

Eventos adversos associados à vacina e ao vírus SARS-CoV 2 em pacientes com procedimentos estéticos faciais



<https://doi.org/10.56238/sevened2023.004-020>

Luana Beatriz Miranda Moreli

Mestre em Harmonização Orofacial

E-mail: luanab_miranda@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: Identificar eventos adversos associados à vacina e ao vírus Sars-Cov 2 em pacientes com procedimentos estéticos faciais (toxina botulínica tipo A e preenchedores de ácido hialurônico) por meio da revisão sistemática de literatura. **Metodologia:** Utilizou-se da metodologia Methodi Ordinatio para selecionar o portfólio de artigos mais relevantes na área. A busca foi realizada na base de dados PubMed considerando o período de 2019 a

2023. O portfólio final foi composto por 33 artigos. **Resultados:** Os resultados apresentam eventos que incluem reações no local do preenchimento, como dor, edema, eritema, prurido, hematomas, infecção, hipersensibilidade, nódulos, assimetria, defeitos do contorno facial, descoloração da pele, efeitos colaterais e necrose tecidual. **Conclusão:** A principal contribuição deste estudo foi compartilhar informações sobre os eventos adversos, considerando os riscos e implicações oriundas da vacina e do vírus Sars-Cov 2 juntamente com os com procedimentos estéticos faciais, a fim de orientar os profissionais injetores como atuar no mercado considerando a pandemia.

Palavras-chave: Covid-19, Preenchimento, Vacinas, Toxina botulínica, Ácido hialurônico.

1 INTRODUÇÃO

Observa-se que o uso de preenchimentos de tecidos está entre os procedimentos estéticos não cirúrgicos mais populares em todo o mundo e atualmente estão sendo usados para áreas faciais e não faciais. A medicina estética se acentuou nos últimos anos por muitas razões, pela busca constante da jovialidade, por influência de artistas, ou até mesmo devido ao envelhecimento precoce ocasionado por fatores de estresse, ansiedade, depressão (Cassaniti et al., 2020).

Existem diferentes tipos de bioestimuladores e preenchedores de tecido, como ácido hialurônico (HA), hidroxiapatita de cálcio (CaHA), polimetilmetacrilato (PMMA), ácido poli-L-láctico (PLLA) e produtos à base de colágeno. Acredita-se que um preenchedor dérmico ideal deve ser seguro, não alergênico, não imunogênico, não carcinogênico, não migratório, econômico e estável pelo tempo desejado no tecido alvo. No entanto, várias reações adversas associadas aos preenchedores dérmicos foram relatadas em pesquisas científicas (Guo et al., 2021).

Complementando os procedimentos estéticos faciais, a toxina botulínica tipo A também está entre uma das alternativas para rejuvenescimento dentro das clínicas de estética. A mesma atua através da ação de relaxamento da musculatura. A adição de paralisia muscular facial induzida por toxina botulínica tipo A (BTX) para atingir os músculos da metade superior (visível) da face, especialmente



os músculos corrugador e prócero, pode atuar como uma solução terapêutica por sua supressão de linhas glabellares. O tratamento do complexo da glabella permite inibir as emoções negativas do indivíduo tratado (Nestor et al., 2020).

A partir do surgimento da pandemia de coronavírus no ano de 2019, causada pelo vírus Sars-Cov 2, diversas vacinas foram comercializadas para pessoas em todo o mundo. E, vários eventos adversos associados às diferentes vacinas contra COVID-19 foram relatados e, notavelmente, casos de eventos adversos em pacientes com preenchimento de tecido após a vacinação (Beamish et al., 2022).

A COVID-19, surgiu em meio a alta de procedimentos estéticos, afetando de forma significativa o sistema imunológico, desfavorecendo a realização dos procedimentos estéticos e impactando em diversos fatores, dentre eles, a diminuição da durabilidade da toxina botulínica e ocasionando processos inflamatórios em pacientes com preenchimentos faciais, ocasionados inclusive, por conta dos efeitos colaterais das vacinas e também durante a infecção com o vírus Sars-CoV-2 (Beamish et al., 2022).

A COVID-19 pode vir a apresentar diversos sinais e sintomas, eventos adversos, que ainda estão sendo estudados. Porém, muitas manifestações cutâneas, respiratórias, musculares, dentre outras, já foram analisadas e relatadas, por exemplo, pacientes com preenchedores faciais podem apresentar uma reação do tipo ETIP (edema intermitente tardio), desencadeada pela infecção por Sars-CoV-2 ou pelas vacinas (Zhang, 2020).

Essas reações são mediadas por linfócitos T e podem ser desencadeadas por doenças semelhantes à gripe, incluindo a infecção por SARS-CoV-2. Os autores Cavallieri et al. (2017) contribuem afirmando que a vacinação também pode induzir uma resposta levando à hipersensibilidade dos preenchedores no corpo, causando também a ETIP.

A pandemia de COVID-19 levou então, à realização de pesquisas sobre a relação entre procedimentos estéticos faciais (toxina botulínica tipo A e preenchedores de ácido hialurônico) bem como o desenvolvimento de reações inflamatórias em pacientes infectados com SARS-CoV-2 ou após a vacinação (Naouri et al., 2023). Já existem estudos que relatam que o SARS-CoV-2 se liga e bloqueia a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) por meio da proteína S (pico) para acessar a célula, o que pode ser um mecanismo potencial para o desenvolvimento de eventos adversos em vacinados ou infectados por COVID-19 em pacientes que receberam injeções de preenchimento de AH ou toxina botulínica tipo A, para fins de procedimentos estéticos faciais (Li et al., 2023).

Em células humanas, a ACE2 é expressa em queratinócitos, fibroblastos, endotélio vascular dérmico e adipócitos do tecido subcutâneo, onde o HA é depositado. O acúmulo de angiotensina II desencadeia uma reação pró-inflamatória e aumenta a atividade da glicoproteína CD44, que tem afinidade com propriedades pró-inflamatórias e estão presentes na infiltração que se desenvolve ao redor dos depósitos injetados na pele no tecido subcutâneo (Azzouz et al., 2023).



É importante ressaltar que existe a necessidade de discussão das considerações clínicas para os procedimentos estéticos, mesmo que todos os protocolos de segurança contra COVID-19 sejam respeitados com base nos órgãos competentes de saúde e nas evidências científicas, ainda trazem incertezas sobre a sensibilidade dos testes e o tempo de incubação do vírus, bem como o mecanismo de ação sistêmico e imunológico da infecção em pacientes assintomáticos (Cassaniti et al., 2020; Zhang et al., 2020).

Portanto, este estudo se justifica pela lacuna na área de pesquisa, considerando à quantidade limitada de estudos que investigam os eventos adversos relacionados à influência da vacina nos procedimentos estéticos minimamente invasíveis executados em consultórios como aplicação de toxina botulínica tipo A e preenchedores faciais com ácido hialurônico absorvíveis. Para tanto, foi utilizada a pesquisa bibliográfica sistemática na base de dados PubMed, considerando os trabalhos publicados no período compreendido entre 2019-2023, para levantar quais são as publicações mais relevantes sobre a temática.

Assim, o objetivo desse trabalho consiste em avaliar os eventos adversos da vacina e do vírus Sars-Cov-2 em pacientes com procedimentos estéticos faciais (toxina botulínica tipo A e preenchedores de ácido hialurônico) através da revisão sistemática de literatura.

O estudo pode fornecer uma visão abrangente dos casos relatados de reações a preenchimentos e aplicação de toxina botulínica tipo A após a vacinação contra COVID-19, bem como em pacientes que tiveram a doença, a fim de abordar várias considerações que devem ser levadas em prática e também trazer uma melhor orientação para profissionais injetores e população em geral.

2 METODOLOGIA

Com o objetivo de identificar os eventos adversos relacionados à vacina e ao vírus Sars-Cov-2 em pacientes com procedimentos estéticos faciais (toxina botulínica tipo A e preenchedores de ácido hialurônico) através da revisão sistemática de literatura, foi realizado o levantamento dos materiais publicados na base de dados PubMed do período 2019 a 2023.

Para alcançar o objetivo proposto, optou-se pela metodologia para revisão sistemática de literatura proposta por Pagani, Resende e Kovalski (2017), a *Methodi Ordinatio*. Artigos relevantes publicados com fatores de impacto significativos utilizaram a metodologia para a realização de revisões sistemáticas, validando o método desenvolvido pelos autores, tais como, Cunha et al. (2019), Gao et al. (2019), Muller et al. (2019), Pinto et al. (2019), Souza et al. (2019), Corsi et al. (2019) e Salvador et al. (2019).

A metodologia prevê uma sequência de nove passos os quais foram utilizados para percorrer o caminho metodológico:



Tabela 1: Nove passos da Methodi Ordinatio

PASSOS	DESENVOLVIMENTO
Passo 1: Estabelecimento da intenção de pesquisa;	Buscou-se delimitar a lacuna de pesquisa existente considerando a Temática – eventos adversos associados à vacina e ao vírus Sars-Cov-2 em pacientes com procedimentos estéticos faciais.
Passo 2: Pesquisa preliminar exploratória com as palavras chave nas bases de dados;	A pesquisa preliminar pautou-se a inserir as combinações de palavras-chave a seguir: Covid-19 AND botulinum toxin* Covid-19 AND “hyaluronic acid **” vaccines AND “botulinum toxin **” vaccines” AND “hyaluronic acid **”
Passo 3: Definição e combinações das palavras chave e bases de dados;	Após a pesquisa preliminar exploratória, foram definidas as seguintes combinações: Covid-19 AND botulinum toxin* Covid-19 AND “hyaluronic acid **” vaccines AND “botulinum toxin **” vaccines” AND “hyaluronic acid **” Para a definição das bases de dados, optou-se pela base mais utilizada na área da saúde: PubMed.
Passo 4: Pesquisa definitiva nas bases de dados;	Conforme a tabela 2.
Passo 5: Procedimentos de filtragem;	Conforme previsto na metodologia as filtragens foram as seguintes: Duplicados; Trabalhos de conferência, livros e capítulos de livros; InOrdinatio Negativos e Por título.
Passo 6: Identificação do fator de impacto, do ano e número de citações;	Para este passo foi considerado como primeira opção de fator de impacto, a métrica <i>Journal Citation Reports</i> (JCR) e no caso de a revista não apresentar JCR optou-se pela métrica Cite Score. Para obter o número de citação de cada artigo, foi realizada a busca no Google Scholar.
Passo 7: Ordenação dos artigos por meio do <i>InOrdinatio</i> ;	Para a ordenação dos artigos aplicou-se a equação $InOrdinatio = (Fi / 1000) + \alpha * [10 - (APe - APu)] + (\sum Ci)$, em que o valor de α estabelecido, foi 10, priorizando os artigos mais recentes. Nesta etapa foi possível localizar 1 artigo com <i>InOrdinatio</i> negativo, o qual foi excluído da pesquisa conforme previsto na metodologia utilizada.
Passo 8: Localização dos artigos em formato integral;	Os artigos foram localizados com a utilização, das próprias bases de dados selecionadas, portal da Capes e Google Scholar.
Passo 9: Leitura e análise sistemática dos artigos.	As leituras e análises foram realizadas com foco na temática estabelecida, seguindo os critérios de exclusões da Tabela 3. Foi utilizado o programa Excel para organização das informações e análise sistemática dos artigos.

Fonte: Pagani; Resende; Kovaleski (2017).

Após a definição das bases de dados para a pesquisa, foram realizadas as buscas por documentos, por meio dos descritores estabelecidos no passo 3. Como resultado obteve-se a quantidade de documentos provenientes de cada base, conforme a Tabela 2.



Tabela 2: Quantidade de documentos provenientes da base de dados utilizada na pesquisa

Key words and combinations					
Período (2019 a 2023)					
Bases de dados	((Covid-19 OR (Sars-Cov 2)) AND (botulinum toxin*))	((Covid-19 OR (Sars-Cov 2)) AND (botulinum toxin*) AND (“hyaluronic acid **”))	((Covid-19 OR (Sars-Cov 2)) AND (Vaccines) AND (“hyaluronic acid **”) “botulinum toxin **”)	((Covid-19 OR (Sars-Cov 2)) AND (Vaccines) AND (“botulinum toxin **”))	Total
PubMed	Search results: 67 results Campos de busca: Título do artigo, resumo, palavras-chave. Tipo de documento: Jornals	Search results: 78 results Campos de busca: Título do artigo, resumo, palavras-chave. Tipo de documento: Jornals	Search results: 29 results Campos de busca: Título do artigo, resumo, palavras-chave. Tipo de documento: Jornals	Search results: 6 results Campos de busca: Título do artigo, resumo, palavras-chave. Tipo de documento: Jornals	180
Total	67	78	29	6	180

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Após a busca nas bases de dados, foram realizados os procedimentos de filtragem, conforme descritos no passo 5. A exclusão por título e resumo obedeceu aos critérios descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Procedimentos de filtragem (exclusão) realizados na pesquisa.

Critério de exclusão	Total
Duplicados	18
Livros, capítulos de Livros e Conferências	79
Título e resumo (trabalhos que não apresentam relação direta com a temática da pesquisa)	74
Total	33

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Os critérios de inclusão e exclusão compreenderam todos os estudos originais que apresentavam casos que manifestaram reações adversas de preenchedores ou toxina botulínica tipo A, após receber as vacinas COVID-19 ou estudos de pacientes que tiveram a doença e apresentaram eventos adversos associados. Foram incluídos apenas estudos que tinham relação direta aos objetivos dessa pesquisa. Os critérios de exclusão consideraram artigos duplicados, Livros, capítulos de Livros e Conferências e materiais que não apresentassem um caso de relação à temática de pesquisa. Também foi considerado como critério de exclusão os estudos que relatavam apenas reações e eventos adversos de forma isolada, com abordagem em outros tipos de vacinas ou, apenas com o uso de preenchedores ou toxina botulínica tipo A, não associados ao objeto de estudo dessa pesquisa.



Com base nesses critérios de exclusão, obteve-se um total de 33 artigos que deram origem ao portfólio final para a construção da revisão sistemática de literatura. Essa seleção de artigos permitiu realizar análises comparativas entre os mesmos, para assim atingir o objetivo proposto neste trabalho.

2.1 PROTOCOLO DE REVISÃO E COLETA DE DADOS

Perguntas de pesquisa: quais os eventos adversos associados à vacina e do vírus Sars-Cov-2 em pacientes com procedimentos estéticos faciais (toxina botulínica tipo A e preenchedores de ácido hialurônico)? Dessa forma, a análise bibliográfica sistemática proporciona uma visão geral das pesquisas que possam contribuir para o tema proposto. Para isto, foram elaboradas também as seguintes perguntas:

- i. Qual a quantidade de trabalhos publicados por ano? Esta pergunta visa demonstrar quando foi o intervalo de tempo que este tipo de pesquisa surtiu interesse na comunidade acadêmica.
- ii. Quais os principais meios em que estes estudos foram publicados, bem como, quais trabalhos foram mais referenciados pelo corpo de literatura avaliado? Estas perguntas podem determinar quais *journals* e autores demonstram maior interesse no tema abordado possibilitando a criação e a solidificação de uma base teórica para o estudo, de forma a elencar os autores mais significativos no campo.
- iii. Quais artigos apresentam tema central similar ao abordado nesta revisão sistemática? A identificação de trabalhos que apresentem semelhança com o estudo aqui abordado pode fomentar ideias sobre os meios de condução da pesquisa, bem como permitir a interação entre os pesquisadores relacionados.

Assim, a temática trabalhada neste artigo pode oferecer algumas respostas ao desafio de compreender se existem eventos adversos/influência da vacina e do vírus Sars-Cov-2 em pacientes com procedimentos estéticos faciais (toxina botulínica tipo A e preenchedores de ácido hialurônico).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seção de resultados e discussões está dividida em *literature exploration* e eventos adversos da vacina e do vírus Sars-Cov 2 em pacientes com procedimentos estéticos faciais (toxina botulínica tipo A e preenchedores de ácido hialurônico).

3.1 LITERATURE EXPLORATION

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão dos materiais oriundos da revisão sistemática de literatura e levando em consideração o objetivo da pesquisa, foram analisados 33 artigos científicos que apresentaram similaridade com o tema e objetivo central dessa pesquisa. Todos versam sobre a



temática e baseiam suas análises na perspectiva de apresentar eventos adversos, reações da vacina e do vírus Sars-Cov-2 em pacientes com procedimentos estéticos faciais (toxina botulínica tipo A e preenchedores de ácido hialurônico), para realizar uma avaliação, um estudo clínico, uma análise de resultados ou uma revisão bibliográfica. A tabela 4 sintetiza os resultados da revisão sistemática, agrupando os estudos que tiveram relação direta com os objetivos abordados nesta pesquisa. A tabela possibilitou responder à pergunta de pesquisa que norteou o trabalho: quais os eventos adversos associados à vacina e do vírus Sars-Cov-2 em pacientes com procedimentos estéticos faciais (toxina botulínica tipo A e preenchedores de ácido hialurônico)?

Tabela 4: Resumo dos artigos publicados sobre eventos adversos em pacientes com procedimentos estéticos faciais (toxina botulínica tipo A e preenchedores de ácido hialurônico)

Estudo	Histórico	Sintomas	Contribuições da pesquisa
Aryanian et al. (2022)	Relatos de algumas reações cutâneas em pacientes submetidos a vários procedimentos estéticos, incluindo preenchimento ou injeção de toxina botulínica	Edema, eritema e sensibilidade nas áreas injetadas e angioedema labial	A maioria das reações induzidas por vacinas em áreas previamente manipuladas cosmeticamente são reações tardias, que ocorrem com atraso, geralmente dentro de 10 dias após a vacinação.
Azzouz et al. (2023)	Caso de uma mulher de 43 anos com reação de hipersensibilidade tardia tipo 4 ao preenchimento cosmético de ácido hialurônico desencadeada pela vacinação de mRNA de COVID-19	Formação de nódulos de início tardio após a injeção de preenchedores, reação inflamatória e reação de hipersensibilidade tardia	A hipersensibilidade tardia tipo IV/reações inflamatórias tardias geralmente se manifestam como endurecimento, edema, nódulos e granuloma no local da injeção. O mecanismo da reação inflamatória retardada/tipo IV ainda precisa ser elucidado, mas uma teoria é que os oligossacarídeos LMW-HA e HA podem haptenizar a autoproteína e torná-los imunogênicos
Batifol et al. (2022)	Estudos comparativos, ao longo de três meses, do impacto do SARS-CoV2 em pacientes injetados com toxina botulínica para fins funcionais	Efeito protetor	A neurotoxina botulínica tipo A (BoNT/A) é conhecida por bloquear a acetilcolina (ACh), bem como muitos outros neuroreceptores e neuromoduladores. A recente menção de um potencial efeito protetor da nicotina na COVID 19, por meio do bloqueio da ACh.



Beamish et al. (2022)	Associação de reações inflamatórias tardias a preenchimentos dérmicos em resposta à vacinação com mRNA COVID-19	Endurecimento, edema, nódulos dolorosos e descoloração nos locais de injeção de preenchimento dérmico	Os sintomas apareceram repentinamente 6 semanas após receber a segunda dose da vacina Pfizer. Isso pode representar uma potencial reação inflamatória tardia à vacinação, mas desencadeadores imunogênicos alternativos não podem ser descartados
Bono et al. (2021)	Recomendações de melhores práticas sobre como organizar o Trabalho de uma clínica realizando tratamentos com toxina botulínica.	Efeito protetor	Método de injeção eficaz que possa prevenir a infecção pelo vírus SARS-CoV-2. A fim de minimizar o risco de transmissão de SARS-CoV-2 durante o tratamento com toxina botulínica na era COVID-19
Calvisi (2022)	Três casos de reações de preenchimento dérmico após vacinação com mRNA contra SARS-CoV-2; todos os pacientes receberam o preenchimento meses ou mesmo anos antes da vacina	Reação inflamatória tardia após vacina	Eventos adversos em pacientes com preenchimentos dérmicos após receberem a vacina SARS-CoV-2 mRNA. Casos de uma reação inflamatória desencadeada pela proteína Spike COVID-19 ao preenchimento dérmico de HA. A prevenção de reações tardias ou de hipersensibilidade do tipo IV deve incluir uma história completa e educação do paciente e uma janela de espera entre a vacina e o preenchimento dérmico
Cavallieri et al.	Relatos de 33 casos de edema local associado à presença de ácido hialurônico. Episódios de edema foram referidos como recorrentes, na área previamente afetada ou em outro sítio de injeção	Complicação tardia após preenchimento facial com ácido hialurônico Edema local	Utilização do termo Edema tardio intermitente e persistente para agrupar as reações adversas tardias ao ácido hialurônico, que se traduzem por edema local tardio, de caráter intermitente, deflagrado por gatilhos específicos e que persiste enquanto houver a presença do ácido hialurônico no tecido.



Dresler e Saberi (2020)	Pesquisa através de questionário padronizado, sobre as formas terapêuticas da toxina botulínica	Efeito protetor	Formas terapêuticas de aplicações da toxina botulínica tipo A podem ser consideradas como um tratamento potente contra o Covid-19
Goodman et al. (2020)	Estudo da aplicação de toxina botulínica tipo A durante a pandemia em pacientes que precisam de acompanhamento em condições neurológicas	Efeito protetor	Formas terapêuticas de aplicações da toxina botulínica tipo A em pacientes com condições neurológicas
Guo et al. (2021)	2 casos subagudos de reações alérgicas ao BTA em cosmese facial após a vacinação contra a Covid-19	Reação de hipersensibilidade	A infecção e a vacinação pela doença do vírus Corona 2019 (Covid-19), pode induzir ativação específica e inespecífica do sistema imunológico, induzem reações inflamatórias tardias a preenchimentos de ácido hialurônico injetados anteriormente.
Hamed et al. (2022)	Estudo dos efeitos colaterais imediatos ou de início precoce (ocorrendo até vários dias após o tratamento)	Reações no local da injeção, como dor, edema, eritema, prurido, hematomas, infecção, hipersensibilidade, nódulos, assimetria, defeitos do contorno facial, descoloração da pele, efeitos colaterais e necrose tecidual	Redução da eficácia e segurança das injeções de toxina botulínica tipo A (BTA) após a vacinação contra COVID-19
Kalantari et al. (2022)	Pesquisa sistemática realizada nas bases de dados Scopus, Web of Science e PubMed/MEDLINE para artigos publicados desde o início da pandemia até 21 de outubro de 2021, com a finalidade de determinar as características dos pacientes com reação de preenchimento após a vacinação contra COVID-19 e abordar várias considerações que	Reações no local da injeção, como edema, dor, eritema, coceira e equimose, reações de hipersensibilidade, infecções por vírus herpes simplex, abscesso ou celulite, irregularidades de superfície e nódulos, oclusões vasculares, como necrose tecidual local e embolização de vasos sanguíneos	Todos os pacientes que desenvolveram reação do tipo retardado (TRD) após a vacinação contra COVID-19 eram mulheres de meia-idade sem histórico conhecido de alergia a alimentos ou medicamentos. Todos os pacientes tinham histórico de injeção de preenchimento com ácido hialurônico (AH) na cabeça e pescoço e demonstraram sintomas particularmente inchaço,



	devem ser feitas na prática		de <1 dia até 10 dias após a primeira ou segunda dose de vacinas. Lisinopril, hialuronidase e corticosteroides parecem ter bons resultados no tratamento
Kandasamy (2020)	Visão geral do impacto patológico mediado por SARS-CoV-2 nos pulmões, coração e cérebro, usos terapêuticos da toxina botulínica contra insuficiência pulmonar, parada cardíaca e déficits neurológicos	Efeito terapêutico	As toxinas botulínicas são neurotoxinas potentes que podem induzir paralisia muscular e parada respiratória aguda em humanos. Uma dose leve da forma purificada de toxina botulínica pode atenuar a tosse crônica, dispnéia, pneumonia, insuficiência respiratória aguda, circulação anormal, defeitos cardíacos e vários déficits neurológicos que foram reconhecidos como os sintomas clínicos proeminentes do COVID-19
Kato et al. (2022)	Estudo de pacientes com sintomas de reações inflamatórias agudas após injeção de preenchimento com HA ou colágeno humano em uma clínica	Reações inflamatórias agudas	O aumento acentuado de reações inflamatórias agudas coincidiu com a pandemia de COVID-19. Possíveis explicações incluem alterações do sistema imunológico causadas por extensas mudanças na higiene doméstica e pessoal, níveis prolongados e elevados de estresse e infecção subclínica por COVID-19
Li et al. (2023)	Estudo de caso que relata reações inflamatórias tardias em paciente que o eritema do pescoço apareceu três semanas após a injeção de ácido hialurônico nas linhas do pescoço e uma reação inflamatória tardia foi diagnosticada	Reações inflamatórias tardias	As reações inflamatórias tardias são uma complicação relativamente rara e muitas vezes confundidas com infecções comuns ou não relacionadas à AH devido ao início insidioso e manifestações diversas. O estudo destaca a necessidade de atenção dos profissionais da área da saúde



Lopes (2022)	Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, comparativo, multicêntrico, não intervencional em ambiente de vida real com pacientes tratados com injeções faciais de ácido hialurônico de maio a setembro de 2021, com teste para descartar SARS-COV 2 ou que havia sido vacinado	Reações em pacientes não vacinados e vacinados	Os eventos adversos após injeções faciais de ácido hialurônico foram maiores entre os pacientes com histórico, mas não entre os diagnosticados com COVID-19. O novo cenário relacionado a infecções ou vacinas por COVID-19 exigiria critérios de readaptação para aplicação de injeções de ácido hialurônico
Lopes et al. (2023)	Este artigo revisa os mecanismos fisiopatológicos e a sintomatologia dos RITs de preenchimento dérmico associados à infecção por COVID-19. Paralelamente, é feita uma análise das alterações mais frequentes dos preenchedores dérmicos descritas secundárias a campanhas de vacinação, bem como o seu diagnóstico e tratamento	Reações a preenchedores em tempos de COVID-19	As RITs secundárias aos preenchedores dérmicos de AH são classificadas quanto ao tempo de aparecimento: precoces, de 14 dias a um ano após o preenchimento, ou tardias, quando surgem mais de um ano após o procedimento
Michel (2023)	O objetivo do estudo foi determinar se os granulomas de preenchimento tardio são mais comuns após o início da pandemia de COVID-19	Presença de granulomas em pacientes com preenchimento	A formação de granuloma é uma complicação rara da injeção de ácido hialurônico que parece estar ocorrendo com mais frequência após a pandemia de COVID-19. Os profissionais que administram preenchimentos dérmicos devem estar cientes dessa complicação e de sua aparente incidência aumentada
Michon (2021)	Uma mulher de 39 anos que já teve sua área lacrimal tratada com preenchimento de tecido mole com ácido hialurônico desenvolveu inchaço dias após receber a vacina mRNA	Edema após vacina	As reações inflamatórias de tipo tardio observadas neste relato de caso provavelmente estão imunologicamente relacionadas à interação da vacina de mRNA COVID-19 recebida e



	Pfizer-BioNTech COVID-19		preenchimentos de tecidos moles de HA
Munavalli et al. (2022)	4 casos com histórias clínicas sobre reações inflamatórias no local do preenchimento	Reações inflamatórias no local do preenchimento	A interação da proteína Spike com os receptores ACE2 dérmicos favorece uma cascata TH1 loco-regional pró-inflamatória, promovendo uma reação mediada por células CD8+T a granulomas incipientes, que se formaram anteriormente em torno de partículas residuais de HA.
Naouri (2023)	Pesquisas sobre a relação entre procedimentos estéticos faciais (toxina botulínica tipo A e preenchedores de ácido hialurônico) bem como o desenvolvimento de reações inflamatórias em pacientes infectados com SARS-CoV-2 ou após a vacinação	Reações inflamatórias	As frequências das complicações vinculadas aos procedimentos estéticos faciais podem ser altas devido ao aumento da taxa de vacinação e também de infecção na população
Nestor et al. (2020)	Estudo do efeito protetor da toxina botulínica tipo A, onde os autores ressaltaram o benefício de manter os cuidados com a aparência em tempos de pandemia. Procedimento no qual proporciona benefícios para o paciente mesmo com a utilização da máscara uma vez que se utiliza a medicação no uso superior da face	Efeito protetor	Os autores concluíram na sua pesquisa que a aplicação de toxina botulínica é sim uma solução positiva para diminuir as emoções negativas e promover o bem-estar do indivíduo
Ortigosa et al. (2022)	5 casos descrevendo reações tardias em pacientes submetidos a tratamentos de rejuvenescimento facial e vacinados contra a COVID-19	Eventos adversos tardios	Todos os relatos de casos mostraram uma reação de hipersensibilidade ao preenchimento dérmico de HA mais de 24 horas após a vacinação para COVID-19, caracterizada por uma reação de hipersensibilidade tardia ou do tipo IV, uma hipersensibilidade mediada por células



			desencadeada por linfócitos T
Owczarczyk-Saczonek et al. (2021)	Risco de reações adversas imunomediadas de início tardio relacionadas a preenchimentos dérmicos em pacientes portadores dos haplótipos HLA-B*08 e DR1*03. Essa combinação de subtipos de HLA foi relacionada a um aumento de quase quatro vezes na probabilidade de desenvolver reações adversas	Reações adversas imunomediadas	Após a regressão de uma inflamação e eliminação dos remanescentes de tecidos lesados por macrófagos, as moléculas LMW-HA são removidas via endocitose dependente de CD44.
Pajo et al. (2021)	Os efeitos do COVID-19 violam não apenas o domínio da saúde pública, mas também a interação psicossocial e a comunicação, principalmente com o advento do uso de máscaras	Interação psicossocial	A toxina botulínica pode oferecer uma solução positiva para diminuir as emoções negativas e promover o bem-estar - ser tanto para o usuário da máscara quanto para todos que entram em contato com esse indivíduo.
Roncati et.al. (2020)	A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), agente etiológico da doença, desencadeia uma resposta imune T-helper	Resposta imunológica	Ilustração do mecanismo imunológico para treinar o sistema imunológico para uma resposta imune T-helper 1 mais eficaz e menos sintomática, a ser explorada contra o SARS-CoV-2.
Rowland-Warmann et al. (2021)	Relato de caso sobre hipersensibilidade do tipo retardado após tratamento de preenchimento dérmico com ácido hialurônico do nariz e subsequente infecção por SARS-CoV-2	Reação de hipersensibilidade em preenchimento com ácido hialurônico na região do nariz	A incidência de reações de hipersensibilidade aos preenchedores dérmicos de ácido hialurônico está entre 0,3 e 4,25%, mediadas por linfócitos T. Doenças semelhantes à gripe podem desencadear reações imunogênicas no local da colocação do preenchimento.



Safir et al. (2022)	Reações inflamatórias tardias (DIRs) a preenchimentos dérmicos à base de ácido hialurônico após a vacinação contra COVID-19 foram relatadas em alguns relatos anedóticos e em pequenas séries de casos	Reações inflamatórias tardias	A reação inflamatória tardia associada à vacinação com BNT162b2 é rara e tende a se resolver espontaneamente ou com intervenção médica de curto prazo
Savva et al. (2021)	Estudo do caso de uma paciente de 38 anos com reação de hipersensibilidade confirmada após administração da vacina BNT162b2 (Pfizer, EUA)	Reação de hipersensibilidade	Os preenchedores dérmicos têm um perfil de risco muito baixo, com efeitos colaterais que incluem hematomas e edema locais e transitórios. Eles são não alergênicos, não cancerígenos e geralmente representam uma escolha estável e econômica para o paciente
Shome et al. (2021)	Caso clínico de uma mulher de 32 anos tratada no The Esthetic Clinics, Mumbai, em fevereiro de 2020 para rejuvenescimento facial. Ela foi rejuvenescida usando preenchimentos dérmicos em vários locais do rosto	ETIP (Edema Intermitente Tardio)	A etiologia exata da reação tardia em relação aos preenchedores de HA e à infecção pelo vírus influenza/anticorpos COVID-19 permanece incompletamente compreendida e precisa de mais pesquisas e discussões. Isso certamente ajudará no gerenciamento futuro dos casos relatados
Tarantino et al. (2021)	A pandemia de COVID-19 teve um efeito negativo no atendimento de pacientes com condições neurológicas, pois é bem conhecido que todas as condições neurológicas crônicas requerem um acompanhamento regular e preciso	Condições neurológicas	A importância da terapia de BT para tratar esses pacientes e a necessidade de administrá-la regularmente e sem interrupções importantes são essenciais para não perder seus benefícios clínicos, portanto, qualquer tipo de suspensão ou atraso no tratamento deve ser absolutamente evitado

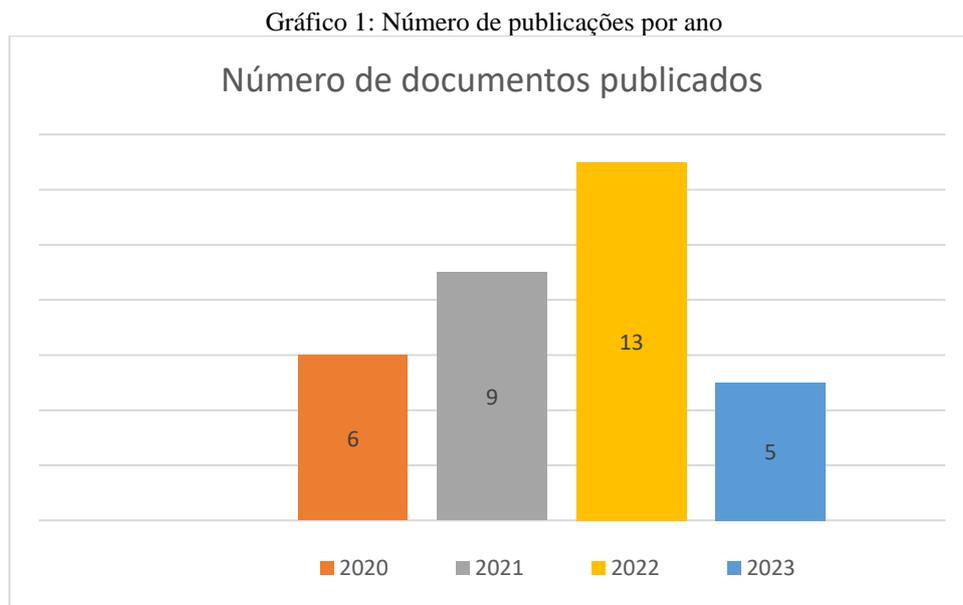


Zhang (2020)	Objetivo de investigar as características clínicas e de coagulação em pacientes com doença crítica de Coronavírus 2019 (COVID-19) e acro-isquemia.	Coagulação	Os parâmetros de coagulação devem ser monitorados de perto em pacientes críticos com COVID-2019. O momento e o protocolo da terapia anticoagulante ainda estão sob investigação com base em mais dados clínicos
--------------	--	------------	---

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Ressaltam-se nos estudos apresentados, as reações inflamatórias no local do preenchimento; dor, edema, prurido, hematomas e hipersensibilidade como as reações adversas mais relatadas pelos autores.

Na sequência, apresenta-se a quantidade de trabalhos publicados por ano no gráfico 1 a seguir.

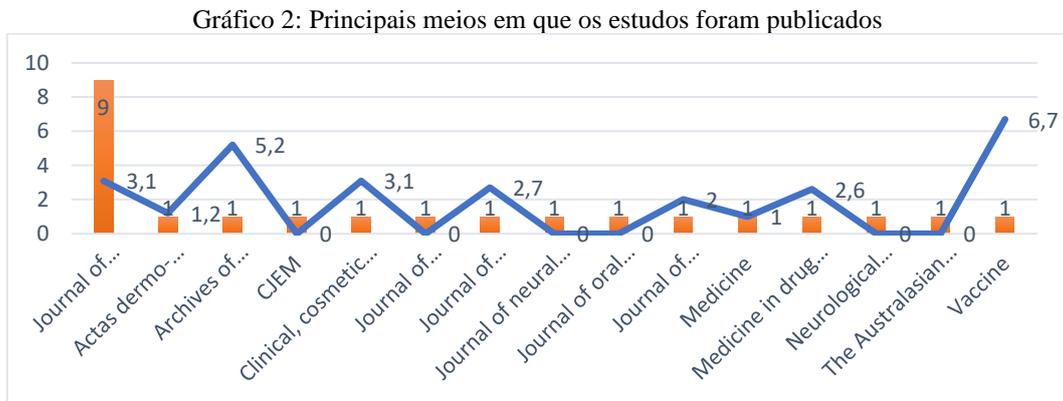


Fonte: Elaborado pela autora (2023).

De acordo com os critérios de inclusão/exclusão dos trabalhos na amostra dessa pesquisa, foram selecionados os trabalhos referentes ao período de 2019 a 2023. No ano de 2019 não foi encontrada publicação referente à temática objeto de estudo nessa pesquisa, dado que pode estar relacionado com o início do surgimento dos casos da doença relacionada ao vírus Sars-Cov-2. Pode-se observar que o maior número de publicações se dá nos anos de 2021 e 2022, retratando o desenvolvimento importante na área de pesquisa, mesmo considerando o ineditismo do tema. O ano de 2023 apresenta a continuidade de interesse na temática abordada.



Em relação aos principais meios em que estes estudos foram publicados, o gráfico 2 apresenta a informação sintetizada, incluindo o valor do - *Journal Citation Report* - JCR dos journals.



Fonte: Elaborado pela autora (2023).

A outra pergunta de pesquisa que direcionou o desenvolvimento do estudo foi “quais trabalhos foram mais citados pelo corpo de literatura avaliado”? O gráfico 3 apresenta o agrupamento dos cinco autores mais citados nos estudos analisados.



Fonte: Elaborado pela autora (2023).

3.2 EVENTOS ADVERSOS DA VACINA E DO VÍRUS SARS-COV 2 EM PACIENTES COM PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS FACIAIS (TOXINA BOTULÍNICA TIPO A E PREENCHEDORES DE ÁCIDO HIALURÔNICO)

De acordo com os critérios estabelecidos para esta revisão sistemática foram incluídos na pesquisa 33 artigos que abordam as possíveis reações ocasionadas em pacientes com preenchedores



de ácido hialurônico e pacientes que fazem uso de toxina botulínica seja para fins estéticos ou não perante a vacina do Covid-19 ou até mesmo a infecção do Covid-19.

O texto a seguir apresenta a síntese das pesquisas dos artigos abordados na revisão sistemática de literatura.

O rejuvenescimento ou modelagem facial com ácido hialurônico (AH) e toxina botulínica têm aumentado recentemente devido aos seus resultados e segurança. No entanto, vários fatores foram identificados que podem aumentar também a incidência de efeitos colaterais, como infecções ou inflamações cutâneas, doenças sistêmicas, doenças virais e distúrbios metabólicos ou de coagulação, entre outras condições. Diferentes causas podem ser responsáveis por reações inflamatórias tardias após injeções de ácido hialurônico e toxina botulínica, entre elas diversos mecanismos do SARS-CoV-2 (Lopes, et al., 2023). Para os autores Lopes, et al. (2023), vários estudos têm mostrado uma relação entre o estado inflamatório e imunológico do paciente e o desenvolvimento de alterações dermatológicas.

Munavalli et al. (2022), relataram casos de efeitos colaterais imediatos aos preenchedores de AH. Os autores apresentaram na pesquisa casos de reação após a administração da primeira dose da vacina mRNA-1273 (Moderna, Cambridge, MA); outro caso, após administração da vacina BNT162b2 (Pfizer, New York, NY). Segundo os autores Munavalli et al. (2022) as reações inflamatórias em pacientes com preenchimento com ácido hialurônico podem também ter sido desencadeadas devido a proteína spike do COVID-19. Esta proteína gera uma resposta pró-inflamatória na localização dos preenchedores dérmicos por meio do bloqueio de uma das vias, no caso cutânea inibitória da ACE2.

Savva et al. (2021) também publicaram o caso de uma paciente de 38 anos, sem histórico de alergia, que havia sido injetada com AH nos lábios e apresentou reação adversa moderada após a vacinação com a vacina da Pfizer. Michon (2021), publicou dois casos de mulheres de 39 e 61 anos que desenvolveram um EA tardio após a vacinação com a vacina de mRNA da Pfizer-BioNTech. Michon (2021), em seu artigo, ainda ressalta que as reações inflamatórias tardias em pacientes que possuem preenchedores dérmicos são autolimitadas, com resolução espontânea frequente. No entanto, considerando a demanda mundial por vacinas contra o Covid-19, os profissionais que atuam na área da estética devem estar cientes dos riscos apresentados pela interação de tais vacinas em pacientes que já realizaram procedimentos estéticos ou que irão realizar.

Ortigosa et al. (2022) publicaram cinco casos descrevendo reações tardias em pacientes submetidos a tratamentos de rejuvenescimento facial e vacinados contra a COVID-19; três deles com a vacina Pfizer-BioNTech mRNA e dois com a vacina AstraZeneca. Os autores relataram eventos adversos tardios após a infecção por SARS-CoV, como os observados após a vacinação contra COVID-19.



Rowland-Warmann et al. (2021) relataram o caso de uma paciente de 22 anos, sem histórico de alergias, que foi submetida a rinoplastia não cirúrgica com HA e posteriormente desenvolveu sintomas moderados compatíveis com infecção por SARS-CoV-2. Três semanas depois, o paciente desenvolveu uma reação adversa com edema, endurecimento, eritema, sensibilidade moderada e aperto na área do radix. Os autores complementam em seu relato de caso, que perceberam que estas reações desencadeadas por hipersensibilidade aos preenchedores dérmicos de ácido hialurônico está entre 0,3 e 4,25% mediadas por linfócitos T.E, que doenças semelhantes a gripe podem desencadear reações imunogênicas no local da colocação do preenchimento (Rowland-Warmann et al., 2021).

Shome et al. (2021) publicaram o caso de uma paciente sem história de EAs em tratamento com AH que contraiu COVID-19 9 meses após tratamento de rejuvenescimento facial com AH e que desenvolveu EA 1 mês após infecção (aos 10 meses de tratamento) na área tratada. Calvisi (2022), contribui afirmando que essas reações são autolimitadas e que mesmo o reforço da vacinação pode causar esses sintomas.

Owczarczyk-Saczonek et al. (2021), ressaltam que a ocorrência de reações imprevisíveis ao ácido hialurônico indica que eles não podem ser tratados como neutros ou não alergênicos. De acordo com os autores Safir et al. (2022), o volume do preenchedor utilizado pode estar associado a maior gravidade de reações, no entanto, as reações são raras e tendem a se resolver espontaneamente ou com intervenção a curto prazo.

Beamish et al. (2022), destacaram a importância do crescente número de casos que sugerem que as reações inflamatórias tardias a preenchimentos que podem ocorrer após a vacinação, mais especificamente a vacinas de mRNA Covid-19. No entanto, o risco geral dessas reações inflamatórias tardias em resposta à vacina é provavelmente muito baixo. Porém, podem resultar em eventos adversos e complicações aos pacientes.

Kalantari et al. (2022), analisaram através de revisão sistemática de literatura 13 casos de pacientes que desenvolveram reação após a vacinação contra Covid-19, sem histórico conhecido de alergia a alimentos ou medicamentos. Todos os pacientes selecionados haviam preenchimento com ácido hialurônico e demonstraram sintomas de inchaço de 1 dia até 10 dias após a primeira ou segunda dose da vacina. E, embora raro de acontecer, os profissionais injetores devem estar atentos a esse fenômeno. A aplicação de hialuronidase e administração de corticosteroides tiveram bons resultados no tratamento dos eventos adversos.

Dois casos de reações subagudas de hipersensibilidade a toxina botulínica após a vacinação contra Covid-19 foram relatados no artigo de Guo et al. (2021). As duas principais preocupações dos casos relatados foram a vacinação anterior a Covid-19 e a manifestação progressiva subaguda de reação alérgica que era diferente da anafilaxia que os autores relataram anteriormente nos pacientes



em estudo. Naouri et al. (2022), citam que as frequências dessas complicações podem ser altas devido ao aumento da taxa de vacinação e também de infecção na população.

Os autores Nestor et al. (2020), em sua pesquisa, abordaram sobre o efeito protetor da toxina botulínica tipo A e ressaltaram o benefício de manter os cuidados com a aparência em tempos de pandemia. Procedimento no qual proporciona benefícios para o paciente mesmo com a utilização da máscara uma vez que se utiliza a medicação no uso superior da face. Os autores concluíram na sua pesquisa que a aplicação de toxina botulínica é sim uma solução positiva para diminuir as emoções negativas e promover o bem-estar do indivíduo. Batifol et al. (2022), em seu trabalho publicado relataram que a neurotoxina botulínica tipo A é conhecida por bloquear a acetilcolina, bem como outros neuroreceptores e neuromoduladores. O estudo se deu devido a um potencial efeito protetor da toxina botulínica à Covid-19, isso se deve ao fato do bloqueio a acetilcolina.

Bono et al. (2021), afirmam que é preciso seguir as instruções de boas práticas e segurança com relação aos procedimentos estéticos. Estas quando seguidas tornam os procedimentos seguros para o paciente e para o profissional. Além do que novos conhecimentos sobre a infecção por SARS-COV-2 podem levar às mudanças nas regras de boas práticas. Os autores salientam a importância dos intervalos recomendados após a vacinação ou doença, período no qual o sistema imunológico passa por reparos.

Nos estudos de Aryanian et al. (2022), as formas terapêuticas de aplicações da toxina botulínica tipo A podem ser consideradas como um tratamento potente contra o Covid-19, porém, devem-se ter medidas de precauções elevadas. Um outro artigo dos autores Dresler e Saberi (2020), também está embasado nesta mesma temática e afirma que as aplicações de toxina botulínica tipo A são importantes em tempos de Covid-19, como efeito protetor, pois resgatam a autoestima do indivíduo que recebe a aplicação.

Os autores Tarantino et al. (2021), e Goodman et al. (2020), relataram a importância da continuação da aplicação de toxina botulínica tipo A durante a pandemia em pacientes que precisam de acompanhamento em condições neurológicas, pois é sabido que todas as condições neurológicas requerem um acompanhamento regular e preciso. Portanto, qualquer tipo de suspensão ou atraso no tratamento com toxina botulínica deve ser evitado.

A partir da revisão sistemática foi possível observar que são relatados casos de eventos adversos e também da influência da vacina com procedimentos estéticos faciais (toxina botulínica tipo A e preenchedores de ácido hialurônico), onde os autores apresentam como principais implicações oriundas nesses processos: reações de hipersensibilidades, redução da eficácia, processos inflamatórios, desencadeadas mediante a vacinação ou a doença da Covid-19.

Efeitos colaterais imediatos ou de início precoce (ocorrendo até vários dias após o tratamento) incluem reações no local da injeção, como dor, edema, eritema, prurido, hematomas, infecção,



hipersensibilidade, nódulos, assimetria, defeitos do contorno facial, descoloração da pele, efeitos colaterais e necrose tecidual (Hamed et al., 2022). Também foram observados relatos de casos de reações adversas tardias (ocorrendo semanas ou mesmo anos após o tratamento), além de edema, nódulos, dor e infecção, incluem granuloma de corpo estranho, migração, infecção, reações imunes, cicatrização persistente, descoloração acumulada e afetação da pele (Kato et al., 2022).

Por fim, houveram alguns achados de pesquisa onde os autores relataram a importância do uso e continuidade da toxina botulínica tipo A em tempos de pandemia, considerando a ação do procedimento estético benéfica para a autoestima; também existem estudos onde consideram a toxina botulínica tipo A como um tratamento potente contra o Covid-19, em casos neurológicos e, outras pesquisas, onde apresentaram o caso da atuação da neurotoxina botulínica tipo A atuando no bloqueio da acetilcolina, bem como outros neuroreceptores e neuromoduladores.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção por SARS-CoV-2 e as vacinas associadas deram origem à várias reações dermatológicas em indivíduos previamente submetidos a procedimentos estéticos ou intervenções estéticas. Observa-se com os casos apresentados nesta revisão que as reações adversas em relação ao preenchimento de tecidos moles ocorrem após a infecção ou vacinação SARS-CoV-2. A relação entre esses fatores parece ser possível, pois estas ocorrem dentro de algumas horas até várias semanas após uma infecção ou vacinação. O mecanismo subjacente inclui a resposta imunológica à proteína spike viral e as reações cutâneas resultantes.

No entanto, para evitar essas complicações, podem ser feitas algumas recomendações: primeiro, aconselhar a pré-vacinação em pacientes que desejam executar procedimentos estéticos. Posteriormente, antes do procedimento os pacientes devem ser questionados sobre alergias, medicações para obter um histórico do paciente e evitar possíveis eventos adversos relacionados ao preenchimento ou aplicação de toxina botulínica. Também deve-se considerar uma janela de 2 a 4 semanas entre injeções de preenchimento e toxina botulínica com vacinação em geral e dois meses a mais para pacientes imunocomprometidos (ou seja, pacientes com medicamentos imunossupressores, quimioterapia ou distúrbios imunológicos). Em casos de queixas residuais, estudos têm demonstrado que a hialuronidase pode ser eficaz. Embora nem todos os estudos informem sobre o tipo de preenchimento utilizado, os que relatam mencionam a HA como o maior preenchimento injetado nesses pacientes. Se os pacientes procurarem tratamentos de preenchimento nos meses anteriores à vacinação, outras opções de preenchimento (por exemplo, hidroxapatita de cálcio, ácido poli-L-láctico ou recapeamento a laser) podem ser priorizadas. Essas recomendações são para preenchimentos HA, uma vez que esses preenchimentos são os mais usados em todo o mundo em boa parte das clínicas de estética.



Por último, o risco de se infectar com o SARS-CoV-2 supera o risco de desenvolver eventos adversos relacionados ao preenchimento e redução da eficácia da toxina botulínica tipo A. Atualmente, a única opção para reduzir o número de infecções e óbitos é através de programas mundiais de vacinação SARS-CoV-2. Por isso, aconselha-se pacientes com preenchimentos participar dos programas de vacinação atuais, pois as complicações relacionadas ao preenchimento parecem ser extremamente raras e as infecções pelo SARS-CoV-2 são de grande risco, podendo acarretar em sequelas futuras.

Sugere-se para pesquisas futuras para aprofundar conhecimentos em relação a vacinação e a doença frente a resposta do sistema imune nos procedimentos estéticos injetáveis, uma vez que o número de procedimentos estéticos executados no mundo aumenta cada vez mais.



REFERÊNCIAS

ryanian, Zeinab, et al. "COVID-19 vaccines and filler reactions: Should it be considered as a concern?." *Journal of cosmetic dermatology* (2022). <https://doi.org/10.1111/jocd.15428>

Azzouz, S., Lanoue, D., Champagne, K., & Genest, G. Delayed hypersensitivity reaction to cosmetic filler following two COVID-19 vaccinations and infection. *Allergy, asthma, and clinical immunology: Official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, (2023): 19(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s13223-023-00788-1>

Batifol, D., et al. "Could treatment with botulinum toxin protect against subsequent infection with COVID-19?." *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery* 123.2 (2022): 98-100. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2021.06.003>

Beamish, Ian V., Isaac I. Bogoch, and David Carr. "Delayed inflammatory reaction to dermal fillers after COVID-19 vaccination: a case report." *Canadian Journal of Emergency Medicine* 24.4 (2022): 444-446. <https://doi.org/10.1007/s43678-022-00289-x>

Bono, Francesco, Maria Concetta Altavista, and Roberto Eleopra. "A video of best practice recommendations for making botulinum toxin therapy safe during the COVID-19 pandemic." *Neurological Sciences* 42.9 (2021): 3937-3938. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05375-z>

Calvisi, Lucia. "Hyaluronic acid delayed inflammatory reaction after third dose of SARS-CoV-2 vaccine." *Journal of Cosmetic Dermatology* 21.6 (2022): 2315-2317. <https://doi.org/10.1111/jocd.14970>

Cassaniti I, et al. Performance of VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department. *Journal of Medical Virology*, (2020); 92(10): 1724-1727.

Cavallieri, F. A; Balassiano, L. K. A; Bastos, J. T; Fontoura, G. H. M; Almeida, A. T. Edema tardio intermitente e persistente ETIP: reação adversa tardia ao preenchedor de ácido hialurônico. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. V. 9, n. 3, p. 218-222, (2017). Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265553579004>.

Dressler, Dirk, and Fereshte Adib Saberi. "Botulinum toxin therapy in the SARS-CoV-2 pandemic: patient perceptions from a German cohort." *Journal of Neural Transmission* 127.9 (2020): 1271-1274. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02235-6>

Goodman, Greg J., et al. "Re facial aesthetic injections in clinical practice: Pretreatment and post-treatment consensus recommendations to minimise adverse outcome region-specific changes in line with the Covid-19 pandemic." *Australasian Journal of Dermatology* 61.4 (2020): 362-366. <https://doi.org/10.1111/ajd.13374>

Guo, Xiaoshuang, et al. "Sub-acute hypersensitive reaction to botulinum toxin type A following Covid-19 vaccination: Case report and literature review." *Medicine* 100.49 (2021). doi: 10.1097/MD.00000000000027787

Hamed Azzam, Shirin, et al. "Influence of COVID-19 mRNA vaccination on the efficacy and safety of Botulinum toxin type A injections." *Journal of Cosmetic Dermatology* 21.9 (2022): 3663-3666. <https://doi.org/10.1111/jocd.15251>



Kalantari, Yasamin, et al. "A systematic review on COVID-19 vaccination and cosmetic filler reactions: A focus on case studies and original articles." *Journal of Cosmetic Dermatology* 21.7 (2022). <https://doi.org/10.1111/jocd.15071>

Kandasamy M. Perspectives for the use of therapeutic Botulinum toxin as a multifaceted candidate drug to attenuate COVID-19. *Med drug Discov.* 2020;6:100042. doi:10.1016/J.MEDIDD.2020.100042

Kato, Kiyoko, et al. "Increase in the incidence of acute inflammatory reactions to injectable fillers during COVID-19 era." *Journal of Cosmetic Dermatology* 21.5 (2022): 1816-1821. <https://doi.org/10.1111/jocd.14886>

Li, Z. et al. Delayed Inflammatory Reactions After Hyaluronic Acid Filling of Neck Lines: A Case Report. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 16, (2023). 99–102. <https://doi.org/10.2147/CCID.S394141>

López P.V. et al. Side effects after hyaluronic acid facial injection in adults during COVID-19 pandemic. *Journal of Cosmetic Dermatology*, (2023): Apr 21. doi: 10.1111/jocd.15780. Epub ahead of print. PMID: 37082890.

López, P. V. "COVID y rellenos faciales; realmente debemos preocuparnos?." *Actas Dermo-Sifiliográficas* (2022). <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.05.019>

Michel, Jonathan C., et al. "Are delayed dermal filler granulomas more common since COVID-19?." *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 81.1 (2023): 42-48. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.09.011>

Michon, Alain. "Hyaluronic acid soft tissue filler delayed inflammatory reaction following COVID-19 vaccination—a case report." *Journal of Cosmetic Dermatology* 20.9 (2021): 2684-2690. <https://doi.org/10.1111/jocd.14312>

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". *Arch Dermatol Res* 314, 1–15 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00403-021-02190-6>

Naouri, Michael, et al. "Good tolerance of hyaluronic acid filler injections during the COVID-19 pandemic." *Journal of Cosmetic Dermatology* 22.2 (2023): 342-346. <https://doi.org/10.1111/jocd.15482>

Nestor, MS, Fischer, D, Arnold, D. "Masking" our emotions: Botulinum toxin, facial expression, and well-being in the age of COVID-19. *Journal of Cosmetic Dermatology*. (2020); 19: 2154– 2160. <https://doi.org/10.1111/jocd.13569>

Ortigosa LCM, Lenzoni FC, Suárez MV, Duarte AA, Prestes-Carneiro LE. Hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler after COVID-19 vaccination: a series of cases in São Paulo, Brazil. *Int J Infect Dis.* (2022); 116: 268- 270. doi:10.1016/j.ijid.2022.01.024

Owczarczyk-Saczonek, Agnieszka, et al. "The immunogenicity of hyaluronic fillers and its consequences." *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* (2021): 921-934. DOI: 10.2147/CCID.S316352



Pagani, RN, Kovaleski, JL, Resende, LM. *Tics in the composition of the methodi ordinatio: construction of a bibliographic portfolio on models of technology transfer. Information Science*, vol. 46, no. 2, (2017).

Pajo, Azalea Tenerife, Adrian Isidoro Espiritu, and Roland Dominic Go Jamora. "Impact and challenges of the COVID-19 pandemic on patients requiring botulinum toxin A treatment." *Journal of Movement Disorders* 14.1 (2021): 29. doi: 10.14802/jmd.20088

Roncati, Luca, et al. "COVID-19 vaccine and boosted immunity: Nothing ad interim to do?." *Vaccine* 38.48 (2020): 7581-7584. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.013>

Rowland-Warmann, M. J. "Hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following novel coronavirus infection—a case report." *Journal of Cosmetic Dermatology* 20.5 (2021): 1557-1562. <https://doi.org/10.1111/jocd.14074>

Safir, Ari, et al. "Association between BNT162b2 vaccination and the development of delayed inflammatory reactions to hyaluronic acid-based dermal fillers—A nationwide survey." *Journal of Cosmetic Dermatology* 21.10 (2022): 4107-4113. <https://doi.org/10.1111/jocd.15260>

Savva D, Battineni G, Amenta F, Nittari G. Hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler after the Pfizer vaccination against SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis.* (2021); 113: 233- 235. doi:10.1016/j.ijid.2021.09.066

Shome D, Doshi K, Vadera S, Kapoor R. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler post-COVID-19 viral infection. *Journal of Cosmetic Dermatology*, (2021); 20(5): 1549- 1550. doi:10.1111/jocd.14046

Tarantino, Domiziano, et al. "The effects of COVID-19 pandemic countermeasures on patients receiving botulinum toxin therapy and on their caregivers: a study from an Italian cohort." *Neurological Sciences* 42.8 (2021): 3071-3077. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05282-3>

Zhang Y. et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* (2020);41(0):E006.