

**FACSETE
FACULDADE SETE LAGOAS**

ERIK EMERSON SANTOS POLARINI

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A VACINA DO COVID-19 E O DESENVOLVIMENTO DE
EDEMA TARDIO INTERMITENTE PERSISTENTE APÓS PREENCHIMENTO
DÉRMICO COM ÁCIDO HIALURÔNICO**

**SÃO PAULO
2023**

ERIK EMERSON SANTOS POLARINI

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A VACINA DO COVID-19 E O DESENVOLVIMENTO DE
EDEMA TARDIO INTERMITENTE PERSISTENTE APÓS PREENCHIMENTO
DÉRMICO COM ÁCIDO HIALURÔNICO**

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

Área de concentração:

Orientadora: Prof^a Milena de Almeida
Bertanha e Lauriti

Coorientadora: Prof^a Dr^a Márcia Maria
Altavista Romão

SÃO PAULO

2023

Polarini, Erik Emerson Santos.

Associação entre a vacina do covid-19 e o desenvolvimento de edema tardio intermitente persistente após preenchimento dérmico com ácido hialurônico.

25 f. : il.

Orientador: Milena de Almeida Bertanha e Lauriti

Coorientador: Márcia Romão

Monografia (especialização) - Faculdade de Tecnologia Sete Lagoas, 2023.


1. Edema Tardio Intermitente e Persistente.
2. COVID-19.
3. Ácido Hialurônico.

FACSETE
FACULDADE DE TECNOLOGIA DE SETE LAGOAS

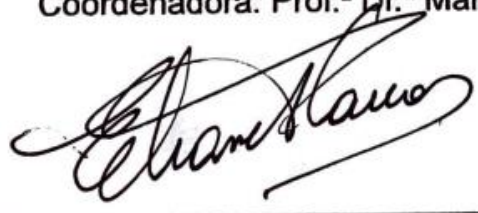
ASSOCIAÇÃO ENTRE A VACINA DO COVID-19 E O DESENVOLVIMENTO DE
EDEMA TARDIO INTERMITENTE PERSISTENTE APÓS PREENCHIMENTO
DÉRMICO COM ÁCIDO HIALURÔNICO




Orientadora: Prof.^a Milena de Almeida Bertanha e Lauriti



Coordenadora: Prof.^a Dr.^a Márcia Romão




Banca: Prof.^a Dr.^a Eliane Plácido



Banca: Prof.^a Dr.^a Cristina Maria Arvate Alvares

SÃO PAULO
2023



Dedico este trabalho primeiramente a
Deus, autor de nossa vida,
socorro presente na hora da
angústia.

Aos meus pais Ari e Benusa pelo
cuidado e
dedicação que tiveram comigo, por
toda
trajetória de superação que vivemos,
pela
educação e princípios que me
transmitiram e
por sempre me apoiarem.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu filho amado Augusto Polarini e ao amor da minha vida Mayara Porta, que sempre torceram por mim e me apoiaram no decorrer dessa especialização.

Agradeço à minha orientadora Prof.^a Milena de Almeida Bertanha e Lauriti e à Coorientadora Prof.^a Dr.^a Márcia Maria Altavista Romão por gentilmente terem me ajudado, e guiado no decorrer deste trabalho, me oferecendo todo o suporte necessário.

Agradeço ainda a todos os professores e funcionários que se esforçaram tanto para que esta pós-graduação acontecesse.

RESUMO

A valorização da aparência e da estética pessoal se tornou um tema de muita relevância no mundo, movimento esse que tem ocasionado um aumento na procura por tratamentos estéticos. Para minimizar o inerente processo do envelhecimento têm-se recorrido a harmonização facial, com a utilização de técnicas minimamente invasivas para a realização deste procedimento. Entre estas técnicas temos o preenchimento intradérmico com Ácido Hialurônico (AH), que pode apresentar alguns riscos se realizado sem o devido conhecimento anatômico e utilizado de forma adversa ao preconizado pelo fabricante; E entre essas intercorrências podemos citar uma que tem chamado a atenção de pesquisadores e especialistas, ela se apresenta no mínimo 30 dias após o preenchimento, sendo conhecido como Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP). Assim sendo, este estudo tem como objetivo analisar o surgimento de edema tardio intermitente e persistente em pacientes com preenchimento dérmico de ácido hialurônico após passado por imunização ao novo coronavírus - COVID-19. Através dos artigos analisados, foi possível notar que ainda não se sabe ao certo quais indivíduos progridem para ETIP após a vacinação contra a COVID-19, quanto tempo após a aplicação de HA apresenta uma maior probabilidade de produzir essa reação adversa. Concluímos que é fundamental que estudos futuros sejam realizados para desenvolver um entendimento mais abrangente sobre a ETIP após vacina Covid-19, pois estas informações poderão contribuir para que os profissionais da Harmonização Orofacial fiquem atentos a esse evento e alertem os pacientes sobre essa possibilidade.

Palavras-chave: Edema Tardio Intermitente e Persistente; COVID-19; Ácido Hialurônico.

ABSTRACT

The appreciation of appearance and personal aesthetics has become something of great relevance in the world, which has led to an increase in the demand for aesthetic treatments. To minimize the inherent aging process, facial harmonization has been used, with minimally invasive techniques for carrying out this procedure. Among these techniques we have Hyaluronic Acid (HA), which has some risks, and among these we can mention an intercurrent complication that has drawn the attention of researchers and specialists, a complication that evolves into Intermittent and Persistent Late Edema (ETIP). Thus, this study aims to analyze the emergence of intermittent and persistent transient edema in patients with hyaluronic acid dermal filler after immunization to the new coronavirus - COVID-19. Through the articles analyzed, it was possible to note that it is still not known for sure which individuals progress to ETIP after vaccination with COVID-19, how long the application of HA is more likely to produce a reaction and the waiting time after the COVID-19 vaccine. -19 for HA dermal filler. We conclude that it is essential that future studies be carried out to develop a more comprehensive understanding of ETIP after the Covid-19 vaccine, as this information may contribute to Orofacial Harmonization professionals being aware of this event and alerting patients about this possibility.

Keywords: Intermittent and Persistent Delayed Edema; COVID-19; Hyaluronic acid.

LISTA DE ABREVIACOES

ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
AH	cido Hialurônico
EAS	Efeitos Adversos
ETIP	Edema Tardio Intermitente e Persistente
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ISAPS	Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Esttica
MAUDE	<i>Manufacturer and User Facility Device Experience</i>
MDRs	<i>Medical Device Reports</i>
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. PROPOSIÇÃO	11
3. REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 Ácido hialurônico	12
3.2 Edema tardio intermitente e persistente (ETIP).....	13
3.3 Covid-19.....	14
3.4 Análise: Pacientes com preenchimento dérmico com AH x ETIP após à vacinação	15
4. DISCUSSÃO	19
5. CONCLUSÃO	21
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

1. INTRODUÇÃO

A valorização da aparência e da estética pessoal se tornou uma tendência relevante no mundo, principalmente depois que as mídias sociais e a imprensa especializada passaram a ditar os padrões de beleza, aumentando assim a procura por tratamentos estéticos faciais (BARROS; OLIVEIRA, 2017).

Esse aumento pode ser verificado no relatório da Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética (ISAPS), que demonstra que no ano de 2020 foram realizados 1.306.902 procedimentos de cirurgia plástica estética, desse total observamos que os procedimentos não cirúrgicos injetáveis para o rejuvenescimento facial foram os mais realizados.

No processo natural de envelhecimento temos o comprometimento do tecido conjuntivo da pele, que vai perdendo ao longo dos anos a elasticidade e o colágeno originais, se tornando assim uma pele mais difícil de se apresentar bonita e saudável, favorecendo o aparecimento de rugas, flacidez e manchas (SABOIA *et al.*, 2021).

Para fazer diminuir o inerente processo do envelhecimento houve o avanço de diversas tecnologias na indústria farmacêutica estética que introduziram uma série de avanços no cuidado com a aparência que fez a busca por procedimentos estéticos de harmonização facial crescer vertiginosamente (REIS, 2018).

Podemos então definir a Harmonização facial como sendo um conjunto de procedimentos estéticos que tem por objetivo corrigir e melhorar a aparência facial, com técnicas minimamente invasivas para a realização deste procedimento, entre as quais temos a injeção intradérmica de Ácido Hialurônico (AH), que é uma substância que ajuda a retardar as modificações estruturais decorrentes do envelhecimento, agindo diretamente nos fibroblastos para induzir a produção de colágeno pelo organismo (VASCONCELOS *et al.*, 2020).

Apesar dos benefícios do AH, como qualquer outra técnica de preenchimento, apresenta alguns riscos, e entre esses, podemos citar uma intercorrência que tem chamado a atenção de pesquisadores e especialistas, e que se apresenta no mínimo

30 dias após o preenchimento, sendo conhecido como Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP) (CAVALLIERI *et al.*, 2017).

Alguns estudos e pesquisas mencionam que o surgimento do ETIP, pode estar relacionado ao Covid-19, pois essa reação ocorreu após o preenchimento com AH em pacientes que foram contaminados pela COVID e também por aqueles que se imunizaram através da vacinação contra essa doença (FREITAS *et al.*, 2022).

2. PROPOSIÇÃO

Analisar o surgimento de edema tardio intermitente e persistente em pacientes com preenchimento dérmico de ácido hialurônico após imunização ao novo coronavírus - COVID-19.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Ácido hialurônico

O Ácido hialurônico (AH) é um polissacarídeo encontrado naturalmente no tecido conjuntivo de mamíferos (pele, cartilagem, osso e líquido sinovial), com consistência gelatinosa, alta viscoelasticidade e alto grau de hidratação devido às suas características estruturais (DAHER *et al.*, 2020).

Preenchimentos dérmicos com AH tornaram-se populares nos últimos anos por melhorar as características faciais, são a base atual dos materiais injetáveis bioativos para fins estéticos e variam de acordo com a concentração de AH, densidade de ligações cruzadas e o processo de fabricação e também possuem diferentes capacidades de hidratação (DEREK; JAGDEO, 2015).

Esses produtos que utilizam o (AH) são substâncias de rejuvenescimento cada vez mais populares, sendo classificados como o segundo procedimento estético não cirúrgico mais comum, com um aumento estimado de 58% nos últimos 5 anos (AKINBIYI *et al.*, 2020).

Apesar da simplicidade em sua composição, sem variações na composição de açúcares ou sem pontos de ramificação, o HA possui uma variedade de propriedades físico-químicas. Os polímeros HA ocorrem em um grande número de configurações e formas, dependendo de seu tamanho, concentração de sal, pH e cátions associados (PAPAKONSTANTINO *et al.*, 2012).

O ácido hialurônico possui propriedades elásticas que oferecem resistência a compressão, assim a pele consegue proteger estruturas subjacentes dos danos mecânicos existentes no meio exterior. Além disso, permite que as fibras colágenas se movam facilmente através da substância intersticial (BERNARDES *et al.*, 2018).

O tratamento com os preenchedores de AH podem proporcionar efeitos como uma pele menos cansada, menos marcada pelas linhas de expressão com menos flacidez, levando a satisfação e bem estar dos pacientes. Estes preenchedores oferecem alta sustentação e projeção para o rosto e podem ser injetadas nas camadas

profundas da derme ou mesmo periosteais, por exemplo, ao definir o novo contorno de um queixo ou mandíbula (GODLEWSKA *et al.*, 2021).

3.2 Edema tardio intermitente e persistente (ETIP)

O edema tardio intermitente persistente consiste em episódios recorrentes de edema local no local da injeção do AH, com remissão curta ou longa, sem evidência de nódulos palpáveis definidos (SANTANA *et al.*, 2020).

O ETIP é caracterizado por episódios transitórios, recorrentes e esporádicos que podem ocorrer após o preenchimento com ácido hialurônico (AH). Esses episódios são marcados pelo aparecimento de edema difuso e não depressível localizado ao longo da área de implantação do produto, geralmente 30 dias após a realização do procedimento. Por isso é chamado de tardio, e só ocorre enquanto houver AH no tecido (LUEBBERDING *et al.*, 2013), conforme apresentado na Figura 1.

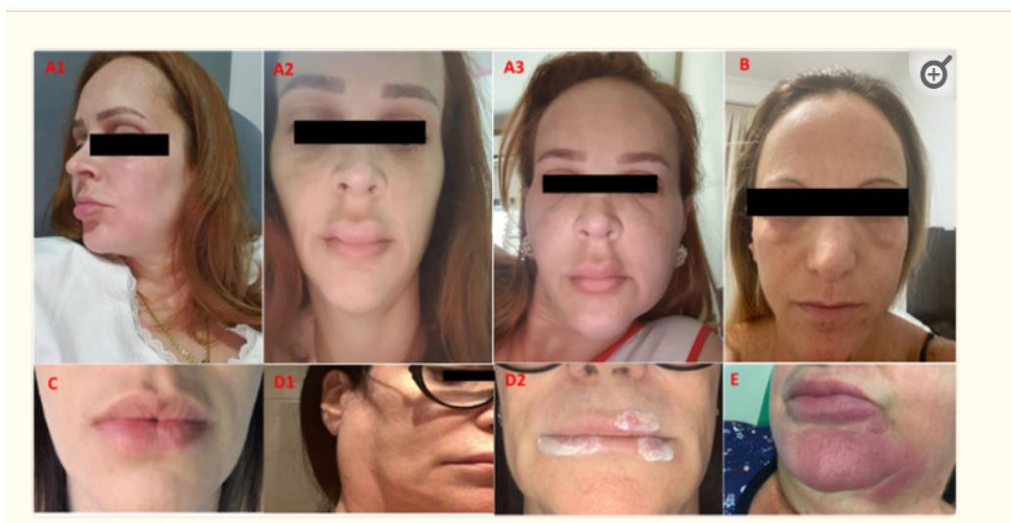


Figura 5: Imagens do ETIP¹

Os pontos de aplicação são os locais mais comuns de originar um processo inflamatório que irá se caracterizar em um edema local, apresentando-se como um nódulo com pápulas esbranquiçadas e monocromica (BREDA, 2022).

¹ Fonte: ORTIGOSA *et al.*, 2022.

Essas reações foram inicialmente atribuídas a processos infecciosos junto ao local de aplicação (biofilme), mas hoje acredita-se que somente os fenômenos imunológicos podem desencadeá-las, como os ocasionados pelo Covid-19 (SANTANA *et al.*, 2020).

3.3 Covid-19

O Sars-CoV-2 é um vírus zoonótico emergente da família dos coronavírus causador da pandemia nomeada COVID-19, surgida e identificada em novembro de 2019 na província de Wuhan, na China (SANTANA *et al.*, 2020). É contagioso em humanos e se espalhou rapidamente pelo mundo por meio de interações humanas próximas (tosse, espirro, infecção cruzada) das pessoas infectadas (YÜCE *et al.*, 2021).

O período de incubação é de dois a 14 dias, com potencial transmissão assintomática, mas normalmente os sintomas se manifestam até o quinto dia da infecção. Os sinais clínicos mais observados foram febre, dor de garganta, coriza, tosse, anosmia, disgeusia, mialgia, leucopenia e linfopenia (SANTANA *et al.*, 2020).

Os casos mais graves se apresentam com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), podendo, também causar afecções graves em outros órgãos como os do sistema nervoso, sistema cardiovascular e renal, além de acometer todos os demais órgãos do corpo e favorecer o surgimento de infecções secundárias (ZHANG *et al.*, 2020).

Algumas das manifestações descritas acima também apresentaram descrições do acometimento da pele, com as primeiras compilações e relatos de casos já publicados. Já foram observados: rash cutâneo, acro-isquemia, erupções maculopapulares, cianose, bolhas, púrpuras, petéquias, gangrenas, urticárias, vesículas varicela-like e ETIP (SANTANA *et al.*, 2020).

As estratégias preventivas tiveram um papel importante na redução da disseminação pública do vírus, juntamente com o isolamento social, assim como com a imunização por meio da vacina (UMAKANTHAN *et al.*, 2020).

Apesar desse período conturbado da pandemia, ocorreu ao mesmo tempo uma grande demanda por tratamentos estéticos com preenchimento com AH, porém, foram relatadas reações adversas após a exposição ao COVID-19 ou após a vacinação contra o vírus.

3.4 Análise: Pacientes com preenchimento dérmico com AH x ETIP após à vacinação

A apresentação de ETIP, foi detectado em um grande número de mulheres vacinadas para COVID-19, que já haviam aplicado AH anteriormente (ORTIGOSA *et al.*, 2022).

Hashemi *et al* (2022) explicam que existem três tipos principais de vacinas para o COVID-19 em uso em todo o mundo, sendo elas: vacina de mRNA (Pfizer BioNTech & Moderna) baseada em adenovírus (AstraZeneca, Johnson & Johnson e Sputnik da Rússia) e Vírus SARS-CO2 inativado como Sinovac Biotech.

De acordo com o relatório da Food and Drug Administration (FDA), a interação entre preenchimento dérmico e resposta imune, antes e após a vacinação podem causar aumento de volume ou edema em pessoas com preenchimento intradérmico.

Sun *et al* (2023) relataram que o banco de dados *Manufacturer and User Facility Device Experience* (MAUDE) foi consultado de 1º de janeiro de 2021 a 28 de janeiro de 2023 para verificação dos relatórios *Medical Device Reports* (MDRs), onde é discutido sobre as reações adversas (EAS) relacionados com a vacinação do Covid - 19. Conforme revisão da literatura do PubMed sobre EAS, associado com os preenchimentos intradérmicos, uma lista de dados permitiu confeccionar uma tabela descritiva, que demonstra:

De 10.637 MDRs identificados, 33 foram incluídos. Houve 25 MDRs (75,8%) relacionados a vacinação contra COVID-19. Preenchimentos a base de ácido hialurônico foram descritos em 31 MDRs (93,9%). Os EAs foram relatados principalmente dentro de dias após a injeção (n = 7, 21,2%), mas variaram de imediatamente (n = 2, 6,1%) a meses (n = 6, 18,2%) após a injeção. A maioria dos EAs foram relatados após a vacinação (n = 17, 51,5%) versus pós-preenchimento (n

= 14, 42,4%). Em 26 notificações (78,8%), os EAs ocorreram no local da injeção do preenchedor. A maioria dos MDRs descreveu inflamação/inchaço (n = 21, 28,0%).

Reig *et al* (2022) relataram que de janeiro de 2021 a julho de 2021, analisaram 20 reações de EA desencadeadas por vacinas COVID-19, no qual as vacinas utilizadas foram Pfizer/Biontech (11,55%), Moderna (5,25%), Astra-Zeneca (3,15%) e Sputnik (1,5%). As manifestações mais comuns foram edema, angioedema, eritema, endurecimento da pele e granuloma. Reações menos comuns incluíram mialgia e linfadenopatia. Em 65% dos casos, o EA apareceu após a primeira dose de vacina.

Michon (2021) relata dois casos de ETIP ocorrido após preenchimento com AH. Na primeira descrição, dois dias após receber a primeira dose da vacina de mRNA Pfizer-BioNTech COVID-19, a paciente relatou inchaço eritematoso e sensível na área lacrimal esquerda. No segundo caso paciente recebeu a primeira dose da vacina mRNA Pfizer-BioNTech COVID-19 e dias depois relatou sentir inchaço facial intermitente, durando em média um dia ou mais por episódio. O inchaço foi verificado em ambos os lados do rosto, localizado principalmente nas bochechas e sob os olhos, onde os preenchedores foram injetados anteriormente.

Savva *et al* (2021) apresentaram um caso com preenchimento de HÁ nos lábios, que apresentou reação adversa após vacinação de reforço com a Pfizer-BioNTech. Nesse caso se identificou pequenos nódulos eritematosos que eram visíveis no lábio superior e inferior, apresentando dor leve a partir do dia 2 pós-vacina.

Nos casos relatados por Ortigosa *et al* (2022) após a primeira dose da vacina AstraZeneca houve reação que surgiu dentro de 24 horas, apresentando endurecimento e edema nos lábios e queixo, onde o AH foi aplicado. O segundo caso, quatro semanas após a segunda dose da Pfizer-BioNTech, o paciente desenvolveu ETIP com edema nas pálpebras inferiores. No terceiro caso, paciente apresentou edema nos lábios superior e inferior após 24 horas de receber a terceira dose da vacina Pfizer-BioNTech. O quarto caso, 48 horas após receber a vacina Pfizer-BioNTech, o paciente apresentou endurecimento e edema na mandíbula e no queixo. O quinto e último caso 15 dias após a segunda dose da vacina AstraZeneca, verificou-se edema, eritema, febre, sensação de cansaço e lesões purpúricas nas extremidades.

Munavalli *et al* (2021) apresentaram 4 casos de ETIP. Um caso apresentou ETIP nos lábios e bochechas e canais lacrimais, porém neste caso a paciente testou positivo para Covid-19, 15 dias após a aplicação do AH. O teste se realizou após a paciente apresentar sintomas de dor de garganta e tosse leve por 3 dias, sem febre. No segundo caso, a paciente se inscreveu no ensaio clínico principal Moderna Fase III da vacina experimental (mRNA-1273) para COVID-19. Uma semana depois, ela apresentou edema facial, eritema e sensibilidade na área periorbital e na bochecha malar, com subsequente progressão do inchaço e formação de placas e nódulos endurecidos e dolorosos. No terceiro caso, houve piora do edema perioral infraorbital bilateral após a administração da vacina Moderna COVID-19. O paciente havia recebido preenchedores no passado sem nenhum relato de reações após vacinações contra Influenza e Hepatite B ou doenças virais. A paciente relatou que 48 horas após a vacina da Moderna o inchaço infraorbital e o angioedema perioral estavam no auge e ela não conseguia abrir o olho direito. No quarto caso, houve o preenchimento de canal lacrimal colocado há mais de 2,5 anos. O paciente recebeu a vacina Pfizer e 24 horas depois, notou uma leve sensibilidade sob o olho direito, e horas depois relatou um inchaço sob o olho esquerdo.

Shome *et al* (2021) apresentaram um caso no qual a paciente fez aplicações com preenchimentos dérmicos regularmente nos últimos 6 anos e nunca relatou nenhuma reação. Em 2020, a paciente experimentou um inchaço súbito na área periocular, porém havia testado positivo para COVID-19.

Rauso *et al* (2021) comentam que uma senhora apresentou edema da pálpebra inferior direita com conjuntivite ipsilateral, logo após a segunda dose da vacina mRNA Pfizer-BioNTech COVID-19. A paciente possui um histórico de preenchimentos intradérmicos na face de 2012 a 2020, durante esse período de tempo, após o uso do Belotero, apresentou angioedema labial em 2013 e um inchaço bilateral tardio cerca de 10 meses após utilizar Volbella na área da calha lacrimal.

Embora tenha sido utilizado outra marca de preenchedor, após a segunda dose da vacina para COVID-19, ela desenvolveu inchaço na pálpebra inferior direita, que se resolveu em poucos dias.

Segundo Owczarczyk *et al* (2021) na pele humana, a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2) é expressa nos queratinócitos, fibroblastos, endotélio vascular dérmico e adipócitos do tecido subcutâneo onde o preenchimento de HA é depositado. O ACE2 é ligado à membrana e solúvel, catalisa a conversão da angiotensina II pró-inflamatória em metabólitos da angiotensina com potencial anti-inflamatório. As proteínas spike do SARS-CoV-2 estão irreversivelmente ligadas à ACE2 ligada à membrana e o acúmulo de angiotensina II desencadeia uma reação pró-inflamatória (aumento de TNF- α , IL-6 e IL-8), aumenta a atividade da glicoproteína CD44 que tem afinidade por LWM-HA com propriedades pró-inflamatórias.

De acordo com Shome *et al* (2021) as moléculas de ácido hialurônico em todos os preenchedores dérmicos são as mesmas moléculas de polissacarídeos que compõem uma grande parte da nossa pele, porém, a própria molécula de AH não é geralmente conhecida como um imunógeno. O desenvolvimento de anticorpos em antígeno COVID-19 pode ter reagido de maneira semelhante como vacinação pós-COVID-19, causando hipersensibilidade após injeção de AH pós-COVID-19, vindo a ser a explicação mais aceitável para os casos de ETIP.

Shome *et al* (2021) ainda explicam que a etiologia exata da ETIP em relação aos preenchedores de AH e à infecção pelo COVID-19 permanece incompletamente compreendida e precisa de mais pesquisas e discussão, a qual ajudará na gestão futura dos casos notificados.

4. DISCUSSÃO

Segundo Hashemi *et al* (2022) a Covid-19 e outras infecções virais podem induzir reações imunológicas, especialmente em quem recebeu preenchimentos dérmicos recentemente, no qual o inchaço localizado é devido à resposta de proliferação inflamatória após o preenchimento dérmico e ocasional, de início tardio da resposta inflamatória.

De acordo com Sun *et al* (2023) embora a pandemia tenha chamado a atenção para os eventos adversos de preenchimento dérmico facial relacionados à vacina COVID-19, o estudo realizado mostra uma baixa incidência em comparação com os milhões de injeções de vacina e preenchimento administrados, pois, reações com vacinas não-COVID-19 também causaram o mesmo evento adverso.

Para Reig *et al* (2022) a um fundo genético específico, no qual, a vacina COVID-19 pode desencadear uma hiperresponsividade inflamatória imunomediada nas áreas preenchidas. Este fato pode ocorrer tanto nos casos que já tiveram reações adversas inflamatórias relacionadas aos preenchedores quanto naqueles que não tiveram as reações.

Já Michon (2021) relata que as reações inflamatórias tardias aos preenchimentos de tecidos moles com ácido hialurônico são incomuns e geralmente autolimitadas, com resolução espontânea frequente. No entanto, considerando a pandemia em curso e a demanda mundial por vacinas contra o COVID-19, os profissionais de estética devem estar cientes dos riscos apresentados pela interação de tais vacinas em pacientes que já receberam ou procuram injeções de ácido hialurônico para preenchimento de tecidos moles.

Savva *et al* (2021) comentam que o mecanismo exato que desencadeia uma reação de hipersensibilidade do tipo tardio, precisa ser esclarecido, mas a hipótese mais provável é a ocorrência de uma reação imunológica entre o preenchedor de ácido hialurônico e a vacina SARS-CoV-2, sendo necessário informar aos pacientes que passaram pelo procedimento de preenchimento intradérmico de (AH) antes da vacinação, sobre a rara possibilidade de reação de hipersensibilidade do tipo tardio, como parte dos efeitos adversos.

Munavalli *et al* (2022) explicam que estas reações ocorrem após o preenchimento com AH, pois o bloqueio dos receptores da ACE2, são direcionados pela proteína de pico do vírus SARS-CoV-2, no qual a interação da proteína do pico com os receptores dérmicos ACE2 favorece uma cascata TH1 pró-inflamatória, loco-regional, promovendo uma reação mediada por células T CD8+ a granulomas incipientes, que anteriormente se formavam ao redor de partículas residuais de HA.

Shome *et al* (2021) comentam que a reação de hipersensibilidade após a injeção de HA após o episódio de COVID-19 parece ser a explicação mais confiável para o surgimento da ETIP, porém mais pesquisas e discussões devem ser desenvolvidas, pois, ajudará no gerenciamento futuro dos casos relatados.

Rauso *et al* (2021) relatam que considerando o alto número de pacientes que receberam vacinas contra COVID-19 e injeções de preenchimento facial nos últimos anos foram detectados EA após as vacinas Moderna e Pfizer em um número muito limitado. Todos os pacientes que apresentaram EA após uma vacina COVID-19 foram previamente injetados com preenchimentos fabricados pela Allergan. Esses tipos de preenchedores podem ter uma taxa de EA tardia mais alta quando acionados.

Segundo Owczarczyk *et al* (2021) é possível que essas reações possam estar relacionadas à contaminação com DNA, proteínas, endotoxinas bacterianas, mesmo em concentrações muito menores que o HA. O LMW-HA também pode atuar como adjuvante de maneira direta ou por meio de moléculas infecciosas relacionadas (biofilmes) em indivíduos geneticamente predispostos.

Ortigosa *et al* (2022) finalizam dizendo que novas vacinações serão realizadas por conta das diversas variantes que estão surgindo, como a omicron, sendo necessário, portanto, que os profissionais de Harmonização Orofacial, comunique aos pacientes da possível possibilidade de ocorrer uma reação de hipersensibilidade tardia ao preenchimento dérmico com ácido hialurônico após vacinação contra COVID-19.

5. CONCLUSÃO

O presente estudo teve como objetivo analisar o surgimento de edema tardio intermitente e persistente em pacientes com preenchimento dérmico de ácido hialurônico após imunização ao novo coronavírus - COVID-19, no qual os resultados foram alcançados.

Através dos artigos analisados, foi possível notar que ainda não se sabe ao certo quais indivíduos progridem para ETIP após a vacinação com COVID-19, quanto tempo após a aplicação de HA tem maior probabilidade de produzir uma reação e o tempo de espera após a vacina COVID-19 para preenchimento dérmico HA.

Concluimos que é fundamental que estudos futuros sejam realizados para desenvolver um entendimento mais abrangente, sobre a ETIP, pós vacina Covid-19, pois estas informações poderão contribuir para que os profissionais de harmonização Orofacial fiquem atentos a esse evento, notifiquem as autoridades de saúde sobre essa possível reação e alertem os pacientes sobre essa possibilidade.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKINBIYI, T.; OTHMAN, S.; FAMILUSI, O.; CALVERT, C.; CARD, E.B.; PERCEC, I. Better Results in Facial Rejuvenation with Fillers. **Cirurgia Plástica e Reconstrutivam Global Open**, v. 8, n. 10, p. 1-10, 2020.

BARROS, Mateus Domingues; OLIVEIRA, Rita Patricia Almeida. Tratamento estético e o conceito do belo. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit.**, v. 3, n. 1, p. 65-74, 2017.

BERNARDES, Isabela Nogueira; COLI, Bianca Aparecida; MACHADO, Mariângela Guimarães *et al.* Preenchimento com ácido hialurônico: revisão de literatura. **Saúde em Foco**, v. 10, n. 1, p. 603-612, 2018.

BREDA, Pedro Luís de Castro Lanzoni. Edema Tardio Intermitente Persistente (ETIP), após uso de substâncias a base de ácido hialurônico. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n.4, p. 12821-12838, 2022.

CAVALLIERI, Fernanda Aquino; BALASSIANO, Laila Klotz de Almeida; BASTOS, Julien Totti de *et al.* Persistent, Intermitent Delayed Swelling PIDS: late adverse reaction to Hyaluronic Acid fillers. **Surg Cosmet Dermatol**, v. 9, n. 3, p. 218-22, 2017.

DAHER, José Carlos; SILVA, Suellen Vieira; CAMPOS, Amanda Costa *et al.* Complicações vasculares dos preenchimentos faciais com ácido hialurônico: confecção de protocolo de prevenção e tratamento. **Rev. Bras. Cir. Plást.**, v. 35, n. 1, p. 2-7, 2020.

DEREK HO, JAGDEO Jared. Biological properties of a new volumizing hyaluronic acid filler: a systematic review. **J Drugs Dermatol.**, v. 14, n. 1, p. 50-4, 2015.

FREITAS, Rayana Silva; MACEDO, Letícia Lais; DURÃES, Gabriela Vieira *et al.* Intercorrências do ácido hialurônico intradérmico. **Rev. Cient. Estét. Cosmetol.**, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2022.

GODLEWSKA, Sylvia Lipko; BOLANČA, Želiana; KALINOVÁ, Lucie *et al.* Whole-Face Approach with Hyaluronic Acid Fillers. **Clin Cosmet Invest Dermatol.**, v. 17, p. 169-178, 2021.

HASHEMI, Atousa; DAVOODI, Poorya; DEHNAVI, Noushin Yazdanpanahi; AHMADFAKHREDIN, Negin; JOURABLOU, Melika; GHARESHIRAN, Nima Fouladi. Interaction of dermal filler and COVID-19's mRNA vaccine. **J Hum Virol Retroviral.**, v. 9, n. 1, p. 31-333, 2022.

INTERNATIONAL SURVEY ON AESTHETIC/COSMETIC PROCEDURES PERFORMED IN 2020. Disponível em: https://www.isaps.org/wpcontent/uploads/2022/01/ISAPS-Global-Survey_2020.pdf. Acesso em: 15.03.2023.

LUEBBERDING, S.; ARMENAKAS, Alexiades. Aumento do volume facial em 2014: visão geral de diferentes opções de preenchimento. **J Drogas Dermatol.**, v. 12, n. 12, p. 1339-44, 2013.

MICHON, Alain. Hyaluronic acid soft tissue filler delayed inflammatory reaction following COVID-19 vaccination - A case report. **Cosmet Dermatol.**, v. 20, n. 9, p. 2684-2690, 2021.

MUNAVALLI, Girish Gilly; GUTHRIDGE, Rachel; LARSON, Siri Knutsen; BRODSKY, Amy; MATTHEW, Ethan; LANDAU, Marina. 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. **Ach Dermatol Res.**, v. 314, n. 1, p. 1-15, 2022.

ORTIGOSA, Luciena Cegatto Martins; LENZONI, Fabiano Carvalho; SUÁREZ, Maria Victória et al. Hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler after COVID-19 vaccination: A series of cases in São Paulo. **Brazil. Int J Infect Dis.** 2022.

OWCZARCZYK, Saczonek A.; ZDANOWSKA, N.; WYGONOWSKA, E.; PLACEK, W. The Immunogenicity of Hyaluronic Fillers and Its Consequences. **Clin Cosmet Investig Dermatol**, v. 14, p. 921-934, 2021.

PAPAKONSTANTINO, Eleni; ROTH, Michael; KARAKIULAKIS, George. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. **Dermatoendocrinol.**, v. 4, n. 3, p. 253-8, 2012.

RAUSO, Raffaele; LO GIUDICE, Giorgio; ZERBINATI, Nicola; NICOLETTI, Giovanni Francesco; FRAGOLA, Romolo; TARTARO, Gianpaolo. Adverse events after COVID-19 vaccine in patients previously injected with facial filler: scoping review and case report. **Ciências Aplicadas**, v. 11, n. 22, 2021.

REIG, Jaume Alijotas; GIMENEZ, Victor García; VELTHUIS, Peter J.; NIESSEN, Frank B.; DECATES, Tom S. Inflammatory immune-mediated adverse reactions induced by COVID-19 vaccines in previously injected patients with soft tissue fillers: A case series of 20 patients. **J Cosmet Dermatol.**, v. 21, p. 3181-3187, 2022.

REIS, Patrícia Moura Aguiar Wylmah Brito. **A importância do plasma líquido na harmonização orofacial.** Monografia [Bacharel em Odontologia] - FAPAC/ITPAC Porto Nacional, 2018.

SANTANA, Vana Nascimento Garcia de ; ROSTEY, Renato Roberto Liberato . Relato de caso: edema tardio intermitente e persistente (ETIP) de implante de ácido hialurônico desencadeado pela Covid-19. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 12, n. 4, p. 373-375, 2020.

SAVVA, Demetris; BATTINENI, Gopi; AMENTA, Francesco; NITTARI, Giulio. Hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler after the Pfizer vaccination against SARS-CoV-2. **Int J Infect Dis.** 2021.

SHOME, Debraj; DOSHI, Komal; VADERA, Sapna; KAPOOR, Rinky. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler post-COVID-19 viral infection. **J Cosmet Dermatol.** 2021;00:1-2

SUN, Alexander H.; TIONGCO, Rafael Felix P.; MANAHAN, Michele A. Facial Dermal Filler Injection and Vaccination: A 12-Year Review of Adverse Event Reporting and Literature Review. **esthetic Surgery Journal**, v. 43, n. 7, p. 544-557, 2023.

UMAKANTHAN, Srikanth; SAHU; Pradeep; RANADE, Anu V. et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgrad Med J.**, v. 96, n. 1142, 753-758, 2020.

VASCONCELOS, Suelen Consoli Braga; NASCENTE, Flávia Martins; SOUZA, Cláudia Maria Duque de et al. O uso do ácido hialurônico no rejuvenescimento facial. **Revista brasileira militar de ciências**, v. 6, n. 14, p. 8-15, 2020.

YÜCE, Meral; FILIZTEKIN, Elif ; ÖZKAYA, Korin Gasia . Diagnóstico de COVID-19: uma revisão dos métodos atuais. **Biosensors and Bioelectronics**, 2021.

ZHANG, Y.; CAO, W.; XIAO, M. et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. **Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.**, v. 41, 2020.