

## **HIALURONIDASE NA HARMONIZAÇÃO FACIAL: NECESSIDADE E CUIDADOS NA SUA APLICAÇÃO**

Hyaluronidase in facial harmonization: necessity and caution in its application

Hialuronidasa en la armonización facial: necesidad y cuidados en su aplicación

Aline Hubner da Silva<sup>1</sup>, Aline Dalla Barba<sup>1</sup>, Michele Negretti<sup>1</sup>, Rodnei Luis Dezordi<sup>1</sup>, Daniela Hubner da Silva<sup>1</sup>.

### **RESUMO**

**Objetivo:** realizar uma revisão sobre a enzima hialuronidase perante a sua necessidade de aplicação em decorrência de complicações nos procedimentos utilizando ácido hialurônico (AH) e evidenciar os cuidados envolvendo sua aplicação. **Resultados:** A utilização de preenchedores dérmicos, como o Ácido Hialurônico, está dentre os dois procedimentos cosméticos minimamente invasivos e não cirúrgicos mais realizados em todo o mundo. Com a busca pela injeção de AH para correções e harmonização facial, há também aumento de casos de intercorrências, principalmente em casos de aplicação incorreta ou por profissionais desabilitados, o que pode surtir em intercorrências clínicas leves, moderadas ou até causar necrose tecidual. A hialuronidase tem sido altamente eficaz no tratamento de complicações, como nódulos por excesso de preenchedor, assimetrias, efeito Tyndall, granulomas e oclusão vascular, um dos precedentes de necrose tecidual. Dominar a técnica de aplicação de hialuronidase é imprescindível pois sua utilização deve ser cautelosa para que seu uso não resulte em hidrólise excessiva do ácido impactando na qualidade e na fisionomia do procedimento estético, resultando em aspecto atrófico da área. **Conclusão:** O conhecimento sobre a enzima, sua função, manejo e aplicação é imprescindível para todo profissional que trabalha com ácido hialurônico.

**Palavras – chave:** Ácido hialurônico. Harmonização facial. Hialuronidase.

### **ABSTRACT**

**Objective:** to review the need for the use of the enzyme hyaluronidase due to complications in procedures using hyaluronic acid and to highlight the precautions involved in its application. **Results:** The use of dermal fillers, such as hyaluronic acid, is among the two most commonly performed minimally invasive and non-surgical cosmetic procedures worldwide. With the search for HA injection for facial corrections and harmonization, there has also been an increase in cases of complications, especially in cases of incorrect application or by unqualified professionals, which can result in mild or moderate clinical complications or even cause tissue necrosis. Hyaluronidase has been highly effective in the treatment of complications, such as nodules due to excess filler, asymmetries, Tyndall effect, granulomas and vascular occlusion, one of the precedents for tissue necrosis. Mastering the technique of applying hyaluronidase is essential because its use must be cautious so that its use does not result in excessive hydrolysis of the acid, impacting the quality and physiognomy of the aesthetic procedure, resulting in an atrophic appearance of the area. **Conclusion:** Knowledge about the enzyme, its function, management and application is essential for every professional who works with hyaluronic acid.

**Key words:** Hyaluronic acid. Facial harmonization. Hyaluronidase.

<sup>1</sup>Universidade de Passo Fundo. E-mail: [alihubner@gmail.com](mailto:alihubner@gmail.com)

## RESUMEN

**Objetivo:** realizar una revisión de la enzima hialuronidasa ante su necesidad de aplicación por complicaciones en procedimientos que utilizan ácido hialurónico y resaltar los cuidados que implica su aplicación.

**Resultados:** El uso de rellenos dérmicos, como el Ácido Hialurónico, se encuentra entre los dos procedimientos cosméticos mínimamente invasivos y no quirúrgicos más realizados a nivel mundial. Con la búsqueda de la inyección de HA para correcciones y armonización facial, también hay un aumento de casos de complicaciones, principalmente en casos de aplicación incorrecta o por parte de profesionales discapacitados, que pueden resultar en complicaciones clínicas leves o moderadas o incluso provocar necrosis tisular. La hialuronidasa ha resultado altamente efectiva en el tratamiento de complicaciones, como nódulos por exceso de relleno, asimetrías, efecto Tyndall, granulomas y oclusión vascular, uno de los precedentes de la necrosis tisular. Dominar la técnica de aplicación de la hialuronidasa es fundamental ya que su uso debe ser cauteloso para que su uso no resulte en una hidrólisis excesiva del ácido, impactando la calidad y apariencia del procedimiento estético, resultando en una apariencia atrófica del área. **Conclusión:** El conocimiento sobre la enzima, su función, manejo y aplicación es fundamental para todo profesional que trabaja con ácido hialurónico.

**Palabrasclave:** Ácido hialurónico. Armonización facial. Hialuronidasa.

---

## INTRODUÇÃO

Os procedimentos estéticos sofreram uma crescente demanda nos últimos anos, principalmente ao que se refere a procedimentos não cirúrgicos. Tendo como destaque procedimentos de rejuvenescimento facial, e um acréscimo considerável na busca por procedimentos que englobam considerados menos invasivos, como a aplicação de toxina botulínica e preenchedores teciduais ou cutâneos<sup>1</sup>.

Os procedimentos cosmiátricos compõe quaisquer procedimentos voltados para o tratamento e prevenção de problemas estéticos na derme, capazes de proporcionar melhoria na pele do rosto e corpo, deixando-os mais jovem e saudável. A utilização de preenchedores dérmicos está dentre os dois procedimentos cosmiátricos mínimamente invasivos e não cirúrgicos mais realizados em todo o mundo<sup>2</sup>. Os preenchedores são considerados no tratamento de cicatrizes e de alterações de volumes dérmicos, bem como melhora estética de rugas e dos contornos faciais<sup>3</sup>.

Dentre os maiores interesses dos pacientes na utilização dos preenchedores cutâneos destaca-se o uso em sítios ativos específicos como o preenchimento labial, sendo o local de maior interesse de aplicação, seguido do preenchimento para melhoria nos contornos faciais, também conhecido como harmonização facial. Para que os procedimentos sejam seguros e atinjam o resultado esperado, o preenchedor deve possuir propriedades como: indolor, imediato, biosegurança, hipoalergenicidade, fácil armazenado e manuseado<sup>4</sup>.

Dentre os preenchedores o ácido hialurônico (AH) é uma das substâncias de maior destaque devido a sua estabilidade, se tornando bioseguro, como também pelo seu custo benefício<sup>5</sup>. O AH é uma substância encontrada em abundância no corpo humano, sobretudo no tecido dérmico, sendo que na pele sua principal função é a manutenção da hidratação, através da manutenção da estrutura celular. Por ser um composto presente na derme, e portanto, biocompatível, a injeção de AH é – após a injeção de toxina botulínica – o segundo procedimento mais realizado no mundo com fins de melhora na estética facial<sup>6</sup>.

A ampla utilização do ácido hialurônico vem acompanhada de efeitos adversos que podem alterar o efeito do procedimento, bem como acarretar problemas mais sérios na saúde da pele. Para que estas intercorrências sejam evitadas e corrigidas, a enzima hialuronidase vem sendo amplamente utilizada<sup>7</sup>.

Portanto, de modo a evitar que problemas oriundos das intercorrências se agravem e/ou atrapalhem a qualidade estética do procedimento, é importante que todo profissional que aplique ácido hialurônico conheça sua função, as dosagens, as contra-indicações, manipular a hialuronidase. Assim, garantindo segurança, caso precisar fazer uso da enzima. Diante do contexto, este estudo foi realizado com o objetivo de estudar a enzima hialuronidase, perante a sua necessidade de aplicação em decorrência de complicações nos procedimentos utilizando ácido hialurônico, evidenciar os cuidados envolvendo a aplicação da enzima.

## METODOLOGIA

Para o desenvolvimento desta Revisão de Literatura foram feitas buscas nas bases de dados do Google Acadêmico, Scielo, PubMed e Medline. Os seguintes descritores e sua combinação foram utilizados para seleção dos artigos nas bases de dados eletrônicos: " *hyaluronidase*", E/OU "necessidade de hialuronidase", E/OU "aplicação de hialuronidase", E/OU "ácido hialurônico" E/OU "ácido hialurônico e complicações". Outra estratégia empregada foi a busca manual em listas de referências dos artigos identificados/selecionados.

Como critérios de inclusão, foram utilizados artigos em inglês e português, que se enquadravam na abordagem do trabalho e os mais relevantes em termos de delineamento dos objetivos deste trabalho. O período determinado a respeito do ano de publicação, foi a partir de 2001. Foram considerados os seguintes aspectos: disponibilidade do texto integral do estudo em instituições de ensino universitário e clareza no detalhamento metodológico utilizado. Foram excluídos da amostra: os artigos não condizentes com o assunto, os artigos que não apresentaram relevância clínica sobre o tema abordado; artigos duplicados e artigos que não estavam escritos em inglês ou português.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após a utilização da estratégia de buscas foram utilizados para esta revisão 15 artigos. Sendo destes, 3 em português e 12 em inglês, com anos de publicação entre 2003 a 2020. Em primeiro momento, buscou-se apresentar os aspectos do gerenciamento das complicações em preenchimentos dérmicos: complicações, função da hialuronidase, aplicação e dosagem. Em um segundo momento apresentou-se 7 estudos de caso de complicações que utilizaram da aplicação da enzima para *overcorrection* ou intercorrências graves de oclusão vascular, discutindo os resultados. E por fim, relatou-se as reações adversas e contraindicações da hialuronidase.

### GERENCIAMENTO DAS COMPLICAÇÕES EM PREENCHIMENTOS DÉRMICOS

Um uso relativamente novo da hialuronidase está no gerenciamento de complicações de preenchimentos dérmicos. Um rápido aumento na demanda por preenchimentos cosméticos, particularmente preenchimentos baseados em AH, levou a um aumento no uso de hialuronidase para gerenciar uma variedade de complicações, devido a sua capacidade de quebra das moléculas de AH<sup>8</sup>. De fato, a facilidade e eficácia da hialuronidase em reverter os efeitos da supercorreção ou efeito de pressão da AH, estão em parte por trás da recente popularidade dos enchimentos a base de AH sobre preenchimentos permanentes ou semi-permanentes<sup>9</sup>.

De acordo com De Almeida e Sabila<sup>10</sup> (2015) há crescente aumento de complicações oriundas da aplicação de AH por profissionais que desconhecem a anatomia facial. No entanto, a abordagem das complicações deve ser conhecida pelo especialista que irá realizar a técnica<sup>11</sup>. Para melhor entendimento, as principais complicações podem ocorrer devido a variações anatómicas, acidentes na aplicação e uso indevido da técnica.

A hialuronidase é usada no tratamento da oclusão vascular para prevenir a necrose tecidual, tratando a cegueira da embolia periorcular, revertendo o efeito Tyndall, sobrecorreção de preenchimentos, desenvolvimento de caroços ou nódulos e reações alérgicas/imunogênicas à AH<sup>8</sup>.

Um efeito recorrente de complicações na aplicação do AH é a coloração azulada no local da injeção (Efeito Tyndall), sobretudo devido a aplicação muito superficial do material de preenchimento, resultando em uma lesão vascular e/ou distorção da refração de luz através da pele. Já a hipersensibilidade aguda causada relacionada as injeções de AH é capaz de produzir uma resposta imune em cerca de 0,6% dos procedimentos. Tal resposta pode, em casos mais graves, causar anafilaxia. Em caso de hipersensibilidade aguda, Ghislanzoni et al.<sup>12</sup>, relataram que cerca de 50% das complicações desaparecem em até três semanas, como foi observado em um estudo clínico realizado com 433 pacientes que realizaram algum tipo de procedimento estético com a injeção de AH.

Outro efeito adverso indesejado é a formação de nódulos ou protuberâncias devido a aplicação de AH em excesso, e/ou aplicações muito superficiais, em áreas de pele fina (pálpebras) ou devido a migração do ácido, causado pelo movimento muscular nas áreas da mandíbula e lábios<sup>13</sup>.

Das complicações mais severas, embora raras, que podem vir a ser desencadeadas por um procedimento de preenchimento dérmico, está a necrose causada por oclusão ou trauma vascular e cegueira transitória e/ou permanente<sup>14</sup>. Estudos recentes apontam que dentre as substâncias capazes de causar tais danos está o ácido hialurônico aplicado na região do nariz, glabella e região malar<sup>10</sup>, sobretudo pela pressão sistólica capaz de impelir o composto para o interior da artéria oftálmica e ramificações<sup>15</sup>. Um diagnóstico e intervenção imediatos prevê minimizar os efeitos colaterais, a gravidade do caso clínico e o surgimento de sequelas no paciente<sup>16</sup>.

#### HIALURONIDASE: FUNÇÃO, APLICAÇÃO E DOSAGENS

De acordo com De Almeida e Saliba<sup>10</sup> (2015), o aumento da procura surge em um agravamento proporcional de efeitos colaterais adversos em pacientes que fazem uso de procedimentos de Harmonização facial utilizando ácido hialurônico. Embora, em maioria, os casos não sejam considerados graves, por vezes é necessário barrar o efeito do AH nas camadas cutâneas.

A enzima hialuronidase é responsável pela hidrólise (quebra) das cadeias proteicas do ácido, ou despolimerização da molécula de AH através da remoção das moléculas de H<sub>2</sub>O nos dissacarídeos que compõe o ácido, quebrando a molécula em polímeros menores que são facilmente absorvidos ou difusos na derme<sup>17</sup>. Atua hidrolisando o AH dividindo a ligação  $\beta$ 1,4- glucosaminídica entre C1 da porção glucosamina e C4 do ácido glucurônico gerando aumento da permeabilidade na pele e tecido conectivo<sup>18</sup>. Embora a hialuronidase seja uma enzima naturalmente produzida pelo corpo humano, também pode ser extraída dos testículos de bovinos e ovinos, para fins de aplicação estética no melhoramento de efeitos adversos oriundos do uso de preenchedores<sup>17</sup>.

De acordo com a *Food and Drug Administration* – FDA, que regulamenta os fármacos nos EUA, a hialuronidase foi regulamentada em 2005 e tem seu uso comprovado absorção e difusão de fármacos injetáveis; hipodermólise subcutâneo; e reabsorção de substâncias radiopacas. A FDA não descreve o uso estético da enzima, embora reconheça sua capacidade de hidrólise da molécula de AH<sup>19</sup>.

Os usos mais comuns da enzima na estética se dão através da aplicação *overcorrection* para difusão em deformidades cutâneas oriundas da aplicação de dosagens excessivas de ácido hialurônico, causando pequenos nódulos e/ou assimetrias, ou até mesmo o efeito *Tyndall* (efeito adverso tardio da aplicação do HA)<sup>20,21,22</sup>, embora possa vir a ser aplicada em casos de outras complicações relatadas no capítulo anterior.

A técnica de aplicação de hialuronidase é um procedimento simples mas que requer atenção do profissional. Deve ser feita a assepsia da área tratada e as diluições necessárias da enzima até atingir a concentração a ser utilizada no procedimento. A solução de hialuronidase deve ser preparada pouco antes de ser injetada para que não haja alteração da sua viscosidade devido as condições ambientais<sup>10</sup>.

Após aplicada na camada subcutânea, a hialuronidase tem ação imediata e duração de até 48 horas, quando a barreira dérmica causada pelas aplicações intradérmicas de hialuronidase é reconstituída. A hialuronidase aplicada se difunde na derme a uma taxa proporcional a concentração aplicada<sup>18</sup>.

De acordo com os mesmos autores, o primeiro estudo de aplicação de hialuronidase para redução de nódulos resultantes da aplicação subdérmica de AH foi realizado por Soparkar et al.<sup>23</sup> (2007), utilizando uma dosagem de 2,5 a 5 UI de hialuronidase, obtendo redução total dos nódulos após 7 dias. Em outro estudo no ano de 2007, Soparkar e colaboradores utilizaram 375 UI de hialuronidase para dissolver AH em excesso, não encontrando prejuízos na estética da área tratada. No entanto, os autores recomendam que a proporção recomendada varia de 150 a 200UI de hialuronidase para cada 1ml de ácido hialurônico a ser removido.

Já para o tratamento de complicações mais graves como a oclusão vascular, os primeiros estudos previam a utilização de aplicação única de 450 a 600 UI de hialuronidase injetável integrada com outros tratamentos. Recentemente, estudos apontam que os tratamentos que consistem na aplicação de altas concentrações de hialuronidase repetidas vezes sob a área afetada, não necessita de tratamentos

complementares. Para tanto, calcula-se o volume de tecido corrompido e as áreas afetadas. De modo geral, aplica-se uma dose de 500 UI subdividida em quantidades menores de enzima, em intervalos regulares (60 minutos) por área afetada até a resolução da oclusão, de modo que a concentração de hialuronidase de mantenha constante e alta nas camadas cutâneas, facilitando o tratamento<sup>24</sup>.

Em caso de oclusão distante que pode levar a cegueira, o recomendado é a aplicação de altas doses de hialuronidase (1500 UI) associada a xilocaína 1% na região do preenchimento e/ou áreas que apresentem necrose. As aplicações da enzima devem ser sob o sistema arterial oftálmico a fim de barrar a ação do ácido<sup>25,1</sup>.

## ESTUDOS DE CASOS

A fim de comprovar a necessidade de aplicação da hialuronidase pós surgir efeitos de complicações adversas envolvendo as injeções de AH durante um procedimento estético de harmonização facial, serão abordados seis (06) relatos de estudos de casos da aplicação de hialuronidase como técnica de tratamento de diferentes complicações (**Quadro 1**), e serão discutidos com literatura.

**Quadro 1.** Estudos de caso apresentados: autores, país de publicação, dados da enzima utilizada, complicação e região tratada.

<b>Autor</b>	<b>País de origem</b>	<b>Marca comercial utilizada</b>	<b>Complicação apresentada pelo paciente</b>	<b>Região de aplicação</b>	<b>Quantidade Hialuronidase</b>
Balassiano e Bravo <sup>26</sup> (2014)	Brasil	Hyalozima®	Nódulos e protuberâncias	Sulco nasojugal, malar, sulco lábio, mentoniano, nasogeniano e lábio	Doses variadas de 20 a 160 UTR por área (cm <sup>2</sup> ) por sessão de aplicação
Neri et al. <sup>11</sup> (2013)	Brasil	Hyalozima®	Nódulo e efeito tyndall	Região do arco zigomático direito e infraorbitária direita	Procedimento englobou a aplicação de 30 UN de hialuronidase no lado esquerdo e 10 UN no lado direito, diretamente dentro dos nódulos.
Hirsch et al. <sup>27</sup> (2007)	Reino Unido	Vitrace®	Nódulo e efeito tyndall	Sulco nasojugal	75 UI de hialuronidase da marca Vitrace®
Rocha et al. <sup>28</sup> (2018)	Brasil	Biometil®	Suspeita oclusão vascular	Arco zigomático	
Ciancio et al. <sup>29</sup> (2018)	Brasil	Não consta	Eritema indicando oclusão vascular	Bochecha média	75 UI de hialuronidase da marca Vitrace®

Fonte: Autores.

Balassiano e Bravo<sup>26</sup> (2014) realizaram um estudo avaliando a atuação da hialuronidase aplicada em 51 pacientes submetidos a preenchimentos que ocasionaram complicações adversas. O autor utilizou hialuronidase da marca Hyalozima® (2000 UTR) em doses variadas de 20 a 160 UTR por área (cm<sup>2</sup>) por sessão de aplicação. Dentre as regiões tratadas, sulco nasojugal, malar, sulco lábio mentoniano, nasogeniano e lábio foram as mais frequentes. Dentre os pacientes, nenhum apresentou efeitos adversos graves a hialuronidase, embora 45% apresentaram sintomas locais que envolviam ardência pós aplicação da enzima e/ou edema leve. Sintomas que desapareceram em até 24 horas após a aplicação. Dos 51 casos avaliados a grande maioria apresentou a difusão completa do AH (em até 48 horas) com apenas uma sessão de aplicação da Hyalozima®. Cinco pacientes demandaram duas sessões, e em apenas uma paciente foram realizadas três sessões, dentro de um intervalo de 15 dias entre as aplicações.

Neri et al.<sup>11</sup>, (2013) destaca um caso de uma paciente submetida a preenchimento (volumetriação) com ácido hialurônico, sem sinais de intercorrências imediatas. Após 15 dias do procedimento a paciente foi diagnosticada com nódulo perlado de 3 cm de diâmetro na região do arco zigomático até a infraorbitária do lado esquerdo, nódulo profundo de 1 cm na infraorbitária direita e sinais de efeito Tyndal. Após tratamento com antialérgico por três dias, e sem sinais de melhora, optou-se pela aplicação da hialuronidase liofilizada (Hyalozima 2.000UTR) diluída em 5ml de solução veicular, resultando em doses de 400UTR/ml. O procedimento englobou a aplicação de 0,3 ml de hialuronidase no lado esquerdo e 0,1 ml no lado direito, diretamente dentro dos nódulos. Após um período de duas semanas observou-se a regressão de 100% das protuberâncias, sem apresentar alterações no procedimento estético realizado. Entende-se então, que além da finalidade de reduzir protuberâncias oriundas de preenchimentos superficiais, a hialuronidase tem grande eficácia nos casos de complicações de volumetriação em que os preenchimentos são mais profundos.

Hirsch et al.<sup>27</sup> (2007) relatam um caso de efeito Tyndall em uma paciente de 44 anos que realizou um procedimento de preenchimento de sulco nasojugal com ácido hialurônico da marca Juvederm®. Após quadro dias do procedimento surgiu um nódulo azulado na região preenchida. Para reverter o quadro clínico foi injetado 75 UI de hialuronidase da marca Vitrase® sob a lesão. A regressão total da lesão ocorreu após quatro dias do tratamento, mas por se tratar de uma intercorrência tardia, após quatro dias observou-se o reaparecimento do efeito Tyndall, e o tratamento foi feito novamente nas mesmas concentrações de enzimas. O Acompanhamento clínico da paciente mostrou total regressão e nenhuma outra intercorrência após sete meses.

Um caso relatado por Ciancio et al.<sup>29</sup> (2018), os autores trataram uma paciente que apresentou eritematosa na região da bochecha média, indicando oclusão vascular. O procedimento constitui em aplicação homogênea em nível dérmico profundo de 40 UI de hialuronidase por área afetada (cm), em intervalos regulares de 12 horas nas primeiras 48 horas de tratamento e uma terceira dose após 72 horas, combinadas com medicamentos corticoides, terapia antiplaquetária, antibioticoterapia e tópicos locais a base de óxido nítrico. O tratamento se mostrou eficaz.

Outro estudo relevante apresentou dois casos de suspeita de oclusão arterial após um procedimento de harmonização facial. Para remediação dos procedimentos foram utilizadas injeção de hialuronidase (Biometil®) associada a anti-histamínico oral (predisona + ciprofloxacino). Analisou-se o tempo de degradação do ácido em ambos os pacientes, constatando-se que o tratamento degradou o AH injetável, impactando significativamente o reestabelecimento do fluxo sanguíneo no local, sem comprometer a fisionomia dos pacientes quanto a alterações no procedimento estético realizado<sup>28</sup>.

Outro estudo a fim de analisar o efeito da hialuronidase em caso de uma complicação grave envolvendo aplicação de AH, foi realizado por Wattanakrai et al.<sup>30</sup>, (2018), em cadáveres humanos. Neste estudo os autores avaliaram a reação e a difusão da enzima nas paredes dos sanguíneos, a fim de comprovar a eficiência da hialuronidase no tratamento de oclusão vascular pós procedimento estético envolvendo o ácido. A enzima se mostrou altamente eficaz na dissolução do AH durante o estudo, estando em acordo com o estudo apresentado por Rocha et al.<sup>28</sup> (2018).

Já Wang et al.<sup>31</sup> (2017) estudaram a hialuronidase intra-arterial como tratamento preventivo de complicações vasculares provenientes de ácido hialurônico. Os autores elaboraram um perfil de degradação do ácido e constataram que em comparativo com as injeções subcutâneas da enzima, a hialuronidase intra arterial mostrou maiores limitações. O estudo realizado em orelhas de coelhos permitiu verificar que no caso de necrose tecidual a hialuronidase subcutânea (pós diagnóstico da intercorrência) apresenta melhores resultados da reperfusão sanguínea e melhora do tecido necrosado, do que um procedimento intra arterial preventivo.

A partir do relato dos estudos de caso pode-se elencar os benefícios apontados pelo uso da hialuronidase na estética. De acordo com os artigos abordados os principais benefícios estão na via de controle e regulação dos procedimentos envolvendo AH, sobretudo preenchimento de volumetria facial – harmonização facial. Mesmo sem regulamentação para uso pela FDA para essas condições, os relatos exemplificam a importância clínica na área dermatológica e estética em situações mais sujeitas a acometer os pacientes, como *Overcorrection*, aplicações em excesso ou em locais errados que se transformam em nódulos e assimetrias, e efeito Tyndall<sup>11</sup>. Neri et al.<sup>11</sup>, (2013) também aponta os benefícios da hialuronidase para o tratamento de intercorrências de aplicações mais profundas de AH, como é o caso das aplicações de volumetria facial.

Estudos também apontam o uso da hialuronidase associada a outros fármacos, principalmente anti-histamínicos orais como predisona + ciprofloxacino para degradação mais rápida do ácido hialurônico injetável sem comprometer o procedimento estético realizado<sup>28</sup>. O tempo de degradação do ácido utilizando hialuronidase associada a lidocaína e epinefrina (medicamentos anestésicos) foi estudada por Wohlrab et al.<sup>20</sup> (2012) que, assim como Rocha et al.<sup>29</sup> (2018) observou degradação de quase a totalidade de AH em excesso após 24 horas do tratamento. Estes estudos corroboram o tratamento associado para potencializar a degradação do AH em excesso, embora não fique claro sobre a especificação dos anestésicos na redução das protuberâncias, podendo somente estes ter influência no controle de dor local, portanto esse tipo de associação deve ser melhor estudada.

Artigos também apontam benefícios no tratamento de intercorrências graves como oclusão vascular pós procedimento estético envolvendo o ácido<sup>28,30</sup> (ROCHA et al. 2018; WATTANAKRAI et al., 2018) em que a hialuronidase promove a difusão nas paredes dos vasos sanguíneos, reestabelecendo a circulação.

Com base nos estudos de caso apresentados, fica claro a ação benéfica da hialuronidase no controle da ação do AH e na reversão de intercorrências indesejáveis. De Aquino et al.<sup>22</sup>, (2020) aponta o bom custo benefício da enzima perante a sua importância na estética. Quanto aos malefícios, nenhum estudo comprova que a utilização de hialuronidase nas dosagens mínimas recomendadas para cada tipo tratamento, cause algum malefício ao paciente. Balassiano e Bravo<sup>26</sup> (2014) intitulam e seu estudo uma dosagem padrão segura de hialuronidase entre 05 a 75 UI. Embora possam variar de 150 a 200 IU para cada 1 mL de ácido hialurônico utilizado no procedimento<sup>23</sup>.

Esta variação da dosagem recomendada se explica pelo fato de que deve-se levar em consideração a concentração enzimática do material preenchido e da hialuronidase, de modo que as concentrações sejam diretamente proporcionais para que o tratamento tenha o efeito esperado<sup>32</sup>.

## REAÇÕES ADVERSAS DA HIALURONIDASE E CONTRAINDICAÇÕES

De acordo com Lee et al.<sup>7</sup>, (2010), pacientes submetidos a injeção com hialuronidase tem grande propensão a apresentar efeitos adversos locais. As reações adversas à enzima atingem uma taxa de até 0,1% dos pacientes tratados e geralmente são consideradas leves e incluem angioderma e urticária de acordo com a Vitrase, 2012 *apud* De Almeida e Sabila (2015)<sup>10</sup>.

Para Kim et. al.<sup>32</sup> (2011) algumas pesquisas apontam maior sensibilidade local e presença de prurido temporário, como os efeitos adversos mais frequentes. Os autores reforçam que as reações anafiláticas são pouco comuns, mas que é necessário saber a procedência da fabricação da hialuronidase e que o fabricante apresente os testes de inoculação intradérmica.

De acordo com De Almeida e Sabila<sup>10</sup> (2015) há um risco do paciente desenvolver encefalopatia espongiosa ao utilizar hialuronidases de origem bovina não estéreis. Ficando claro que o principal fator de segurança ao uso da enzima é a verificação da boa procedência.

A contraindicação ao uso está relacionada ao teste alérgico positivo para a hialuronidase, embora a alergia ao medicamento se caracterize como um efeito adverso raro, e também em caso de gravidez e alergia a picada de abelha, uma vez que o veneno da abelha é um dos componentes da hialuronidase<sup>7</sup>. Os autores recomendam que, os cuidados na aplicação da enzima deverão ser redobrados caso o paciente utilize medicamentos a base de cortisona, estrógenos e hormônio adrenocorticotrófico, por exemplo, tornam os tecidos mais resistentes à ação enzimática<sup>27</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O preenchimento com ácido hialurônico é um dos procedimentos mais recomendados e mais realizados no mundo todo por se tratar de um procedimento minimamente invasivo e não cirúrgico para correção e harmonização facial. Com o aumento na procura pelo procedimento, também há um aumento de casos de intercorrências, logo tem-se buscado na hialuronidase uma ferramenta de tratamento de diversos efeitos adversos, sendo a enzima eficaz para o tratamento de intercorrências de AH agudas e na reversão dos resultados insatisfatórios leves. Dessa forma-se, entende-se a necessidade de que os profissionais que trabalham com ácido hialurônico compreendam suas funções de uso, modalidades de aplicação, dosagens, contra indicações e efeitos adversos da hialuronidase.

---

## REFERENCIAS

1. Campos JH, Cavalcanti NB de G, Fraga EG de S, Souza DM de. O uso off label da hialuronidase amplia a segurança do tratamento estético com o ácido hialurônico. **Aesth Orofacial Sci.** 2022;3(3):38-46.
2. American Society of Plastic Surgeons. Plastic surgery procedural statistics. 2012. Available from: <https://www.plasticsurgery.org/news/plastic-surgery-statistics>. Accessed: 31 Jan 2022.
3. Habre S, Nasr MW, Habre M. Preenchimento de tecidos moles: nem tão minimamente invasivo. **Surg Cosmet Dermatol.** 2016;8(2):182-3.
4. Cheng LY, Sun XM, Tang MY, Jin R, Cui WG, Zhang YG. An update review on recent skin fillers. **Plast Aesthet Res.** 2016; 3:92-9.
5. Bernardes IN, Coli BA, Machado MG, Ozolins BC, Silvério FR, Vilela et al. Preenchimento com Ácido Hialurônico—Revisão de Literatura. **Rev Saúde Foco.** 2018; 10:603-12.
6. Franchi G, Neiva-Vaz C, Picard A, Vazquez MP. Injections d'acides hyaluroniques au niveau de visages atteints de malformations faciales. Étude préliminaire de l'assouplissement des zones cicatricielles et de l'amélioration esthétique. **Ann Chir Plast Esthet.** 2018;63(3):197-204.
7. Lee A, Grummer SE, Krieger D, Marmur E. Hyaluronidase. **Dermatol Surg.** 2010;36(7):1071-7.
8. King M, Convery C, Davies E. This month's guideline: The use of hyaluronidase in aesthetic practice. **J Clin Aesthet Dermatol.** 2018;4(11):61-8.
9. Rohrich RJ, Bartlett EL, Dayan E. Practical approach and safety of hyaluronic acid fillers. **Plast Reconstr Surg Glob Open.** 2019;7
10. De Almeida ART, Saliba AFN. Hialuronidase na cosmetria: o que devemos saber? **Surg Cosmet Dermatol.** 2015;7(3):197-203.
11. Neri S, Addor F, Parada M, Schalka S. Uso de hialuronidase em complicações causadas por ácido hialurônico para volumização da face: relato de caso. **Surg Cosmet Dermatol.** 2013;5(4):364-6.
12. Ghislanzoni M, Bianchi F, Barbareschi M, Alessi E. Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic gel. **Br J Dermatol.** 2006;154(4):755-8.
13. Parada M, Cazerta C, Junqueira Magalhães Afonso JP, Ioshimoto Shitara do Nascimento D. Manejo de complicações de preenchedores dérmicos. **Surg Cosmet Dermatol.** 2016;8(4):342-51.
14. Vargas A, Amorim N, Pintanguy I. Complicações tardias dos preenchimentos permanentes. **Bras Cir Plást.** 2009;24(1):71-81.
15. Junkins-Hopkins JM. Filler complications. **J Am Acad Dermatol.** 2010;63(4):703-5.
16. Tamura B. Anatomia da face aplicada aos preenchedores e à toxina botulínica – Parte II. **Surg Cosmet Dermatol.** 2010;2(4):291-303.



17. Buhren BA, Schrupf H, Hoff NP, Bölke E, Hilton S, Gerber PA. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. **Eur J Med Res.** 2016;21(1):1-7.
18. Lee A, Grummer SE, Kriegel D, Marmur E. Hyaluronidase. **Dermatol Surg.** 2010;36(7):1071-7.
19. FDA. Pacote de aprovação de medicamentos: hialuronidase. 2005. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2005/021716s000\\_HydaseTOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021716s000_HydaseTOC.cfm). Accessed: 07 Jan 2022.
20. Wohlrab J, Finke R, Franke WG, Wohlrab A. Clinical trial for safety evaluation of hyaluronidase as diffusion enhancing adjuvant for infiltration analgesia of skin with lidocaine. **Dermatol Surg.** 2012;38(1):91-6.
21. Gutmann IE, Dutra RT. Reações adversas associadas ao uso de preenchedores faciais com ácido hialurônico. **Rev Eletr Biociências Biotecnologia Saúde.** 2018;11(20):7-17.
22. Aquino Silva Neto JM, Calado JLT, Melo MH de AS, Tenório Neto JF. Hialuronidase: uma necessidade de todo cirurgião dentista que aplica ácido hialurônico injetável. **Rev Eletr Acervo Saúde.** 2020;1(39):2296-6.
23. Soparkar CN, Patrinely JR, Skibell BC, Tower RN. Hyaluronidase and Restylane. **Arch Facial Plast Surg.** 2007;9(4):299-300.
24. De Lorenzi C. New high dose pulsed hyaluronidase protocol for hyaluronic acid filler vascular adverse events. **Aesthet Surg J.** 2017;37(7):814-25.
25. Goodman GJ, Magnusson MR, Callan P, Roberts S, Hart S, McDonald CB, Kosenko DE. A consensus on minimizing the risk of hyaluronic acid embolic visual loss and suggestions for immediate bedside management. **Aesthet Surg J.** 2019; [s.v].
26. Balassiano LKA, Bravo BSF. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. **Surg Cosmet Dermatol.** 2014;6(4):338-43.
27. Hirsch RJ, Brody HJ, Carruthers JD. Hyaluronidase in the office: a necessity for every dermasurgeon that injects hyaluronic acid. **J Cosmet Laser Ther.** 2007;9(3):182-5.
28. Rocha R, Castilho L, Blaas D, Junior R, Tavares A, Wanczynski M. A importância do uso precoce de hialuronidase no tratamento de oclusão arterial por preenchimento de ácido hialurônico. **Surg Cosmet Dermatol.** 2018;10(1):77-9.
29. Ciancio F, Tarico MS, Giudice G, Perrotta RE. Early hyaluronidase use in preventing skin necrosis after treatment with dermal fillers: Report of two cases. **Surg Cosmet Dermatol.** 2017;9(3):204-13.
30. Wattanakrai P, Jurairattanaporn N, Rojhirunsakool S, Visessiri Y, Suwanchinda A, Thanasarnaksorn W. The study of histological changes of the arterial vascular structure after hyaluronidase exposure. **J Cosmet Dermatol.** 2018;17(4):632-636. doi:10.1111/jocd.12719
31. Wang M, Li M, Zhang Y, Tian W, Wang H. Comparison of intraarterial and subcutaneous testicular hyaluronidase injection treatments and the vascular complications of hyaluronic acid filler. **Dermatol Surg.** 2017;43(2):246-54.
32. Trindade AP, Amorim MT, Ferreira JA, Lima CMV, Amaro BO, Ferreira JFL, Holanda GM, da Silveira MA, Santos G de FS, Baltazar CS. Perfil do biomédico esteta e a segurança do paciente em procedimentos estéticos: uma revisão integrativa. **Rev Eletr Acervo Saúde.** 2020;12(10):4783-3.
33. Kim TW, Lee JH, Yoon KB, Yoon DM. Allergic reactions to hyaluronidase in pain management – A report of three cases. **Korean J Anesthesiol.** 2011;60(1):57.