

REAÇÃO A HIALURONIDASE APÓS CORREÇÃO DE PREENCHIMENTO LABIAL COM ÁCIDO HIALURÔNICO: UM RELATO DE CASO

REACTION TO HYALURONIDASE AFTER LIP FILLER CORRECTION WITH HYALURONIC ACID: A CASE REPORT

Gisela Seyboth Wild¹
Susana Morimoto²
Priscilla Aparecida Pereira³

1. Aluna de Especialização em Harmonização Orofacial – FACSETE – Proclinic, São Paulo, Brasil.
2. Prof^a. de Especialização em Harmonização Orofacial – FACSETE – Proclinic, São Paulo, Brasil.
3. Prof^a. de Especialização em Harmonização Orofacial – FACSETE - Proclinic, São Paulo, Brasil.

Resumo

Objetivo: Nesse trabalho, apresentamos um relato de caso clínico em que, após a aplicação de ácido hialurônico para preenchimento labial, a hialuronidase foi usada para fazer a correção de extravasamento, o que culminou numa reação alérgica da paciente. **Método:** Uma paciente do sexo feminino foi submetida ao preenchimento labial e apresentou uma reação alérgica exacerbada após o uso da hialuronidase para correção do procedimento. **Resultados:** A paciente apresentou edema imediatamente ao uso da hialuronidase e dificuldade respiratória, necessitando de socorro hospitalar para fazer os primeiros socorros para reverter o quadro de reação anafilática. **Conclusão:** O uso da hialuronidase parece eficaz e seguro para gerenciar intercorrências decorrentes da aplicação de ácido hialurônico, porém, existe um risco de reações anafiláticas e alergias que devem ser motivo de atenção dos profissionais que atuam nesta área.

Palavras-chaves: preenchimento labial, ácido hialurônico, hialuronidase.

Abstract

Objective: In this work, we present a clinical case report in which, after the application of hyaluronic acid, it was used to correct extravasation, which culminated in an allergic reaction in the patient. **Method:** A female patient underwent lip filler and had an exacerbated allergic reaction after the use of hyaluronidase to correct the procedure. and respiratory difficulty, requiring hospital assistance to perform first aid, to have access to the medications indicated to reserve the anaphylactic reaction and was under observation for 24 hours. **Results:** The patient presented edema immediately after the use of hyaluronidase and respiratory difficulty, requiring hospital assistance to perform first aid, to have access to the medications indicated to reserve the anaphylactic reaction and was under observation for 24 hours. **Conclusions:** The use of hyaluronidase seems to be effective and safe to manage intercurrents arising from the application of hyaluronic acid, however, there is a risk of anaphylactic reactions and allergies that should be a matter of attention for professionals working in this area.

Key words: lip filler, hyaluronic acid, hyaluronidase.

INTRODUÇÃO

Os lábios possuem grande importância na estética facial e a procura pelos preenchedores para melhorias da região tem sido crescente¹. Dentre as queixas em relação aos lábios, estão a deficiência da definição e contorno, perda de volume e projeção labial².

Com a idade, ocorre uma mudança no formato dos lábios que resultam no alongamento da porção cutânea do lábio superior e no vermelhão do lábio superior que perdem volume gradualmente. O procedimento de aumento labial ideal deve fornecer resultados esteticamente agradáveis, que sejam naturais em aparência, toque e dinâmica da mímica e fala, sejam reversíveis e tenham um baixo índice de complicações, sendo o ácido hialurônico (AH) um material que possibilita o aumento labial, melhorando a relação dimensional dos lábios, aumentando o vermelhão, criando projeção e dando mais suavidade as linhas periorais e rugas³.

Os lábios se dividem em três regiões anatômicas: área de contorno labial, o vermelhão do lábio também denominado como lábio seco, e mucosa labial⁴. A vascularização labial advém da artéria facial, que emerge da porção anteroinferior do músculo masseter em direção às camadas superficiais, se dividindo em artérias labiais superior e inferior. A principal artéria do lábio superior é a artéria labial superior (ALS), sendo que os ramos subalares (ASA) e septal (AS) são, às vezes, facultativos nesse processo⁵.

O AH é um biopolímero, biodegradável, biocompatível, reversível e que apresenta características reológicas (nível de viscoelasticidade e de coesividade), sendo esse material preenchedor considerado seguro, com baixa taxa de complicações, as quais quando acontecem geralmente são consideradas leves e de fácil resolução, como hematomas, edemas, nódulos e efeito tyndall⁶. O AH além de repor volume em si, atua também como um remodelador cutâneo, resultando na persistência do efeito de preenchimento por um tempo muito maior do que a biodisponibilidade do preenchedor. Isso acontece porque o AH é capaz de favorecer o aumento na produção de colágeno e elastina, restaurando a matriz extracelular por estímulo direto e /ou por estiramento mecânico dos fibroblastos⁷.

A fim de gerenciar possíveis complicações decorrentes da aplicação de AH, é indicado o uso da enzima hialuronidase, sendo esta, um produto muito eficaz tanto para casos leves, como para os mais graves⁸. A hialuronidase é uma enzima responsável pela degradação do AH e na harmonização facial tem sido aplicada para gerenciar complicações relacionadas a procedimentos de preenchimentos, especialmente com ácido hialurônico. Essa enzima auxilia na revascularização e cicatrização no manejo de diversas situações, como hematomas, isquemia, trombose, efeito Tyndall, nódulos e necrose tecidual⁹.

A enzima hialuronidase é uma ótima opção terapêutica para as raras reações adversas decorrentes do preenchimento com AH, dentre elas a sua utilização nos casos de excesso de

preenchimento cutâneo (overcorrection), depósito feito em plano incorreto da pele, quando se apresenta nódulos, assimetrias ou simplesmente quando o paciente não gosta do resultado obtido¹⁰. No entanto, embora raros, podem ocorrer efeitos colaterais a aplicação de hialuronidase, como prurido temporário após a injeção e reações alérgicas^{11,12}. A maioria das reações alérgicas de hialuronidase são reações de hipersensibilidade imediata (edema eritematoso após 1 a 2 horas), porém, reações de hipersensibilidade tardia também podem ocorrer¹².

O objetivo deste trabalho foi relatar um caso ocorrido na clínica odontológica quando após a aplicação da hialuronidase para correção do extravasamento de um preenchimento labial com AH a paciente teve uma reação anafilática, apresentando edema local e dificuldade respiratória, e necessitando de socorro hospitalar para receber os primeiros socorros a fim de reverter a reação.

RELATO DE CASO:

Esse trabalho visa descrever um relato de caso clínico de uma paciente do sexo feminino, leucoderma que procurou a clínica odontológica se queixando da falta de contorno labial. Ao exame clínico foi observado que os lábios apresentavam perda de contorno, volume e projeção. Ao ser perguntada sobre a história da pele, a paciente relatou nunca ter realizado preenchimento com AH e que até então, só teria feito procedimento usando toxina botulínica. Ao realizar a anamnese, a paciente apresentou boas condições de saúde e sem histórico de doenças graves ou de traumas na região de cabeça e pescoço. Entretanto, destacou seu histórico de infecção pelo vírus Herpes Simples e relatou ter com frequência quadros alérgicos a medicações, alimentos, poeira, animais de estimação com pelos e mudanças de estação e temperatura. Diante da decisão de realizar o tratamento, a paciente realizou o protocolo fotográfico, assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o Contrato de Prestação de Serviços e assinou também o Termo de Consentimento autorizando a publicação do seu caso.

O procedimento foi realizado após a antissepsia com álcool 70⁰ (Rioalcool 70%®, Rioquímica São José do Rio Preto - SP, Brasil), seguido da aplicação de anestesia intrabucal e infiltrativa superior e inferior com Lidostesim® 3% (DLA Pharma Catanduva – SP, Brasil).

Seguindo o plano de tratamento, foi feita a aplicação do AH escolhido, sendo este o Princess® Filler (Laboratório Princess®, Graz, Áustria), utilizando um tipo de agulha 27 G, iniciando o procedimento pelo lábio superior, seguindo o arco do cupido e finalizando pelo lábio inferior, garantindo assim a melhora do contorno e leve projeção dos lábios, respeitando a anatomia facial da paciente.

Foi receitado antibioticoterapia com Cefalexina 500 mg de 12/12 horas, durante sete dias e anti-inflamatório não esteroideal Nimesulida 100 mg de 12/12 horas durante cinco dias.

Durante a aplicação do AH, ocorreu em um ponto, o extravasamento do produto para fora do contorno, deixando o procedimento desarmônico e resultando em um granuloma no lábio superior. Após uma semana, a paciente retornou a clínica insatisfeita com o resultado do preenchimento e foi realizada aplicação de uma injeção de 0,4 UI da enzima hialuronidase Biometil® (Laboratório Biometil®, São Bento do Sul, SC, Brasil) para correção da assimetria.

Para realizar o procedimento, foi feita a assepsia do local com álcool 70⁰ (Rioalcool 70%®, Rioquímica São José do Rio Preto - SP, Brasil), sem necessidade de uso de anestésico. Foi realizada

a diluição do pó liófilo de 2000URT em 5 ml do diluente que acompanha o produto, resultando numa solução de 400URT/ml. A aplicação da hialuronidase foi realizada com agulha BD de 8mm de 30G e com apenas aplicado 0,2 ml da enzima se iniciou um edema acentuado local e 30 minutos após a aplicação a paciente apresentou dificuldades respiratórias, o que caracteriza uma reação alérgica ao produto. Administrou-se um comprimido de Bilastina 20 mg sem sucesso. A paciente foi encaminhada imediatamente ao Hospital para receber o atendimento de primeiros socorros afim de conter a reação anafilática, sendo aplicada por via parenteral uma combinação de epinefrina, corticosteroide e anti-histamínico. Após receber o tratamento, a paciente ficou internada por 24 horas para ser monitorada e receber os cuidados de suporte. Posteriormente foi prescrito Dexametasona 4 mg a cada 8 horas, durante sete dias. Com o passar dos meses o edema foi regredindo lentamente e após seis meses não havia quaisquer sinais de reação alérgica à hialuronidase. Diante do ocorrido, foi orientada a ter consigo adrenalina para caso ocorra algo parecido. A paciente não retornou para fazer mais nenhum tipo de correção, realizando automassagens locais.

Mesmo com a intercorrência, ao final do procedimento, a paciente ficou satisfeita com o resultado do procedimento.

As figuras 1 e 2 apresentam respectivamente o resultado após o preenchimento labial com AH.



Figura 1. Foto após o preenchimento com AH.



Figura 2. Foto após o procedimento com AH revelando extravasamento.

As fotos 3 e 4 mostram a evolução da reação local que foi progredindo rapidamente.



Figura 3. Foto mostra a reação passado 10 minutos da aplicação da hialuronidase.



Figura 4. Foto meia hora após a aplicação da hialuronidase.

As fotos 5 e 6 revelam respectivamente, a diminuição do edema logo após a paciente receber os primeiros socorros e uma semana após o ocorrido.



Figura 5. Foto após os primeiros socorros.



Figura 6. Foto uma semana após a reação alérgica.

A figura 7 mostra o resultado final após um mês do procedimento.



Figura 7. Foto do resultado final.

DISCUSSÃO

A aplicação de AH para o aumento labial busca a melhora da relação dimensional dos lábios com o rosto do paciente, o aumento da altura do vermelhão, uma melhor projeção, suavidade nas linhas ao redor e nas rugas, bem como aumento do volume. Os resultados esperados devem ser satisfatórios esteticamente e apresentar uma aparência natural³. O preenchimento labial com AH é considerado uma técnica segura e biocompatível¹³, pois o AH é um produto reversível, considerado seguro, com baixa taxa de complicações e que quando acontecem, geralmente são consideradas leves e de fácil resolução⁶. No caso relatado, a paciente não apresentou nenhum efeito colateral especificamente em relação ao AH.

As hialuronidases são enzimas que degradam o ácido hialurônico encontradas na natureza, especialmente no veneno de insetos, podendo ser obtidas a partir de fontes de origem animal ou bacteriana¹¹. Na harmonização facial, seus usos off-label incluem, reverter o efeito indesejável no local da injeção devido sensibilidade ao produto, corrigir excesso de material extravasado que causam assimetrias, tratamento de reações granulomatosas de corpo estranho, tratamento de necrose cutânea associada a injeções de preenchimento e efeito Tyndall^{8,11, 14,17}.

A administração subcutânea da hialuronidase tem ação imediata, com duração variável entre 24 e 48 horas. A reconstrução da barreira dérmica, alterada pela injeção intradérmica da hialuronidase, é completamente recuperada após 48 horas¹⁶.

No Brasil, a hialuronidase disponível é de origem bovina, registrada pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) na classe de terapêutica de vasodilatadores: Hyalozima® 20.000UTR (Apsen)¹⁸. Entretanto, a mais utilizada para o tratamento de correções estéticas e complicações associadas ao uso do AH injetável é a hialuronidase 2.000 UTR (origem: testicular bovina purificada) – Biometil®¹⁹, sendo está a usada na paciente para corrigir o extravasamento do AH. É importante salientar que na derme essa enzima existe naturalmente e age por despolimerização do AH, um mucopolissacarídeo viscoso, componente essencial da matriz extracelular e responsável por manter a adesão celular, funcionando como “cimento”¹⁸.

No entanto, seu uso é contraindicado em caso de hipersensibilidade aos seus componentes⁸. Algumas medicações, como cortisona, estrógenos, hormônio adrenocorticotrófico, salicilatos e anti-histamínicos, parecem tornar os tecidos parcialmente resistentes à ação enzimática da hialuronidase¹⁶. As interações medicamentosas mais comuns ocorrem com furosemida, epinefrina, heparina, benzodiazepínicos e fenitoína, que são incompatíveis com hialuronidase. Também não deve ser usada para melhorar a absorção e a dispersão de dopamina e/ou de drogas alfa-agonistas. Além disso, a hialuronidase pode acelerar o início, encurtar a duração do efeito e aumentar a incidência de reações sistêmicas de anestésicos locais. Doses elevadas de salicilatos, corticosteroides, ACTH, estrógenos ou anti-histamínicos podem requerer maiores quantidades de hialuronidase para causar o efeito dispersante equivalente¹⁵. Não deve ser administrada em gestantes pois, essa medicação é considerada categoria C (estudos em animais demonstram que medicamento pode exercer efeitos teratogênicos ou é tóxico para os embriões, mas não há estudos controlados em mulheres). Também não deve ser aplicada em pacientes alérgicos a picadas de abelha, pois a hialuronidase é um dos componentes de seu veneno^{14,16}. Outra importante contraindicação é a presença de processo

infeccioso no local a ser tratado. Devido ao risco potencial de difusão da infecção, a hialuronidase não deve ser utilizada ou, se necessário, deve ser associada com antibióticos sistêmicos¹⁶.

A diluição da hialuronidase de 2.000 UTR é feita em 5 ml do diluente gerando uma solução de 400 UTR/ml. A aplicação pode ser realizada com uma seringa BD Ultra-fine de 30 ou 50 unidades (UI) e agulha 31 G¹⁸. Porém, não existe na literatura um consenso em relação a dose recomendada de hialuronidase que deve ser utilizada para os casos de complicações associadas ao uso do AH injetável. A quantidade utilizada e sugerida pelas referências bibliográficas varia, aproximadamente entre 3 a 75UI para tratar a área afetada, devendo-se evitar doses acima de 200UI numa única aplicação¹⁵. A dosagem de hialuronidase a ser utilizada depende do tamanho da área que precisa ser tratada¹⁸ e deve ser utilizada de acordo com a quantidade de AH a ser corrigida, o que depende também do crosslinking do material, estimando que para cada 0,1ml de ácido hialurônico a ser tratado (in vivo) devem ser utilizadas 5UI de hialuronidase para o gel a 20mg/ml ou 10¹⁴.

Os efeitos colaterais causados pela hialuronidase são raros e envolvem reação alérgica e prurido local^{8,11,12}. A incidência de reações alérgicas é relatada como 0,05% a 0,69% e urticária e angioedema com prevalência de menos de 0,1%. Doses superiores a 100.000 UI por injeção intravenosa, apresentam maior probabilidade de ocorrer reação alérgica. O uso de hialuronidase de origem bacteriana ou humana, bem como o uso de menores doses tende a diminuir as chances de reação alérgica. Em sua maioria, as reações alérgicas da hialuronidase são reações de hipersensibilidade imediata (edema eritematoso após 1 a 2 horas), mas também podem ocorrer reações de hipersensibilidade tardia. Indica-se especial atenção para pacientes alérgicos a picada de abelha e colágeno bovino, visto que a hialuronidase pode ser obtida a partir dessas fontes^{11,12}. A realização de testes cutâneos preliminares é recomendada pelas bulas dos medicamentos, sendo o uso da hialuronidase contraindicado nos casos de testes positivos¹².

Para tratamento dos casos de reações locais tardias é indicada a aplicação de esteroides sistêmicos, anti-histamínicos e creme com esteróides¹². Casos de hipersensibilidade à hialuronidase devem ser manejados de acordo com a gravidade¹⁸. Diante de reações mais raras, como a anafilática, é necessário o suporte com adrenalina intravenosa ou intramuscular, corticoterapia venosa ou oral, anti-histamínicos e reposição volêmica para reversão do quadro reacional²⁰. No caso apresentado, como a reação também foi sistêmica, sendo que a paciente apresentou dificuldade respiratória, a conduta adotada foi o encaminhamento para o Hospital para que pudesse ter acesso a terapêutica mais indicada para o caso.

CONCLUSÃO

Embora a hialuronidase pareça ser um produto seguro e eficaz para reverter alguns tipos de intercorrências com o AH, existe um risco de reações anafiláticas e alergias, devendo o profissional estar atento a quaisquer reações e diante de um caso, encaminhe o paciente imediatamente para o atendimento da reversão e tratamento da reação.

REFERÊNCIAS

1. Dias FR, Milani VCM, Guimarães HRC, Metelmann U. Experiência com a técnica de preenchimento labial: lip tenting. *Surg Cosmet Dermatol*. 2020; 12(2):135-42.
2. Guidoni OG, Oliveira RCG, Oliveira RCG, Freitas KMS. Anatomia do lábio e preenchimento labial com micro cânula para melhora estética: relato de caso. *Revista UNINGÁ*, 2019; 56(S3):24-32.
3. Pascali M, Quarato D, Carinci F. Filling procedures for lip and perioral rejuvenation: a systematic review. *Rejuvenation Res*. 2018; 21(6):553-59.
4. Paixão MP. Conheça a anatomia labial? implicações para o bom preenchimento. *Surg Cosmet Dermatol*. 2015; 7(1):10-6.
5. Tansatit T, Apinuntrum P, Phetudom T. A typical pattern of the labial arteries with implication for lip augmentation with injectable fillers. *Aesthetic Plast Surg*. 2014; 38 (6):1083-1089.
6. Lee W, Hwang S, Oh W, Kim C, Lee J, Yang E. Practical guidelines for hyaluronic acid soft-tissue filler use in facial rejuvenation. *Dermatol Surg*. 2020; 46(1):41-49.
7. Almeida ART, Sampaio GAA. Ácido hialurônico no rejuvenescimento do terço superior da face: revisão e atualização – Parte 1. *Surg Cosmet Dermatol*. 2016; 8(2):148-153.
8. Mena MA, Mena GCP, Muknicka DP, Suguihara RT, Pimentel AC. O uso da hialuronidase na harmonização orofacial: revisão narrativa. *Research Society and Development*, 2022; 11(5):1-12.
9. Rocha RCC, Castilho LB, Blaas DMA, Tavares Júnior R, Tavares AP, Wanczinski MI. A importância do uso precoce de hialuronidase no tratamento de oclusão arterial por preenchimento de ácido hialurônico. *Surg Cosmet Dermatol*. 2018; 10(1):77-9.
10. Kim DW, Yoo ES, Ji YH, Park SH, Lee BI, Dhong ES. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *Journal of Plastic, Reconstructive e Aesthetic Surgery*, 2011; 64(12):1590-1595.
11. Bühren BA, Schrupf H, Hoff NP, Bölke E, Hilton S, Gerber PA. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *Eur J Med Res*. 2016; 21(5):1-7.
12. Jung H. Hyaluronidase: an overview of its properties, applications, and side effects. *Arch Plast Surg*. 2020; 47(04):297-300.
13. Maio M. Desvendando os códigos para rejuvenescimento facial: uma abordagem passo a passo para uso de injetáveis. São Paulo: Editora Allergan, 2015, 97p.
14. Almeida ART, Saliba AFN. Hialuronidase na cosmética: o que devemos saber? *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 2015; 79(3):197-204.
15. Cavallini M, Gazolla R, Metalla. O papel da hialuronidase no tratamento de complicações de preenchedores dérmicos de AH. *Aesthet Surgical J.*, 2013; 3(8):1167- 1174.
16. Lee A, Grummer SE, Kriegel D, Marmur E. Hyaluronidase. *Dermatol Surg*. 2010;36(7):1071-77.
17. Parada MB, Cazerta C, Afonso JPJM, Nascimento DIS. Manejo de complicações de preenchedores dérmicos. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 2016; 8(4):342-51.
18. Balasiano LKA, Bravo BSF. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 2014; 6(4):338-43.
19. Almeida AT, Banegas R, Boggio R, Bravo B, Braz A, Casabona G et al. Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico: recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 2017; 9(3):204-13.
20. Ebo DG, Goossens S, Opsomer F, Bridts CH, Stevens WJ. Flow-assisted diagnosis of anaphylaxis to hyaluronidase. *Allergy*. 2005;60(10):1333-4.