



REAÇÕES ADVERSAS NA UTILIZAÇÃO DO ÁCIDO HIALURÔNICO EM PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS DESENCADEADAS PELA COVID-19

ADVERSE REACTIONS TO THE USE OF HYALURONIC ACID IN AESTHETIC PROCEDURES TRIGGERED BY COVID-19

Luana Assis Araújo¹
João Ronaldo Tavares Vasconcelos Neto²

¹Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana - UNEF, Graduada em Biomedicina, luaaraujo144@gmail.com

²Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana - UNEF, Professor Doutor, joao.neto@gruponobre.edu.br

RESUMO

Introdução: O ácido hialurônico (AH) é um polímero natural de glicosaminoglicano, amplamente presente em diversos tecidos do corpo humano, desempenhando várias funções fisiológicas. Originalmente utilizado em procedimentos médicos desde 1940, o AH foi aprovado pela FDA em 2003 para uso estético como preenchedor. Apesar do seu baixo risco de reações imunológicas, a pandemia de COVID-19 trouxe à tona novos relatos de reações adversas ao AH em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 ou vacinados contra o vírus. **Objetivo:** O presente artigo visa investigar as principais reações adversas relacionadas à utilização do ácido hialurônico em procedimentos estéticos desencadeadas pela COVID-19 e entender a sua correlação. **Metodologia:** Este estudo realizou uma revisão bibliográfica com metanálise de natureza exploratória descritiva e abordagem qualitativa. A coleta de dados incluiu produções científicas de 2021 a 2024, usando critérios específicos de inclusão e exclusão e pesquisando em bases como BVS, LILACS, SciELO e PubMed. **Resultados e Discussão:** O uso de ácido hialurônico (AH) em procedimentos estéticos é eficaz, mas pode causar reações adversas leves e temporárias. A COVID-19 pode desencadear reações inflamatórias retardadas em pacientes tratados com AH, e vacinas de mRNA contra a COVID-19 também foram associadas a reações adversas. Os mecanismos destas reações incluem influências imunológicas do SARS-CoV-2 e respostas imunológicas alteradas. A etiologia exata das reações ainda necessita de mais investigação. **Conclusão:** O ácido hialurônico (AH) é eficaz em procedimentos estéticos, mas pode causar reações temporárias como dor, edema e eritema. A vacinação contra COVID-19 é crucial, apesar de potenciais reações adversas em pacientes com AH. **Palavras-chave:** Ácido Hialurônico; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; COVID-19

ABSTRACT

Introduction: Hyaluronic acid (HA) is a natural polymer of glycosaminoglycan, widely present in various tissues of the human body, performing several physiological functions. Originally used in medical procedures since 1940, HA was approved by the FDA in 2003 for aesthetic use as a filler. Despite its low risk of immunological reactions, the COVID-19 pandemic has brought to light new reports of adverse reactions to HA in patients infected with SARS-CoV-2 or vaccinated against the virus. **Objective:** This article aims to investigate the main adverse reactions related to the use of hyaluronic acid in aesthetic procedures triggered by COVID-19 and understand their correlation. **Methodology:** This study conducted a bibliographic review with a meta-analysis of an exploratory descriptive nature and a qualitative approach. Data collection included scientific productions from



2021 to 2024, using specific inclusion and exclusion criteria, and researching databases such as BVS, LILACS, SciELO, and PubMed. **Results and Discussion:** The use of hyaluronic acid (HA) in aesthetic procedures is effective but can cause mild and temporary adverse reactions. COVID-19 can trigger delayed inflammatory reactions in patients treated with HA, and mRNA vaccines against COVID-19 have also been associated with adverse reactions. The mechanisms of these reactions include immunological influences of SARS-CoV-2 and altered immune responses. The exact etiology of the reactions still requires further investigation. **Conclusion:** Hyaluronic acid (HA) is effective in aesthetic procedures but can cause temporary reactions such as pain, edema, and erythema. Vaccination against COVID-19 is crucial despite potential adverse reactions in patients with HA.

Keywords: Hyaluronic Acid; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; COVID19.

INTRODUÇÃO

O ácido hialurônico (AH) é um polímero natural de glicosaminoglicano, produzido de forma endógena nos tecidos do corpo humano. É formado por dissacarídeos de ácido D- glucurônico e N-acetil-D-glucosamina (Marinho; Nunes; Reis, 2021). Em uma pessoa que pesa cerca de 70 kg, pode-se localizar cerca de 15 g de AH em partes do corpo como o líquido sinovial, cordão umbilical, olhos, válvulas do coração, tendões, pele e estruturas ósseas. Devido à sua ampla presença no organismo, o AH desempenha várias funções fisiológicas, que têm sido exploradas na área médica. Tendo o princípio de sua utilização em procedimentos médicos por volta de 1940, a fim de auxiliar no processo de cicatrização de ossos e cartilagens (Huynh; Priefer, 2020).

Em 2003, a Federal Drug Administration (FDA) aprovou o ácido hialurônico para uso estético como preenchedor, e em seguida tornou-se o produto mais utilizado mundialmente para essa finalidade (Daher et al., 2020). Por possuir o risco de uma resposta imunológica ou alérgica após a injeção de AH é extremamente baixo, já que é um composto inato dos tecidos do corpo humano e mantém sua estrutura molecular idêntica em qualquer organismo, o seu uso para finalidades estéticas vem sendo bastante aproveitado (Wu; Kam; Bloom, 2022). Devido ao seu potencial de hidrogênio (pH) neutro e à sua composição química, o ácido hialurônico (AH) promove a absorção de água na área onde é aplicado, promovendo uma minimização de rugas, linhas finas e perdas de volume na face, além de proporcionar hidratação ao tecido (Marinho; Nunes; Reis, 2021) (Wu; Kam; Bloom,



2022).

No entanto, em meio à disseminação global da COVID-19, emergiram relatos sobre reações adversas associadas ao uso de AH em pacientes que contraíram o vírus do SARS-CoV-2 ou receberam vacinação contra ele. Mesmo o preenchimento com AH possuindo um índice baixo de reações adversas, ocorrendo em aproximadamente 0,02-0,4% dos casos, essas reações inflamatórias são classificadas conforme o tempo de manifestação: precoces, quando acontece entre 14 dias e um ano após a aplicação, e tardias, surgindo mais de um ano depois do procedimento (López, 2022).

Dentre as reações, a hipersensibilidade tardia é rara, podendo se manifestar meses após a aplicação, estas se caracterizam como um edema, alterações na cor da pele (tende para o eritematoso), endurecimento e sensibilidade ao toque no local de aplicação, resultantes de uma resposta dos linfócitos T (Rowland-Warmann, 2021). Com isso, pode-se considerar que essas 8 reações podem ser mediadas pela resposta imunológica desencadeada pela infecção viral, levando à ativação de células T e produção de citocinas inflamatórias que podem interagir com o AH, resultando em reações locais exacerbadas (Liu; Ledinh, 2022; Rowland-Warmann, 2021).

Dessa forma, o presente artigo visa investigar as principais reações adversas relacionadas à utilização do ácido hialurônico em procedimentos estéticos desencadeadas pela COVID-19, analisando quais são essas as reações adversas e quais são os mecanismos de ação que as desencadeiam. Tal estudo pode favorecer uma maior visibilidade ao assunto para pesquisas em áreas relacionadas, auxiliando na compreensão das possíveis reações adversas proporcionando informações relevantes sobre a fisiologia humana, os impactos do vírus e potenciais interações com medicamentos ou outras substâncias.

METODOLOGIA

Tratou-se de uma revisão bibliográfica com metanálise do tipo exploratório descritivo com abordagem qualitativa e utilizará destes dados para a elaboração do



artigo científico. De acordo Gil (2022): a pesquisa bibliográfica é desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos, ou seja, é aquela que se realiza o levantamento teórico de determinado assunto a partir da coleta de informações sobre o que diferentes autores relatam sobre o tema.

Um estudo tem natureza exploratória quando envolve levantamento bibliográfico, entrevistas com pessoas que tiveram (ou têm) experiências práticas com o problema pesquisado e análise de exemplos que estimulem a compreensão. Possui ainda a finalidade básica de desenvolver, esclarecer e modificar conceitos e ideias para a formulação de abordagens posteriores. Dessa forma, este tipo de estudo terá como objetivo proporcionar um maior conhecimento para o pesquisador acerca do assunto, a fim de que esse possa formular problemas mais precisos ou criar hipóteses que possam ser pesquisadas por estudos posteriores (Gil, 2022).

Segundo Gonçalves (2021) a pesquisa descritiva registra, analisa, classifica e interpreta os fatos observados, muitas vezes estabelecendo relações entre eles. Quanto à abordagem este estudo foi qualitativo. Minayo (1994) descreve que a pesquisa qualitativa é aquela cuja preocupação do pesquisador não está direcionada ao perfil quantitativo dos dados, mas sim no valor das informações que podem ser coletadas, correlacionando-se os fenômenos e variáveis a realidade, para a partir de aí se compreender esta vivência em dimensões mais profundas, englobando a criatividade e direcionando para a construção de cenários e novas perspectivas dentro de uma mesma realidade.

A coleta de dados se deu a partir do levantamento bibliográfico que foi realizado por meio das pesquisas de produções científicas sobre a temática proposta, no período de 2021 a 2024. Os critérios de inclusão para a seleção dos conteúdos foram publicados na íntegra de acordo com a temática referente à revisão integrativa, documentos, regulamentações, normativas de entidades de saúde acerca do tema, artigos, teses, e dissertações publicados em português e inglês.

Os critérios de exclusão foram, artigos que não tiveram relevância com a temática, materiais duplicados, incompletos, debates, resenhas, resumos e materiais



indisponíveis na íntegra. A busca na literatura foi realizada nas seguintes bases de dados: Literatura Latino- 10 americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), na Biblioteca Virtual Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed). Destaca-se que a base de dados LILACS foi consultada através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As buscas foram realizadas utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Regional de Medicina (Bireme): ácido hialurônico, efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos e COVID-19, em português e inglês com auxílio do operador booleano “AND”, os descritores Hyaluronic Acid, COVID-19, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

Utilizando-se tanto as palavras-chave selecionadas quanto seus termos alternativos, foram elaboradas tabelas contendo todos os artigos pertinentes relacionados às pesquisas com os descritores e termos alternativos correspondentes em cada banco de dados consultado. Os artigos duplicados foram eliminados em cada tabela, e uma seleção por relevância do título foi conduzida. Portanto, a análise dos dados ocorreu em três etapas: primeiramente fazendo uma leitura flutuante, somente dos títulos e resumos dos artigos selecionados; a segunda foi realizada uma leitura exaustiva, ou seja, minuciosa e repetida de todos os dados coletados; e a terceira foi realizada a construção das categorias para melhor análise dos dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

EFEITOS DECORRENTES DO USO DE ÁCIDO HIALURÔNICO

O ácido hialurônico (AH) é amplamente utilizado em procedimentos estéticos devido à sua eficácia no rejuvenescimento facial e outras aplicações cosméticas. No entanto, embora geralmente seja bem tolerado, podem ocorrer reações adversas. Os sintomas esperados imediatamente após a aplicação de ácido hialurônico são geralmente leves a moderados e temporários. Entre os mais comuns estão dor, edema, eritema, prurido e hematomas. Além disso, pode haver hipersensibilidade,



nódulos, assimetria, defeitos de contorno facial, descoloração da pele, efeitos vasculares e necrose tecidual (López et al., 2023).

Estudos indicam que a frequência desses sintomas varia consideravelmente. Em um estudo publicado no *Journal of Cosmetic Dermatology*, foi observado que reações como dor e edema são comuns e podem ocorrer em até 30% dos pacientes. Eritema e prurido são relatados em uma menor porcentagem, geralmente em torno de 10-15%. Hematomas são frequentes, especialmente em áreas com maior vascularização, e podem ocorrer em até 25% dos casos (López et al., 2023; Kato et al., 2022; Owczarczyk-Saczonek et al., 2021).

De modo geral, a maioria dos sintomas imediatos são autolimitados e resolvem-se espontaneamente dentro de alguns dias a semanas, dependendo do tipo de reação e da área tratada. O manejo adequado e a técnica de aplicação são cruciais para minimizar a ocorrência e a severidade desses sintomas (Owczarczyk-Saczonek et al., 2021; Kato et al., 2022).

REAÇÕES ADVERSAS DO ÁCIDO HIALURÔNICO EM PACIENTE QUE FORAM INFECTADOS PELO VÍRUS DA COVID-19

No contexto da pandemia do COVID-19, tem-se observado reações inflamatórias retardadas em procedimentos de preenchimento dérmico, especialmente em contexto de processo infeccioso, como acontece em doenças virais. Inicialmente, essas respostas inflamatórias tendem aparecer após a realização do procedimento estético com ácido hialurônico, apresentando-se sob a forma de pápulas, edemas e nódulos vermelhos, características típicas de inflamação. Identificou-se então, que tais reações tardias ao preenchimento com ácido hialurônico também surgiram em pacientes que estiveram em contato com o vírus SARS-CoV-2 ou que foram infectados pela COVID-19 (Munavalli et al., 2022; López, 2022).

Um caso documentado relata que mulher de 32 anos, após ter sido tratada com AH em fevereiro de 2020, desenvolveu um inchaço súbito na área periorbital em

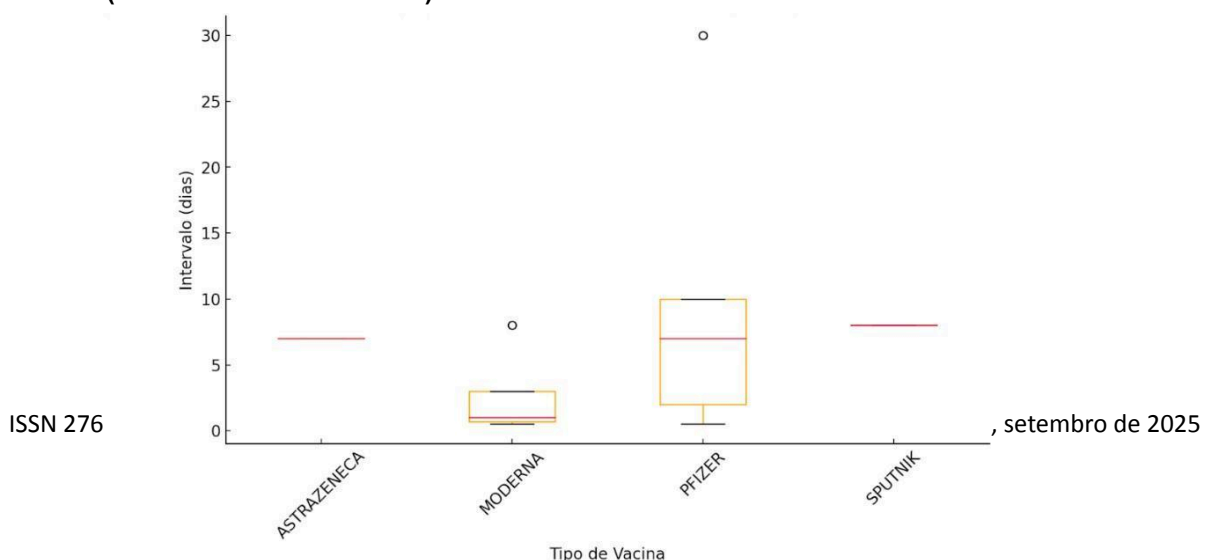


dezembro de 2020, um mês após ter contraído COVID-19. Este inchaço foi atribuído a uma reação de hipersensibilidade retardada relacionada à infecção pelo vírus (Shome et al., 2021). Outro estudo descreve um caso de reação granulomatosa inflamatória, na área de aplicação, após uma infecção por COVID-19 em uma paciente que havia recebido injeções de AH, quatro anos antes. A reação inflamatória tardia em uma paciente de 58 anos que desenvolveu um nódulo subcutâneo no local de injeção do AH após infecção por COVID-19. A análise histopatológica revelou granulomas não-necrotizantes, indicando uma reação de corpo estranho ao AH (Liu; Ledinh, 2022). Além disso, houve um aumento significativo na incidência de reações inflamatórias agudas durante a pandemia de COVID-19, com um estudo observando um aumento de 1,18% dessas reações inflamatórias em comparação com 0,01% antes da pandemia (Kato et al., 2022).

REAÇÕES ADVERSAS DO ÁCIDO HIALURÔNICO EM PACIENTE QUE FORAM VACINADOS

Foram identificados que o tempo entre a vacinação contra a COVID-19 e o início das reações adversas variou de 3 horas a 2 meses, como foi representado no gráfico (Figura 1). Os principais sintomas observados foram dor, inchaço, edema, granuloma e eritema nos locais de injeção, além de sintomas sistêmicos ocasionais, como febre, linfadenopatia ou gripe (Cheng et al., 2023).

Figura 1. Distribuição dos intervalos entre a injeção da vacina e os sintomas por tipo de vacina (Excluindo meses e anos)



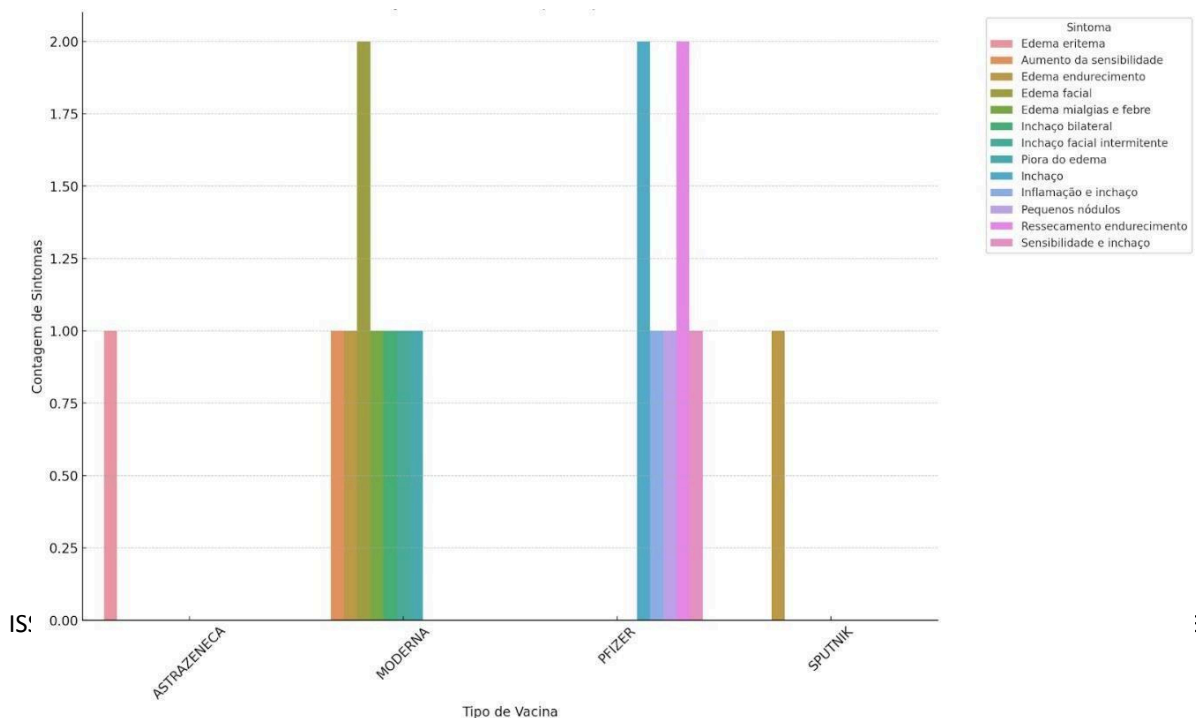


Fonte: Autor, 2024

O gráfico acima representa a distribuição dos intervalos, em dias, entre a administração da vacina e o aparecimento de sintomas adversos, categorizados por tipo de vacina. Os dados excluem intervalos fornecidos em meses ou anos, concentrando-se em intervalos mais imediatos e relevantes. Observa-se que as vacinas Pfizer e Moderna (ambas mRNA) apresentam uma distribuição ampla dos intervalos, com mediana próxima de 10 dias para Pfizer e ligeiramente menor para Moderna. Os valores atípicos são representados, indicando que alguns indivíduos experimentaram sintomas muito tempo após a vacinação. Esses dados sugerem que, embora a maioria dos sintomas ocorra dentro de poucos dias a algumas semanas após a vacinação, há variabilidade significativa, com alguns casos ocorrendo rapidamente e outros demorando mais para se manifestar.

Estudos mostraram uma associação significativa entre o tipo de vacina e a ocorrência de reações adversas, destacando que as vacinas de mRNA (Pfizer e Moderna) foram mais comumente associadas a essas reações. (Cheng et al.,2023).

Figura 2. Distribuição de sintomas por tipo de vacina



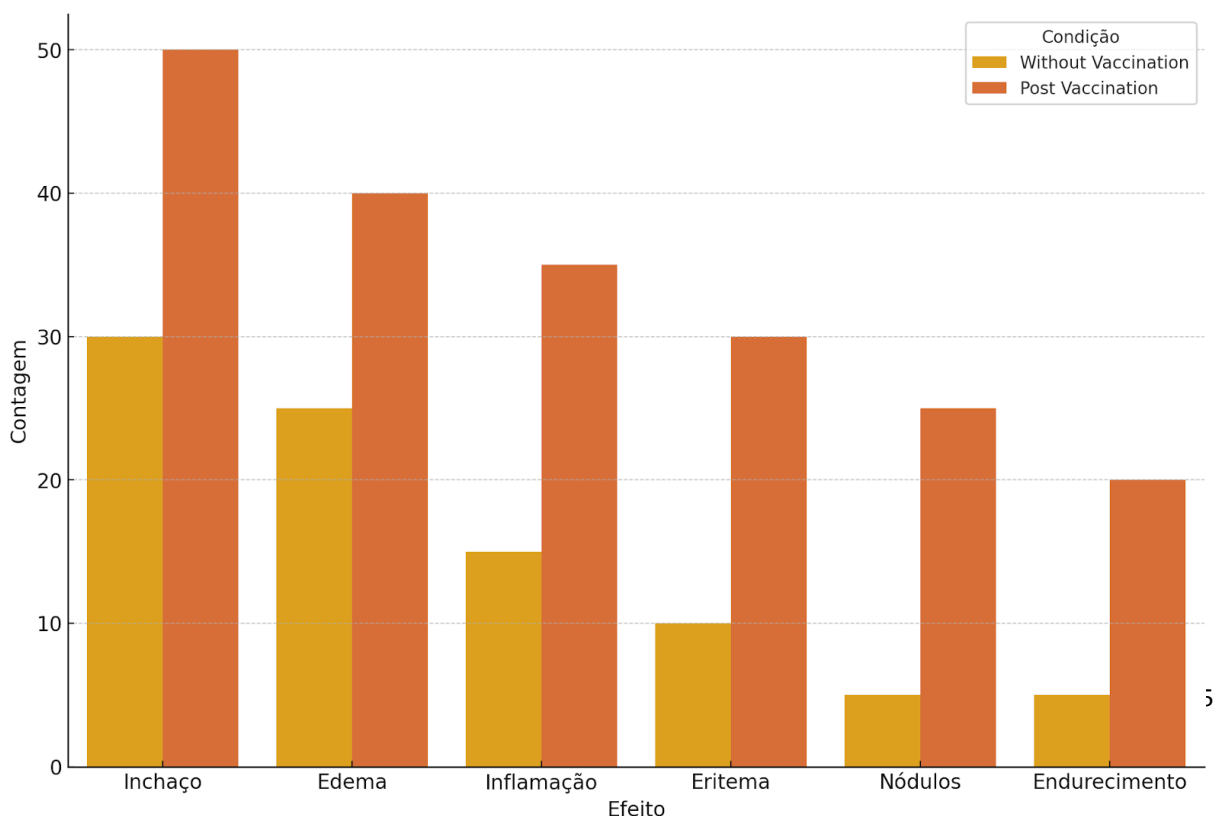


Fonte: Autor, 2024

O gráfico mostra a contagem de diferentes sintomas adversos observados após a vacinação com vacinas de mRNA (Pfizer e Moderna). Os sintomas incluem inchaço, edema, inflamação, eritema, nódulos e endurecimento. Observa-se que inchaço e edema são os sintomas mais comuns, especialmente com a vacina Pfizer, seguida pela Moderna. A inflamação e o eritema também são prevalentes, embora em menor grau. A presença de nódulos e endurecimento é menos frequente. Este gráfico destaca que diferentes vacinas podem induzir uma variedade de reações adversas, sendo essencial monitorar pacientes que receberam preenchimentos com ácido hialurônico para identificar e gerenciar esses sintomas prontamente.

Os anticorpos atingem seu nível mais alto em resposta às vacinas de mRNA aproximadamente duas a três semanas após a segunda dose, ou entre cinco e seis semanas após o início da vacinação. Portanto, é recomendado que os pacientes aguardem três semanas após a vacinação completa antes de realizar procedimentos cosméticos opcional, como preenchimentos dérmicos (Neamatallah, 2023).

Figura 3. Efeitos do ácido hialurônico sem vacinação vs. após vacinação





Fonte: Autor, 2024

O gráfico compara a frequência de efeitos adversos do ácido hialurônico em dois cenários distintos: sem vacinação e após a vacinação. Os efeitos analisados incluem inchaço, edema, inflamação, eritema, nódulos e endurecimento. Os dados indicam um aumento significativo na frequência de todos os efeitos adversos após a vacinação. Especificamente, o inchaço, que foi observado em 30 casos sem vacinação, aumentou para 50 casos após a vacinação. Similarmente, o edema subiu de 25 para 40 casos, a inflamação de 15 para 35, e o eritema de 10 para 30. Os nódulos e endurecimento, menos comuns sem vacinação (5 casos cada), também mostraram aumentos notáveis após a vacinação (25 e 20 casos, respectivamente).

Esses resultados sugerem que a resposta imunológica desencadeada pelas vacinas pode exacerbar os efeitos adversos associados ao uso de ácido hialurônico, reforçando a necessidade de uma avaliação cuidadosa e contínua dos pacientes que recebem essas intervenções. Esses resultados ressaltam a complexidade das interações entre as vacinas contra a COVID-19, as respostas imunológicas e os procedimentos estéticos, indicando a importância de cuidados especiais e monitoramento rigoroso em pacientes que recebem preenchimentos dérmicos durante a pandemia. (Kalantari et al., 2022). Portanto, é importante salientar que os benefícios da vacinação contra a COVID-19 superam o risco de reações dérmicas tardias (Neamatallah, 2023).

MECANISMOS DE AÇÃO DAS REAÇÕES INFLAMATÓRIAS TARDIAS

As vacinas de mRNA COVID-19 podem reduzir a conversão da angiotensina II pró- inflamatória na pele, cujo acúmulo provoca respostas inflamatórias e imunológicas por meio da ativação das células CD8+ e Th1 (Kalantari et al., 2022; Michon, 2021). Essas vacinas de mRNA, constituídas por sequências sintéticas de RNA que codifica a glicoproteína spike do SARS-CoV-2, desencadeiam respostas mediadas por células T, que produzem citocinas e iniciam a inflamação local.



Adicionalmente, os preenchimentos de ácido hialurônico podem atuar como adjuvantes, intensificando a resposta imune específica ao antígeno (Neamatallah, 2023).

O desenvolvimento de reações inflamatórias tardias após a injeção de ácido hialurônico (AH) está associado a diversos mecanismos de ação imunológica. Estudos ressaltaram que o SARS-CoV-2 pode ter influência na ligação e no bloqueio da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) conduzida pela proteína Spike do vírus SARS-CoV-2, para ter acesso a célula, apontando para a possibilidade de desencadear reações inflamatórias tardias em casos associados à infecção pela COVID-19 que tenham recebido preenchimentos de ácido hialurônico (Munavalli et al., 2022; López et al., 2023). Essa interação entre a proteína Spike e a enzima ACE2 causa uma reação pró-inflamatória (Owczarczyk-Saczonek et al., 2021).

O inchaço retardado do preenchimento dérmico de AH pode ser interpretado também como uma hipersensibilidade do Tipo IV, iniciada por linfócitos T e mediada por células CD4+. Tendo nesse contexto, o SARS-CoV-2 como gatilho juntamente com a memória dos macrófagos (Rowland-Warmann, 2021).

Alterações na reticulação das cargas de ácido hialurônico (HA) resultaram no aumento da resistência dos produtos à degradação enzimática dérmica natural, prolongando a durabilidade do produto injetado. Com isso, essas modificações estruturais também foram associadas a um aumento das reações inflamatórias tardias (Munavalli et al., 2022). O AH de alto peso molecular possui uma ação anti-inflamatória, já o de baixo peso molecular, ação pró- inflamatório. Além dessas modificações estruturais, notou-se que em pacientes com alterações no sistema imunológico houve uma maior incidência nas respostas inflamatórias do que em pacientes imunologicamente saudáveis (López et al., 2023).

Uma outra hipótese sugere que mudanças no estilo de vida durante a pandemia de COVID-19, como maior higiene pessoal e uso de desinfetantes e máscaras, podem ter modificado o sistema imunológico, tornando substâncias como o ácido hialurônico (AH) e o colágeno humano mais alergênicas. Também é levado em consideração que o estresse crônico relacionado à pandemia ativa o sistema



Th2, contribuindo para reações alérgicas devido aos hormônios do estresse, como noradrenalina, adrenalina e cortisol. Além disso, múltiplos ciclos de injeção de AH anteriores podem ter causado uma resposta imunológica acumulada, em vez de reações isoladas (Kato et al., 2022).

A etiologia exata das reações retardadas em relação aos preenchedores de AH e à infecção pelo vírus ou anticorpos COVID-19 permanece incompletamente compreendida (Shome et al., 2021). Apesar dos avanços no entendimento dos mecanismos de ação das reações inflamatórias tardias, algumas hipóteses ainda necessitam de maior investigação para serem confirmadas (Liu; Ledinh, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, é importante ressaltar que, independentemente de qualquer manifestação adversa vacinação contra a COVID-19 é essencial e não deve ser desencorajada. Ela oferece uma proteção significativa contra o vírus e suas variantes, além de reduzir a gravidade da doença. Mesmo com a possibilidade de reações adversas em pacientes com preenchimentos de ácido hialurônico (AH), os benefícios da vacinação superam esses potenciais riscos.

Além disso, a comunicação clara e aberta com os pacientes é essencial. Profissionais devem informar sobre os possíveis riscos dos procedimentos estéticos, especialmente no contexto de infecções virais e vacinação. Isso garante que os pacientes estejam cientes das precauções e preparados para eventualidades.

Para compreender melhor a correlação entre as reações adversas, o ácido hialurônico e a COVID-19, é necessário realizar estudos mais aprofundados e com maior duração. Esses estudos devem investigar possíveis reações recorrentes e a relação com outras vacinações e vírus.

REFERÊNCIAS

Cheng, W.-J.; Cai, Z.-X.; Tang, X.-J. Adverse reactions to cosmetic implants after COVID-19 vaccination: A literature review. *Journal of cosmetic dermatology*, v. 22, n. 12, p. 3199– 3212, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.15828> Acesso em: 20/04/2024.



Daher, J. C. et al. Vascular complications from facial fillers with hyaluronic acid: preparation of a prevention and treatment protocol. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (RBCP)*, v. 35, n. 1, p. 2–7, 2020. Disponível em: <http://www.dx.doi.org/10.5935/2177-1235.2020RBCP0002>. Acesso em: 29/04/2024.

Gil, Antonio Carlos. *Como Elaborar Projetos de Pesquisa*. 7. ed. [s.l.]: Atlas, 2022.

Gonçalves, Hortência de Abreu. *Manual de projetos de pesquisa científica*. 3. ed. [s.l.]: Avercamp, 2021. Huynh; Prierer. Hyaluronic acid applications in ophthalmology, rheumatology, and dermatology, *Carbohydrate Research*, v. 489, n. 107950, p. 107950, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carres.2020.107950>. Acesso em: 20/04/2024.

Kalantari, Y. 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*, v. 21, n. 7, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.15071> Acesso em: 19/04/2024.

Kato, K. et al. Increase in the incidence of acute inflammatory reactions to injectable fillers during COVID-19 era. *Journal of cosmetic dermatology*, v. 21, n. 5, p.1816–1821, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.14886> Acesso em: 20/04/2024.

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*, v. 21, n. 9, p. 3673–3674, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.15181> Acesso em: 19/04/2024.

López, P.V. COVID-19 and dermal fillers: Should we really be concerned? *Actas dermo- sifiliograficas*, v. 113, n.9, p. 888–894, 2022. Disponível em: [doi:10.1016/j.ad.2022.05.019](https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.05.019). Acesso em: 20/04/2024.

López, P.V. et al. Side effects after hyaluronic acid facial injection in adults during COVID19 pandemic. *Journal of cosmetic dermatology*, v. 22, n. 6, p. 1714–1719, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.15780>. Acesso em: 10/04/2024.

Marinho; Nunes; Reis. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules*, v. 11, n. 10, p. 1518, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390%2Fbiom11101518>. Acesso em: 15/04/2024.

Michon, A. Hyaluronic acid soft tissue filler delayed inflammatory reaction following COVID 19 vaccination – A case report. *Journal of cosmetic dermatology*, v. 20, n.9, p. 2684–2690, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.14312> Acesso em: 21/04/2024

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*, v. 314, n. 1, p. 1–15, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33559733/>. Acesso em: 10/04/2024

Neamatallah, T. Delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid lip filler after the Pfizer- BioNTech COVID-19 vaccine: A case report. *Heliyon*, v. 9, n. 7, p. e18274, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18274> Acesso em: 19/04/2024

Owczarczyk-Saczonek, A. et al. The immunogenicity of hyaluronic fillers and its consequences. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, v. 14, p. 921– 934, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CCID.S316352>. Acesso em: 10/04/2024



RowlandWarmann. Hypersensitivity reaction to Hyaluronic Acid Dermal filler following novel Coronavirus infection – a case report. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 20, n.5, p.1557–1562, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33735503/>. Acesso em: 29/04/2024

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, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.14046> Acesso em: 21/04/2024

Sionkowska, et al. Hyaluronic acid as a component of natural polymer blends for biomedical applications: A review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, v. 25, n. 18, p. 4035, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7570474/>. Acesso em: 20/04/2024

Wu; Kam; Bloom. Hyaluronic Acid Basics and Rheology. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, v. 30, n. 3, p. 301–308, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cps.2022.12.004>. Acesso em:20/04/2024