

## INDICAÇÕES OFF LABEL DA HIALURONIDASE NO MANEJO DE COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO PREENCHIMENTO COM ÁCIDO HIALURÔNICO: REVISÃO DE LITERATURA

Patricia Santos de Souza<sup>1</sup>

**RESUMO:** Os preenchedores a base de ácido hialurônico (AH) tornaram-se o tratamento de primeira escolha para volumização e restauração dos contornos faciais. Neste contexto, unido ao crescimento do uso destes preenchedores, também se aumentou a necessidade em compreender melhor as reações indesejáveis associadas a estes procedimentos e uma melhor forma de trata-las. Este trabalho tem como objetivo analisar as indicações do uso off label da hialuronidase no tratamento de efeitos adversos associados ao uso do ácido hialurônico injetável. Foi realizada uma análise por meio de revisão bibliográfica em artigos descritos na literatura no período de 2013 a 2019 a respeito do uso off label da hialuronidase para a correção de efeitos inestéticos ou complicações mais graves após preenchimentos a base de AH. A hialuronidase mostra-se como uma ferramenta muito eficaz, de uso off label, tanto nos episódios adversos agudos bem como na reversão dos resultados insatisfatórios. Porém ainda se faz necessário estudos mais aprofundados a fim de que esta enzima seja regulamentada pela Anvisa para uso em dermatologia. Possibilitando uma padronização de dosagens e criação de protocolos específicos para o manejo das complicações após o preenchimento. A hialuronidase é uma endoglicosidase que promove a degradação enzimática do AH e o seu uso, de forma empírica, no manejo das reações adversas associadas ao uso do AH injetável, se mostra de forma eficiente e sua aplicação deve ser de domínio técnico de todos aqueles que aplicam o AH em seus pacientes.

**Palavras-chave:** Complicações ácido hialurônico. Restauração. intercorrências ácido hialurônico.

<sup>1</sup>Docente das Faculdades Magsul – FAMAG.

**ABSTRACT:** Hyaluronic acid (HA)-based fillers have become the treatment of choice for volumizing and restoring facial contours. In this context, together with the growth in the use of these fillers, the need to better understand the undesirable reactions associated with these procedures and a better way to treat them has also increased. This study aims to analyze the indications for the off-label use of hyaluronidase in the treatment of adverse effects associated with the use of injectable hyaluronic acid. An analysis was carried out through a literature review in articles described in the literature from 2013 to 2019 regarding the off-label use of hyaluronidase to correct unsightly effects or more serious complications after HA-based fillings. Hyaluronidase is shown to be a very effective tool, for off-label use, both in acute adverse episodes and in reversing unsatisfactory results. However, further studies are still necessary in order for this enzyme to be regulated by Anvisa for use in dermatology. Enabling standardization of dosages and creation of specific protocols for the management of complications after filling. Hyaluronidase is an endoglycosidase that promotes the enzymatic degradation of HA and its use, empirically, in the management of adverse reactions associated with the use of injectable HA, has been shown to be efficient and its application must be of the technical domain of all those who apply HA to their patients.

**Keywords:** Hyaluronic acid complications. Restoration. Hyaluronic acid complications.

## INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida concomitantemente aos efeitos deletérios do envelhecimento cutâneo e o atual anseio de apresentar uma pele jovial que acompanhe uma condição física, cada vez melhor, demonstrada pelos indivíduos em fase de envelhecimento (BERNARDES et al., 2018), contribuem para a crescente procura por procedimentos estéticos minimamente invasivos a fim de rejuvenescer e que proporcione uma harmonia facial (MAIA e SALVI, 2018).

A medida que envelhecemos ocorrem mudanças estruturais na face relacionadas com redução da contratatura muscular, diminuição da elasticidade da pele e reabsorção óssea e dos compartimentos profundos de gordura

(FERREIRA e CAPOBIANCO, 2016; BERNARDES et al., 2018), resultando no aparecimento de marcas de expressões, perda de volume, ptose dos coxins de gordura superficiais e conseqüentemente o aparecimento de rugas. (SANTONI, 2018).

Desta forma, a fim de reverter e/ou amenizar os sinais do envelhecimento uma grande parcela da população recorre a procedimentos estéticos não cirúrgicos, em alta no mercado (MAIA e SALVI, 2018), como a utilização dos preenchedores dérmicos a base de ácido hialurônico (AH) injetável. Considerado atualmente como tratamento de primeira escolha na abordagem estética no rejuvenescimento da pele (BALASSIANO e BRAVO, 2014), devido a sua biocompatibilidade cutânea, praticidade de aplicação, boa margem de segurança e por serem capazes de promover o aumento de volume, restauração dos

contornos faciais e equilíbrio simétrico da face. (NERI et al., 2018).

O ácido hialurônico (AH), é um glicosaminoglicano formado pelo ácido D-glucurônico e a N-acetilglicosamina (BERNARDES et al., 2018), com características moleculares negativas que lhe confere a capacidade em reter moléculas de água, possuindo um alto poder de hidratação do tecido (FERREIRA e CAPOBIANCO, 2016; BERNARDES, et al., 2018). Sendo parte da constituição do organismo, atuando no preenchimento dos espaços intracelulares (MAIA e SALVI, 2018).

Com o passar dos anos a quantidade desse ácido endógeno diminui, assim como a hidratação e tonificação da pele, surgindo as rugas, vincos e flacidez (BERNARDES et al., 2018). Ao devolver o AH nas camadas internas da pele se restabelece o equilíbrio hídrico, e a regulação da distribuição de proteínas nos tecidos contribuindo para melhora no arcabouço e elasticidade da pele, rejuvenescendo-a (FERREIRA e CAPOBIANCO, 2016).

No entanto, à medida que a demanda pela utilização dos materiais de preenchimento a base do AH se expande, o número de procedimentos aumenta e conseqüentemente os relatos de efeitos adversos (EAs) (ALMEIDA et al., 2017). Sendo assim, o profissional habilitado deve sempre buscar conhecimento prático e teórico a respeito de como reconhecer, diagnosticar e tratar tanto os efeitos inestéticos como complicações que necessitem de intervenção rápida e assertiva, afim de reduzir o risco de implicações permanentes. (BALASSIANO e BRAVO, 2014).

Muitas destas complicações são

corrigíveis e estão relacionadas com erro técnico no momento do procedimento, como: escolha inadequada do produto, uso muito superficial do preenchedor injetável, excesso de volume, aplicação em uma localização anatômica incorreta ou que gerem assimetrias no paciente (SANTONI, 2018). Podendo gerar pequenos hematomas, eritema, nódulos, efeito Tyndall (uma descoloração azulada no tecido, semelhante a uma contusão leve), abscessos nos sítios de aplicação, edema persistente e granulomas (NERI et al., 2018).

O uso dos preenchedores a base de AH também podem gerar complicações mais sérias do tipo inflamatórias, como: reações imunes mediadas, não relacionadas com agente infeccioso (reações alérgicas), infecção (bacteriana, fúngica, viral ou por meio de biofilme mediado) e necrose do tecido cutâneo (por injeção intravascular ou compressão da rede vascular adjacente) (MAIA e SALVI, 2018). Sendo que, a necrose da pele é uma das complicações mais graves e que podem resultar em alterações cicatriciais inestéticas (ALMEIDA et al., 2017). Estas complicações devem ser abordadas e tratadas de maneira precoce para se evitar danos permanentes. Podendo ser tratadas com injeção local de hialuronidase e o uso de outros medicamentos, caso seja necessário (NERI et al., 2018). Desta forma, denota-se a viabilidade em analisar as indicações do uso off label da hialuronidase no tratamento de efeitos adversos associados ao uso do ácido hialurônico injetável.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo foi realizado através de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada com levantamento através de palavras-chaves (hialuronidase, ácido hialurônico, off label, complicações do ácido hialurônico, intercorrências ácido hialurônico) por meio de revistas, monografias, artigos científicos e teses selecionados por meio da consulta aos principais bancos de periódicos online: Scielo, PubMed, Lilacs, nos anos 2013 a 2018. Após levantamento inicial, análise dos títulos, leitura dos resumos e exclusão das duplicatas, os artigos selecionados foram criticamente analisados.

Foram selecionados artigos de revisão e experimentais que abordaram o uso off label da hialuronidase no tratamento e manejo de complicações estéticas após preenchimento com ácido hialurônico.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A hialuronidase é uma endoglicosidase capaz de despolimerizar reversivelmente o AH, existente ao redor das células do tecido conjuntivo, reduzindo assim transitoriamente a sua alta viscosidade no tecido, tornando-o mais permeável à difusão de líquidos. (NERI; et al. 2018). Com base nesse mecanismo de ação, existem evidências consideráveis, de forma empírica, para o uso off label de hialuronidase no manejo de complicações relacionadas ao preenchimento com AH (ALMEIDA e SALIBA, 2015).

Para promover a degradação do AH injetado, a fim de reverter o efeito

indesejável no local da injeção, seja por sensibilidade ao produto, excesso de material, granulomas, assimetrias, efeito Tyndall ou necrose (PARADA et. al., 2016).

A hialuronidase tem meia-vida de aproximadamente 2,1 minutos, causada por inativação nos rins e no fígado. As interações medicamentosas mais comuns ocorrem com furosemida, fenitoína, epinefrina, benzodiazepínicos, dopamina que são incompatíveis com hialuronidase. (CAVALLINI, GAZZOLA e METALLA, 2013). E ainda pode ainda acelerar o início, encurtar a duração do efeito e aumentar a incidência de reações sistêmicas de anestésicos locais. (BALASSIANO e BRAVO, 2014).

Em doses elevadas de salicilatos, corticosteroides, ACTH, estrógenos ou anti-histamínicos podem requerer maiores quantidades de hialuronidase para causar o efeito desejado, pois agem como antagonistas da hialuronidase. (CAVALLINI, GAZZOLA e METALLA, 2013 e PARADA et. al., 2016)

Não deve ser administrada em gestantes pois, essa medicação é considerada categoria C, e nem aplicada em pacientes alérgicos a picadas de abelha, pois a hialuronidase é um dos componentes de seu veneno. (ALMEIDA e SALIBA, 2015).

O (FDA) Food and Drug Administration só aprova a utilização da hialuronidase em três situações para o uso médico: como adjuvante para aumentar a absorção de anestésico local, como auxiliar na administração de drogas no subcutâneo, utilizado como via alternativa, em casos de desidratação e com a finalidade de aumentar a reabsorção de agentes radiopacos na

urologia. (BALASSIANO e BRAVO, 2014).

Na prática dermatológica, a hialuronidase é utilizada de forma off label. (ALMEIDA e SALIBA. 2015). A maioria dos países da América Latina não possui aprovação regulatória da hialuronidase para ser empregada no tratamento de complicações associadas ao uso do AH injetável. Desta forma, é mais comumente obtida em farmácias magistrais. (ALMEIDA et al., 2017).

Antes de utilizar a hialuronidase, o profissional habilitado, deve elucidar o paciente do uso off label do medicamento e solicitar que o mesmo assine um termo de consentimento esclarecido ou de impedimento do uso. O que por sua vez, não o exime da responsabilidade, pelo insucesso do procedimento, que lhe recai como penalidade a qual poderá responder. (CAVALLINI, GAZZOLA e METALLA, 2013).

No Brasil, está disponível a hialuronidase de origem bovina, registrada pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) na classe de terapêutica de vasodilatadores: Hyalozima® 20.000UTR (Apsen). (BALASSIANO e BRAVO, 2014). Porém, a mais utilizada para o tratamento inestético e complicações associadas ao uso do AH injetável é a Hialuronidase 2.000 UTR (origem: testicular bovina purificada) – Biometil. (ALMEIDA et al., 2017).

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 G. (BALASSIANO e BRAVO, 2014).

Não existe na literatura consenso em relação a dose recomendada de hialuronidase para o manejo das complicações associadas ao uso do AH injetável. Comumente 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 aplicação. (CAVALLINI, GAZZOLA e METALLA, 2013).

Balassiano e Bravo (2014), mencionam em seu artigo que a dosagem de hialuronidase a ser utilizada depende do tamanho da área a ser tratada. Utilizando em seu trabalho uma dosagem-padrão equivalente a (0,1mL) de hialuronidase por cm<sup>2</sup> de área a ser corrigida de acordo com a subunidade anatômica abordada, onde as dosagens totais variam entre 20 a 160UI, em cada sessão.

Agregando informações ao estudo, Almeida e Saliba (2015), evidenciaram que a dosagem de hialuronidase a ser utilizada além de estar relacionada a quantidade de AH a ser corrigida, 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 10UI para o gel a 25mg/ml.

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

doses poderão ser administradas. (ALMEIDA e SALIBA, 2015);

Os nódulos inflamatórios devem ser tratados empiricamente como infecção. Sendo necessário realizar uma cultura microbiológica para se definir o antibiótico de escolha para o eliminar as bactérias. Após o tratamento da infecção, caso o nódulo ainda esteja presente a hialuronidase poderá ser utilizada para se obter um resultado satisfatório. (M. PARADA et. al., 2016).

Em casos apontam evento isquêmico, possivelmente devido a injeção intra-arterial de AH os resultados são melhores quando a aplicação da hialuronidase é realizada nas primeiras 24 horas após, para evitar a necrose tecidual. (BALASSIANO e BRAVO, 2014). Neste caso, depois da injeção de hialuronidase deve-se realizar uma massagem vigorosa no local e colocar compressa morna (com a duração de cinco a dez minutos, a intervalos de 30 a 60 minutos). Se nenhuma melhora for observada em 60 minutos, a injeção da enzima deve ser repetida (PARADA et. al., 2016).

Para o tratamento do efeito Tyndall é necessário realizar a aplicação da hialuronidase no local e nos tecidos circundantes e a realização de massagem suave. A quantidade não é padronizada, mas sugere-se 15 a 75 UI para produzir um bom resultado. (ALMEIDA e SALIBA, 2015).

A sobra do produto deve ser totalmente descartada, não devendo ser guardada e aplicada. Em casos de hipersensibilidade à hialuronidase devem ser manejados de acordo com a gravidade da reação alérgica. (BALASSIANO e BRAVO, 2014).

Como na prática, como não existe um protocolo padronizado do uso off label da hialuronidase na dermatologia, o profissional pode optar por definir a dosagem de acordo com os parâmetros supracitados que pondere ter maior viabilidade no seu contexto de tratamento da complicação.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

É imprescindível a presença da hialuronidase em estoque no consultório do profissional habilitado, executor do método de preenchimento dérmico a base de AH, visto que, ela é uma enzima capaz de hidrolisá-lo. Consistindo em um instrumento eficaz para corrigir resultados considerados indesejáveis bem como para evitar complicações graves.

Apesar da sua utilização não ser aprovada pela ANVISA, para uso na dermatologia, a utilização em *off label* tem alcançado destaque devido ao aumento do número de preenchimentos cutâneos com AH, artigos denotam a indiscutível capacidade da hialuronidase em atuar, empiricamente, nos episódios adversos agudos bem como na reversão dos resultados insatisfatórios.

Contudo, é necessário um estudo mais aprofundado e completo a respeito de indicações da hialuronidase na dermatologia, mais especificamente no tratamento e manejo de complicações após o uso de preenchedores a base de AH. A fim de que esta enzima seja regulamentada pela Anvisa para uso na medicina estética. Possibilitando uma padronização de dosagens e criação de protocolos respaldados para o uso desta

enzima com mais segurança e eficiência em consultório.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A. T.; et al. Diagnóstico e tratamento dos eventos adversos do ácido hialurônico: recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, 9(3): 204-13, 2017.
- ALMEIDA, A. R. T.; SALIBA, A. F. N. Hialuronidase na cosmética: o que devemos saber? **Surgical & Cosmetic Dermatology**, vol. 7, n.3: 197-204, 2015.
- ALMEIDA, A.R.T.; SAMPAIO, G.A.A. Ácido hialurônico no rejuvenescimento do terço superior da face: revisão e atualização - Parte 1. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v.8, n.2, p.148-153, 2016.
- BALASIANO, L. K. A.; BRAVO, B. S. F. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, 6(4):33843, 2014.
- BERNARDES, I. N.; et al. Preenchimento com ácido hialurônico – revisão de literatura. **Revista Saúde em Foco**, edição n. 10: 603-612; 2018.
- CAVALLINI M., GAZZOLA R., METALLA M. O papel da hialuronidase no tratamento de complicações de preenchedores dérmicos de AH. **Aesthet Surgical J.**, 3(8): 1167-1174, 2013.
- COHEN, B. E.; BASHEY, S.; WYSONG, A. O uso da hialuronidase em dermatologia cosmética: uma revisão de literatura. **J Clin Investigat Dermatology**, 2015; 3 (2): 7.
- FERREIRA, N.R., CAPOBIANCO M.P. **Uso do ácido hialurônico na prevenção do envelhecimento facial**. Revista Científica UNILAGO; 2016. Disponível em: <<http://www.unilago.edu.br/revista/edicaoatual/Sumario/2016/downloads/33.pdf>>. Acesso em: 15 de junho 2019.
- LIMA, C.C.; MACHADO, A.R.S.R.; MARSON, R.F. A utilização de implantes faciais a base de ácido hialurônico. **Revista Conexão Eletrônica**, v.13, n.1, 2016.
- MAIA, I. E.; SALVI, J. O. O uso do ácido hialurônico na harmonização facial: uma breve revisão. **Brazilian Journal of Sugery and Clinical Research – BJSCR**, 2018; Vol. 23, n.2, pp. 135-139.
- MONTEIRO, E. O. Complicações imediatas com preenchimento cutâneo. **RBM -Revista Brasileira de Medicina**, 2018; v.71, n. esp. g3 Cosmiatria.
- NASCIMENTO, M.H.M.; LOMBELLO, C.B. Hidrogéis a base de ácido hialurônico e quitosana para engenharia de tecido cartilaginoso. **Polímeros**, São Paulo, v.26, n.4, p.360- 370, 2016.
- NERI, S. R. N. G. Uso de hialuronidase em complicações causadas por ácido hialurônico para volumização da face: relato de caso. **Surgical & Cosmet Dermatology**, 2013; 5(4): 3646.
- PARADA, M. B.; CAZERTA C.; AFONSO J. P. J. M.; NASCIMENTO D. I. S. Manejo de complicações de preenchedores dérmicos. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, 2016; 8(4): 342-51.
- SANTONI, M. **Uso de ácido hialurônico injetável na estética facial: uma revisão da literatura**. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ, 2018.
- SIGNORINI, M.; et al Global aesthetics consensus: **Avoidance and**



**management of complications  
from hyaluronic acid fillers:  
evidence, and opinion, based  
review and consensus  
recommendations - Plast Reconstr  
Surg. 2016; 137 (6): 961971.**