

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

VIVIANE CHAVES DE ALMEIDA

**HIALURONIDASE E SUA IMPORTÂNCIA NOS PROCEDIMENTOS DE
PREENCHIMENTO COM ÁCIDO HIALURÔNICO INJETÁVEL**

**SÃO PAULO
2018**

VIVIANE CHAVES DE ALMEIDA

**HIALURONIDASE E SUA IMPORTÂNCIA NOS PROCEDIMENTOS DE
PREENCHIMENTO COM ÁCIDO HIALURÔNICO INJETÁVEL**

Artigo Científico apresentado ao Curso de Especialização Lato Sensu da FACSETE como requisito parcial para conclusão do Curso de Especialização em Estética Orofacial. Área de Concentração: Odontologia. Orientadora: Profa. Lucila Largura.

**SÃO PAULO
2018**

HIALURONIDASE E SUA IMPORTÂNCIA NOS PROCEDIMENTOS DE PREENCHIMENTO COM ÁCIDO HIALURÔNICO INJETÁVEL

Viviane Chaves de Almeida

Resumo: Os preenchedores de ácido hialurônico (AH) tornaram-se o tratamento de escolha para volumização facial. Neste contexto, concomitante ao crescimento do uso destes preenchedores, também aumentou a incidência de efeitos indesejáveis, e algumas vezes graves, nestes procedimentos. A hialuronidase é uma proteína solúvel que promove a degradação enzimática do AH. Ela apresenta-se como uma ferramenta extremamente eficaz, tanto nos episódios adversos agudos como na reversão dos resultados insatisfatórios e sua aplicação deve ser de domínio técnico de todos aqueles que aplicam o AH em seus pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: ácido hialurônico; enzimas; estética.

HYALURONIDASE AND ITS IMPORTANCE IN FILL-IN PROCEDURES WITH INJECTABLE HYALURONIC ACID

Abstract: Hyaluronic acid (HA) fillers have become the treatment of choice for facial volumizing. In this context, concomitant with the growth in the use of these fillers, the incidence of undesirable, and sometimes severe, effects in these procedures has also increased. Hyaluronidase is a soluble protein that promotes the enzymatic degradation of HA. It is presented as an extremely effective tool both in the acute adverse episodes and in the reversal of unsatisfactory results and its application must be in the technical domain of all those who apply hyaluronic acid in their patients.

KEYWORDS: hyaluronic acid; enzymes, esthetics.

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o uso de preenchedores para tratamento de ríides e aumento do volume facial cresceu consideravelmente. Em 2016, foram realizados cerca de 2,6 milhões de procedimentos utilizando preenchedores dérmicos, segundo dados da Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos, 298% a mais do que em 2000, ficando apenas atrás da toxina botulínica do tipo A, sendo esses dois procedimentos estéticos, minimamente invasivos e não cirúrgicos, os mais realizados no intervalo estudado.¹ Essa popularidade do AH é atribuída a sua acessibilidade, qualidade e relativa segurança, e a resultados clínicos rápidos e significativos.²

Embora todas as opções de AH para volumização no mercado apresentem boa tolerância, não há disponibilidade de preenchedor totalmente desprovido de riscos, e mesmo profissionais experientes deparam-se eventualmente com reações imediatas, como eritema e sangramentos, ou observadas um pouco mais tarde, como a nodulação.³

Apesar de se tratar de substância degradável pelo organismo, e dos efeitos adversos em sua maioria serem apenas inestéticos, algumas complicações demandam tratamento rápido, de forma a diminuir o risco de sequelas. Desta forma, os profissionais devem estar aptos a controlar esses eventos, por meio da aplicação da enzima hialuronidase, cuja função é degradar especificamente o AH.⁴

A hialuronidase mostra-se uma ferramenta extremamente eficaz, tanto nos episódios adversos agudos, como na reversão dos resultados insatisfatórios, e sua aplicação deve ser de domínio técnico de todos aqueles que aplicam o AH em seus pacientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Acido Hialurônico e a Hialuronidase

O AH endógeno é um glicosaminoglicano de alto peso molecular que representa o principal componente da matriz extracelular, influenciando sua permeabilidade. O AH injetável é composto por polissacarídeos e glicosaminoglicanos, e é conhecido por ser não permanente, com duração média de seis meses.^{5,6}

Existem diversas marcas de preenchedores de AH no mercado, que diferem entre si em vários aspectos: pureza da matéria-prima, processo de fabricação, concentração de AH, presença e grau de reticulação e capacidade de oferecer volume e resistência à degradação (enzimas e radicais livres).⁷

Quanto à origem, o AH injetável pode ser dividido em duas categorias: animal e sintético. O AH de derivação animal é proveniente da derme da crista de galo, purificada e interligada quimicamente com divinil sulfona. O AH de derivação não animal (sintético) é formulado a partir da fermentação bacteriana de *Streptococcus* spp (cadeias de AH são quimicamente estabilizadas por interligação de epóxidos).⁸

Quanto à reticulação, o AH injetável pode ser classificado em: com reticulação (crosslink), quando contém substâncias geradoras de ligações intermoleculares que aumentam a estabilidade e durabilidade clínica do implante; e sem crosslink, ou seja, sem essas substâncias estabilizadoras.⁹

Existem dois tipos de AH reticulados com características distintas: mono e bifásicos. Os monofásicos constituem mistura homogênea de AH de alto peso molecular, são fáceis de injetar e se classificam em monodensificados (mistura de AH e reticulação em única etapa) ou polidensificados (AH reticulado com acréscimo de reticulação em segunda etapa). Os bifásicos são heterogêneos porque têm partículas de AH reticulado dispersas em veículo (AH não reticulado) que atuam como lubrificante, permitindo que a suspensão passe através de uma agulha fina.^{7,10}

Os preenchedores com maior concentração têm maior capacidade de expansão de volume e podem estar associados ao prolongamento na duração de seu efeito. Concentrações iguais ou superiores a 20mg/ml são consideradas ideais.¹¹

A hialuronidase é uma proteína que degrada o AH por degradação enzimática das glicosaminoglicanas.⁵ Ela é rapidamente inativada quando administrada por via intravenosa.¹² Quando é administrada por via subcutânea, leva de 24 a 48 horas para que ocorra o restabelecimento da barreira dérmica removida pelo composto.¹³

2.2 Apresentações comerciais da Hialuronidase

A maioria dos países da América Latina não tem hialuronidase com aprovação regulatória disponível para o uso injetável. Mesmo nos países em que o produto está disponível, ele não está aprovado especificamente para uso na condição de preenchimento com AH.¹²

A hialuronidase utilizada na América Latina é mais comumente obtida a partir de farmácias de manipulação e não está aprovada pelas agências regulatórias. No Brasil, por exemplo, a mais frequentemente utilizada é a Hialuronidase 2.000U da Biometil com origem testicular bovina purificada.¹⁴ As hialuronidases a seguir apresentam aprovação regulatória especificamente para injeção oftalmológica nos países listados: Vitrase (Bausch + Lomb: origem testicular ovina purificada; aprovada nos EUA e no Canadá); Hylenex (Halozyme Therapeutics; origem: humana recombinante produzida em células de ovário de hamster chinês; aprovada nos EUA e Canadá); Hyalase (Sanofi-Aventis; origem: testicular bovina purificada; aprovada nos EUA, Canadá e Europa); e Reductonidasa (Advanced Cosmeceuticals; origem: testicular bovina purificada; disponível para uso na Europa).^{13,15,16}

2.3 Indicações da Hialuronidase

A hialuronidase é utilizada para reações adversas decorrentes do preenchimento com AH, principalmente nos casos de excesso de preenchimento cutâneo e/ou quando o depósito é feito no plano incorreto da pele, resultando em nódulos, assimetrias e efeito Tyndall. Há ainda na literatura outros relatos do emprego da hialuronidase, como nos granulomas e oclusões vasculares.^{17,18,19}

Lambros²⁰, em 2004, utilizou 75UI de hialuronidase (Lee Pharmacy, Inc., 50U/cc), diluídas em 1,5ml de lidocaína 0,5% com epinefrina, em nódulo formado por excesso de preenchedor na pálpebra inferior e obteve 90% de melhora nas primeiras 24 horas.

No mesmo ano, Soparkar et al²¹ também fizeram uma publicação do uso da hialuronidase na correção de nódulos resultantes do preenchimento (Restylane) de ríftides perioculares. Utilizaram de 2,5 a 5UI de hialuronidase em cada nódulo, cinco

anos após o preenchimento, com desaparecimento completo das lesões após uma semana.

Neri et al.²² mostraram um relato de caso com o uso da hialuronidase após 15 dias da realização do procedimento de preenchimento de olheiras (Juvederm Voluma, Allergan). Foram diagnosticados nódulos por acúmulo de AH, e ainda, do lado esquerdo, sinais compatíveis, com o efeito Tyndall. Utilizaram hialuronidase liofilizada (Hyalozima 2.000UTR) diluída em 5ml, resultando em doses de 400UTR/ml. Aplicaram 0,3ml do lado esquerdo e 0,1ml do lado direito da face do paciente. Houve total regressão dos nódulos após 15 dias da aplicação da enzima, sem atrofia e/ou assimetria.

O caso de uma mulher de 44 anos foi descrito por Hirsch et al.¹⁹ A paciente foi submetida a preenchimento (Juvederm) do sulco nasojugal direito com profissional não experiente, ocorrendo evolução, após quatro dias, de um grande nódulo azulado na região. Injetaram 75UI de hialuronidase (Vitrase) na lesão, com desaparecimento total do nódulo em quatro dias. Houve recidiva após alguns dias, optando-se por tratá-la novamente com mais 75UI. A paciente evoluiu sem intercorrências, durante o acompanhamento clínico de sete meses.

Pierre e Levy²³ relataram o caso de paciente de 25 anos que desenvolveu nódulos azulados em ambas as pálpebras inferiores um mês após o preenchimento (Surgiderm) das olheiras. Foram injetadas 112,5UI da enzima (Desinfiltal, Aesthetic Dermal – UK) em cada nódulo, através de puncturas seriadas. Em dez minutos, a diminuição do volume da lesão era visível, com redução de 50% após uma hora e desaparecimento completo do nódulo após 12 horas de aplicação.

Brody²⁴, em 2005, relatou um caso de uma paciente de 68 anos, que desenvolveu nódulos inflamatórios na região do mento e da comissura labial, uma semana após preenchimento dessas áreas com AH. Ela já havia recebido múltiplas injeções de colágeno na glabella e nas comissuras labiais nos últimos 19 anos. A cultura do fluido aspirado foi negativa para bactérias aeróbias e aneróbias, e a biopsia revelou fibrose dérmica com focos de processo inflamatório crônico granulomatoso. Os tratamentos subsequentes com infiltração intralesional de acetonido de triancinolona (3mg/ml), antibióticos orais (cefalexina, sulfametoxazol – timetoprima) e cursos curtos de corticoide sistêmico apresentaram resposta mínima e não sustentada. Cinco meses depois, a paciente persistiu com um nódulo

inflamatório do lado direito do mento. Injetaram-se 15UI de hialuronidase (0,2ml de solução com 75UI) na lesão, com desaparecimento em 24 horas e sem recorrência.

Hirsh et al²⁵, em 2007, descreveram o primeiro caso de oclusão vascular por AH tratado de forma bem-sucedida com hialuronidase. Tratava-se de uma paciente de 44 anos, submetida a múltiplas injeções, com técnica da retroinjeção, na derme profunda do sulco nasogeniano. O resultado imediato foi excelente, porém, seis horas depois do procedimento, verificou-se processo de oclusão vascular, na área de irrigação das artérias angular e labial superior do lado direito. A paciente foi tratada com 650mg de aspirina, nitroglicerina tópica, calor local e injeção de 30UI de hialuronidase na derme profunda e subcutâneo da área afetada, através de múltiplas puncturas. Após oito horas, não havia qualquer sinal de comprometimento vascular na região.

Em 2011, Kim et al²⁶ relataram o caso de quatro pacientes que apresentaram oclusão vascular após preenchimento com AH da região nasal. Apenas duas delas receberam injeção subcutânea de hialuronidase no dia posterior ao do procedimento. O uso de tal medicação, no entanto, não apresentou qualquer benefício. Todas evoluíram com algum grau de necrose cutânea e cicatriz.

Diante desse resultado, os autores selecionaram dez ratos e injetaram 0,25ml de AH (Restylane) em cada uma de suas orelhas. O preenchedor foi precisamente injetado dentro da artéria auricular posterior de ambas as orelhas de cada rato e em apenas uma delas injetaram 750UI de hialuronidase (Hylunidade; BMLkorea, Jeju, Korea). Em cinco ratos, a administração da hialuronidase foi realizada após quatro horas de injeção do AH e, para os outros cinco, esse intervalo foi de 24 horas. O grupo tratado após quatro horas apresentou redução significativa de necrose (p menor 0,05), o que não se verificou no grupo tratado após 24 horas. Concluiu-se que a hialuronidase injetada precocemente reduz as complicações vasculares do preenchedor, porém seu uso não apresentou benefício 24 horas depois de realizado o procedimento.

Em 2014, DeLorenzi²⁷ desenvolveu estudo in vitro para avaliar se a hialuronidase é capaz de atravessar a parede intacta da artéria facial humana para hidrolisar o preenchimento de AH. Pequenos segmentos da artéria facial humana, provenientes de cadáveres frescos, foram preenchidos com AH monofásico (Juverdem Ultra Plus XC), adquirindo o aspecto de “salsichas”. Em seguida, foram imersos em 300UI de hialuronidase (farmácia de manipulação privada) ou em

solução salina (controle). Quatro e 24 horas depois, os vasos foram retirados das preparações, e uma das extremidades foi aberta. Apenas as amostras imersas na hialuronidase apresentaram degradação do preenchedor, ao fim de quatro e 24 horas. A conclusão foi de que o estudo corrobora a hipótese de que a enzima pode hidrolisar o AH de forma eficaz através da parede arterial intacta.

2.4 Dose de Hialuronidase

Em seu estudo, Soparkar²⁸ utilizou 375UI de hialuronidase para dissolver um preenchimento de AH (Restylane) na face de um paciente. Apesar da dose elevada, não houve mudança do volume natural da área tratada. Na opinião do autor, a dose recomendada varia de 150 a 200UI de hialuronidase para cada 1ml de AH a ser removido.

Outro relato de caso²⁹, em 2010, descreveu sucesso no tratamento de nódulos nas pálpebras inferiores, causados por excesso de preenchedor (Juvederm Ultra), com apenas 3UI de hialuronidase (Hynidase – hyaluronidase ovine 1500 I.U/vial, Shreya life sciences Pvt.Ltd.,India).

Jones et al³⁰ realizaram estudo in vitro com o objetivo de avaliar a resposta à hialuronidase de preenchedores com diferentes concentrações de AH (24mg/ml gel fluido; 20mg/ml gel particulado, 5.5mg/ml gel particulado com lidocaína).O estudo mostrou que a degradação do AH depende da concentração do produto utilizado e do tempo de incubação com a hialuronidase. O gel com 24mg/ml de AH foi o que apresentou mais resistência à degradação in vitro, provavelmente devido à maior concentração, e maiores crosslinking e coesividade, segundo conclusão dos autores. Por fim, eles sugerem que para cada 0,1 ml de AH a ser tratado (in vivo), devem ser utilizadas 5UI de hialuronidase para o gel a 20mg/ml ou 10UI para o gel a 25mg/ml.

Em 2014, Rao et al³¹ expuseram quatro tipos de preenchedores de AH a variadas concentrações de hialuronidase in vitro. A forma e a consistência desses preenchedores foram analisadas após um e cinco minutos de exposição. O tempo e a dose-resposta foram avaliados por meio de comparação visual por fotografias.Eles submeteram 0,2ml dos preenchedores Restylane (20mg/ml), Juvederm (24mg/ml), Belotero (22mg/ml) e JuvedermVoluma (20mg/ml) a 15 e 30UI de Hylenex. Belotero

foi o menos afetado pela exposição, independentemente da dose de hialuronidase, mantendo bem sua forma mesmo depois de cinco minutos. Restylane foi o mais afetado e se tornou moderadamente liquefeito após exposição a 30UI de Hylenex por cinco minutos. Juvederm e JuvedermVoluma apresentaram resultado intermediário. Resumindo, após exposição ao Hylenex, Belotero foi o menos afetado seguido pelo Juvederm, JuvedermVoluma e Restylane. A reação da enzima a todos os preenchedores foi dependente tanto do tempo quanto da dose. O grau de degradação dos preenchedores se correlacionou com o grau de crosslinking do produto. O Belotero foi o mais resistente devido a natureza monofásica mais coesiva. O estudo também sugere que doses menores do que 15UI de Hylenex podem não causar mudanças perceptíveis na estrutura dos preenchedores testados.

Na literatura, não existe um consenso em relação à dose recomendada de hialuronidase. Geralmente, a quantidade utilizada e sugerida pelas referências bibliográficas varia entre cinco e 75UI.

2.5 Considerações sobre contra-indicações, efeitos adversos e interações medicamentosas

Os efeitos adversos da hialuronidase não são frequentes, sendo representados principalmente pelas reações no local da aplicação^{4,17}.

Soparkar et al²¹ relataram prurido temporário após a injeção da enzima em apenas dois dos 97 pacientes tratados.

Angioedema e urticária são relatados em menos de 0,1% dos pacientes. No entanto, ainda não existem relatos de reações anafiláticas após uso intradérmico da hialuronidase.^{15,16}

A realização de testes cutâneos preliminares é recomendada pelas bulas dos medicamentos, sendo o uso da hialuronidase contraindicado em testes positivos. Para o teste, três unidades de hialuronidase são injetadas 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.^{15,16,17}

Alguns autores¹⁸, no entanto, discordam da necessidade do teste, argumentando que a ocorrência de efeitos adversos após uso intradérmico de tal

medicação é extremamente rara e que reações alérgicas podem ocorrer mesmo com o teste cutâneo negativo.

Algumas medicações, como cortisona, estrógenos, hormônio adrenocorticotrófico, salicilatos e anti-histamínicos, parecem tornar os tecidos parcialmente resistentes à ação enzimática da hialuronidase.^{17,25}

Furosemida, benzodiazepínicos e fenitoína parecem ser incompatíveis com a hialuronidase.^{15,16}

Quanto à gestação, estudos¹⁷ em animais demonstram que o medicamento pode exercer efeitos teratogênicos ou é tóxico para os embriões, mas não há estudos controlados em mulheres. Também não deve ser aplicada em pacientes alérgicos a picadas de abelha, pois a hialuronidase é um dos componentes de seu veneno.

Outra importante contraindicação¹⁷ é a presença de processo infeccioso no local a ser tratado. Devido ao risco potencial de difusão da infecção, a hialuronidase não deve ser utilizada ou, se necessário, deve ser associada com antibióticos sistêmicos.

2.6 Protocolo de aplicação da hialuronidase

Após correta assepsia e antissepsia do local, deve fazer a marcação da área a ser tratada.³²

Hylenex e Vitrase são preparações prontas para uso³². A Hyalozima³³ precisa ser preparada, dissolvendo o pó da hialuronidase (2.000UTR) em 5ml de diluente que acompanha o produto. A solução resultante apresenta 400UI/ml. A Hyalase pode ser diluída em 1ml de água destilada ou acrescentada diretamente à solução a ser utilizada. Deve se injetar de 0,01 a 0,03ml de solução em cada nódulo.

Edema, eritema e discreto enrugamento da pele local, imediatamente após o procedimento são efeitos colaterais mais observados e duram de 30 a 50 minutos, desaparecendo completamente em seguida.³²

Em 2017, houve uma reunião com²⁵ especialistas médicos multidisciplinares da América Latina para discutir sobre os eventos adversos relacionados ao AH e fornecer conhecimentos baseados na experiência clínica. De acordo com a reunião, sugeriu-se o uso da hialuronidase conforme o tempo transcorrido para o início da

reação adversa nos procedimentos com AH: 1) Para eventos adversos de início precoce (um corte de 15 dias foi proposto com base na experiência clínica), a hialuronidase tem uso conhecido no tratamento de sobrecorreção/deslocamento, oclusão vascular, hipersensibilidade (reação de hipersensibilidade do tipo IV) e angioedema (reação de hipersensibilidade tipo I; 2) Para eventos adversos de início tardio (ocorrência depois de 15 dias), a hialuronidase tem uso conhecido no tratamento de nódulos não relacionados ao AH (o uso da hialuronidase é eficaz mesmo quando o agente de preenchimento não é o AH, mas o mecanismo é desconhecido) ou nódulos relacionados ao AH, migração do implante (mesmo para agentes de preenchimento que não sejam o AH), efeito Tyndall, infecção crônica por biofilme (mesmo para agentes de preenchimento não relacionados ao AH), e reação granulomatosa (mesmo para agentes de preenchimento não relacionados ao AH).¹⁴

2.7 Outras considerações importantes

O profissional deve avaliar cada paciente individualmente antes do procedimento, fazer uma boa anamnese (avaliar antecedente de alergia, uso de medicações), verificar os riscos e benefícios, além de discutir a expectativa do paciente. Sempre solicitar a assinatura do termo de consentimento e realizar fotografias antes e depois da aplicação do AH.¹⁸

A hialuronidase deve sempre ser de fácil acesso para os profissionais que realizam preenchimento cutâneo com AH, devendo estar disponível no consultório para emergências¹⁸.

O paciente a ser tratado deve ser informado sobre o uso off-label da hialuronidase e não existem evidências de que adição de lidocaína ou epinefrina seja benéfica.¹⁸

Recomenda-se que as soluções de hialuronidase, depois de preparadas, sejam utilizadas em 12 horas, pois perdem a viscosidade rapidamente, reduzindo a atividade na temperatura ambiente. Na experiência dos autores, se mantidas em geladeira, podem ser utilizadas em até 30 dias, sem prejuízo da eficácia.¹⁷

O calibre da agulha deve estar de acordo com o tamanho e a localização da lesão. Em nódulos superficiais pode-se utilizar agulha 30G; nos mais profundos,

agulha 26 ou 27G. A hialuronidase deve ser injetada, quando possível, dentro do depósito do AH. Quando esse depósito for muito superficial, deve-se injetar logo abaixo do local. Outra observação importante relacionada a hialuronidase é que a mesma não deve ser utilizada em áreas tratadas com toxina botulínica nas últimas 48h, devido ao risco de difusão.¹⁸

3. CONCLUSÃO

Apesar de não aprovada pelo FDA, alguns estudos mostram eficácia da hialuronidase no tratamento de nódulos por excesso de preenchedor, assimetrias, efeito Tyndall e até mesmo para casos de formação de granulomas e oclusão vascular.

Existem diversas apresentações comerciais, que se diferenciam basicamente pela origem do produto (bovina, ovina ou recombinante humana), e estão relacionadas a baixos índices de efeitos adversos.

Atualmente, a hialuronidase é imprescindível para todo profissional que realiza preenchimento cutâneo com AH. A experiência pessoal de cada profissional será importante para determinar a forma de utilização da enzima, visto que não existe consenso na literatura em relação à dose empregada e à técnica de aplicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Society of Plastic Surgeons [Internet]. 2016 plastic surgery procedural statistics. Available from: <http://www.plasticsurgery.org/news/plastic-surgery-statistics/2016-plastic-surgery-statistics.html>
2. Ozturk CN, Li Y, Tung R, Parker L, Piliang MP, Zins JE. Complications following injection of soft-tissue fillers. *Aesthet Surg J*. 2013;33(6):862-77.
3. Junkins-Hopkins JM. Filler complications. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):703-5.
4. Dunn AL, Heavner JE, Racz G, Day M. Hyaluronidase: A review of approved formulations, indications and off-label use in chronic pain management. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(1):127-31.
5. Wohlrab J, Finke R, Franke WG, Wohlrab A. Clinical trial for safety evaluation of hyaluronidase as diffusion enhancing adjuvant for infiltration analgesia of skin with lidocaine. *Dermatol Surg*. 2012;38(1):91–6
6. Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L.. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):5-7.
7. Monteiro EO, Parada MOB. Preenchimentos faciais: parte um. *RBM – Rev Bras Med (Especial Dermatologia)*. 2010;67(7):6-14.
8. Bowman PH, Narins RS. Hialinos e Técnicas de Preenchimento. In: Carruthers J, Carruthers A. *Técnicas de Preenchimento*. New York:Elsevier; 2005. p35-56.
9. Falcone RA, Berg SJ. Crosslinked hyaluronic acid dermal fillers: a comparison of rheological properties. *J Biomed Mater Res A*. 2008;87(1):264-71.
10. Flynn TC, Sarazin D, Bezzola A, Terrani C, Micheels P. Comparative Histology of Intradermal Implantation of Mono and Biphasic Hyaluronic Acid Fillers. *Dermatol Surg*. 201;37(5):637-43.
11. Gold MH. Use of Hyaluronic Acid Fillers for the Treatment of the agingface. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):369-76.

12. Menzel EJ, Farr C. Hyaluronidase and its substrate hyaluronan: biochemistry, biological activities and therapeutic uses. *Cancer Lett.* 1998;131(1):3-11
13. Hylenex recombinant [package insert]. San Diego, CA: Halozyme Therapeutics, Inc.; 2016.
14. Almeida AD, Banegas R, Boggio R, Bravo B, Braz A, Casabona G, Coimbra D, Espinosa S, Martinez C. Diagnosis and treatment of hyaluronic acid adverse events: Latin American expert panel consensus recommendations. *Surg Cosmet Dermatol* 2017; 9(3):204-13
15. Vitrase [package insert]. Tampa, FL: Bausch & Lomb Incorporated; 2014.
16. Hyalase Product Information. Australia: sanofi-aventis; 2010.
17. Lee A, Grummer SE, Kriegel D, Marmur E. Hyaluronidase. *Dermatol Surg.* 2010;36(7):1071-77.
18. Rzany B, Becker-Wegerich P, Bachmann F, Erdmann R, Wollina U. Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and recommendation for use. *J Cosmet Dermatol.* 2009;8(4):317-23.
19. Hirsch RJ, Brody HJ, Carruthers JD. Hyaluronidase in the office: a necessity for every dermasurgeon that injects hyaluronic acid. *J Cosmet Laser Ther.* 2007;9(3):182–5.
20. Lambros V. The use of hyaluronidase to reverse the effects of HA filler. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(1):277.
21. Soparkar CN, Patrinely JR, Tschen J. Erasing restylane. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2004;20(4):317–8.
22. Neri SRN, Addor FAZ, Parada MB, Schalka S. The use of hyaluronidase in complications caused by hyaluronic acid for volumization of the face: a case report. *Surg Cosmet Dermatol* 2013;5(4):364-6
23. Pierre A, Levy PM. Hyaluronidase offers an efficacious treatment for iatrogenic hyaluronic acid overcorrection. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6(3):159-62.
24. Brody HJ. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement. *Dermatol Surg.* 2005;31(8 Pt 1):893–7.
25. Hirsch RJ, Cohen JL, Carruthers JD. Successful management of an unusual presentation of impending necrosis following a hyaluronic acid injection

- embolus and a proposed algorithm for management with hyaluronidase. *Dermatol Surg.* 2007;33(3):357–60.
26. Kim DW, Yoon ES, Ji YH, Park SH, Lee BI, Dhong ES. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(12):1590-5.
 27. DeLorenzi C. Transarterial degradation of hyaluronic acid filler by hyaluronidase. *Dermatol Surg.* 2014;40(8):832-41.
 28. Soparkar CN, Patrinely JR, Skibell BC, Tower RN. Hyaluronidase and resylane. *Arch Facial Plast Surg.* 2007;9(4):299–300.
 29. Menon H, Thomas M, D'silva J. Low dose of Hyaluronidase to treat over correction by HA filler - a case report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63(4):e416-7.
 30. Jones D, Tezel A, Borrell M. In vitro resistance to degradation of hyaluronic acid dermal fillers by ovine testicular hyaluronidase. *Dermatol Surg.* 2010;36(Suppl 1):804–809.
 31. Rao V, Chi S, Woodward J. Reversing facial fillers: Interactions between hyaluronidase and commercially available hyaluronic-acid based fillers. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(9):1053-6
 32. Almeida ART, Saliba AFN. Hialuronidase in cosmiatry: what should we know? *Surg Cosmet Dermatol* 2015;7(3):197-204
 33. Hyalase® [package insert]. Sanofi-Aventis, Inc: Macquarie Park, Nova Gales do Sul, Austrália, 2010.