Faculdade Sete Lagoas

TATIANA RODRIGUES GOMES AGUILAR

O USO DA HIALURONIDASE NO TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES CAUSADAS PELA INJEÇÃO DE ÁCIDO HIALURÔNICO NA FACE

São Paulo

2020

Faculdade Sete Lagoas

TATIANA RODRIGUES GOMES AGUILAR

O USO DA HIALURONIDASE NO TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES CAUSADAS PELA INJEÇÃO DE ÁCIDO HIALURÔNICO NA FACE

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - Facsete, como requisito parcial para conclusão do Curso de Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Estética Orofacial

Orientador: Alexandre Morita Cutolo

São Paulo

2020

Aguilar, **Tatiana Rodrigues Gomes**.
O uso da hialuronidase no tratamento das complicações causadas pela injeção de ácido hialurônico na face/ Tatiana Rodrigues Gomes Aguilar– de 2020
11 f.: il.
Orientador: Alexandre Morita Cutolo.
Monografia (graduação) - Faculdade Sete Lagoas - Facsete, 2020

1. Hialuronidase. 2. Ácido hialurônico 3. Intercorrências
I. Título.
II. Cutolo, Alexandre Morita

Faculdade Sete Lagoas

Monografia intitulada "O USO DA HIALURONIDASE NO TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES CAUSADAS PELA INJEÇÃO DE ÁCIDO HIALURÔNICO NA FACE" de autoria da aluna Tatiana Rodrigues Gomes Aguilar, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

_____

Alexandre Morita Cutolo - Faculdade Sete Lagoas

_____

Rogério Albuquerque Marques- Faculdade Sete Lagoas

São Paulo, 10 de dezembro de 2020

RESUMO

Atualmente, o ácido hialurônico injetável é considerado o produto mais usado na retardação do envelhecimento facial e na volumização de regiões da face. Juntamente com seu uso, o número de efeitos indesejáveis que variam leves a graves também aumentaram. A hialuronidase é uma enzina que age por despolimerização do ácido hialurônico, colabora na reversão da grande a maioria dos eventos adversos tornando seu uso indispensável dentro da Harmonização Facial. Embora seu uso cosmético ainda não tenha um protocolo definido, os conhecimentos relacionados as indicações, dosagem e manipulação da hialuronidase são fundamentais para os profissionais que trabalham com o ácido hialurônico como material de escolha.

Palavras-chaves: Hialuronidase, ácido hialurônico, intercorrências.

ABSTRACT

Currently, injectable hyaluronic acid is considered the most used product in delaying facial aging and in volumizing facial regions, along with its use, the number of undesirable effects ranging from mild to severe also increases. Hyaluronidase is an enzyme that acts by depolymerization of hyaluronic acid, collaborates in the reversal of the great majority of adverse events, making its use indispensable within Facial Harmonization. Although its cosmetic use still does not have a defined protocol, the knowledge related to the indications, dosage and handling of hyaluronidase are essential for professionals who work with hyaluronic acid as the material of choice.

Keywords: Hyaluronidase, hyaluronic acid, facial fillers, complications.

LISTA DE SIGLAS

FDA – Food and Drug Administration

AH – Ácido hialurônico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação estrutural do ácido hialurônico.....11

Figura 2 - A hialuronidase cliva a ligação ß1,4-glucosaminídica entre a glucosamina e o ácidoglucurônico.....12

Figura 3 - Preparações comerciais da hialuronidase e suas origens.....13

Figura 4 - Frequência dos eventos adversos após aplicação da hialuronidase.....14

Figura 5 - Paciente apresentando nódulos bilaterais e Efeito Tyndall 18

Figura 6 - Regressão total dos nódulos e do Efeito Tyndall 18

Figura 7 - Paciente com indicativo de oclusão vascular 18

Figura 8 - Paciente 7, 15 e 45 dias após a aplicação da hialuronidase 19

Figura 9 - Halo eritematoso, bolhas e livedo reticular indicando oclusão vascular 19

Figura 10 - Lesão após 7,12 e 45 dias após aplicação da hialuronidase 20

Figura 11 - Paciente apresentando sinais de oclusão e vascular e resultado 20 dias após a aplicação de hialuronidase 21

SUMÁRIO

1 **INTRODUÇÃO** 08
2 **PROPOSIÇÃO** 10
3 **REVISÃO DA LITERATURA** 11
3.1 Propriedades do ácido hialurônico 11
3.2 Propriedades da hialuronidase 12
3.3 Farmacocinética 14
3.4 Eventos adversos causados pela aplicação de hialuronidase 14
3.5 A relação da hialuronidase com as injeções de ácido hialurônico na face 14
3.6 Relato de casos 16
4 **DISCUSSÃO** 22
5 **CONCLUSÕES** 24
6 **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS** **28**

1 INTRODUÇÃO

Com a crescente procura por uma aparência mais jovem e um repertório de tratamentos estéticos cada vez maior, os procedimentos não cirúrgicos que oferecem resultados imediatos ganharam destaque.

Nos últimos anos, o preenchedor de ácido hialurônico injetável se tornou o material mais usado dentro da estética facial devido a sua facilidade de aplicação e bons resultados no combate ao envelhecimento cutâneo e volumização facial. A ampla aceitação dos preenchedores de ácido hialurônico confirma o valor da biocompatibilidade atribuído ao material. Embora as intercorrências sejam incomuns, um benefício adicional do ácido hialurônico é que ele é facilmente revertido usando a enzima hialuronidase quando é necessário a eliminação do excesso de produto ou na resolução de um evento adverso. (JONES et al., 2010)

A hialuronidase é uma proteína solúvel responsável pela degradação enzimática do ácido hialurônico gerando um aumento da permeabilidade do tecido. É amplamente encontrada na natureza e está ligada a diversas condições fisiopatológicas como difusão de venenos, fertilidade humana, patogenicidade bacteriana, entre outras. No genoma humano foram reconhecidos seis genes codificadores de hialuronidase. Na estética, o uso da hialuronidase é utilizada de forma *off-label,* o FDA (Food and Drug Administation) aprova o uso da hialuronidase somente em três casos: como auxiliar na infusão de fluidos no subcutâneo nos casos de desidratação, para facilitar a absorção e dispersão de outras drogas injetadas e como adjuvante na urografia subcutânea facilitando a absorção do agente radiopaco. Apesar de seu uso *off-label*, a hialuronidase é usada nos tratamentos dos efeitos colaterais indesejáveis decorrentes da aplicação de ácido hialurônico que variam de grau leve a severos. Os mais significativos são uso excessivo de produto, injeção superficial, nódulos, efeito Tyndall, reação granulomatosa de corpo estranho, necrose tecidual, injeção retrobulbar. (RZANY et al., 2009) (LEE et al., 2010).

O primeiro relato do uso da hialuronidase para dissolução do AH (ácido hialurônico) foi em um estudo apresentado por SOPARKAR et al, 2004 onde a enzima foi usada para “apagar” o material da marca Restylane introduzido na região periocular em uma mulher de 65 anos. Após esta data, muitos estudos foram feitos a fim de relacionar o uso da hialuronidase com a injeção de ácido hialurônico, entretanto, ainda não existe um consenso em relação a quantidade de enzima que pode ser aplicada em

determinada região e quanto tempo leva para que essa enzima manifeste clinicamente a reversão do AH. Alguns pesquisadores temem que as altas concentrações de hialuronidase possam dissolver o AH nativo do tecido resultando em deformidade estética, porém um novo protocolo de aplicação de hialuronidase vem sendo apresentado com sucesso no tratamento das intercorrências de oclusão vascular com AH, consiste na administração repetida de doses altas de hialuronidase no tecido isquêmico a cada hora até a resolução. “Inundações” de hialuronidase para garantir que os vasos obstruídos fiquem imersos em concentração suficiente da enzima para promover a hidrólise completa do AH dentro dos vasos. (DeLORENZI, 2017)

Eventos adversos da aplicação de hialuronidase são raros, reações no local da aplicação são mais comuns e desaparecem rapidamente. No entanto, como a maioria dos produtos de hialuronidase são extraídas de testículos de bovinos, ovinos e caprinos essas proteínas podem provocar hipersensibilidade, um teste cutâneo preliminar é recomendado, porém, quando usamos a hialuronidase para corrigir algum efeito colateral do AH, estamos lutando contra o tempo e é muito difícil realizar o teste. Uma hialuronidase extraída a partir de recombinante humana tem sido utilizada diminuindo por completo as chances de hipersensibilidade. Não há relato de reação anafilática após injeção subdérmicas de hialuronidase, o início da alergia é variável, pode ser imediata, pode aparecer dentro de algumas horas ou dias ou ser de caráter tardio aparecendo dentro de algumas semanas. O tratamento com esteroides e anti-histamínicos sistêmicos resulta na resolução dos sinais e sintomas dentro de alguns dias. (KIM et al., 2015)

A hialuronidase deve ser acessível para o profissional que trabalha com ácido hialurônico injetável, devendo estar sempre disponível no consultório para emergências. No presente trabalho será apresentado casos das diversas aplicações da hialuronidase assim como um breve histórico sobre o ácido hialurônico e as intercorrências causadas pelo seu uso injetável na face.

2 PROPOSIÇÃO

Atualmente, a hialuronidase é imprescindível para todos os profissionais que trabalham com ácido hialurônico. No presente trabalho será apresentado relatos de casos do uso da hialuronidase nos eventos adversos causados pela aplicação de ácido hialurônico e seu manejo através uma revisão de literatura.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Propriedades do ácido hialurônico

O ácido hialurônico é encontrado naturalmente no corpo humano, com o passar dos anos a quantidade presente dos tecidos diminui e os sinais de envelhecimento começam a aparecer. Para amenizar as rugas e as marcas de expressão causadas por esse processo natural do corpo, o ácido hialurônico injetável tem sido utilizado em larga escala. Por conter uma estrutura semelhante em todos os seres vivos, os testes prévios de alergias são dispensáveis, aumentando sua aceitação dentro da estética. O AH é um polímero de cadeia linear que repete o dissacarídeo N-acetilglicosamina-ácido glicurônico. Também é um polissacarídeo que tem participação importante na proliferação de fibroblastos e na maturação das fibras colágenas. (VIANA, 2011)

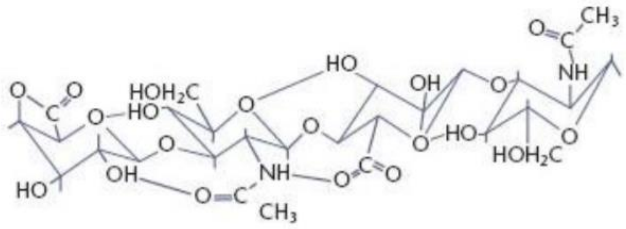


Figura 1 – Representação estrutural do ácido hialurônico.
Fonte: RUIZ, 2013

Atualmente, o AH comercial injetável é obtido principalmente por fermentação bacteriana, através de cepas de *Streptococcus equi*, uma bactéria não patogênica para o homem, ou a partir da crista do galo purificado onde é retirado ao máximo as proteínas animais para diminuir a possibilidade de alergia. Após os processos de extração, filtração e purificação, a estrutura do AH é necessariamente modificada para permanecer no tecido pelo tempo certificado pelos produtores. O processo de estabilização, ou reticulação, é a etapa subsequente necessária que define a duração prolongada do material. Os agentes de reticulação atualmente usados são o butanediol – diglicidil – éter (BDDE), adivinilsulfona (DVS) e o dimetilformaldeido. Atualmente, o BDDE é o principal agente reticulador dos AH injetáveis disponíveis no mercado. (ROMAGNOLI & BELMONTESI, 2008) (RUIZ, 2013)

Existe no mercado uma variedade enorme de produtos injetáveis a base de ácido hialurônico, o que nos faz pensar em qual seria o material ideal para a realização dos

preenchimentos faciais. De fato, o preenchimento ideal deve ser não-tóxico, não-mutagênico, não-imunogênico, biocompátivel, não migrando do local do implante, integrando-se naturalmente aos tecidos, fácil uso e com uma duração aceitável em relação aos custos e expectativas. O ideal seria ter uma molécula de AH o mais idêntica possível a molécula natural, embora essa molécula não possa ser adquirida por causa das enzimas de degradação, ou seja, a hialuronidase. (ROMAGNOLI & BELMONTESI, 2008)

3.2 Propriedades da hialuronidase

A hialuronidase é uma enzima de ocorrência natural que degrada o AH. Foram reconhecidas seis hialuronidases confirmadas no genoma humano (Hyal-1, Hyal-2, Hyal-3, Hyal-4 e PH-20/Spam 1). Ela também está presente em diversas funções biológicas naturais incluindo a fertilidade humana, permite maior acesso e mobilidade através dos tecidos do corpo humano, aumento da patogenicidade bacteriana, entre outros. Atua também hidrolisando o AH dividindo a ligação ß1,4-glucosaminídica entre C1 da porção glucosamina e C4 do ácido glucurônico gerando aumento da permeabilidade na pele e tecido conectivo.
(LEE et al., 2010)

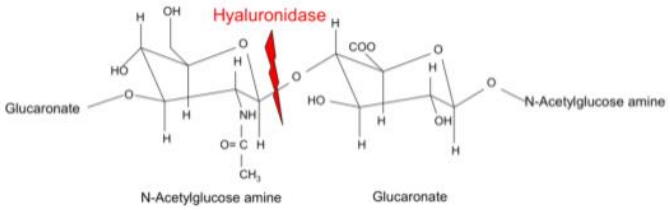


Figura 2 - A hialuronidase cliva a ligação ß1,4-glucosaminídica entre a glucosamina e o ácido glucurônico.
Fonte: (LEE et al., 2010)

As preparações comerciais disponíveis diferem de acordo com a origem da substância, bovina, ovina ou recombinante humana. As hialuronidases para uso médico foram derivadas inicialmente a partir de extratos brutos de tecido testicular ovino ou bovino (chamada hialuronidase testicular bovina), porém, a enzima obtida com este procedimento é impura e imunogênica, contendo várias substâncias contaminantes como proteases, imunoglobulinas e fatores vasoativos. Além disso, a hialuronidase testicular bovina produz vários fragmentos de oligossacarídeos de

hialuronano que poderiam ter um papel nas reações alérgicas. A hialuronidase recombinante humana é considerada menos imunogênica e mais segura. (CAVALLINI et al., 2013)

A meia-vida sérica da hialuronidase é de 2,1 ± 0,2 minutos, sendo inativada no fígado e nos rins. (DUNN, et al., 2009)

A administração subcutânea da hialuronidase tem ação imediata, com duração variável entre 24 e 48 horas e a reconstituição da barreira dérmica alterada pela injeção intradérmica da hialuronidase se recupera completamente após 48 horas. (BRODY, 2006)

Muitas marcas de hialuronidase estão disponíveis no mercado (Figura 3), nos Estados Unidos há várias marcas, mas com concentrações diferentes, como Liporase®, Inno TDS®, Hydase®, entre outros. No Brasil a hialuronidase mais utilizada é a Hialuronidase 2.000U-Biometil de origem: testicular bovina purificada. (DE ALMEIDA, et al., 2017)

A marca Hyalozima® também é utilizada no Brasil amplamente utilizada. A Hyalozima® é indicada na reabsorção de coleções serosas (exsudatos, transudatos) e na difusão de anestésicos locais e outras a critério médico. Trata-se de uma enzima extraída dos testículos bovinos, apresentada em forma liofilizada, estéril e apirogênica que é usada de maneira *off-label* pelos profissionais para degradação de ácido hialurônico injetável. (RAMOS, 2013) (BULA Hyalozima®)



Figura 3: Preparações comerciais da hialuronidase e suas diferentes origens. Hyalozima® e Amphadase® são produzidas com proteína testicular bovina, Hylenex® é a recombinante humana, Vitrase® e Hyalase® são de origem ovina.

Fonte: (De ALMEIDA et al., 2015)

3.3 Farmacocinética

A injeção subcutânea de hialuronidase funciona imediatamente e dura entre 24 e 48 horas. A reconstituição da barreira dérmica humana adulta removida por injeções intradérmicas de hialuronidase é incompleta às 24 horas e totalmente restaurada às 48 horas. A taxa de difusão é proporcional à quantidade de hialuronidase administrada. Soluções frescas de hialuronidase devem ser usadas dentro de 12 horas, pois perdem rapidamente a viscosidade, reduzindo a atividade à temperatura ambiente. (LEE et al., 2010)

3.4 Eventos adversos causados pela aplicação de hialuronidase

Os efeitos adversos da hialuronidase são raros, somente reações no local da injeção são frequentes. Menos de 0,1% dos pacientes que recebem hialuronidase relatam urticária ou angioedema. Não há relato de anafilaxia na literatura, porém a aplicação em pacientes com histórico de alergia a picadas de abelha merecem cautela, a hialuronidase é uma das substâncias biologicamente ativas presentes no veneno de abelha. (LEE et al., 2010)

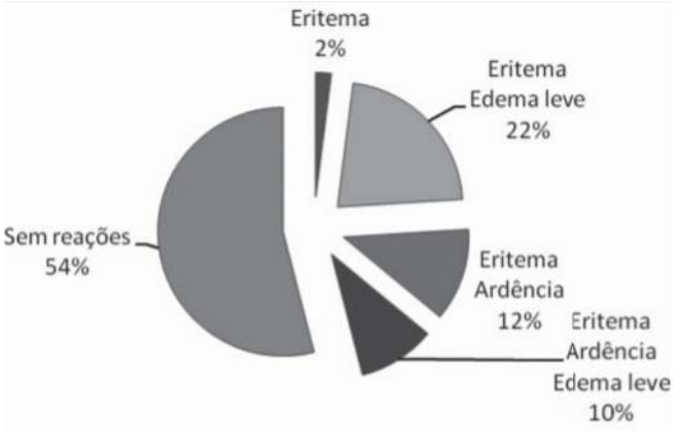


Figura 4 – Frequência de eventos adversos após injeção intradérmica de hialuronidase para correção de complicações de preenchedores a base de AH.
Fonte: (BALASSIANO & BRAVO, 2014)

3.5 A relação da hialuronidase com as injeções de ácido hialurônico na face

Existem muitos relatos na literatura do emprego da hialuronidase como opção terapêutica dos eventos adversos causados pela injeção de ácido hialurônico na face. (LEE et al., 2010). O primeiro estudo foi realizado em 2004 onde utilizaram a hialuronidase na correção de nódulos resultantes de ácido hialurônico injetável da marca Restylane® em rítides perioculares. Foram utilizados 2,5 a 5UI de hialuronidase em cada nódulo cinco anos após o preenchimento que desapareceu completamente após uma semana. (SOPARKAR et al.,2004)

Desde então, o uso *off-label* da hialuronidase vem sendo utilizado nos mais variados eventos adversos após o preenchimento cutâneo com ácido hialurônico. O mais comum deles é o excesso de produto depositado em determinada região da face. A formação de nódulos acontece por acúmulo de produto e é classificada como uma complicação leve quando comparada com outros efeitos adversos. (CARRUTHERS & CARRUTHERS, 2003)

A colocação superficial do material preenchedor é um erro comum e também pode resultar no aparecimento de nódulos superficiais. Na maioria dos casos relatados, os pacientes já notam que os nódulos de ácido hialurônico começam a diminuir alguns minutos depois da injeção de hialuronidase, com aproximadamente 50% da massa regredindo após uma hora e resolução total em 24 horas, sem inflamação.

Os nódulos devem ser diferenciados das reações granulomatosas, que são na maioria das vezes mais tardias; isso pode, entretanto, tornar-se difícil clinicamente, sobretudo em casos de nódulos profundos, demandando biópsia do nódulo, com exame anatomopatológico para a diferenciação do tipo de reação adversa que ocorreu. Para a correção dos granulomas utilizamos a hialuronidase juntamente com o uso de corticoides orais ou injetáveis. (BAILEY et al., 2011) (BALASSIANO & BRAVO, 2014)

A hialuronidase também é utilizada nos casos de preenchimentos faciais que resultam em efeito Tyndall e precisam de reversão. A tindalização ocorre quando material preenchedor é aplicado superficialmente e devido a transparência da pele pode-se visualizar uma cor azulada na região. (JUNKINS-HOPKINS, 2010)

A oclusão vascular é a complicação mais preocupante em relação as injeções de preenchimento com AH e é nessa situação que a hialuronidase desenvolve seu papel mais importante. Pode ser uma oclusão localizada, resultando em necrose da pele ou uma oclusão distante causando cegueira. Resultados de oclusão vascular localizada ocorrem por injeção intravascular direta ou pela compressão dos vasos pelo material preenchedor. A oclusão arterial devido à injeção intra-arterial geralmente apresenta

um branqueamento imediato ou precoce da pele e graus variados de dor, se não for tratado rapidamente, a pele desenvolverá eritema reticulado, púrpura e ulceração com consequente cicatriz. (ABDULJABBAR & BASENDWH, 2016)

Antigamente, o protocolo de tratamento da oclusão vascular consistia em uma aplicação única de hialuronidase, de 450 a 600UI associada a outras técnicas como câmara hiperbárica, pasta de nitroglicerina, entre outros tratamentos. Em 2016, foi proposto um novo protocolo com dosagem de hialuronidase baseada no volume de tecido isquêmico, com aplicações repetidas para manter as altas concentrações de hialuronidase no tecido, sem a necessidade de técnicas complementares. Basicamente, áreas maiores de isquemia exigirá doses maiores de hialuronidase e com mais frequência. Uma regra geral foi apresentada onde uma dose padrão de cerca de 500 UI por área a cada hora é administrada até a isquemia se resolver. Para duas áreas afetadas 1000 UI e 1500 UI para três áreas afetadas. (DeLORENZI, 2017)

Apesar de rara, a injeção intravascular pode levar a cegueira. Não há um consenso sobre o controle da cegueira causada pelo preenchimento, a literatura atual procura orientar sobre como minimizar o risco e como otimizar o manejo dessa reação adversa através da aplicação de hialuronidase. No caso de deficiência visual, a hialuronidase em altas doses (o autor recomenda 1500 UI em 2 ml de xilocaína a 1%) deve ser injetada onde o preenchimento com AH foi colocado e quaisquer outras áreas que demonstrem sinais de necrose cutânea iminente. Aplicações devem ser realizados na margem supra-orbital especificamente no local da artéria supra-troclear ou visando outros ramos do sistema arterial oftálmico se o praticante se sentir confortável com esta técnica. As injeções peribulbar ou retrobulbar só devem ser realizadas se o operador tiver experiência nessa técnica de injeção e se sentir confiante no diagnóstico. (GOODMAN et al., 2019)

3.6 Relato de casos

Estudo avaliou 51 pacientes, sendo dois homens e 49 mulheres, com idade entre 27 e 61 anos para correção de complicações ou efeitos inestéticos após preenchimentos à base de AH injetável na face. A dose-padrão utilizada foi de 0,1ml da solução de 400UTR/ml de Hyalozima® por cm2 de área a ser corrigida. As doses totais aplicadas variaram de 0,05 a 0,4ml (20-160UTR) por subunidade anatômica tratada a cada sessão. As regiões tratadas por ordem de frequência foram: sulco nasojugal, malar,

sulco lábio mentoniano, nasogeniano, lábio, cicatriz de acne, periorbicular e região temporal. Em relação aos possíveis efeitos adversos da enzima, 28 pacientes não apresentaram qualquer tipo de efeito com a hialuronidase, e 23 apresentaram ou relataram algum tipo de sintoma ou sinal local: eritema, ardência ou edema leve, durante ou após a aplicação, que diminuíram espontaneamente em minutos
ou algumas horas, e de duração inferior a 24 horas, sem necessidade de qualquer medicação complementar. Não houve nenhum caso de edema moderado a grave ou anafilaxia. A maioria dos pacientes relatou que a regressão do excesso de AH teve início poucas horas depois da injeção de hialuronidase. Os casos com resolução completa após uma única sessão relataram diluição completa do AH em 24-48 horas. Cinco pacientes demandaram duas sessões, e em apenas uma paciente foram realizadas três sessões, sendo nesses casos respeitando o intervalo de 15 dias entre as aplicações. (BALASSIANO & BRAVO, 2014)

Paciente do sexo feminino, de 35 anos, foi submetida a preenchimento com ácido hialurônico (Juverderm Voluma®, Allergan) visando à volumização facial através de técnica de retro injeção no plano na região do arco zigomático, com cânula 18G, de 70mm, sem intercorrências imediatas (eritema ou equimose) e aparência sem particularidades, tendo sido orientada a retornar dentro de 15 dias.

Após esse período, a paciente retornou apresentando nódulo perlado de 3cm de diâmetro, que se estendia do arco zigomático até a região infraorbitária do lado esquerdo, bem como nódulo mais profundo em região infraorbitária de 1cm de diâmetro do lado direito. A paciente referia dor de leve intensidade à palpação em ambos os nódulos, mas não havia sinais flogísticos. A hipótese diagnóstica foi de nódulos por acúmulo do preenchedor propriamente dito, sendo que o do lado esquerdo, mais medialmente, apresentava sinais compatíveis com efeito Tyndall.

A paciente foi orientada a usar Prednisona 10mg de 12 em 12 horas durante três dias e aplicar compressas frias e mornas alternadas durante 15 dias. Após esse período foi reavaliada, e, por não apresentar melhora, optou-se pela aplicação de hialuronidase liofilizada (HYALOZIMA® 2.000UTR) diluída em 5ml, que resultou em doses de hialuronidase de 400UTR/ml; foram aplicados 0,3ml no lado esquerdo e 0,1ml no lado direito da face da paciente. A injeção foi feita exatamente dentro dos nódulos, pinçando-os e isolando-os com os dedos polegar e indicador. A paciente foi reavaliada 15 dias depois, com regressão total dos nódulos e com aspecto satisfatório, sem sinais de atrofia ou assimetria. (RAMOS et al., 2013)



Figura 5 – Paciente apresentando nódulos bilaterais e Efeito Tyndall a região infraorbitária a esquerda após 15 dias do procedimento.
Fonte: (RAMOS et al., 2013)



Figura 6 – Regressão total dos nódulos e Efeito Tyndall após 15 dias da aplicação de hialuronidase sem atrofia nem assimetria.
Fonte: (RAMOS et al., 2013)

Paciente de 36 anos, apresenta região de face esquerda cianótica e inchada após 3 dias do procedimento. A paciente já havia realizado preenchimento facial com AH no passado sem reações adversas. Imediatamente após o procedimento as áreas tratadas se apresentavam em boas condições sem sinais de anormalidade. No exame clínico, a pele parecia eritematosa ao longo das dobras nasolabiais esquerdas até a parede lateral do nariz e o tempo de enchimento capilar parecia lento ou ausente.



Figura 7 – Paciente após 3 dias do preenchimento com ácido hialurônico, indicativo de oclusão vascular.
Fonte: (CIANCIO et al., 2018)

Para o tratamento foi utilizado, 40UI de hialuronidase por cm2, duas vezes ao dia por 3 dias. A paciente recebeu ácido acetilsalicílico 100 mg / 24h por 10 dias, prednisona 25mg / 24h por 4 dias, levofloxacina 500mg / 24h por 4 dias, creme tópico com óxido nítrico 2 vezes ao dia e compressa quente 3 vezes ao dia.



Figura 8 – 7, 15 e 45 dias após a aplicação da hialuronidase.
Fonte: (CIANCIO et al., 2018)

Em agosto de 2017, uma mulher de 45 anos foi tratada com AH para preencher a região das dobras nasolabiais. No exame clínico após três dias, a paciente apresentou área eritematosa com distribuição retida na região medial da bochecha.



Figura 9 - Halo eritematoso, bolhas e livedo reticular no terço médio da bochecha esquerda indicativo de oclusão vascular.
Fonte: (CIANCIO et al., 2018)

Foi realizado imediatamente aplicação de 40UI / cm2 de hialuronidase a cada 12 horas por 2 dias, e apenas 1 dose no terceiro dia. Corticosteroides sistêmicos, terapia antiplaquetária, antibioticoterapia e tópicos locais também foram utilizados.



Figura 10 – Lesão após 7, 12 e 45 dias após a aplicação da hialuronidase.
Fonte: (CIANCIO et al., 2018)

No protocolo proposto pelo autor acima, a infiltração da hialuronidase é realizada primeiramente em nível dérmico profundo, e é distribuída sobre a área a ser tratada através de micro injeções na dose de 40 UI por cm2. A distribuição é homogênea, exceto nas áreas nodulares nas quais uma dose dupla é infiltrada (em qualquer caso, pelo menos 150 UI de hialuronidase na 1ª infiltração são usadas). A enzima lítica deve ser infiltrada no nível dérmico, distribuída homogeneamente, para que, a partir do ponto de infiltração, seja distribuída aos vasos por difusão. O autor acrescenta que o uso racional de hialuronidases é decompor as partículas de HA e permitir a reabsorção. É sabido que as hialuronidases são inativadas pelo sistema imunológico, portanto o tratamento deve ser repetido para se obter uma concentração adequada.
Em sua prática clínica, ele usou a dose máxima (40UI por cm2) por três dias consecutivos. As áreas a serem tratadas foram estabelecidas com base em sinais clínicos de distribuição de danos / isquemia, nos quais, em casos selecionados, doses de manutenção (40UI / cm2) podem ser aplicadas nas áreas mais afetadas. O tratamento pode ser repetido após algumas horas se a área isquêmica não apresentar melhora com doses diárias duplas, mas, em todos os casos, nunca se estender além de 72 horas. Corticosteroides sistêmicos por quatro dias, ácido salicílico oral 100 mg, antibioticoterapia, creme tópico com óxido nítrico e compressas com gaze e água morna também foram recomendados neste protocolo. Nos dias seguintes, a evolução dos sinais clínicos foram monitorados e a terapia continuada, se necessário. (CIANCIO et al., 2018)
Uma mulher de 50 anos foi injetada em uma clínica particular em Cingapura em várias áreas nos lados direito e esquerdo do rosto. Um injetor experiente, com mais de 7 anos de prática injetável, realizou as injeções com material de ácido hialurônico e lidocaína, usando uma agulha de 27 G. Não foi utilizada anestesia local pré-injeção e

o paciente não se queixou de qualquer dor ou desconforto excessivo durante ou após a injeção. Depois de concluir as injeções de preenchimento no lado direito, os mesmos pontos foram injetados no lado esquerdo.

Branqueamento de pele na área malar direita foi notada pela primeira vez 15 minutos após a conclusão da sessão de injeção da face direita. Usando compressas térmicas por 10 minutos para vasodilatação não melhoraram a condição. Vinte e cinco minutos após a conclusão das injeções na face direita, o padrão livedo reticular foi observado no lado direito da face que se estende da raiz do nariz até a ponta, asa nasal direita e a bochecha direita. A paciente foi tratada prontamente com protocolo de hialuronidase em altas doses, compreendendo três aplicações de 1.000 unidades de hialuronidase, administrados a cada hora. Não houve mais aumento no tamanho da área envolvida após a primeira dose de hialuronidase. Foi injetado em toda área envolvida e na sobreposição de 1 cm na área não envolvida da pele, durante cada pulso de injeção, usando uma combinação de cânula e agulha. Reperfusão completa e bom enchimento capilar foram alcançados após a conclusão de 3 aplicações, e estes foram tomados como ponto final de tratamento com hialuronidase em altas doses.

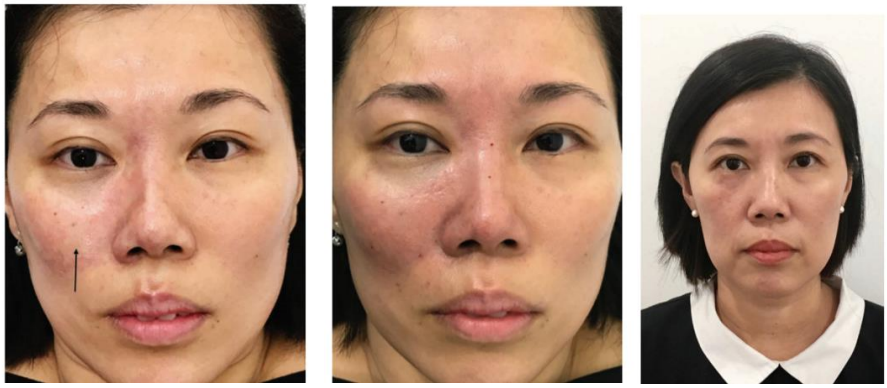


Figura 11 – 1º foto - livedo reticular se tornando mais evidente após 35 minutos depois da injeção de AH. 2º foto – Imediatamente após a primeira injeção de hialuronidase mostrando reperfusão da área isquêmica e desparecimento do livedo reticular. 3º foto – 20 dias após a aplicação de hialuronidase.
Fonte: (LOH et al., 2018)

4 DISCUSSÃO

A hialuronidase é aprovada pela FDA como agente de espalhamento de certos medicamentos, infusão de líquidos subcutâneos, entre outros. Seu uso *off-label* ganhou popularidade na área cosmética como material gerenciador dos efeitos adversos causados pela injeção de ácido hialurônico na face. Se caracteriza como uma proteína solúvel que promove a degradação enzimática do AH.

Recomenda-se que o profissional tenha familiaridade com as diferentes características das três formulações comercialmente disponíveis da hialuronidase que podem ser de origem bovina, ovina ou recombinante humana. (LEE et al., 2010)

A hialuronidase possui ação imediata no AH, e seu tempo de atividade na derme é de 24 a 48 horas para a reconstituição da barreira dérmica. É administrada nos casos mais leves de eventos adversos como: excesso de produto, nódulos superficiais de AH, depósito de AH no plano incorreto, assimetrias, efeito Tyndall, granulomas. E nos mais graves como oclusão e compressão vascular pelo AH.

A oclusão ou compressão arterial pelo ácido hialurônico normalmente apresentam manifestações imediatas, sendo o seu diagnóstico clínico. As alterações variam de livedo reticular, eritema, palidez e necrose. O uso de hialuronidase em concentração correta e aplicação precoce no tratamento da oclusão, representará o sucesso da degradação e o reestabelecimento do fluxo sanguíneo local. Tal efeito adverso constitui potencial desconforto estético e risco de dano irreversível ao paciente caso o diagnóstico correto não seja feito. A precocidade da injeção é um fator determinante na resolução dos casos de oclusão vascular. Não existe consenso na literatura quanto a dose de hialuronidase nos casos de oclusão vascular. Em 2016, foi proposto um novo protocolo com dosagem de hialuronidase baseada no volume de tecido isquêmico, com aplicações repetidas para manter as altas concentrações de hialuronidase no tecido, sem a necessidade de técnicas complementares. Basicamente, áreas maiores de isquemia exigirá doses maiores de hialuronidase e com mais frequência. Uma regra geral foi apresentada onde uma dose padrão de cerca de 500 UI por área a cada hora é administrada até a isquemia se resolver. Para duas áreas afetadas 1000 UI e 1500 UI para três áreas afetadas. (DeLORENZI, 2017)

Para as outras complicações, o volume injetado depende da quantidade de AH a ser corrigida. O grau de degradação dos preenchedores também se correlaciona com o

grau de cross linking do produto. Os efeitos adversos da hialuronidase não são frequentes, normalmente, ocorre somente reações no local da aplicação como edema, eritema, equimose que desaparecem espontaneamente. A realização de testes cutâneos preliminares para descartar alergia ao produto é recomendada pelas bulas dos medicamentos, alguns autores, no entanto, discordam da necessidade do teste.

Como contra indicação, não deve ser aplicada em pacientes alérgicos a picada de abelha pois a hialuronidase é um dos componentes presentes no veneno. Não deve ser aplicada em locais que apresentem processo infeccioso pois há o risco potencial de difusão da infecção, evitar aplicar nas regiões que receberam toxina botulínica nas últimas 48 horas pois há o risco de difusão. Antes da aplicação deve ser realizada a correta assepsia e marcação da área a ser aplicada.

A experiência pessoal de cada profissional será importante para determinar a forma de utilização da enzima, porém a hialuronidase é imprescindível no consultório de todos os profissionais que trabalham com ácido hialurônico.

5 CONCLUSÃO

- A hialuronidase é imprescindível no consultório do profissional que trabalha com a aplicação de ácido hialurônico.

- A hialuronidase é uma ferramenta extremamente eficaz, tanto nos episódios adversos agudos como na reversão dos resultados insatisfatórios leves.

- É essencial que o profissional de estética tenha um bom conhecimento das indicações, modalidades de aplicação e efeitos adversos da hialuronidase.

- A precocidade da injeção de hialuronidase é fator determinante nos casos de oclusão ou compressão vascular.

- Ainda não existe consenso na quantidade de hialuronidase que deva ser aplicada.

- A aplicação de hialuronidase retrobulbar e peribulbar deve ser realizada apenas por pessoas experientes nesta técnica.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULJABBAR, M.H., & BASENDWH, M.A (2016). **Complications of hyaluronic acid fillers and their managements**. Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery, 20(2), 100–106. doi:10.1016/j.jdds.2016.01.001

BAILEY, S.H., COHEN, J.L., & KENKEL, J.M. (2011). **Etiology, Prevention, and Treatment of Dermal Filler Complications.** Aesthetic Surgery Journal, 31(1), 110–121. doi:10.1177/1090820x10391083

BRODY, H.J (2006). **Use of Hyaluronidase in the Treatment of Granulomatous Hyaluronic Acid Reactions or Unwanted Hyaluronic Acid.** Misplacement. Dermatologic Surgery, 31(8), 893–897. doi:10.1111/j.1524-4725.2005.31801

BULA DA HYALOZIMA® - Fonte: https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/2853/hyalozima.htm

CARRUTHERS, J., & CARRUTHERS, A. (2003). **A Prospective, Randomized, Parallel Group Study Analyzing the Effect of BTX-A (Botox) and Nonanimal Sourced Hyaluronic Acid (NASHA, Restylane) in Combination Compared with NASHA (Restylane) Alone in Severe Glabellar Rhytides in Adult Female Subjects: Treatment of Severe Glabellar Rhytides with a Hyaluronic Acid Derivative Compared with the Derivative and BTX-A.** Dermatologic Surgery, 29(8), 802–809. doi:10.1046/j.1524-4725.2003.29212.x

CASABONA, GABRIELA; COIMBRA, DANIEL; ESPINOSA, SILVIA; MARTINES, CAROLINA CAVALLINI, M., GAZZOLA, R., METALLA, M., & VAIENTI L. (2013). **The Role of Hyaluronidase in the Treatment of Complications From Hyaluronic Acid Dermal Fillers**. Aesthetic Surgery Journal, 33(8), 1167–1174. doi:10.1177/1090820x13511970

CIANCIO F, TARICO Ms, GIUDICE G AND PERROTTA RE**. Early hyaluronidase use in preventing skin necrosis after treatment with dermal fillers: Report of two cases.** Consenso do painel de especialistas da América Latina Surgical & Cosmetic Dermatology, vol. 9, núm. 3, 2017, pp. 204-213 Sociedade Brasileira de Dermatologia Rio de Janeiro, Brasil.

De ALMEIDA, ADA REGINA TRINDADE; NOGUEIRA SALIBA, ANA FLÁVIA. **Hialuronidase na cosmiatria: o que devemos saber?** Surgical & Cosmetic Dermatology, vol. 7, núm. 3, 2015, pp. 197-203 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Rio de Janeiro, Brasil

De ALMEIDA, ADA TRINDADE; BANEGAS, RAUL; BOGGIO, RICARDO; BRAVO, BRUNA; BRAZ, ANDRÉ; CASABONA, GABRIELA; COIMBRA, DANIEL; ESPINOSA, SILVIA; MARTINEZ, CAROLINA. **Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico.** Recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina Surgical & Cosmetic Dermatology, vol. 9, núm. 3, 2017, pp. 204-213 Sociedade Brasileira de Dermatologia Rio de Janeiro, Brasil.

DeLORENZI, C. (2017**). New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events.** Aesthetic Surgery Journal, 37(7), 814–825. doi:10.1093/asj/sjw251

DUNN, A. L., HEAVNER, J.E., RACZ, G., & DAY, M (2009). **Hyaluronidase: a review of approved formulations, indications and off-label use in chronic pain management.** Expert Opinion on Biological Therapy, 10(1), 127–131. doi:10.1517/14712590903490382
Surgery - Global Open, 6(5), e1789. doi:10.1097/gox.0000000000001789

GOODEMAN, G.J., MAGNUSSON, M.R., CALLAN, P., ROBERTS, S., HART, S., McDONALD, C.B., KOSENKO, D.E. (2019). **A Consensus on Minimizing the Risk of Hyaluronic Acid Embolic Visual Loss and Suggestions for Immediate Bedside Management.** Aesthetic Surgery Journal.

JONES, D., TEZEL, A., & BORREL, M (2010). **In Vitro Resistance to Degradation of Hyaluronic Acid Dermal Fillers by Ovine Testicular Hyaluronidase.** Dermatologic Surgery, 36(Sup 1), 804–809. doi:10.1111/j.1524-4725.2010.01550.x

JUNKINS-HOPKINS, J. M**. Filler complications.** J Am Acad Dermatol; 63(4):703-5, 2010.

KIM, M.S., YOUN, S., Na, C. H., & SHIN, B.S. (2015). **Allergic reaction to hyaluronidase use after hyaluronic acid filler injection.** Journal of Cosmetic and Laser Therapy, 17(5), 283–285. doi:10.3109/14764172.2015.1007069

KLOTZ DE ALMEIDA BALASSIANO, LAILA, SOUZA FELIX BRAVO, BRUNA. **Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável.** Surgical & Cosmetic Dermatology [Internet]. 2014;6(4):338-343.

LEE, A., GRUMMER, S. E., KRIEGEL, D., & MARMUR, E. (2010). **Hyaluronidase.** Dermatologic Surgery, 36(7), 1071–1077. doi:10.1111/j.1524-4725.2010.01585.x

LOH, K. T. D., PHOON, Y.S., PHUA, V., & KAPOOR, K.M (2008). **Successfully Managing Impending Skin Necrosis following Hyaluronic Acid Filler Injection, using High-Dose Pulsed Hyaluronidase.** Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open, 6(2), e1639.

RAMOS NOGUEIRA GUERRA NENI, SIMONE, ALVIN SANT'ANNA ADDOR, FLÁVIA, BRASIL PARADA, MEIRE, SCHALKA, SERGIO**. Uso de hialuronidase em complicações causadas por ácido hialurônico para volumização da face: relato de caso.** Surgical & Cosmetic Dermatology [Internet]. 2013;5(4):364-366

ROMAGNOLI, M., & BELMONTESI, M. (2008). **Hyaluronic acid–based fillers: theory and practice.** Clinics in Dermatology, 26(2), 123–159. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.09.001

RUIZ, ROGÉRIO DE OLIVEIRA. **Preenchimento dérmico facial com produto a base de ácido hialurônico – metodologia para ensino médico** / Rogério de Oliveira Ruiz. -- Sorocaba, SP, 2013. 76f. ; il.

RAZANY, B., BECKER – WEGERICH, P., BACHMANN, F., ERDMANN, R., & WOLLINA, U. (2009). **Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and a recommendation for use.** Journal of Cosmetic Dermatology, 8(4), 317–323. doi:10.1111/j.1473-2165.2009. 00462.x

SOPARKAR, C. N.S., RATRINELY, J.R., & TSCHEN, J. (2004). **Erasing Restylane.** Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery, 20(4), 317–318. doi:10.1097/01.iop.0000132164.44343.1

VIANA, G. A. P. et al. **Tratamento dos sulcos palpebromalar e nasojugal com ácido hialurônico.** Arq Bras Oftalmol, v. 74, n. 1, p. 44 - 47, 2011.