

# Emprego da hialuronidase em efeitos adversos de preenchedores dérmicos: uma revisão sistemática

**Palavras-Chave:** Hialuronidase, Preenchedores Dérmicos, Reações Adversas

Rafaela Rie Nishiyama [Faculdade de Odontologia de Piracicaba, FOP/UNICAMP]

Prof. Dr. Flavio H Baggio Aguiar (orientador) [Faculdade de Odontologia de Piracicaba, FOP/UNICAMP]

Simone Gomes de Oliveira (Co-orientadora) [Faculdade de Odontologia de Piracicaba, FOP/UNICAMP]

---

## INTRODUÇÃO:

As formas de procedimentos estéticos para o rejuvenescimento facial sofreram grandes mudanças nas últimas décadas, evoluindo de procedimentos cirúrgicos invasivos para terapias cosméticas conservadoras de volumização da face utilizando cargas injetáveis (Carruthers, Carruthers, & Humphrey, 2015).

O material de maior emprego para o uso da correção cosmética facial são os preenchedores dérmicos à base de ácido hialurônico (AH), um glicosaminoglicano encontrado em grande quantidade na derme, que é responsável por atrair a água para a pele proporcionando volume, além de desempenhar função estrutural importante na matriz extracelular, ligando fibras de colágeno e elastina, estabilizando estruturas intercelulares e contribuindo à proliferação e migração celular (Brandt & Cazzaniga, 2008; Welsh, 2013). É considerado um material bem tolerado pelo organismo e capaz de promover resultados sutis e naturais. Além disso, sua elevada durabilidade e potencial reversibilidade representa um fator importante para casos de efeitos adversos, complicações ou insatisfação com os resultados (Liu, Beynet, & Gharavi, 2019; Signorini et al., 2016). Essas características possibilitam seu uso nas camadas média e profunda da derme para a correção de rugas faciais moderadas a graves e dobras, como as dobras nasolabiais.

Em conjunto com o rápido crescimento do uso dos preenchedores dérmicos à base de AH, o inadequado controle do produto e as diferentes técnicas de aplicação, têm sido observado o aumento do relato de reações adversas como dor, vermelhidão, hematomas e nódulos a complicações mais graves como oclusão arterial, resultando em necrose e/ou em perda da visão (Philipp-Dormston et al., 2017). Para o tratamento desses casos preconiza-se o uso da Hialuronidase (HI), uma enzima solúvel que atua localmente hidrolisando o AH e conseqüentemente aumentando sua difusão e revertendo os efeitos adversos do preenchedor (Cavallini, Gazzola, Metalla, & Vaienti, 2013). No entanto, a HI também tem sido utilizada de

forma *off-label*, isto é, em condições ainda não aprovadas pelos órgãos regulamentadores (Lee, Grummer, Kriegel, & Marmur, 2010), o que deve ser avaliado de forma criteriosa, principalmente nos casos de adversidades e complicações por preenchedores dérmicos com AH.

Desta forma, este estudo tem como objetivo avaliar o efeito da HI utilizada em casos de efeitos adversos e complicações decorrentes do uso de preenchedores dérmicos à base de AH na região nasolabial, investigando sua eficácia e limitação de uso.

## **METODOLOGIA:**

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page et al., 2021) e seu protocolo foi registrado na PROSPERO (CRD42021228966). A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas *PubMed*, *Scopus*, *LILACS* e *OpenGrey*, para identificar Relatos e Séries de Casos publicados de pacientes maiores de 18 anos que ao realizar preenchimento dérmico com ácido hialurônico para fins estéticos apresentou efeito adverso e/ou complicações decorrentes do preenchimento dérmico em que, durante o procedimento ou após sua realização, a hialuronidase foi utilizada como tratamento. Para a busca foi utilizada a combinação dos termos *dermal filler*, *skin filler*, *hyaluronic acid*, *hyaluronidase*, *hyaluronoglucosaminidase* e *adverse effect*. Foram incluídos apenas Estudos de Caso ou Séries de Caso e excluídos estudos em que os dados foram duplicados ou foram mal descritos (sem dados primários ou com agrupamento dos dados). Não houve limitação de tempo de publicação ou idioma. O resultado das buscas foi carregado no software Mendeley e após a remoção das duplicatas, títulos e resumos foram avaliados para inclusão, de forma independente por dois revisores (RRH e SGO). Os textos completos dos artigos selecionados foram avaliados de forma independente para a verificação de alguma dúvida remanescente e para a extração dos dados, que foi realizada em formulário padronizado e de forma semelhante à seleção dos artigos.

Os dados extraídos incluíram o país de origem dos casos publicados, ano de publicação, dados do paciente, o efeito adverso, sua localização e tempo de aparecimento, emprego da hialuronidase e tempo de remissão dos efeitos adversos. A qualidade da evidência foi avaliada pelas ferramentas do *Joanna Briggs Institute* (JBI) para Relatos de Caso e Séries de Caso.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO:**

Dos 458 estudos selecionados, 63,65% eram Relatos de Caso e 36,35% eram Séries de Caso (Figura 1). O período de publicação abrangeu de 2007 a 2020, sendo que o maior número de publicações (57,6%) se deu entre 2017 e 2020 (Figura 2), ressaltando a tendência de crescimento do uso de preenchedores dérmicos à base de ácido hialurônico e concomitantemente, o aumento dos relatos de efeitos adversos (Murthy, Roos, & Goldberg, 2019). Cerca de 51,5% dos estudos foram publicados na Ásia, sendo que a China produziu cerca de 15%, seguida por Coréia e Estados Unidos, ambos com 12% das publicações (Figura3). Este resultado pode retratar a tendência da inserção da cultura ocidental na população asiática, em que os pacientes buscam obter a conformação da face com dimensões mais tridimensionais, obtida pela projeção da linha média do rosto, pelo aumento do volume ou definições das linhas da região nasal. A conformação característica da face da população de origem asiática apresenta achatamento neste terço, com testa plana e crista supraorbital baixa. Além do dorso nasal deprimido e ponta nasal romba e retrusiva (Wirthlin, Kau, English, Pan, & Zhou, 2013). Procedimentos cirúrgicos como mentoplastia e rinoplastia tem sido substituídos por procedimentos menos invasivos, como uso dos preenchedores dérmicos à base de ácido hialurônico (Xiong, Jiang, & Liu, 2019).

Cerca de 96,7% dos pacientes eram mulheres, sendo 67,1% de origem asiática com idade entre 18 e 78 anos. Nos homens a idade variou entre 21 e 42 anos. Os efeitos adversos mais frequentes se localizaram na região nasolabial em que 165 (61,4%) pacientes apresentaram reações localizadas no dorso (10,5%), ponta (10,5%) e asa (2,6%) do nariz, *nasium* (2,6%) e dobras nasais (34,2%). A elevada incidência de efeitos adversos na região nasolabial pode ser parcialmente explicada pela maioria dos pacientes serem de origem asiática e buscarem no procedimento de harmonização facial conformações que proporcionem maior tridimensionalidade ao terço médio da face (Xiong et al., 2019). Os efeitos adversos mais graves ocorreram decorrente à obstrução arterial por AH levando à perda da visão (temporária ou não) em cerca de 13,2% dos casos. Efeitos adversos promovidos por preenchimentos dérmicos com AH estão associados a taxas muito baixas, podendo ser autolimitantes e de menor severidade, à complicações graves, que requerem tratamento imediato e acompanhamento rigoroso (Signorini et al., 2016). O manejo dessas complicações é crucial para sua resolução. Neste estudo o emprego da HI compreendeu o intervalo entre 7 anos (1,21%) a imediatamente (5,45%) após o procedimento com o AH. Casos em que o preenchimento com AH resultou na perda de visão. As complicações podem estar associadas à condição do paciente, do produto ou ao procedimento, havendo a necessidade de tratamento

complementar à HI. A remissão dos sintomas variou entre 24 horas a 8 semanas nos casos leves e moderados a até 17 semanas nos casos severos.

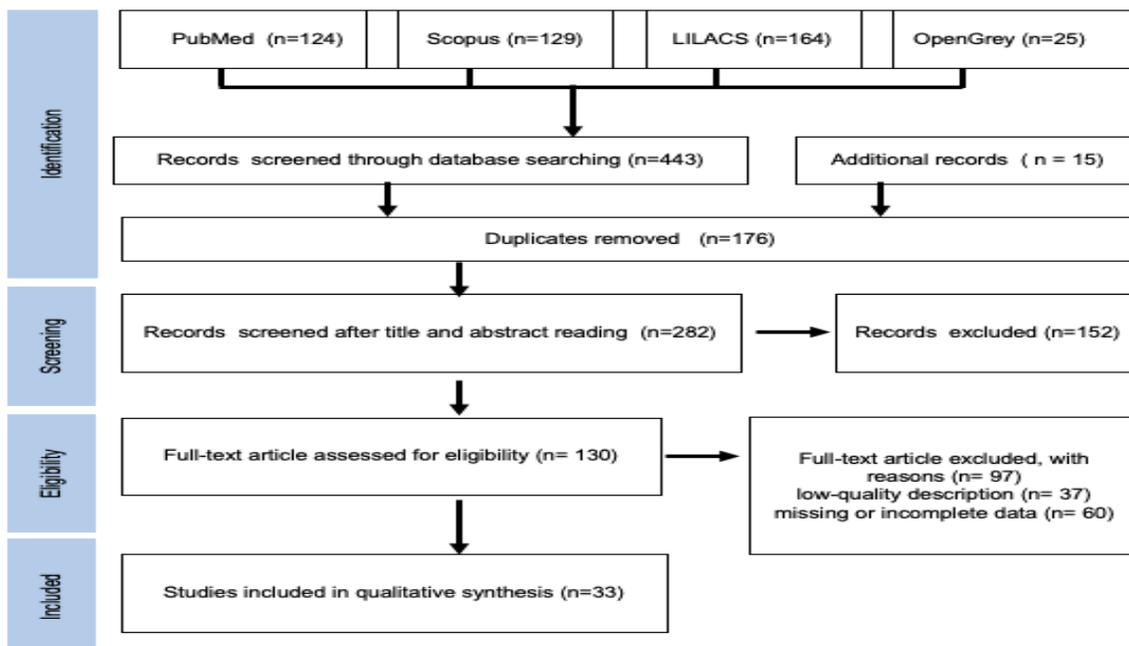


Figura 1: Diagrama de fluxo do Prisma – busca e seleção dos estudos

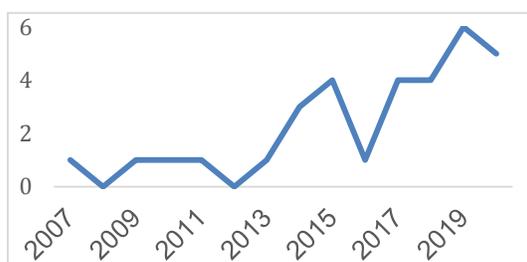


Figura 2: Número de publicações no período

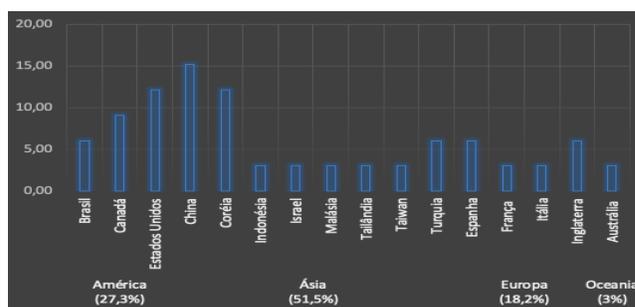


Figura 3: Percentual de publicações segundo continente e país

O risco de viés dos estudos (Figuras 4 e 5) sugere uma evidência moderada a forte, o que pode ser parcialmente explicado pelo rigor dos critérios de seleção envolvendo a qualidade

JBIC checklist questions	Bakras et al., 2020	Ore et al., 2020	Ouyang et al., 2019	Skjippem et al., 2019	Thanasasorn Isorn et al., 2018	Zahum et al., 2016	Kim et al., 2015	Sun et al., 2015	Bakkeny et al., 2014
Were there clear criteria for inclusion in the case series?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were valid methods used for identification of the condition for all participants included?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Did the case series have consecutive inclusion of participants?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Did the case series have complete inclusion of participants?	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Was there clear reporting of clinical information of the participants?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were the outcomes or follow-up results of cases clearly reported?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Was there clear reporting of the presenting sites'/clinics' demographic information?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Was statistical analysis appropriate?	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes

Figura 4: Risco de viés das Séries de Casos segundo JBI

JBIR checklist questions	Ciaccio et al., 2019	Linne et al., 2019	Witkowski et al., 2019	Kwon et al., 2017	Andrés et al., 2016	Hu et al., 2016	Ohter et al., 2014	Park et al., 2011	Grumbar et al., 2009	Hirsch et al., 2007
Were patient's demographic characteristics clearly described?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	Nb	Yes	Yes	Yes	Nb	Yes	Yes	Yes	Nb	Yes
Was the post-intervention clinical condition clearly described?	Nb	Yes	Yes	Yes	Nb	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Figura 5: Risco de viés dos Relatos de Caso segundo JBIR

## CONCLUSÕES:

A HI se mostra eficaz de acordo com a gravidade do efeito adverso ou à complicação deste efeito e ao tempo de sua aplicação após o preenchimento dérmico com AH, podendo requerer tratamento complementar de acordo com a severidade. O efeito adverso pode estar associado a características do paciente, do produto e a aspectos relativos ao procedimento.

## BIBLIOGRAFIA

- Brandt, F. S., & Cazzaniga, A. (2008). Hyaluronic acid gel fillers in the management of facial aging. *Clinical Interventions in Aging*, 3(1), 153–159.
- Carruthers, J., Carruthers, A., & Humphrey, S. (2015). Introduction to fillers. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 136(5), 120S-131S.
- Cavallini, M., Gazzola, R., Metalla, M., & Vaienti, L. (2013). The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. *Aesthetic Surgery Journal*, 33(8), 1167–1174.
- Lee, A., Grummer, S., Kriegel, D., & Marmur, E. (2010). Hyaluronidase. *Dermatologic Surgery*, 36(7), 1071–1077.
- Liu, M., Beynet, D., & Gharavi, N. (2019). Overview of Deep Dermal Fillers. *Review Facial Plast Surg*, 35(3), 224–229.
- Murthy, R., Roos, J. C. P., & Goldberg, R. A. (2019). Periocular hyaluronic acid fillers: Applications, implications, complications. *Current Opinion in Ophthalmology*, 30(5), 395–400.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Philipp-Dormston, W., Bergfeld, D., Sommer, B., Sattler, G., Cotofana, S., Snozzi, P., ... 1Hautzentrum. (2017). Consensus statement on prevention and management of adverse effects following rejuvenation procedures with hyaluronic acid based fillers. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(7), 1088–1095.
- Signorini, M., Liew, S., Sundaram, H., De Bouille, K. L., Goodman, G. J., Monheit, G., ... Vieira Braz, A. (2016). Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers - Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 137(6), 961e-971e.
- Welsh, E. (2013). Hyaluronic acid fillers. *Synopsis Aesthetic Dermatology Cosmet Surg*, 19, 177–92.
- Wirthlin, J., Kau, C. H., English, J. D., Pan, F., & Zhou, H. (2013). Comparison of facial morphologies between adult Chinese and Houstonian Caucasian populations using three-dimensional imaging. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 42(9), 1100–1107.
- Xiong, Z., Jiang, Z., & Liu, K. (2019). Midline Volume Filler Injection for Facial Rejuvenation and Contouring in Asians. *Aesthetic Plastic Surgery*, 43(6), 1624–1634. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01498-z>.