

# USO DA HIALURONIDASE NO TRATAMENTO DE EFEITOS ADVERSOS CAUSADOS POR APLICAÇÃO DE ÁCIDO HIALURÔNICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Gabriele Milene Boni<sup>1</sup>, Rafaela da Silva Baida<sup>1</sup>, Fabiana Albani Zambuzi Roberto<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduandas do curso de Odontologia do Instituto Municipal de Ensino Superior de Catanduva (IMES).

<sup>2</sup> Docente do Instituto Municipal de Ensino Superior de Catanduva (IMES) e Doutora em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia, área de concentração Imunologia e Fisiopatologia - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (USP).

Autor de Correspondência:

Gabriele Milene Boni

boni.gabriele9@gmail.com

Instituto Municipal de Ensino Superior - IMES Catanduva - SP. Avenida Daniel Dalto, s/n - Rodovia Washington Luis 310 - Km 382 - Cx Postal 86 - CEP 15800-970 - Catanduva - SP.

## RESUMO

**Introdução:** A busca por padrões de beleza nos últimos anos expandiu o número de procedimentos estéticos realizados, destacando os preenchimentos com ácido hialurônico. Concomitante ao aumento no número de tratamentos realizados, ocorrem mais casos de efeitos adversos e resultados indesejados. Neste contexto, enquadra-se a utilização da hialuronidase, enzima responsável pelo processo de despolimerização do ácido hialurônico e reversão dos eventos adversos. **Objetivos:** Conhecer as principais complicações decorrentes da utilização inadequada do ácido hialurônico e às indicações de uso da hialuronidase no tratamento dessas complicações. **Material e Métodos:** Foram realizadas pesquisas nas bases de dados PubMed e Google com os descritores: *Hialuronidase; Preenchimento Facial, Ácido Hialurônico, Complicações e Harmonização orofacial*, combinados por operadores booleanos no período de 2012 a 2022. **Resultados:** Na pesquisa inicial, foram encontrados 607 artigos no PubMed e 812 no Google Acadêmico, dos quais 11 artigos foram selecionados para a revisão. Com base nos artigos revistos, observou-se que as complicações decorrentes da utilização do ácido hialurônico podem ocorrer imediatamente ou de maneira tardia após o procedimento, sendo principalmente relatados inflamação, hematomas, infecção, nódulos, cicatrizes hipertróficas e necrose tecidual. A utilização da enzima hialuronidase, apesar de classificada como “*off-label*” para fins estéticos, é a estratégia mais indicada para o tratamento da maioria das complicações observadas. A utilização da enzima tem se mostrado eficaz e segura, estando associados apenas raros efeitos colaterais, como prurido e reações alérgicas. **Conclusão:** A enzima hialuronidase é uma alternativa segura e eficaz na correção/reversão de efeitos indesejáveis e reações adversas a aplicações de ácido hialurônico.

**Palavras-chave:** Hialuronidase; Preenchimento Facial, Ácido Hialurônico, Complicações, Harmonização orofacial.

## ABSTRACT

**Introduction:** The search for beauty standards in recent years has expanded the number of aesthetic procedures performed, highlighting fillers with hyaluronic acid. Concurrent with the increase in the number of treatments performed, more cases of adverse effects and unwanted results occur. In this context, the use of hyaluronidase, the enzyme responsible for the process of depolymerization of hyaluronic acid and reversal of adverse events. **Objectives:** To understand the major complications resulting from the inappropriate use of hyaluronic acid and the indications for use of hyaluronidase in the treatment of these complications. **Material and Methods:** Searches were carried out in PubMed and Google databases with the descriptors: *Hyaluronidase; Facial Filling, Hyaluronic Acid, Complications and Orofacial Harmonization*, combined by Boolean operators in the period from 2012 to 2022. **Results:** Initially, 607 articles were found on PubMed and 812 on Google Scholar, of which 11 articles were selected for review. Based on the articles reviewed, it was observed that complications resulting from the use of hyaluronic acid can occur immediately or late after the procedure, with inflammation, bruising, infection, nodules, hypertrophic scars and tissue necrosis being mainly reported. The use of the hyaluronidase enzyme, although classified as “*off-label*” for aesthetic purposes, is the most indicated strategy for the treatment of most of the complications observed. The use of

the enzyme has been shown to be effective and safe, with only rare side effects associated with itching and allergic reactions. **Conclusion:** The hyaluronidase is a safe and an effective alternative to reverse of undesirable effects and adverse reactions to hyaluronic acid applications.

**Keywords:** Hyaluronidase, Facial filler, Hyaluronic acid, Complications, Orofacial harmonization

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, as pessoas vêm buscando cada vez mais por padrões de beleza, que englobam a busca pela beleza orofacial, especialmente para o rejuvenescimento da face (SILVA NETO *et al.*; 2020). Sabe-se que o envelhecimento natural envolve uma série de alterações, como a perda de água, de elementos estruturais da face e nutrientes, bem como a diminuição de fibroblastos e das fibras de colágeno, mudanças que tornam a pele progressivamente mais flácida e enrugada (SILVA e BRITO, 2017). Neste sentido, tornou-se crescente a realização de procedimentos estéticos, como a utilização de toxina botulínica, de preenchedores, de estimuladores de colágeno, entre outros (ALVES *et al.*, 2021).

Dentre os diversos tipos de preenchedores disponíveis, o ácido hialurônico corresponde a um dos mais utilizados, especialmente para o preenchimento labial, de olheiras, de sulcos e rugas. O ácido hialurônico é um biopolímero constituinte do organismo e atua no preenchimento dos espaços intercelulares, uma vez que está associado à retenção de grandes quantidades de água, sendo um dos responsáveis pela sustentação, hidratação e elasticidade da pele, dentre outras funções (CROCCO *et al.*, 2012).

Da mesma forma que ocorre com outros constituintes do organismo, a redução do ácido hialurônico também acompanha esse processo de envelhecimento e a perda deste composto resulta em perda de volume e flacidez dos tecidos (SILVA *et al.*, 2022). Assim, considerando a sua importância funcional no organismo, foram desenvolvidas estratégias para extração e síntese desse biopolímero, permitindo sua utilização no tratamento do envelhecimento facial, com obtenção de bons resultados (BERNARDES *et al.*, 2018).

Concomitantemente ao aumento da realização de procedimentos de harmonização orofacial, em especial da realização de preenchimentos com ácido hialurônico, também tem se observado um aumento diretamente proporcional do número de efeitos adversos indesejáveis. Tais eventos são ocasionados em sua maioria por falhas na aplicação do preenchedor (ALVES *et al.*, 2021), com relatos de casos mais extremos de complicações vasculares graves e necrose tecidual (DAHER *et al.*, 2020).

Diante das complicações dos procedimentos, foram necessárias estratégias para tratar e/ou reverter tais efeitos. Neste contexto, enquadra-se a aplicação de hialuronidase, uma enzima produzida naturalmente pela derme e que está envolvida no processo de despolimerização do ácido hialurônico (SILVA NETO *et al.*; 2020). O uso da hialuronidase no tratamento e reversão das complicações pelo uso do ácido hialurônico vem crescendo bastante nos últimos anos, especialmente em razão do aumento do número de erros que acompanharam o crescimento da realização desses procedimentos estéticos (TAVARES, 2021).

Baseado no exposto acima, observa-se a importância de conhecer as principais complicações decorrentes da utilização inadequada do ácido hialurônico, bem como os mecanismos de ação e as indicações de uso da hialuronidase no tratamento dessas complicações. Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a utilização da hialuronidase na correção e tratamento de efeitos adversos e complicações causados pela aplicação de ácido hialurônico.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo consiste em uma revisão narrativa de literatura, por meio de pesquisas de bibliografias sobre a enzima hialuronidase e a sua aplicação na correção e tratamento de efeitos adversos decorrentes de procedimentos faciais utilizando ácido hialurônico. A pesquisa dos artigos foi realizada em plataformas científicas previamente determinadas: PubMed e Google Acadêmico. A busca dos artigos para revisão foi efetuada através da identificação dos seguintes descritores: Preenchimento Facial; Ácido Hialurônico; Hialuronidase; Complicações; Harmonização orofacial, os quais foram combinados por operadores booleanos. Os artigos selecionados seguiram os seguintes critérios de inclusão: artigos/textos completos (artigos originais, revisões de literatura, teses/dissertações), publicados em inglês ou português no período de 2012 a 2022 e que atendam os objetivos do estudo. Foram excluídos artigos não completos e resumos publicados em anais de congressos, bem como artigos que não estejam relacionados aos objetivos propostos.

## RESULTADOS

Na busca inicial, através de diferentes combinações entre os descritores, foram encontrados 607 artigos no PubMed e 812 no Google Acadêmico. Destes, 223 artigos foram avaliados pelo título e resumos, sendo 36 foram selecionados para leitura completa. Foram excluídos os artigos repetidos, textos não completos e

aqueles não relacionados aos objetivos propostos. Dentre os artigos, 11 foram selecionados e incluídos nesta revisão, conforme fluxograma representado na Figura 1 e resumidamente apresentados na Tabela 1.

**FIGURA 1.** Fluxograma representativo do processo de seleção dos artigos incluídos nesta revisão de literatura.

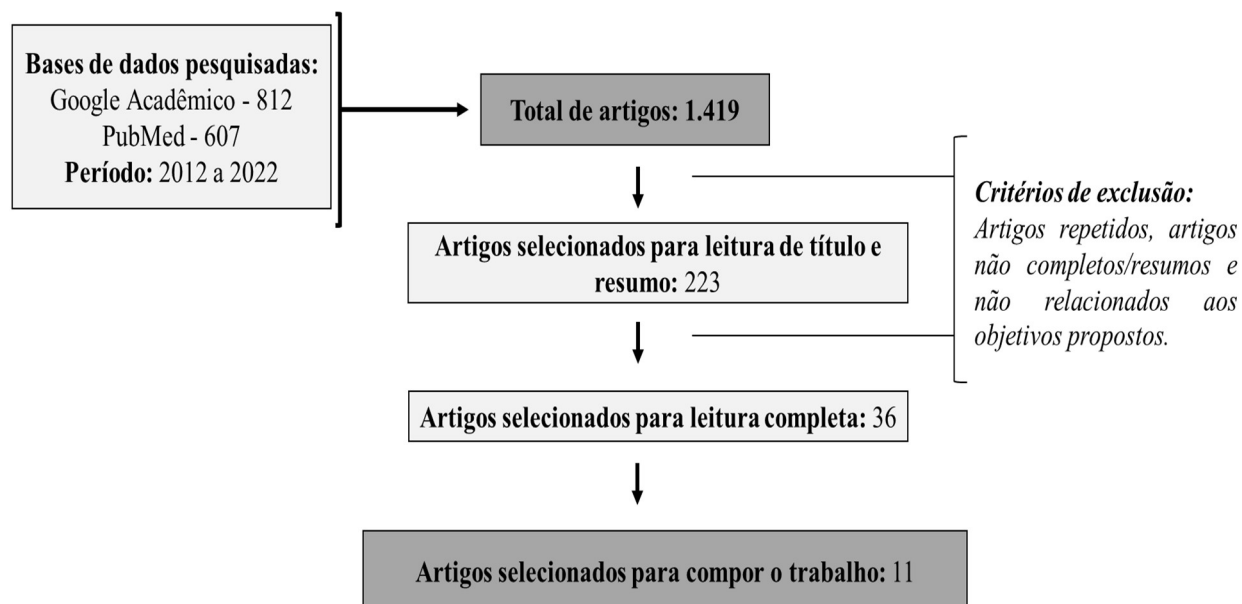


Tabela 1 – Breve descrição dos artigos selecionados e incluídos na revisão

Autor, Ano	Objetivo	Resultados e Conclusões
Alves <i>et al.</i> , 2021 <b>Revisão bibliográfica</b>	Apresentar a importância da hialuronidase e os principais benefícios e limitações da sua utilização na medicina estética.	A hialuronidase melhora o desempenho de procedimentos de aplicação do ácido hialurônico, atuando na correção de adversidades que podem ocorrer após as aplicações. Sua ação benéfica fica clara no aspecto de controle da ação do ácido hialurônico, sendo uma opção de tratamento com bom custo-benefício e efetividade aferida.
Jung, 2020 <b>Revisão bibliográfica</b>	Revisar os tipos e características da hialuronidase e apresentar resultados de pesquisas sobre a utilização da enzima.	A hialuronidase tornou-se um fármaco essencial na correção de complicações e resultados insatisfatórios após a injeção de ácido hialurônico. O conhecimento dos mecanismos da hialuronidase é fundamental aos profissionais que utilizam ácido hialurônico.
Silva Neto <i>et al.</i> , 2020. <b>Revisão integrativa</b>	Analisar o processo de aplicação da hialuronidase como recurso terapêutico em casos de efeitos adversos de procedimentos com ácido hialurônico injetável.	Em alguns casos, foram observados efeitos indesejados ocasionados pela aplicação de ácido hialurônico, variando desde eritema até granuloma, com indicação de hialuronidase injetável na correção/diminuição de possíveis complicações. A hialuronidase mostrou-se uma estratégia de tratamento eficaz na reversão de resultados indesejados da aplicação de ácido hialurônico.
Mena <i>et al.</i> , 2022 <b>Revisão bibliográfica</b>	Revisar a literatura sobre o uso da hialuronidase na harmonização orofacial e apresentar suas indicações, contraindicações e nível de eficácia.	A hialuronidase é indicada para a correção e tratamento de complicações leves ou graves após aplicação de ácido hialurônico. Há contraindicação da sua utilização, em casos de hipersensibilidade aos seus componentes. Os principais efeitos colaterais compreendem reação alérgica e prurido local.
Faria e Barbosa Júnior, 2020 <b>Revisão bibliográfica</b>	Investigar possíveis intercorrências causadas pelo preenchimento facial com ácido hialurônico.	Notou-se a baixa incidência de efeitos adversos decorrentes de preenchimento de ácido hialurônico, mostrando-se uma técnica segura. Quando ocorrem, as principais complicações compreendem edema, hiperemia, equimose, necrose tecidual, irregularidade de contorno e desconforto. Nos casos de complicações, a injeção local de hialuronidase compreende uma alternativa de tratamento/reversão.
Silva <i>et al.</i> , 2022 <b>Revisão bibliográfica</b>	Identificar possíveis complicações da utilização do ácido hialurônico na harmonização facial.	O preenchimento com ácido hialurônico pode resultar em diversas complicações. Neste sentido, é essencial o conhecimento de anatomia facial, das técnicas de aplicação e das possíveis intercorrências e riscos do uso dos preenchedores.
Neri <i>et al.</i> , 2013 <b>Relato de Caso</b>	Descrever um caso clínico de utilização da hialuronidase em complicações causadas por ácido hialurônico.	O estudo de caso analisou paciente com hipótese diagnóstica de nódulos por acúmulo de ácido hialurônico. A hialuronidase estabeleceu-se como uma estratégia eficaz no manejo de complicações da aplicação de ácido hialurônico, como nódulos e granulomas, salientando a necessidade de conhecimento sobre a sua utilização pelos profissionais.

Ors, <b>Estudo Clínico</b>	2020	Realizar análise retrospectiva da utilização da hialuronidase em pacientes com compressão vascular e isquemia após injeção de ácido hialurônico, com discussão de dose, tempo e eficácia.	O estudo conclui que a lesão isquêmica compreende uma complicação do preenchimento com ácido hialurônico, sendo as regiões de glabella e áreas nasais consideradas as de maior risco de complicações. Nos casos de complicações isquêmicas, a utilização da hialuronidase proporcionou que pequenos danos fossem curados em pouco tempo, no entanto, não eliminou completamente a necrose, embora limitou a área necrótica.
Castro e Alcântara, 2020 <b>Revisão bibliográfica</b>		Realizar uma análise descritiva e identificar os efeitos adversos e condutas tomadas por biomédicos estetas perante as complicações com o uso do ácido hialurônico.	As principais intercorrências após preenchimento com ácido hialurônico são: alergia, granulomas, hipervolumização, edema, dor, hematoma, necrose e oclusão vascular, sendo as regiões mais afetadas o suco nasolabial, nasogeniano e glabella. Ademais, a maioria dos eventos graves está associada ao desconhecimento pelo profissional de anatomia, vascularização e nervos da face.
Almeida, <i>et al.</i> , 2017. <b>Revisão de painel de especialistas</b>		Apontar os principais efeitos adversos ocasionados por utilização de ácido hialurônico e recomendações de tratamento.	A enzima hialuronidase pode ser utilizada em complicações de eventos adversos imediatos, precoces e tardios.
Balassiano e Bravo, 2014. <b>Estudo clínico.</b>	2014.	Avaliar a hialuronidase como método de tratamento de efeitos adversos causados por aplicação de ácido hialurônico.	Após aplicação da hialuronidase, os pacientes apresentaram regressão do excesso de ácido hialurônico algumas horas após aplicação, concluindo que a enzima hialuronidase é extremamente eficaz na correção dos efeitos adversos gerados por ácido hialurônico, tanto na reversão de insatisfação como em casos agudos.

## REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

O ácido hialurônico é amplamente utilizado nos procedimentos de preenchimento facial, sendo um dos procedimentos estéticos mais populares para o rejuvenescimento da face, podendo ser aplicado com objetivo de amenizar rugas, olheiras e bolsas abaixo dos olhos, melhorar do contorno facial, bem como para o preenchimento labial e rinomodelação (FARIA e BARBOSA JÚNIOR, 2020).

A utilização estética do ácido hialurônico para o preenchimento orofacial é considerada uma intervenção estética eficaz, visto os resultados satisfatórios obtidos, e bastante segura, desde que utilizado de forma correta, estando associado a uma taxa muito pequena de intercorrências. Segundo Crocco *et al* (2012), a frequência dessas intercorrências é inferior a 2% dos casos (CROCCO *et al*, 2012).

Apesar da elevada seguridade observada, as técnicas de preenchimento com ácido hialurônico não estão isentas de complicações e reações adversas (SIGNORINI *et al.*, 2016), sendo que as principais complicações descritas na literatura são o desencadeamento de inflamação, aparecimento de hematomas e vermelhidão, nódulos e abscessos nos locais de aplicação, ocorrência de cicatrização hipertrófica, infecções, necrose tecidual, edema persistente e formação de granulomas, e ainda, em casos mais raros, perda de visão (FERREIRA e COPOBIANCO, 2016; FARIA e BARBOSA JÚNIOR, 2020).

Dentre as complicações, o edema e o eritema compreendem as manifestações mais frequentes, sendo geralmente de curta duração e acontecendo imediatamente após a aplicação devido à resposta inflamatória local. Alguns autores recomendam a realização de compressas de gelo e manutenção da cabeça elevada podem prevenir e/ou amenizar a ocorrência de tais reações locais (CROCCO *et al*, 2012).

O aparecimento de hematomas e equimose é uma complicação comum, observados com maior frequência após a injeção nos planos dérmico e subdérmico, sendo decorrente principalmente da perfuração de pequenos vasos (MENA *et al.*, 2022, CROCCO *et al.*, 2012). Artigos da literatura destacam que na região do sulco labiomental, a presença de artérias que irrigam os lábios superiores e inferiores pode aumentar a probabilidade de ocorrência de equimoses e hematomas, os quais podem variar de intensidade e duração de acordo com a região e profundidade afetadas (CASTRO E ALCÂNTARA, 2020; TAMURA, 2013).

A deposição de ácido hialurônico realizada em plano incorreto da pele, em situações em que ocorre a injeção superficial ou má aplicação do preenchedor, pode aumentar a probabilidade do surgimento de nódulos (CROCCO *et al.*, 2012; FARIA E BARBOSA JÚNIOR, 2020). O aparecimento dos nódulos frequentemente apresenta resolução espontânea, sendo necessárias intervenções apenas em situações mais graves (CROCCO *et al.*, 2012).

Ademais também podem ocorrer a formação de granulomas e edema persistente. Os granulomas apresentam-se como nódulos indolores na região de aplicação do ácido hialurônico, estando relacionado a reações de corpo estranho desencadeadas por resposta imune aos componentes do preenchedor (CROCCO *et al.*, 2012; FERREIRA e COPOBIANCO, 2016).

Apesar de raras, complicações mais graves podem ocorrer após a aplicação do ácido hialurônico. A injeção intravascular, a compressão de vasos por grandes volumes de ácido hialurônico e/ou danos vasculares, podem levar a oclusão arterial, acometimento do suprimento sanguíneo local, e consequentemente, ocasionar necrose tecidual (FARIA E BARBOSA JÚNIOR, 2020). Casos de necrose geralmente cursam com dor imediata após a aplicação, seguida de alterações na coloração da pele, que se apresenta pálida, e posteriormente, cinza-azulada, evoluindo para ulcerações e necrose em alguns dias (CROCCO *et al.*, 2012). Em casos mais extremos, também foi relatada a perda da visão, em casos em que o preenchedor atinge a circulação do olho por meio de injeção intravascular, podendo envolver a artéria oftálmica e/ou outros vasos, conforme revisado por (SILVA *et al.*, 2022).

Tais complicações podem ser classificadas de acordo com o tempo de aparecimento de sinais e sintomas, sendo divididas como reações imediatas, precoces e tardias. De acordo com painel multidisciplinar de especialistas, tal classificação temporal é extremamente importante, visto que compreende uma das principais informações obtidas dos pacientes e que podem direcionar a rápida identificação e manejo da complicação (ALMEIDA *et al.*, 2017).

Desta forma, os efeitos imediatos compreendem aqueles que surgem em até 24 horas após aplicação do ácido hialurônico como alterações vasculares, reações alérgicas, hematomas, equimoses, sobrecorreção e parestesia. Clinicamente, tais complicações manifestam-se como alterações de cor da pele, aparecimento de nódulo, prurido, dor e/ou edema, alterações visuais, neurológicas e irregularidades (ALMEIDA *et al.*, 2017). A ocorrência de complicações em um prazo de 24 horas a 30 dias após aplicação de ácido hialurônico é classificada como de início precoce, com manifestações de alterações de cor (eritema, equimose, hematoma, cianose, efeito de Tyndall), nódulo, cicatriz, dor e/ou edema grave, linfadenopatia e febre, irregularidades, úlceras, telangiectasia e alterações neurológicas (ALMEIDA *et al.*, 2017). Ademais, as intercorrências também podem ser classificadas em de início tardio, ou seja, que surgem após 30 dias da aplicação, e que podem se manifestar, principalmente, em forma de eritema, hiperchromia, nódulo, edema tardio persistente, cicatriz (queloides), telangiectasia e neovascularização (ALMEIDA *et al.*, 2017).

Algumas áreas são anatomicamente mais susceptíveis a complicações, vista a distribuição dos nervos e vasos sanguíneos. Regiões da glabella, testa, região nasal, sulco nasolabial e têmporas são as regiões de maior risco para aplicação de injeções de ácido hialurônico, devida à distribuição das artérias e da possível comunicação das mesmas com a artéria oftálmica e retiniana. (FARIA e BARBOSA JÚNIOR, 2020). Dentre as regiões apontadas, a glabella compreende a área de maior risco, sendo contraindicada para realização de procedimentos de injeção de ácido hialurônico (FARIA e BARBOSA JÚNIOR, 2020; TAMURA, 2013). Tal associação de risco de intercorrências e locais de aplicação foi relatada em trabalho de Ors (2020), em que se observou que, apesar de pouco frequentes, a ocorrência foi maior em procedimentos realizados na região da glabella (ORS, 2020). Assim como também revisado por Castro e Alcântara (2020), que relataram maior risco de complicações da aplicação de ácido hialurônico em suco nasolabial, nasogeniano e glabellar (CASTRO E ALCÂNTARA, 2020).

Várias são as causas das complicações decorrentes da aplicação do ácido hialurônico, sendo principalmente decorrentes de inexperiência, técnica incorreta ou inerentes ao próprio produto, além de falta de conhecimento da anatomia da face pelo profissional. Ademais, também podem ocorrer complicações, como o surgimento de infecções, as quais estão correlacionados a contaminação do produto ou da própria pele, bem como de técnica de assepsia incorreta (CROCCO *et al.*, 2012).

Desta forma, apesar de todos os cuidados necessários durante a aplicação dos preenchedores, eventos adversos podem acontecer e é necessário que os profissionais estejam aptos a intervir de maneira rápida e assertiva para minimizar as possíveis sequelas. A maioria das complicações e resultados não desejados pode ser revertida com injeção local de hialuronidase (FARIA e BARBOSA JÚNIOR, 2020).

A hialuronidase é uma enzima que quebra a molécula de ácido hialurônico, levando a uma diminuição da viscosidade e aumento da permeabilidade tecidual (BALASSIANO e BRAVO, 2014). A sua ação é antagonista ao ácido hialurônico, uma vez que leva despolimerização desse preenchedor (BORDON, 2012), através da separação das moléculas de ácido hialurônico por meio do processo de hidrólise (BALLIN *et al.*, 2015).

Tal enzima tem aprovação pela agência reguladora americana FDA (Food and Drug Administration) para três principais utilizações, sendo elas, como adjuvante na absorção e difusão de fármacos injetáveis, como método alternativo na administração de medicações pela via subcutânea e como auxiliar na reabsorção de substâncias radiopacas na urografia subcutânea (BALASSIANO e BRAVO, 2014). A sua utilização para fins estéticos, na correção/reversão de complicações do ácido hialurônico, não se encontra descrita entre as aplicações comprovadas pelo FDA, sendo desta forma classificada pela agência como “*off-label*”, ou seja, “uso não descrito” (BALLIN *et al.*, 2015).

Apesar de não comprovada, a hialuronidase é uma enzima amplamente utilizada em procedimentos de reversão dos resultados indesejáveis da utilização do ácido hialurônico (SILVA NETO *et al.*, 2020), porém ainda não existe um consenso na literatura sobre o tempo para aplicação, a concentração utilizada e o número de doses, podendo variar bastante a depender de cada situação, sendo questões bastante relevantes para o gerenciamento das complicações (ALMEIDA e SALIBA, 2015; MENA *et al.*, 2022).

Em sua pesquisa, Neri *et al.* (2013) relata a aplicação de 0,1 a 0,2 ml de hialuronidase por ponto na área que deseja degradar o ácido hialurônico, e acrescenta que, se necessário, as aplicações podem ser repetidas após período de 10 a 15 dias. Já no estudo de caso realizado por Ors (2020), a aplicação da hialuronidase foi realizada em intervalos diferentes, variando entre 30 segundos após aplicação do ácido hialurônico até 24 horas após, utilizando como intervalos de dose 30 s, 2 h, 8 h, 16 h, 24 h e 72 horas, administrando assim, um total de 1.500 unidades de hialuronidase em cada caso, e não havendo tratamento cirúrgico em nenhum deles (ORS, 2020). Ademais, Lee e colaboradores (2020) demonstraram, em modelo experimental de injeção de ácido hialurônico, que a utilização da hialuronidase deve ocorrer o quanto antes e que doses repetidas estão relacionadas a um melhor prognóstico em casos de complicações vasculares (LEE *et al.*, 2020). Ademais, a utilização deve ser imediata após abertura do frasco e o conteúdo residual deve ser descartado (NERI *et al.*, 2013).

A utilização da enzima já foi descrita em diversas situações, tais como no tratamento de hematomas, nódulos, granulomas, reações de corpo estranho, inflamação local, bem como para os casos de complicações vasculares e necrose tecidual. Ademais, além do tratamento de complicações, a enzima também é utilizada na reversão de efeitos não desejados, em casos que os pacientes não se encontram satisfeitos com os resultados obtidos para reversão da intervenção estética realizada, a exemplo para procedimentos de volumização na harmonização orofacial (MENA *et al.*, 2022).

Dentre os trabalhos revisados, podemos exemplificar a utilização da hialuronidase com Neri e colaboradores (2013), que retrataram caso de paciente de 35 anos, submetida a preenchimento facial com ácido hialurônico, através da técnica de retro injeção do arco zigomático. Após 15 dias, a paciente retornou apresentando complicações de início precoce, com identificação de nódulo perlado de 3 cm, sendo inicialmente tratada com medicamento, sem sinais de melhora. No caso em questão, foi, então, indicada a aplicação de hialuronidase liofilizada (400UTR/ml), com reversão total após 15 dias (NERI *et al.*, 2013). Ademais, Ors (2020) avaliou a utilização da mesma como tratamento adjuvante em pacientes com complicações cutâneas decorrentes de preenchimento de ácido hialurônico. Nesse trabalho, a utilização da enzima proporcionou uma recuperação mais precoce em casos de necrose cutânea quando comparada ao tratamento paliativo, com



limitação da área necrótica, apesar de não conseguir eliminar completamente a formação de grande necrose (ORS, 2020).

Ademais, mesmo que raros, a utilização da hialuronidase pode acarretar efeitos colaterais, sendo principalmente descritos prurido local e reações alérgicas. A incidência de reações alérgicas é de aproximadamente 0,05% a 0,69%, assim como a ocorrência de urticária e angioedema também foram relatados, em baixa frequência (menos de 0,1%) (JUNG, 2020). Neste sentido, uma das principais contraindicações de uso da enzima está relacionada às situações em que existe hipersensibilidade aos seus componentes (JUNG, 2020; MENA *et al.*, 2022). Apesar da baixa incidência de reações alérgicas, Jung (2020) recomenda realizar o teste cutâneo antes da utilização da hialuronidase (JUNG, 2020), enquanto, para Crocco *et al* (2012) a necessidade de realização de teste cutâneo devido ao potencial alergênico da enzima hialuronidase é questionável (CROCCO *et al.*, 2012).

Balassiano e Bravo (2014) realizaram estudo retrospectivo com cerca de 50 pacientes que utilizaram a enzima hialuronidase para reversão das complicações do preenchimento facial com ácido hialurônico, observando regressão do excesso de preenchedor algumas horas após aplicação. Em relação aos efeitos adversos à enzima, foi relatada a ocorrência de eritema, ardência e edema leve por 23 pacientes, com melhora espontânea (BALASSIANO e BRAVO, 2014).

Visto seu importante papel na correção das complicações, ressalta-se a necessidade de disponibilidade imediata de hialuronidase para todo profissional que realiza preenchimentos com ácido hialurônico, bem como o estabelecimento de protocolos de utilização da enzima de acordo com as complicações. Apesar da eficácia demonstrada, os resultados da sua aplicação dependem de diversos fatores relacionados a capacidade de degradação do ácido hialurônico, como a concentração utilizada, o grau de reticulação, viscosidade e tamanho das partículas do preenchedor (WEBER *et al.*, 2019).

## CONCLUSÃO

Os preenchimentos com ácido hialurônico estão entre os procedimentos estéticos mais realizados. Apesar de ser uma prática segura, o crescente número de procedimentos realizados com ácido hialurônico desencadeia, de forma simultânea, o aumento no aparecimento de efeitos indesejáveis e reações adversas. A principal forma de correção dos efeitos indesejáveis é a utilização da enzima hialuronidase, que atua na despolimerização do ácido hialurônico, constituindo uma estratégia eficaz e segura no tratamento dos efeitos adversos causados. Desta forma, o conhecimento das técnicas corretas e das características anatômicas do local é imprescindível para evitar as complicações, e uma vez que ocorram intercorrências, é essencial o conhecimento de técnicas de correção e tratamento das complicações, como a aplicação da enzima hialuronidase.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, A.T.; BANEGAS, R.; BOGGIO, R.; BRAVO, B.; et al. Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico: recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina. **Surgical and Cosmetic Dermatology**. v. 3, n. 9, p. 204-213, 2017.

ALMEIDA, A.; SALIBA, A. Hialuronidase na cosmética: o que devemos saber? **Surgical and Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 197-204, 2015.

ALVES, T.B.L.C.; ALVES, B.D.L.C.; MARTINS, J.F.S.; FERREIRA, M.S.C.; et al. Hialuronidase: benefícios e limitações do uso na prática medicina estética. *In*: MARQUES, Natália da Silva Freitas; DA COSTA, Ruth Lima (org.). **Ciências Biológicas e da Saúde: Pesquisas Básicas e Aplicadas**. Rio Branco, p. 67-74, 2021.

BALASSIANO, L.K.A.; 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, 2014.

BALLIN, A. C.; BRANDT, F. S.; CAZZANIGA, A. Dermal fillers: an update. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 16, n. 4, p. 271-283, 2015.

BERNARDES, N. I.; COLI, A. B.; MACHADO, G. M.; OZOLINS, C. B.; et al. Preenchimento com ácido hialurônico – revisão de literatura. **Revista Saúde em Foco**. v. 1, n. 10, p. 603-612, 2018.

BORDON, K. C. F. **Caracterização funcional e estrutural da hialuronidase isolada da peçonha de serpente *Crotalus durissus terrificus***. (Tese) Doutorado em Ciências - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2012. Disponível em: <[https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60134/tde-04092012161625/publico/Tese\\_corrigida\\_completa.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60134/tde-04092012161625/publico/Tese_corrigida_completa.pdf)>. Acesso em: 20 de junho de 2022.

CROCCO, E.I.; ALVES, R.O.; ALESSI, C. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. **Surgical Cosmetic Dermatology**. v. 4, n. 3, p. 259-263, 2012.

DAHER J.C.; DA SILVA S.V.; CAMPOS, A.C.; DIAS, R.C.S.; DAMASIO, A.A.; COSTA, R.S.C. 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.

DE CASTRO, M.B.; DE ALCÂNTARA, G.A. Efeitos adversos no uso do ácido hialurônico injetável em preenchimentos faciais. **Brazilian Journal of Health Review**. v. 3, n. 2, p. 2995-3005, 2020.

FARIA, T.; BARBOSA JÚNIOR, J. Possíveis intercorrências do preenchimento facial com ácido hialurônico. **Revista Conexão Ciência**. v. 15, n. 3, p. 71-83, 2020.

FERREIRA, N. R.; CAPOBIANCO, M. P. Uso do ácido hialurônico na prevenção do envelhecimento facial. **Revista científica UNILAGO**. v. 1, n. 1, p. 1-12, 2016.

JUNG, H. Hyaluronidase: An overview of its properties, applications, and side effects. **Archives of Plastic Surgery**. v. 47, n. 1, p. 297-300, 2020.

LEE, W.; OH W.; OH, SM.; YANG EJ. Comparative effectiveness of different interventions of perivascular hyaluronidase. **Plast Reconstr Surg**. v. 145, n. 4, p. 957-964, 2020.

MENA, M.A.; MENA, G.C.P.; MUKNICKA, D.P.; SUGUIHARA, R.T.; et al. O Uso da Hialuronidase na Harmonização Orofacial – Revisão Narrativa. **Research, Society and Development**. v. 11, n. 5, p. 1-12, 2022.

NERI, S.R.N.G.; ADDOR, F.A.S.; PARADA, M.B.; SCHALKA, S. Uso de hialuronidase em complicações causadas por ácido hialurônico para volumização da face: relato de caso. **Surgical, and Cosmetic Dermatology**. v. 5, n. 4, p. 364-366, 2013.

ORS, S. O efeito da hialuronidase na profundidade da necrose em hialurônico Complicações cutâneas relacionadas ao preenchimento ácido. **Aesthetic Plastic Surgery**. v. 11, n. 44, p. 1778-1785, 2020.

SIGNORINI, M.; LIEW, S.; SUNDARAM, H.; DE BOULE, K.L.; GOODMAN, G.J. Global aesthetics consensus: Avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers: evidence, and opinion, based review and consensus recommendations. **Plastic and Reconstructive Surgery**. v. 6, n. 137, p. 961-971, 2016.

SILVA, L.M.F.; BARROS, P.M.; BARIONI, E.D.; CONSTANTINO, E.; et al. Complicações com o uso do ácido hialurônico na harmonização facial. **Research, Society and Development**. v. 11, n. 5, p. 2-14, 2022.

SILVA NETO, J.M.A.; CALADO, J.L.T.; MELO, M.H.A.S.; TENÓRIO NETO, J.F. Hialuronidase: uma necessidade de todo cirurgião dentista que aplica ácido hialurônico injetável. **Revista Eletrônica Acervo da Saúde**. v. 39, n. 1, p. 1-9, 2020.

TAMURA, B.M. Topografia facial das áreas de injeção de preenchedores e seus riscos. **Surgical and Cosmetic Dermatology**. v. 5, n. 3, p. 234-238, 2013.

TAVARES, M.P. **HALURONIDASE: diagnóstico e tratamento das complicações- uma revisão de literatura**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade de Sete Lagoas, Maranhão, 2021. Disponível em: <<https://faculadefacsete.edu.br/monografia/items/show/3801>> Acesso em: 20 de junho de 2022.

WEBER, G. C.; BUHREN, B. A.; SCHRUMPF, H.; HOFF, N. P.; et al. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. **European Journal of Medical Research**. v.13, n. 1, p.21-25, 2019.