

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”**

**UNIGRANRIO**

**DAIANE TOMAZ PERDIZ GOMES e JÚLIA NUNES FRAGA**

**A UTILIZAÇÃO DA HIALURONIDASE COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NA  
OCCLUSÃO VASCULAR PÓS PREENCHIMENTO**

**RIO DE JANEIRO**

**2023**

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”  
UNIGRANRIO**

**DAIANE TOMAZ PERDIZ GOMES e JÚLIA NUNES FRAGA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza  
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do  
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Amanda Pinto Rodrigues  
Co-orientadora: Sabrina Nogueira Monteiro de  
Oliveira

**RIO DE JANEIRO**

**2023**

**DAIANE TOMAZ PERDIZ GOMES, JÚLIA NUNES FRAGA**

**A UTILIZAÇÃO DA HIALURONIDASE COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NA  
OCLUSÃO VASCULAR PÓS PREENCHIMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza  
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do  
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Amanda Pinto Rodrigues  
Co-orientadora: Sabrina Nogueira Monteiro de  
Oliveira

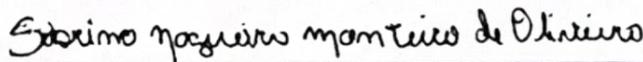
Aprovada em:

Barra da Tijuca, 23 de Novembro de 2023.

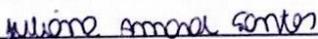
**BANCA EXAMINADORA**



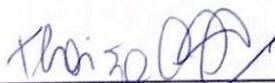
Prof.<sup>a</sup> Amanda Pinto Rodrigues (orientador)



Prof.<sup>a</sup> Sabrina Nogueira Monteiro de Oliveira (co-orientador)



Prof.<sup>a</sup> Juliana Amaral Santos



Prof.<sup>a</sup> Thaíza Carvalho da Silva

## **AGRADECIMENTOS**

O desenvolvimento desse trabalho de conclusão de curso contou com a colaboração de diversas pessoas, dentre as quais gostaríamos de agradecer:

As nossas professoras orientadoras Amanda Rodrigues e Sabrina Monteiro, que durante 1 ano, se empenharam em acompanhar e auxiliar prontamente na elaboração do nosso projeto.

Aos professores do curso de biomedicina que nos guiaram até o final da graduação. Em especial, a professora Natália de Moraes, que através de seus ensinamentos e conselhos nos incentivou e inspirou a nos tornarmos os melhores profissionais possíveis.

As mães, Renata e Adriana, aos avós Eline e Roberto, a filha Louise e ao marido Alexandre, nossos mais sinceros agradecimentos. Eles, que durante 4 anos, apesar de todas as dificuldades, nunca nos desampararam e não nos permitiram desistir do nosso sonho.

As nossas amigas de profissão Amanda, Carolina, Andressa, Roberta e Manuely, pelo companheirismo e apoio em todos os obstáculos da graduação. Vocês permitiram que essa caminhada fosse mais alegre.

Agradecemos à Deus, por iluminar nossa trajetória acadêmica com saúde, força e determinação. E, por fim, dedicamos este trabalho a todos que fizeram parte dessa etapa de nossa vida. Nós não conseguiríamos sem vocês!

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Regiões anatômicas de preenchimento e o grau de reticulação correto para cada área. ....	10
Figura 2. Número de procedimentos não-cirúrgicos mais comuns realizados em 2021. ....	11
Figura 3. Artérias com ramos para a face (em vermelho originadas da artéria carótida externa, em rosa originadas da artéria carótida interna). ....	13
Figura 4. Mecanismo de vaso-inoculação. ....	14
Figura 5. A sequência de eventos que levam à oclusão vascular induzida por preenchimento (FIVO). ....	14
Figura 6. Aplicação de hialuronidase e degradação do ácido hialurônico. ....	16
Figura 7. Perda de visão pós-preenchimento. Dia 2, 3, 4 e 5, respectivamente. ....	19
Figura 8. Perda de visão pós-preenchimento. Dia 7, 8, 9 e 11, respectivamente. ....	20
Figura 9. Perda de visão pós-preenchimento. Dia 12, 13, 21 e 3 meses, respectivamente. ....	20
Figura 10. Vista frontal do lábio inicial e após preenchimento com ácido hialurônico. ....	21
Figura 11. Região isquêmica no lábio superior e inferior. ....	21
Figura 12. Lábio superior apresenta piora na isquemia, seguida da segunda aplicação da hialuronidase. ....	22
Figura 13. Isquemia após 3 horas da segunda aplicação da hialuronidase. ....	22
Figura 14. Região isquêmica na lateral direita do lábio superior e no lábio inferior, respectivamente. ....	22
Figura 15. Completa reversão do quadro de oclusão vascular. ....	23
Figura 16. Fotografias iniciais mostrando ptose e limitações nos movimentos do olho direito. ....	24
Figura 17. Evolução da paciente no primeiro dia, uma semana após e 3 anos após o procedimento, respectivamente. ....	24
Figura 18. Percentual de profissionais entrevistados que realizam procedimentos com AH. ....	25
Figura 19. Frequência do uso da enzima hialuronidase nos entrevistados. ....	26
Figura 20. Percentual de intercorrências nas quais os profissionais entrevistados utilizam a enzima hialuronidase. ....	26

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	8
1.1. ÁCIDO HIALURÔNICO ENDÓGENO.....	8
1.2. ÁCIDO HIALURÔNICO EXÓGENO.....	8
1.3. CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS DO ÁCIDO HIALURÔNICO .....	9
1.4. MERCADO ESTÉTICO .....	10
1.5. ESTRATÉGIAS CONTRA INTERCORRÊNCIAS VASCULARES .....	11
1.6. OCLUSÃO VASCULAR .....	13
1.7. IDENTIFICAÇÃO DE UMA OCLUSÃO VASCULAR .....	15
1.8. ENZIMA HIALURONIDASE .....	15
1.9. TRATAMENTOS AUXILIARES A ENZIMA HIALURONIDASE .....	16
<b>2. METODOLOGIA</b> .....	17
<b>3. RESULTADOS</b> .....	18
3.1. REVERSÃO DE PERDA DE VISÃO PÓS PREENCHIMENTO COM ALTAS DOSES DA ENZIMA HIALURONIDASE .....	18
3.2. TRATAMENTO DE COMPRESSÃO VASCULAR COM HIALURONIDASE .....	21
3.3. OFTALMOPLÉGIA COM NECROSE APÓS PREENCHIMENTO COM ÁCIDO HIALURÔNICO.....	23
3.4. PESQUISA ELETRÔNICA SOBRE AS INDICAÇÕES DESCRITAS DA ENZIMA HIALURONIDASE NA PRÁTICA ESTÉTICA .....	25
<b>4. DISCUSSÕES</b> .....	26
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	28

# A UTILIZAÇÃO DA HIALURONIDASE COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NA OCLUSÃO VASCULAR PÓS PREENCHIMENTO

Daiane Tomaz Perdiz Gomes<sup>1</sup>

Júlia Nunes Fraga<sup>1</sup>

Amanda Pinto Rodrigues<sup>2</sup>

Sabrina Nogueira Monteiro de Oliveira<sup>3</sup>

## RESUMO

Preenchimentos com ácido hialurônico aumentaram consideravelmente em todo o mundo. Apesar de ser um procedimento com um bom perfil de segurança, junto ao seu crescimento, o número de intercorrências também avançou. Sendo a mais graves delas a oclusão vascular, quando o preenchedor obstrui um vaso e impede a passagem de sangue. Especialmente nesse caso, a principal intervenção utilizada por especialistas é a hialuronidase, uma enzima capaz de romper as ligações glicosaminídicas do ácido hialurônico e degrada-lo. Em função disso, decidiu-se reunir relatos de casos e dados estatísticos importantes de artigos e revistas científicas sobre esse tema e os diferentes protocolos de uso da hialuronidase, pretendendo determinar a eficácia da enzima e os seus benefícios na reversibilidade de complicações vasculares. Concluíram que a melhor maneira de intervir é utilizar altas doses da enzima hialuronidase, compreendo que a mesma é uma ferramenta essencial aos profissionais da estética, junto ao domínio técnico, conhecimento anatômico e ao estudo de como identificar possíveis intercorrências em andamento.

**Palavras-chave:** Oclusão vascular. Hialuronidase. Ácido hialurônico. Preenchedor.

## ABSTRACT

Fillers with hyaluronic acid have increased considerably around the world. Despite being a procedure with a good safety profile, along with its growth, the number of complications has also increased. The most serious of these is vascular occlusion, when the filler obstructs a vessel and prevents the passage of blood. Especially in this case, the main intervention used by specialists is the hyaluronidase, an enzyme capable of breaking the glycosamine bonds of hyaluronic acid and degrading it. As a result, it was decided to gather case reports and important statistical data from articles and scientific journals on this topic and the different protocols for using hyaluronidase, intending to determine the effectiveness of the enzyme and its benefits in the reversibility of vascular complications. They concluded that the best way to intervene is to use high doses of the hyaluronidase enzyme, understanding that it is an essential tool for aesthetic professionals, along with technical mastery, anatomical knowledge and the study of how to identify possible complications in progress.

**Keywords:** Vascular occlusion. Hyaluronidase. Hyaluronic acid. Filler.

---

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

<sup>2</sup> Biomédica esteta pela Universidade do Grande Rio, pós-graduada em tricologia e terapias capilares.

<sup>3</sup> Biomédica pela Universidade do Grande Rio, com habilitação em estética e farmacologia.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. ÁCIDO HIALURÔNICO ENDÓGENO

O ácido hialurônico (AH) é um polissacarídeo, naturalmente produzido e sintetizado pelo organismo humano. Sua estrutura molecular é formada a partir do ácido glucurônico e da N-acetilglicosamina, sendo considerado o principal glicosaminoglicano dos tecidos conjuntivos (Marinho *et al.*, 2021).

O mesmo possui características como um alto peso molecular e uma meia-vida curta de 12 a 24 horas no tecido epitelial (Abatangelo *et al.*, 2020), podendo ser encontrado abundantemente por todo o corpo: no líquido sinovial, vítreo do olho, cordão umbilical e, em sua maior parte, no tecido epitelial, onde algumas de suas funções serão de hidratação dos tecidos e lubrificação das articulações (Souza *et al.*, 2023).

Ao longo da vida, a produção de AH sofre uma queda, ocasionada por fatores intrínsecos, como o envelhecimento natural da pele, e por fatores extrínsecos, como como exposição solar. Essa queda provoca a perda no viço da pele, o aparecimento de rugas, aumento da flacidez e outras condições, tornando de extrema importância a reposição dessa substância para atenuar os efeitos do envelhecimento da pele (Souza *et al.*, 2023).

### 1.2. ÁCIDO HIALURÔNICO EXÓGENO

Um dos métodos mais adotados para combater o envelhecimento da pele, é a utilização do ácido hialurônico exógeno, isto é, o AH comercializado. O mesmo é considerado o padrão ouro dos procedimentos estéticos, devido ao seu baixo risco de reações alérgicas e a falta de necessidade da realização de testes cutâneos antes do procedimento (Balassiano e Bravo, 2014).

Tais benefícios são possíveis graças as propriedades do AH, como a sua biocompatibilidade, que é a compatibilidade da molécula com o nosso corpo de impedir uma rejeição imunológica, a sua biodegradabilidade, capacidade de ser decomposto pelo próprio corpo, sua viscoelasticidade, que é o seu potencial de deformação e a sua higroscopicidade, que é a capacidade de atrair água para si, fazendo com que sua molécula se estufe e aumente o volume de sua estrutura (Bukhari *et al.*, 2018).

Uma de suas utilizações comerciais é na indústria de cosméticos, onde o AH será empregado no formato de sérums, cremes, protetores solares e outros tipos de

cosméticos. Nesta forma, a sua única funcionalidade será de hidratação, sendo capaz de criar uma camada de hidratante, ajudando a compensar a perda de água e melhorando as condições da pele, tornando-a mais uniforme (Silva *et al.*, 2023).

Já em sua forma injetável, o mesmo terá a função de *skinbooster*, quando o AH puxar a água para o local onde ele está sendo injetado, promovendo uma hidratação profunda e melhorando o viço e a textura da pele (Machado, 2022). Também poderá atuar como um preenchedor, onde o mesmo irá aumentar ou repor o volume perdido da região tratada, corrigindo assimetrias, sulcos profundos, rugas e até mesmo, dependendo da região, poderá promover sustentação (Oliveira; Jarnick; Farias, 2022).

Em sua forma injetável, o AH apresenta uma grande variedade de marcas e tipos, sendo de suma importância conhecer algumas características reológicas do produto para determinar a área adequada de aplicação (Fundarò *et al.*, 2022).

### 1.3. CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS DO ÁCIDO HIALURÔNICO

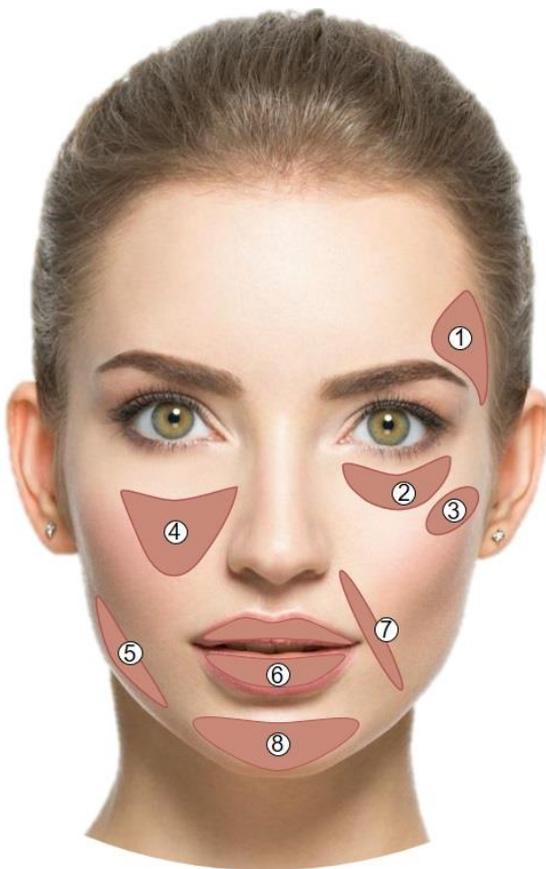
Diante dessa versatilidade é indispensável definir o tipo certo para cada tratamento. Atualmente, marcas como rennova, restylane, biogelis, e.p.t.q. e outras, oferecem diferentes apresentações comerciais, que se diferenciam em suas particularidades biofísicas, especialmente a reticulação e viscoelasticidade (Fundarò *et al.*, 2022).

A reticulação é a característica física que determina a estabilidade, flexibilidade, espalhabilidade e durabilidade do gel. Quanto maior for a reticulação no produto, mais denso o gel será, terá menos flexibilidade e maior durabilidade. Tendo isso em vista, ele será indicado para áreas estáticas, sem movimentação. Se a reticulação presente for baixa, será um gel mais fluído, com maior flexibilidade, espalhabilidade e menor durabilidade, indicado para áreas com movimentação (Fundarò *et al.*, 2022).

Já a viscoelasticidade é a característica que determina a capacidade que o gel terá em se manter íntegro quando sofrer alguma deformação elástica. Quanto maior a viscoelasticidade, mais resistente o gel será. Sendo capaz de retornar ao seu estado inicial, mesmo após uma deformação. Devido a isso, o mesmo será indicado para regiões com maior movimentação. Se a viscoelasticidade do produto for baixa, ele será um gel menos resistente e irá se deformar com facilidade. É indicado para regiões estáticas, que não necessitam de modelação (Fundarò *et al.*, 2022).

Com essas informações, é possível determinar a área adequada de aplicação de cada tipo de ácido hialurônico (Figura 1). O gel com alta reticulação será utilizado para contorno e estruturação periosteal, ao nível ósseo, como a região infratemporal. O gel com média reticulação é o mais indicado para promoção de volumetria e preenchimento de sulcos mais profundos, como nas regiões infraorbital, lábios e sulcos nasogenianos. Já o gel com baixa reticulação favorece apenas hidratação e preenchimento de áreas finas, como as pálpebras (Silva *et al.*, 2021).

**Figura 1.** Regiões anatômicas de preenchimento e o grau de reticulação correto para cada área.



Número	Região	Reticulação do Gel
1	Infratemporal	Alta
2	Palpebral inferior	Baixa
3	Zigomática	Alta
4	Infraorbital	Média
5	Mandibular	Alta
6	Lábios	Média
7	Sulco nasogeniano	Média
8	Mento	Alta

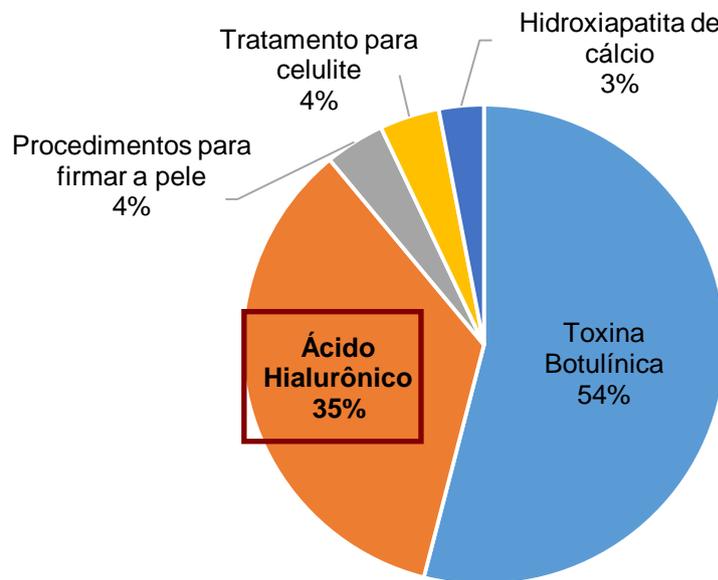
Fonte: Adaptado de Braz; Sakuma, 2019; Silva *et al.*, 2021.

#### 1.4. MERCADO ESTÉTICO

De acordo com a pesquisa global sobre procedimentos estéticos, realizada pela *International Society of Aesthetic Plastic Surgery* (2023, p. 16), as injeções com ácido hialurônico alcançaram um aumento notável em todo o mundo no ano de 2021. Se destacando no Brasil, como o segundo procedimento não cirúrgico mais realizado nesse mesmo ano, perdendo apenas para a toxina botulínica (Figura 2). Esse

crescimento é atribuído a busca incansável por rejuvenescimento, alterações de características e correções de assimetrias.

**Figura 2.** Número de procedimentos não-cirúrgicos mais comuns realizados em 2021.



Fonte: ISAPS, 2021.

Embora ótimos resultados sejam alcançados com o uso do ácido hialurônico, junto com o aumento desse procedimento, também aumentam as diversas eventualidades multifatoriais, conhecidas como intercorrências. Em sua maioria, as mesmas são originadas pela escolha inadequada do plano de aplicação, má especificação de produtos ou até mesmo pela falta de domínio anatômico por parte de alguns profissionais (Ferreira *et al.*, 2021).

### 1.5. ESTRATÉGIAS CONTRA INTERCORRÊNCIAS VASCULARES

A principal estratégia utilizada contra as complicações vasculares é a prevenção. É possível se prevenir através de técnicas de segurança e um conhecimento profundo sobre a anatomia vascular da face e as principais áreas de risco que devem ser evitadas (King *et al.*, 2020).

A aspiração pré-injeção de ácido hialurônico é fortemente recomendada na prevenção, garantindo que o profissional não tenha acertado algum vaso sanguíneo (King *et al.*, 2020). A técnica consiste em um teste de segurança, onde o profissional irá inserir a agulha no local desejado, puxará o êmbolo da seringa lentamente e irá

aguardar por até 1 minuto. O resultado apresentado poderá ser uma aspiração positiva ou negativa (Goodman *et al.*, 2022).

Caso seja possível visualizar algum sangue, terá sido uma aspiração positiva, isto é, a agulha perfurou um vaso sanguíneo. É aconselhável que o profissional interrompa o procedimento ou modifique o ponto de entrada da agulha, tentando novamente em outro local. Se não houver passagem de sangue presente, será considerada uma aspiração negativa, o profissional poderá prosseguir com o procedimento, com uma maior segurança (Goodman *et al.*, 2022).

Quando falamos em conhecimento anatômico, é essencial aos profissionais o conhecimento da localização das artérias e veias que circundam a face. Todas as artérias que irrigam a face são derivadas da artéria carótida comum, que se divide em artéria carótida externa e interna (Arx *et al.*, 2018).

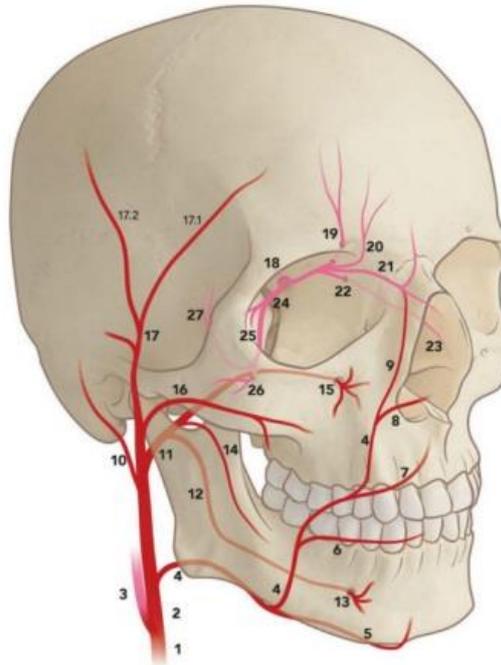
A artéria carótida interna se ramifica na artéria oftálmica, que através de seus outros ramos realizam o suprimento sanguíneo da glabella. Em seu ramo terminal, a artéria oftálmica se tornará a artéria nasal dorsal. Já a artéria carótida externa, é considerada a principal responsável pelo suprimento sanguíneo da face (Wollina e Goldman, 2020).

A artéria carótida externa, localizada na região do pescoço, irá se ramificar em outras artérias, como a artéria facial, que se localiza na mandíbula e sobe verticalmente até a região medial do canto da boca, onde dará origem a dois ramos labiais: a artéria labial superior e inferior. Através de anastomoses, a mesma alcançará a região nasal e se tornará a artéria nasal dorsal. Em seguida, a artéria nasal dorsal transforma-se na artéria angular mediana e assim por diante, resultando em uma anastomose entre os sistemas da carótida interna e externa (Arx *et al.*, 2018).

As regiões laterais da face recebem aporte sanguíneo de outras importantes artérias: a artéria temporal superficial e a artéria maxilar, que faz anastomose com as artérias supratroclear e nasal dorsal (Figura 3) (Wollina e Goldman, 2020).

Portanto, como as artérias estabelecem uma ligação entre si, quando ocorre uma complicação durante o procedimento, além do fluxo sanguíneo ser interrompido na região preenchida, o aporte sanguíneo nos fluxos adjacentes também será afetado. Ocasionalmente na lesão de regiões próximas ou mais afastadas (Murthy, Roos e Goldberg, 2019).

**Figura 3.** Artérias com ramos para a face (em vermelho originadas da artéria carótida externa, em rosa originadas da artéria carótida interna).



1 = artéria carótida comum; 2 = a. carótida externa; 3 = a. carótida interna; 4 = a. facial; 5 = a. submentoniana; 6 = a. labial inferior; 7 = a. labial superior; 8 = a. nasal lateral; 9 = a. angular; 10 = a. auricular posterior; 11 = a. maxilar; 12 = a. alveolar inferior; 13 = a. mental; 14 = a. bucal; 15 = a. infra-orbital; 16 = a. transversal facial; 17 = a. temporal superficial (17,1 = ramo frontal, 17,2 = ramo parietal); 18 = a. oftálmica; 19 = a. supraorbital; 20 = a. supratrocLEAR; 21 = a. nasal dorsal; 22 = a. etmoidal anterior; 23 = a. nasal externa; 24 = a. lacrimal; 25 = a. zigomática; 26 = a. zigomático-facial; 27 = a. zigomático-temporal.

Fonte: Arx *et al.*, 2018.

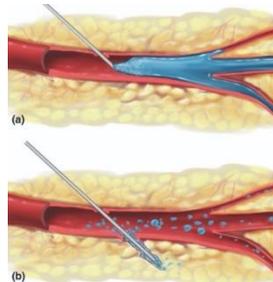
Diante disso, os preenchimentos nas regiões da glabella, nariz, lábios, sulcos nasolabiais e região temporal são definidos como áreas anatômicas mais complexas e com maiores riscos para realização de preenchimentos com AH. Os múltiplos vasos sanguíneos, as ramificações e as anastomoses arteriais ao longo da face, são fatores justificáveis para o risco aumentado de intercorrências, como a oclusão vascular (Wollina e Goldman, 2020).

### 1.6. OCLUSÃO VASCULAR

A oclusão vascular é uma das intercorrências mais graves, devido a sua capacidade de ocasionar outras complicações, como a cegueira, necrose e outras (Soares, 2022).

É possível observar uma sequência de eventos que levam a oclusão vascular induzida por preenchimento (FIVO) (Figura 5). Inicialmente, ocorrerá a vaso-canulação, quando, acidentalmente, o vaso sanguíneo será penetrado. Em seguida, ocorrerá a vaso-inoculação, onde o preenchedor poderá entrar na corrente sanguínea de duas maneiras: através de uma injeção intraluminal direta, onde o preenchedor será todo inserido dentro do vaso, ou pela injeção intraluminal indireta, a cânula ou agulha atravessará o vaso sanguíneo e apenas uma parte do preenchedor entra na corrente sanguínea (Figura 4) (Soares, 2022).

**Figura 4.** Mecanismo de vaso-inoculação.



(a) Injeção intraluminal direta. (b) Injeção intraluminal indireta após perfuração da artéria.

Fonte: Adaptado de Soares, 2022.

A próxima ocorrência será a vaso-disseminação, quando o preenchedor é distribuído pela corrente sanguínea. Como o AH é um gel, ele irá se depositar no vaso sanguíneo e obstruir aquela área, interrompendo o fluxo sanguíneo e causando uma oclusão e lesão no tecido (Soares, 2022).

Em resposta a interrupção da passagem de sangue, o paciente começará a apresentar uma pele esbranquiçada ou avermelhada, dor intensa, dormência, inchaço, entre outros sintomas (Soares, 2022).

**Figura 5.** A sequência de eventos que levam à oclusão vascular induzida por preenchimento (FIVO).



Fonte: Adaptado de Soares, 2022.

### 1.7. IDENTIFICAÇÃO DE UMA OCLUSÃO VASCULAR

A identificação de uma oclusão vascular pode acontecer através de 3 métodos distintos. O primeiro seria o exame clínico, que consiste na observação dos sintomas e dos relatos da paciente, como por exemplo, queixas de dor, isquemia, necrose, dormência, inchaço, entre outros (Barbosa *et al.*, 2021).

No segundo, chamado de exame de pele, se visualiza a compressão do tecido para avaliação de processos isquêmicos. O profissional irá pressionar a pele com um cabo de tesoura de sutura por 5 segundos. Se houver oclusão vascular, o sangue será impedido de circular e a região ficará esbranquiçada (Barbosa *et al.*, 2021).

Por último, temos o ultrassom de alta resolução, no qual o preenchedor aparecerá com uma imagem anecóica (preta), permitindo avaliar o volume e a sua localização exata nos tecidos moles da face. Entretanto, não é um método muito utilizado, geralmente assim que surge algum sintoma, o profissional já entra com a principal medida de intervenção, a enzima hialuronidase. (Kohn *et al.*, 2013).

### 1.8. ENZIMA HIALURONIDASE

Diante das diversas complicações citadas e com a popularidade dos procedimentos estéticos com AH atualmente, tornou-se necessário o conhecimento acerca da enzima hialuronidase (Clucinicoff, 2021).

A hialuronidase é uma enzima proteica naturalmente presente no corpo humano. Desempenha a função de manutenção e integridade da matriz extracelular (MEC), promovendo a permeabilidade da membrana celular. Em sua versão comercializada atuará da mesma maneira, potencializando a permeação e dispersão de outros ativos (Clucinicoff, 2021).

Sua descoberta foi realizada em 1928, pelo Dr Duran-Reynalds. O mesmo denominou a enzima como "fator de espalhamento/permeabilidade", em função de seu potencial na redução da impermeabilidade dos tecidos. Adiante, em 1940, Meyer e Hobby, observaram a sua preferência pelo ácido hialurônico. Logo, passaram a denominá-la como hialuronidase (Clucinicoff, 2021).

Atualmente, é a única com potencial na degradação de preenchedores a base de AH, levando entre 24 a 48 horas para completar seu efeito. Devido a isso, a mesma está presente na maioria dos protocolos de reversão relacionados aos casos de

nódulos tardios, hematoma, edema, compressão ou oclusão vascular (Clucinicoff, 2021).

Em aplicações clínicas, a hialuronidase resulta em uma ação despolimerizadora do AH. Isto é, ao ser injetada na lesão, a enzima irá hidrolisar as ligações glicosaminídicas do AH, ligações essas que mantêm as moléculas do ácido juntas (Figura 6). Com essa quebra, a estrutura molecular do AH é alterada, permitindo que o produto diminua sua viscosidade e aumente a sua velocidade de absorção nos tecidos circundantes, até a sua total degradação e eliminação pelo próprio corpo (Clucinicoff, 2021).



Fonte: Adaptada de Clucinicoff, 2021.

Sendo assim, com o objetivo de determinar a eficácia da enzima hialuronidase e os seus benefícios na reversibilidade de complicações vasculares decorrentes de preenchimentos com ácido hialurônico, o presente trabalho busca conhecer a relevância e o alcance da enzima na prática clínica, verificar casos na literatura de complicações vasculares que obtiveram sucesso pós tratamento e analisar os diferentes protocolos existentes para um uso seguro da hialuronidase.

### 1.9. TRATAMENTOS AUXILIARES A ENZIMA HIALURONIDASE

Além da enzima hialuronidase, muitos profissionais utilizam outros tipos de tratamentos para uma melhor e mais rápida recuperação do paciente. Na área da tecnologia pode-se utilizar a laserterapia, um tratamento capaz de modular processos biológicos e estimular o processo de reparação tecidual (Glass, 2021), e a câmara

hiperbárica, que é um tipo de oxigenoterapia, onde os pacientes são inseridos dentro de um equipamento para respirar oxigênio a 100% sob pressão ambiente elevada. Isso promove a dissolução do O<sub>2</sub> nas células plasmáticas e aumenta o nível de oxigênio em áreas com hipóxia (Rodriguez-Valera e Nieto-Lopez, 2022).

Os pacientes podem ser submetidos a alguns procedimentos, como a utilização de compressas quentes, onde a aplicação do calor estimulará a vasodilatação e aumentará o fluxo sanguíneo na área. E a massagens firmes e prolongadas, estimulando o fluxo sanguíneo e removendo qualquer obstrução no vaso (King *et al.*, 2020).

Ainda é possível, se o profissional julgar necessário, combinar o tratamento da hialuronidase com alguns medicamentos, como aspirinas e anti-inflamatórios, para o alívio de dores leves e outros sintomas da inflamação, como rubor, febre, entre outros. Temos como exemplo o AAS e predsim. Os analgésicos opioides, como, morfina e tramadol, também podem ser utilizados para o alívio de dores mais fortes (King *et al.*, 2020).

Além disso, os antibióticos podem ser utilizados para impedir crescimento bacteriano, como clavulin e ampicilina. É muito comum de ser utilizado em casos com necrose, quando há maiores chances de uma infecção oportunista devido ao tecido morto presente. Os anticoagulantes, como a heparina, são considerados um tratamento auxiliar também, aplicado para diminuir a atividade plaquetária e assim, evitar a formação de trombos. E por último, os vasodilatadores, como por exemplo a pentoxifilina, que é capaz de aumentar o calibre dos vasos e melhorar a circulação sanguínea (King *et al.*, 2020).

## **2. METODOLOGIA**

O estudo foi realizado com pesquisas de revisão da literatura integrativa. A busca pelos artigos se deu através de ferramentas da literatura, como livros, revistas acadêmicas e bases de dados, como PubMed e periódicos.

Os artigos foram identificados pelas seguintes palavras-chave: oclusão vascular, hialuronidase, ácido hialurônico e preenchedor. Se encontravam nos idiomas português e inglês, no período entre 2013 até 2023.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. REVERSÃO DE PERDA DE VISÃO PÓS PREENCHIMENTO COM ALTAS DOSES DA ENZIMA HIALURONIDASE

Apenas uma paciente foi relatada nesse caso, sendo do sexo feminino, com 40 anos. A mesma realizou um primeiro procedimento de 1 mL de preenchimento com ácido hialurônico no dorso nasal, em uma clínica privada na Indonésia. Após 1 mês, não satisfeita com o resultado, a mesma resolveu realizar um segundo procedimento. Dessa vez, foram injetados mais 2 mL de ácido hialurônico no mesmo local. A intervenção começou a ser realizada 10 minutos após o procedimento, utilizando doses da enzima hialuronidase e demorando 3 meses até a resolução completa do caso (Wibowo *et al.*, 2019).

Dez minutos após o segundo procedimento realizado, a mesma já começou a apresentar alguns sinais e sintomas, como branqueamento da pele, ptose, turbidez da visão e dor profunda no olho direito (Wibowo *et al.*, 2019).

Trinta minutos após o início dos sintomas, o próprio médico que realizou o procedimento, decidiu iniciar massagens na região e injetar 30 unidades da enzima hialuronidase (Wibowo *et al.*, 2019).

A paciente não apresentou melhora imediata nos sintomas cutâneos e nem visuais. As lesões cutâneas na glabella, testa, bochechas e dobras nasais começaram a apresentar uma coloração roxa azulada e a dor na área envolvida continuou a piorar, junto com a perda de visão (Wibowo *et al.*, 2019).

Após uma hora do preenchimento, a paciente só apresentava uma pequena percepção de luz no olho direito. Decidiu-se, então, a internação em um hospital, com observação de um neurologista. Novos sintomas foram adicionados ao caso, como inchaço periorbital, congestão da conjuntiva, uma membrana que recobre os olhos e as pálpebras, e algumas pústulas. Durante sua internação, a mesma recebeu analgésicos, para controle da dor, e fluídos intravenosos (Wibowo *et al.*, 2019).

Como os profissionais do hospital em questão não possuíam experiência em casos de intercorrências estéticas, no terceiro dia após o preenchimento, a paciente foi encaminhada para um centro estético com um médico especialista em complicações. O mesmo realizou um exame clínico, uma fundoscopia (exame avaliador da retina) e VFI (avaliação do campo visual) (Wibowo *et al.*, 2019).

Na fundoscopia, constatou-se que apenas 30% da circulação na artéria oftálmica estava preservada e na VFI verificou-se que o seu índice de campo visual

era apenas 19%. O médico responsável optou por um protocolo de altas doses da enzima hialuronidase (Wibowo *et al.*, 2019).

Cerca de 40 horas após o preenchimento, a primeira dose de 1.500 UTR de hialuronidase foi aplicada na zona isquêmica, espalhando entre glabella, ponta do nariz, testa, bochechas e sulcos nasolabiais, sem nenhuma melhora imediata (Wibowo *et al.*, 2019).

Após 6 horas da injeção com alta dose de hialuronidase, decidiu-se injetar uma segunda dose de 1.500 UTR na mesma área. Foi solicitado ao paciente começar tratamento com aspirina e antibiótico (Cefixima), 80 Mg por dia e .200 Mg duas vezes ao dia, respectivamente, afim de aliviar as dores e evitar possíveis infecções bacterianas na pele (Wibowo *et al.*, 2019).

No quarto dia pós preenchimento, a paciente não apresentou nenhuma evolução na pele e na visão. Devido a isso, decidiu-se administrar uma injeção retrobulbar de 900 UTR da hialuronidase. Isto é, a hialuronidase foi inserida atrás do globo ocular. 600 UTR foram injetadas na parte superior e 300 UTR na parte inferior dos olhos. Ao mesmo tempo, uma terceira injeção subcutânea de 1.500 UTR da hialuronidase foi aplicada nas regiões isquêmicas (Wibowo *et al.*, 2019).

Finalmente no quinto dia após o preenchimento, evoluções puderam ser visualizadas, a pele apresentou descoloração e redução das áreas afetadas. A quarta dose de 1.500 UTR da hialuronidase foi administrada na área afetada e a segunda dose de 900 UTR foi injetada atrás do globo ocular. Quatro horas após as últimas injeções, paciente relatou alívio na dor e um aumento na percepção de luz no olho direito (Figura 7) (Wibowo *et al.*, 2019).

**Figura 7.** Perda de visão pós-preenchimento. Dia 2, 3, 4 e 5, respectivamente.



Fonte: Wibowo *et al.*, 2019.

No sexto dia após o procedimento, o profissional resolveu realizar um novo exame de fundoscopia, constatando que não havia mais obstrução vascular nos olhos. Entretanto, ainda havia edema sobre o nervo óptico. A quinta dose da hialuronidase foi administrada na região isquêmica (Wibowo *et al.*, 2019).

No sétimo dia pós preenchimento, a paciente conseguia movimentar um pouco as pálpebras, sua visão apresentou melhora e o inchaço nas pálpebras e conjuntiva começaram a diminuir (Wibowo *et al.*, 2019).

No oitavo dia, era possível visualizar 50% da pálpebra aberta e a visão apresentou melhora significativa. A paciente conseguia visualizar a forma de objetos grandes e sua pele começou a retornar à coloração normal (Figura 8) (Wibowo *et al.*, 2019).

**Figura 8.** Perda de visão pós-preenchimento. Dia 7, 8, 9 e 11, respectivamente.



Fonte: Wibowo *et al.*, 2019.

Nos 12º e 13º dias, a pálpebra se abria em 90%, era possível visualizar pequenas áreas de necrose cutânea e indícios de pequenas cicatrizes. Já no 21º dia, a pálpebra se movimentava normalmente e 70% da visão estava recuperada (Wibowo *et al.*, 2019).

Após 3 meses do preenchimento, a paciente foi capaz de recuperar completamente a sua visão, com mínima deformidade na pele e pequenas áreas com cicatrizes (Figura 9) (Wibowo *et al.*, 2019).

**Figura 9.** Perda de visão pós-preenchimento. Dia 12, 13, 21 e 3 meses, respectivamente.



Fonte: Wibowo *et al.*, 2019.

### 3.2. TRATAMENTO DE COMPRESSÃO VASCULAR COM HIALURONIDASE

Apenas uma paciente do sexo feminino foi relatada nesse caso, com 41 anos. A mesma se encaminhou ao consultório com o objetivo de hidratar e obter uma leve volumização nos lábios. Em anamnese, a paciente relata ter se contaminado recentemente há 2 meses com o vírus da COVID-19, porém já havia tomado as 3 doses da vacina (Sartori, 2022).

O procedimento foi realizado com 0,7 ml de preenchimento com AH no lábio superior e inferior, durante o procedimento não houve intercorrências. Após 2 horas do procedimento, a intervenção com doses da enzima hialuronidase foi iniciada. O período de controle foi em 24 horas (Sartori, 2022).

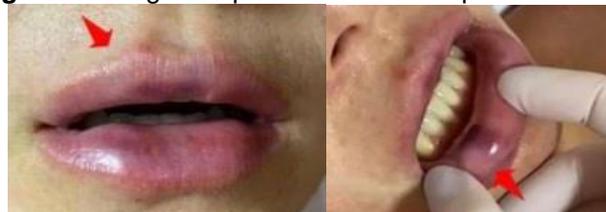
Durante e logo após o preenchimento, a paciente não apresentou complicações (Figura 10). Duas horas depois, iniciou-se os primeiros sintomas de isquemia no lábio superior e inferior, ainda com fluxo sanguíneo contínuo (Figura 11). A profissional decidiu, como medida de prevenção, realizar a injeção de 0,4 mL da enzima hialuronidase de 2.000 UTR e massagem por 20 minutos nas áreas afetadas (Sartori, 2022).

**Figura 10.** Vista frontal do lábio inicial e após preenchimento com ácido hialurônico.



Fonte: Sartori, 2022.

**Figura 11.** Região isquêmica no lábio superior e inferior.



Fonte: Sartori, 2022.

Após 17 horas as complicações evoluíram com piora no lábio superior. A profissional resolveu injetar uma segunda dose com 0,5 ml da hialuronidase, realizar novamente compressa de água quente e massagem, por 30 minutos. Logo após a

segunda dose, o lábio superior apresentou-se sem isquemia (Figura 12) (Sartori, 2022).

**Figura 12.** Lábio superior apresenta piora na isquemia, seguida da segunda aplicação da hialuronidase.



Fonte: Sartori, 2022.

Três horas após a segunda dose, a isquemia retorna e a terceira dose de 0,5 ml de hialuronidase é aplicada, junto com o protocolo de massagem e compressa quente por mais 30 minutos. Nesse momento são receitados medicamentos profiláticos como: clavulin, predsim, pentoxifilina e aspirina (Figura 13) (Sartori, 2022).

**Figura 13.** Isquemia após 3 horas da segunda aplicação da hialuronidase.



Fonte: Sartori, 2022.

Cinco horas após a terceira dose, o lábio mostrou-se com melhora na região do arco do cupido, entretanto, pode-se constatar sinais de piora na região molhada do lábio inferior. Prontamente, a última dose de hialuronidase foi aplicada. Desta vez, realizou-se um pertuito no lábio inferior e superior, e com a técnica de retroinjeção, 1 mL da enzima foi distribuído em cada lábio, combinando com mais um ciclo de compressa quente e massagem, durante 1 hora (Figura 14) (Sartori, 2022).

**Figura 14.** Região isquêmica na lateral direita do lábio superior e no lábio inferior, respectivamente.



Fonte: Sartori, 2022.

Após uma hora da última dose, foi possível confirmar o fluxo sanguíneo positivo com o teste de compressão. A presença de hematomas no lábio superior e inferior continuou devido a manipulação do tecido, porém o controle da compressão vascular foi estabelecido e a completa reversão foi alcançada após 48 horas (Figura 15) (Sartori, 2022).

**Figura 15.** Completa reversão do quadro de oclusão vascular.



Fonte: Sartori, 2022.

### 3.3. OFTALMOPLEGIA COM NECROSE APÓS PREENCHIMENTO COM ÁCIDO HIALURÔNICO

No terceiro relato de caso, teremos uma oftalmoplegia com necrose pós preenchimento com ácido hialurônico. Isto é, uma paralisia ou fraqueza nos músculos oculares seguida de necrose após um procedimento estético. É uma paciente do sexo feminino, com 43 anos e o procedimento realizado foi de preenchimento com ácido hialurônico no dorso nasal. A intervenção utilizada foi a enzima hialuronidase, inserida após 24 minutos do procedimento e demorando 3 anos até o resultado final apresentado (Kim *et al.*, 2020).

Após 24 minutos do procedimento, a paciente começou a relatar sintomas como visão turva, dor intensa, tontura e estrabismo. A primeira injeção da enzima hialuronidase foi aplicada imediatamente, no próprio consultório do profissional (Kim *et al.*, 2020).

Após 1 hora, a paciente foi encaminhada ao pronto-socorro, apresentando uma melhora na visão. Entretanto, o estrabismo no olho direito continuou e a paciente apresentou uma movimentação limitada dos olhos (Figura 16). Os profissionais decidiram então realizar uma série de exames, constatando resíduos de AH na região do nariz e um aumento da intensidade do sinal dos músculos orbitais, sugerindo um infarto agudo dos músculos oculares (Kim *et al.*, 2020).

Visando eliminar os resíduos de AH, uma segunda injeção de hialuronidase foi aplicada após 24 horas e deram início a administração de medicamentos, como

antibióticos, anti-inflamatórios e anticoagulantes. A área isquêmica começou a ser tratada com uma pomada de fator de crescimento tecidual (Kim *et al.*, 2020).

Após 3 dias, o campo visual da paciente, a ptose e as limitações oculares apresentadas foram normalizados. A mesma continuou o tratamento com 10 sessões de laser, em intervalos de 2 semanas, até ficar totalmente satisfeita (Kim *et al.*, 2020).

**Figura 16.** Fotografias iniciais mostrando ptose e limitações nos movimentos do olho direito.



Fonte: Kim *et al.*, 2020.

No final, foi possível visualizar a evolução do paciente do início dos sintomas até a recuperação total. A primeira foto seria 1 dia após o preenchimento, na segunda 1 semana e por último, 3 anos após o procedimento, uma completa recuperação com cicatrizes mínimas (Figura 17) (Kim *et al.*, 2020).

**Figura 17.** Evolução da paciente no primeiro dia, uma semana após e 3 anos após o procedimento, respectivamente.



Fonte: Kim *et al.*, 2020.

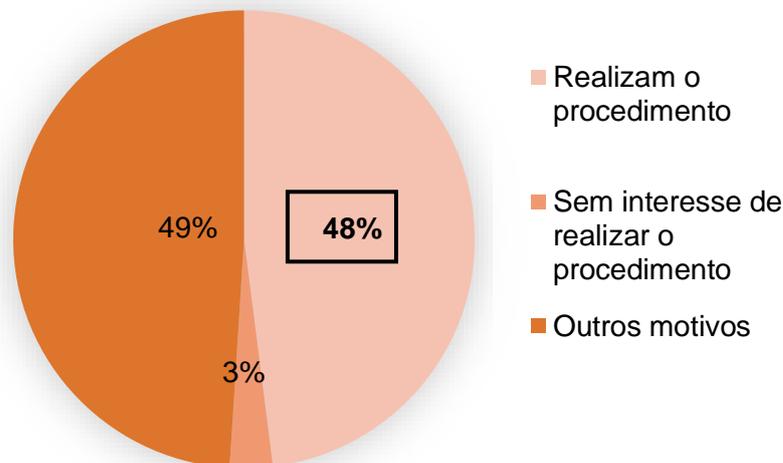
### 3.4. PESQUISA ELETRÔNICA SOBRE AS INDICAÇÕES DESCRITAS DA ENZIMA HIALURONIDASE NA PRÁTICA ESTÉTICA

Esse estudo foi realizado através de uma pesquisa eletrônica sobre as indicações descritas da enzima hialuronidase na prática estética, tendo como público alvo 350 membros da sociedade Canadense de cirurgiões plásticos (Olaiya *et al.*, 2021).

O método utilizado foi um formulário enviado no google forms com 12 perguntas pertinentes aos padrões de prática da hialuronidase. Dos 350 membros houve uma taxa de resposta de 98%, sendo que 28% desses 350 membros concluíram a pesquisa. A pesquisa teve como objetivo coletar informações sobre a frequência, as dosagens e usos relatados da hialuronidase na cirurgia estética (Olaiya *et al.*, 2021).

Observa-se no gráfico que 48% dos profissionais entrevistados realizam o procedimento com ácido hialurônico em seus pacientes, 3% deles não demonstraram interesse em realiza-lo e 49% alegaram outros motivos, como falta de tempo, falta de treinamento ou atuação em outras áreas (Figura 18) (Olaiya *et al.*, 2021).

**Figura 18.** Percentual de profissionais entrevistados que realizam procedimentos com AH.



Fonte: Adaptado de Olaiya *et al.*, 2021.

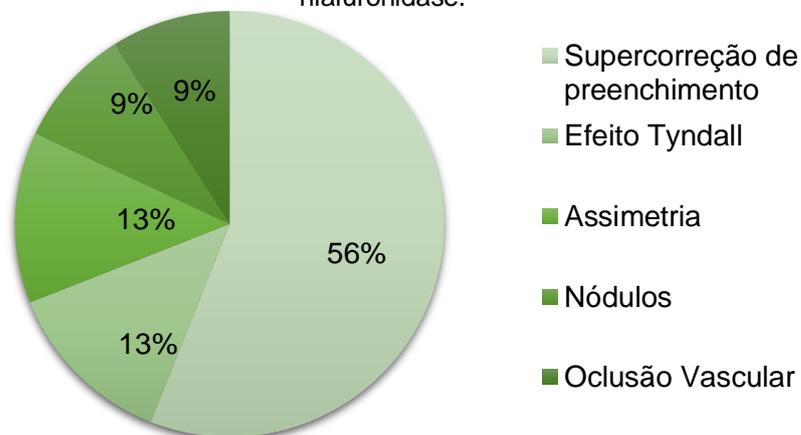
Desses 48% que realizam o procedimento com AH, 98 profissionais foram entrevistados, com diferentes anos de práticas e frequências de uso. Podemos destacar os profissionais com mais de 15 anos de prática, de 46 entrevistados, 21 utilizaram a hialuronidase pelo menos uma vez e 6 utilizaram menos de uma vez ao ano (Figura 19). Em linhas gerais, 60,9% dos cirurgiões usaram hialuronidase uma vez a cada vários meses (Olaiya *et al.*, 2021).

**Figura 19.** Frequência do uso da enzima hialuronidase nos entrevistados.

Anos de prática	Nº de entrevistados	Usou pelo menos uma vez	Semanalmente	Algumas vezes por mês	Intervalo de meses	- de uma vez ao ano
< 5 de anos	19	6	0	0	2	0
5-9 anos	18	10	0	0	1	1
10-15 anos	15	10	1	3	2	2
> 15 anos	46	21	0	0	5	6

Fonte: Adaptado de Olaiya *et al.*, 2021.

O uso da hialuronidase foi descrito como uma medida de intervenção de diversos eventos. 56% dos profissionais descreveram utilizá-la para supercorreção de preenchimento com AH, 13% a utilizou para efeito tyndall, com uma faixa de 5 a 30 unidades da enzima, 13% utilizou para assimetria, com 5 a 500 unidades, 9% para nódulos, com 100 unidades; e 9% para ocorrências de oclusão vascular, com doses entre 30 e 5.000 unidades (Figura 20) (Olaiya *et al.*, 2021).

**Figura 20.** Percentual de intercorrências nas quais os profissionais entrevistados utilizam a enzima hialuronidase.

Fonte: Adaptado de Olaiya *et al.*, 2021.

#### 4. DISCUSSÕES

Na opinião de DeLorenzi (2017), em casos de oclusão vascular, o protocolo correto para tratamento são altas doses da enzima hialuronidase, repetindo a sua aplicação a cada hora em toda a área isquêmica. O mesmo defende que repetindo as injeções, a concentração da enzima permanecerá elevada, fazendo com que o AH se degrade completamente.

A dosagem recomendada pelo autor depende da quantidade de área afetada, quanto maior for a área, maior será a dose. Em contrapartida ao primeiro resultado apresentado, DeLorenzi não recomenda o uso de tratamentos auxiliares, como antibióticos, aspirinas e câmara hiperbárica. Apenas recomenda o uso do ácido acetilsalicílico (AAS) uma vez por dia durante uma semana, afim de reduzir a atividade plaquetária. Também descarta o uso de injeções da hialuronidase na região retrobulbar. O autor se apoia no fato de que não há comprovação científica de que a hialuronidase é capaz de atravessar a esclera, tecido que reveste o globo ocular. Nesse caso, acredita-se que injeções com a enzima hialuronidase só serão eficazes se a obstrução acontecer na região extraocular (DeLorenzi, 2017).

Já no protocolo abordado por King e colaboradores (2020), inicialmente é necessário realizar massagem e aplicar calor na região afetada, para estimular o fluxo sanguíneo e a vasodilatação, tentando remover a obstrução sem intervenções. Caso não funcione, entrar imediatamente com a hialuronidase, com doses entre 450-1.500 UTR (King *et al.*, 2018) no tecido afetado. Após isso, realizar novamente massagem, aguardar 60 minutos e reavaliar. Se necessário, repetir todo o processo por no máximo quatro vezes (King *et al.*, 2020).

Segundo Signorini e colaboradores (2016), a dosagem pode variar entre 200-300 UTR, em casos graves injetar doses maiores que 1.500 UTR. O mesmo indica a utilização de tratamentos auxiliares, como aspirina para alívio da dor, heparina, como prevenção de trombos e a câmara hiperbárica, potencializando a cicatrização do paciente, principalmente em casos de necrose tecidual.

Por último, Lee e colaboradores (2020) realizaram um estudo experimental em coelhos para tratamento de necrose induzida por preenchimento de AH. O autor defende que doses repetidas em um menor espaço de tempo proporcionam uma degradação mais rápida do preenchedor. Recomendando a dose de 250 UTR 2x, em intervalos de 15 minutos, e outra injeção de 125 UTR 4x em intervalos de 15 minutos.

## **5. CONCLUSÃO**

Devido a frequência com que procedimentos com ácido hialurônico crescem em todo o mundo, pode-se concluir que a enzima hialuronidase é uma ferramenta essencial aos profissionais e a sua presença deve ser indispensável nos consultórios estéticos, tendo em vista a sua atuação eficaz no tratamento de intercorrências.

Junto a isso, é imprescindível aos profissionais, conhecimento anatômico para prevenção, saber identificar possíveis intercorrências e ter domínio técnico sobre a enzima.

Embora não haja um consenso nos protocolos de uso da hialuronidase, quando se trata de oclusões vasculares, o mais recomendado foi o uso de altas doses da enzima, considerando que quanto maior a área afetada, maior a dose utilizada; e teremos maiores chances de sucesso quando a mesma for aplicada nas 4 primeiras horas após o preenchimento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABATANGELO, G. *et al.* “Hyaluronic Acid: Redefining Its Role.” *Cells*, vol. 9, no. 7, 1 de Jul. de 2020, p. 1743, [www.mdpi.com/2073-4409/9/7/1743](http://www.mdpi.com/2073-4409/9/7/1743), <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/7/1743>. Acesso em 23 de Out. de 2023.

ARX, T. *et al.* “The Face – a Vascular Perspective. A Literature Review.” *Swiss Dental Journal*, vol. 128, no. 5, 14 de Maio de 2018, pp. 382–392, [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29734800/](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29734800/). Acesso em 30 de Nov. de 2023.

BALASSIANO, L.; BRAVO, B. “Hyaluronidase: A necessity for any dermatologist applying injectable hyaluronic acid.” *Surgical and Cosmetic Dermatology*. vol. 6, no. 4, 17 de Dez. de 2014, pp. 338-343. Acesso em 20 de Jun. 2023.

BARBOSA, K. L. *et al.* “Diagnóstico E Tratamento Das Complicações Vasculares Em Harmonização Orofacial: Revisão E Atualização Da Literatura.” *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, vol. 13, no. 4, 24 de Abr. de 2021, p. e7226, <https://doi.org/10.25248/reas.e7226.2021>. Acesso em 20 de Jun. 2023.

BRAZ, A.; SAKUMA, T. **Atlas de Anatomia E Preenchimento Global Da Face**. 1ª ed., Guanabara Koogan, 21 Maio 2019, pp. 17–18.

BUKHARI, S. *et al.* “Hyaluronic Acid, a Promising Skin Rejuvenating Biomedicine: A Review of Recent Updates and Pre-Clinical and Clinical Investigations on Cosmetic and Nutricosmetic Effects.” *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 120, Dez. de 2018, pp. 1682–1695, [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014181301833770X](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014181301833770X), <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188>. Acesso em 23 de Out. de 2023.

CLUCINICOFF, T. **Hialuronidase: Eficiência E Dose Utilizada Em Intercorrências Com Preenchedores**. São Paulo, Faculdade Sete Lagoas, 27 Jul. 2021, disponível em: <https://faculdadefacsete.edu.br/monografia/files/original/b457a8ea6f229211dbfa14b7fcd2575.pdf>. Acesso em 4 de Abr. de 2023.

DELORENZI, C. “New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events.” *Aesthetic Surgery Journal*, vol. 37, no. 7, 17 de Mar. de 2017, <https://doi.org/10.1093/asj/sjw251>. Acesso em 20 de Jun. de 2023.

FERREIRA, M. C. S. *et al.* **Intercorrências Com Ácido Hialurônico: Revisão de Literatura.** 1ª ed., Editora Tricto Sensu, 2 Set. 2021, pp. 32–44. Acesso em 28 de Mar. de 2023.

FUNDARÒ, S. *et al.* **The Rheology and Physicochemical Characteristics of Hyaluronic Acid Fillers: Their Clinical Implications.** *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 18, 10 Set. 2022, <https://doi.org/10.3390/ijms231810518>. Acesso em 1 de Abr. de 2023.

GLASS, G. E. “Photobiomodulation: The Clinical Applications of Low-Level Light Therapy.” *Aesthetic Surgery Journal*, vol. 41, no. 6, 20 de Jan. de 2021, <https://doi.org/10.1093/asj/sjab025>. Acesso em 23 de Out. de 2023.

GOODMAN, G. *et al.* “Aspiration before Tissue Filler—an Exercise in Futility and Unsafe Practice.” *Aesthetic Surgery Journal*, vol. 42, no. 1, 29 de Jan. de 2021, pp. 89–101, <https://doi.org/10.1093/asj/sjab036>. Acesso em 29 de Nov. de 2023.

KIM, B. *et al.* “Ophthalmoplegia with Skin Necrosis after a Hyaluronic Acid Filler Injection.” *Journal of Cosmetic Dermatology*, vol. 19, no. 6, 12 de Abr. de 2020, <https://doi.org/10.1111/jocd.13403>. Acesso em 17 de Jul. de 2023.

KING, M. *et al.* “Management of a Vascular Occlusion Associated with Cosmetic Injections.” *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, vol. 13, no. 1, Jan. de 2020.

KING, M. *et al.* “The Use of Hyaluronidase in Aesthetic.” *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, vol. 11, no. 6, Jun. de 2018.

KOHN, J. C. *et al.* “Dynamic High-Resolution Ultrasound in Vivo Imaging of Hyaluronic Acid Filler Injection.” *American Society for Dermatologic Surgery*, vol. 39, no. 11, 1 de Nov. de 2013, pp. 1630–1636, <https://doi.org/10.1111/dsu.12345>. Acesso em 25 de Jul. de 2023.

LEE, W. *et al.* “Comparative Effectiveness of Different Interventions of Perivascular Hyaluronidase.” *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 145, no. 4, 1 de Abr. de 2020, pp. 957–964, <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006639>. Acesso em 5 de Out. de 2023.

MACHADO, D. “Tratamento Estético Skinbooster.” *Journal of Multidisciplinary Dentistry*, vol. 10, no. 3, 2022, pp. 144–7, [www.jmdentistry.com/jmd/article/view/540](http://www.jmdentistry.com/jmd/article/view/540), <https://doi.org/10.46875/jmd.v10i3.540>. Acesso em 23 de Out. de 2023.

MARINHO, A. *et al.* **Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation.** *Biomolecules*, vol. 11, no. 10, 15 Out. 2021, disponível em: [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34680150/](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34680150/), <https://doi.org/10.3390/biom11101518>. Acesso em 21 de Mar. de 2023.

MURTHY, R.; ROOS, J.; GOLDBERG, R. "Periocular Hyaluronic Acid Fillers." *Current Opinion in Ophthalmology*, vol. 30, no. 5, Set. de 2019, pp. 395–400, <https://doi.org/10.1097/icu.0000000000000595>. Acesso em 30 de Nov. de 2023.

OLAIYA, O. R. *et al.* **Hyaluronidase for Treating Complications Related to HA Fillers: A National Plastic Surgeon Survey.** *Canadian Society of Plastic Surgeons*, 8 Jun. 2021, <https://doi.org/10.1177/22925503211019618>. Acesso em 26 de Mar. de 2023.

OLIVEIRA, A.; JARNICK, K; FARIAS, E. "APLICAÇÕES DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA ESTÉTICA FACIAL." *ANAIS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA*, vol. 19, no. 19, 12 de Jul. de 2022, <https://revista.uniandrade.br/index.php/IC/article/view/2500>. Acesso em 23 de Out. de 2023.

RODRIGUEZ-VALERA, A.; NIETO-LOPEZ, F. "Hyperbaric Oxygenation Therapy Improve Recovery in Early or Late Vascular Occlusion Generates by Tissue Fillers." *Journal of Cosmetic Dermatology*, 9 de Fev. de 2023, <https://doi.org/10.1111/jocd.15677>. Acesso em 23 de Out. de 2023.

SARTORI, I. **Tratamento de Compressão Vascular com Hialuronidase - Relato de Caso.** Monografia em Curso de especialização em harmonização orofacial. Faculdade de Sete Alagoas, Santo André, 26 de Jul. de 2022.

SIGNORINI, M. *et al.* "Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers—Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations." *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 137, no. 6, 21 de Jan. de 2016, <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002184>. Acesso em 7 de Out. de 2023.

SILVA, B. R. T. *et al.* **Ácido Hialurônico Injetável Na Hamornização Facial: Indicações E Possíveis Efeitos Colaterais.** 6 Dez. 2021, disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/19315/3/AH%20na%20H armoniza%c3%a7%c3%a3o%20Facial.pdf1.pdf>. Acesso em 5 de Maio de 2023.

SILVA, J. *et al.* Eficácia do ácido hialurônico no antienvhecimento facial presente em cosméticos. *Revista Saúde Multidisciplinar*, vol. 14, no. 1, Mar. de 2023, pp. 173-177.

SOARES, D. J. **Bridging a Century-Old Problem: The Pathophysiology and Molecular Mechanisms of HA Filler-Induced Vascular Occlusion (FIVO) — Implications for Therapeutic Interventions.** *Molecules*, vol. 27, no. 17, 24 Ago. 2022, <https://doi.org/10.3390/molecules27175398>. Acesso em 22 de Mar. de 2023.

SOUZA, S. *et al.* "Os Benefícios Do Ácido Hialurônico No Tratamento Do Envelhecimento Facial: Uma Revisão Integrativa." *E-Acadêmica*, vol. 4, no. 2, 9 de Maio de 2023, [eacademica.org/eacademica/article/view/437](https://eacademica.org/eacademica/article/view/437), <https://doi.org/10.52076/eacad-v4i2.437>. Acesso em 23 de Out. de 2023.

"The Latest Global Survey from ISAPS Reports a Significant Rise in Aesthetic Surgery Worldwide." *International Society of Aesthetic Plastic Surgery*, 9 Jan. 2023, p. 16,

disponível em: [www.isaps.org/media/vdpdanke/isaps-global-survey\\_2021.pdf](http://www.isaps.org/media/vdpdanke/isaps-global-survey_2021.pdf). Acesso em 18 de Mar. de 2023.

WIBOWO, A. *et al.* "Reversal of Post-Filler Vision Loss and Skin Ischaemia with High-Dose Pulsed Hyaluronidase Injections." *Aesthetic Plastic Surgery*, vol. 43, no. 5, 24 de Jun. de 2019, pp. 1337–1344, <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01421-6>. Acesso em 25 de Jul. de 2022.

WOLLINA, U.; GOLDMAN, A. "Facial Vascular Danger Zones for Filler Injections." *Dermatologic Therapy*, 18 de Set. de 2020, e14285, <https://doi.org/10.1111/dth.14285>. Acesso em 29 de Nov. de 2023.