



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

LARISSA BRITO VIEIRA DE MELO

**REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE NO USO DA ENZIMA
HIALURONIDASE EM ESTÉTICA: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Recife
2024

LARISSA BRITO VIEIRA DE MELO

**REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE NO USO DA ENZIMA
HIALURONIDASE EM ESTÉTICA: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à obtenção
do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Paulo Euzebio Cabral Filho
Co-orientadora: Dra. Maria de Fátima de
Medeiros Brito

Recife
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

MELO, LARISSA BRITO VIEIRA DE.

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE NO USO DA ENZIMA
HIALURONIDASE EM ESTÉTICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA /
LARISSA BRITO VIEIRA DE MELO. - Recife, 2024.

35 p. : il.

Orientador(a): PAULO EUZÉBIO CABRAL FILHO

Coorientador(a): MARIA DE FÁTIMA DE MEDEIROS BRITO

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2024.

1. Hialuronidase. 2. Complicações. 3. Hipersensibilidade. I. CABRAL
FILHO, PAULO EUZÉBIO. (Orientação). II. BRITO, MARIA DE FÁTIMA DE
MEDEIROS. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

LARISSA BRITO VIEIRA DE MELO

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE NO USO DA ENZIMA HIALURONIDASE EM ESTÉTICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de
Graduação em Biomedicina da
Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Aprovada em: 15/03/2024

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr Paulo Euzébio Cabral Filho
Universidade Federal de Pernambuco/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

Dra. Aline Aguiar
Clínica Fátima Brito/Clínica Dermatho

Prof. Dra. Mariana Aragão Mattos Donato Universidade Federal de
Pernambuco/ Departamento de Histologia e Embriologia

Dedico este trabalho primeiramente à Deus, e à minha amada Nossa Senhora da Conceição a qual sou devota. Dedico à minha mãe, Ângela, e meus irmãos Breno e Felipe. Em especial, à minha avó Alba que acompanha a realização deste sonho lá do céu.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Dr. Paulo Euzébio que foi essencial em todas as etapas deste trabalho. Por sempre esclarecer minhas dúvidas, pela paciência e disponibilidade a todos os momentos solicitados.

Agradeço à Dra. Fátima Brito, minha co-orientadora que tenho a honra de levar seu sobrenome, por cada momento e auxílio, por cada tempo dedicado a me ajudar na construção deste trabalho.

Aos colegas que sempre estiveram ao meu lado em toda a graduação, em estudos antes da prova, suporte nos momentos difíceis e também compartilhando todos os momentos de glória. Em especial, gostaria de agradecer à Brenda, Kamylle, Marina e Saulo por serem tão companheiros nesta jornada. Também, ao meu amado amigo João Victor que com muita paciência foi meu tutor durante todo o curso, por me fazer acreditar que era possível em tantos momentos. Por fim, ao meu amigo fiel Antônio Gomes que segurou minha mão nos momentos finais e decisivos desta jornada, e que seguiremos juntos em todas as outras que vierem.

Gostaria de agradecer também aos meus professores, por terem sido essenciais no meu processo de formação; e à Universidade Federal de Pernambuco por oferecer uma educação de qualidade e gratuita. Agradeço por ter tido a oportunidade de me formar no SUS, e estagiar em um dos melhores hospitais públicos do país, o Hospital das Clínicas - UFPE.

Por fim, agradeço à minha mãe, Ângela, que é a minha maior inspiração e fonte de forças nesta vida, tudo é por ela e para ela. Aos meus irmãos, Breno e Felipe que sempre me deram todo o suporte necessário e também me inspiram em todas as áreas da vida. Agradeço também, ao meu avô amado Pe. Geraldo Zoé que é um dos meus maiores fãs e admiradores. Aos meus tios e tias: Anelita, Júlio Zoé, João Batista, Hilza, Beto, Maria Paulina, e à minha querida tia Fatinha, que muito me ajudou diretamente nesta pesquisa. Minha tia Fernanda e meu amado tio Maurício, que sempre foram meus incentivadores e sonham meus sonhos juntos comigo há muitos anos. À minha madrinha Marta e meu padrinho Gustavo, que foram essenciais em toda a minha vida acadêmica e sempre fizeram e fazem tanto por mim. Agradeço à minha avó Alba, que sonhou tantos anos ver sua neta formada e trabalhando no hospital, hoje acompanha essa conquista lá do céu. Sem vocês, jamais seria possível.

MELO, Larissa. **Reações de hipersensibilidade no uso da enzima hialuronidase em estética: uma revisão da literatura**. 2024. 35 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

RESUMO

A presente revisão de literatura lançou luz sobre as reações de hipersensibilidade associadas ao uso da enzima hialuronidase em procedimentos estéticos. Com a crescente popularidade desses procedimentos, compreender abrangentemente os riscos e benefícios era imperativo para promover práticas mais seguras e eficazes. Neste cenário, a hialuronidase, uma enzima responsável pela degradação do ácido hialurônico, foi amplamente empregada para reverter e corrigir complicações estéticas indesejadas. Contudo, o espectro de reações de hipersensibilidade relacionadas a essa prática emergente suscitou questionamentos e exigiu uma análise crítica. A introdução explorou a importância da revisão diante dessa dualidade entre benefícios e potenciais riscos, destacando a relevância prática para profissionais da estética e pesquisadores. Os objetivos desta revisão prospectiva eram duplos. Primeiramente, buscou-se classificar e relatar os distintos tipos de reações de hipersensibilidade que podiam surgir durante ou após a administração da hialuronidase em contextos estéticos. Em segundo lugar, almejou-se analisar criticamente os fatores de risco inerentes a tais reações, proporcionando uma compreensão mais profunda e holística dos elementos contribuintes. A metodologia adotada consistiu em uma busca extensiva em bases de dados acadêmicas, como PubMed e Scopus, abrangendo estudos publicados nos últimos cinco anos. A seleção criteriosa dos artigos incluiu a análise de metodologias, amostras e resultados. A abordagem narrativa adotada permitiu uma síntese coerente e uma análise comparativa dos estudos relevantes, visando uma compreensão mais abrangente das reações de hipersensibilidade à hialuronidase. Antecipou-se que os resultados dessa revisão proporcionariam uma classificação detalhada dos tipos de reações de hipersensibilidade, destacando a variedade de manifestações clínicas associadas ao uso da hialuronidase na estética. Esta revisão não apenas contribui para a consolidação do conhecimento atual sobre o tema, mas também enfatiza a importância da busca contínua por evidências e práticas mais seguras no cenário da estética.

Palavras-chave: Hialuronidase. Complicações. Hipersensibilidade.

MELO, Larissa. **Hypersensitivity reactions in the use of hyaluronidase enzyme in aesthetics: a review of the literature**. 2024. 35 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

ABSTRACT

This literature review shed light on the hypersensitivity reactions associated with the use of the hyaluronidase enzyme in aesthetic procedures. With the growing popularity of these procedures, comprehensively understanding the risks and benefits was imperative to promote safer and more effective practices. In this scenario, hyaluronidase, an enzyme responsible for the degradation of hyaluronic acid, was widely used to reverse and correct unwanted aesthetic complications. However, the spectrum of hypersensitivity reactions related to this emerging practice raised questions and required critical analysis. The introduction explored the importance of the review given this duality between benefits and potential risks, highlighting the practical relevance for aesthetics professionals and researchers. The objectives of this prospective review were twofold. Firstly, we sought to classify and identify the different types of hypersensitivity reactions that could arise during or after the administration of hyaluronidase in aesthetic contexts. Secondly, we aimed to critically analyze the risk factors inherent to such reactions, providing a deeper and more holistic understanding of the contributing elements. The methodology adopted consisted of an extensive search in academic databases, such as PubMed and Scopus, covering studies published in the last five years. The careful selection of articles included the analysis of methodologies, samples and results. The narrative approach adopted allowed for a coherent synthesis and comparative analysis of relevant studies, aiming for a more comprehensive understanding of hypersensitivity reactions to hyaluronidase. It was anticipated that the results of this review would provide a detailed classification of the types of hypersensitivity reactions, highlighting the variety of clinical manifestations associated with the use of hyaluronidase in aesthetics. This review not only contributes to the consolidation of current knowledge on the topic, but also emphasizes the importance of the continuous search for safer evidence and practices in the aesthetics scenario.

Key words: Hyaluronidase. Complications. Hypersensitivity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Antes e depois da aplicação com Toxina Botulínica.

Figura 2 – Preenchimento facial utilizando combinações de ácido hialurônico para fins de harmonização facial e volumização de áreas flácidas.

Figura 3 – Estrutura molecular do Ácido Hialurônico.

Figura 4 – Ação da enzima hialuronidase sobre o ácido hialurônico.

Figura 5 – Teste subcutâneo de alergia à hialuronidase com resultado positivo.

Figura 6 – Paciente apresentando edema localizado na face após aplicação de Hialuronidase para fins de correção de prévia injeção com Ácido Hialurônico.

Figura 7 – Eritema importante de toda a região periorbital, imediatamente após injeção da hialuronidase na região infraorbital.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AH - Ácido Hialurônico
UI- Unidades Internacionais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1 PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS	13
2.2 Uso do Ácido Hialurônico (AH) na Estética	14
2.3 Enzima hialuronidase	17
2.4 Reações de hipersensibilidade decorrentes do uso da hialuronidase	19
3. OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo Geral	22
3.2 Objetivos específicos	22
4. METODOLOGIA	23
4.1 Critérios de inclusão e exclusão	23
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
5.1. Edema	25
5.2. Eritema	26
6. CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS	30

1. INTRODUÇÃO

A Medicina Estética tem se destacado como uma área de constante evolução e relevância no campo da saúde, promovendo intervenções não cirúrgicas para aprimorar a aparência e a autoestima dos pacientes. O crescente interesse por procedimentos minimamente invasivos têm levado à utilização cada vez mais frequente de técnicas como preenchimento com ácido hialurônico, toxina botulínica e laserterapia (Barros; Lopes; Paula, 2023). Neste contexto, a compreensão abrangente dos benefícios, riscos e desafios associados a esses procedimentos é fundamental para a prática clínica e para a segurança dos pacientes. A busca por resultados estéticos satisfatórios tem sido acompanhada pela necessidade de aprofundar os conhecimentos sobre os efeitos adversos e as complicações decorrentes desses tratamentos, destacando a importância de uma abordagem científica e ética na área.

Dentre as técnicas mais utilizadas e compostos injetáveis mais solicitados na prática clínica, podemos ressaltar a toxina botulínica, que tem como resultados principais o rejuvenescimento e paralisação dos músculos da face, impedindo de formar rugas e linhas de expressão (Zargaran et al., 2022). Ainda, é válido pontuar a crescente e intensa procura pelos resultados obtidos através das injeções com o ácido hialurônico (AH), responsável pela ação preenchedora para fins de harmonização facial, prevenção da flacidez da pele. Em contrapartida, todos os procedimentos são passíveis de intercorrências, complicações, e resultados não satisfatórios aos pacientes (Teixeira et al., 2021). Em tais casos, faz-se necessário o uso de agentes reparadores antagonistas para que cesse qualquer ação do material previamente injetado; destacando a ação da enzima hialuronidase.

A enzima hialuronidase é uma enzima proteica capaz de despolimerizar reversivelmente o ácido hialurônico, degradando-o. Na estética, a hialuronidase é comumente utilizada nos casos de excesso de preenchimento por AH e/ou quando o depósito é feito no plano incorreto da pele, resultando em nódulos, assimetrias ou efeito Tyndall; e, raramente, tratamento de granulomas e oclusões vasculares (Wang; Massry; Holds, 2021).

Apesar de ainda não existir nenhum relato de reação anafilática após administração da hialuronidase, e discordância da necessidade por parte de alguns autores, a realização de testes cutâneos preliminares são recomendados pela bula dos compostos comercializados. Para o teste, são injetadas de 3U a 20U de hialuronidase na região intradérmica, geralmente na face anterior do antebraço, e observa-se, em cinco minutos, a formação de pápula eritematosa com calor local, caracterizando o teste positivo. Eritema ou vasodilatação macular transitória não significam positividade (Saliba, 2015). Ademais, pacientes com histórico de alergias a picadas de abelha não podem ser submetidos à nenhuma aplicação com hialuronidase pois a enzima é um dos componentes do veneno veiculado na picada (Murray G et al., 2021).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

Os procedimentos estéticos injetáveis englobam técnicas para a renovação da pele mediante a utilização de toxinas, preenchimentos dérmicos, biomateriais, lasers e outros dispositivos de rejuvenescimento cutâneo. Em comparação com a cirurgia, os procedimentos de injetáveis são menos invasivos, corrigindo diversas irregularidades faciais, como; rugas, linhas finas, perda de volume, contorno facial inadequado e acúmulo de gordura indesejada (Devgan; Singh; Durairaj, 2019).

A composição, duração do efeito, palpabilidade, facilidade de administração, complicações potenciais e outros fatores dos preenchimentos dérmicos variam significativamente e todos impactam diretamente nos resultados terapêuticos. Assim, a obtenção de resultados desejáveis com preenchimentos dérmicos requer uma compreensão crítica de suas distintas características, capacidades, métodos de injeção, riscos e limitações associadas aos diferentes tipos de preenchimentos disponíveis (Urdiales-gálvez, 2017).

Dentre todos os procedimentos realizados em consultório e minimamente invasivos, é possível elencar os mais populares na atualidade: preenchimentos com ácido hialurônico e uso da toxina botulínica. Os empregos estéticos da toxina botulínica abrangem uma diversidade de aplicações, demonstrando sua eficácia em diferentes contextos na prática clínica. Este notável agente terapêutico tem sido amplamente utilizado para tratar não apenas linhas glabellares e rugas na testa, mas também linhas periorbitais e periorais, faixas platismais, linhas horizontais no pescoço e a musculatura masseter, destacando-se como uma ferramenta versátil na busca por aprimoramentos estéticos (Blitzer et al., 1993).

Um exemplo de correção utilizando a toxina botulínica pode ser observado na **Figura 1**. Entre suas múltiplas aplicações, destaca-se a capacidade de suavizar e atenuar rugas dinâmicas e estáticas, proporcionando resultados notáveis e satisfação aos pacientes. Cabe ressaltar que a utilização da toxina botulínica vai além do simples tratamento de sinais visíveis de envelhecimento cutâneo. Este agente também tem se mostrado eficaz na correção de assimetrias faciais e no

ajuste sutil das expressões, conferindo uma abordagem abrangente à busca por uma estética facial equilibrada e natural (Dover et al., 2018). Ademais, em paralelo à eficácia da toxina botulínica na busca por uma estética facial equilibrada e natural, o ácido hialurônico emerge como uma ferramenta fundamental, oferecendo não apenas a correção de rugas e sulcos, mas também a restauração volumétrica e a melhoria da hidratação cutânea, complementando assim o arsenal terapêutico na promoção de uma aparência rejuvenescida e harmônica (Juncan et al., 2021).

Figura 1. Antes e depois da aplicação com Toxina Botulínica. Em (A) Linhas de expressão dinâmicas com contração muscular do complexo glabellar. E em (B) correção das rugas dinâmicas com músculos glabellares em repouso.



Fonte: Copyright © Rebecca Small, MD. Reimpresso de Small R, Hoang D. A Practical Guide to Botulinum Toxin Procedures. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams AH& Wilkins; 2012.

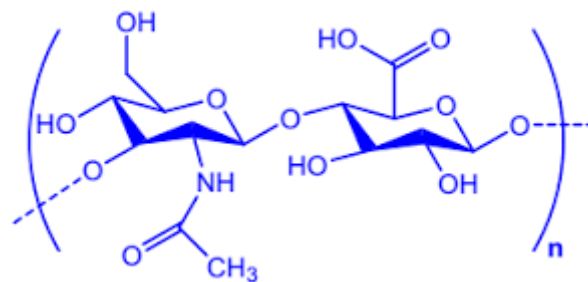
2.2 Uso do Ácido Hialurônico (AH) na Estética

É importante ressaltar a relevância do ácido hialurônico (AH) na prática

rejuvenescedora não cirúrgica. Os benefícios das injeções com o AH são inúmeros e possui potencial para diversas outras abordagens ainda não pesquisadas. O AH desempenha uma função multifacetada na regulação de diversos processos biológicos, destacando-se como agente reparador de pele, utilizado na cicatrização de feridas, regeneração de tecidos, com propriedades anti-inflamatórias e de imunomodulação (Kim; Sykes, 2011).

Em virtude de seu notável potencial biomédico e capacidade de regeneração tecidual, o AH tem sido amplamente incorporado como um dos elementos essenciais na indústria cosmética. O AH apresenta-se como um glicosaminoglicano não sulfatado, caracterizado pela fórmula molecular $C_{28}H_{44}N_2O_{23}$. Este composto é constituído por dissacarídeos poliméricos repetidos, unindo ácido D-glicurônico e *N*-acetil-D-glicosamina por meio de ligações glicosídicas nos arranjos de β -(1→4) e β -(1→3), como pode ser visto na **Figura 2**.

Figura 2. Estrutura molecular do Ácido Hialurônico.



Fonte: <https://cosmeticspedia.pt/noticias/o-que-e-o-acido-hialuronico/>

A estabilidade da estrutura do AH é intrinsecamente vinculada à estereoquímica dos dissacarídeos. A presença abundante deste biopolímero em organismos animais e corpos humanos, aliada à sua biodegradabilidade e biocompatibilidade, confere-lhe uma versatilidade única (Bukhari et al., 2018).

Preenchimentos injetáveis feitos com ácido hialurônico são reconhecidos como a referência principal nos procedimentos de volumização para rejuvenescimento facial. (Wollina, 2015)

O impacto desses preenchimentos baseia-se principalmente na aplicação estratégica do material nas distintas camadas do tecido facial, resultando em um efeito volumizador. Devido à sua característica de compressibilidade, os

preenchimentos à base de AH são considerados uma escolha favorável por alguns profissionais em áreas onde as estruturas ósseas ainda estão nitidamente definidas ou a pele é mais fina (Moradi; Shirazi; David, 2019). Na **Figura 3**, podemos observar a evolução de um preenchimento facial utilizando o AH.

Figura 3. Preenchimento facial utilizando combinações de ácido hialurônico para fins de harmonização facial e volumização de áreas flácidas. Primeira etapa de injeções com ácido hialurônico compostas e planejamento. Em (A) Antes do procedimento, (B) após 1 mês do preenchimento, (C) após aplicação de mais unidades de ácido hialurônico nas áreas indicadas na imagem em preto. (D) Resultado de 6 meses após a prévia injeção. (E) Acompanhamento após 12 meses da injeção, (F) Acompanhamento e resultado final satisfatório para a paciente após 14 meses de injeção.



Fonte: Adaptada de Fakh-Gomez; Kadouch, 2022.

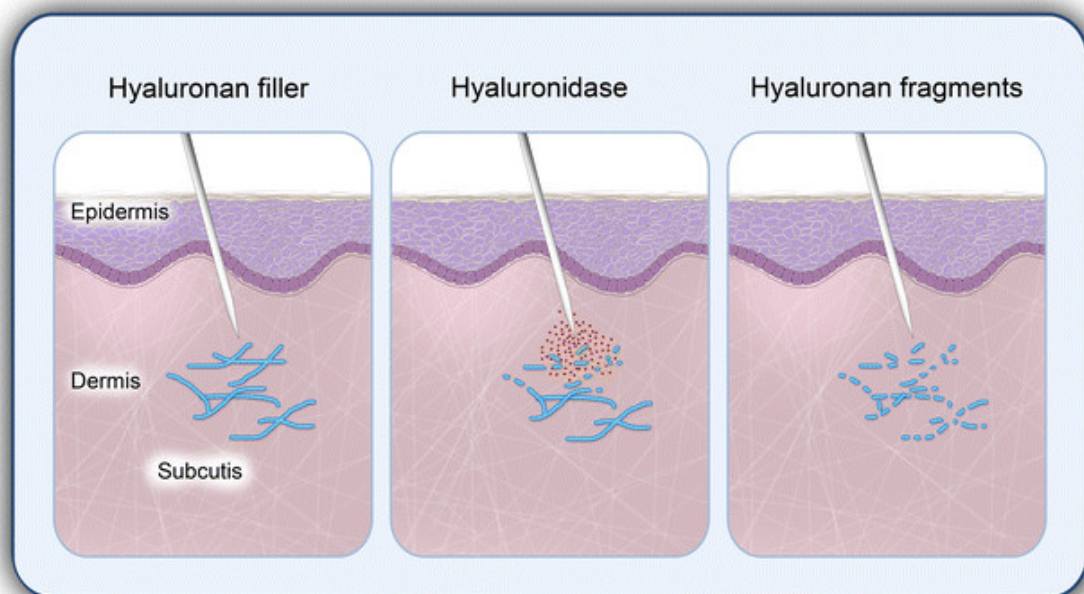
Apesar dos benefícios encontrados na prática estética decorrentes do uso do AH serem evidentes, também pode-se pontuar uma lista de intercorrências. Devido a

isso, é necessária a existência de um protocolo de reversão e manejo eficaz (Alam et al., 2015). O padrão ouro para a reversão dos procedimentos realizados com AH é utilizando a enzima Hialuronidase.

2.3 Enzima hialuronidase

A hialuronidase tem encontrado uma ampla aplicação em diversos medicamentos, principalmente devido à sua capacidade de intensificar a degradação da matriz extracelular do ácido hialurônico (AH) e aumentar a permeabilidade dos tecidos (FIGURA 4) (Buhren et al., 2016).

Figura 4. Ação da enzima hialuronidase sobre o ácido hialurônico.



Fonte: Figura adaptada de Khan et al. (2018).

A principal fonte de hialuronidase permanece predominantemente a ovina e a bovina, sendo produzida por meio de uma metodologia de DNA recombinante. A abordagem de DNA recombinante resulta na obtenção de glicoproteínas purificadas, que são formadas através da utilização de aminoácidos (Brody, 2005). Estas glicoproteínas são subsequentemente incorporadas em uma solução estéril e isenta de conservantes. Um aspecto relevante a considerar é que quanto menor o peso molecular da hialuronidase, mais significativa é sua capacidade de penetrar e difundir nos tecidos. Este critério influencia diretamente a eficácia e alcance das aplicações

da hialuronidase em contextos diversos (Harrison, 2017).

Em termos de uso comercial, temos 3 tipos disponíveis amplamente no mercado da cosmiatria, classificados a partir da origem da substância: bovina, ovina, ou recombinante humana (Lee et al., 2021). As formulações de hialuronidase exibem similaridades, divergindo principalmente em termos de origem, conservantes, concentração e custo. Estas variações não comprometem significativamente a segurança das preparações de hialuronidase, as quais apresentam perfis de efeitos colaterais comparáveis, inclusive uma taxa de reação anafilática de 0,1%. (Helm II, 2019)

A fim de efetuar a dissolução de um preenchimento de ácido hialurônico, é necessário que a hialuronidase tenha a capacidade de acessar as ligações intramoleculares presentes no ácido hialurônico. Diversos fatores interferem nesse processo, incluindo o número de ligações cruzadas entre as moléculas de ácido hialurônico e a concentração do mesmo. Quanto maior o grau de reticulação, mais desafiador torna-se para a hialuronidase atingir os sítios de ligação dentro do preenchimento de ácido hialurônico. Diante desse cenário, preenchimentos com extensa reticulação demandam um período mais prolongado para sua dissolução quando expostos à ação da hialuronidase (Rao, S; Woodward J, 2014).

A hialuronidase age quebrando a molécula do ácido hialurônico, rompendo a ligação β -14 entre os resíduos *N*-acetil-D-glicosamina e o ácido D-glicurônico, gerando aumento da permeabilidade na pele e tecido conjuntivo. A substância base possui alta disponibilidade na natureza e, no corpo humano está associada a diversos processos fisiopatológicos como: difusão de toxinas/venenos, fertilização, metástases, infecções microbianas e cicatrização. O ácido hialurônico (HA) desempenha um papel crucial na matriz extracelular (MEC), onde suas propriedades estruturais e biológicas atuam na mediação de atividades celulares, reparo de feridas, morfogênese e organização da matriz (Toole, 2001).

Até o momento, foram reconhecidos seis genes que codificam a hialuronidase, sendo estes: (Hyal-1, Hyal-2, Hyal-3, Hyal-4 e PH-20/Spam 1) (Tran et al., 2023). De acordo com a *Food and Drug Administration* (FDA), a utilização só é regulamentada e aprovada nas situações de absorção de dispersão de outras drogas previamente injetadas, auxílio de infusão de fluidos via subcutânea e na função de adjuvante da urografia subcutânea. (Buhren et al., 2018). Dentro da

dermatologia, outros usos *off-label* são realizados há alguns anos no tratamento de algumas patologias como mixedema pré-tibial, esclerodermia, linfedema e queloides (Lee et al., 2010).

Seu mecanismo de ação envolve a hidrólise do AH por meio da quebra da ligação glicosaminídica situada entre o carbono 1 (C1) da porção de glucosamina e o carbono 4 (C4) do ácido glicurônico (Kassir; Kolluru; Kassir, 2011).

A hialuronidase desempenha um papel crucial no manejo de complicações associadas ao AH em diversas situações clínicas. Além da abordagem na necrose por injeção em procedimentos de preenchimento de tecidos moles, a enzima também é instrumental no tratamento de edema não mediado por anticorpos (retardado) (Geisler; Shumer; Elson, 2007).

As reações de hipersensibilidade tardia, caracterizadas por endurecimento, eritema e edema, são mediadas por linfócitos T, diferenciando-se das reações mediadas por anticorpos. Estas reações tardias manifestam-se geralmente um dia após a injeção, estendendo-se até várias semanas após o procedimento, com a possibilidade de persistirem por meses. É essencial destacar que as reações de hipersensibilidade tardia não respondem aos anti-histamínicos, demandando a remoção do alérgeno para o tratamento eficaz. No contexto do AH, essa intervenção implica no uso de hialuronidase. Assim, a hialuronidase emerge como uma ferramenta versátil e imprescindível no enfrentamento de diversas complicações relacionadas ao ácido hialurônico, proporcionando soluções eficazes em situações clínicas distintas, desde necrose por injeção até reações de hipersensibilidade tardia (Pavicic; Funt, 2013).

2.4 Reações de hipersensibilidade decorrentes do uso da hialuronidase

As reações de hipersensibilidade não estão exclusivamente relacionadas ao uso do AH; muitas vezes, os resultados obtidos de uma aplicação bem-sucedida do AH não satisfazem completamente os desejos do paciente, que optam pela degradação do composto previamente injetado com a hialuronidase. As administrações locais dessa enzima também podem resultar em efeitos adversos, tais como prurido na região aplicada e reações alérgicas. A ocorrência de reações alérgicas tem sido documentada em uma faixa de 0,05% a 0,69%, enquanto casos

de urticária e angioedema foram igualmente descritos com baixa incidência, abaixo de 0,1%. A propensão às reações alérgicas aumenta significativamente quando a dosagem de hialuronidase ultrapassa 100.000 UI por meio de administração intravenosa, observando-se um aumento substancial na incidência de complicações alérgicas, atingindo 31,3% quando a dose é elevada para 200.000 UI (Cavallini et al., 2013).

A predominância das reações alérgicas vinculadas à hialuronidase é caracterizada pela hipersensibilidade imediata (tipo I, mediada por imunoglobulina E); no entanto, a ocorrência de reações de hipersensibilidade tardia (tipo IV, mediadas por células T) também é uma possibilidade (Arron; Neuhaus, 2007).

Os sintomas das reações de hipersensibilidade imediata desencadeadas pela hialuronidase englobam um quadro de edema eritematoso, que se manifesta em um intervalo de 1 a 2 horas, com a notável falta de resposta aos tratamentos convencionais com antibióticos. Nessas circunstâncias, a administração de esteróides sistêmicos, anti-histamínicos e a aplicação de creme esteróide têm demonstrado eficácia benéfica (Kim et al., 2015).

A realização do teste cutâneo, envolvendo 3 UI a 20UI de hialuronidase, representa uma prática comum, embora a sua implementação reiterada possa apresentar desafios logísticos em clínicas generalistas (Brody, 2005).

Este procedimento, preconizado como uma medida preventiva antes da administração da hialuronidase, visa detectar potenciais reações alérgicas, proporcionando uma avaliação preliminar da tolerância do paciente a essa enzima. É importante notar que, embora o teste cutâneo seja uma prática recomendada, a existência de uma associação clara entre o histórico de alergias do paciente e a resposta à hialuronidase nem sempre é estabelecida. Dessa forma, a realização do teste é crucial, especialmente em cenários clínicos onde a injeção de hialuronidase é parte integrante de procedimentos médicos rotineiros (Feighery et al., 2007).

Adicionalmente, ressalta-se a cautela necessária ao considerar a origem específica da hialuronidase a ser utilizada. Em casos de pacientes alérgicos ao colágeno bovino ou com histórico de picadas de abelha, a injeção de hialuronidase deve ser evitada, uma vez que existe a possibilidade de reações cruzadas. Essa abordagem preventiva é essencial para mitigar potenciais complicações e garantir a segurança do paciente durante intervenções que envolvam a administração dessa

enzima (Bailey; Fagien; Rohrich, 2014).

As reações de hipersensibilidade tardia causadas pela hialuronidase podem ocorrer mesmo após 24 horas e, nesses casos, um teste cutâneo não produzirá uma reação positiva em 20 minutos, resultando em um diagnóstico negativo (Feighery et al., 2007).

Aconselha-se a utilização das soluções de hialuronidase no prazo de 12 horas após a preparação, uma vez que apresentam rápida perda de viscosidade, resultando na redução da atividade à temperatura ambiente. Com base na experiência prática observou-se que, se armazenadas em ambiente refrigerado, as soluções mantêm sua eficácia por até 30 dias, sem comprometimento (Lee et al., 2020).

É crucial considerar o calibre apropriado da agulha em consonância com o tamanho e a localização da lesão. Em casos de nódulos superficiais, recomenda-se o uso de agulha 30G, enquanto para lesões mais profundas, agulhas 26 ou 27G são mais indicadas. No procedimento de injeção, é preferível direcionar a hialuronidase para o depósito do ácido hialurônico sempre que possível. Caso o depósito esteja demasiadamente superficial, a administração deve ser realizada imediatamente abaixo dessa área. É imperativo destacar que a hialuronidase não deve ser empregada em regiões previamente tratadas com toxina botulínica nas últimas 48 horas, devido ao potencial risco de difusão. Essas práticas recomendadas visam assegurar a eficácia do procedimento e minimizar possíveis complicações (Rzany et al., 2009).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Discutir as principais reações de hipersensibilidade relacionadas a utilização da enzima hialuronidase na estética.

3.2 Objetivos específicos

- Relatar os principais tipos de Reações de hipersensibilidade que podem surgir com o uso da hialuronidase na estética;
- Avaliar os fatores que podem aumentar a probabilidade de ocorrência de reações adversas;
- Examinar as medidas preventivas recomendadas para minimizar o risco de reações adversas durante procedimentos estéticos que envolvem a utilização da enzima hialuronidase.

4. METODOLOGIA

Este trabalho consistiu em uma revisão narrativa da literatura através dos bancos de dados e plataformas: PubMed, *Science Direct* e LILACS. Foi realizada uma síntese dos principais achados da revisão bibliográfica, conclusões derivadas da análise dos artigos científicos. A revisão bibliográfica foi conduzida por meio de pesquisas eletrônicas utilizando os descritores: "Hialuronidase", "Hipersensibilidade", "Complicações", "Hyaluronidase", "Hypersensitivity" e "Complications".

4.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão estabelecidos foram os estudos com data de publicação dos últimos cinco anos (entre 2018 e 2023), nas línguas portuguesa e inglesa, que abordem o tema deste trabalho. Foram excluídos artigos que não atenderam aos critérios mencionados acima e estavam fora do tema, do período descrito, bem como aqueles que se repetiram nas bases de dados pesquisadas.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados principais decorrentes desta revisão evidenciam a lacuna existente nos estudos mais recentes e aprofundados sobre o tema. Uma hipótese, é que tais reações sejam específicas e se manifestem de diferentes maneiras a depender do paciente, gerando uma subnotificação. Não há disponibilidade de trabalhos com alto nível de evidência, que contemplem as reações, categorizando-as, nos últimos 10 anos. Houve dificuldade de selecionar artigos experimentais, sendo encontrados em sua grande maioria relatos de caso, que representam achados individualizados e com baixo rigor técnico e evidências científicas. Por outro lado, todos os artigos selecionados mencionam que as manifestações clínicas das reações de hipersensibilidade decorrentes do uso da hialuronidase são inespecíficas e frequentemente não diagnosticadas (Guliyeva et al., 2023; Borzabadi-Farahani, Mosahebi & Zargaran, 2022).

No estudo de Guliyeva e colaboradores (2023), é dito que para pacientes com histórico de exposição prévia à hialuronidase, ou que apresentem reações atreladas à contagem de células sanguíneas dentro dos parâmetros normais e/ou cultura de tecidos negativa, aumentam as confirmações de reação alérgica (Guliyeva et al., 2023).

As respostas adversas à hialuronidase são, em sua maioria, limitadas a manifestações localizadas, tais como edema e eritema, que se restringem à região da injeção, não apresentando sintomas generalizados (Kang et al., 2022). É pertinente salientar que estas reações, embora ocorram de forma localizada, demandam atenção e monitoramento adequados, a fim de assegurar uma intervenção imediata caso sejam observadas quaisquer manifestações adicionais (Olaiya et al., 2021)

Embora raros, os profissionais devem testar alergias e desenvolver um plano de prevenção específico, para antecipar reações alérgicas prejudiciais e ter tratamentos prontos. O teste cutâneo envolve a injeção de hialuronidase por via subcutânea no antebraço e a observação dos resultados após 30 minutos, na **Figura 5** podemos visualizar um resultado positivo (King; Convery; Davies, 2018).



Figura 5. Teste subcutâneo de alergia à hialuronidase com resultado positivo.

Fonte: <https://pediatriasemstress.blogspot.com/2016/09/teste-de-punctura-prick-test.html>

Acesso em Janeiro de 2024.

5.1. Edema

A reação “edema”, é a mais comum e ordinária em pacientes no primeiro estágio da reação de hipersensibilidade após exposição à hialuronidase, seus efeitos podem ser observados na **Figura 6** (Guliyeva et al., 2023; Borzabadi-Farahani, Mosahebi & Zargaran, 2022). O edema é o acúmulo anormal de líquido no espaço intersticial, que pode ter diversas causas. Os mecanismos envolvidos compreendem o aumento da permeabilidade capilar, elevação da pressão hidrostática, redução da pressão oncótica, obstrução vascular e retenção de sódio (Seth; Kamat, 2019)

Figura 6. Paciente apresentando edema localizado na face após aplicação de Hialuronidase para fins de correção de prévia injeção de Ácido Hialurônico.



Fonte: <https://www.metropoles.com/vida-e-estilo/beleza/estudante-tem-reacao-alergica-bizarra-ao-reverter-preenchimento-labial>

5.2. Eritema

A reação relatada “eritema”, trata-se de uma resposta imunomediada que afeta a pele e, ocasionalmente, a mucosa. Tradicionalmente caracterizadas por padrões em alvo, as lesões associadas ao eritema podem manifestar-se de maneira isolada, recorrente ou persistente; neste caso, apresentam-se isoladamente, como é possível observar a pápula isolada na **Figura 7**, e com curta duração. A abordagem ao eritema demanda intervenções terapêuticas sintomáticas, incluindo a aplicação de esteróides tópicos ou anti-histamínicos, além do tratamento da causa subjacente,

quando identificada (Trayes; Studdiford; Love, 2019).

Figura 7. Eritema importante de toda a região periorbital, imediatamente após injeção da hialuronidase na região infraorbital.



Fonte: <http://www.surgicalcosmetic.org.br/details/414/pt-BR>

Acesso em Janeiro de 2024.

É essencial destacar, que as reações alérgicas à hialuronidase dentro do contexto unicamente estético, são citadas como subnotificadas por todos os autores de relato de caso disponíveis na atualidade: Wu et al. (2017); Kim et al. (2015); Ebo et al. (2005), estes, relatam que de acordo com suas práticas clínicas, já experienciaram um número considerável de casos, que diferem do total encontrado na literatura atualmente que soma o número de 4 pacientes relatados. O pequeno número de relatos de casos relativos a alergia na literatura sugerem que o caminho de administração e dosagem pode ser um fator na gravidade da reação alérgica. (Murray et al., 2021).

Até o momento, não há estudo disponível na literatura que contemple o exato mecanismo de ação que seja responsável por desencadear as reações de hipersensibilidade decorrentes do uso da enzima hialuronidase. Porém, as hipóteses disponíveis observadas até o momento convergem a um padrão de resposta que sugere uma relação dependente da dose na administração de hialuronidase. Este fenômeno torna-se notório quando as doses empregadas variam no intervalo de 1.500 a 200.000 Unidades Internacionais (UI) e/ou quando administradas por via

intravenosa (Guliyeva et al., 2023). É relevante notar que, nesses casos, a maioria dos pacientes com histórico alérgico, conforme documentado em estudos científicos, manifestam sintomas mais disseminados e generalizados (Murray et al., 2021).

As baixíssimas taxas de efeitos adversos e os poucos relatos de caso dentro do contexto alérgico, evidenciam que é uma substância de alta confiabilidade, em toda a sua disponibilidade no mercado, tornando assim a hialuronidase uma substância vital na prática estética (Wang; Massry; Holds, 2021).

6. CONCLUSÃO

Em síntese, a presente revisão de literatura sobre "Reações de Hipersensibilidade no Uso da Enzima Hialuronidase em Estética" proporcionou uma análise abrangente das implicações clínicas relacionadas ao emprego dessa enzima em procedimentos estéticos.

Os resultados desta revisão ressaltam a necessidade premente de uma abordagem cautelosa e personalizada ao utilizar a hialuronidase na estética, considerando a diversidade de respostas individuais e os fatores determinantes na ocorrência de reações adversas. Além disso, apontam para lacunas na pesquisa existente, destacando áreas que demandam maior investigação para aprimorar a compreensão e prática clínica.

Grande maioria dos trabalhos encontrados e que mencionam o uso de Hialuronidase dentro do contexto reparador estético, são do tipo Relato de caso, ou, são revisões de toda a literatura para o uso da enzima, não somente no contexto estético. Estudos mais randomizados e experimentais precisam ser feitos para comprovar e dar mais segurança às aplicações, aumentando as evidências e a segurança da prática.

Em última instância, esta revisão não apenas contribui para a consolidação do conhecimento atual sobre o tema, mas também enfatiza a importância da busca contínua por evidências e práticas mais seguras no cenário da estética. A conjugação de conhecimentos advindos desta revisão poderá guiar profissionais da área, promovendo uma atuação mais informada e cuidadosa no uso da hialuronidase em contextos estéticos.

REFERÊNCIAS

ALAM, M. et al. Multicenter Prospective Cohort Study of the Incidence of Adverse Events Associated With Cosmetic Dermatologic Procedures: Lasers, Energy Devices, and Injectable Neurotoxins and Fillers. **JAMA Dermatology**, v. 151, n. 3, p. 271–277, 1 mar. 2015.

ARRON, S. T.; NEUHAUS, I. M. Persistent delayed-type hypersensitivity reaction to injectable non-animal-stabilized hyaluronic acid. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 6, n. 3, p. 167–171, set. 2007.

BAILEY, S. H.; FAGIEN, S.; ROHRICH, R. J. Changing Role of Hyaluronidase in Plastic Surgery. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 133, n. 2, p. 127e132e, fev. 2014.

BARROS, Laryssa Medeiros; LOPES, Francicero; PAULA, Christiane Rodrigues De. Procedimentos estéticos invasivos e não invasivos: riscos e benefícios. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 12, n. 5, p. e22112541796, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i5.41796.

BLITZER, A. et al. Botulinum Toxin for the Treatment of Hyperfunctional Lines of the Face. **Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 119, n. 9, p. 1018–1022, 1 set. 1993.

BRODY, H. J. Use of Hyaluronidase in the Treatment of Granulomatous Hyaluronic Acid Reactions or Unwanted Hyaluronic Acid Misplacement. **Dermatologic Surgery**, v. 31, n. 8, p. 893–897, ago. 2005.

BUHREN, B. A. et al. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. **European Journal of Medical Research**, v. 21, n. 1, 13 fev. 2016.

BUHREN, Bettina Alexandra; SCHRUMPF, Holger; BÖLKE, Edwin; KAMMERS, Kai; GERBER, Peter Arne. Standardized in vitro analysis of the degradability of hyaluronic acid fillers by hyaluronidase. **European Journal of Medical Research**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 1–6, 2018. DOI: 10.1186/s40001-018-0334-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40001-018-0334-9>.

BUKHARI, S. N. A. 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**, v. 120, p. 1682–1695, dez. 2018.

CAVALLINI, M. et al. The Role of Hyaluronidase in the Treatment of Complications From Hyaluronic Acid Dermal Fillers. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 33, n. 8, p. 1167–1174, 1 nov. 2013.

DEVGAN, L.; SINGH, P.; DURAIRAJ, K. Minimally Invasive Facial Cosmetic Procedures. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 52, n. 3, p. 443–459, jun. 2019.

DOVER, J. S. et al. Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine: Myths and Realities. **Dermatologic Surgery**, v. 44, n. 2, p. 249–260, 1 fev. 2018.

EBO, D. G. et al. Flow-assisted diagnosis of anaphylaxis to hyaluronidase. **Allergy**, v. 60, n. 10, p. 1333–1334, 31 ago. 2005.

FEIGHERY, C. et al. Delayed hypersensitivity to hyaluronidase (Hyalase™) used during cataract surgery. **Contact Dermatitis**, v. 57, n. 5, p. 343–343, nov. 2007.

GEISLER, D.; SHUMER, S.; ELSON, M. L. Delayed Hypersensitivity Reaction to Restylane®. dez. 2007.

HARRISON, J. Hyaluronidase. **Plastic Surgical Nursing**, v. 37, n. 3, p. E2, 2017.

HELM II, S. Hyaluronidase in Neuroplasty: A Review. **November 2019, v. 6, n. 22;6,** p. E555–E560, 14 nov. 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.fsc.2021.02.001>.

JUNCAN, A. M. et al. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. **Molecules, v. 26, n. 15, p. 4429, 22 jul. 2021.**

KING, M.; CONVERY, C.; DAVIES, E. This month's guideline: The Use of Hyaluronidase in Aesthetic Practice (v2.4). **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, v. 11, n. 6, p. E61–E68, 1 jun. 2018.**

KANG, S. Y. et al. Delayed hypersensitivity of hyaluronidase: a case report. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 36, n. 9, 15 abr. 2022.**

KASSIR, M. et al. Complications of botulinum toxin and fillers: A narrative review. **Journal of Cosmetic Dermatology, v. 19, n. 3, p. 570–573, 30 dez. 2019.**

KASSIR, R.; KOLLURU, A.; KASSIR, M. Extensive necrosis after injection of hyaluronic acid filler: case report and review of the literature. **Journal of Cosmetic Dermatology, v. 10, n. 3, p. 224–231, set. 2011.**

KIM, J.-E.; SYKES, J. Hyaluronic Acid Fillers: History and Overview. **Facial Plastic Surgery, v. 27, n. 06, p. 523–528, dez. 2011.**

KIM, M. S. et al. Allergic reaction to hyaluronidase use after hyaluronic acid filler injection. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy, v. 17, n. 5, p. 283–285, 18 fev. 2015.**

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

LEE, Ji Hye; YOO, Miyoun; LEE, Sang Mee; PARK, Soon Jae; KIL, Tae Young; KIM, Min Kyu. Toxicity of the recombinant human hyaluronidase ALT-BC4 on embryonic development. **Journal of Animal Science and Technology**, [S. I.], v. 63, n. 2, p. 272–280, 2021. DOI: 10.5187/JAST.2021.E34.

LEE, W. et al. Comparative Effectiveness of Different Interventions of Perivascular Hyaluronidase. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 145, n. 4, p. 957–964, 1 abr. 2020.

MORADI, A.; SHIRAZI, A.; DAVID, R. Nonsurgical Chin and Jawline Augmentation Using Calcium Hydroxylapatite and Hyaluronic Acid Fillers. **Facial Plastic Surgery**, v. 35, n. 02, p. 140–148, abr. 2019.

MURRAY G; CONVERY C; WALKER L; DAVIES E. Guideline for the Safe Use of Hyaluronidase in Aesthetic Medicine, Including Modified High-dose Protocol. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, [S. I.], v. 14, n. 8, p. 69–75, 2021.

NGUYEN, Julie K.; MASUB, Natasha; JAGDEO, Jared. Bioactive ingredients in Korean cosmeceuticals: Trends and research evidence. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [S. I.], v. 19, n. 7, p. 1555–1569, 2020. DOI: 10.1111/jocd.13344.

OLAIYA, O. R. et al. Hyaluronidase for Treating Complications Related to HA Fillers: A National Plastic Surgeon Survey. **Plastic Surgery**, p. 229255032110196, 8 jun. 2021.

PAVICIC, T.; FUNT, D. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 6, p. 295, dez. 2013.

RAO; S, C.; WOODWARD J. Reversing facial fillers: interactions between hyaluronidase and commercially available hyaluronic-acid based fillers. **PubMed**, v. 13, n. 9, p. 1053–6, 1 set. 2014.

RZANY, B. et al. Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and a recommendation for use. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 4, p. 317–323, dez. 2009.

SETH, D.; KAMAT, D. Angioedema. **Pediatric Annals**, v. 48, n. 12, dez. 2019.

TEIXEIRA, Anne Karoline Custódio; NIZA, Nára Gabriela do Nascimento; GONÇALVES, Noelhia dos Santos; SILVA, Thamires Santos; REIS, Gabriel Nunes Pereira; ROCHA, Marcone de Oliveira. COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO PREENCHIMENTO FACIAL COM ÁCIDO HIALURÔNICO: uma revisão da literatura. **Psicologia e Saúde em Debate**, [S. l.], v. 7, n. 2, p. 286–294, 2021. DOI: 10.22289/2446-922x.v7n2a18.

TOOLE, B. P. Hyaluronan in morphogenesis. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 12, n. 2, p. 79–87, 1 abr. 2001.

TRAN, Thi Hoa My; WANG, Rongbo; KIM, Hoon; KIM, Yeon Ju. The anti-inflammation and skin-moisturizing effects of Boehmeria tricuspid-mediated biosynthesized gold nanoparticles in human keratinocytes. **Frontiers in Pharmacology**, [S. l.], v. 14, n. October, p. 1–12, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1258057.

TRAYES, K. P.; STUDDIFORD, J. S.; LOVE, G. Erythema Multiforme: Recognition and Management. **Am Fam Physician**, 15 jul. 2019.

TRINDADE, Adriana Pereira et al. Perfil do biomédico esteta e a segurança do paciente em procedimentos estéticos: uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S. l.], v. 12, n. 10, p. e4783, 2020. DOI:

URDIALES GÁLVEZ, F., Delgado, NE, Figueiredo, V. et al. Prevenindo as complicações associadas ao uso de preenchimentos dérmicos em procedimentos estéticos faciais: relatório de consenso de um grupo de especialistas. **Aesth Plast Surg** 41 , 667–677 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00266-017-0798-y>

WANG, Yao; MASSRY, Guy; HOLDS, John B. Complications of Periocular Dermal Fillers. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, [S. I.], v. 29, n. 2, p. 349–357, 2021. DOI: 10.1016/j.fsc.2021.02.001. Disponível em:

WOLLINA, U. Facial rejuvenation starts in the midface: three-dimensional volumetric facial rejuvenation has beneficial effects on nontreated neighboring esthetic units. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 15, n. 1, p. 82–88, 25 ago. 2015.

WU, L. et al. Delayed allergic hypersensitivity to hyaluronidase during the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 17, n. 6, p. 991–995, 21 nov. 2017.

YOUSSEF, Z.; PENNEFATHER, P. M.; WATTS, M. T. Orbital cellulitis vs allergic reaction to hyaluronidase as the cause of periorbital oedema. **Eye**, v. 19, n. 6, p. 691–692, 27 ago. 2004.

ZARGARAN, David; ZOLLER, Florence E.; ZARGARAN, Alexander; MOSAHEBI, Afshin. Complications of facial cosmetic botulinum toxin A injection: analysis of the UK Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency registry and literature review. **Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery**, [S. I.], v. 75, n. 1, p. 392–401, 2022. DOI: 10.1016/j.bjps.2021.05.074. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2021.05.074>.