



REVERSIBILIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO COM HIALURONIDAS

REVERSIBILITY OF HYALURONIC ACID WITH HYALURONIDES

REVERSIBILIDAD DEL ÁCIDO HIALURÓNICO CON HIALURÓNIDOS

Camila Ferreira Goncalves¹, Raquel de Moraes Silva¹

e555255

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i5.5255>

PUBLICADO: 05/2024

RESUMO

O artigo tem como objetivo principal ressaltar a reversibilidade do ácido hialurônico (AH) frente à ação da enzima hialuronidase, destacando sua aplicabilidade em situações clínicas, mesmo fora do ambiente laboratorial. Será abordada a variabilidade de comportamento do AH com diferentes marcas comerciais, evidenciando como essa característica pode influenciar sua eficácia e segurança em contextos clínicos. Além disso, serão revisados estudos prévios para fornecer embasamento científico às discussões apresentadas.

PALAVRAS-CHAVE: Reversibilidade. Ácido hialurônico e segurança.

ABSTRACT

The article aims to highlight the reversibility of hyaluronic acid (HA) in the face of hyaluronidase enzyme action, emphasizing its applicability in clinical situations even outside the laboratory setting. The variability of HA behavior with different commercial brands will be addressed, demonstrating how this characteristic can influence its efficacy and safety in clinical contexts. In addition, previous studies will be reviewed to provide scientific foundation for the discussions presented.

KEYWORDS: Reversibility. Hyaluronic acid and safety.

RESUMEN

El artículo tiene como objetivo principal resaltar la reversibilidad del ácido hialurónico (AH) frente a la acción de la enzima hialuronidasa, destacando su aplicabilidad en situaciones clínicas incluso fuera del entorno laboratorial. Se abordará la variabilidad del comportamiento del AH con diferentes marcas comerciales, evidenciando cómo esta característica puede influir en su eficacia y seguridad en contextos clínicos. Además, se revisarán estudios previos para proporcionar fundamentos científicos a las discusiones presente.

PALABRAS-CLAVE: Reversibilidad. Ácido hialurónico y seguridad.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento facial é um processo complexo influenciado por múltiplos fatores intrínsecos e extrínsecos. Ao longo do tempo, as consequências dessa condição podem levar a alterações faciais que afetam a estética do paciente ^{1,2}. O uso de preenchedores de ácido hialurônico tem se tornado cada vez mais comum, como demonstram os dados de 2012, aproximadamente dois milhões de procedimentos com preenchedores dérmicos foram realizados, representando um aumento de 5% em relação à 2011 e um aumento de 205% em comparação com 2000. Estes procedimentos, juntamente com a toxina botulínica do tipo A, foram os mais populares na categoria de procedimentos cosméticos minimamente invasivos e não cirúrgicos. Tendência observada em

¹ FMU - Faculdades Metropolitanas Unidas.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

REVERSIBILIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO COM HIALURONIDAS
Camila Ferreira Goncalves, Raquel de Moraes Silva

dados da Sociedade Americana de Cirurgiões Dermatológicos e em uma pesquisa realizada entre 2001 e 2007 ³. Principalmente por ser um procedimento minimamente invasivo e com resultados imediatos. Com o aumento da demanda por procedimentos cosméticos injetáveis, cresce o número de intercorrências que exigem a necessidade de reversibilidade.

O ácido hialurônico (AH) é uma substância naturalmente presente no corpo humano, um glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas que preenche os espaços entre as células e fibras não sulfato, componente essencial da matriz extracelular (MEC). Que desempenha um importante papel na função de regulação dos processos biológicos das estruturas dos tecidos além disso tem alto papel hidratante pois tem alta afinidade com a água e tem potencial de reter essa água. Por ser um componente natural da pele, é de se considerar que um preenchedor de AH não ofereça risco de imunogenicidade, sendo atóxico e, portanto, biocompatível ^{4,5}.

O AH se degrada naturalmente pela hialuronidase. A hialuronidase é uma enzima que quebra as ligações químicas que unem as moléculas de ácido hialurônico, isso resulta na redução da viscosidade do ácido hialurônico e na sua degradação. As intercorrências com preenchimento de ácido hialurônico são raras, mas podem ocorrer em alguns casos. As complicações mais comuns incluem edema, eritema, hematoma, equimose, dor intensa e necrose tecidual ⁶. Um dos motivos por que os preenchedores com Ácido Hialurônico são considerados mais seguros do que outros do mercado é a possibilidade de revertê-los com uma substância chamada Hialuronidase que é, frequentemente, usada para ajustar resultados estéticos em casos de emergência, embora esse fim ainda seja *off-label*. Algumas áreas anatômicas apresentam mais riscos e alguns sinais devem ser observados ⁷.

A dor pode ser um sintoma de alerta mesmo na ausência de branqueamento cutâneo, mas nem sempre está presente, os vasos bloqueadores respondem com espasmos para controlar ou prevenir o fluxo através dos limites dos angiossomas, impactando a disseminação do HA e a necrose dos angiossomas adjacentes. Os locais de complicações vasculares se enquadram em cinco territórios angiossômicos específicos das artérias facial, oftálmica, maxilar e temporal superficial e às vezes podem estar distantes do local da injeção primária ⁸.



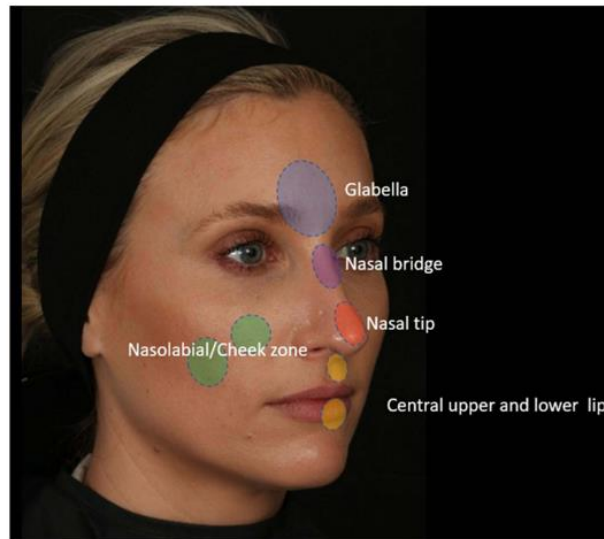
RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

REVERSIBILIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO COM HIALURONIDAS
Camila Ferreira Goncalves, Raquel de Moraes Silva

Imagem 1, abaixo, mostra áreas de maiores riscos:

O Plano de 10 Pontos 2021: Conceitos Atualizados para Melhorar a Segurança Processual Durante Tratamentos de Preenchimento Facial.

Izolda Heydenrych 1, Koenraad De Boule 2, Krishan Mohan Kapoor 3, Dário Bertossi 4



MÉTODO

Ao observar o aumento da procura por tratamentos minimamente invasivos em centros estéticos, como os preenchedores de ácido hialurônico, é necessário entender sobre as possíveis complicações, como a oclusão vascular, quando esse tipo de situação acontece o método mais usado no mercado é hialuronidase, no entanto, seu uso é *off label*. O artigo faz um levantamento de referências que visa o entendimento dos géis de AH e do comportamento frente a hialuronidase para possibilitar um entendimento do profissional no momento da escolha, levando em conta não só a indicação do produto como também a segurança.

Partindo das informações sobre os preenchimentos com Ácido Hialurônico e sua reversibilidade diante da hialuronidase, realizamos uma revisão abrangente da literatura usando fontes de artigos publicados no Scencedirect, Pubmed. Esse tema foi escolhido devido à sua importância e complexidade, o que motivou a sua exploração de forma ampla e detalhada.

O ácido hialurônico (AH) é um polissacarídeo de alto peso molecular produzido por células especializadas do tecido conjuntivo. Devido à sua carga negativa, ele atrai e retém moléculas de água, formando um bloco coeso que preenche rugas com eficácia. Por suas propriedades, é amplamente utilizado no preenchimento facial para aumentar o volume em áreas específicas, remodelando os contornos do rosto⁹.

Propriedade Ideal do Ácido Hialurônico:

Biocompatibilidade: Não causar reações diversas, alergias, hipersensibilidade, minimizar riscos de infecções e inflamações.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

REVERSIBILIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO COM HIALURONIDAS
Camila Ferreira Goncalves, Raquel de Moraes Silva

Ser não imunogênico: não desencadear uma resposta do sistema imune.

Durabilidade: tempo razoável para satisfazer o paciente.

Resultados naturais: sem ser artificiais ou exagerados.

Adaptabilidade: aplicado em diferentes áreas do rosto.

Reversibilidade: remover quando necessário.

Integração aos tecidos: baixo risco de reação encapsulada^{10,11}.

As propriedades do ácido hialurônico levaram à sua utilização no rejuvenescimento facial. O AH tem sido estudado em diversas formas para fins cosméticos e demonstrou ser durável e biocompatível¹¹.

Mesmo sendo seguro, não é um procedimento isento de riscos e de reações adversas, dentre elas hematomas, reações inflamatórias que desencadeiam inchaço, dor local, eritema, infecções, cicatrizes hipertróficas, nódulos e necrose tecidual por injeção intravascular. Estas complicações podem ser decorrentes de alergias ou inexperiência do profissional e frequentemente podem ser tratados com injeção de hialuronidase no local¹².

Devido ao aumento crescente do número de preenchimentos cutâneos com ácido hialurônico, essa enzima ganhou novo destaque. A hialuronidase é comumente utilizada nos casos de excesso de preenchimento cutâneo (*overcorretion*) e/ou quando o depósito é feito no plano incorreto da pele, resultando em nódulos, assimetrias ou efeito *Tyndall*¹³.

A Hialuronidase pertence a um grupo de enzimas capazes de degradar o AH natural do organismo humano e o biomimético, seu mecanismo de ação começa imediatamente podendo durar de 24h até 48h após a aplicação, seu pico de ação acontece dentro das primeiras horas de 4h a 6 h¹⁴, esse efeito pode variar baseado também no preenchedor AH que foi usado. Por isto é tão importante analisar o produto escolhido, a hialuronidase pode demonstrar diferentes comportamentos de acordo com as modificações e o processo utilizado para estabilizar as moléculas de AH (reticulação) apresentada em diferente aquisição no mercado¹⁵.

Alguns podem ser os motivos para degradar o Ácido Hialurônico para preenchimento entre eles estão: protuberâncias, migração do produto e isquemia¹².

A hialuronidase disponível, registrada pela ANVISA na classe terapêutica de vasodilatadores, é a Hyalozima® 20.000 UTR (*Apsen*), de origem bovina. No entanto, a mais utilizada para corrigir complicações do uso do ácido hialurônico (AH) injetável em procedimentos estéticos é a hialuronidase 2.000 UTR, proveniente de testículos bovinos purificados, como o Biometil®. Essa enzima atua naturalmente na derme, despolimerizando o AH¹⁶.

Não existe na bula da hialuronidase uma dose recomendada para empregar reversibilidade de AH-o estudo demonstra uma variação de 5UI a 75UI^{16,17}.

Antes da aplicação é importante realizar um teste para garantir se o paciente é alérgico ou não. Este teste deve ser feito no antebraço, demarcar o local aplicado e observar as alterações^{16,17}.



ANÁLISE DOS RESULTADOS

É possível observar que diversos fatores influenciam no desempenho da hialuronidase, incluindo o tempo decorrido desde a aplicação e a seleção do produto utilizado.

Em relação à discussão sobre o tempo, um estudo foi conduzido com coelhos com pesos entre 3kg e 4 kg, foram escolhidos para o estudo, que foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional da Universidade da Coreia e conduzido de acordo com as diretrizes do Comitê Institucional de Cuidados e Uso de Animais. Os coelhos foram anestesiados com uma injeção intramuscular de cetamina (50 mg kg⁻¹, Huons, Seul, Coreia) e xilazina (10 mg kg⁻¹, Bayer Coreia, Seul, Coreia). Em seguida, o pelo das orelhas foi removido e o ramo posterior dos vasos auriculares posteriores foi coagulado com eletrocautério. Para minimizar o desconforto, a pele próxima à orelha foi anestesiada com lidocaína a 1% antes de uma incisão ser feita para expor o ramo anterior da artéria auricular posterior. E foi injetado preenchimento de Ácido Hialurônico¹⁸.

A artéria foi puncionada com agulha de calibre 30 sob microscópio cirúrgico e injetados 0,25 ml de preenchedor de HA (Restylane; Q-Med, Uppsala, Suécia). A pequena quantidade inicial de preenchimento de HA injetado intra-arterialmente distendeu o lúmen arterial e facilitou o posicionamento intra-arterial da agulha¹⁸.

Uma parte dos coelhos recebeu injeções de hialuronidase após 4 horas, enquanto a outra parte foi tratada apenas após 24 horas. Observou-se que os coelhos que receberam a intervenção após 4 horas apresentaram uma reversão significativa, quase total, em comparação com o grupo de controle. No entanto, após 24 horas a reversão dos danos teciduais foi mínima ou não significativa. Isso sugere que um intervalo menor entre a aplicação da hialuronidase e o momento do extravasamento do ácido hialurônico computa em melhores resultados em termos de reparação tecidual¹⁸.

Abaixo podemos observar no gráfico 1 qual foi a respostas:

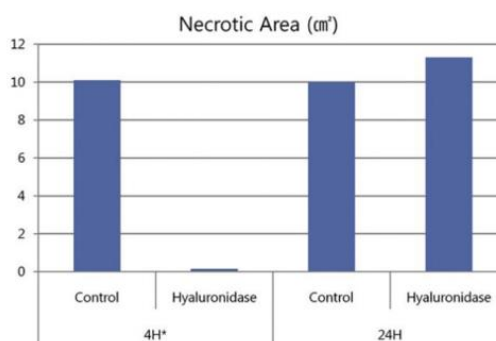


Figura 5 A área necrótica foi significativamente menor nas orelhas injetadas com hialuronidase no grupo de intervenção de 4 horas. No grupo de intervenção de 24 horas, a diferença na área necrótica entre as orelhas controle e injetadas com hialuronidase não foi significativa.) Diferença significativa para $p < 0,05$.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

REVERSIBILIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO COM HIALURONIDAS
Camila Ferreira Goncalves, Raquel de Moraes Silva

Analisando o tema proposto, foi avaliado o comportamento de alguns preenchedores diante da hialuronidase, especialmente as marcas mencionadas em artigos com aprovação da ANVISA e do FDA (*Food and Drug Administration*). No entanto, dada a proliferação de novas marcas no mercado, é fundamental buscar mais informações antes da tomada de decisão ¹⁹.

As revisões dos artigos proporcionam uma visão de que, após 24 horas, o uso da Hialuronidase, resulta que Restylane Lyft e Restylane L apresentam uma degradação mais rápida comparado com Volume, Belotero Intensi e Juverme. Eles têm o mesmo comportamento de degradação após essas 24 horas, mas com o encurtamento do tempo, apresentam um comportamento diferente, sugerindo que, mesmo sendo Ácido Hialurônico eles têm comportamentos diferentes frente ao mesmo estímulo, por conta do seu processo de fabricação ¹⁹.

Como mostra tabela 1 retirada do artigo:

Response of twelve different hyaluronic acid gels to varying doses of recombinant human hyaluronidase
Christine Ryu, Jonathan E Lu, Sandy Zhang-Nunes*

Table 1 Hyaluronic acid fillers dissolvability by hyaluronidase.

Most dissolvable	Moderately dissolvable	Least dissolvable
Restylane-L	Belotero	Restylane Refyne
Restylane Lyft	Juvéderm Ultra	Juvéderm Ultra Plus
	Restylane Silk	Vollure
	Restylane	Versa
	Defyne	
	Volbella	Voluma

Por meio do estudo meticuloso, desvendamos a reversibilidade, podendo ser possível selecionar os produtos mais seguros. Navegamos por perfis distintos, traçando precisões, compreendendo a necessidade de ajustes e revisões. Algumas marcas demandam doses mais potentes, de hialuronidase, para reversões consistentes, isto acontece devido às ligações éster adicionais o BDDE (*butanediol diglycidyl ether*) que é o principal agente de reticulação hoje no mercado. A resolução deste estudo após a exposição dos preenchedores à hialuronidase, foi uma redução de tamanho das suas partículas e a transformação em meio mais aquoso ¹⁹.

Uma das formas de analisar os diferentes comportamentos de AH no mercado e fazer uma avaliação dos pesos moleculares dos polímeros que influenciam na sua degradação frente a hialuronidase.

De acordo com Timothy Corcoran Flynn, MD Cary Skin Center 200 Wellesley Trade Lane, em relação à degradação, observa-se que o Belotero Balance, com seus produtos de alto peso molecular, pode reter polímeros de maior peso à medida que é exposto à hialuronidase natural do corpo. Por outro lado, o Juvéderm Ultra mantém seu peso molecular por mais tempo que o



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

REVERSIBILIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO COM HIALURONIDAS
Camila Ferreira Goncalves, Raquel de Moraes Silva

Restylane. No entanto, todos os três ácidos hialurônicos são essencialmente totalmente degradados em 24 horas ²⁰.

Levando em consideração que o período mais favorável para intervir em uma intercorrência são os primeiros minutos e horas do primeiro dia, pois a falta de ação neste período, pode levar a sérias complicações. No caso do tratamento para colocação intravascular o tempo limite são de 4 dias, porém o melhor momento para intervir é o momento da palidez. Os preenchedores com respostas mais rápidas nas primeiras horas, entrega mais segurança ^{7,18}.

CONSIDERAÇÕES

Descobriu-se a reversibilidade dos ácidos hialurônicos, identificando o tempo ideal para intervir e quais produtos apresentam uma reversão mais rápida ou lenta frente à hialuronidase, fatores essenciais para garantir os melhores resultados. Observaram-se também as regiões onde há maior propensão a intercorrências, sendo elas os lábios superiores, inferiores, centro, ponta nasal, zona nasolabial e glabella.

A hialuronidase é uma enzima que quebra o ácido hialurônico, permitindo a reversão de resultados indesejados. Quanto mais cedo for aplicada, mais eficaz será a reversão, compreendendo-se a importância de uma intervenção rápida diante de intercorrências, como a oclusão vascular, que pode levar a complicações graves, como necrose tecidual, se não for tratada rapidamente. A hialuronidase auxilia na restauração do fluxo sanguíneo, minimizando o risco de danos permanentes, destacando-se que as primeiras 4 horas são cruciais.

Exploraram-se perfis distintos de cada marca com seus processos de fabricação, concentração de ácido hialurônico e BDDE, o que interfere em seu peso molecular e degradação. Outro fator relevante é que ácidos hialurônicos com menor peso molecular e concentrações mais baixas podem ser mais facilmente quebrados pela enzima. Algumas marcas demandam tempos mais longos para degradação das marcas Restylane-L e Restylane Lyft, Belotero Balance e Juvederme Ultra demoram mais tempo de resposta. Ainda assim, após 24 horas, todos os efeitos dos preenchedores se dissipam. É crucial compreender melhor os produtos disponíveis para fazer escolhas assertivas na clínica, além de saber como lidar com diferentes perfis de produtos e marcas, considerando que alguns exigem doses mais elevadas de hialuronidase para alcançar a reversibilidade desejada.

REFERÊNCIAS

1. Monheit GD, Davis B. Nasolabial folds. In: Carruthers J, Carruthers A, editors. Soft Tissue Augmentation. 2nd ed. Vol 99. Philadelphia, PA: Elsevier; 2008. p. 105-126.
2. Rizzatti-Barbosa CM, Meloto CB, Gomes SGE, Custodio W. Dental practice implications of systemic diseases affecting the elderly: a literature review. Braz J Oral Sci. 2008;1691-1699.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

REVERSIBILIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO COM HIALURONIDAS
 Camila Ferreira Goncalves, Raquel de Moraes Silva

3. American Society of Plastic Surgeons [Internet]. 2012 plastic surgery procedural statistics. [Cited 2014 Jul 20]. Available from: <http://www.plasticsurgery.org/news/plastic-surgery-statistics/2012-plastic-surgery-statistics.html>.
4. Fagien S. Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogenic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen). *Plast Reconstr Surg*. 2000;105:362-73.
5. Romagnoli M, Belmontesi M. Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice. *Clin Dermatol*. 2008;26(2):123-59.
6. Crocco EI, Alves RO, Alessi C. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. *Surg Cosmet Dermatol* 2012;4(3):259-63.
7. Park TH, Seo SW, Kim JK, Chang CH. Clinical experience with hyaluronic acid-filler complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(7):892-96.
8. Heydenrych I, Kapoor KM, De Boule K, Goodman G, Swift A, Kumar N, Rahman E. Um plano de 10 pontos para evitar complicações relacionadas ao preenchimento dérmico de ácido hialurônico durante procedimentos estéticos faciais e algoritmos para gerenciamento. *Clin. Cosmet. Investigue. Dermatol*. 2018;11:603–611. doi: 10.2147/CCID.S180904.
9. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, Sohail M, Ramli NA, Thu HE, Hussain Z. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biol Macromol*. 2018;120:1682-1695.
10. Jung JM, Lee WS, Yoon J, Paik SH, Han HS, Lee WJ, Chang SE, Won CH, Kim BJ. A multicenter, randomized, double-blind comparison of two hyaluronic acid fillers in mid-face volume restoration in Asians: A 2-year extension study. *Dermatol Ther*. 2021;34(2):14787.
11. Received 16 June 2020; accepted 20 October 2020
12. Trindade ARA, et al. Hyaluronidase in cosmiatry: what should we know?. *Summary*. 2015;7(3)
13. Lee W, Oh W, Oh SM, Yang EJ. Comparative Effectiveness of Different Interventions of Perivascular Hyaluronidase. *Plast Reconstr Surg*. 2020;145(4):957-964.
14. Diwan Z, Trikha S, Etemad-Shahidi S, Virmani S, Denning C, Al-Mukhtar Y, et al. Case Series and Review on Managing Abscesses Secondary to Hyaluronic Acid Soft Tissue Fillers with Recommended Management Guidelines. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(11):37-43.
15. Balasiano LKA, Bravo BSF. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2014;6(4):338-43
16. Lee W, Oh W, Oh SM, Yang EJ. Comparative Effectiveness of Different Interventions of Perivascular Hyaluronidase. *Plast Reconstr Surg*. 2020;145(4):957-964.
17. Kim DW, Yoon 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 and Aesthetic Surgery*. 2011;64(12):1590-1595.
18. Ryu C, Lu JE, Resposta de doze géis de ácido hialurônico diferentes a doses variadas de hialuronidase humana recombinante. Zhang-Nunes S. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021 abril;74(4):881-889. doi: 10.1016/j.bjps.2020.10.051. Epub 2020,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

REVERSIBILIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO COM HIALURONIDAS
Camila Ferreira Goncalves, Raquel de Moraes Silva

19. Flynn TC, Thompson DH, Seok-Hee. Molecular Weight Analyses and Enzymatic Degradation Profiles of the Soft-Tissue Fillers Belotero Balance, Restylane, and Juvéderm Ultra. Plastic and reconstructive surgery. 2013;132:225-32S.
20. Flynn TC, Thompson DH, Seok-Hee. Molecular Weight Analyses and Enzymatic Degradation Profiles of the Soft-Tissue Fillers Belotero Balance, Restylane, and Juvéderm Ultra. Plastic and reconstructive surgery. 2013;132:225-32S. Doi: 10.1097/PRS.001331829e88a3.