FACULDADE SETE LAGOAS-FACSETE

JANEISE MARTINI PENIANI CRESTANI

HIALURONIDASE OFF-LABEL: UM TRATAMENTO SEGURO?

SÃO PAULO

2024

JANEISE MARTINI PENIANI CRESTANI

HIALURONIDASE OFF-LABEL: UM TRATAMENTO SEGURO?

Artigo cientifico apresentado ao curso de Especialização *Latu Sensu* da Faculdade Sete Lagoas- FACSETE, como requisito parcial para conclusão do Curso de especialização em Estética Orofacial. Área de concentração: Odontologia. Orientador(a): Profa. Margarita Ubaldo

SÃO PAULO

2024

RESUMO

Introdução: A hialuronidase, enzima que catalisa a degradação do ácido hialurônico, ganhou um papel importante tanto em cirurgia oftálmica como na dermatocirurgia, sendo na medicina estética, considerada o procedimento padrão para o tratamento de complicações que posam ocorrer utilizando ácido hialurônico como preenchedor orofacial. A eficiência da hialuronidase é indiscutível, porém, a utilização da enzima é realizada de uma maneira *"off-label"*, ou seja, sem protocolos estabelecidos nem doses devidamente testadas. **Objetivo(s).** Realizar uma revisão bibliográfica narrativa acerca do tratamento com hialuronidase como uma terapia adjuvante, contra-indicações e efeitos adversos. Pretende-se trazer esclarecimentos sobre este procedimento, realizado de maneria *off-label*, e estabelecer a possível necessidade de redigir protocolos para a execução do tratamento enzimático de uma maneira segura. **Materiais e Métodos.** Foram utilizadas as plataformas de artigos acadêmicos e científicos Medline/PubMed e Scielo para busca e seleção bibliográfica. As publicações cobrem o período de 2010 a 2021. **Considerações Finais.** A terapia adjuvante de adição de hialuronidase com medicamentos injetáveis melhorou a eficácia de muitos tratamentos, porém existem intercorrências e possíveis efeitos adversos que poderiam ser evitados com os devidos estudos e testes laboratoriais, sendo necessária a criação de protocolos e guias de manejamento do tratamento, para otimizar o uso da hialuronidase e alcançar resultados ideais.

Palavras-chave: "hialuronidase"; "off-label"; "tratamento" e "oclusão vascular".

ABSTRACT

Background: Hyaluronidase, an enzyme that catalyzes the degradation of hyaluronic acid, has gained an important role both in ophthalmic surgery and in dermatosurgery, and in aesthetic medicine it is considered the standard procedure for the treatment of complications that can occur using hyaluronic acid as an orofacial filler. The efficiency of hyaluronidase is indisputable, however, the use of the enzyme is carried out in an "off-label" manner, that is, without established protocols or properly tested doses. **Aims.** Conduct a narrative literature review about the treatment with hyaluronidase as an adjuvant therapy, contraindications and adverse effects. It is intended to provide clarification on this procedure, performed in an off-label manner, and establish the possible need to write protocols for the execution of the enzymatic treatment in a safe way. **Materials and methods**. The platforms of academic and scientific articles Medline/PubMed and Scielo were used for bibliographic search and selection. The publications cover the period from 2010 to 2021. **Final Remarks**. Adjuvant therapy with the addition of hyaluronidase with injectable drugs has improved the effectiveness of many treatments, but there are complications and possible adverse effects that could be avoided with appropriate studies and laboratory tests, requiring the creation of protocols and treatment management guidelines to optimize the use of hyaluronidase and achieve optimal results.tions.

Keywords: “hyaluronidase”; “off-label”; “treatment” and “vascular occlusion”.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 8
2 MATERIAIS E MÉTODOS 10
3 REVISÃO DE LITERATURA 11
3.1 Hialuronidase 11
3.2 Aplicações clínicas 11
3.3 Mecanismo de Ação.....12
3.4 Administração e Dose 13
3.5 Contraindicações e Efeitos Adversos 14
3.6 Toxicidade.....14
4 RESULTADOS 16
5 CONCLUSÃO 18
REFERÊNCIAS 19

1 INTRODUÇÃO

As injeções de preenchimento para rejuvenescimento facial tornaram-se um dos mais comuns procedimentos cosméticos em todo o mundo. O ácido hialurônico é o preenchedor de escolha pelos profissionais devido a seu perfil de segurança, tempo de meia-vida e versatilidade na aplicação; no entanto, estes procedimentos não estão isentos de complicações (BALEY-SPINDEL et al., 2020)**.**

Os procedimentos de enchimento orofaciais, eventualmente, decorrem em complicações pelas características próprias da região e pela alta vascularização local (BARBOSA et al., 2021).

Estas complicações podem estar relacionados às propriedades físico-químicas do material injetado ou à técnica de injeção, e variam de reações locais leves ou irregularidades de superfície à embolia arterial e/ou necrose cutânea, sendo que a oclusão arterial e vascular é a complicação mais temida e, se não for tratada, pode levar à necrose da pele e cicatrizes permanentes, e em casos mais graves, foram relatados casos de oclusão da artéria oftálmica com cegueira (CHATRATH et al., 2019; WIBOWO et al., 2019; DOERFLER, HANKE 2019; DOS REIS et al., 2021; MURRAY et al., 2021).

O tratamento em resposta a essas intercorrências imediatas ou tardias consiste na remoção do preenchedor do local (DÍAZ, 2019). Essa remoção é realizada com aplicações de hialuronidase, enzima responsávela pela degradação do ácido hialurônico, associada a outros fármacos como antibióticos e relaxantes musculares (CHIANG, et al 2016). A eficiência da hialuronidase é indiscutível, porém, vale ressaltar que esta enzima, como qualquer outra enzima, tem atividade dependente do tempo e da dose injetada, além que a sensibilidade do ácido hialurônico para a degradação enzimática é uma fator primordial neste processo, por tanto se o ácido hilurônico utilizado é resistente à degradação enzimática, o mesmo irá permanecer no tecido (DELORENZI et al., 2014; HWANG, SONG 2017).

Na atualidade, a utilização da enzima hialuronidase é realizada de uma maneira *“off-label”*, ou seja, sem protocolos estabelecidos nem doses devidamente testadas, o que traz um desconforto ao profissional e falta de segurança ao paciente que está recebendo este tratamento. Neste contexto, o presente trabalho tem o objetivo de realizar uma revisão bibliográfica narrativa acerca das intercorrências tratadas com hialuronidase, efeitos adversos e contra-indicações da hialuronidase

como uma terapia adjuvante importante para pacientes que requerem injeções subcutâneas. Desta maneira pretende-se trazer esclarecimentos sobre este procedimento, estabelecendo a possível necessidade de redigir protocolos para a execução do tratamento enzimático de uma maneira segura.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Uma busca seletiva da literatura nas plataformas de artigos acadêmicos e científicos Medline/PubMed e Scielo, foi conduzida usando os termos de pesquisa no idioma inglês e português: “hialuronidase/hyaluronidase”; “hialuronidase/hyaluronidase” combinado com “off-label”; “hialuronidase/hyaluronidase” combinado com “tratamento/treatment” e “hialuronidase/hyaluronidase” combinado com “oclusão vascular/vascular occlusion”. Uma pré-seleção de todos os resultados obtidos foi conduzida usando o título e resumo, seguido por um análise do texto por inteiro. As publicações cobrem o período de 2010 a 2021. Todas as publicações em inglês e portugês com texto completo disponível, tanto de revisões sistemáticas quanto meta-análises, artigos originais e relatos de caso foram incluídas. Publicações em idiomas como alemão, francês e mandarim, sem tradução disponível, foram excluídos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Hialuronidase

A hialuronidase é uma enzima que catalisa a degradação do ácido hialurônico, componente natural da matriz extracelular que possui grande afinidade com moléculas de água, estebelecendo interações com as mesmas e formando uma camada de solvatação significativa, o que torna o ácido hilurônico interessante para tratamentos estéticos pelo grande poder de retenção de moléculas de água (SUDHA et al., 2014).

A hialuronidase facilita o manejo e controle de medicamentos e injetávelis, tendo em conta à estrutura que o ácido hialurônico forma com as moléculas de água, impede o movimento e fluidos reduzindo o volume de drogas injetáveis no espaço subcutâneo (GILSON, ZAFAR, 2021).

Apesar da hialuronidase ser uma enzima natural, a enzima humana recombinante (rHuPH20) tem sido usada para aumentar o concentração enzimática e reduzir a frequência das aplicações, diminuindo assim, o número de locais onde os fármacos injetáveis são aplicados junto à enzima (WASSERMAN, 2017).

3.2 Aplicações clínicas

Nos últimos anos, a hialuronidase ganhou um papel ativo tanto em cirurgia oftálmica como na dermatocirurgia, sendo na medicina estética, considerada o procedimento padrão para o tratamento de complicações que posam ocorrer utilizando ácido hialurônico como preenchedor orofacial (BUHREN et al., 2016; LEE, YANG 2020).

A disponibilidade da hialuronidase como coadjuvante em tratamentos que fazem uso de fármacos injetáveis é essencial para que a terapia tenha resultados satisfatórios. A enzima é coadministrada com medicamentos, como insulina, imunoglobulinas ou agentes quimioterápicos, porque ela aumenta a biodisponibilidade do fármaco, ao quebrar o ácido hialurônico no espaço intersticial e permitir a dispersão do medicamento (BITTNER et al., 2018; WEBER et al., 2019).

A coadministração da hialuronidase como um adjuvante para anestesia é uma prática bem estabelecida, já que a enzima atua degradando o ácido hialurônico

e aumenta a permeabilidade da membrana, tornando os tecidos mais permeáveis aos fluidos que estão sendo injetados. Como consequência, a hialuronidase reduz a viscosidade do ácido hialurônico e aumenta a eficácia da anestesia no local (WOHLRAB, et al., 2012).

Pacientes que são portadores de imunodeficiências primárias requerem de terapia que consiste na reposição da imunoglobulina G (IgG) subcutânea ou intravenosa. O fluxo e a distribuição da IgG acaba sendo prejudicado pelo ácido hilurônico presente na matriz extracelular. Neste tipo de terapia também existem grandes benefícios quando é associada com hialuronidase, aumentando a absorção e dispersão da IgG, além de evitar que pacientes contraiam infecções, sendo um tratamento bem tolerado em comparação ao convencional (WASSERMAN, 2017).

Recentemente Aaron et al., 2021, relataram o primeiro caso de utilização da hialorunidase subcutânea como tratamento de embolia, após injeção intra-articular com ácido hialurônico, e a subsequente necrose cutânea numa paciente de 66 anos de idade.

Finalmente, além de seu alto potencial em cirurgia e medicina estética, a hialuronidase também é utilizada na gestão de extravasamentos de infusão de drogas, como opção terapêutica em pacientes com doenças fibróticas, como fibrose pulmonar, e também na pediatria, para promover rápida absorção subcutânea de líquidos, em casos de desidratação da criança e tratar injurias por terapias intravenosas neonatais (SPANDORFER et al., 2012; BUHREN et al., 2016; HACKENBERG et al., 2021).

3.3 Mecanismo de Ação

O ácido hialurônico é um polímero orgânico constituído de ácido glucurônico e N-acetilglucosamina. A hialuronidase catalisa a clivagem da ligação β-1,4 entre os resíduos de N-acetilglucosamina e do ácido glucurônico. A quebra desta ligação muda a estrutura molecular, diminuindo a viscosidade da macromolécula e aumentadando a absorção no espaço subcutâneo de agentes coadministrados junto à enzima (MUCHMORE, VAUGHN, 2010).

A quantidade de hidrólise do produto está diretamente relacionada à quantidade de hialuronidase que é injetada, e o tempo de ação da enzima é relativamente rápido, onde a quebra total do polímero deve ocorrer dentro das 48

horas após o tratamento (HARRISON, RHODES, 2017), porém, as formulações comercializadas de hialuronidase são derivadas de extratos brutos de ovinos ou bovinos ou são sintetizados usando tecnologia recombinante, não havendo uma dirtetiva precisa da dose a ser utilizada, o que acarreta em resultados diversos, que vão variar de acordo ao tipo de hialuronidase injetada, quantidade e frequência das aplicações (BUHREN et al., 2020).

3.4 Administração e Dose

A administração típica da hialuronidase é por injeção subcutânea. Quando o tratamento da enzima é com o objetivo de melhorar a dispersão de outro fármaco, a administração pode ser feita de duas maneiras, inicialmente à enzima é injetada primeiro no tecido subcutâneo e, em seguida, o segundo agente, ou a hialuronidase pode ser coadministrada com o outro agente em uma única aplicação (GILSON, ZAFAR 2021).

Dunn et al., 2010 relataram que a dose eficaz para qualquer formulação de hialuronidase, seja recombinante ou extrato bruto de ovinos, é 150 U/mL. Uma revisão feita por DeLorenzi 2017, reforça esta dose para tratar casos de oclusão vascular ocasionada por preenchimento com ácido hilurônico. Landau et al., 2015, relata que o tratamento ideal para obstrução vascular é 150 a 200 U de dose inicial e se não houver melhora, ciclos repetitivos de injeções são podem ser realizadas com uma dose de 1.500 U.

Wasserman (2017) relatou que as aplicações subcutâneas de hialuronidase ocorrem com doses variando de 50 a 300 U/mL.

Buhren et al. (2020), realizaram estudos sobre o tratamento com hialuronidase e os múltiplos efeitos que exerce sobre o metabolismo do ácido hilurônico, com foco estrutural em células da pele. Eles relataram que doses especialmente baixas (0,015 U/mL) induzem a síntese e concentração de ácido hilurônico nos fibroblastos, assim,
o tratamento com baixas concentrações da enzima pode ser benéfico no rejuvenescimento da pele.

Um outro fator importante a ser considerado em tratamentos de remoção de ácido hilurônico, é o tipo do preenchedor que foi utilizado. Alam et al., 2015, relataram o estudo da análise de resposta à dose enzimática com diferentes tipos de

preenchedores orofaciais de ácido hilurônico disponíveis, e concluíram que o aumento do conteúdo de ácido hilurônico de alta disponibilidade impacta significativamente na capacidade da hialuronidase de degradar o produto.

A dose adequada de hialuronidase para os diversos tratamentos precisa ser investigada com a devida atenção, já que não existe diretivas e protocolos específicos que estabeleçam dose e frequência das aplicações.

3.5 Contraindicações e Efeitos Adversos

A contra-indicação única para o uso de hialuronidase está em pacientes com sensibilidade conhecida ao medicamento, ou a algum excipiente e estabilizante presente na composição do produto. Reações alérgicas à hialuronidase são incomuns, sendo que o risco de reação alérgica é aumentado por injecções repetidas, porém continua sendo com baixa taxa de incidência (DUNN et al., 2010; LANDAU 2015; HARRISON, RHODES, 2017).

As complicações mais temidas da terapia com hialuronidase são trombose ou reação de hipersensibilidade; o que leva a interromper imediatamente a medicação se um desses ocorrer, porém os efeitos adversos mais frequentemente observados são reação no local da injeção, dor de cabeça, fadiga, náusea e febre. As reações graves podem incluir reações de hipersensibilidade, anafilaxia, hiperviscosidade e tromboembolismo. Estes efeitos adversos mais severos foram relatados em pacientes portadores de fatores de risco tais como condições hipercoaguláveis, imobilização prolongada, idade avançada e doença cardiovascular (GILSON, ZAFAR 2021).

.

3.6 Toxicidade

A hialuronidase não parece causar toxicidade sistêmica significativa quando é injetada por via subcutânea. Embora tenha meia-vida local de 30 minutos, a hialuronidase não é detectável na circulação sistêmica após 2 minutos (ZAMORA-ALEJO et al., 2013).

Por outro lado, a hialuronidase não parece causar toxicidade sistêmica significativa, mesmo se for injetada por via intravenosa. de Lemos & Dar Santos, 2019, relataram o caso de três pacientes que receberam rituximabe associado a

hialuronidase inadvertidamente por via intravenosa, durante ensaios clínicos, nenhum dos três teve inconvenientes associados, o que é consistente com a eliminação rápida da hialuronidase.

Estudos recentes comparando diferentes hialuronidades recombinantes, não relataram toxicidade aparente em testes de desenvolvimento embionário (LEE et al., 2021).

4 RESULTADOS

Na atualidade, diversas terapias à base de ácido hialurônico representam a escolha dos profissionais em diversas áreas. A aplicação desses produtos está associada a reações adversas leves, principalmente no local da injeção, como eritema, inchaço, sensibilidade, febre e dor na região. Embora os eventos graves relacionados à oclusão vascular, necrose e, consequentemente, perda tecidual e cegueira, apresentam baixa frequência de ocorrência, acredita-se que os mesmos . são subnotificados. O tratamento padrão ouro desses eventos adversos é a aplicação de hiluronidase para remoção do preenchedor orofacial (JONES et al., 2021).

A necessidade da aplicação da enzima somada à inexperiência dos profissionais e ao aumento do número de preenchedores à base de ácido hialurônico, levaram à aplicação de cada vez mais grandes doses da enzima, principalmente em obstruções vasculares (DELORENZI 2017).

O tratamento com altas doses de hialuronidase, em evendo graves de obstruções vasculares, está altamente associada à garantia do processo, até porque eventos alérgicos na administração da hialuronidase e efeitos adversos são raros, não sendo portanto comprometedores ao paciente (JONES et al., 2021).

Mas, tendo em conta que o tratamento com hialuronidase é utilizado ainda na atualidade de maneira off-label, tanto para tratar casos de problemas com preenchedores orofacial, como também como coadjuvante de fármacos, o paciente tem total segurança quanto recebe o mesmo? O profissional sente-se seguro de aplicar diferentes doses? E a frequência nas aplicações, que ainda não estabelecidas, podem gerar uma resistência fisiológica no paciente à hialuronidase?

Nenhuma dessas questões ainda foi respondida, nem com teorias nem hipóteses e muito menos com a devida investigação e pesquisa.

Ao longo dos anos, cada profissional foi testanto diversos protocolos para o manejamento ou preparo da hialuronidase e hoje existem descritos inúmeros processos para utilização da enzima, onde alguns são similares e outros muito diferentes em termos de doses e frequência nas aplicações.

Um protocolo de tratamento clínico baseado em evidências deve ser desenvolvido e prontamente disponível aos profissionais da saúde de diversas áreas. O protocolo deve ser seguido e respeitado para garantir consistência na

prática. Este protocolo não deve incluir apenas o uso prático de hialuronidase, mas também recomendar consultas de acompanhamento, conforme a particularidade do caso do paciente. Uma devida análise dos possíveis riscos associados ao uso de hialuronidase e o potencial da técnica para resultados variáveis devem ocorrer com o paciente antes do início do tratamento, para garantir que o paciente tenha uma compreensão realista e expectativa do progresso no tratamento.

5 CONCLUSÃO

A terapia adjuvante de adição de hialuronidase com medicamentos injetáveis melhorou a eficácia de muitos tratamentos, sempre levando em consideração os ajustes de dose para a conciliação da medicação utilizada ou a remoção de ácido hilurônico quando utilizado como preenchedor orofacial. Por outro lado também, os pacientes que fazem uso de medicamentos injetáveis de maneira crônica, requerem dosagens menores de seus medicamentos e podem receber injeções com frequências reduzidas, devido à melhor absorção sistêmica do fármaco, e com isto observa-se uma melhor na adesão e satisfação geral do paciente ao tratamento.

Por tanto, a eficácia da hiluronidase em todas as aplicações clínicas é indiscutível, porém existem intercorrências e possíveis efeitos adversos que poderiam ser evitados com os devidos estudos e testes laboratoriais, sendo necessária a criação de protocolos e guias de manejamento do tratamento, para otimizar o uso da hialuronidase e alcançar resultados ideais.

REFERÊNCIAS

AARON, M., QING HUANG, Y., BOUFFARD, D., COSTA, J. P., CÔTÉ, B. A case of cutaneous necrosis due to intra-articular hyaluronic acid and treated with hyaluronidase. **SAGE open medical case reports**, 9, 2050313X211025110, 2021.

ALAM , M. , KAKAR , R. , NODZENSKI , M. , IBRAHIM , O. , DISPHANURAT , W. , BOLOTIN , D. et al. Dover , J. Multicenter prospective cohort study of the incidence of adverse events associated with cosmetic dermatologic procedures lasers, energy devices, and injectable neurotoxins and fi llers . **JAMA Dermatology** , 151 (3), 271 – 277, 2015. .

BALEY-SPINDEL, I., VILLASEÑOR-VILLALPANDO, E., MÁRQUEZ-ESPRIELLA, C., RIVERA-SALGADO, M. I., DÁVILA-DÍAZ, R. Perivascular Hyaluronidase With Alteplase as Treatment for Hyaluronic Acid Thrombosis. **Aesthetic surgery journal,** 40(5), 551–559, 2020.

BARBOSAK. L., DA SILVAL. A. B., ARAÚJOC. L. F. DE L., FURTADOG. R. D., BARBOSAC. M. R., MARTINE. E. B. Diagnóstico e Tratamento das Complicações Vasculares em Harmonização Orofacial: revisão e atualização da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde,** 13(4), e7226, 2021

BITTNER, B., RICHTER, W., SCHMIDT, J. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. **BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy,** 32(5), 425–440, 2018.

BUHREN, B. A., SCHRUMPF, H., GORGES, K., REINERS, O., BÖLKE, E., FISCHER, J. W., et al. Dose- and time-dependent effects of hyaluronidase on structural cells and the extracellular matrix of the skin. **European journal of medical research,** *25*(1), 60, 2020.

BUHREN, B. A., SCHRUMPF, H., HOFF, N. P., BÖLKE, E., HILTON, S.,GERBER, P. A. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. **European journal of medical research**, 21, 5, 2016.

CHATRATH V, BANERJEE P. S., GOODMAN G. J., RAHMAN, E. Soft-tissue Filler–associated Blindness: A Systematic Review of Case Reports and Case Series, Plastic and Reconstructive Surgery - **Global Open** 7(4), p e2173, 2019.

CHIANG, C., ZHOU, S., & LIU, K. Intravenous Hyaluronidase with Urokinase as Treatment for Arterial Hyaluronic Acid Embolism. **Plastic and reconstructive surgery**, 137(1), 114–121, 2016..

DE LEMOS, M. L., DAR SANTOS, A. Clinical considerations of hyaluronidase as an adjunct to subcutaneous rituximab injection. Journal of oncology pharmacy practice : **official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners**, 25(4), 964–965, 2019.

DELORENZI C. Transarterial degradation of hyaluronic acid filler by hyaluronidase. Dermatologic surgery : **official publication for American Society for Dermatologic Surgery** [et al.], 40(8), 832–841, 2014..

DELORENZI C. New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events**. Aesthetic surgery journal**, 37(7), 814–825, 2017..

DÍAZ, C. P. G. High resolution ultrasound of soft tissues for characterization of fillers and its complications. **Revista Colombiana de Radiologica**, 30, 5064-5068, 2019. Disponível em:<https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/2019/2_mayo/colrad/ecog_esp.pdf.> Acesso em: 10 mai. 2024.

DOERFLER, L., HANKE, C. W. Arterial Occlusion and Necrosis Following Hyaluronic Acid Injection and a Review of the Literature. **Journal of drugs in dermatology : JDD**, 18(6), 587, 2019.

DOS REIS M. A. O. DE M., RABELOA. J. M., TÉOA. S. N., CARDOSOG. D. B., GUERRAM. S. Z., RUAM. O., et al. Prevalência de necrose tecidual após aplicação de ácido hialurônico. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, *13*(5), e7087, 2021.

DUNN, A. L., HEAVNER, J. E., RACZ, G., DAY, M. Hyaluronidase: a review of approved formulations, indications and off-label use in chronic pain management. **Expert opinion on biological therapy**, 10(1), 127–131, 2010.

GILSON, R. L., ZAFAR GONDAL, A. Hyaluronidase. In **StatPearls. StatPearls Publishing,** 2021.

HACKENBERG, R. K., KABIR, K., MÜLLER, A., HEYDWEILLER, A., BURGER, C., WELLE, K. Extravasation Injuries of the Limbs in Neonates and Children. **Deutsches Arzteblatt international,** 118(33-34), 547–554, 2021.

HARRISON, J., RHODES, O. Hyaluronidase: Understanding Its Properties and Clinical Application for Cosmetic Injection Adverse Events. Plastic surgical nursing : **official journal of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgical Nurses**, 37(3), 109–111, 2017.

HWANG, E., SONG, Y. S. Quantitative Correlation Between Hyaluronic Acid Filler and Hyaluronidase. **The Journal of craniofacial surgery**, 28(3), 838–841, 2017.

JONES, D. H., FITZGERALD, R., COX, S. E., BUTTERWICK, K., MURAD, M. H., HUMPHREY, S., et al. Preventing and Treating Adverse Events of Injectable Fillers: Evidence-Based Recommendations From the American Society for Dermatologic Surgery Multidisciplinary Task Force. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.],** 47(2), 214–226, 2021.

LANDAU M. Hyaluronidase Caveats in Treating Filler Complications. Dermatologic surgery : **official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.],** 41 Suppl 1, S347–S353, 2015.

LEE, J. H., YOO, M., LEE, S. M., PARK, S. J., KIL, T. Y., KIM, M. K. Toxicity of the recombinant human hyaluronidase ALT-BC4 on embryonic development. **Journal of animal science and technology,** 63(2), 272–280, 2021..

LEE, W., OH, W., OH, S. M., YANG, E. J. Comparative Effectiveness of Different Interventions of Perivascular Hyaluronidase. **Plastic and reconstructive surgery,** 145(4), 957–964, 2020.

MUCHMORE, D. B.,VAUGHN, D. E. Review of the mechanism of action and clinical efficacy of recombinant human hyaluronidase coadministration with current prandial insulin formulations. **Journal of diabetes science and technology,** 4(2), 419–428, 2010.

MURRAY, G., CONVERY, C., WALKER, L., DAVIES, E. Guideline for the Management of Hyaluronic Acid Filler-induced Vascular Occlusion. **The Journal of clinical and aesthetic dermatology,** 14(5), E61–E69, 2021.

SPANDORFER, P. R., MACE, S. E., OKADA, P. J., SIMON, H. K., ALLEN, C. H., SPIRO, D. M., et al. Increased Flow Utilizing Subcutaneously-Enabled Pediatric Rehydration II (INFUSE-Peds II) Study Group. A randomized clinical trial of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous versus intravenous rehydration in mild to moderately dehydrated children in the emergency department. **Clinical therapeutics**, *34*(11), 2232–2245, 2012.

SUDHA, P. N., ROSE, M. H. Beneficial effects of hyaluronic acid. **Advances in food and nutrition research,** 72, 137–176, 2014.

WASSERMAN R. L. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin infusion in primary immunodeficiency diseases. **Immunotherapy,** *9*(12), 1035–1050, 2017.

WEBER, G. C., BUHREN, B. A., SCHRUMPF, H., WOHLRAB, J., & GERBER, P. A. Clinical Applications of Hyaluronidase. **Advances in experimental medicine and biology,** 1148, p 255–277, 2019.

WIBOWO, A., KAPOOR, K. M., & PHILIPP-DORMSTON, W. G. Reversal of Post-filler Vision Loss and Skin Ischaemia with High-Dose Pulsed Hyaluronidase Injections. **Aesthetic plastic surgery**, 43(5), 1337–1344, 2019.

WOHLRAB, J., FINKE, R., FRANKE, W. G., WOHLRAB, A. Clinical trial for safety evaluation of hyaluronidase as diffusion enhancing adjuvant for infiltration analgesia of skin with lidocaine. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.],** 38(1), 91–96, 2012.

ZAMORA-ALEJO, K., MOORE, S., LEATHERBARROW, B., NORRIS, J. H., LAKE, D. B., MALHOTRA, R., et al. Hyaluronidase toxicity: a possible cause of postoperative periorbital inflammation. **Clinical & experimental ophthalmology**, 41(2), 122–126, 2013.