



## Produtos enzimáticos recombinantes em dermatologia

*Recombinant enzymatic products in Dermatology*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2024160306>

### RESUMO

A dermatologia estética é um campo em crescimento, e diferentes terapias não invasivas estão ganhando atenção. O objetivo desta revisão narrativa é atualizar o conhecimento baseado em evidências sobre as enzimas recombinantes. Uma pesquisa bibliográfica de metanálises, revisões sistemáticas, ensaios controlados e randomizados, registros observacionais e dados pré-clínicos publicados em inglês, espanhol e português foi realizada nas bases de dado PubMed, SciELO, Cochrane Central e Imbiomed. A eficácia, segurança e tolerabilidade das hialuronidas, liases, collagenases e lipases recombinantes, incluindo suas combinações, foram confirmadas em diversas indicações. Espera-se que novas pesquisas aumentem o conhecimento sobre essa área terapêutica promissora e em constante desenvolvimento.

**Palavras-chave:** Liases; Colagenase microbiana; Hialuronoglucosaminidase; Lipase.

### ABSTRACT

*Esthetic dermatology is a growing field, and different noninvasive therapies are gaining attention. The objective of this narrative review was to update current evidence-based knowledge about recombinant enzymes. The PubMed, SciELO, Cochrane Central, and Imbiomed databases were searched for meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled clinical trials, observational registries, and preclinical data published in English, Spanish, and Portuguese. Effectivity, safety, and tolerability of recombinant hyaluronidases, lyases, collagenases, and lipases, including their combinations, were evaluated and confirmed in diverse indications. Further research could increase current knowledge on this constantly developing and promising therapeutic area.*

**Keywords:** Lyases; Collagenases; Hyaluronoglucosaminidase; Lipase.

## Artigo de Revisão

### Autores:

Andreaa Nicoleta Boca<sup>1</sup>  
Ingrid López Gehrke<sup>2</sup>  
Carlos Lloreda<sup>3</sup>  
Sevinj Rustamzade<sup>4</sup>  
Jorge Antonio López Berroa<sup>5</sup>

- <sup>1</sup> Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj, Romênia
- <sup>2</sup> Consultório particular, Cidade do México, México
- <sup>3</sup> Consultório particular, Bogotá, Colômbia.
- <sup>4</sup> Consultório particular, Baku, Azerbaijão.
- <sup>5</sup> Proteos Biotech, Direção, Madrid, Espanha.

### Correspondência:

Andreaa Nicoleta Boca  
E-mail: [gemaoverview@hotmail.com](mailto:gemaoverview@hotmail.com) / [andreea.boca@hotmail.com](mailto:andreea.boca@hotmail.com)

**Fonte de financiamento:** A redação médica foi apoiada pela Proteos. O patrocinador não teve participação na revisão bibliográfica e no conteúdo médico.

**Conflito de interesses:** Andreaa Nicoleta Boca recebeu honorários como palestrante para Allergan, Fillmed, Novacutan, Proteos e Sunekos. Carlos Lloreda recebeu honorários como palestrante para Proteos. Jorge Antonio López Berroa é funcionário da Proteos Biotech. Sevinj Rustamzade recebeu honorários como palestrante para Candela, Fotona e Proteos (PB Serum).

**Data de submissão:** 11/10/2023

**Decisão final:** 13/03/2024

### Como citar este artigo:

Boca AN, López Gehrke I, Lloreda C, Rustamzade S, López Berroa JA. Produtos enzimáticos recombinantes em dermatologia. *Surg Cosmet Dermatol*. 2024;16:e20240306.



## INTRODUÇÃO

A definição de beleza tem intrigado as mentes dos artistas, matemáticos e profissionais da beleza durante os últimos 700 anos, desde as proporções divinas de Paccioli. Os padrões atuais de beleza podem ser relacionados a conceitos juventude, saúde e simetria. O progresso em direção a esses objetivos aparentemente simples pode ser alcançado através de intervenções que vão desde opções não invasivas ou minimamente invasivas até soluções cirúrgicas radicais. As primeiras são terapias eficazes em termos de custo e de ação rápida, e por isso ganharam a confiança dos pacientes e ultrapassaram a popularidade das opções cirúrgicas tradicionais.<sup>1</sup> Há relatos de que técnicas como criolipólise, radiofrequência, laserterapia de baixa intensidade e ultrassom focado de alta intensidade oferecem “resultados significativos e satisfatórios sem quaisquer efeitos colaterais sérios”.<sup>2</sup> Entretanto, deve-se destacar que essas estratégias de tratamento diferem em termos de desfechos e perfis de tolerabilidade.

Uma nova categoria de soluções injetáveis se baseia em enzimas terapêuticas, que agem em seu alvo com grande afinidade e especificidade.<sup>3</sup> As enzimas terapêuticas são sintetizadas em organismos heterólogos com o auxílio da biotecnologia e da engenharia genética, levando ao desenvolvimento de produtos gerados com DNA recombinante.<sup>4</sup> A tecnologia de DNA recombinante é uma técnica de clonagem de genes que leva a produção de uma sequência de DNA definida, com a sua subsequente propagação e amplificação em uma célula hospedeira ou sistema de expressão adequado (bactérias, leveduras, células animais). Esse processo culmina nos passos de purificação por centrifugação e/ou filtragem.<sup>4</sup> As enzimas recombinantes que resultam desse processo são obtidas de forma rápida, em grande quantidade e com altos níveis de pureza. As enzimas bacterianas são caracterizadas pela menor imunorreatividade se comparadas às de origem eucariótica e, portanto, apresentam um perfil melhor de segurança. A ausência de glicosilação em enzimas bacterianas está relacionada à falta de organelas (complexo de Golgi e retículo endoplasmático em organismos procariontes), nas quais ocorre o processo post-transcricional da glicosilação.<sup>5</sup>

O principal objetivo desta revisão narrativa é atualizar o conhecimento atual baseado em evidências de enzimas recombinantes na Dermatologia.

## MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados e randomizados, registros observacionais, relatos de caso e dados pré-clínicos em bancos de dados biomédicos (PubMed, SciELO, banco de dados Cochrane e Imbiomed), focada no uso de enzimas recombinantes na Dermatologia; foram definidas as seguintes palavras-chave: “liase”, “hialuronidase”, “colagenase” e “lipase”, e suas traduções correspondentes. Foram consideradas publicações em inglês, espanhol e português de janeiro de 2011 a janeiro de 2023. Todos os autores revisaram o conteúdo relevante antes da redação desta síntese objetiva, abrangente e narrativa das informações publicadas.

## RESULTADOS

### Hialuronidasas e liases

A matriz extracelular (MEC) da pele fornece suporte estrutural e tem a função de regular a proliferação, adesão e migração celulares. Os principais componentes da MEC são colágeno, elastina e proteoglicanos, aos quais estão ligadas cadeias de glicosaminoglicano (GAG). O GAG mais expresso na derme é o ácido hialurônico (AH).<sup>6</sup> Hialuronidasas humanas degradam enzimaticamente os GAGs e hidrolisam o AH, aumentando a permeabilidade tanto da pele como do tecido conjuntivo. Foram identificadas seis hialuronidasas em humanos (HYAL1, HYAL2, HYAL3, HYAL4 e PH- 20).<sup>7</sup>

Tantos as hialuronidasas como as liases degradam o AH. As hialuronidasas são parte de um grupo mais amplo de liases, que podem degradar vários substratos, incluindo GAGs diferentes do AH. Cabe observar que liases recombinantes de alta pureza como PB72K são caracterizados por uma sequência de aminoácidos diferente se comparada com as hialuronidasas humanas. A liase PK72K age sobre a permeabilidade local e possibilita a redução de componentes edematosos em um nível tecidual.<sup>6-9</sup>

A perda progressiva do AH é uma característica do envelhecimento intrínseco (redução da biossíntese de AH nos fibroblastos) e extrínseco da pele (degradação progressiva do AH devido a fatores exógenos, tais como exposição recorrente e prolongada à radiação ultravioleta).<sup>6</sup>

A injeção local de preenchedores à base de AH é o tratamento preferido atualmente para aumento dos tecidos moles, hidratação cutânea profunda e contorno facial. Entretanto, esse procedimento pode estar associado a eventos adversos, incluindo aplicação superficial, acarretando a descoloração da pele (efeito Tyndall), uso excessivo do produto e reações granulomatosas de tipo corpo estranho.<sup>10</sup> A hialuronidase é utilizada para o manejo de complicações resultantes das injeções de preenchedores. A sua eficácia foi demonstrada por Vartanian et al., que realizam um ensaio clínico randomizado e controlado incluindo 12 indivíduos que receberam duas injeções de 0,2 mL de AH estabilizado no antebraço proximal. Em até três dias após a injeção, foram determinadas pontuações cutâneas em uma escala baseada no tamanho do aumento dérmico. Os participantes foram aleatoriamente divididos para receber 0,5 mL de 75 unidades de hialuronidase ou normal saline como placebo. Após uma semana, os pacientes tratados com hialuronidase tiveram uma diminuição de 80% nas pontuações cutâneas, comparada a 10% entre os controles ( $p < 0,001$ ). Noventa dias após o tratamento, não foi identificado AH remanescente palpável em 92% dos indivíduos.<sup>11</sup> Cabe destacar que, ao contrário de preenchedores à base de hidroxiapatita de cálcio ou ácido poli-L-lático, os efeitos dos preenchedores à base de AH podem ser revertidos com tratamento com hialuronidase.<sup>6</sup>

Cicatrizes hipertróficas são caracterizadas por alterações na MEC e podem surgir após lesões, queimaduras, cirurgias e vários processos inflamatórios. Essas cicatrizes permanecem sendo um desafio terapêutico. As hialuronidasas regulam o nível do

AH principalmente por meio da sua degradação, mas o papel dessas enzimas nos processos de cicatrização de feridas é menos evidente. Os produtos da degradação da hialuronidase parecem estimular a angiogênese, contribuindo para a cicatrização de feridas. Em um estudo clínico, o tratamento de cicatrizes hipertróficas com injeções de hialuronidase causou mudanças na consistência da cicatriz e uma redução significativa da sua altura, independentemente da sua elevação antes do tratamento.<sup>12</sup> Esses resultados são consistentes com dados *in vitro* e *in vivo*, os quais demonstram que hialuronidasas aceleram o fechamento de feridas em um modelo excisional utilizando toda a espessura da pele. Essa ação está associada principalmente à regulação da resposta inflamatória através da mediação de citocinas pró e anti-inflamatórias, mediadores lipídicos (derivados do ácido araquidônico) e fatores de transcrição. Além disso, a hialuronidase contribui para o equilíbrio entre a biossíntese e o depósito de colágeno.<sup>8</sup>

### Colagenases

Colagenases são parte do grupo de metaloproteinases de matriz e participam em processos fisiológicos relacionados à biossíntese integridade e rearranjo do colágeno. O colágeno representa 30% do conteúdo total de proteína do corpo humano.<sup>13</sup> A pele humana expressa três colagenases que podem iniciar a degradação do colágeno fibrilar tipo I (MMP-1, MMP-8, MMP-13).<sup>14</sup> Todas essas isoformas promove colagenólise por cisões isoladas ao longo das três cadeias que integram a molécula de colágeno em diferentes locos do N-terminal; entretanto, a ação posterior da colagenase nas cadeias alfa é reduzida, e a colagenólise subsequente é mediada principalmente pelas gelatinases.<sup>15</sup> Em contrapartida, as colagenases sintetizadas pelas bactérias do gênero *Clostridioides* (colagenases clostridiais), tais como as colagenases G/H PB220, são capazes de induzir múltiplas cisões na tripla hélice de colágeno e colagenólise completa, resultando em vários pequenos peptídeos.<sup>15</sup> Além disso, as colagenases clostridiais reduzem a expressão de outras moléculas relacionadas à fibrose, incluindo fibronectina, actina de músculo liso e fator de transformação do crescimento beta. Particularmente, a presença de metabólitos de colágeno estimula a atividade dos fibroblastos para a formação de novas fibras com melhor funcionalidade.

Na pele, as respostas fibróticas a uma lesão se caracterizam pela formação de uma cicatriz, com deposição excessiva de colágeno e falta de apêndices dérmicos. O processo que ocasiona a fibrose ainda é pouco conhecido e pode estar relacionado à reprogramação de linhagens celulares e heterogeneidade dos fibroblastos.<sup>16</sup> As cicatrizes hipertróficas e queloides têm sido associadas a deposição excessiva de colágeno e redução da atividade da colagenase nativa.<sup>14</sup> Os fibroblastos queloides têm maior índice de proliferação, maior disposição excessiva de proteínas da MEC e aumento da expressão de biomarcadores de miofibroblastos. A principal desvantagem dos tratamentos de quelóide, incluindo excisão cirúrgica e injeções intralésionais de corticosteroides, é o maior índice de recorrência.<sup>17</sup> Como abordagem terapêutica isolada, foi proposta a utilização de colagenases para o manejo

desas lesões difíceis de tratar, e também para o desbridamento enzimático de queimaduras.<sup>18-20</sup>

### Lipases

As lipases catalisam a hidrólise dos triglicerídeos para moléculas menores (ácidos graxos livres e glicerol). A atividade de lipase humana é determinada por fatores moduladores, inclusive o metabolismo da insulina, dieta e atividade física. Em contrapartida, as lipases bacterianas, tais como a lipase recombinante PB500, não necessitam de cofatores e apresentam uma especificidade de substrato mais ampla.<sup>21</sup>

O tecido adiposo se acumula em grandes quantidades em várias áreas, predominantemente nas regiões abdominal e glútea, coxas, região periarticular, áreas retro-orbitais, assim como na face e nas estruturas viscerais. O acúmulo de triglicerídeos pode levar ao aumento do volume e do índice de proliferação dos adipócitos; a hidrólise dos triglicerídeos mediada pela lipase induz a formação de metabólitos facilmente difundidos que podem ser eliminados por drenagem linfática para subsequente degradação metabólica.<sup>14</sup> Em cada área, o acúmulo de tecido adiposo é caracterizado por um perfil diferente de expressão de adipocinas.

A aplicação intradérmica ou hipodérmica de lipase para induzir a diluição de gordura em áreas como pescoço, braços, abdome e coxas demonstrou importante eficácia clínica, com bom perfil de segurança. As lipases também reduzem o tamanho de depósitos localizados de gordura ou, no caso de imperfeições pós-lipoplastia, tornando essa estratégia um complemento valioso, ou até mesmo uma alternativa para pacientes que estão buscando tratamento minimamente invasivos.<sup>14</sup> Além disso, uma ou mais injeções podem ser consideradas para indivíduos não obesos que necessitam de uma leve redução do tecido adiposo, com menos risco que procedimentos invasivos.<sup>14</sup>

### Aplicações racionais e clínicas de terapias enzimáticas combinadas

A combinação de degradação de colágeno não funcional (colagenases recombinantes G/H PB220), redução de gordura (lipase recombinante PB500) e hidrólise das GAGs (liase recombinante PB72K) representa uma estratégia racional, baseada em patógenos e sinérgica para a abordagem de várias preocupações estéticas. Além disso, a incorporação de AH de alto peso molecular (AHAPM) nessa combinação está associada com resultados superiores. O AHAPM caracteriza-se por apresentar propriedades anti-inflamatórias, contrastando com potente atividade pró-inflamatória do AH de baixo peso molecular. O AHAPM também modula a angiogênese e migração celular, em relação aos processos de reparação cutânea. Também foram identificadas ações antioxidantes, antiplaquetárias e inibidoras sobre a proliferação e migração de células.<sup>22,23</sup>

A terapia enzimática combinada (TEC) é um tratamento apropriado para rejuvenescimento facial e queixo duplo. Como resultado do envelhecimento, a regressão dos alvéolos dentais leva ao achatamento da região malar, com subsequente aprofun-

damento dos sulcos nasolabiais. Esse processo de remodelamento causa um desequilíbrio nos terços superior, médio e inferior da face.<sup>24</sup> Também relacionado ao envelhecimento, surge o queixo duplo, devido ao enfraquecimento dos ligamentos, à perda do tônus da pele e flacidez do tecido adiposo subcutâneo facial e cervical.<sup>25,26</sup> Portanto, vários componentes (incluindo os tecidos conjuntivo e adiposo) estão envolvidos na patogênese de ambas as condições, que podem ser o alvo da TEC.

A paniculopatia edemato fibroesclerótica (PEFE) é outra condição esteticamente importante, atualmente considerada um distúrbio metabólico dos tecidos adiposos. A PEFE é provavelmente multicausal, e fatores relacionados incluem arquitetura do tecido conjuntivo, ação do estrogênio, alterações microvasculares, e características genéticas e hormonais.<sup>27</sup> Como consequência, há a indução de hipóxia local, ocasionando uma resposta fibrótica com feixes espessos e septos de colágeno que finalmente conectam a gordura subcutânea à pele, produzindo a aparência clássica de PEFE.<sup>12</sup> Estudos em andamentos e futuras publicações adicionarão mais evidências médicas sobre os benefícios da TEC em pacientes com PEFE.

Além disso, em um estudo clínico multicêntrico realizado por Castro-García et al., 42 pacientes que relataram 44 lesões fibróticas cicatriciais (hipertroóficas, atróficas ou queloides) foram tratados com uma combinação de AH, colagenase, lipase e hialuronidase, administrados com a técnica de branqueamento. A fibrose foi avaliada com a escala de Vancouver, e a percepção dos pacientes foi quantificada com a Escala de Avaliação Cicatricial do Paciente e Observador (Patient and Observer Scar Assessment Scale, POSAS). Foram agendadas consultas pré-especificadas nos dias 15, 30, 45 e 60. A terapia combinada com AH e enzimas recombinantes esteve associada a uma melhora relevante já na primeira consulta de controle. Esses benefícios incluíram os domínios da escala de Vancouver (pigmentação, altura da lesão, vascularização, maleabilidade) e da POSAS (dor, prurido, cor, rigidez, espessura, relevo).<sup>28</sup>

A TEC direcionada a vários componentes da MEC é uma estratégia apropriada para tratar pacientes com cicatrização anormal de feridas, incluindo queloides. Essas cicatrizes patológicas estão correlacionadas com uma resposta fibroproliferativa anormal, em que o tecido cicatricial elevado cresce de forma excessiva e invasiva para além das bordas originais da lesão. Os queloides podem ocorrer após um estímulo desencadeante (lesões dérmicas ou processos inflamatórios). Fatores ambientais (tipo de lesão), localização anatômica e predisposição genética estão envolvidos na patogênese dos queloides.<sup>29</sup> Como anteriormente citado, colagenases G/H PB220 degradam fibras de colágeno não funcionais, enquanto a liase PB72K melhora a penetração tecidual, e o AHAPM modula a angiogênese local. Essa sinergia enzimática aborda várias queixas dos pacientes simultaneamente.

### Segurança e tolerabilidade

A hialuronidase está associada a um baixo risco de eventos adversos. Relatos de complicações estão geralmente relacio-

nados a reações de hipersensibilidade. Foram relatadas várias formas (angioedema facial, anafilaxia) com uma taxa de incidência estimada de 0,1%; entretanto, tais casos estão associados a doses maiores, utilizadas para facilitar a anestesia. O risco de reações alérgicas foi significativamente reduzido com o uso de formulações recombinantes. A hialuronidase é contraindicada em pacientes que anteriormente desenvolveram reações de hipersensibilidade a picadas de abelha ou vespa.<sup>30</sup> A terapia com colagenase é geralmente bem tolerada. Em um contexto do mundo real, os eventos adversos mais comuns relacionados ao tratamento estão relacionados ao local da injeção e costumam estar resolvidos antes da próxima sessão do tratamento.<sup>31</sup>

A terapia com lipase é considerada segura, com um bom perfil de tolerabilidade. Em contrapartida, o ácido deoxicólico, também indicado para a redução de gordura, esteve associado à ruptura das membranas das células adiposas e respostas teciduais locais envolvendo infiltração de macrófagos, com risco de necrose.<sup>32</sup>

No estudo sobre terapia combinada realizado por Castro-García et al., 91% dos participantes relataram dor local como um evento adverso, considerando a história a longo prazo das lesões cicatriciais. Houve uma redução progressiva da dor durante o seguimento, desfecho consistente com a melhoria da fibrose. Reações locais foram relatadas por 75% dos pacientes (eritema, dor local, edema) e se resolveram espontaneamente 48 horas após a aplicação. Nenhum participante abandonou o estudo devido a eventos adversos.<sup>28</sup> A terapia enzimática recombinante é contraindicada durante a gravidez e a amamentação e não deve ser administrada em caso de irritação local ou infecção. Recomenda-se precaução em pacientes com doenças autoimunes e que tenham sido vacinados recentemente.

### DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A Dermatologia Estética é um campo em crescimento, e diferentes terapias não invasivas estão ganhando atenção. As enzimas obtidas através da tecnologia com DNA recombinante são seguras e eficazes como produtos injetáveis, alcançando resultados benéficos progressivos. Essas enzimas podem ser utilizadas como produtos isolados ou como parte da TEC recombinante, com indicações variando de excesso de tecido adiposo localizado a queloide. Diferentes estudos publicados em andamento têm confirmado a efetividade da TEC recombinante com diversas indicações, incluindo rejuvenescimento facial, queixo duplo, cicatrizes hipertroóficas e PEFE. Enquanto as estratégias de tratamentos atuais minimamente invasivas e cirúrgicas apresentam desfechos variados e vários problemas de tolerabilidade,<sup>3</sup> as enzimas recombinantes representam um tratamento seguro quando administradas por profissionais da saúde capacitados. Conclui-se que a terapia enzimática representa um avanço importante no campo da cosmética, considerando que esses produtos farmacêuticos agem nos seus alvos com grande afinidade e especificidade. Espera-se que novas pesquisas aumentem o conhecimento atual sobre essa área terapêutica promissora e em constante desenvolvimento. ●

## REFERÊNCIAS:

1. Leal-Silva H, Carmona-Hernández E, López-Sánchez N. Reducción de grasa subcutánea, técnicas invasivas y no invasivas. *Dermatol Rev Mex*. 2016;60(2):129-141.
2. Kennedy J, Verne S, Griffith R, Falto-Aizpurua L, Nouri K. Non-invasive subcutaneous fat reduction: a review. *J EADV*. 2015;29(9):1679-1688.
3. Vellard M. The enzyme as drug: application of enzymes as pharmaceuticals. *Curr Opin Biotech*. 2003;14(4):444-450.
4. Kishore K, Krishan P. Pharmacology of recombinant or genetically engineered drugs. *J Young Pharmacists*. 2009;1(2):141.
5. Sapp J. The prokaryote-eukaryote dichotomy: meanings and mythology. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69(2):292-305.
6. Buhren BA, Schrupf H, Hoff NP, Böhlke E, Hilton S, Gerber PA. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *Eur J Med Res*. 2016;21:5.
7. Weber GC, Buhren BA, Schrupf H, Wohlrab J, Gerber PA. Clinical applications of hyaluronidase. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1148:255-277.
8. Fronza M, Caetano GF, Leite MN, Bitencourt CS, Paula-Silva FWG, Andrade TAM, et al. Hyaluronidase modulates inflammatory response and accelerates the cutaneous wound healing. *PLoS One*. 2014;9(11):e112297.
9. Sindelar M, Jilkova J, Kubala L, Velebný V, Turkova K. Hyaluronidases and hyaluronate lyases: From humans to bacteriophages. *Coll Surf B Bioint*. 2021;208:112095.
10. Hirsch RJ, Brody HJ, Carruthers JDA. Hyaluronidase in the office: a necessity for every dermatologist that injects hyaluronic acid. *J Cosmet Laser Ther*. 2007;9(3):182-185.
11. Vartanian AJ, Frankel AS, Rubin MG. Injected hyaluronidase reduces restylane-mediated cutaneous augmentation. *Arch Facial Plast Surg*. 2005;7(4):231-237.
12. Tabola R, Augoff K, Grabowski K, Cirocchi R. Role of Hyaluronidase in the treatment of Hypertrophic Scars. *Dermatol Surg*. 2018;44(8):1155-1157.
13. Daboor S, Budge S, Ghaly E. Extraction and purification of collagenase enzymes: a critical review. *Am J Biochem Biotech*. 2010;6(4):239-263.
14. Fierro-Arias L, Campos-Cornejo N, Contreras-Ruiz J. Productos enzimáticos (hialuronidasa, colagenasa y lipasa) y su uso en Dermatología. *Dermatol Rev Mex*. 2017;61(3):206-219.
15. Van Wart H, Rawlings N. Chapter 126 - Clostridium Collagenases A2. In: Salvesen G, Ed. *Handbook of proteolytic enzymes*. Academic Press Inc. 2013:607-611.
16. Hu MS, Moore AL, Longaker MT. A fibroblast is not a fibroblast is not a fibroblast. *J Invest Dermatol*. 2018;138(4):729-730.
17. Muthusubramaniam L, Zaitseva T, Paukshto M, Martin G, Desai T. Effect of collagen nanotopography on keloid fibroblast proliferation and matrix synthesis: implications for dermal wound healing. *Tissue Eng Part A*. 2014;20(19-20):2728-2736.
18. Bae-Harboe YSC, Harboe-Schmidt JE, Graber E, Gilchrist BA. Collagenase followed by compression for the treatment of earlobe keloids. *Dermatol Surg*. 2014;40(5):519-524.
19. Kang N, Sivakumar B, Sanders R, Nduka C, Gault D. Intra-lesional injections of collagenase are ineffective in the treatment of keloid and hypertrophic scars. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006;59(7):693-699.
20. Ozcan C, Ergün O, Celik A, Cördük N, Ozok G. Enzymatic debridement of burn wound with collagenase in children with partial-thickness burns. *Burns*. 2002;28(8):791-794.
21. Arroyo M. Síntesis enantioselectivas catalizadas por lipasas microbianas. *Ann Soc Esp Q*. 2000;1:19-24.
22. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic Acid in inflammation and tissue regeneration. *Wounds*. 2016;28(3):78-88.
23. Verheye S, Markou CP, Salame MY, King 3rd SB, Robinson KA, Chronos NA, et al. Reduced thrombus formation by hyaluronic acid coating of endovascular devices. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(4):1168-1172.
24. Swift A, Liew S, Weinkle S, Garcia JK, Silberberg MB. The facial aging process from the "Inside Out." *Aesthet Surg J*. 2021;41(10):1107-1119.
25. Shadfar S, Perkins SW. Anatomy and physiology of the aging neck. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2014;22(2):161-170.
26. Montes JR, Santos E, Chillar A. Jowl reduction with deoxycholic acid. *Dermatol Surg*. 2020;46(1):78-85.
27. Zerini I, Sisti A, Cuomo R, Serena Ciappi, Russo F, Brandi C, et al. Cellulite treatment: a comprehensive literature review. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(3):224-240.
28. Castro-García M, Muñoz-Montaño J. Evaluación de ácido hialurónico y coctel enzimático en cicatrices: estudio multicéntrico. *Dermatología CMQ*. 2020;18(2):84-92.
29. Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, Gibbs S. The keloid disorder: heterogeneity, histopathology, mechanisms and models. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:360.
30. Cohen B, Bashey S, Wysong A. The use of hyaluronidase in cosmetic dermatology: a review of the literature. *J Clin Investigat Dermatol*. 2015;3(2):7.
31. Joseph JH, Dayan SH, Bhatia AC, Fabi SG, Shridharani S, Donofrio L, et al. Real-world effectiveness and safety of collagenase clostridium histolyticum-aes injections for the treatment of thigh cellulite in women: an open-label study interim analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(1):177-185.
32. Jones DH, Carruthers J, Joseph JH, Callender VD, Walker P, Lee DR, et al. REFIN-1, a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial With ATX-101, an Injectable Drug for Submental Fat Reduction. *Dermatol Surg*. 2016;42(1):38-49.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Andrea Nicoleta**  ORCID 0000-0002-4662-0040

Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Revisão crítica do manuscrito

**Ingrid López Gehrke**  ORCID 0000-0002-8458-2743

Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito.

**Carlos Lloreda**  ORCID 0009-0001-3239-8784

Aprovação da versão final do manuscrito, Revisão crítica da literatura.

**Sevinj Rustamzada**  ORCID 0009-0003-5830-8710

Aprovação da versão final do manuscrito, Revisão crítica da literatura.

**Jorge Antonio López Berroa**  ORCID 0000-0002-7034-1121

Aprovação da versão final do manuscrito.