

FOTOTERAPIA NO TRATAMENTO DE REAÇÕES EM PREENCHIMENTO COM ÁCIDO HIALURÔNICO APÓS VACINAÇÃO CONTRA O COVID-19

Phototherapy in treatment of hyaluronic acid filler responses after COVID-19 exposure

Fototerapia como tratamiento a la respuesta de rellenos de ácido hialurónico tras la exposición al COVID-19

Valéria Vargas de Carvalho Reis^{1*}, Liciane Toledo Bello^{2*}

DOI 10.51670/aos.v2i2.66

RESUMO

Objetivo: o objetivo desse trabalho é apresentar o tratamento das reações inflamatórias tipo angioedema em pacientes submetidos a preenchimento facial com ácido hialurônico. Essa possível reação inflamatória poderia ser provocada pela interação da proteína *Spike* do Sars-coV-19, mesmo em casos de pacientes que não contraíram a doença, entretanto tiveram contato através da injeção da vacina. **Detalhamento do caso:** paciente do sexo feminino, 46 anos, previamente submetida a preenchimento com ácido hialurônico, monofásico - Perfectha Deep, Sinclair Pharma, (Lyon, França) apresentou angioedema ocorrido em região de lábio inferior, horas após a vacinação com AstraZeneca. (Universidade de Oxford, Reino Unido) O tratamento proposto foi a fototerapia com o laser infravermelho de baixa intensidade, em caneta (Laser DUO, MMOptics, São Carlos, SP, Brasil), na região afetada, fotobiomodulação sistêmica com irradiação transcutânea vascular na artéria radial e terapia medicamentosa com prednisolona 40 mg. **Conclusão:** a fotobiomodulação apresenta excelente oportunidade no tratamento das respostas inflamatórias tipo angioedema após contato com a proteína *Spike* do SARS-CoV-2, tanto em caso de injeção na vacinação quanto no desenvolvimento da doença por contágio, como terapia coadjuvante e sem efeitos colaterais.

Palavras-chave: ácido hialurônico, angioedema, COVID-19, laserterapia, LLLT.

¹ Especialista em Harmonização Orofacial. Especialista em Ortodontia. Habilitada em Laserterapia e Biofotônica na HOF

* E-mail: vlrvargas@yahoo.com.br; dravaléria@dentistasjf.com.br

² Liciane Toledo Bello. Mestre em Lasers Odontológicos. Doutoranda em Biofotônica.

ABSTRACT

Objective: The goal of this work is to present the treatment of the inflammatory response such as angioedema in patients that have undergone hyaluronic acid filler procedures. This inflammatory response could have been provoked by the interaction of the *Spike* protein from the COVID-19 virus, even when the patient has not contracted the disease, but had contact with it thorough the vaccine. **Case details:** Female patient, 46 years old, previously submitted to filler procedures with monophasic hyaluronic acid – Perfectha Deep, Sinclair Pharma, (Lyon, France) has exhibited angioedema on lower lip region, hours after receiving the AstraZeneca vaccine (Oxford University, United Kingdom). The suggested treatment was low intensity infrared phototherapy Laser DUO, MMOptics, São Carlos, São Paulo, Brazil) on the affected region, systemic photobiomodulation with transcutaneous vascular irradiation on the radial artery and 40 mg of prednisolone. **Conclusion:** the photobiomodulation is great when it comes to treating inflammatory responses such as angioedema after liaison with the *Spike* protein of the COVID-19 virus – be it in case of having had disease itself or the vaccine – since there are no side effects.

Key words: acid hyaluronic, angioedema, COVID-19, lasertherapy, LLLT.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este trabajo es presentar el tratamiento de la respuesta inflamatoria del angioedema en pacientes que se han sometido a procedimientos de relleno con ácido hialurónico. Esta respuesta inflamatoria puede haber sido provocada por la interacción de la proteína Spike del virus COVID-19, incluso cuando el paciente no ha contraído la enfermedad, pero ha tenido contacto con ella a través de la vacuna. **Detalles del caso:** paciente del sexo femenino, de 46 años, previamente sometida a procedimientos de relleno con ácido hialurónico monofásico - Perfectha Deep, Sinclair Pharma, (Lyon, Francia) que presentó angioedema en la región del labio inferior, horas después de recibir la vacuna AstraZeneca (Universidad de Oxford, Reino Unido). El tratamiento sugerido fue fototerapia infrarroja de baja intensidad Laser DUO, MMOptics, São Carlos, São Paulo, Brasil) en la región afectada, fotobiomodulación sistémica con irradiación vascular transcutánea en la arteria radial y 40 mg de prednisolona. **Conclusión:** visto que la fotobiomodulación no presenta efectos secundarios, encuentra excelente indicación en el tratamiento de respuestas inflamatorias como en este caso de angioedema por efecto de la presencia de la proteína Spike del virus COVID-19 - sea por contraer la enfermedad en sí, o por la vacuna.

Palabras clave: ácido hialurónico, angioedema, COVID-19, terapia láser, LLLT

INTRODUÇÃO

Os casos de SARS-CoV-2 são significativos e apresentam um possível risco de induzir hipersensibilidade inflamatória¹. Este relato de caso é de uma hipersensibilidade, tipo angioedema definido como reação aguda com significativo aumento da permeabilidade vascular, em áreas bem definidas, no tecido mucoso ou subcutâneo após a injeção da vacina AstraZeneca. Para o desenvolvimento de tais sintomas foi identificado a presença de ácido hialurônico (AH) combinado com doença gripal. Os profissionais injetores devem estar cientes do risco representado pela interação do preenchimento dérmico de AH com a interação da proteína *Spike* do SARS-CoV-2 à luz da pandemia².

Rice SM et al. (2021) relatam que, como visto em outras vacinas, reações cutâneas podem ser encontradas após a vacinação da COVID-19, tais como edema e eritema localizado. Reações imunológicas aos preenchedores de AH são raras, tanto a reação tardia quanto a imediata, com média global de 0,8%².

O AH residual, iniciam as reações inflamatórias tipo angioedema pela presença do AH em degradação que geram cadeias curtas e de baixo peso molecular o que pode favorecer a presença de biofilmes e granulomas subclínicos quiescentes.³

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer minutos após a injeção da vacina via mediação da imunoglobulina E, com liberação de histamina e como manifestação podemos ter urticária, angioedema e anafilaxia. Entretanto, o que é comumente descrito é que a incidência das reações mediadas pela interação de macrófagos e células T ocorre tipicamente entre 48 a 72 horas depois da injeção, podendo acontecer semanas ou meses depois com aparecimento de edema e eritema no sítio de aplicação do AH⁴.

As vacinas de um modo geral são descritas na literatura como uma das causas de reações de hipersensibilidade tipo angioedema, além dela as infecções sistêmicas, traumas, técnica da injeção do AH (volume do produto injetado, injeção intramuscular e tratamentos repetidos no mesmo sítio ou a degradação dos agentes advindos do *cross-linking* do preenchedor)².

A interação da luz com o tecido é capaz de modular as respostas celulares, com o objetivo de promover a homeostase de todo o terreno biológico otimizando a funcionalidade sistêmica⁵

Postulada em 1967 como fotoestimulação, por Endre Mester, conhecido como pai da fotobiomodulação. Na área irradiada podemos verificar a ocorrência da energia dos fótons sendo absorvidos pelos cromóforos, gerando alterações químicas no tecido com consequente dispersão ou espalhamento da energia, fenômenos dependentes do comprimento de onda e quantidade de energia entregue⁵.

É sabido que a luz infravermelha (808nm) é capaz de modular a resposta inflamatória reduzindo marcadores pró-inflamatórios, influencia a melhora na diferenciação celular, possui feitos biomoduladores atuando na modulação das citocinas pró-inflamatórias através da regulação do fator nuclear Kappa B (NF:KB) e sua ação analgésica é desencadeada por alterar o fluxo dos íons responsáveis pela despolarização da fibra nervosa⁶.

O objetivo do relato desse caso é propor uma resolução com a interação entre terapia medicamentosa e fotobiomodulação em casos de angioedema após injeção de vacina contra COVID-19 ou mesmo no desenvolvimento da doença, elucidando o mecanismo de ação da hipersensibilidade com os conhecimentos atuais dessa nova doença pandêmica.

DETALHAMENTO DO CASO

O relato de caso é sobre uma paciente do sexo feminino, 46 anos, cirurgiã-dentista, sem morbidade, não tabagista, não etilista, praticante de atividade física (musculação), não faz uso de medicação contínua, submeteu-se a dois partos cesarianos, sem histórico de alergias prévias. Em 2018, 1(um) mL de AH foi injetado nos lábios e a paciente não soube referir qual marca foi usada, em maio de 2019 apresentou um episódio de edema tardio, fez uso de medicação via oral com corticoide e regressão foi breve. Em julho de 2020 submeteu-se ao preenchimento labial, em consultório odontológico, usou-se 1 (um) mL de ácido hialurônico monofásico - Perfectha Deep, Sinclair Pharma (Lyon, França) (**Figura 1**).

Em fevereiro de 2021, a referida paciente foi vacinada contra COVID-19 recebendo a injeção da primeira dose da vacina AstraZeneca, (Universidade de Oxford- Reino Unido). Em março de 2021 ocorreu o episódio de angioedema, em lábio inferior, com regressão espontânea e sem uso de medicação ou qualquer outra terapia (**Figura 2**).



Figura 1. Aspecto inicial e pós- imediato do preenchimento labial.



Figura 2. Após primeira dose da vacina.

Em 04 de maio de 2021, recebeu a injeção da segunda dose da vacina AstraZeneca e após 18 horas ocorreu a reação inflamatória de angioedema parcial, dolorido a palpação e com endurecimento no local. Inicialmente metade do lábio foi afetada (**Figura 3**)



Figura 3. Angioedema assimétrico após segunda dose.

Ao amanhecer, 36 horas após a vacina, a paciente apresentou angioedema grave acometendo todo o lábio inferior em poucas horas e iniciou a terapia com prednisolona 40 mg em dose única e laserterapia com luz infravermelha (808nm) (**Figura 4**)



Figura 4. 36 horas após segunda dose da vacina.

Na fototerapia usou-se aparelho de laser em caneta, (Laser DUO MMOPTICS, São Carlos, SP- Brasil) com 100 mW de potência, emissor dos comprimentos de onda 660 nm e 808nm, laser vermelho e laser infravermelho respectivamente. A irradiação do laser infravermelho foi em contato e pontual usando 4J (Joules) a cada 1 cm² em três pontos equidistantes e também procedeu-se a irradiação transcutânea vascular com o mesmo comprimento de onda por 30 minutos (**Figura 5**).



Figura 5. Irradiação pontual com laser infravermelho.

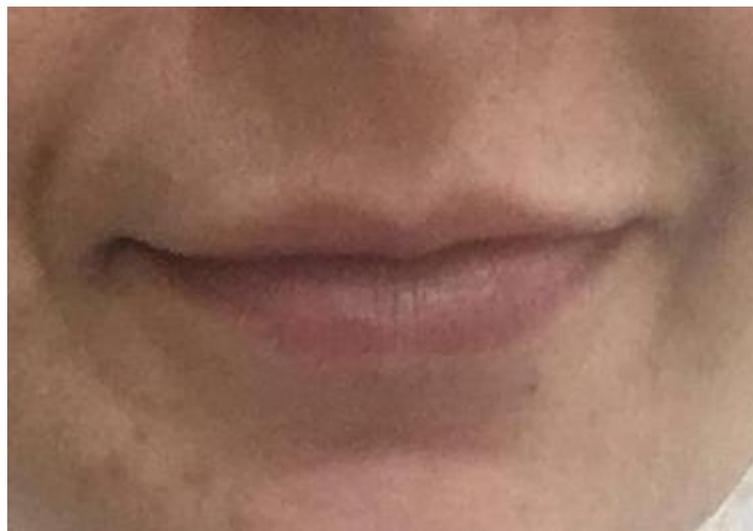


Figura 6. Resolução do angioedema.

DISCUSSÃO

O ácido hialurônico é usado no rejuvenescimento facial para recuperar contornos. Faz o preenchimento ou volumização de lábios, olheiras profundas, sulcos e rugas proporcionando um *Lifting* facial. Tem efeito antioxidante, ação na hidratação, melhora na qualidade da pele, atua como “cola” na matriz extracelular proporcionando sustentação e elasticidade à pele. No envelhecimento tem sua produção diminuída causando dobras, rugas e sulcos, características do envelhecimento. O preenchimento com AH tem uso seguro, com boa previsibilidade, pois se trata de material não alergênico, não migratório e com bom tempo de permanência no tecido. ¹

O AH residual, resultado da degradação natural de preenchimentos como o de lábios, iniciam as reações inflamatórias tipo angioedema pela presença do AH em degradação que geram cadeias curtas e de baixo peso molecular o que pode favorecer a presença de biofilmes e granulomas subclínicos quiescentes. Esse ambiente pode estimular uma resposta imune que justifique a presença do angioedema em alguns indivíduos³.

O mecanismo de ação da reação de hipersensibilidade em preenchedores de AH poderia ser contornada pelo bloqueio do receptor da enzima angiotensina II (ACE2) que é alvo da proteína *spike* do SARS-CoV-2. A interação da proteína *Spike* com receptores ACE2 favorece a cascata inflamatória. Para suprimir as respostas inflamatórias recomenda-se o uso de corticóides para inibir a cascata da cicloxigenase e em alguns casos associar altas doses de hialuronidase para dissolver o AH ⁷.

Na tecnologia da vacina AstraZeneca, declarada com eficácia de 62% a 90%, um vírus de chipanzé como o do sarampo ou adenovírus é geneticamente modificado para carregar as informações para produzir a proteína do corona vírus. Ela estimula a produção de anticorpos que se ligam na proteína de superfície, a proteína *Spike* - peça chave para a entrada do vírus na célula. O adenovírus do chipanzé, carreador da proteína do vírus, adentra a célula, porém não é capaz de replicar dentro dela, entretanto deposita seu DNA no núcleo celular e será transcrito em uma molécula de RNAm. Quando a célula vacinada sofre apoptose a proteína *Spike* e seus fragmentos entram em contato com a célula apresentadora de antígeno que apresentam os fragmentos endocitados na superfície e quando os linfócitos T *helper* detectam estes fragmentos inicia o alarme para as defesas do sistema imune. O SARS-CoV-2 infecta o hospedeiro usando o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é expresso em vários tecidos, incluindo células endoteliais⁸

No caso citado a reação inflamatória ocorreu de forma mais rápida, após a segunda vacinação, contudo o que é descrito é incidência entre 48 a 72 horas depois da injeção, podendo ocorrer semanas ou meses depois.

Munavalli, G G. (2021)⁹ sugere a prescrição de Lisinopril®, 10 mg diários por dois dias antes da vacinação com o intuito de prevenir essas intercorrências.

O uso da fotobiomodulação (FBM) com laser infravermelho de baixa potência apresenta excelente oportunidade no tratamento das respostas inflamatórias tipo angioedema após contato com a proteína *Spike* do SARS-CoV-2. Nas reações inflamatórias, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), responsável pelo edema, coagulação e a adesão e ativação de neutrófilos e, além disso, estimula a liberação de interleucina 6 (IL-6) e o interferon gama (INF- δ). A FBM tem sido descrita como capaz de regular as citocinas pró-inflamatórias e implementar a interleucina 10 (IL-10), considerada reguladora do processo inflamatório por alguns autores¹⁰.

Quando realizada de forma sistêmica, através da irradiação transcutânea, atua sobre a reologia sanguínea, aumentando a fluidez e melhorando a oxigenação dos tecidos, e desta forma também propicia melhora do fluxo linfático, auxiliando a drenagem na região¹¹.

CONCLUSÃO

A resolução do quadro de angioedema apresentado pela paciente, iniciado pela injeção da vacina contra o COVID-19, se deu por meio da associação da terapia medicamentosa em dose única de 40mg de prednisolona e a fotobiomodulação com laser infravermelho de baixa potência. Por se tratar de um único caso fazem-se necessárias outras pesquisas para melhor fundamentar os protocolos de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Rowland-Warmann MJ. Hypersensitivity reaction to Hyaluronic Acid Dermal filler following novel Coronavirus infection - a case report. **J Cosmet Dermatol**. 2021; 20(5):1557-1562.
2. Rice SM, Ferree SD, Mesinkovska NA, Kourosh AS. The art of prevention COVID-19 vaccine preparedness of the dermatologist, 2021 International Journal of Women's Dermatology
3. Beleznyay K, Carruthers JDA, Carruthers A, Mummert ME, Humprey S. Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20mg/mL hyaluronic acid filler: cause and management. **Dermatol Surgery** 2015.41(8):929-39.
4. Lowe NJ, Maxwell K, Lowe P, Duicke MG, Shah K. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing. **J Am Acad Dermatol**; 2001;45:(6)930-3.
5. Lizarelli RFZ. Reabilitação biofotônica Orofacial: fundamentos e protocolos clínicos. São Carlos. Compacta Gráfica e editora, 2018. 400p
6. Hamblin MR. Mechanisms and applications of the antinflammatory effect of biomodulation. **AIMS Biofis**. 2017; 4 (3):.337-361.
7. Munavalli GG, Guthridge R, Knutsen-Larson S, Brodsky A, Matthew E. 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 Dermatologic Research**.
8. Y Zhang, M Xiao, S Zhang, P Xia, W Cao. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19 N **Engl J Med** 2020; 382:e38.
9. Munavalli GG, Guthridge R, Knutsen-Larson S, Lupo MP, Geronemus RG. Oral angiotensin converting enzyme inhibitors for the treatment of delayed inflammatory reaction of dermal hyaluronic acid fillers following COVID-19 vaccination – a model for inhibition of angiotensin II- induced cutaneous inflammation. **JAAD Case reports**.2021;63-68.
10. Soheilifar S,Fathi H, Nadghdi N. Photobiomodulation therapy as a high potential treatment modality for COVID-19. *Lasers in medical Science*. 2020.
11. Brito Sousa, K, et al. Differential expression of inflammatory and anti-inflammatory mediators by M1 and M2 macrophages after photobiomodulation with red or infrared las