

FACULDADE FACSETE

A UTILIZAÇÃO DA HIALURONIDASE NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Marcela Gomes de Freitas

SÃO PAULO

2022

Marcela Gomes de Freitas

A UTILIZAÇÃO DA HIALURONIDASE NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade FACSETE, como requisito parcial Para conclusão do curso de especialização em Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Harmonização Orofacial

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Camila Carassini

SÃO PAULO

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

Freitas, Marcela Gomes de

Título: a utilização da hialuronidase na harmonização orofacial

/ Marcela Gomes de Freitas. – 2022.

Orientador: Camila Carassini

Monografia (especialização) – Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas, 2022.

1. Hialuronidase. 2. Ácido Hialurônico.

I. Título.

II. Camila Carassini.

FACULDADE FACSETE

Monografia intitulada **"A utilização da hialuronidase na harmonização orofacial"** de autoria da aluna Marcela Gomes de Freitas, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Nome do orientador- Instituição a qual pertence – Orientador

Nome do coorientador - Instituição a qual pertence -
Coorientador

Nome do examinador - Instituição a qual pertence

Cidade, data completa da aprovação

Resumo

Este estudo tem como base uma revisão bibliográfica da literatura a respeito da utilização da hialuronidase para correções pós preenchimentos ou tratamento de complicações oriundas do ácido. Envelhecer é algo inevitável para qualquer indivíduo, tornando visível a alteração dos contornos e da simetria facial, ocasionando uma aparência inestética. O ácido hialurônico é um preenchedor que apresenta propriedades elásticas favoráveis, sendo seguro e resistente à compressão, entretanto, após o seu uso poderão surgir algumas complicações. Para estes casos a hialuronidase se torna fundamental a fim de reverter casos de oclusão vascular decorrente da utilização do ácido hialurônico. Para a construção desta revisão de literatura, foi necessária a leitura dos resumos dos artigos para fins de inclusão e exclusão, mantendo-se apenas aqueles estudos compatíveis com o objetivo deste trabalho. Complicações são raras, porém podem ocorrer, seja precocemente ou de forma tardia. Com isso o profissional deverá saber eleger a melhor forma de tratar estas intercorrências, sendo para o caso do ácido hialurônico, o uso da hialuronidase para a sua degradação. O uso da hialuronidase de forma precoce é importante, a fim de prevenir complicações de longo prazo, bem como sequelas decorrentes da presença de nódulos, isquemias e necrose pelo uso do ácido hialurônico.

Palavras-chave: hialuronidase, simetria facial, ácido hialurônico, uso precoce de hialuronidase

Abstract

This study is based on a literature review of the literature regarding the use of hyaluronidase for post-fill corrections or treatment of complications arising from acid. Aging is inevitable for any individual, making visible the change of contours and facial symmetry, causing an unsightly appearance. Hyaluronic acid is a filler that has favorable elastic properties, being safe and resistant to compression, however, after its use, some complications may arise. For these cases, hyaluronidase becomes essential in order to reverse cases of vascular occlusion resulting from the use of hyaluronic acid. For the construction of this literature review, it was necessary to read the abstracts of the articles for inclusion and exclusion purposes, keeping only those studies compatible with the objective of this work. Complications are rare, but they can occur, either early or late. With this, the professional should know how to choose the best way to treat these complications, and in the case of hyaluronic acid, the use of hyaluronidase for its degradation. The early use of hyaluronidase is important in order to prevent long-term complications, as well as sequelae resulting from the presence of nodules, ischemia and necrosis due to the use of hyaluronic acid.

Keywords: hyaluronidase, facial symmetry, hyaluronic acid, early use of hyaluronidase

SUMÁRIO

1	Introdução.....	8
2	Objetivo.....	10
3	Revisão de Literatura.....	11
3.1	Envelhecimento facial.....	11
3.2	Uso do ácido hialurônico.....	13
3.3	Complicações com o uso do ácido hialurônico.....	15
3.4	Uso da hialuronidase.....	17
3.5	Mecanismos de ação da hialuronidase.....	20
3.6	Efeitos colaterais.....	22
4	Materiais e método.....	24
5	Discussão.....	25
6	Conclusão.....	27
	Referências.....	28

|

1 Introdução

Atualmente, tem sido comum os pacientes buscarem por atendimento estético nas clínicas de Odontologia, decorrente dos avanços e tecnologias existentes para a área da Harmonização Facial, isto se deve principalmente ao crescimento da preocupação com a aparência do corpo e da face pela sociedade, onde são estipulados padrões estéticos considerados melhores (Saboia, Cabral e Neres, 2021).

Com isso a busca por métodos que favoreçam um aspecto mais jovial, retardando os processos de envelhecimento, só tem aumentado. O envelhecimento é um fator natural do qual todas as pessoas irão vivenciar, entretanto, as consequências a nível físico, sistêmico e estético podem ser controladas por meio de cuidados com a alimentação, atividade física e procedimentos que visem uma melhora da qualidade estética da pele (Saboia, Cabral e Neres, 2021).

O envelhecimento é complexo, ainda que aconteça para todos os indivíduos, ele poderá ser multifatorial e abranger diferentes questões, provocando em alguns, alterações leves e em outros mais severas. Com isso o declínio das funções sistêmicas e da aparência jovial da pele vão se tornando mais evidentes, fazendo com que o organismo perca parte da sua capacidade de adaptação a diferentes tipos de agressões (Dantas et al., 2019).

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 (Neto et al., 2019).

O ácido hialurônico 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, do qual o profissional deverá estar apto para resolver o mais rápido possível (Faria e Junior, 2020).

Certas reações são esperadas e comuns posteriormente à aplicação do ácido hialurônico, como sintomatologia dolorosa, inchaço, prurido e vermelhidão local, entretanto não oferecem riscos ao tratamento. Porém podem ocorrer outros tipos de complicação que incluem desde reações inflamatórias até a necrose tecidual, sendo fundamental nestes casos a aplicação da enzima hialuronidase (Vasconcelos et al., 2020).

O objetivo desse trabalho é a realização de uma revisão de literatura sobre hialuronidase e a utilização na Harmonização facial atuando nas intercorrências ou sobrecorreções com o uso de ácido hialurônico.

2 Objetivo

2.1 Geral

Apresentar e descrever a hialuronidase, e a sua utilização na odontologia para harmonização orofacial.

2.2 Específico

Descrever como a hialuronidase pode ser eficaz na harmonização facial para a sobrecorreção e resolução de complicações e intercorrências decorrentes da utilização do ácido hialurônico como um material preenchedor.

3 Revisão de Literatura

3.1 Envelhecimento da face

O envelhecimento consiste em um processo natural e inevitável para toda e qualquer espécie. Nos seres humanos é mais perceptível por volta dos trinta anos de idade, afetando diretamente a harmonia da face, reduzindo as funções da pele, elevando as consequências oriundas de fatores intrínsecos e extrínsecos (Saboia, Cabral e Neres, 2021).

O envelhecimento cutâneo faz parte da biologia humana, ocorrendo por múltiplos fatores intrínsecos e extrínsecos. Pode ser acelerado por meio da elevação do processo de degradação e redução da formação de ácido hialurônico e colágeno, promovendo a perda da elasticidade da pele, fazendo com que a hidratação seja diminuída e ocorram as rugas (Dantas et al., 2019).

São diversos os produtos existentes no mercado com o objetivo de prevenir o envelhecimento da pele, entretanto, a literatura é clara quanto a necessidade de maiores estudos que venham comprovar a real durabilidade e efetividade dos produtos cosméticos sobre a pele (Dantas et al., 2019).

A pele, também descrita como tecido epitelial, possui duas principais camadas, justapostas, sendo a epiderme e a derme, além disso também possui uma cama gordurosa classificada como hipoderme. A camada mais próxima a superfície é a epiderme, que possui cerca de quatro a cinco camadas, isto se deve ao fato de que a cama lúcida nem sempre está presente (Neto et al., 2019).

À medida que uma pessoa envelhece, a pele se torna mais fina e atrófica, com gradual perda de volume decorrente da redução reposicionamento da gordura facial, e também dos tecidos ósseos que compõem a face (Faria e Junior, 2020).

É importante compreender que a beleza é caracterizada como um conjunto de atributos faciais e corporais que sejam agradáveis ao olhar da sociedade, entretanto o seu conceito poderá ser alterado conforme a idade, etnia, gênero e cultura presente, sendo muito mais fundamentada por opiniões pessoais. Todavia, há anos é comum a estipulação de padrões estéticos que

sejam mais simétricos, definidos e conseqüentemente considerados mais atrativos (Vasconcelos et al., 2020).

3.2 Uso do ácido hialurônico

A versão sintética do ácido hialurônico foi desenvolvida em 1989 por Endre Balazs, entretanto a sua duração máxima após aplicada no organismo era de vinte e quatro horas. A origem pode se dar por meio de animais, através da extração da crista de galo ou sintética pela fermentação de bactérias da família de *Streptococcus* (Saboia, Cabral e Neres, 2021).

O ácido hialurônico é muito utilizado como um produto para proporcionar um aspecto mais jovial à pele, reduzindo a aparências de rugas e devolvendo volume as regiões em que o envelhecimento fez com que a elasticidade e tônus fossem perdidos. Pode ser utilizado também como um método preventivo e paliativo a fim de evitar o aparecimento dos primeiros sinais do envelhecimento da pele (Dantas et al., 2019).

A eleição do ácido hialurônico deverá ocorrer com base na avaliação de diferentes aspectos, como a compatibilidade biológica, por se tratar de um biomaterial; a técnicas e produtos auxiliares que serão utilizados para a sua injeção local, o equilíbrio e anatomia do local de aplicação, composição que evite possíveis reações alérgicas, não apresentar subprodutos carcinogênicos, são ser transportado por meio de fagocitose, sendo um produto de procedência e com viabilidade de custo para o paciente (Neto et al., 2019).

Todos os mamíferos possuem em seus tecidos conjuntivos a presença de ácido hialurônico, uma vez que se trata de um polissacarídeo natural, com estrutura química muito parecida entre diferentes espécies. Quando formulado e aplicado em seres humanos para fins estéticos na face, apresentará muito benefícios, uma vez que é produzido por meio de fontes naturais com baixos riscos de reações do sistema imune, além disso é degradado gradualmente, com propensão a rejeição de formação de granulomas muito baixos (Faria e Junior, 2020).

O ácido hialurônico é um preenchedor que apresenta propriedades elásticas favoráveis, sendo resistente à compressão. Apresentando a capacidade de devolução de volume e inclusive de proteção a estruturas anatômicas circunvizinhas de forças e/ou traumas do meio exterior. Após a sua

aplicação na derme, esta substância permite que fibras colágenas se movam facilmente através da substância intersticial (Bernardes et al., 2018).

O preenchimento facial com o uso do ácido hialurônico possui a função de reduzir os sinais ocasionados pelo envelhecimento gradual, proporcionando uma face de aspecto mais jovem, hidratada, simétrica e bem definida, devolvendo a elasticidade, volume, induzindo a neoformação de colágeno e a hidratação no local em que foi aplicada (Vasconcelos et al., 2020).

A literatura descreve o ácido hialurônico como um componente presente naturalmente no organismo de todos os tecidos conjuntivos de. Além disso, a sua estrutura química é caracterizada como semelhante entre diferentes espécies, o que reduz o risco de reações imunológicas indesejadas. Deste modo, por se tratar de um preenchedor natural, que sofre degradação gradual, apresenta baixos índices de intercorrências associadas à sua rejeição e a reações granulomatosas. Além disso, no caso de um problema decorrente da sua utilização é possível induzir a sua degradação por meio do uso de hialuronidase (Santos e Lima, 2021).

3.3 Complicações com o uso do ácido hialurônico

Muitas complicações podem ser evitadas por meio da realização de uma anamnese criteriosa, onde serão avaliados pontos importantes como distúrbios que poderão ocasionar hemorragia, gestantes, lactantes, pessoas com algum tipo de hipersensibilidade aos componentes do ácido hialurônico, pacientes com doenças autoimunes, diabetes descompensada e indivíduo que façam o uso rotineiro de medicações fitoterápicas ou anticoagulantes (Saboia, Cabral e Neres, 2021).

Ainda que seja considerado um biomaterial de ouro, muito seguro e de fontes naturais, o ácido hialurônico não está livre de riscos ou reações adversas oriundas da sua aplicação, que podem ir desde processos inflamatórios mais simples, hematomas, edema, cicatrizes, até infecções e necrose tecidual (frequentemente pela aplicação dentro de um vaso ou pela compressão do mesmo). Entretanto, boa parte destas complicações podem ser tratadas e revertidas por meio do uso da hialuronidase (Faria e Junior, 2020).

É fundamental que pessoas com hipersensibilidade aos estreptococos ou bactérias do tipo gram-positivas não façam o uso de ácido hialurônico, bem como pacientes com histórico de alergia à proteína de aves. Além disso a sua utilização é totalmente contraindicada em regiões que apresentem algum grau de infecção ou inflamação, bem como feridas ou procedimentos cirúrgicos ainda não cicatrizados (Vasconcelos et al., 2020).

A aplicação acidental de ácido hialurônico nas artérias faciais pode causar a embolização e a oclusão vascular, promovendo isquemia local, elevando o risco de necrose, em regiões específicas poderá ocorrer anormalidades visuais, inclusive cegueira, e em raros casos, mais agressivos, um acidente vascular encefálico. Portanto, é fundamental o conhecimento da anatomia vascular por parte do cirurgião-dentista, a fim de que os riscos de complicações sejam reduzidos para todos os preenchedores injetores (Jones et al., 2021).

É importante que as zonas de riscos da face sejam evitadas durante os procedimentos estéticos que englobem o uso do ácido hialurônico como material preenchedor, a fim de se evitar complicações graves. Frequentemente a sua

aplicação em camadas mais superficiais, exceto glabella, apresentarão riscos mínimos, com resultados muito satisfatórios. Porém, quando aplicado em maior profundidade, como o plano supraperiosteal, a atenção deverá ser redobrada, e caso necessário, o uso de hialuronidase será recomendada (Tamura, 2013).

Sempre que houver suspeita de injeção do ácido hialurônico de modo intravascular, ou promovendo a isquemia do mesmo, poderá ser solicitada a realização de uma ultrassonografia com o objetivo de localizar exatamente o biomaterial, e observar os possíveis danos ocasionados aos tecidos. Atualmente a utilização deste exame complementar tem sido muito difundida na área de harmonização facial, para a análise e detecção de diferentes tipos de preenchedores faciais injetáveis (Wortsman, 2015).

Porém as vantagens do uso do ácido hialurônico se sobressaem, uma vez que se trata de um produto muito seguro e moldável, capaz de promover resultados imediatos, porém que não são permanentes, com a possibilidade de reversão por meio do uso da hialuronidase, sendo este um diferencial comparativamente às outras substâncias preenchedoras (Agostini e Jalil, 2018).

3.4 Uso da hialuronidase

Tanto para correções pós preenchimentos ou tratamento de complicações oriundas do ácido hialurônico é que a enzima hialuronidase é recomendada. Frequentemente são relatados casos em que nódulos se formaram após a aplicação do ácido hialurônico, podendo ser apenas percebidos por meio de palpação, ou então visíveis com resultados inestéticos, deste modo a hialuronidase se torna fundamental para a reversão destes casos (Neri et al., 2013).

É importante que o profissional saiba diferenciar nódulos de reações granulomatosas, uma vez que esta segunda reação ocorre comumente de forma tardia. Em casos mais difíceis é recomendada a realização de biópsia do nódulo formada para a correta diferenciação da complicação que está sendo apresentada clinicamente (Neri et al., 2013).

Ainda que seja um material de origem natural e de biocompatibilidade excelente para o organismo humano, o ácido hialurônico quando ocasiona complicações, faz com que seja necessário um atendimento rápido e assertivo a fim de que o risco de sequelas, marcas inestéticas e morbidades sejam evitados, sendo a hialuronidase frequentemente utilizada para estes fins (Balassiano e Bravo, 2014).

Além disso, a procura e disponibilidade de profissionais para harmonização facial com uso de ácido hialurônico aumentou muito nas últimas décadas, conseqüentemente elevando a quantidade de intercorrências publicadas em literatura, seja por reações adversas oriundas do próprio sistema imunológico do paciente, como da aplicação incorreta por falta de planejamento e conduta profissional (Almeida e Saliba, 2015).

Frequentemente, a hialuronidase será aplicada quando houver material aplicado em excesso nos preenchimentos cutâneos, ou quando a injeção do ácido hialurônico for realizada em um plano incorreto da pele, gerando intercorrências como a formação de nódulos, granulomas, assimetrias ou o efeito Tyndall (Almeida e Saliba, 2015).

Em casos mais graves, a aplicação do ácido hialurônico poderá propiciar a perda de visão ou sintomatologia dolorosa nos olhos, de forma quase que instantânea, sendo importante interromper a aplicação e entrar em contato com a assistência médica o mais rápido possível, a fim de que seja aplicada a hialuronidase da forma mais eficiente possível (Abduljabbar e Basendwh, 2016).

A análise de imagens obtidas por meio de exame de ultrassonografia pode viabilizar e guiar o tratamento com base na injeção de hialuronidase para tratamento de intercorrências com o uso do ácido hialurônico, principalmente porque os agentes de preenchimento e os tecidos epiteliais são diferentes sonograficamente (Almeida et al., 2017).

A hialuronidase é fundamental para casos de oclusão vascular decorrente da utilização do ácido hialurônico. A sua quantidade para aplicação dependerá da quantidade e profundidade de aplicação do ácido hialurônico, podendo variar de 1.000 à 9.000 unidades (Sito, Manzoni e Sommariva, 2019).

Entretanto, complicações vasculares são mais raras, sendo a formação de nódulos cutâneos mais comum, podendo ser corrigidas por meio da injeção de enzima hialuronidase no local desejado. A literatura ressalta que grande parte das complicações podem ser evitadas com um planejamento minucioso. Para profissionais inexperientes, o risco da aplicação de técnicas incorretas ou inerentes ao produto eleito, são maiores, necessitando de mais cuidados e atenção durante os tratamento estéticos com base no uso de preenchedores (Vasconcelos et al., 2020).

De fato, a hialuronidase ficou reconhecida devido a sua utilização para a resolução de casos em que a aplicação de um preenchedor facial a base de ácido hialurônico resultou em algum tipo de complicação, sendo necessária a sua degradação. Entretanto, o seu uso em dermatologia é vasto, abrangendo áreas como anestesiologia, tratamentos de distúrbios relacionados à mucina, tratamentos cirúrgicos, tratamento de dermatofribrossarcoma, edemas e hematomas (Searle, Ai e Niaimi, 2020).

Como a demanda por procedimentos com base em ácido hialurônico subiu na última década, é comum que a incidência de intercorrências também sejam maiores na literatura, uma vez que atualmente, é possível observar uma

quantidade maior de profissionais de diferentes áreas trabalhando com estética. A hialuronidase é eficaz para a reversão e considerada muito segura nos tratamentos com o objetivo de tratar complicações decorrentes da utilização do ácido hialurônico. 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).

A degradação do ácido hialurônico pela enzima hialuronidase nos casos de intercorrências é fundamental, a fim de se obter a permeabilidade e perfusão sanguínea do local acometido pela complicação. A melhor forma de aplicação relata para uma ação efetiva da hialuronidase foi por meio na injeção subcutânea (Wang et al., 2017).

3.5 Mecanismos de ação da hialuronidase

Semelhantemente ao ácido hialurônico, a hialuronidase é uma enzima existente de forma natural na derme. Esta enzima atua por meio da despolimerização do ácido hialurônico, reduzindo a viscosidade intercelular, elevando a permeabilidade tecidual (Balassiano e Bravo, 2014).

A hialuronidase é responsável por degradar o ácido hialurônico através da clivagem entre glucosamina e ácido glicurônico. A partir da sua aplicação subcutânea, o reestabelecimento da barreira dérmica no local de injeção do ácido hialurônico, levará cerca de até 48 horas (Almeida et al., 2017).

As indicações da hialuronidase listadas pelo Food and Drugs Administration (FDA) estão distribuídas em três situações: 1- facilitar a absorção e dispersão de outras drogas injetáveis; 2- auxiliar na infusão de fluidos subcutâneos; e 3- na urografia subcutânea. Na dermatologia a droga tem sido indicada para o transplante capilar e para a lipoaspiração tumescente. Recentemente também tem sido utilizada em procedimentos de preenchimentos cutâneos seguidos de isquemia para diminuir o tempo de revascularização tecidual e auxiliar o processo de cicatrização, levando a um prognóstico favorável (Rocha et al., 2018).

A hialuronidase atua degradando o ácido hialurônico, reduzindo hematomas e edemas por meio da ativação dos vasos linfáticos periféricos, canais e capilares ao devolver a permeabilidade intercelular do local de aplicação. A injeção de hialuronidase é mais eficaz quando aplicada precocemente após o preenchimento facial, entretanto pode ser utilizada em outras situações como traumas faciais para a redução do risco de fibroses locais (Han et al., 2017).

A injeção de hialuronidase é frequentemente indicada para o tratamento de nódulos, granulomas e necrose decorrente da aplicação de ácido hialurônico, pois garante resultados rápidos e melhores quando comparados a utilização de corticoides orais e injetáveis. Entretanto, é importante evitar a hidrólise acentuada do material preenchedor, a fim de se evitar uma aparência atrófica e depressiva no rosto do paciente (Gutmann e Dutra, 2018).

Quanto a obtenção de hialuronidase, é comum que a indústria farmacêutica adquira esta enzima por meio de testículos de origem bovina e/ou ovina (Almeida et al., 2017).

No Brasil, a enzima hialuronidase mais utilizada é a Hyalozima 20.000UTR a fim de reverter o ácido hialurônico por meio da despolimerização do mesmo, encontrado ao redor de células do tecido conjuntivo. Após a sua diluição em solvente (que acompanha o produto), ela se apresentará em 4.000UTR a cada 1ml (Neto et al., 2019).

A hialuronidase atua promovendo a hidrólise das ligações glicosídicas decorrentes da aplicação do ácido hialurônico. Em casos de suspeita de compressão arterial ou injeção acidental em vasos, a enzima deverá ser aplicada o mais rápido possível. É recomendada que a sua aplicação seja feita com intervalo de uma em uma hora, com massagem local, aplicação de compressas quentes e acompanhamento clínico (Barbosa et al., 2021).

Ainda que seja eficiente para a degradação do ácido hialurônico, a enzima hialuronidase dependerá do tempo, quantidade injetada e do tipo do ácido hialurônico, ou seja, da reticulação do preenchedor aplicado (Barbosa et al., 2021).

A proposta para uso e preparo da hialuronidase se baseia em proporções de 1ml para cada 1.000UTRS, sendo importante que o diluente seja injetado para dentro do frasco com a enzima hialuronidase. Para a aplicação no paciente é utilizada uma seringa BD de 50 unidades. No caso de sobrecorreções, o ideal é a aplicação de dez à vinte UTRs a cada 2,5mm, correspondente a um ou dois trações da seringa (Germani, 2020).

Naturalmente, já existe no organismo humano um balanço entre o ácido hialurônico e a enzima hialuronidase, sendo a hialuronidase responsável por hidrolisar, ou seja, retirar as moléculas de água nos dissacarídeos que formam o ácido hialurônico. Este mesmo mecanismo é o que fez com que estudos propiciassem a formulação da enzima de modo sintético e isolado a fim de permitir que correções fossem realizadas após a injeção de ácido hialurônico sem sucesso (Alves et al., 2021).

3.6 Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais posteriormente à aplicação da hialuronidase são raros, quando ocorrem não são persistentes e conforme a literatura, permanecem apenas no local da sua aplicação, sendo frequentemente: edema, calor, vermelhidão, coceira e sintomatologia dolorosa; totalmente controláveis por meio da utilização de corticoides orais e anti-histamínicos (Balassiano e Bravo, 2014).

Os efeitos colaterais do uso da hialuronidase têm baixa incidência, citando-se prurido devido à aplicação local, descrito no trabalho de Sopakar e colaboradores em apenas dois pacientes de amostra de 100 pessoas. Outro efeito colateral relaciona-se à hialuronidase de origem bovina, de fabricação caseira, em que a patologia associada é a encefalite espongiótica (Rocha et al., 2018).

Reações adversas oriundas da utilização de hialuronidase são raras, algumas das mais relatadas são urticária e angioedema, porém controláveis e leves, sem casos relatados em literatura de anafilaxia. Entretanto, é fundamental que este produto seja evitado em pacientes que possuem reações alérgicas ao veneno de abelha, pois a hialuronidase está presente como um princípio ativo em sua composição (Abduljabbar e Basendwh, 2016).

Pacientes alérgicos à picadas de abelha são os que merecem maior atenção durante à aplicação de preenchedores à base de ácido hialurônico, pois eles apresentarão reação adversas, caso seja necessário o uso da enzima hialuronidase (Reis et al., 2021).

É importante a realização do teste para verificação de reações alérgicas, utilizando-se cerca de 15 à 30 UTRs no antebraço do paciente, no formato de pápula em uma área com delimitação de dois centímetros de diâmetro. Após este procedimento o profissional deverá aguardar cerca de meia hora a fim de observar se há ou não a presença de alergia ao produto. Caso o resultado seja negativo, a hialuronidase poderá ser aplicada (Germani, 2020).

Ainda que reações alérgicas à hialuronidase sejam raras é fundamental que os testes sejam feito antes de cada aplicação, e que o profissional converse

com o paciente para saber se o mesmo está fazendo o uso de medicamentos como corticoesteroides, uma vez que estes fármacos são capazes de mascarar algum tipo de hipersensibilidade ao produto. A utilização de anti-inflamatórios e/ou anti-histamínicos podem facilmente resultar em um teste falsamente negativo, com apresentação tardia das reais sintomatologias oriundas de reações adversas a esta enzima (Ashok et al., 2002).

4 Materiais e métodos

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura, sobre a utilização da hialuronidase na harmonização orofacial.

A pesquisa foi realizada a partir da busca de artigos científicos nas seguintes bases de dados: Pubmed, Bireme, Scielo e Google Acadêmico no período de 2002 até 2022. A partir dos termos: hialuronidase, ácido hialurônico, harmonização orofacial.

Para a execução desse trabalho, foram utilizados critérios de inclusão e exclusão por meio da leitura do resumo dos artigos, sendo selecionados nos acervos digitais um total de 30 artigos

Os critérios de inclusão dos artigos selecionados foram artigos de revisão de literatura e artigos de relato de casos clínicos que abordavam o assunto de forma pertinente. Vale ressaltar que os artigos de casos clínicos selecionados tiveram como critério de inclusão a descrição do uso da hialuronidase nas intercorrências com aplicação do ácido hialurônico na harmonização orofacial.

5 Discussão

A literatura é unânime em afirmar que de todos os procedimentos estéticos existentes na área de harmonização orofacial (HOF) que visam o preenchimento, o ácido hialurônico (AH) é o material mais utilizado (Neto, Sabóia, Vasconcelos, 2020; Almeida et al, 2017; Saliba). A sua utilização em amplo espectro se dá ao fato de ser um material biocompatível, reversível (Faria, 2020 e Júnior, 2020), resistente à compressão (Vasconcelos et al, 2020) e que produz efeitos preventivos e imediatos (Dantas et al, 2019), devolvendo a jovialidade por meio de volumização, projeção e hidratação.

A biocompatibilidade do ácido hialurônico se dá pelo fato de que essa substância já está presente na camada subcutânea dos mamíferos (Faria, 2020 e Júnior, 2020), diferente de outros materiais preenchedores, como por exemplo o PMMA (polimetilmetacrilato) que é uma substância plástica e permanente, o que torna o ácido hialurônico altamente seguro, com baixos riscos (Agostini e Jalil, 2018).

Segundo Faria (2020) e Júnior (2020), ainda que seja considerado um biomaterial padrão-ouro, muito seguro e de fontes naturais, o ácido hialurônico não está livre de riscos e reações adversas oriundas de sua aplicação, como por exemplo: processos inflamatórios simples, hematomas, edemas, cicatrizes e até infecção e necrose tecidual (Vasconcelos et al, 2020).

De todos esses efeitos adversos, a necrose tecidual que advém da obstrução vascular pela injeção do ácido hialurônico é a intercorrência mais deletéria e tem como recurso terapêutico a administração da hialuronidase para sua reversão.

Por esse motivo, o tema desse trabalho, é de extrema importância, para que o profissional possa avaliar as reações adversas e saber como e quando intervir e se for necessário a administração da hialuronidase, saber qual o modo de aplicação e a dosagem ideal.

A proposta do uso da hialuronidase na HOF é degradar o ácido hialurônico. Segundo Bravo et al., 2021, deverá ser indicado a aplicação de hialuronidase diante dos seguintes quadros clínicos: efeito Tyndall, nódulos tardios e hematomas, entretanto, Almeida e Saliba acrescentaram sua

administração para sobrecorreções (overcorrection). Wortsman, 2015 afirmou que quando há suspeita de injeção intravascular de ácido hialurônico, o sinal clínico comumente observado é uma isquemia local, que deverá ser confirmada por ultrassonografia por imagem para que a administração da hialuronidase seja precisa.

De um modo geral, após o procedimento de preenchimento com AH, o paciente pode apresentar os sintomas característicos de uma inflamação, como rubor, edema, calor, dor e hematomas, mas se o paciente apresentar isquemia com sintomatologia dolorosa e que na palpação pontual não reverte à coloração normal, necessita de intervenção imediata, pois a literatura é unânime na indicação da intervenção com a administração de hialuronidase.

Por ser uma indicação *off label* (Neri, Balassiano e Bravo, 2014; Almeida e Saliba, 2015), ainda não há um consenso na literatura quanto à dosagem.

Sito, Manzoni e Sonmariva, 2019 afirmaram que a quantidade da aplicação da enzima hialuronidase varia de 1000 a 9000 U, dependendo da quantidade e da profundidade do AH nos tecidos; já Germani, 2020, indicou a formulação de 1ml para 1000 UTRs, sendo a dose sugerida de aplicação no paciente é de 10 a 20 UTRs no caso de sobrecorreção, e no caso de necrose, ele sugere uma dose mais concentrada de 0,5ml para cada 2000 UTRs. Outros autores, como Neto et al, 2019, citaram a marca comercial Hialozima 20000 UTRs, que após a diluição em solvente apresentará 4000 UTRs a cada 1 ml, mas eles não descrevem a quantidade exata de aplicação nos tecidos.

Existem pesquisas que confirmam a eficácia da hialuronidase nos efeitos adversos e complicações da administração do AH, porém pelo fato de ser uma indicação *off label*, não descrito em bula e não haver pesquisas com amostras clínicas sobre a exata diluição e quantidade ideal de aplicação para cada intercorrência, infelizmente seu uso fica restrito a protocolos sugestivos de alguns autores, sendo necessário mais pesquisas que esclareçam esses pontos.

Embora essa questão não esteja totalmente esclarecida, sabemos que a hialuronidase é eficaz e utilizada na HOF, apresentando mais benefícios do que riscos (Neri et al, 2013; Balassiano e Bravo, 2014; Almeida e Saliba, 2015)

6 Conclusão

Através da análise dos artigos utilizados para a elaboração desta revisão de literatura, foi possível concluir que:

1. Complicações com a aplicação de AH são raras, porém podem ocorrer, seja precocemente ou de forma tardia. Com isso o profissional deverá saber eleger a melhor forma de tratar estas intercorrências.
2. O uso da hialuronidase de forma precoce é importante, a fim de prevenir complicações de longo prazo, bem como sequelas decorrentes da presença de nódulos, isquemias e necrose pelo uso do ácido hialurônico.

Referências

1. Saboia TPS, Cabral MRL, Neres LLFG. O uso do ácido hialurônico na harmonização facial. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 14, e94101421731, 2021.
2. Dantas SFIM, Lopes FP, Pinto ISVN, Lira MR. As eficácias a curto e longo prazo do preenchimento com ácido hialurônico no rejuvenescimento facial. *Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde*. v.5, n.01: jan-dez, 2019.
3. Neto JMAS, Silva JLV, Mendonça AJPC, Duarte IKF, Neto JFT. The use of Hyaluronic Acid in facial harmonization: A literature review. *REAS/EJCH*, 2019. Vol.Sup.32.
4. Faria TR, Junior JB. Possible complications of facial filling with hyaluronic acid. *Revista Conexão Ciência*. Vol. 15. Nº 3 | 2020.
5. Santos LP, Lima MS, Conceição LS. The use of hyalunoric acid in orofacial harmonization. *Facit business and technology Journal*. 2021;26(1).
6. Bernardes et al. Preenchimento com ácido hialurônico – revisão de literatura. *Revista Saúde em Foco*. 2018;10.
7. Vasconcelos SCB, Nascente FM, Souza CMD, Sobrinho HMR. The use of hyaluronic acid in facial rejuvenation. *Revista brasileira militar de ciências*. V. 6, N. 14, 2020.
8. 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* • Month 2021 • Volume 00 • Number 00.
9. Neri SRNG, Addor FAS, Parada MB, Schalka S. The use of hyaluronidase in complications caused by hyaluronic acid for volumization of the face: a case report. *Surg Cosmet Dermatol* 2013;5(4):3646.

10. Tamura BM. Facial topography of the injection areas for dermal fillers, and associated risks. *Surg Cosmet Dermatol* 2013;5(3):2348.
11. Balassiano LKA, Bravo BSF. Hyaluronidase: a necessity for any dermatologist applying injectable hyaluronic acid. *Surg Cosmet Dermatol* 2014;6(4):33843.
12. Wortsman X. Identification and Complications of Cosmetic Fillers. *J Ultrasound Med* 2015; 34:1163–1172.
13. Almeida ART, Saliba AFN. Hyaluronidase in cosmiatry: what should we know?. *Surg Cosmet Dermatol* 2015;7(3):197-204.
14. Abduljabbar M, Basendwh MA. Complicações de preenchedores de ácido hialurônico e seus manejos. *Jornal de Dermatologia e Cirurgia Dermatológica*. 2016;20(2):100-106.
15. Almeida AT, Banegas R, Boggio R, Bravo B, Braz A, Cassabona G, Coimbra D, Espinosa S, Martinez C. *Surg Cosmet Dermatol* 2017;9(3):204-13.
16. Rocha RCCR, Castilho LB, Blaas DMA, Junior RT, Tavares AP, Wanczinski MI. The importance of the early use of hyaluronidase in the treatment of arterial occlusion resulting from hyaluronic acid based cutaneous filling. *Surg Cosmet Dermatol*. Rio de Janeiro v.10 n.1 jan-mar. 2018 p.77-9.
17. Han JH, Kim J, Yoon KC, Shin HW. Treatment of post-traumatic hematoma and fibrosis using hyaluronidase injection. *Arch Craniofac Surg* Vol.19 No.3, 218-221.
18. Gutmann IE, Dutra RT. Reações adversas associadas ao uso de preenchedores faciais com ácido hialurônico. *Ver. Bioc. Biotec. Sal.* 2018;20.
19. Sito G, Manzoni V, Sommariva R. Vascular Complications After Facial Filler Injection. *Journal of clinical and aesthetic dermatology*. June 2019 • Volume 12 • Number 6.

20. Vasconcelos SCB, Nascente FM, Souza CMD, Sobrinho HMR. The use of hyaluronic acid in facial rejuvenation. *Revista brasileira militar de ciências*. V. 6, N. 14, 2020.
21. Neto JMAS, Calado JLT, Melo MHAS, Neto JFT. Hyaluronidase: a need for all dental surgeon applying injectable hyaluronic acid. *Electronic Journal Collection Health*. 2019.
22. Barbosa KL, Silva LAB, Araújo CLFL, Furtado GRD, Barbosa CMR, Martin EEB. Diagnóstico e Tratamento das Complicações Vasculares em Harmonização Orofacial: revisão e atualização da literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2021.
23. Ashok G, Bruttendu M, Reeti S, Arjun G. Pretreatment with systemic corticosteroid can mask early symptoms of hypersensitivity reaction to hyaluronidase following peribulbar block. *BMJ Case Rep* ; 15(3)2022 Mar 04.
24. Germani M. Eventos adversos relacionados a implantes faciais a base de ácido Hialurônico. *HOF*. 2020.
25. Alves et al. Hyaluronidase: benefícios e limitações do uso na prática medicina estética. *Ciências Biológicas e da Saúde: Pesquisas Básicas e Aplicadas*. 2021.
26. Searle T, Ali FR, Biaini FA. Hyaluronidase in Dermatology: Uses Beyond Hyaluronic Acid Fillers. *Drugs Dermatol*. 2020 Oct 1;19(10):993-998.
27. Bravo BSF, Bianco S, Bastos JT, Carvalho RM. Hyaluronidase: What is your fear? *J Cosmet Dermatol*. 2021 Oct;20(10):3169-3172.
28. Abduljabbar, M; basendwh, A. Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery* , Arábia Saudita, v. 20, p100-106, Fev. 2016.
29. Agostini MM, Jalil SMA. Uso do ácido hialurônico para o rejuvenescimento da pele. *Rev. Conexão Eletrônica – Três Lagoas, MS - Volume 15 – Número 1 – Ano 2018*.

30. Wang M, Li W, Zhang Y, Tian W, Wang H. Comparison of Intra-arterial and Subcutaneous Testicular Hyaluronidase Injection Treatments and the Vascular Complications of Hyaluronic Acid Filler. *Dermatol Surg.* 2017 Feb;43(2):246-254.