

IUniversidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

JÚLIA SAUDAN FARIA

MYLENNNA BARCELLOS CORDEIRO FIORIN

SUZANA RENATA LUTTERBACH SOUZA CARDOZO

**REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE AO PREENCHIMENTO DÉRMICO DE
ÁCIDO HIALURÔNICO APÓS A VACINA CONTRA A COVID-19**

RIO DE JANEIRO

2023

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

JÚLIA SAUDAN FARIA

MYLENNNA BARCELLOS CORDEIRO FIORIN

SUZANA RENATA LUTTERBACH SOUZA CARDOZO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy” como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Rayane da Silva Pereira

RIO DE JANEIRO

2023

JÚLIA SAUDAN FARIA
MYLENNNA BARCELLOS CORDEIRO FIORIN
SUZANA RENATA LUTTERBACH SOUZA CARDOZO

**REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE AO PREENCHIMENTO DÉRMICO DE ÁCIDO
HIALURÔNICO APÓS A VACINA CONTRA O COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza
Herdy" como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

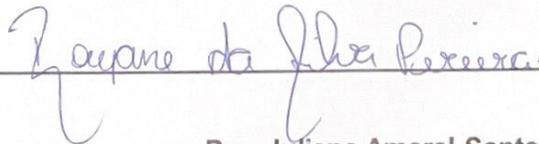
Orientadora: Rayane da Silva Pereira

Aprovada em:

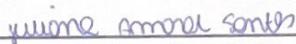
Barra da Tijuca, 24 de maio de 2023

Banca Examinadora:

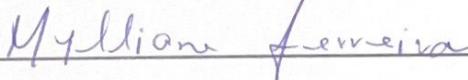
Prof. Rayane da Silva Pereira



Dra. Juliana Amaral Santos



Dra. Mylliane Ferreira dos Santos



AGRADECIMENTOS

Agradecemos, em primeiro lugar, a Deus, pela oportunidade de estarmos neste momento e nos capacitarmos até o final da graduação, o que nos permitiu alcançar nossos objetivos ao longo desses quatro anos.

Aos nossos familiares, que sempre estiveram ao nosso lado, prestando apoio e incentivando nossa jornada profissional, expressamos nossa imensa gratidão por tudo o que fazem por nós, sem medir esforços.

À nossa orientadora, Rayane Silva, agradecemos por todo o conhecimento, suporte, orientação e preparação que nos proporcionou para prosseguir com este estudo. Também queremos expressar nossa gratidão à professora Natália de Moraes, responsável pela disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso, que nos acompanhou ao longo de um ano, avaliando nossas apresentações e orientando a elaboração deste trabalho.

Aos nossos amigos que nos ajudaram e contribuíram para a realização deste estudo, permitindo nossa formação profissional, gostaríamos de expressar nosso sincero agradecimento.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Número de casos e óbitos registrados

Figura 2 – Mecanismo de ação do ácido hialurônico

Figura 3 – Estrutura molecular do ácido hialurônico

Figura 4 – Característica do gel

Figura 5 – Local de aplicação

Figura 6 – Plano de aplicação

Figura 7 – Características físico-químicas da reologia dos preenchedores

Figura 8 – Surgimento do ETIP

Figura 9 - Inchaço na calha lacrimal

Figura 10 - Módulos eritematosos

Figura 11 - Reação de hipersensibilidade do tipo tardio

Figura 12- Edema das pálpebras inferiores

Figura 13 - Inchaço das pálpebras inferiores

Figura 14 - Edema no mento

Figura 15 - Proteína Spike

Figura 16 - Presença do ácido hialurônico na derme.

LISTA DE SIGLAS

1. **AH** - Ácido hialurônico.
2. **ETIP** - Edema tardio intermitente persistente.
3. **ECA** - Enzima conversora da angiotensina.
4. **RDB** - Domínio de ligação ao receptor.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. METODOLOGIA.....	16
3. RESULTADOS.....	16
4. DISCUSSÃO.....	23
5. CONCLUSÃO.....	26
6.REFERÊNCIAS.....	27

REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE AO PREENCHIMENTO DÉRMICO DE ÁCIDO HIALURÔNICO APÓS A VACINA CONTRA O COVID-19

Júlia Saudan Faria¹

Mylenna Barcellos Cordeiro Fiorin²

Suzana Renata Lutterbach Souza Cardozo³

Rayane da Silva Pereira⁴

RESUMO

Esta pesquisa é resultado de um projeto de pesquisa para o Trabalho de Conclusão de Curso, abordando a reologia do gel de ácido hialurônico e seus modelos, bem como as vacinas que provocam a reação de hipersensibilidade no preenchimento dérmico. Também investigamos os sintomas relatados pelas pacientes em relação ao edema e a associação entre a vacina e o ETIP. Nossa pesquisa consistiu na análise de artigos encontrados em fontes acadêmicas, jornais e revistas online na área da saúde. Os resultados obtidos e conclusões são discutidos na pesquisa

Palavras-chave: Ácido hialurônico; Covid-19; ETIP; vacina; preenchimento dérmico; reações inflamatórias; reologia; ACE2.

ABSTRACT

This research is the result of a research project for the Undergraduate Thesis, addressing the rheology of hyaluronic acid gel and its models, as well as vaccines that cause the reaction of hypersensitivity in dermal filling. We also investigated the symptoms reported by patients in relation to edema and the association between the vaccine and ETIP. Our research involved the analysis of articles found in academic sources, newspapers, and online health magazines. The obtained results and conclusions are discussed in the research.

Keywords: Hyaluronic acid; Covid-19; ETIP; vaccination, vaccine; dermal filler; inflammatory reaction; reology; ACE2.

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO

² Graduanda do Curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO

³ Graduanda do Curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO

⁴ Graduada em Biomedicina pela Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO

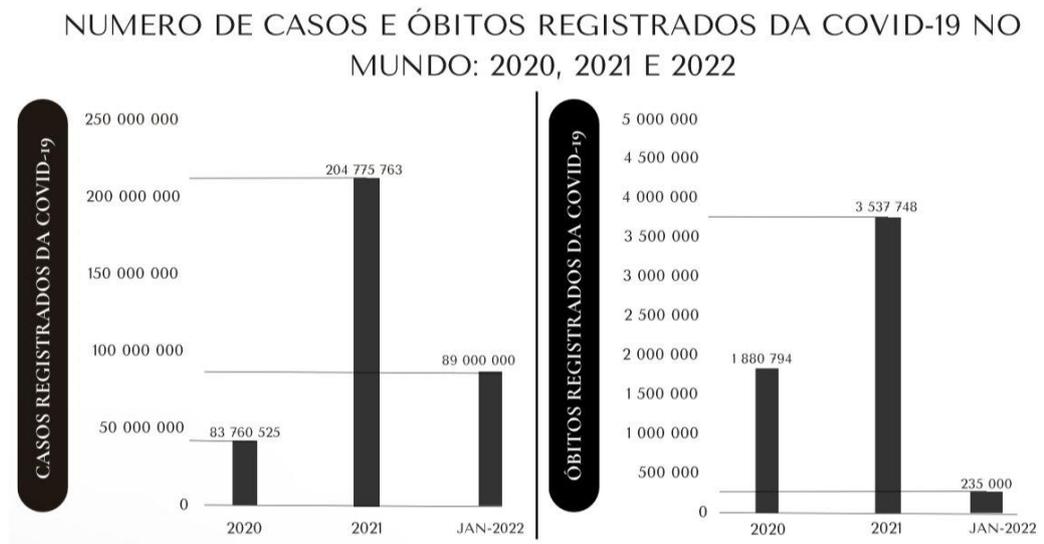
1. INTRODUÇÃO

1.1 Covid-19:

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou ao mundo uma descoberta de um novo vírus denominado coronavírus (SARS-CoV-2) que tem uma alta velocidade de transmissão. O SARS-CoV-2 é um vírus que compartilha o seu genoma de morcego e se manifesta em seres humanos, que afeta não só o sistema respiratório, mas também outros órgãos. (Fernandes *et al.*, 2022)

O coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) é um vírus de RNA de cadeia simples de sentido positivo altamente infeccioso que se espalha rapidamente em todo o mundo. A infecção resultante, conhecida como doença do coronavírus 2019 (COVID-19), pode causar diversos sintomas, como tosse, febre, desconforto no peito e até síndrome do desconforto respiratório em casos graves. Em 28 de março de 2022, havia 480.905.839 casos confirmados de COVID-19 em todo o mundo e 6.123.493 pacientes morreram de infecção ao vírus ou outras complicações relacionadas. (Alves et al, 2022)

Figura 1- Número de casos e óbitos registrados



Fonte: (Adaptado de Alves *et al.*, 2022)

1.2 Compreendendo as características das vacinas: uma breve revisão literária.

As vacinas preparadas para combater a propagação do vírus SARS-CoV-2 foram desenvolvidas por diferentes laboratórios espalhados pelo mundo, com o intuito de se chegar a um tipo de vacina que obtivesse um alto índice de eficácia em um curto período devido ao cenário pandêmico que se instalava no mundo naquele momento.

De acordo com Filho *et al* (2022, p. 8-9) A CoronaVac (desenvolvida por Sinovac Life Science, Pequim, China) é apresentada na forma de suspensão injetável, podendo ser monodose ou multidose (com duas ou com dez doses). Uma dose é composta por 0,5 mL contendo 600 SU do antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2 cada e deve ser administrada via intramuscular. (Filho *et al.*, 2022, p. 8)

Ainda sobre essa vacina, com relação ao mecanismo de ação os autores expressam que a CoronaVac é uma vacina que funciona com vírus inativado, ou seja, morto. Em imunizantes desse tipo, o vírus chega a esse estado com o uso de substâncias químicas, essas vacinas de vírus inativado são mais estáveis, fáceis de transportar e de armazenar. A temperatura de armazenamento dessa vacina é entre 2º C e 8º C e o intervalo entre as doses deve ser administrado entre 14 dias e 28 dias. (Filho *et al.*, 2022)

Com relação a AstraZeneca os mesmos autores expressam que a vacina ChAdOx nCoV-19, mais conhecida pelo nome de seus desenvolvedores e produtores: A Universidade de Oxford e a farmacêutica AstraZeneca (Oxford–AstraZeneca), é produzida utilizando o modelo de vetor viral. No Brasil, tem-se a parceria de produção com o instituto FioCruz. (Filho *et al.*, 2022, p. 6)

Sobre o mecanismo de ação da ChAdOx os autores expõem que a vacina Oxford–AstraZeneca é composta por um único vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação, que expressa a glicoproteína S do SARS-CoV-2. Após a administração, essa glicoproteína é expressa no local estimulando os anticorpos neutralizantes e a resposta imune celular. (Filho *et al.*, 2022, p. 6)

A temperatura de conservação para armazenar a AstraZeneca, também, entre 2º C e 8º C e o intervalo para a dose de reforço é de 28 dias. (BULA DA VACINA)

Se tratando da Janssen, para Filho *et al* (2022, p. 11) “A vacina Ad26.COV2.S, da farmacêutica Johnson & Johnson, conhecida como Janssen, é produzida utilizando um vetor de adenovírus recombinante e foi derivada do primeiro isolado clínico da cepa Wuhan, na China.” Com relação ao mecanismo de ação desta, os mesmos autores apresentam que, o Adenovírus possui programação específica para infecção celular humana e, exatamente, por essa razão, funciona como uma espécie de transportador de material genético externo ao do indivíduo a ser infectado. Assim, a técnica se efetiva ao se remover genes adenovirais, que atribuem características infecciosas e prejudiciais aos seres humanos, e substituí-los por genes virais já conhecidos. No caso da vacina Janssen, o gene retirado impede o adenovírus de autorreplicar-se e de qualquer manifestação patológica do vírus se desenvolver. Para essa vacina a temperatura de conservação é entre 2º C e 8º C e se aplica em apenas uma dose, obtendo 66,9% de eficácia para casos leves e moderados e 76,7% contra casos graves, resultados que podem ser analisados após 14 dias da aplicação.

Se tratando da Pfizer, segundo os autores, produzida pelo laboratório norte-americano Pfizer, em parceria com o laboratório alemão BioNTech, a vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2) é uma nanopartícula lipídica formulada de mRNA modificada com nucleosídeo que codifica a glicoproteína de pico de pré-fusão do SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19. A vacinação consiste em 2 doses (30 µg, 0,3 mL cada) administradas por via intramuscular, com intervalo de 3 semanas. (Filho *et al.*, 2022, p. 13-14) Segundo Lima e Ribeiro (2021, p. 8) “A vacina possui nanotecnologia, utilizando nanopartículas lipídicas para melhor entrega do mRNA, utilizado para induzir a produção da proteína S do vírus, gerando resposta imunológica no organismo, preparando-o para, caso haja, uma infecção. A temperatura de conservação dessa vacina varia entre 2º C a 8º C e o intervalo entre doses é de 12 semanas. (BULA DA VACINA)

	CoronaVac	AstraZeneca	Janssen	Pfizer	Moderna
Tecnologia	Vírus inativado	Vetor viral	Vetor viral	RNA mensageiro	RNA mensageiro
Eficácia	62,3% após as duas doses	76% após a primeira dose e 81% após a segunda dose	66,9% de eficácia para casos leves e moderados, e 76,7% contra casos graves 14 dias após a aplicação	95% após a segunda dose	94,5% após as duas doses
Intervalo entre doses	14 a 28 dias	12 semanas	Dose única	Até 12 semanas.	28 dias
Armazenamento	De 2 a 8°C	De 2 a 8°C	De 2 a 8°C	De 2 a 8°C	De 2 a 8°C
Voluntários em ensaios clínicos no Brasil	12,5 mil pessoas	10mil pessoas	7,5 mil pessoas	2mil pessoas	NÃO INFORMADO

(Adaptado de butantan.gov)

Acerca da vacina Moderna:

A Moderna contém mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas. O mRNA codifica a sequência integral da proteína S (Spike) do SARS-CoV-2. Após a injeção intramuscular, as células no local da injeção e os gânglios linfáticos drenantes absorvem a nanopartícula lipídica, entregando de forma eficaz a sequência de mRNA às células para tradução da proteína viral. O mRNA entregue não entra no núcleo celular nem interage com o genoma, é não replicante. A proteína S do SARS-CoV-2, expressa e ligada à membrana e em seguida reconhecida por células imunitárias como um antígeno estranho. Isto desencadeia as respostas para criar anticorpos neutralizantes, que podem contribuir para a proteção contra a COVID-19. (“ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO”, [s.d.]). Esta vacina de

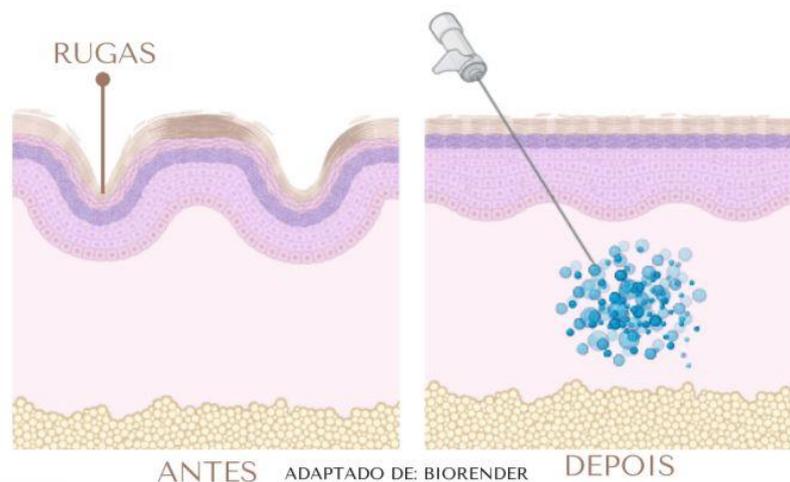
RNAm é armazenada entre 2° C e 8° C e o intervalo entre as doses é de 28 dias. Eficácia de 95% após a segunda dose.

1.3 Mecanismo de ação do ácido hialurônico.

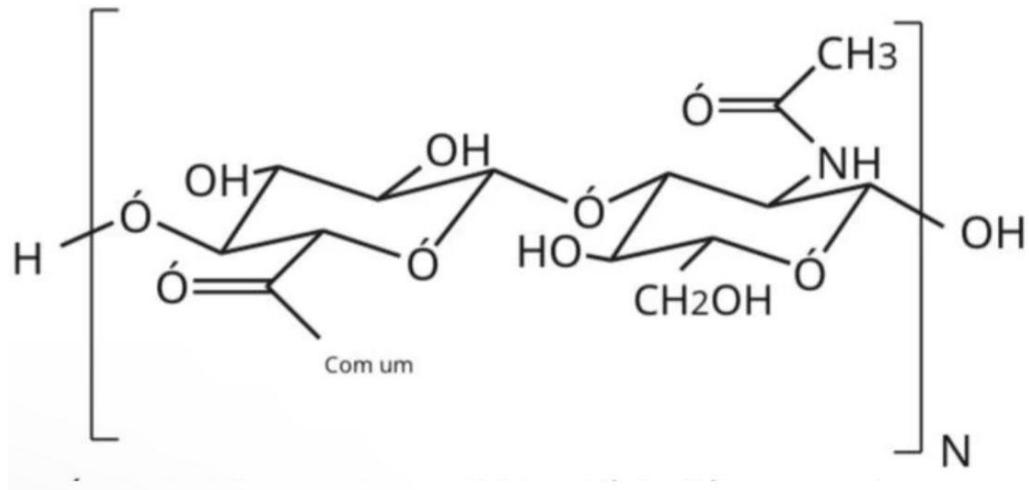
O ácido hialurônico teve sua descoberta datada em 1934, por Karl Meyer é da família dos glicosaminoglicanos não sulfatados de alto peso molecular e é existente em grande escala no nosso organismo, sendo que a maior parte se encontra na pele, onde cumpre o objetivo principal de dar volume, sustentação, hidratação, estabilidade e elasticidade. Com a descoberta do ácido hialurônico e os benefícios que ele traz para o retardamento do envelhecimento e do aparecimento de linhas de expressão, muitas mulheres e até homens aderiram esse método como tratamento não invasivo. (Maytin, 2016).

O ácido hialurônico (AH) injetável é considerado atualmente tratamento padrão ouro na abordagem estética para correção de rugas, perda de contorno e reposição de volume facial. Em 2012 foram realizados cerca de dois milhões de procedimentos utilizando preenchedores dérmicos, segundo dados da Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos, 5% a mais do que em 2011 e 205% a mais do que em 2000, ficando apenas atrás da toxina botulínica do tipo A, sendo esses os dois procedimentos cosméticos minimamente invasivos e não cirúrgicos mais realizados no intervalo estudado. (Balassiano *et al.* 2014, p. 3)

Figura 2- Mecanismo de ação do ácido hialurônico



Fonte: (Moraes *et al.*, 2017)

Figura 3- Estrutura molecular do ácido hialurônico

Fonte: (Klabik *et al.*, 2009)

1.4 Reologia dos preenchedores e suas características.

São muitos os tipos de preenchedores de ácido hialurônico existentes no mercado para uso em procedimentos estéticos. Logo, são diversas as empresas e marcas que disponibilizam esses preenchedores ao mercado estético, que diferem entre si em vários aspectos: pureza da matéria-prima, processo de fabricação, concentração de AH, presença e grau de reticulação e capacidade de oferecer volume e resistência à degradação (enzimas e radicais livres). Diante disso, compreende-se que esses aspectos podem desempenhar importante papel no comportamento desses materiais durante e após a injeção. (Munavalli *et al.*, 2021)

A reticulação (cross-linking) é um processo químico no qual substâncias provocam ligações intermoleculares que estabilizam a molécula de AH, melhorando suas propriedades físico-químicas e conseqüentemente suas propriedades clínicas. Portanto, existem produtos à base de AH que possuem reticulação em suas moléculas e temos produtos que não passam por esse tratamento no seu princípio ativo. (Maia & Salvi, 2018)

A reologia é o ramo de física que estuda como os materiais respondem as forças aplicadas. Em relação ao ácido hialurônico (AH), essas ligações intermoleculares são chamadas de ligações cruzadas, a fim de unir as substâncias formando uma rede tridimensional e gerando estabilidade ao gel e a forma como se comporta na pele. Não existe um padrão de um mesmo tipo de preenchedor, a uma mesma marca, que sirva para todos os pacientes, cada caso deve ser analisado mediante a um profissional e selecionado o melhor tipo de gel para o atendimento. (Maia & Salvi, 2018)

Figura 4 - Característica do gel



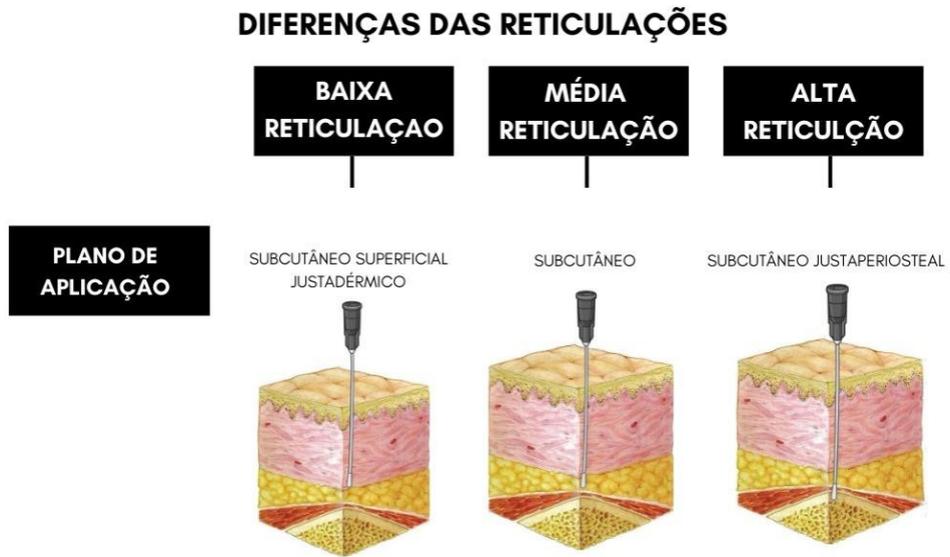
Fonte: (Adaptadp de Fagien *et al.*, 2019)

Figura 5 - Local de aplicação



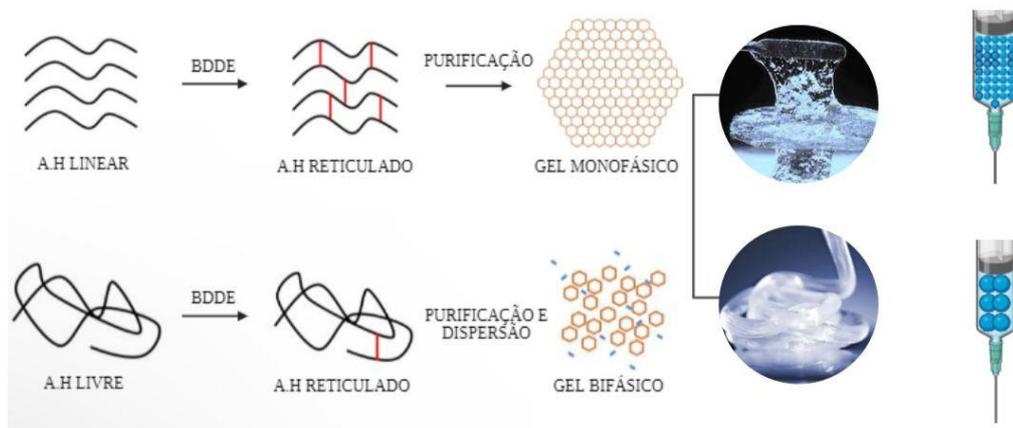
Fonte: (Adaptado de Fagien *et al.*, 2019)

Figura 6 – Plano de aplicação



Fonte: (Adaptado de Fagien et al., 2019)

Figura 7 - Características físico-químicas da reologia dos preenchedores



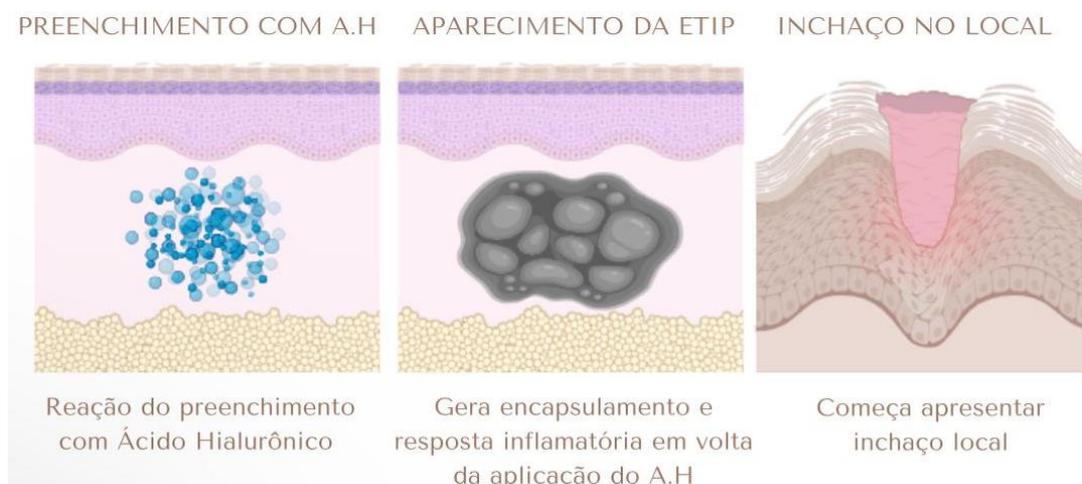
Fonte: (Adaptado de Fundarò et al., 2022)

1.5 Edema tardio intermitente persistente (ETIP)

O edema tardio intermitente persistente é uma reação do preenchimento hialurônico rara, que pode durar longos ou curtos períodos de remissão. O ETIP por implante de AH é uma resposta inflamatória imuno mediada em volta a aplicação do AH, decorrente de fatores imunogênicos ao próprio preenchedor que gera encapsulamento e apresenta inchaço local, pode surgir através de gatilhos como infecções junto aos materiais usados ao implante (biofilme), infecções bacterianas ou virais. De acordo com Brito, assim como infecções sistêmicas virais e/ou bacterianas, infecções locais como rinosinusites e odontogênicas também são identificadas em alguns casos podendo agir como gatilho para o surgimento da reação. Nesse estudo mostramos a reação que pode ocorrer através da vacina, que seria o gatilho para esta reação de hipersensibilidade.

Os edemas tardios surgem a longo prazo, a partir de 30 dias após a aplicação. As complicações tardias mais recorrentes são: os biofilmes, granulomas, despigmentação cicatrizes e edema tardio intermitente persistente. O mesmo, atua de forma recorrente e persiste até total absorção do AH no tecido. O início de parte dos ETIPs pode estar relacionado com alguma vacinação, trauma local ou infecção (respiratórias, dentária ou do trato urinário) no indivíduo. (CAVALLIERI, 2017)

Figura 8 - Surgimento do ETIP



Fonte: (Adaptado de Cavallieri et al., 2017)

1.6 Sintomas

Os primeiros sintomas aparecem em alguns minutos de forma aguda ou meses depois de forma tardia, após a aplicação de AH com o aparecimento de um inchaço e descoloração no local, endurecimento na região preenchida. Mais provável de ocorrer nos lábios e olheiras, locais de maior procura por procedimentos estéticos e de pôr serem tecidos moles. (Munavalli *et al*,.2021)

2. METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado através de uma revisão literária por meio da consulta aos principais bancos de periódicos disponíveis online: PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Além disso, foram usadas como base para este estudo algumas teses, monografias e dissertações de algumas das melhores universidades brasileiras e estrangeiras. Com a abordagem qualitativa, objetivou-se estudar os fenômenos que envolvem a temática do presente trabalho por duas frentes do referido método: a pesquisa documental, com a análise de artigos relacionados às teorias acerca do vírus que origina a Covid-19 e sua relação com a ETIP, e o estudo de caso, em que buscou-se realizar uma análise dos casos de reação de hipersensibilidade. Usou-se, como palavras-chaves, os termos ácidos hialurônicos, Covid-19, vacina, preenchimento dérmico, reações inflamatórias, reologia, ACE2.

3.Resultados:

Nos artigos que foram objeto de análise, identificaram-se os seguintes casos relatados:

3.1 Caso 1

De acordo com Munavalli, uma paciente do sexo feminino e saudável de 43 anos que foi submetida a procedimentos de preenchimento na calha lacrimal há mais de 2,5 anos. Ela não tem histórico médico de angioedema ou. A primeira dose da vacina de mRNA COVID-19 (Pfizer-BioNTech) foi administrada no dia 19 de dezembro de 2021, e ela relatou sentir apenas um leve desconforto no local da injeção no braço,

que durou dois dias. Em 7 de janeiro de 2021, ela recebeu uma segunda vacinação, que novamente resultou em uma leve dor no local da injeção em seu braço e cedeu na tarde de 8 de janeiro de 2021. Um dia depois, ela percebeu uma leve sensibilidade sob o olho direito, que foi seguido por inchaço sob o olho esquerdo algumas horas depois. Depois de iniciar um tratamento com Medrol, ela observou uma redução significativa no inchaço das cavidades lacrimais em ambos os olhos em 24 horas. (Munavalli *et al.*,2021)

Figura 9 - Inchaço na calha lacrimal



Fonte: (Munavalli *et al.*,2021)

Figura 9 a) Representa o Inchaço da calha lacrimal direita da paciente. Figura 7 b) Inflamação que se entendeu para a calha esquerda. Figura 7 c) Melhora após o uso de medrol.

3.2 Caso 2

Uma paciente do sexo feminino, com 38 anos de idade e sem histórico de alergias, submeteu-se a um procedimento de preenchimento labial em 11 de dezembro de 2020. Nesse procedimento, foi utilizada uma solução contendo 0,4 ml de ácido hialurônico a uma concentração de 25 mg/ml, e a aplicação foi realizada por meio de uma agulha 27G. A técnica utilizada consistiu na inserção da agulha de forma linear na borda vermelha tanto do lábio superior quanto do lábio inferior, sendo

administrados 0,6 ml de ácido hialurônico para criar um efeito voluminadora desejada. (Savva *et al.*, 2021)

Em seguida, em 8 de janeiro, a paciente recebeu a primeira dose da vacina Pfizer-BioNTech. Logo após a vacinação, a paciente apresentou uma reação leve ao preenchimento dérmico, que desapareceu por conta própria. Foram observados pequenos eritemas e nódulos em ambos os lábios, acompanhados de dor leve, a partir do segundo dia após a vacinação. Esses nódulos desapareceram completamente em um período de sete dias, sem a necessidade de intervenção médica. (Savva *et al.*, 2021)

No dia 11 de fevereiro de 2021, a paciente recebeu a segunda dose da vacina Pfizer. Entretanto, em 13 de abril de 2021, a paciente relatou uma sensação leve de sensibilidade no lábio superior, que se intensificou nos dias subsequentes, culminando no desenvolvimento de um edema eritematoso doloroso tanto no lábio superior quanto no lábio inferior. (Savva *et al.*, 2021)

Após o surgimento dessas lesões, a paciente foi submetida a uma avaliação minuciosa, e seu histórico médico não revelou a ocorrência de qualquer infecção, trauma na área afetada, incidentes odontológicos, administração de novos medicamentos ou procedimentos médicos entre a aplicação do preenchimento e o inchaço local. Não foram observados sintomas fora do local afetado, exceto pela dor localizada e o edema eritematoso nos lábios. Em decorrência desses achados, um diagnóstico de reação de hipersensibilidade de tipo tardio a preenchimentos dérmicos de ácido hialurônico após a vacinação contra o SARS-CoV-2 foi estabelecido de maneira consistente. Para tratar a paciente, foi prescrita uma terapia com comprimidos de metilprednisolona, com a seguinte posologia: Dia 1 e 2: 6 mg, Dia 3-5: 4 mg, Dia 6-8: 2 mg. (Savva *et al.*, 2021)

Figura 10 - Módulos eritematosos



(Savva *et al.*, 2021)

Figura 10) Pequenos nódulos eritematosos após a primeira dose de vacina (à esquerda), edema eritematoso doloroso após a segunda vacinação (ao meio) e resultado após uso de 5 dias de metilprednisolona. (Savva *et al.*, 2021)

3.3 Caso 3

Paciente do sexo feminino de 38 anos e saudável com preenchimento com ácido hialurônico nas olheiras e lábios que foi utilizado da marca Juverdm Ultra e Voluma (Allergan Irvine). Em novembro de 2019 realizou os preenchimentos e em 2021 recebeu primeira dose da vacina Moderna. Após 12 horas seguintes apresentou dor muscular e febre e tomou paracetamol de 500mg. No dia seguinte, ocorreu a resolução da febre, porém houve aumento da sensibilidade e a formação do edema. 36 horas após a vacinação, essa paciente fez o uso de 10mg de certirizina. 48 horas após a vacinação o edema estava no auge e a paciente não conseguiu abrir o olho direito, 4 dias depois fez uso de Lisinopril por via oral 5mg e após 5 horas houve melhora do edema voltando ao estado normal dentro de um período de 24 horas. (Munavalli *et al.*, 2021)

Figura 11 - Reação de hipersensibilidade do tipo tardio



(Munavalli *et al.*, 2021)

Figura 11 a) 36 horas após a vacina da COVID 19. Figura 11 b) 48 horas após a vacina da COVID. Figura c) 60 horas após a vacina da COVID. Figura 11 d) 78 horas após a vacina da COVID e 48 horas após uso de Lisinopril.

3.4 Caso 4

Uma mulher de 47 anos e saudável realizou um preenchimento com ácido hialurônico de 1mL em fevereiro na região das olheiras, a marca e o tipo de preenchedor não foram informados. Recebeu a dose inicial da vacina no mês de maio, a vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA, conhecida como BNT162b2. Após receber a segunda dose em agosto, o paciente desenvolveu Reação de Hipersensibilidade Dérmica e apresentou inchaço nas pálpebras. Após aplicação de AH nas regiões inferiores do corpo, o indivíduo passou a se automedicar com dose de 20 miligramas de prednisona. Felizmente, a remissão foi alcançada após somente uma semana. Após apresentar novo episódio de Reação de Hipersensibilidade Dérmica, não foi tratada de forma diferente da anterior. Um novo episódio e tratamento correspondente surgiram no mês de dezembro de 2021. Após tomar lisinopril na dose de 5 mg, foi observada resposta adequada em um período de 24 horas. A ocorrência

de episódios foi frequentemente acompanhada de sintomas como congestão nasal e espirros. (Munavalli *et al.*, 2021)

Figura 12 - Edema das pálpebras inferiores



(Munavalli *et al.*, 2021)

3.5 Caso 5

Uma paciente do sexo feminino de 61 anos e fisicamente saudável, exceto por uma vertigem benigna intermitente. Em julho de 2020 realizou um procedimento de preenchimento em 3 regiões: mento, olheira e mandíbula. Em abril de 2021 tomou a primeira dose da vacina da COVID 19, a Pfizer. Alguns dias depois apresentou inchaço nas olheiras e nas bochechas, de ambos os lados. Em 72 horas após o aparecimento ainda persistiam os sintomas e com dor. Em abril de 2021, foi fotografada e apresentou áreas macias, inchaço definido, sem eritema, sem nódulo ou massas, neste momento foi aplicado 75 unidades de hialuronidase e não foi relatado posteriormente nenhuma ocorrência de inchaço. (Michon *et al.*, 2021)

Figura 13 - Inchaço das pálpebras inferiores



(Michon *et al.*,2021)

Figura 13 a) Dia 2 do aparecimento de sinais e sintomas, mostrando inchaço infraorbital onde os preenchimentos de tecidos moles foram injetados anteriormente. Figura B e C) Dia em que o paciente se apresentou clínica do autor, mostrando edema infraorbitário persistente. Figura D e E) 48 horas após uma única sessão de injeção de 75 unidades de hialuronidase. Resolução completa do inchaço.

Caso 6:

Mulher de 26 anos saudável com preenchimento com ácido hialurônico juvederm volux (Allergan) no mento que foi realizado 3 anos antes da vacina do covid-19. Não houve necessidade de intervenção médica pois o inchaço e os sintomas do paciente foram gradualmente resolvidos ao longo de um período de 48 horas (Osmond *et al.*, 2021)

Figura 14 - Edema do mento



(Osmond *et al.*, 2021)

Figura 14 a) Inchaço dramático repentino do queixo 24 horas após a vacinação Moderna COVID-19 na região da injeção de Juvederm volux 3 anos antes. Figura 14 b) Inchaço do mento 48 horas após o início.

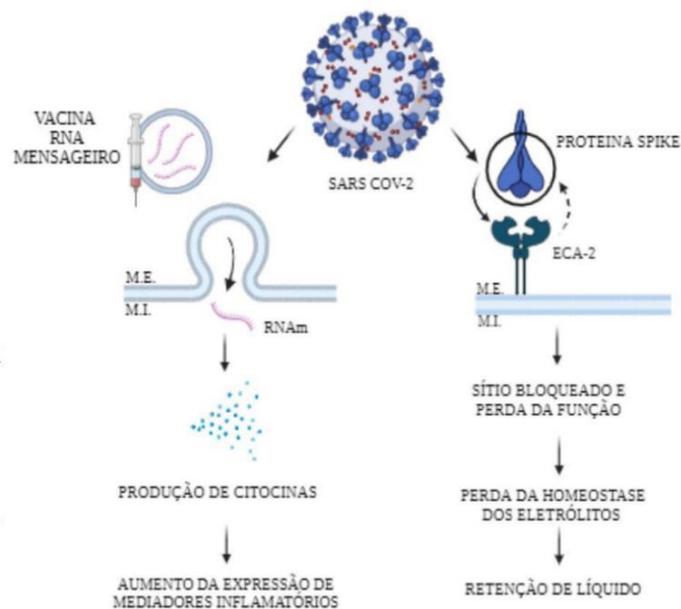
4. DISCUSSÃO

4.1 Proteína Spike

A proteína Spike (S) destaca-se como uma das principais componentes do vírus SARS-CoV-2, encontrando-se na periferia de sua estrutura, especialmente na coroa, conferindo-lhe a aparência de espícula. Essa proteína desempenha um papel crucial na invasão das nossas células, sendo também utilizada como antígeno nas vacinas de RNA mensageiro. Caracterizada por sua notável capacidade inflamatória e elevada imunogenicidade, a Spike é uma glicoproteína composta por duas subunidades

distintas. A subunidade S1 abriga o domínio de ligação ao receptor (RBD), enquanto a subunidade S2 possui o domínio de fusão da membrana. Para sua função infecciosa, essa proteína atua como antígeno, ligando-se especificamente às células humanas hospedeiras, mais precisamente à enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2). Essa interação é crucial para a entrada do vírus e subsequente propagação no organismo.(Teijaro *et al.*, 2021)

Figura 15 - Proteína Spike



(Tejaro *et al.*, 2021) ADAPTADO DE BIORENDER

4.2 Enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2)

Presente sistema renina-angiotensina-aldosterona, mecanismo hormonal das células envolvido no equilíbrio hidro salino e na regulação da pressão arterial, a ECA2 converte angiotensina 1 em angiotensina 2 e é um potente vasodilatador. A presença dessa enzima é um passo importante para a entrada da proteína Spike na célula, através dessa ligação se desenvolve todas as consequências que levam ao edema. (Teijaro *et al.*, 2021)

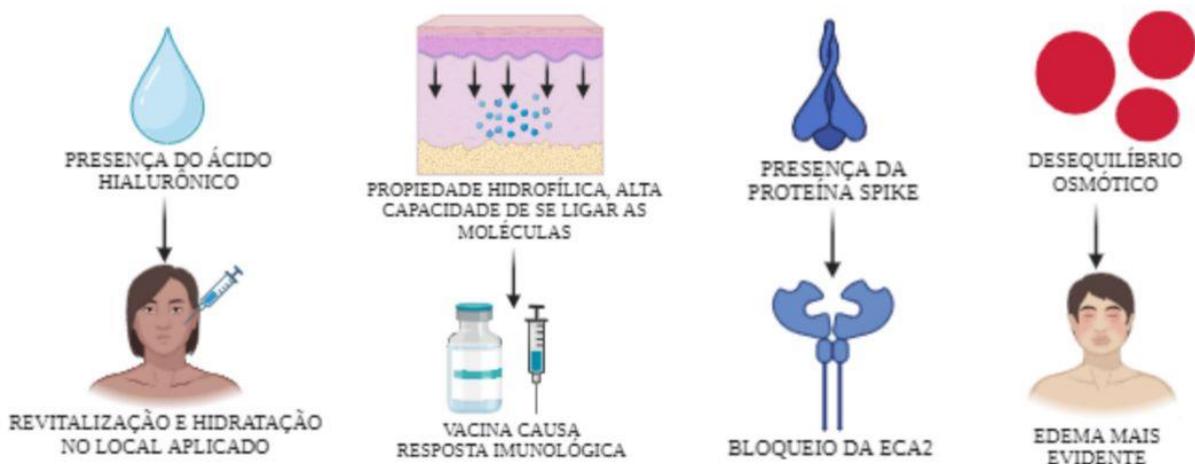
Existem várias regiões que expressam a ECA2, como rins e pulmões, nesse caso de ETIP refere-se a abundância na superfície das células do endotélio, que tem um papel de manter uma imunidade adequada. A ECA2 é importantíssima na homeostase dos eletrólitos, envolvida na perda de água. Se seu sítio de ação está bloqueado com a interação com a proteína spike, presente nas vacinas de RNAm, sua real função está bloqueada, então esse mecanismo está prejudicado, logo o paciente armazena mais eletrólitos e conseqüentemente retém líquido. (Teijaro *et al.*, 2021)

4.3 Ácido hialurônico

A presença do ácido hialurônico injetado após procedimentos estéticos tem como objetivo hidratar a região, além de revitalizar e dar volume. O ácido tem alta capacidade de se ligar as moléculas de água que estão ao redor por ter propriedade hidrofílica, assim, pode aumentar até mil vezes o seu tamanho. Dessa forma, a presença do preenchedor ao nível dérmico potencializa a formação do ETIP e torna mais evidente a região que o edema vai ser formado. (Sudha *et al.*, 2014)

O AH puxando água afim de hidratar e revitalizar a região, o bloqueio da ECA2 e a resposta imunológica pela presença da proteína Spike através da vacina de RNAm são os possíveis fatores que podem desencadear uma ETIP. (Sudha *et al.*, 2014)

Figura 16 - Presença do ácido hialurônico na derme.



. (Sudha *et al.*, 2014) ADAPTADO DE BIORENDER

4.4 Tratamento para ETIP

Existem diversas abordagens e estratégias notáveis para lidar com essa resposta inflamatória. Por exemplo: há situações em que o próprio organismo é capaz de combater a inflamação ao longo do tempo. Além disso, para reduzir o edema e aliviar a dor, podem ser aplicadas compressas de água gelada. Em casos mais complexos, recorre-se a imunossuppressores orais, os quais diminuem a ativação celular e inibem a ação do sistema imunológico. Em situações mais críticas, a administração de hialuronidase por via oral é uma alternativa, pois ela degrada o agente agressor instantaneamente, eliminando-o do sistema. (Veloso *et al.*, 2022)

5. CONCLUSÃO

A formação de ETIP ocorre por alguns fatores através do contato da vacina da covid de RNA-M pelas vacinas Pfizer e MODERNA, tendo como principal antígeno a proteína spike (s), que é hiper inflamatória e de alta imunogenicidade. Ou seja, alta capacidade de gerar resposta imunológica, o que pode ser uma possível causa para o edema. A interação da proteína viral do SARS-CoV-2 com a célula hospedeira é através de uma enzima chamada conversora da angiotensina 2 (ECA2), onde essa interação bloqueia o sítio da ECA2 perdendo a sua real função, o controle osmótico. O acúmulo de líquido causado por esse desequilíbrio entra em evidência e se expressa nos tecidos onde tem a presença do ácido hialurônico, que por si só já é adsorvente e atrai água.

6. REFERÊNCIAS

SHOME, D. et al. **Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler post-COVID-19 viral infection.** Journal of Cosmetic Dermatology, v. 20, n. 5, p. 1549–1550, 1 maio 2021.

MICHON, A. **Hyaluronic acid soft tissue filler delayed inflammatory reaction following COVID-19 vaccination – A case report.** Journal of Cosmetic

SANTANA, I.N.G.; ROSTEY, R.R.L. **Relato de caso: edema tardio intermitente e persistente (E TIP) de implante de ácido hialurônico de sequência adópela Covid-19.**

Surg Cosmet Dermatol, v. 12, n. 4, p. 373-5, 2020.

BRAZ, A. V. **Update no tratamento com ácido hialurônico.** In: Kede MPV, Sabatovich O, editores. Dermatologia Estética. São Paulo: Ateneu; 2009. p. 646-61.

MUNAVALLI, G. G. et al. **“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”.** Archives of Dermatological Research, 9 fev. 2021b. Dermatology, v. 20, n. 9, p. 2684–2690, jul. 202

MARTINS, Nívia Mara Moreira et al. **Ação dos bioestimuladores ácido poli-l-láctico, hidroxiapatita de cálcio e policaprolactona no rejuvenecimento cutâneo.** NBC-Periódico Científico do Núcleo de Bociências, v. 11, n. 22, 2021.

ORTIGOSA, L. C. M. et al. **Hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler after COVID-19 vaccination: A series of cases in São Paulo, Brazil.** International Journal of Infectious Diseases, v. 116, p. 268–270, mar. 2022b.

RIBEIRO, M. R. A. et al. **Propriedades, eficácia e segurança do uso do ácido hialurônico em harmonização orofacial.** Research, Society and Development, v. 10, n. 13, p. e286101321212, 12 out. 2021.

BEAMISH, I. V.; BOGOCH, I. I.; CARR, D. **Delayed inflammatory reaction to dermal fillers after COVID-19 vaccination case report.** Canadian Journal of Emergenc Medicine, 16 mar. 2022.

SUDHA PN, ROSE MH. **BENEFICIAL EFFECTS OF HYALURONIC ACID**. ADV FOOD NUTR RES. 2014; 72:137-176. DOI: 10.1016/B978-0-12-800269-8.00009-9. PMID: 25081082.

CECILIO, M. **“ETIP - EDEMA TARDIO INTERMITENTE PERSISTENTE”**. FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE.

LIU, L.; LEDINH, W. **COVID -19 infection–associated hypersensitivity reaction to dermal filler- a case report and review of the histologic features**. Journal of Cosmetic Dermatology, 25 jun. 2022.

BAGATIN, E. **Mecanismos do envelhecimento cutâneo e o papel dos cosmeceuticos**. Revista Brasileira de Medicina. v. 66, n. 3, p. 5-11, 2009.

LIMA, E. M. DE; RIBEIRO JUNIOR, E. **VACINA PFIZER PARA O COMBATE AO SARS-COV-2: uma revisão**. **65.108.49.104**, 10 dez. 2021.

ROHRICH, R.J; GHAVAMI, A, CROSBY, M.A. **The roles of hyaluronic acid fillers: scientific and thecnical considerations**. Plast Reconstr Surg. 2007; 120(Suppl 6):41S-54S

Lopes, N. V; Suguihara, R. T; Muknicka, D. P. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 8, p. 1-7, 2023.

SENHORAS, E. M. **O CAMPO DE PODER DAS VACINAS NA PANDEMIA DA COVID-19**. Boletim de Conjuntura (BOCA), Boa Vista, v. 6, n. 18, p. 110–121, 2021. DOI: 10.5281/zenodo.5009525. 3

STREHLAU, V. I.; CLARO, D. P.; NETO, S. A. L. **A vaidade impulsiona o consumo de cosméticos e de procedimentos estéticos cirúrgicos nas mulheres? Uma investigação exploratória**. Revista de Administração, v. 50, n. 1, p. 73–88, 1 jan. 2015.

ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. [s.l: s.n.].
Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210106150575/anx_150575_pt.pdf>.

Klotz De Almeida Balassiano, Brasil, et al. Surgical & Cosmetic Dermatology Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Maia, I. E. F. & Salvi, J. O. de. (2018). **O Uso do ácido hialurônico na harmonização facial:** uma breve revisão. Brazilian Journal of Surge of and Clinical Research, 23 (2), 135–139