

## HIALURONIDASE: BENEFÍCIOS E LIMITAÇÕES DO USO NA PRÁTICA MEDICINA ESTÉTICA

**Tyburcyo Brenno Lopes Carrilho Alves<sup>1</sup>, Brenda Dandhara Lopes Carrilho Alves<sup>1</sup>, Jennifer Fortes da Silva Martins<sup>1</sup>, Miryan Cristina Salomão Ferreira<sup>1</sup>, Nadjanara Mendes de Oliveira<sup>1</sup>, Pablo Jose Custodio Bezerra da Silva<sup>1</sup> e Cydia de Menezes Furtado<sup>2</sup>**

1. Centro Universitário Uninorte (UNINORTE), Rio Branco, Acre, Brasil;

2. Universidade Federal do Acre (UFAC), Centro de ciências da Saúde e do Desporto, Rio Branco, Acre, Brasil.

### RESUMO

Com o aumento de procedimentos relacionados aos preenchedores, em especial o Ácido Hialurônico, foi observado um aumento diretamente proporcional ao número efeitos colaterais indesejáveis e até mesmo graves – Havendo necessidade de uma substância que contorne tais efeitos e, para o tal, é utilizado uma enzima de grande interesse chamada de hialuronidase. Este trabalho objetiva apresentar, através de uma revisão de literatura sobre a importância da hialuronidase na prática clínica da medicina estética, trazendo seus principais benefícios e limitações. O estudo foi realizado através de uma pesquisa de revisão sistemática de literatura, através de pesquisa de bibliografias. A ação benéfica fica clara no aspecto de controle da ação do ácido hialurônico, e também de reversão nos efeitos adversos indesejáveis já mencionados – Tendo nesta enzima um tratamento de bom custo benefício e efetividade aferida. Quanto os malefícios, não são nítidos desde que respeitado um consenso de dosagem mínima da substância (até para prevenção de excessos da ação da própria enzima sob os tecidos saudáveis). De acordo com os estudos analisados, fica evidente que a Hialuronidase, melhora o desempenho de procedimentos de aplicação do ácido hialurônico, seja por meio da correção de possíveis excessos de ação do AH, quanto de restrição da área de ação do preenchedor.

**Palavras-Chave:** Hialuronidase, Benefícios, Limitações, Preenchimento-Facial e Ácido Hialurônico.

### ABSTRACT

With the increase in procedures related to fillers, especially Hyaluronic Acid, an increase was directly proportional to the number of undesirable and even serious side effects - If there is a need for a substance to circumvent such effects, an enzyme is used for this. of great interest called hyaluronidase. This work aims to present, through a literature review on the

importance of hyaluronidase in the clinical practice of aesthetic medicine, bringing its main benefits and limitations. The study was conducted through a systematic literature review research, through a search of bibliographies. The beneficial action is clear in the aspect of control of the action of hyaluronic acid, and also of reversion in the undesirable adverse effects already mentioned - Having in this enzyme a treatment of good cost benefit and measured effectiveness. As for the harm, they are not clear as long as a consensus of minimum dosage of the substance is respected (even to prevent excesses from the action of the enzyme itself under healthy tissues). According to the studies analyzed, it is evident that Hyaluronidase improves the performance of procedures for the application of hyaluronic acid, either by correcting possible excesses of action of HA, or by restricting the area of action of the filler.

**Keywords:** Hyaluronidase, Benefits, Limitations, Facial Fill and Hyaluronic Acid.

## 1. INTRODUÇÃO

A última década marcou o crescimento exponencial do ramo da estética, tendo nos procedimentos não cirúrgicos, especialmente o rejuvenescimento facial, um aumento expressivo em suas realizações ao longo de todo o mundo – Como protagonista desta classe está a injeção de toxina botulínica e a aplicação de preenchedores teciduais ou cutâneos (COUTINHO, 2011).

Estudos apontam que procedimentos de preenchimento cutâneo são um dos mais realizados no mundo inteiro. São uma opção de intervenção não cirúrgica para tratar cicatrizes, alterações nos volumes teciduais, rugas e melhora do contorno facial, e isto é justificado cada vez mais pelo envelhecimento precoce da população (HABRE et al., 2016).

Este envelhecimento precoce, em especial dos tecidos da face é caracterizado principalmente pelo decaimento da espessura e elasticidade da pele, seguidos da redução da absorção de gorduras e reabsorção da matriz óssea craniofacial, bem como da diminuição da aderência da pele e do tecido subcutâneo, o que é comprovado por estudos de dissecação de cadáveres (BALLIN et al., 2015).

Os preenchedores cutâneos podem ser utilizados para o contorno facial, e no preenchimento de sítios anatômicos específicos como os lábios - local de maior interesse por aplicações – e para garantir o efeito desejado é necessário que o preenchedor possua características próprias: Segurança, custo, hipoalergênico, fácil armazenamento e distribuição, procedimento de curta duração, injeção não dolorosa e que não requisite de rastreio para alergias (CHENG et al., 2016).

Dentre estes preenchedores o ácido hialurônico (AH) é uma das substâncias de maior destaque em relevância as boas características já observadas: como estabilidade e “custo x benefício”, sendo abordado como padrão ouro para tratamento estético de rugas e afins, com utilização ampla no mundo todo e com índices crescentes de utilização ao longo dos anos (BERNARDES et al., 2018).

A ampla utilização de preenchedores, em especial o AH é acompanhada de efeitos adversos que podem interferir no efeito desejado do procedimento, e para corrigir ou evitar tais problemas, a enzima hialuronidase é amplamente usada na prática dermatológica e esteta para estes fins (LEE et al., 2010).

Com base nestas informações, é necessário questionar sobre qual a relevância da hialuronidase e quais os benefícios e limitações de seu uso na prática da medicina estética?

Este trabalho objetivou apresentar, através de uma revisão sistemática sobre a importância da hialuronidase na prática clínica da medicina estética, trazendo seus principais benefícios e limitações.

## 2. MATERIAIS E MÉTODO

O estudo foi realizado através de uma pesquisa de revisão de literatura sistemática, através de pesquisa de bibliografias descritiva e analítica, com o objetivo de estudar a enzima hialuronidase, acerca de seus benefícios e limitações do uso na prática medicina estética.

A busca pelos artigos se deu em duas plataformas científicas: PubMed e Google Acadêmico, os quais foram identificados pelos seguintes descritores: Hialuronidase; Preenchimento-Facial e Ácido Hialurônico. Foram selecionados artigos publicados em inglês e português no período de 2010 a 2021 nesta revisão.

Os critérios de inclusão dos artigos foram estudos sobre a hialuronidase e que se utilizou somente para fins de tratamento humano, clínicos ou estéticos. Quanto aos critérios de exclusão, os artigos considerados inadequados foram aqueles que a enzima sem correlação com fins estéticos ou clínicos, e estudos que não apresentassem correlação da hialuronidase com o ácido hialurônico.

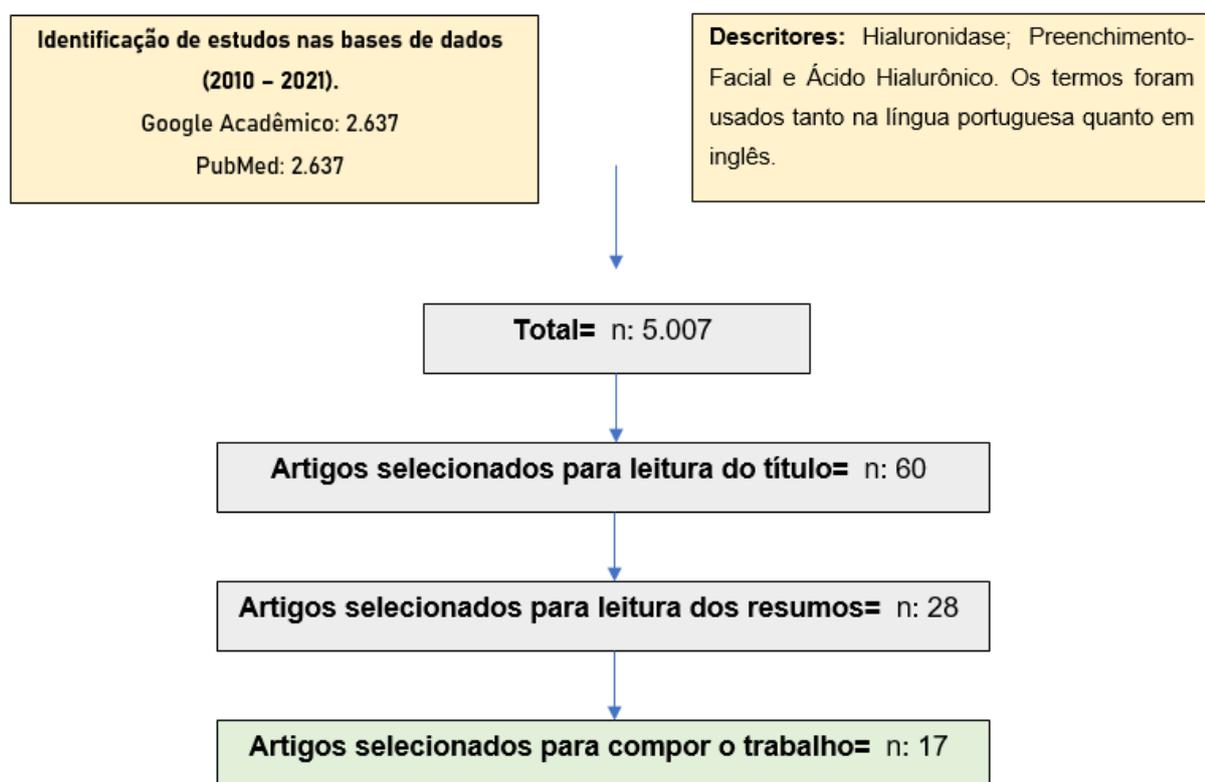
Os artigos foram sistematizados no programa *Google Sheets*, para agrupamento das informações quanto aos autores, ano, abordagem de uso da enzima: clínico ou estético,

benefícios, limitações e plataforma de publicação. Posteriormente essas informações foram apresentadas no corpo do texto contendo as informações referentes ao tema.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados reportados mediante a pesquisa apresentados nas bases de dados, compuseram um total de 5.007 artigos encontrados no total em conformidade aos descritores e períodos estabelecidos, sendo 2.370 da plataforma google acadêmico e 2.637 do PubMed. Destes, foram filtrados pela relevância 60 artigos para leitura do título e verificação de duplicidade, permanecendo aqueles que melhor se enquadrem no tema abordado.

Após a leitura do resumo apenas 28 artigos permaneceram para a análise detalhada, sendo destes 17 referentes à hialuronidase – Sendo dois da base PubMed e quinze obtidos na plataforma Google Acadêmico. Conforme apontado na figura 1.



**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos artigos sobre a hialuronidase no uso da medicina esteta.

Após o levantamento dos dados e posterior leitura dos artigos selecionados, foi realizado uma investigação crítica quanto ao tema nos artigos e extraídas as devidas informações acerca da hialuronidase: seus benefícios e limitações de uso. Para isso foi necessário compreender primariamente a ação desta enzima.

Com o aumento de procedimentos relacionados aos preenchedores, em especial o AH, é observado um aumento diretamente proporcional ao número de efeitos colaterais indesejáveis e até mesmo graves – E apesar da grande maioria destes efeitos não estar relacionado com deformidades estéticas, em alguns casos de maior intensidade se vê necessário uma terapia incisiva e direta a fim de parar a ação do Ácido Hialurônico (DE ALMEIDA; SALIBA, 2015).

Para isso, é utilizada uma enzima de grande interesse chamada de hialuronidase, que nada mais é que uma antagonista da ação do ácido hialurônico, que assim como o tal, existe na própria derme e funciona por despolimerização do AH – Sendo uma associação de carboidratos de cadeias longas com proteínas (mucopolissacarídeo) que compõem a matriz extracelular, e uma das substâncias que auxilia no processo de adesão celular (BORDON, 2012).

Há uma relação de balanço entre o Ácido Hialurônico e a Hialuronidase (HIAL) no corpo humano naturalmente, ocorrendo que a enzima HIAL realiza uma hidrólise (remove moléculas de água) nos dissacarídeos que compõem o AH, especialmente na ligação hexosamina beta 1-4, que resulta tanto na formação de oligossacarídeos ou até mesmo outros polímeros – Tendo no uso estético o mesmo princípio, porém direcionado às especificidades do procedimento (BUHREN et al., 2016).

Quanto ao funcionamento desta enzima, ela tende a diminuir a viscosidade entre as células, o que promove uma elevação temporária da permeabilidade celular e absorção tecidual – atua como uma das quatro glicosaminoglicanas que constituem o tecido da derme – Em termos da terapia, possui três usos comprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*) agência reguladora de fármacos nos Estados Unidos (LEE et al., 2010).

Estes usos para hialuronidase são conhecidos para: I. Substância auxiliadora (adjuvante) que eleva a absorção e difusão de fármacos injetáveis – Comumente utilizado pela clínica para bloquear anestésicos retrobulbares em cirurgias oculares; II. Método alternativo de administrar medicações na via subcutânea (hipodermóclise); III. Auxilia na reabsorção de substâncias radiopacas em casos de urografia subcutânea (BALASSIANO; BRAVO, 2014).

Quanto ao uso estético desta substância, a FDA a classifica em forma de *off-label*, ou seja, “uso não descrito”, a hialuronidase separa a molécula de ácido hialurônico por meio do processo de hidrólise – Ela é produzida e extraída de testículos bovinos e ovinos, além de já haver pesquisas para formulação de uma enzima recombinante (BALLIN et al., 2015).

Uma das apresentações farmacêuticas mais comum no país da hialuronidase é de *Hyalozima* e está registrada na Agência Brasileira de Vigilância Sanitária (ANVISA) por meio do registro 101180012. Atualmente o registro encontra-se vencido desde 2017, mas o uso em humanos não apresenta malefícios notáveis (FURTADO et al., 2020).

Beneficamente os relatos apontam que o uso da hialuronidase na estética forma uma via de controle e de regulação dos procedimentos de preenchimento volumofacial pelo AH, o que a torna como uma substância de importância clínica na área da dermatologia e estética em situações como *Overcorrection* (excesso de dose de AH), local errado de aplicação, nódulos, assimetrias e o efeito *Tyndall* (NERI et al., 2013).

Os primeiros estudos sobre a hialuronidase para *overcorrection* surgiram por volta de 2004 em foram utilizadas doses pequenas da substância em nódulos decorrentes da aplicação de AH e, mesmo após cinco anos do procedimento de preenchimento, houve regressão dos nódulos após uma semana da aplicação da hialuronidase (LEE et al., 2010).

O uso da hialuronidase combinado com outras fármacos tais quais lidocaína e epinefrina potencializam a ação de regressão dos nódulos que foram formados em decorrência do excesso da substância preenchedora, ocasionando em uma melhora do nódulo em menos de 24 horas em cerca de 90% (WOHLRAB et al., 2012).

Além disso, há efetividade contra o efeito *Tyndall*, que nada mais é que um efeito adverso tardio em decorrência da aplicação do AH em que ocorrem a formação de nódulos azurófilos bem característicos – Com doses mais altas de hialuronidase também foi possível a redução destes nódulos, variando o efeito entre 12 e 24 horas (GUTMANN; DUTRA, 2018).

A ação benéfica fica clara no aspecto de controle da ação do ácido hialurônico, e também de reversão nos efeitos adversos indesejáveis já mencionados – Tendo nesta enzima um tratamento de bom custo benefício e efetividade aferida (DE AQUINO et al., 2020).

Quanto os malefícios, não são nítidos desde que respeitado um consenso de dosagem mínima da substância (até para prevenção de excessos da ação da própria enzima sob os tecidos saudáveis) – sendo este consenso em torno de uma dosagem considerada padrão de 05 a 75 UI (Unidades Internacionais) e as dosagens que ainda podem variar de

150 a 200 UI para cada 1mL de AH utilizado no preenchimento (BALASSIANO; BRAVO, 2014).

Ainda é necessário levar em consideração a concentração enzimática presente no produto aplicado, seja do preenchedor, quanto da hialuronidase – O que varia de fabricante para fabricante – Portanto, as duas devem ser diretamente proporcionais para obtenção do efeito de regressão nodular (TRINDADE et al., 2020).

Alguns achados demonstram sensibilidade local e presença de prurido temporário, e menos de 0,1% dos pacientes tratados apresentam angioedema e urticária – Reações anafiláticas são pouco comuns, mas os testes de inoculação intradérmica podem ser indicados a depender do fabricante da hialuronidase (KIM et al., 2011).

## 4. CONCLUSÃO

De acordo com os estudos analisados fica evidente que a Hialuronidase melhora o desempenho de procedimentos de aplicação do ácido hialurônico, seja por meio da correção de possíveis excessos de ação do AH, quanto de restrição da área de ação do preenchedor.

Em termos de limitações, apesar do uso estético ser considerado *off-label* pela FDA, não são apresentados dados que corroborem em efeitos prejudiciais da técnica, pelo contrário, é apresentado um fármaco de excelente opção clínica.

## 5. REFERÊNCIAS

BALASSIANO, L. K. A.; BRAVO, B. S. F. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. **Surgical & cosmetic dermatology**, v.6, n. 4, p. 338-343, 2014.

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

BERNARDES, I. N.; et al. Prenchimento com Ácido Hialurônico–Revisão de Literatura. **Revista saúde em foco**, v. 10, p. 603-612, 2018.

BORDON, K. C. F. **Caracterização funcional e estrutural da hialuronidase isolada da peçonha de serpente *Crotalus durissus terrificus***. (Tese) Doutorado em Ciências - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2012.

BUHREN, B. A.; et al. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. **European journal of medical research**, v. 21, n. 1, p. 1-7, 2016.

CHENG, L.; et al. An update review on recent skin fillers. **Plastic and Aesthetic Research**, v. 3, p. 92-99, 2016.

COUTINHO, C. L. R. A estética e o mercado produtor-consumidor de beleza e cultura. **XXVI Simpósio Nacional de História, São Paulo - SP**, 2011.

DE ALMEIDA, A. R. T.; SALIBA, A. F. N. Hialuronidase na cosmiatria: o que devemos saber?. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 7, n. 3, p. 197-203, 2015.

DE AQUINO, J. M.; et al. Hialuronidase: uma necessidade de todo cirurgião dentista que aplica ácido hialurônico injetável. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 1, n. 39, p. e2296-e2296, 2020.

FURTADO, G. R. D.; et al. Necrose em ponta nasal e lábio superior após rinomodelação com ácido hialurônico—relato de caso. **Aesthetic Orofacial Science**, v. 1, n. 1, p. 62-67, 2020.

GUTMANN, I. E.; DUTRA, R. T. Reações Adversas Associadas ao Uso de Preenchedores Faciais com Ácido Hialurônico. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia E Saúde**, v. 11, n. 20, p. 7-17, 2018.

HABRE, S.; NASR, M. W.; HABRE, M. Preenchimento de tecidos moles: nem tão minimamente invasivo. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 2, p. 182-183, 2016.

KIM, T. W.; et al. Allergic reactions to hyaluronidase in pain management-A report of three cases. **Korean journal of anesthesiology**, v. 60, n. 1, p. 57, 2011.

LEE, A.; et al. Hyaluronidase. **Dermatologic Surgery**, v. 36, n. 7, p. 1071-1077, 2010.

NERI, S. R. N. G.; et al. Uso de hialuronidase em complicações causadas por ácido hialurônico para volumização da face: relato de caso. **Surgical & cosmetic dermatology**, v. 5, n. 4, p. 364-366, 2013.

TRINDADE, A. P.; et al. Perfil do biomédico esteta e a segurança do paciente em procedimentos estéticos: uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 10, p. e4783-e4783, 2020.

WOHLRAB, J.; et al. Clinical trial for safety evaluation of hyaluronidase as diffusion enhancing adjuvant for infiltration analgesia of skin with lidocaine. **Dermatologic surgery**, v. 38, n. 1, p. 91-96, 2012.