) pode identificar bactérias nos casos em que os resultados da cultura bacteriana forem negativos. Segundo eles, tem havido inconsistência na literatura sobre o antibiótico utilizado e a duração do tratamento para biofilmes relacionados ao uso de preenchedores com AH. Um membro do painel propôs que a antibioticoterapia para biofilmes devesse continuar durante pelo menos três meses. Disseram que estudos pré-clínicos demonstram que a antibioticoterapia pode ser utilizada como medida preventiva contra a formação de biofilmes, e alguns estudos sugerem antibióticos profiláticos para preveni-los.

4 HIALURONIDASE

A mais clara definição que encontrei para hialuronidase foi a seguinte: A hialuronidase também chamada de hialozima ou hialuronoglucosaminidase é uma enzima facilitadora da difusão de líquidos injetáveis, extraída de testículos bovinos. O termo hialuronidase também é utilizado para caracterizar duas enzimas diferentes, que atuam em pontos diversos da molécula de ácido hialurônico, que são a hialuronoglicuronosidase e a hialuronatoliase. A hialuronidase age despolimerizando

¹ Os Biofilmes bacterianos são comunidades de bactérias envoltas por substâncias, principalmente açúcares, produzidas pelas próprias bactérias, que conferem a comunidade proteção contra diversos tipos de agressões que ela pode vir a sofrer como, por exemplo, a falta de nutrientes, o uso de um antibiótico ou algum agente químico utilizado para combater bactérias (HIGA, 2019).

reversivelmente o ácido hialurônico, existente no cimento intercelular ao redor das células do tecido conjuntivo, reduzindo assim temporariamente a viscosidade desse tecido e tornando-o mais permeável à difusão de líquidos. (WIKIPÉDIA, 2019).

Para o tratamento dos EAs em aplicações de AH o painel (ALMEIDA et al., 2017) detalhou que a hialuronidase degrada enzimaticamente o AH por meio de clivagem específica entre o C1 da porção glucosamina e o C4 do ácido glicurônico. Quando a hialuronidase é administrada por via subcutânea, leva de 24 a 48 horas para que ocorra o restabelecimento da barreira dérmica removida pelo composto. Até então a hialuronidase utilizada na América Latina é mais comumente obtida a partir de farmácias de manipulação e não está aprovada pelas agências regulatórias. No Brasil, por exemplo, a mais frequentemente utilizada na aplicação subcutânea é a Hialuronidase 2.000U-Biometil (origem: testicular bovina purificada). Um membro do painel (ALMEIDA et al., 2017) informou o grupo sobre usos conhecidos da hialuronidase fora da indicação aprovada para EAs relacionados ao AH de acordo com o tempo transcorrido para o início da reação:

1) para EAs de início precoce, um corte de 15 dias foi proposto com base na experiência clínica, e a hialuronidase tem uso conhecido no tratamento de sobrecorreção/deslocamento, oclusão vascular, hipersensibilidade (reação de hipersensibilidade tipo IV) e angioedema (reação de hipersensibilidade tipo I);

2) para EAs de início tardio (ocorrência depois de 15 dias) a hialuronidase tem uso conhecido no tratamento de nódulos não relacionados ao AH (o uso de hialuronidase é eficaz mesmo quando o agente de preenchimento não é o AH, mas o mecanismo é desconhecido) ou nódulos relacionados ao AH, migração do implante (mesmo para agentes de preenchimento que não sejam o AH), efeito Tyndall que comumente é confundido com esquimose por apresentar manchas roxas, infecção crônica por biofilme (mesmo para agentes de preenchimento não relacionados ao AH), e reação granulomatosa (mesmo para agentes de preenchimento não relacionados ao AH). De acordo com o estudo feito pelo painel (ALMEIDA et al., 2017) a respeito da literatura publicada até aquele então, a dose e o intervalo de repetição da administração da hialuronidase eram diferentes entre as publicações e não havia protocolo padronizado. Um dos usos mais comuns para hialuronidase descritos na literatura é para o tratamento de sobrecorreção. Também foram discutidos pelo painel

quais são os fatores que influenciam o início de EAs relacionados ao AH que vamos ver a seguir.

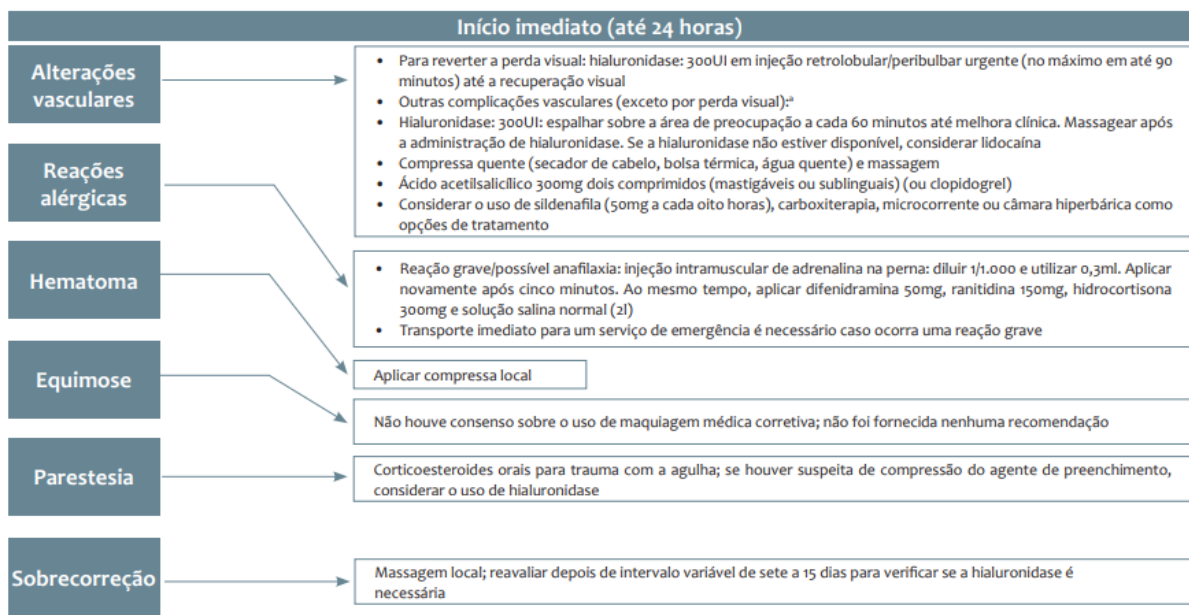
5 FATORES QUE INFLUENCIAM O INÍCIO DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AO ÁCIDO HIALURÔNICO

A respeito da técnica de injeção concluíram que o uso de agulha em leque, injeção rápida, taxas de fluxo rápidas e volumes mais altos podem aumentar a incidência de EAs relacionados ao AH. O uso de agulhas de maior calibre pode minimizar o trauma e, portanto, reduzir a probabilidade de complicações. A importância dos agentes antissépticos para prevenir contaminação bacteriana e formação de biofilme foi discutida também durante a pesquisa. Há evidências sobre a eficácia de agentes antissépticos na prevenção de contaminação bacteriana, embora os antissépticos ainda sejam subutilizados. Além disso, os médicos ainda não concordam em relação ao melhor agente antisséptico (por exemplo, clorexidina) a ser utilizado antes da injeção. A posição anatômica dos agentes de preenchimento (por exemplo, subcutânea versus supraperiosteal) também foi discutida como um possível fator que poderia influenciar a taxa de ocorrência de EAs relacionados ao AH.

5.1 EAs de início imediato

O algoritmo para diagnóstico e tratamento de EAs relacionados ao AH de início imediato está ilustrado na Figura 5 a seguir:

Figura 5- Algoritmo para diagnóstico e tratamento de eventos adversos relacionados ao ácido hialurônico. As sugestões a seguir foram citadas no consenso para ser consideradas no tratamento de outras complicações vasculares, embora não tenham obtido consenso: 1) considerar cânula em vez de agulha para aplicar hialuronidase a fim de evitar equimose e reduzir trauma tecidual; 2) considerar realizar injeção intra-arterial de hialuronidase no vaso arterial mais próximo (ALMEIDA et al., 2017)



Fonte: Almeida, et al., 2017.

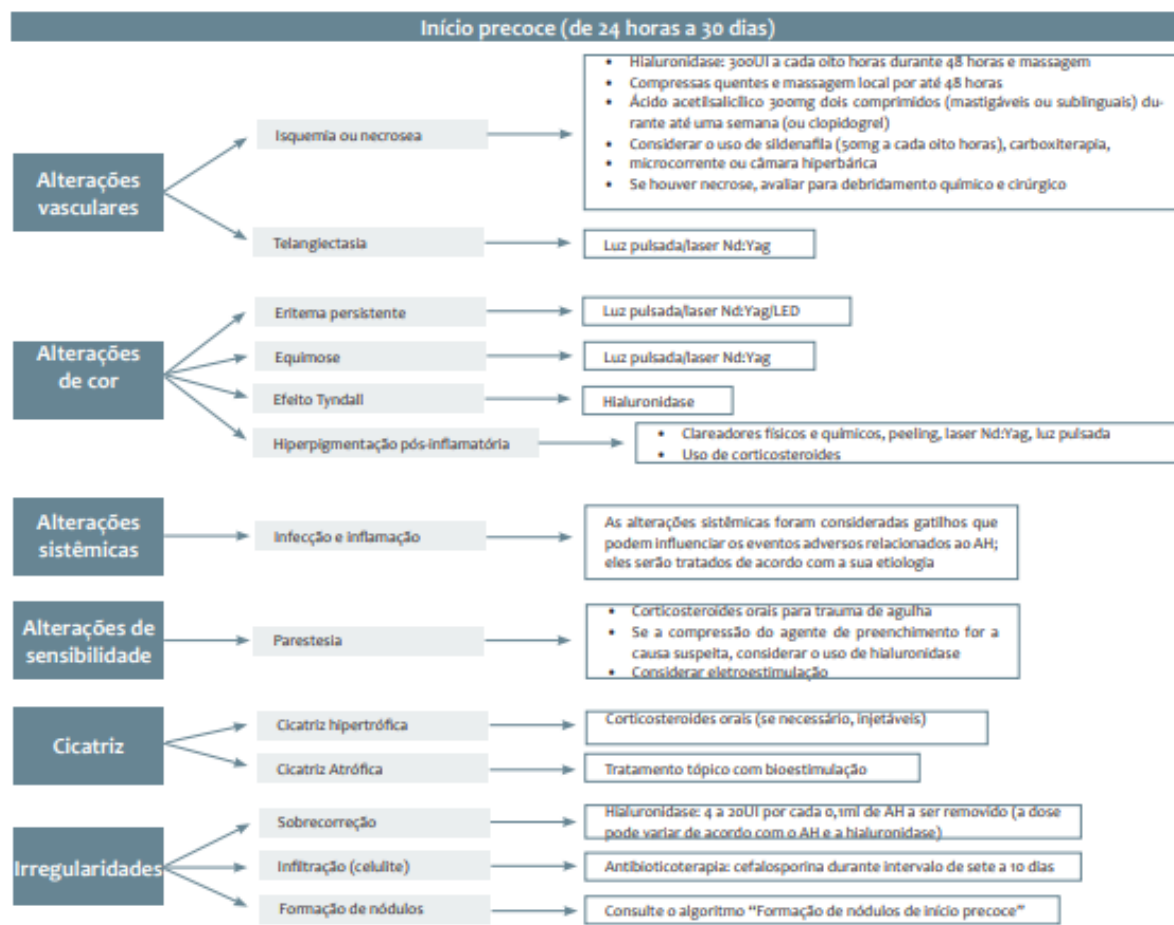
O painel de (ALMEIDA et al., 2017) ressaltou a importância do diagnóstico clínico para alterações vasculares. Se alterações vasculares forem clinicamente identificadas, é obrigatório o tratamento imediato conforme delineado na Figura 4. As recomendações de exames de acompanhamento para as alterações vasculares de início imediato incluem a consideração de ultrassom e avaliação oftalmológica e/ou neurológica se aplicáveis. O painel também observou que reações alérgicas graves (por exemplo, suspeita de anafilaxia) precisam de tratamento imediato com adrenalina. Fez também recomendações de tratamento para outras reações de início imediato menos graves, mas não chegou a consenso sobre o tratamento da equimose.

Algoritmo para diagnóstico e tratamento de eventos adversos relacionados ao ácido hialurônico. As sugestões a seguir foram citadas no consenso para ser consideradas no tratamento de outras complicações vasculares, embora não tenham obtido consenso: 1) considerar cânula em vez de agulha para aplicar hialuronidase a fim de evitar equimose e reduzir trauma tecidual; 2) considerar realizar injeção intra-arterial de hialuronidase no vaso arterial mais próximo (ALMEIDA et al., 2017).

5.2 EAS DE INÍCIO PRECOCE

O algoritmo para o diagnóstico e tratamento de EAs relacionados ao AH de início precoce criado pelo painel (ALMEIDA et al., 2017) está exposto na Figura 6 e para a formação de nódulos relacionada a AH de início precoce, na Figura 7 abaixo. Os exames diagnósticos incluem: avaliação de alterações sistêmicas, exames de hemograma, proteína-C reativa e velocidade de hemossedimentação (VHS); ultrassom, cultura (aspirados) e biópsia (o tecido deve também ser enviado para cultura) são recomendados para ocorrências de nodulação. Segundo o consenso, sempre que possível, uma biópsia deve ser realizada antes que a terapia antibiótica seja iniciada. O painel também observou que, se uma biópsia for realizada, o tecido também deverá ser enviado para cultura, pois a sensibilidade do patógeno é maior no tecido do que nos aspirados. Dependendo do tipo de teste necessário, deve ser considerada uma técnica de coloração específica para cada biópsia. Essas técnicas de coloração incluem: hematoxilina e eosina, ferro coloidal (para identificar AH), coloração Ziehl-Neelsen (para micobactérias), metenamina de prata, ácido periódico-Schiff (periodic acid-Schiff, PAS) e Grocott metenamina de prata (para fungos). Ultrassom também foi recomendado como técnica para o diagnóstico diferencial de reações de corpos estranhos não inflamatórias, acúmulo de produto e para a detecção de EAs vasculares. As recomendações de tratamento incluem o uso de antibióticos, agentes anti-inflamatórios não esteroides, corticoesteroides ou hialuronidase.

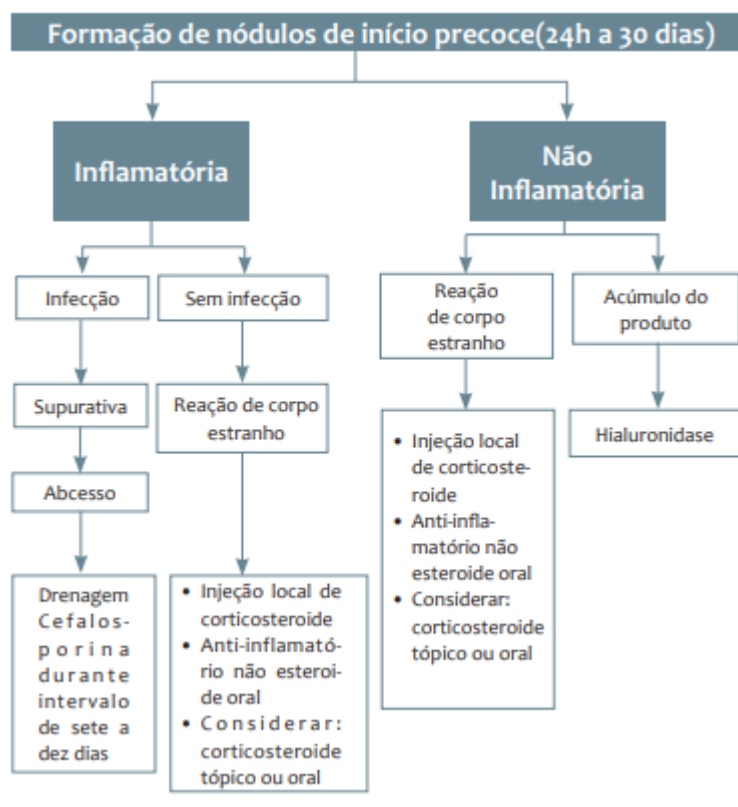
Figura 6- Algoritmo para diagnóstico e tratamento de eventos adversos relacionados ao ácido hialurônico de início precoce. Para o tratamento de necrose, foi sugerida pelo painel (ALMEIDA et al., 2017) a pentoxifilina 400mg a cada 12 horas durante 48 horas.



Hialuronidase

Fonte: Almeida, et al., 2017.

Figura 7- Algoritmo para diagnóstico e tratamento de eventos adversos relacionados ao ácido hialurônico de formação de nódulos de início precoce.

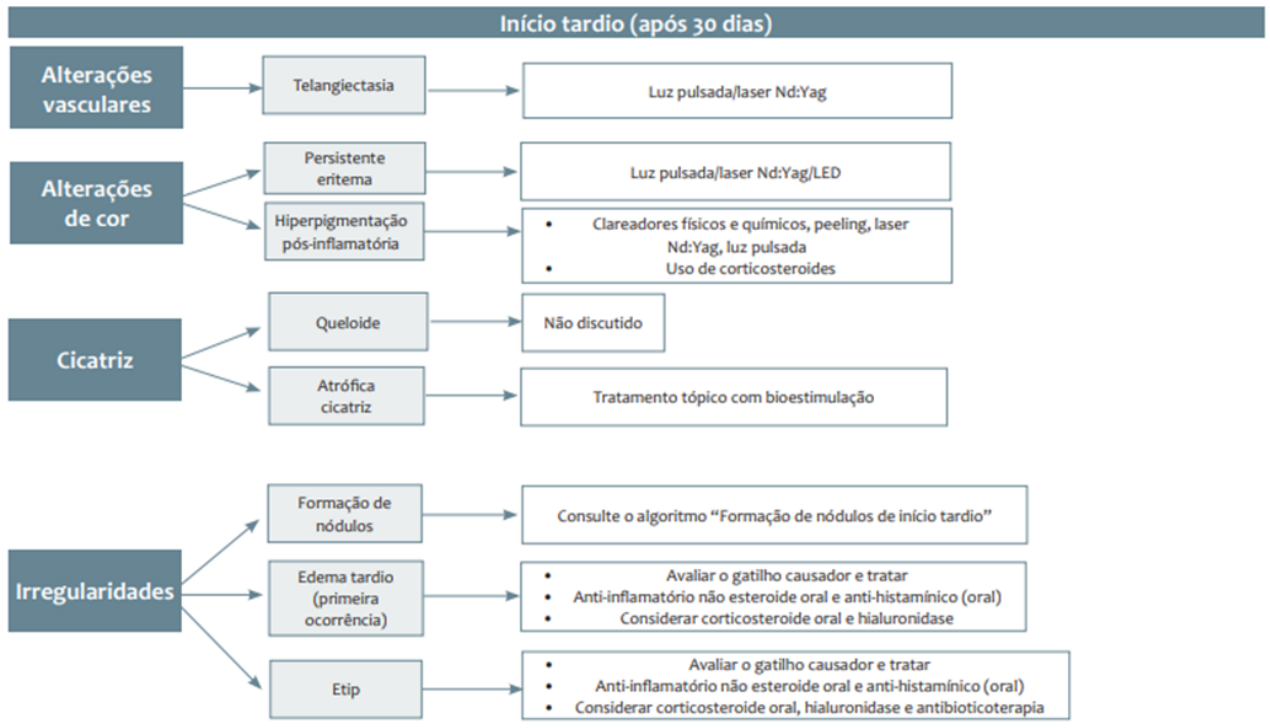


Fonte: Almeida, et al., 2017.

5.3 Eventos adversos de início tardio

O algoritmo para diagnóstico e tratamento de EAs relacionados ao AH de início tardio criado pelo painel (ALMEIDA et al., 2017) consta da Figura 8 abaixo. Podemos observar que o algoritmo para o tratamento desses EAs não foi discutido explicitamente durante a reunião, mas os membros do painel concordaram em utilizar uma abordagem similar ao algoritmo para EA de início precoce.

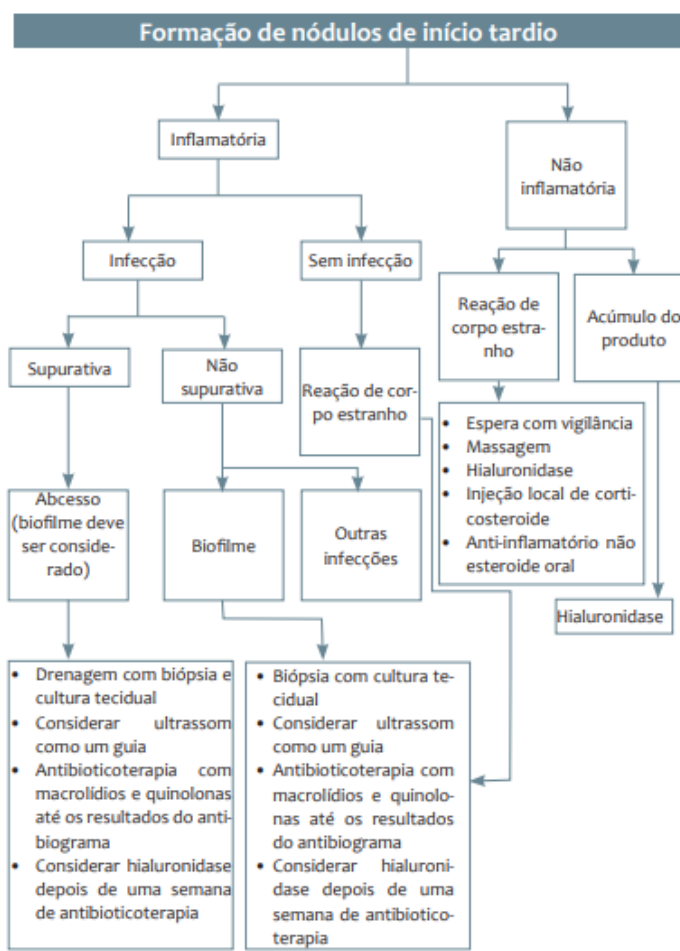
Figura 8- Algoritmo para diagnóstico e tratamento de eventos adversos relacionados ao AH de início tardio. Abreviação: Etip, edema tardio intermitente persistente. Etip é edema ou inchaço que ocorre na localização exata do agente de preenchimento ou nas adjacências. Um gatilho, como vacinação, infecção ou trauma local, é normalmente observado e é responsável por causar o edema.



Fonte: Almeida, et al., 2017.

O painel discutiu a formação de nódulos de início tardio (Figura 9). E ressaltou que um tratamento similar deve ser realizado para infecção supurativa (abcesso) e não supurativa (biofilme) e também para reações de corpo estranho não infeccioso inflamatórias no caso de EAs de início tardio, pois as manifestações clínicas são muito similares.

Figura 9- Algoritmo para diagnóstico e tratamento de eventos adversos de formação de nódulos relacionados ao ácido hialurônico de início tardio.



Fonte: Almeida, et al., 2017.

5.4 Considerações para prevenção de eas

Com base na literatura e na experiência clínica, o painel (ALMEIDA et al., 2017) recomendou clorexidina com base de álcool para antissepsia, que, entretanto, deve ser utilizada cuidadosamente na região periocular em decorrência do risco de irritação/lesão ocular. Clorexidina em solução aquosa pode ser considerada. Zonas de alto risco para agentes de preenchimento foram apontadas no estudo como as áreas irrigadas pelos ramos internos da artéria carótida (por exemplo, supraorbital e supratrocLEAR), áreas com extensas anastomoses vasculares (por exemplo, artéria temporal superficial com artéria supraorbital e artéria supraocular; artéria infraorbitária com artéria angular) e áreas nas quais as artérias emergem do forame craniano

(supraorbital, supratroclear e região mentoniana). Essas zonas de alto risco são o sulco nasolabial, região glabellar e dorso nasal. As recomendações sobre a injeção de AH para zonas de alto risco estão apresentadas na Figura 10 a seguir.

Figura 10- Recomendações para técnicas de prevenção dos EAs relacionados à injeção de AH em regiões faciais de alto risco.

Região	Recomendação
Frontal	<ul style="list-style-type: none"> Alto risco em decorrência de área de anastomose (artéria temporal superficial com artéria supraorbital e artéria supratroclear) Canulação (sob o músculo) A injeção deve ser realizada afastada da crista temporal (entre o osso frontal e temporal) e pelo menos 1,5cm acima do forame supraorbital
Glabela	<ul style="list-style-type: none"> Canulação supraperiosteal é recomendada Para injetores experientes, o uso de injeção com agulha intradérmica ou supraperiosteal poderia ser considerado
Dorso nasal	<ul style="list-style-type: none"> Zona de alto risco para cegueira Não houve consenso entre o grupo a respeito de qual é a técnica mais segura Nos pacientes com um histórico de cirurgia nasal, o painel recomendou que a aplicação de AH não seja utilizada nesta área
Sulco nasolabial	<ul style="list-style-type: none"> Injeção com agulha intradérmica ou supraperiosteal é recomendada Canulação é recomendada para aplicações subcutâneas
Sulco nasojugal e malar	<ul style="list-style-type: none"> Agulhas não são recomendadas Canulação é recomendada
Temporal	<ul style="list-style-type: none"> Injeção com agulha supraperiosteal é recomendada para esta região
Zigomático	<ul style="list-style-type: none"> Injeção com agulha supraperiosteal ou canulação é recomendada
Perioral e mentoniana	<ul style="list-style-type: none"> Zona de alto risco para necrose Canulação subcutânea é recomendada Para a região mentoniana, injeção com agulha supraperiosteal ou canulação são recomendadas Nos lábios superiores e inferiores, uma agulha superficial (intradérmica a subcutânea) ou uma cânulade calibre 27 é recomendada

Fonte: Almeida, et al., 2017.

5.5 Conclusão do painel

Nesta reunião de um painel de consenso de especialistas da América Latina (ALMEIDA et al., 2017) foi gerado conhecimento sobre o diagnóstico e tratamento de EAs relacionados ao AH. Concluíram que o AH é considerado opção de tratamento estético geralmente segura e com baixa incidência de EAs. Foram criadas recomendações baseadas em algoritmos para diagnóstico e tratamento em relação ao momento de início da reação: início imediato (em até 24 horas), início precoce (de 24 horas a 30 dias) e início tardio (após 30 dias). Foram definidos os sinais e sintomas observados mais frequentemente e possíveis diagnósticos em cada intervalo de tempo. O painel também propôs ETIP como nova designação para um EA de “edema tardio intermitente persistente” ocorrendo na localização do agente de preenchimento ou em suas adjacências. Exames para diagnóstico e acompanhamento também foram

definidos, e foram feitas recomendações para etapas com a finalidade de prevenir os EAs relacionados ao AH de ocorrência mais comum. Os recentes aumentos do uso e das indicações para o AH enfatizam a importância dos conhecimentos gerados pelo Painel de Especialistas da América Latina. Até os dias de hoje suas recomendações de consenso fornecem suporte para clínicos que utilizam preenchimento com AH e podem servir para minimizar a ocorrência e facilitar o tratamento de EAs relacionados ao AH.

6 RELAÇÃO DA PROTEÍNA DE PICO DO VÍRUS COVID-19 COM REAÇÃO INFLAMATÓRIA TARDIA RESULTADO DAS APLICAÇÕES DÉRMICAS DE ÁCIDO HIALURÔNICO: UM ENIGMA CLÍNICO E DESAFIADOR NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.

No momento pandêmico no qual estamos vivendo acredito ser indispensável citar este artigo de Munavalli et al., (2021) que relaciona as ETIPs mencionadas anteriormente nesta revisão de literatura com a exposição à proteína “spike” ou de pico do Sars-CoV-2.

O que é a proteína “spike”? Segundo uma matéria na revista Galileu (Galileu, 2020) a proteína “spike” ou de pico do vírus é uma das principais características do Sars-CoV-2, cobrindo a superfície do microrganismo e servindo como ferramenta para facilitar a entrada em células humanas devido ao seu formato de espiga.

De acordo com o artigo de Munavalli et al., (2021) neste ano foram reportados os primeiros casos de ETIPs após exposição à proteína de pico COVID-19. Já é de conhecimento que os ETIPs podem ocorrer em diferentes cenários incluindo: Após má técnica de aplicação, após procedimentos de limpeza dentária, após doença bacteriana/viral e após a vacinação. Neste artigo foram relatados 4 casos com históricos clínicos e apresentações distintos. Um caso ocorreu após uma infecção covid19 adquirida pela comunidade, outro caso ocorreu em um membro de estudo no ensaio clínico mRNA-1273² fase III, outro caso ocorreu após a primeira dose da vacina

² A mRNA-1273 - ou simplesmente Vacina Contra COVID-19 da Moderna - é uma vacina anti-covid-19 desenvolvida pela Moderna Therapeutics. Ela é baseada na tecnologia mRNA e foi a segunda a ser aprovada nos Estados Unidos para uso emergencial (WIKIPEDIA, 2020).

mRNA-1273 disponível publicamente (Moderna, Cambridge MA), e o último caso ocorreu após a segunda dose da vacina BNT162b2 (Pfizer, Nova York, NY).

Modificações estruturais na fórmula dos preenchedores injetáveis de ácido hialurônico melhoraram a resistência da quebra enzimática dos produtos e, assim houve o aumento da longevidade do produto injetado, no entanto, também levaram a um aumento das ETIPs. Anteriormente os ETIPs relacionados à aplicações de AH podem apresentar-se clinicamente como edema com pápulas eritematosas sintomáticas, inflamatórias e nódulos.

Um mecanismo potencial de ETIPs do HA em casos relacionados com o COVID-19 é a vinculação e bloqueio da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2), ou “receptores” da conversão da (ACE2), que são alvo da proteína de pico do vírus SARS-CoV-2 para obter entrada na célula humana. A proteína de pico, em forma de espiga favorece a interação com receptores ACE2 dérmicos causando uma cascata TH1 pró-inflamatória, loco-regional, promovendo uma reação mediada da célula CD8+T a granulomas incipientes, que anteriormente se formaram em torno de partículas residuais de AH. O procedimento para suprimir a resposta inflamatória exigiu alta dose de corticosteroides, suprimindo assim vias inflamatórias com a regulação simultânea do receptor ACE2, juntamente com alta dose de hialuronidase intralesional para dissolver o AH remanescente. Em relação aos dois casos relacionados à vacina; no caso mRNA-1273, uma enzima de conversão de angiotensina de baixa dose inibidora (ACE-I) foi utilizado para tratamento, para reduzir a Angiotensina Pró-Inflamatória II. Considerando que, no caso BNT162b2.

A reação foi suprimida com corticosteroides orais. Quanto à disposição final dos casos; os casos relacionados à vacina retornou à aparência de base dentro de 3 dias, enquanto o caso nativo de exposição ao COVID-19 continuou a ter edema migratório, evanescente, periorbital por semanas mas que finalmente acabou diminuindo.

6.1 Sistema de notificação de eventos adversos de vacinas (VAERS)

VAERS é um banco de dados on-line de auto-emissão de relatórios desenvolvido pelo CDC ("Center for Disease Control and Prevention") ou Centro de Controle e prevenção de doenças dos Estados Unidos. É utilizado para relatar eventos adversos da vacinação, realizado no público em geral. Através de cartões de vacinação dados aos pacientes após a imunização COVID onde contém o endereço do site a fim de incentivar fortemente auto-relato de qualquer efeito colateral pós imunização. Foi realizada consulta ao VAERS a partir das datas inclusivas da liberação pública da vacina Pfizer e Moderna até 10 de janeiro de 2020, usando termos do banco de dados para identificar reações cutâneas pós-imunização. Dos 641 registros de pacientes que auto-relataram problemas relacionados com a pele após receber as duas doses da vacina, 152 dos casos foram encontrados o termo (ou sinônimos) "edema" no que diz respeito ao inchaço visível da pele.

6.2 Conclusão dos autores deste artigo

Foram apresentados neste artigo de Munavalli et al., (2021) alguns casos de reação inflamatória desencadeada pela proteína de pico COVID-19 ao AH. Os autores do estudo questionam se este cenário atual poderia ser um microcosmo do que está por vir com a popularidade explosiva de preenchedores dérmicos para procedimentos estéticos faciais e os casos crescentes de COVID19 e a tão esperada vacina COVID-19 mRNA. Embora o mecanismo exato das ETIPs seja desconhecido, eles dizem acreditar hipoteticamente que a proteína de pico COVID-19 evoca uma resposta pró-inflamatória na localização dos preenchimentos dérmicos através do bloqueio de uma via inibitória ACE2 cutânea. Se o ETIP está relacionado especificamente com a vacina mRNA-1237 ou é uma reação adversa potencial à imunovigilância generalizada após a infecção, isso ainda deve ser determinado.

7 CONCLUSÃO

Estamos vivendo momentos de muitas mudanças comportamentais, e a busca pela imagem perfeita vem, a cada dia que passa, se acentuando mais e mais. Muitas vezes o paciente toma uma decisão sem ter a ciência de que se pode ter resultados indesejados se não pesquisar a trajetória e experiência do profissional e as consequências podem ser desastrosas. Técnicas de prevenção são recomendadas de acordo com as áreas de aplicação. Quando ouvimos falar em necrose por exemplo, já nos dá a impressão de que houve negligência, falha grave do profissional. Com esta revisão de literatura conclui-se que todo paciente deve ser examinado e lhe deve ser exigido exames clínicos preventivos para que os Eas sejam evitados.

Estou imensamente feliz em poder trazer à biblioteca desta instituição uma pesquisa que serve de alerta à tantos novos profissionais que estejam ingressando na área da harmonização orofacial.

REFERÊNCIAS

AFONSO, Ana Carolina Correia, et al. 2020. ETIP: EDEMA TARDIO INTERMITENTE E PERSISTENTE, UM EVENTO ADVERSO DO ÁCIDO HIALURÔNICO. *NANOCELL NEWS*. 12 7, 2020, Vol. 7, 7.

ALMEIDA, Ada Trindade , et al. 2017. Diagnosis and treatment of hyaluronic acid adverse events: Latin American expert panel consensus recommendations. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. [Online] 08 de 08 de 2017. [Citado em: 02 de 05 de 2021.] <http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/581>.

CAVALLIERI, Fernanda Aquino, et al. 2017. Edema de tardio intermitente e persistente ETIP: reação adversa tardia ao preenchedor de ácido hialurônico. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2017, Vol. 9, 3, pp. 218-222.

GALILEU, Redação. 2020. Estudo aponta como evolução tornou proteína do Sars-CoV-2 mais estável. <https://revistagalileu.globo.com>. [Online] 07 09, 2020. [Cited: 06 12, 2021.] <https://revistagalileu.globo.com/Ciencia/Saude/noticia/2020/07/estudo-aponta-como-evolucao-tornou-proteina-do-sars-cov-2-mais-estavel.html>.

HIGA, Juliana Suyama. 2019. Biofilmes bacterianos: vivendo em comunidade. <https://microbiologia.icb.usp.br/>. [Online] 07 16, 2019. [Cited: 06 10, 2021.] <https://microbiologia.icb.usp.br/cultura-e-extensao/textos-de-divulgacao/bacteriologia/bacteriologia-oral/biofilmes-bacterianos-vivendo-em-comunidade/>.

KEEN, Mohammad Abid. 2017. PubMed.gov. *Hyaluronic Acid in Dermatology*. [Online] Dezembro 1, 2017. [Cited: 06 07, 2021.] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29282181/#affiliation-1>.

MUNAVALLI, Girish Gilly , et al. 2021. “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”. *SpringerLink*. [Online] 02 09, 2021. [Cited: 05 31, 2021.] <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00403-021-02190-6#citeas>.

WIKIPÉDIA. 2019. Hialuronidase. *Wikipedia*. [Online] 2019. [Cited: 06 12, 2021.]

WIKIPEDIA. 2020. MRNA-1273. *Wikipedia*. [Online] 2020. [Cited: 06 12, 2021.] <https://pt.wikipedia.org/wiki/MRNA-1273>.