

# O USO DA HIALURONIDASE NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

## *THE USE OF HYALURONIDASE IN OROFACIAL HARMONIZATION.*

Larissa A. Nogueira<sup>1</sup>; Marta R. da C. Labanca<sup>2</sup>

**Descritores:** ácido hialurônico, hialuronidase, intercorrências, harmonização orofacial, off-label.

**Keyword:** hyaluronic acid, hyaluronidase, complications, orofacial harmonization, off-label.

### RESUMO

O ácido hialurônico (AH) injetável tem sido utilizado em grande escala na estética facial, tornando-se o tratamento mais requisitado para preenchimento de rugas, volumização e contorno facial. Diante disso, torna-se necessário a ampliação do conhecimento de seus efeitos indesejáveis, suas possíveis complicações e intervenções quando estas ocorrem. Este trabalho consiste em uma revisão de literatura narrativa, referente ao uso da hialuronidase como forma de reversão da aplicação do AH na harmonização orofacial. Com o objetivo apresentar o uso da enzima hialuronidase para o tratamento de intercorrências em procedimentos com o AH, assim como sua eficácia, indicações e contraindicações. A hialuronidase é uma enzima utilizada de forma off-label na harmonização orofacial para reverter preenchimentos realizados com ácido AH com objetivo de tratar complicações provenientes de tais procedimentos como, terapias de nódulos, granulomas, hematomas, reações alérgicas e oclusão vascular. Mesmo que raro, é possível ter reações adversas à hialuronidase, sendo seu uso contraindicado para gestantes e alérgicos. Torna-se indispensável o domínio da hialuronidase aos profissionais capacitados que realizam preenchimentos com ácido hialurônico.

### ABSTRACT

Injectable hyaluronic acid (HA) has been used on a large scale in facial aesthetics, becoming the most requested treatment for filling wrinkles, volumizing and facial contouring. Therefore, it is necessary to expand knowledge of its undesirable effects, possible complications and interventions when these occur. This work consists of a narrative literature review, referring to the use of hyaluronidase as a way of reversing the application of HA in orofacial harmonization. With the aim of presenting the use of the hyaluronidase enzyme for the treatment of complications in HA procedures, as well as its effectiveness, indications and contraindications. Hyaluronidase is an enzyme used off-label in orofacial harmonization to reverse fillers performed with HA acid with the aim of treating complications arising from such procedures as therapies for nodules, granulomas, hematomas, allergic reactions and vascular occlusion. Even though it is rare, it is possible to have adverse reactions to hyaluronidase, and its use is contraindicated for pregnant women and those with allergies. Mastery of hyaluronidase is essential for trained professionals who perform fillers with hyaluronic acid.

1 Larissa Alves Nogueira - Acadêmica do 10º período do Curso de Graduação em Odontologia do UNIFESO – 2024.

2 Marta Reis da Costa Labanca Professora Doutora - Docente do Curso de Graduação em Odontologia do UNIFESO.

## INTRODUÇÃO

A medida que envelhecemos ocorrem mudanças estruturais na face relacionadas com os efeitos da contração muscular, diminuição da elasticidade da pele e reabsorção óssea e dos compartimentos profundos de gordura. Nas últimas décadas a sociedade passou a se preocupar cada vez mais com a beleza facial, e com os cuidados necessários para tentar driblar o envelhecimento, ou seja, retardar os seus sinais. Com isso a harmonização facial e o uso do ácido hialurônico se tornaram cada vez mais comuns com o objetivo de promover melhorias para a estética da face (Ferreira; Capobianco, 2016).

O AH é considerado um produto seguro, de alta biocompatibilidade e grau de pureza para aplicação na pele, entretanto, em casos específicos poderá gerar efeitos colaterais e até mesmo complicações, devendo o profissional estar apto para resolver o mais rápido possível (Faria; Barbosa, 2020).

E entre os procedimentos para precaução ou tratamento do envelhecimento dos tecidos epiteliais, citam o AH, para a vigoração facial, cuja perda endógena reflete na redução da elasticidade, o que dá origem a flacidez e as rugas. Relatando que o preenchimento é indolor visto que o paciente é submetido à analgesia local e em pouco tempo pode retomar suas atividades cotidianas exibindo apenas algum inchaço e vermelhidão no local da aplicação que desvanece naturalmente. Os autores concluem que o preenchimento facial com ácido hialurônico é bastante eficaz e seguro, melhorando o aspecto de linhas de expressão e até mesmo remodelando expressões não condizentes com a simetria facial (Neto *et al.*, 2019).

O AH é um produto que tem se tornado cada vez mais seguro, e suas complicações na atualidade são relacionadas principalmente a técnica de aplicação e inadequada higienização da pele. O reconhecimento precoce de alguma complicação, assim como seu tratamento agressivo e rápido, é fundamental para evitar sequelas a longo prazo e aumentar a segurança na realização do procedimento (Crocco *et al.*, 2012).

De acordo com Urdiales-Gálvez *et al.* (2018), é necessário que os especialistas reconheçam as complicações em preenchimentos com ácido hialurônico, assim como seus sinais e sintomas, os tornando capacitados para a realização do devido tratamento.

A hialuronidase é, atualmente, a substância conhecida como responsável pela degradação do ácido hialurônico. De acordo com a agência norte americana *Food and Drugs Administration* (FDA), a hialuronidase pode ser utilizada em três situações: facilitando a integração e difusão de outras drogas injetáveis, auxiliando na infusão de fluidos subcutâneos, além de sua aplicação na urografia subcutânea. Em especialidades da medicina, tem sido utilizada em cicatrização de feridas, lipoaspiração tumescente e para transplante capilar (Rocha *et al.*, 2018).

A hialuronidase é eficaz para a reversão e considerada muito segura nos tratamentos com o objetivo de sanar complicações decorrentes da utilização do AH. Ela não necessita de uma aplicação invasiva e tem a capacidade de tratar diferentes situações, como sobrecorreções, efeito *Tyndall*, nódulos tardios e hematomas. Além disso, não apresenta efeitos colaterais severos (Bravo *et al.*, 2021).

Embora a sua utilização não seja aprovada pela ANVISA para degradação do AH, a utilização em *off-label* da hialuronidase tem crescido exponencialmente devido ao grande número de realizações de preenchimentos cutâneos com AH. Inúmeros artigos denotam a indiscutível capacidade da hialuronidase em atuar, empiricamente, nos episódios adversos agudos bem como na reversão dos resultados insatisfatórios. Contudo, é necessário um estudo mais aprofundado e completo a respeito de indicações da hialuronidase na harmonização, mais especificamente no tratamento e manejo de complicações após o uso de preenchedores a base de AH. A fim de que esta enzima seja regulamentada para uso na harmonização orofacial, possibilitando uma padronização de dosagens e criação de protocolos respaldados cientificamente que proporcionem mais segurança e eficácia.

## OBJETIVOS

### Objetivo primário

Difundir o conhecimento da utilização da enzima hialuronidase como forma de tratamento nas intercorrências provenientes dos procedimentos com ácido hialurônico.

### Objetivos secundários

- Elucidar as indicações e contra- indicações da hialuronidase;
- Especificar a forma de uso da hialuronidase para reversão dos preenchimentos com ácido hialurônico.
- Sugerir a obrigatoriedade da manutenção em estoque da hialuronidase nos consultórios onde são realizados preenchimentos com ácido hialurônico.

## REVISÃO DE LITERATURA

Nas últimas décadas a sociedade passou a se preocupar cada vez mais com a beleza facial, e com os cuidados necessários para tentar driblar o envelhecimento, ou seja, retardar os seus sinais. Com isso a harmonização facial e o uso do ácido hialurônico se tornaram cada vez mais comuns com o objetivo de promover melhorias para a estética da face (Ferreira; Capobianco, 2016).

O envelhecimento é um processo natural que acomete todos os seres humanos, ocorrendo de forma variada entre os indivíduos. Essas variações se associam ao estilo de vida, condições socioeconômicas, doenças crônicas e condições biológicas, sendo estas relacionadas aos planos molecular, celular, tecidual e orgânico do indivíduo (Fechine; Trompieri, 2012).

Com a busca incessante por procedimentos capazes de retardar os sinais do envelhecimento tais como rugas e linhas de expressão, pode-se citar a procura pela toxina botulínica como um dos compostos injetáveis mais requisitados na prática clínica, sendo responsável por proporcionar a paralização dos músculos faciais (Zargaran *et al.*, 2022). Ademais, outro composto injetável que possui grande relevância na estética facial é o ácido hialurônico, agente que promove ação preenchedora, muito utilizado em casos de harmonização facial e prevenção da flacidez da pele (Teixeira *et al.*, 2021).

Atualmente, tem se tornado cada vez mais frequente a atuação de Cirurgiões Dentistas na Harmonização Orofacial, diante do licenciamento e da capacitação através de residências ou especializações, tornando-os profissionais aptos para a realização desses procedimentos minimamente invasivos, responsáveis por retardar os sinais do envelhecimento ou harmonizar a face (Neto *et al.*, 2020).

O ácido hialurônico é um composto encontrado no organismo, responsável por atrair e absorver altas quantidades de água que estão ao seu redor, melhorando a elasticidade e maciez da pele. Essa substância é a mais utilizada em preenchimentos faciais por oferecer maior praticidade na aplicação, boa margem de segurança e grande biocompatibilidade. O preenchimento com ácido hialurônico possui finalidade de preencher sulcos, dobras, aperfeiçoar o contorno facial restabelecendo ou melhorando o volume de tecidos. Apesar de ter um bom perfil de segurança, existem diversas intercorrências relacionadas ao uso dessa substância de forma injetável (Silva *et al.*, 2022).

O AH é um biopolímero formado pelo ácido glucurônico e a N-acetilglicosamina, que faz parte do preenchimento dos espaços intracelulares dos organismos. É encontrado em todas as estruturas em seres humanos, e em maior quantidade no tecido cutâneo. O AH é encarregado pelo volume, pela sustentação, pela hidratação e

elasticidade da pele. Porém com o decorrer dos anos, a capacidade de produção do AH pelo organismo diminui, propiciando a atenuação destas propriedades da pele, colaborando para a diminuição da hidratação cutânea e o aparecimento das indesejáveis rugas, que denunciam a passagem do tempo. O avanço tecnológico foi capaz de permitir a extração e síntese do AH em forma de sal (hialuronato de sódio) possibilitando o tratamento de um modo geral ao envelhecimento facial, e representando o ácido de maior destaque por sua forma segura, com muita eficácia, além de versátil, com fácil armazenamento e uso, somando a resultados satisfatórios (Bernardes *et al.*, 2018).

O ácido hialurônico comercializado possui origem animal ou bacteriana, e sua caracterização físico-química e biológica diferencia suas indicações e aplicações clínicas. A técnica de aplicação pode ser feita com agulhas ou cânulas e diferem quanto à profundidade, volume, velocidade e precisão de injeção, tendo sua particularidade de acordo com cada finalidade (Gutmann; Dutra, 2018).

O ácido hialurônico é referido na literatura como um elemento presente naturalmente em todos os tecidos conjuntivos. Ademais, a sua estrutura química é correspondente entre diferentes espécies, o que minimiza o risco de reações imunológicas indesejadas. Logo, por se tratar de um preenchedor natural, que sofre degradação gradual, situações de intercorrências associadas à sua rejeição e à reações granulomatosas são incomuns. Além disso, em casos de problemas decorrentes da sua aplicação, é possível estimular a sua deterioração por meio do uso de hialuronidase (Santos; Lima e Conceição, 2021).

Durante a anamnese, é possível detectar fatores que poderão propiciar intercorrências ou até mesmo contraindicações, tais como gestação, mulheres lactantes, pacientes com hipersensibilidade ao ácido hialurônico, portadores de doenças autoimunes, diabetes descompensada e o uso de medicações fitoterápicas ou anticoagulantes. Dessa forma, é imprescindível a realização de uma anamnese criteriosa, afim de minimizar os riscos existentes (Saboia; Cabral e Neres, 2021).

As complicações com uso de preenchedores à base de AH podem ser decorrentes de inexperiência, técnica incorreta ou inerente ao próprio produto. Os efeitos colaterais podem ser divididos em precoces e tardios. Entre os efeitos colaterais precoces citam os eritemas, edemas, hematomas e necrose. Citam entre os efeitos adversos tardios, os granulomas, reações alérgicas e cicatrizes hipertróficas. E terminam concluindo que o reconhecimento precoce de alguma complicação, assim como seu tratamento agressivo e rápido, é fundamental para evitar sequelas a longo prazo e aumentar a segurança na realização do procedimento (Crocco *et al.*, 2012).

A isquemia cutânea representa uma das intercorrências mais graves e indesejáveis após a aplicação de ácido hialurônico em procedimentos estéticos de rejuvenescimento e volumização facial. É causada por embolismo arterial de ácido hialurônico ou oclusão por compressão, e o uso da hialuronidase é recomendando para a degradação do material, o que resulta no retorno do fluxo sanguíneo normal do local e na prevenção das sequelas. A terapia de apoio baseia-se no aumento da perfusão, diminuição do processo inflamatório e profilaxia de infecções associadas, podendo contar com vasodilatadores, corticosteroides, antimicrobianos e agentes anti-agregantes (Rocha *et al.*, 2018).

A oclusão venosa não é uma complicação comum, mas pode ocorrer em regiões que já existia algum grau de obstrução. Além disso, pode manifestar-se em locais onde foi introduzido uma grande quantidade de volume material, principalmente onde há significativa tensão e o tecido apresenta elasticidade reduzida, como em cicatrizes (Daher *et al.*, 2020)

A aplicação incorreta de ácido hialurônico nas artérias faciais pode ocasionar embolia e oclusão vascular, estimulando a isquemia local e aumentando o risco de necrose; a aplicação em determinadas regiões poderá gerar anormalidades visuais, incluindo a cegueira e, em casos atípicos e mais agressivos, um acidente vascular cerebral. Dessa maneira, o conhecimento da anatomia vascular e facial por parte do cirurgião-dentista é essencial para reduzir riscos e complicações na utilização de preenchedores, pois a injeção intravascular pode ocorrer em toda face, no entanto, há regiões de maior probabilidade (Jones *et al.*, 2021).

Uma intervenção rápida é imprescindível em casos de embolia arterial, com isso deve-se observar os sinais clínicos apresentados na pele é essencial para que ocorra uma interferência no desenvolvimento da

lesão, de maneira hábil e precoce. Entre esses sinais destaca-se a palidez da pele, manchas cutâneas eritematocianóticas com padrão reticular, coloração azulada ou acinzentada dos tecidos, elevação da epiderme com fluido purulento, definição da região afetada e ulceração. Com a ocorrência dessa complicação, a aplicação da hialuronidase deve ocorrer dentro de 4 horas. Há evidências que apontam que o tratamento adequado com hialuronidase realizado dentro de 48 horas, é capaz de prevenir ou reduzir em gravidade a necrose tecidual (King, Covery e Davies, 2018; Philipp-Dormston, 2021).

A fase da pele pálida é rápida, de início imediato, apresentada em segundos após a aplicação do AH e, normalmente, é acompanhada de dor súbita. A fase de manchas cutâneas eritematocianóticas com padrão reticular pode ocorrer entre minutos e até algumas horas, e posteriormente a fase de mudança na coloração para azulada ou acinzentada do tecido ocorre entre dez minutos e até horas, em consequência à baixa oxigenação tecidual. Outro sinal clínico que indica o processo de necrose é o resfriamento da região afetada. A formação de pústulas já surge como o primeiro sinal de necrose cutânea, entre um e três dias após o início da intercorrência. E, por fim, manifesta-se as fases de demarcação e ulceração que podem persistir entre alguns dias até semanas, seguidas por cicatrização por segunda intenção. Diante disso, o diagnóstico é predominantemente clínico, sendo necessário a análise da coloração da pele e da capilaridade das artérias (DeLorenzi, 2017; Snozzi; Van Loghem, 2018; King; Covery e Davies, 2018; Daher *et al.*, 2020; King *et al.*, 2020; Goodman *et al.*, 2020).

A utilização da hialuronidase para tratar complicações decorrentes de aplicação cutânea do ácido hialurônico é considerada segura e eficaz por não manifestar efeitos colaterais severos, além da sua aplicação não ser invasiva. Em casos de sobrecorreção, efeito *Tyndall*, nódulos tardios e hematomas utiliza-se a hialuronidase por apresentar resultados satisfatórios no tratamento de tais complicações e intercorrências (Bravo *et al.*, 2021).

A hialuronidase é uma proteína responsável pela degradação do ácido hialurônico. De acordo com a agência norte americana *Food and Drugs Administration* (FDA), a hialuronidase pode ser utilizada em três situações: facilitando a integração e difusão de outras drogas injetáveis, auxiliando na infusão de fluidos subcutâneos, além de sua aplicação na urografia subcutânea. Em especialidades da medicina, tem sido utilizada em cicatrização de feridas, lipoaspiração tumescente e para transplante capilar (Rocha *et al.*, 2018).

As hialuronidases são enzimas que decompõem o ácido hialurônico, que constitui parte essencial da matriz extracelular. Descoberto inicialmente em bactérias, sabe-se que as hialuronidases estão amplamente distribuídas na natureza e foram encontradas em muitas classes, incluindo insetos, cobras, peixes e mamíferos e especialmente no veneno de insetos. Hoje, hialuronidases testiculares bovinas ou ovinas, derivadas de animais, bem como hialuronidases sintéticas, são clinicamente aplicadas como adjuvantes para aumentar a biodisponibilidade de drogas, para a terapia de extravasamentos, ou para o tratamento de complicações associadas à injeção estética de preenchimentos à base de ácido hialurônico. Outras aplicações nas áreas de cirurgia, medicina estética, imunologia, oncologia e muitas outras podem ser esperadas nos próximos anos. A FDA autorizou o uso da hialuronidase para fins medicinais, incluindo: infusão de fluido subcutâneo (hipodermóclise), assimilação e difusão de drogas no tecido subcutâneo e uso para promover a absorção de meios de contraste na urografia por ressonância magnética subcutânea. Na Europa, o uso da hialuronidase é autorizado também na absorção de hematomas (Buhren *et al.*, 2016).

A hialuronidase é uma proteína solúvel que realiza a degradação enzimática do AH. As apresentações comerciais disponíveis são diferentes de acordo com a origem da substância (bovina, ovina ou recombinante humana). Ainda que, o uso cosmético não tenha recebido aprovação pelo FDA, o emprego *off-label* tem sido utilizado com frequência na área dermatológica (Almeida; Saliba, 2015).

A hialuronidase possui uma ampla utilidade, além de suas recomendações autorizadas. Na harmonização facial, seus usos *off-label* abrangem a difusão de preenchimentos de ácido hialurônico, o uso terapêutico de reações granulomatosas de exógenos e a terapia de necrose cutânea relacionada a injeções de preenchimento. O tratamento e a utilização da hialuronidase, em sua normalidade, possuem resultados satisfatórios, sendo raros episódios de reações ou complicações com o seu uso. No entanto, alguns efeitos indesejáveis foram citados, como prurido transitório após a aplicação e reações alérgicas (Buhren *et al.*, 2016).

Na prática dermatológica, a hialuronidase é utilizada de forma *off-label* e em grande parte dos países da América Latina não possui aprovação regulatória da hialuronidase para ser empregada no tratamento de complicações associadas ao uso do AH injetável. Desta forma, é mais comumente obtida em farmácias magistrais. No Brasil, por exemplo, a mais frequentemente utilizada é a Hialuronidase 2.000U-Biometil de origem: testicular bovina purificada (Almeida *et al.*, 2017).

No caso dos nódulos (não inflamatórios) é sugerido que a aplicação da hialuronidase deva ser feita exclusivamente dentro do produto a ser diluído, seguida por massagem suave. Sendo aparente a regressão do nódulo, poucos minutos após injeção da enzima, com desaparecimento total em até 48 horas. E caso resultado seja insatisfatório, após o intervalo de duas semanas, novas doses poderão ser administradas (Almeida; Saliba, 2015).

Em casos que apontam para um evento isquêmico, possivelmente devido a injeção intra-arterial de AH, é relatado que os resultados são melhores quando o uso da hialuronidase é realizada nas primeiras 24 horas após, para evitar a necrose tecidual (Balassiano; Bravo, 2014).

Para o tratamento do efeito *Tyndall* é necessário realizar a utilização da hialuronidase no local e nos tecidos circundantes, além de praticar massagem suave na região. A quantidade não é padronizada, mas os autores sugerem de 15 a 75 UI para produzir um bom resultado (Almeida; Saliba, 2015).

A enzima não deve ser administrada em gestantes pois, essa medicação é considerada categoria C, e nem aplicada em pacientes alérgicos a picadas de abelha, visto que o veneno da abelha possui hialuronidase em sua composição, justificando sua contraindicação nestes pacientes. Outra contraindicação é a aplicação de hialuronidase em locais com infecções, devido ao risco potencial de difusão da infecção, se for necessário a sua aplicação nesses locais, a associação com antibióticos sistêmicos é fundamental (Almeida; Saliba, 2015).

Segundo Mena *et al.* (2022), a hialuronidase é utilizada na HOF com a indicação de administrar complicações geradas por preenchimentos com ácido hialurônico, sendo eficaz diante de complicações graves ou leves. Sendo possível sua aplicação na terapia de hematomas, nódulos, granulomas, reações inflamatórias e alérgicas, além de complicações como oclusão vascular. Possui contraindicação em caso de hipersensibilidade aos seus componentes, e seus efeitos adversos como reação alérgica e prurido são incomuns.

Um estudo avaliando 51 pacientes que receberam aplicações da hialuronidase, Balassiano e Bravo (2014) relatam que 28 pacientes não apresentaram nenhum tipo de efeito adverso e que os demais, isto é, apenas 23 desses pacientes apresentaram ou relataram algum tipo de reação adversa, entre elas: eritema, ardência ou edema leve, durante ou após a aplicação, que também diminuíram em alguns minutos ou algumas horas. Sempre de duração inferior a 24 horas e sem necessidade de qualquer medicação complementar. Não houve casos de edema moderado ou grave ou mesmo anafilaxia. Os pacientes em sua maioria relataram que a regressão do excesso de AH teve início poucas horas depois da injeção de hialuronidase. Os pacientes que obtiveram completa resolução após uma única sessão, relataram que o AH foi totalmente degradado entre 24 a 48 horas. Os autores destacam que cinco pacientes precisaram de duas sessões para reversão do quadro em que se encontravam, e que em uma única paciente foram realizadas três sessões de aplicação da hialuronidase, respeitando nesses casos o intervalo de 15 dias entre as aplicações. E concluem que a hialuronidase apresenta-se como substância extremamente eficaz, tanto nos episódios adversos agudos como na reversão dos resultados insatisfatórios e diluição de biofilme, e assim, sugerem que a aplicação de hialuronidase e seus efeitos indesejáveis deveriam ser de domínio técnico de todos aqueles que utilizam o AH.

Segundo Rzany *et al.* (2009), a realização do teste intradérmico previamente ao uso da hialuronidase em casos de complicações ou correções não é indicado, pois ele pode agir como um sensibilizador, aumentando a possibilidade da hipersensibilidade alérgica aos pacientes que nunca foram expostos à hialuronidase.

Não há um padrão regulamentado em relação às dosagens a serem administradas tampouco à técnica mais adequada para a aplicação da hialuronidase, no entanto, protocolos foram sugeridos por autores para a realização do teste intradérmico, além do gerenciamento de sobrecorreção e casos de oclusão vascular (Barros, 2023):

**Tabela 1 – Teste intradérmico:**

1	Higienizar a área anterior do antebraço e aguardar secar;
2	Injetar 0,02ml – 0,05ml de hialuronidase na região intradérmica com o bisel para cima em 15° para a pele;
3	Injetar a substância até formar uma pápula de 5mm de diâmetro;
4	Circular o local da injeção com uma caneta;
5	Após 20 minutos, examinar a área se houve uma reação. Uma reação positiva é uma bolha pequena e inchada com vermelhidão ao seu redor;
6	A nova bolha formada deve ser marcada com caneta;
7	Deve-se medir o diâmetro da nova bolha e comparar com o diâmetro da bolha inicial;
8	Para critério de positividade a nova bolha deve ter, no mínimo, 3mm a mais para se confirmar a reação.

Fonte: Barros, 2023.

**Tabela 2 – Protocolo para sobrecorreção do ácido hialurônico com hialuronidase:**

1	Fazer registro fotográfico do paciente;
2	Higienizar a pele do paciente;
3	Para uma hialuronidase de 2000UTR, a sugestão de diluição é colocar 5 ml do diluente que acompanha o produto dentro do frasco com a enzima (ou soro fisiológico estéril 0,9% nas hialuronidases que não possuem diluente próprio), obtendo-se 400 UTR por 1ml. Cada traço da seringa de 1ml corresponde 0,02ml com 8UTRs. 0,1ml (5 traços da seringa de 1ml) corresponde a 40 UTRs. Em uma seringa de 50 unidades, teríamos 200UTRs, com cada traço representando 4 UTRs;
4	Infiltrar a hialuronidase de 4 a 20 UI por cada 0,1ml de AH a ser removido (a dose pode variar de acordo com o AH e a hialuronidase).
5	Após a aplicação da hialuronidase, o paciente pode ser avaliado 48 horas depois e o tratamento repetido se necessário;
6	Refazer o registro fotográfico do paciente e comparar com a foto inicial.

Fonte: Barros, 2023.

**Tabela 3 - Protocolo de gerenciamento de oclusão vascular pelo ácido hialurônico:**

1	Em caso de suspeita de oclusão vascular, utiliza-se um instrumento para comprimir a pele e comparar o tempo de reenchimento da área suspeita com a pele normal adjacente ou contralateral;
2	Fazer um vídeo da área para verificar o tempo de enchimento capilar ao longo do trajeto até a artéria afetada;
3	Desinfetar a pele e marcar toda a área de isquemia;
4	Para uma hialuronidase de 2000UTR, a sugestão de diluição é colocar 5 ml do diluente que acompanha o produto dentro do frasco com a enzima (ou soro fisiológico estéril 0,9%, nas hialuronidases que não possuem diluente próprio), obtendo-se 400UTR por 1ml. Cada traço da seringa de 1ml corresponde 0,02ml, com 8UTRs;
5	Infiltrar a hialuronidase diluída (400UTR por 1 ml) por agulha ou cânula (se apropriado) ao longo da artéria afetada e na área mais ampla de isquemia a cada cerca de 60min, até que a isquemia seja resolvida (até que a cor da pele volte e o tempo de enchimento capilar volte ao normal). Na diluição proposta, conseguimos 5 seringas de 1 ml com 400 UTRs cada. Estar pronto para repetir o processo enquanto for necessário. Tratar para fazer efeito. Obs.: Caso o profissional tenha auxílio de ultrassom, a dose de aplicação é menor, de 35 a 50U, e mais assertiva, pois será guiada pelo aparelho de ultrassonografia doppler;
6	Aplicar compressa de água quente para promover vasodilatação a cada 30-60 min e massagear a área para reduzir a obstrução local.
7	Fazer massagem com nitroglicerina tópica, que possui propriedades vasodilatadoras;
8	Reavaliar o tempo de enchimento capilar e comparar com vídeo pré-hialuronidase. Se o tempo de enchimento capilar ainda estiver atrasado >3 segundos, repetir a aplicação de hialuronidase;
9	Introduzir regime de aspirina via oral (2 comprimidos de 325mg por dia) para evitar a formação de coágulos.
10	Acompanhar o paciente diariamente observando os sinais de melhora ou outros sinais de oclusão ou necrose. Se não houver melhora ou se ocorrer progressão da necrose, o esquema de hialuronidase, pasta de nitroglicerina tópica e aspirina deve ser repetido diariamente, geralmente por 2-3 dias;
11	Sugerir câmara hiperbárica para casos mais graves e/ou quando o tecido não está cicatrizando bem;
12	No pós-tratamento do paciente deve haver cuidado rotineiro da ferida, hidratação adequada, desbridamento da pele necrótica, monitoramento da infecção secundária;

Fonte: Barros, 2023.

A hialuronidase é uma enzima com potencial de hidrolisar o AH, aumentando a porosidade na pele e no tecido conjuntivo. Ainda que não seja aprovado pelo FDA, o uso dessa enzima tem alcançado intensa relevância em decorrência do crescente número de procedimentos cutâneos com ácido hialurônico. Estudos mostram eficiência da hialuronidase no tratamento de nódulos por excesso de preenchedor, assimetrias, efeito *Tyndall* e também em situações de aparecimento de granulomas e oclusão vascular. As diferentes formas de apresentações comerciais, possuem diversas origens do produto associadas a pequenos níveis de efeitos indesejáveis. Na atualidade, a obtenção da hialuronidase é imprescindível para todo profissional que realiza preenchimento cutâneo com ácido hialurônico. Por não existir um padrão e um consenso fundamentado relacionado com a dose de hialuronidase aplicada, cabe a cada profissional a decisão da melhor técnica, utilização e dose (Almeida; Saliba, 2015).

Uma degradação enzimática completa do preenchimento de HA pela hialuronidase requer um certo tempo, e o tratamento subcutâneo com hialuronidase pode ser a melhor opção (Wang *et al.*, 2017).

É de extrema necessidade a disponibilidade imediata de hialuronidase para todo profissional que realiza preenchimentos com AH. É importante destacar que as propriedades do AH influenciam diretamente na sua capacidade de degradação, sendo elas: concentração de AH, o grau de reticulação, viscosidade, dureza, coesividade, comprimento da cadeia de polímero e tamanho das partículas (Jones; Tezel e Borrel, 2010; Almeida; Saliba, 2015; Wang *et al.*, 2017; Weber *et al.*, 2019; Souza, 2022). Os autores Jones, Tezel e Borrel (2010) sugerem que para cada 0,1 de AH a ser tratado, devem ser utilizadas 5%UI de hialuronidase para o gel a 20mg/ml ou 10 UI para o gel a 25mg/ml.

Em uma pesquisa eletrônica realizada entre membros da Sociedade Canadense de Cirurgiões Plásticos (CSPS), Olaiya *et al.* (2022) concluíram que realizar o estoque de hialuronidase é essencial para tratar complicações comuns com procedimentos com ácido hialurônico, como nódulos, correção de resultados estéticos insatisfatórios e até mesmo oclusão vascular.

## DISCUSSÃO

De acordo com o presente estudo, é possível notar que o processo de envelhecimento é variável entre os indivíduos, ocorrendo de maneira mais rápida para alguns e mais lenta para outros, portanto, podendo estar relacionado com diversos fatores intrínsecos e extrínsecos (Fechini; Trompieri, 2012). Com o envelhecimento natural, ocorrem mudanças estruturais na face relacionadas com os efeitos da contração muscular, dentre eles a diminuição da elasticidade da pele e reabsorção óssea e dos compartimentos profundos de gordura (Ferreira; Capobianco, 2016; Bernardes *et al.*, 2018).

Diversas pesquisas em conjunto com os avanços tecnológicos, tornaram possível a extração e a síntese do ácido hialurônico em forma de sal (hialuronato de sódio), possibilitando o tratamento, de um modo geral, ao envelhecimento facial. Além de representar o ácido de maior destaque por sua segurança, eficácia, versatilidade, e fácil forma de armazenamento e de uso, e com resultados satisfatórios (Crocco *et al.*, 2012; Bernardes *et al.*, 2018; Neto *et al.*, 2019).

Os autores concordam que apesar do ácido hialurônico apresentar biocompatibilidade e biodegradabilidade, sua aplicação pode gerar complicações, sejam elas leves, moderadas ou severas (Crocco *et al.*, 2012; Neto *et al.*, 2019; Faria; Barbosa, 2020; Silva *et al.*, 2022). E sua propriedade de reversibilidade pode ser alcançada através do uso da enzima hialuronidase, que atua na degradação do ácido, mostrando sua eficácia (Buhren *et al.*, 2016; Rocha *et al.*, 2018; Bravo *et al.*, 2021).

A difusão do AH pela enzima hialuronidase nos casos de intercorrências é considerada fundamental, a fim de se obter a permeabilidade e perfusão sanguínea do local acometido pela complicação. A melhor forma de aplicação relatada para uma ação efetiva da hialuronidase foi por meio na injeção subcutânea (Almeida; Saliba, 2015; Wang *et al.*, 2017; Bravo *et al.*, 2021; Souza, 2022). Fica evidente a extrema necessidade de

uma rápida intervenção em casos de complicações, especialmente em casos de oclusão vascular. Com isso, é necessário observar os sinais clínicos apresentados na pele para que ocorra uma interferência de maneira hábil e precoce. Com a ocorrência dessa complicação, a aplicação da hialuronidase deve ocorrer dentro de 4 horas para melhores resultados. No entanto, se a aplicação ocorrer dentro de 48 horas é possível prevenir ou reduzir em gravidade a necrose tecidual (King; Covery e Davies, 2018; Philipp-Dormston, 2021).

Mena *et al.* (2022), sugere que em casos de oclusão vascular seja aplicada 4 doses de 500 UI de hialuronidase, sendo as 3 primeiras doses respeitando um intervalo de 1 hora cada, e a última dose será administrada 14 horas depois, caso ainda seja necessário, contudo, Barros (2023), sugere a mesma posologia de hialuronidase, no entanto, sendo administrada de forma diferente, a qual consiste na utilização de 5 seringas de 1ml com 400 UI cada, sendo aplicadas no intervalo de 1 hora.

Segundo Balassiano e Bravo (2014), a reaplicação da hialuronidase deve ocorrer após 15 dias, no entanto, De Lorenzi (2017) defende que a reaplicação pode ocorrer 1 hora após a primeira aplicação em casos severos, como embolia vascular, e Almeida *et al.* (2017) sugerem a aplicação de hialuronidase a cada 8 horas durante 48 horas em casos de alterações vasculares.

De acordo com Jones, Tezel e Borrel (2010), Almeida, Saliba (2015), Wang *et al.* (2017), Weber *et al.* (2019), Souza (2022), é imprescindível o armazenamento e a disponibilidade imediata da hialuronidase nos estabelecimentos que realizem procedimentos com AH, além disso, é necessário reconhecer as propriedades do AH que influenciam diretamente na sua capacidade de degradação, sendo elas: concentração de AH, o grau de reticulação, viscosidade, dureza, coesividade, comprimento da cadeia de polímero e tamanho das partículas. Segundo Jones, Tezel e Borrel (2010), para cada 0,1 de AH a ser tratado, devem ser utilizadas 5UI de hialuronidase para o gel a 20mg/ml ou 10 UI para o gel a 25mg/ml.

Bravo (2021) e Barros (2023) concordam que a dose de hialuronidase que deve ser injetada em casos de sobrecorreção é de 2000 UTR em 5ml de líquido diluente, formando 400UTR a cada 1ml, infiltrando de 4 a 20UI para cada 0,1ml de AH a ser degradado.

Apesar de baixos índices de reações adversas devido a aplicação da hialuronidase, é necessário ressaltar as possíveis contraindicações. Não é recomendado aplicar hialuronidase em pessoas alérgicas a picada de abelha, uma vez que essa substância é um componente do veneno da abelha, outra contraindicação é em gestantes, por ser enquadrado como uma medicação classe C, ou seja, capaz de gerar riscos ao feto, além de não possuir estudos em mulheres, além disso, sua aplicação não deve ser feita em áreas com infecções (Almeida; Saliba, 2015). Dessa forma, compete ao profissional fazer uma anamnese criteriosa para reduzir a ocorrência de efeitos indesejáveis, além de se tornar necessário o conhecimento das possíveis complicações (Urdiales-Gálvez *et al.* 2018; Saboia; Cabral e Neres, 2021).

Para Almeida e Saliba (2015), Mena *et al.* (2022), e Barros (2023) verificar se o paciente é alérgico à hialuronidase é necessário antes da sua aplicação na reversão ou tratamento de complicações decorrentes de preenchimentos com AH, essa verificação é feita na região do antebraço do paciente, formando uma pápula, e em casos de resultados negativos, a hialuronidase poderá ser então aplicada, contudo, os autores divergem em relação a dose aplicada para a realização do teste. Almeida e Saliba (2015) e Mena *et al.* (2022) sugerem que seja aplicado 3 UI de hialuronidase para a realização do teste, enquanto Barros (2023) sugere uma dose maior, entre 0,02ml e 0,05ml (mais do que 3UI de uma solução de hialuronidase de 150U/ml). Rzany *et al.* (2009) e Crocco *et al.* (2012) se opõem a realização do teste afirmando que é praticamente inexistente os casos de intercorrências com efeitos colaterais após uso da hialuronidase, indicando também as reações alérgicas em pessoas que obtiveram resultado negativo para o teste cutâneo. Além disso, Rzany *et al.* (2009) defende que a realização do teste pode funcionar como possível sensibilizador fazendo com que o paciente desenvolva a hipersensibilidade durante a aplicação da hialuronidase.

Devemos destacar que como a aplicação da hialuronidase não é regulamentada para reversão de procedimentos a base de AH e visto que não existe consenso na literatura em relação à dose empregada e à técnica de aplicação, o conhecimento pessoal de cada profissional será importante para definir a forma de administração da enzima (Almeida; Saliba, 2015; Wang *et al.*, 2017; Souza, 2022).

## CONCLUSÃO

Através do estudo dos artigos, é possível concluir sobre a eficácia da enzima hialuronidase para a degradação do ácido hialurônico e apontar para o seu uso, ainda que de forma empírica, como forma de reverter os procedimentos a base de AH diante de intercorrências. O uso imediato e intensivo da hialuronidase é recomendado, pois pode impedir que o quadro adverso progrida, limitando o dano tecidual em casos de oclusão vascular.

Mesmo que raro, é possível ter reações adversas à hialuronidase, sendo seu uso contraindicado para gestantes e alérgicos. Torna-se indispensável o domínio da hialuronidase aos profissionais capacitados que realizam preenchimentos com ácido hialurônico.

Percebemos ainda, a necessidade de mais estudos consistentes e sérios para determinação de protocolos seguros e eficazes na aplicação da hialuronidase com o objetivo de reversão dos casos de intercorrências oriundos da aplicação do Ácido Hialurônico.

Conclui-se que é imprescindível o estoque de hialuronidase em estabelecimentos que realizam procedimentos com ácido hialurônico, diante da possibilidade de intercorrências e complicações que podem chegar ao estágio severo, necessitando de intervenções imediatas.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A. R. T.; SALIBA, A. F. N. Hialuronidase na cosmiatria: o que devemos saber? **Surgical & Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 197-204, jul. 2015.
- ALMEIDA, A. T. *et al.* Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico: recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, Sociedade Brasileira de Dermatologia Rio de Janeiro, v. 9, n. 3, p. 204-213, 2017.
- BALASSIANO, L. K.; BRAVO, B. S. F. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 6, n. 4, p. 338-343, Dez. 2014.
- BARROS, G. A. R. **Hialuronidase na harmonização orofacial - protocolos de utilização**. Orientador: Prof. Rogério de Lima Romeiro 2023. 40f. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Harmonização Orofacial) – Faculdade São Leopoldo Mandic, Rio de Janeiro, 2023. Disponível em: [https://biblioteca.slmandic.edu.br/biblioteca/index.asp?codigo\\_sophia=167938](https://biblioteca.slmandic.edu.br/biblioteca/index.asp?codigo_sophia=167938). Acesso em: 10 set. 2024.
- BERNARDES, I. N. *et al.* Preenchimento com ácido hialurônico – revisão de literatura. **Revista Saúde em Foco**, ed. 10, p. 603-612, 2018.
- BRAVO, B. S. F. *et al.* Hyaluronidase: What is your fear? **Journal of Cosmetic Dermatology**. Rio de Janeiro, v. 20, n. 10, p. 3169-3172, Out. 2021.
- BUHREN, B. A. *et al.* Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. **European Journal of Medical Research**, 13, p. 5-21, Fev. 2016.
- CROCCO, E. I.; OLIVEIRA ALVES, R.; ALESSI, C.; Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v. 4, n. 3, p. 259-263, Ago. 2012.

- DAHER, J. C. *et al.* Complicações vasculares dos preenchimentos faciais com ácido hialurônico: confecção de protocolo de prevenção e tratamento. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 35, n. 1, p. 2-7, 2020.
- DELORENZI, C. New high dose pulsed Hyaluronidase protocol for hyaluronic acid filler vascular adverse events. **Aesthetic Surg**, v. 37, n. 7, p. 814-825, 2017.
- FARIA, T. R.; BARBOSA, J. J. Possible complications of facial filling with hyaluronic acid. **Revista Conexão Ciência**, Formiga, v. 15, n. 3, p. 71-83, Nov. 2020.
- FECHINI, B. R. A.; TROMPIERI N.; O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos. **Revista Científica Internacional Inter Science Place**, v. 1, n. 7, p. 106-129, Jan. 2012.
- FERREIRA, N. R.; CAPOBIANCO M. P. Uso do ácido hialurônico na prevenção do envelhecimento facial. **Revista Científica UNILAGO**, v. 1, p. 1-10, 2016.
- GOODMAN, G. J. *et al.* Facial aesthetic injections in clinical practice: pretreatment and posttreatment consensus 36 recommendations to minimize adverse outcomes. **The Australasian Journal of Dermatology**, v. 61, n. 3, p. 217-225, 2020.
- GUTMANN, I. E., DUTRA, R. T. Reações adversas associadas ao uso de preenchedores faciais com ácido hialurônico. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**. Curitiba, v. 11, n. 20, p. 7-17, 2018.
- JONES, D.; TEZEL, A.; BORREL, M. In vitro resistance to degradation of hyaluronic acid dermal fillers by ovine testicular hyaluronidase. **Dermatologic Surgery**, v. 36, n. 1, p. 804–809, Apr. 2010.
- JONES *et al.* Preventing and Treating Adverse Events of Injectable Fillers: Evidence-Based Recommendations from the American Society for Dermatologic Surgery Multidisciplinary Task Force. **Dermatologic Surgery**, v. 47, n. 2, p. 214-226, Fev. 2021.
- KING, M.; CONVERY, C.; DAVIES, E. This Month's Guideline: the use of hyaluronidase in aesthetic practice. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**. v. 2, n. 4, p. 61-68, Jun. 2018.
- KING, M. *et al.* Management of a vascular occlusion associated with cosmetic injections. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 13, n.1, p. 53-58, 2020.
- MENA, M. A. *et al.* O uso da hialuronidase na harmonização orofacial – revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, p. 1-12, abr. 2022.
- NETO J. M. A. S. *et al.* The use of Hyaluronic Acid in facial harmonization: A literature review. **Revista Eletrônica Acervo Saúde/Electronic Journal Collection Health**, v. Sup. 32, p. 1-11, Out. 2019.
- NETO J. M. A. S. *et al.* Hialuronidase: uma necessidade de todo cirurgião dentista que aplica ácido hialurônico injetável. **Revista Eletrônica Acervo Saúde/Electronic Journal Collection Health**, v. Sup. 39, p. 1-11, Jan. 2020.
- OLAIYA O. R. *et al.* Hyaluronidase for Treating Complications Related to HA Fillers: A National Plastic Surgeon Survey. **Plast Surgery (Oakv)**, v. 30, n. 3, p. 233-237, Ago. 2022.
- PHILIPP-DORMSTON, W.G. Verantwortungsvoller Umgang mit hyaluronsäure-fillern in der ästhetischen Medizin. Der Hautarzt; **Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete**, v. 72, n. 5, p. 408-420, Apr. 2021.
- ROCHA, R. C. C. *et al.* A importância do uso precoce de hialuronidase no tratamento de oclusão arterial por preenchimento de ácido hialurônico. **Surgical Cosmetic Dermatology**, Maringá - PR, v. 10, n. 1, p. 77-79, Mar. 2018.
- RZANY, B. *et al.* Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and a recommendation for use. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 4, p. 317-323, 2009.

- SABOIA T.P.S.; CABRAL M.R.L.; NERES L.L.F.G. O uso do ácido hialurônico na harmonização facial. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p.1-7, 2021.
- SANTOS L.P.; LIMA M.S.; CONCEIÇÃO L.S. The use of hyalunoric acid in orofacial harmonization. **Facit business and technology Journal**, v. 1, n. 26, p. 226-237, 2021.
- SILVA, L. M. F. *et al.* Complicações com o uso do ácido hialurônico na harmonização facial. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, p. 1-13, abr. 2022.
- SOUZA, P. S. Indicações off label da hialuronidase no manejo de complicações associadas ao preenchimento com ácido hialurônico: revisão de literatura. **Revista MAGSUL de Estética e Cosmética**. 2022. 8 f. Docente das Faculdades MAGSUL, 2022.
- SNOZZI, P; VAN LOGHEM, J.A.J. Complication management following rejuvenation procedures with hyaluronic acid fillers-an algorithm-based approach. **Plastic and reconstructive surgery global open**, v. 6, n.12, p. 1-11, 2018.
- TEIXEIRA, A. K. C. *et al.*: COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO PREENCHIMENTO FACIAL COM ÁCIDO HIALURÔNICO: uma revisão da literatura. **Psicologia e Saúde em Debate**, v. 7, n. 2, p. 286–294, 2021.
- URDIALES-GÁLVEZ, F. *et al.* Treatment of Soft Tissue Filler Complications: Expert Consensus Recommendations. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 42, n. 2, p. 498-510, jan. 2018.
- WANG, M. *et al.* Comparison of Intra-arterial and Subcutaneous Testicular Hyaluronidase Injection Treatments and the Vascular Complications of Hyaluronic Acid Filler. **Dermatologic Surgery**, v. 43, n. 2, p. 246-254, fev. 2017.
- ZARGARAN, D. *et al.* Complications of facial cosmetic botulinum toxin A injection: analysis of the UK Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency registry and literature review. **Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery**, v. 75, n. 1, p. 392–401, 2022.