

## **O USO OFF LABEL DA HIALURONIDASE AMPLIA A SEGURANÇA DO TRATAMENTO ESTÉTICO COM O ÁCIDO HIALURÔNICO.**

The off-label use of hyaluronidase increases the safety of aesthetic treatment with hyaluronic acid.

El uso off label de hialuronidasa aumenta la seguridad del tratamiento estético con ácido hialurónico.

João Heli de Campos<sup>1</sup>, Noemi Borgas de Góes Cavalcanti<sup>2</sup>, Edmir Geraldo de Siqueira Fraga<sup>3</sup>, Daniela Martins de Souza<sup>4</sup>.

---

### **RESUMO**

**Objetivo:** demonstrar eficácia da hialuronidase na reversibilidade e segurança no tratamento das complicações do ácido hialurônico (AH). **Métodos:** trata-se de um estudo retrospectivo que relata o uso da hialuronidase nos principais efeitos indesejáveis e ajustes de resultados estéticos nas intercorrências. Pesquisou-se nas bases Pubmed, Google Acadêmico e Scielo usando a combinação de termos: ((Hyaluronidase[Title/Abstract]) OR (adverse effect[Title/Abstract])) OR (Aesthetics[Title/Abstract]). **Resultados:** leu-se os títulos e resumos de 112 registros, 46 foram integralmente lidos e 34 foram utilizados na presente revisão de literatura. Os artigos compreenderam o período entre 1978 e 2022. Após criteriosa análise notou que o alvo da aplicação da hialuronidase é a hipercorreção, o efeito Tyndall, os nódulos tardios e em casos extremos: a cegueira. **Revisão Bibliográfica:** o procedimento estético minimamente invasivo à base de preenchedores com AH apresenta no momento demanda crescente por ser considerado seguro já que tem como antídoto a hialuronidase para tratamento e manejo de efeitos adversos. **Conclusão:** o AH quando usado em excesso pode causar compressão de vasos adjacentes à região aplicada tendo como consequência isquemia e necrose. A popularidade do AH em grande parte é por existir um antídoto que possibilita a reversão. A hialuronidase é um medicamento seguro e eficaz no manejo de eventos adversos leves de aplicações de AH sem efeitos colaterais graves. Essa enzima que destrói o AH exige cuidados ao ser aplicada, pois destrói tanto o AH em gel quanto o tecido do paciente. A intervenção nas intercorrências diligencia um profissional habilitado para instituir a dosagem da enzima reversora e o plano de aplicação correto. Sugere-se a dose 5UI de hialuronidase para o gel a 20mg/ml ou 10UI para o gel a 25mg/ml.

**Palavras-chave:** ácido hialurônico, hialuronidase, procedimentos estéticos.

---

<sup>1</sup>Mestre em Armonización Orofacial UEMC-ES, Doutor em Health Sciences UML-USA E-mail: jhc-unb@outlook.com

<sup>2</sup>Mestra em Harmonização Orofacial, Universidad Europea Miguel de Cervantes.

<sup>3</sup>Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

<sup>4</sup>Dra. Biopatologia Bucal (UNESP - SP), Harmonização Orofacial - (SOBRACID- RS).

## ABSTRACT

**Objective:** demonstrate efficacy of hyaluronidase in reversibility and safety in the treatment of hyaluronic acid (HA) complications. **Methods:** this is a retrospective study that reports the use of hyaluronidase in the main undesirable effects and adjustments of aesthetic results in intercurrents. We searched Pubmed, Google Scholar and Scielo using a combination of terms: ((Hyaluronidase[Title/Abstract]) OR (adverse effect[Title/Abstract])) OR (Aesthetics[Title/Abstract]). **Results:** the titles and abstracts of 112 records were read, 46 were read in full and 34 were used in this literature review. The articles covered the period between 1978 and 2022. After a careful analysis, he noticed that the target of the application of hyaluronidase is hypercorrection, the Tyndall effect, late nodules and in extreme cases: blindness. **Bibliographic Review:** The minimally invasive aesthetic procedure based on HA fillers is currently in increasing demand because it is considered safe since it has hyaluronidase as an antidote for the treatment and management of adverse effects. **Conclusion:** HA when used in excess can cause compression of vessels adjacent to the applied region, resulting in ischemia and necrosis. The popularity of HA is largely due to the existence of an antidote that makes reversal possible. Hyaluronidase is a safe and effective drug in the management of mild adverse events from HA applications without serious side effects. This enzyme that destroys HA requires care when applied, as it destroys both the HA in gel and the patient's tissue. Intervention in intercurrents requires a qualified professional to establish the dosage of the reversing enzyme and the correct application plan. A dose of 5IU of hyaluronidase is suggested for the 20mg/ml gel or 10IU for the 25mg/ml gel.

**Keywords:** hyaluronic acid, hyaluronidase, aesthetic procedures

## RESUMEN

**Objetivo:** demostrar la eficacia de la hialuronidasa en la reversibilidad y seguridad en el tratamiento de las complicaciones del ácido hialurónico (HA). **Métodos:** se trata de un estudio retrospectivo que reporta el uso de hialuronidasa en los principales efectos indeseables y ajustes de resultados estéticos en intercurrentes. Se realizaron búsquedas en Pubmed, Google Scholar y Scielo mediante una combinación de términos: ((Hyaluronidase[Title/Abstract]) OR (adverse effect[Title/Abstract])) OR (Aesthetics[Title/Abstract]). **Resultados:** se leyeron los títulos y resúmenes de 112 registros, 46 fueron leídos en su totalidad y 34 fueron utilizados en esta revisión de literatura. Los artículos cubrían el período entre 1978 y 2022. Después de un análisis cuidadoso, notó que el objetivo de la aplicación de hialuronidasa es la hipercorrección, el efecto Tyndall, los nódulos tardíos y, en casos extremos, la ceguera. **Revisión bibliográfica:** El procedimiento estético mínimamente invasivo basado en rellenos de AH tiene una demanda creciente en la actualidad porque se considera seguro como antídoto de la hialuronidasa para el tratamiento y manejo de los efectos adversos. **Conclusión:** el AH cuando se usa en exceso puede causar la compresión de los vasos adyacentes a la región aplicada, lo que resulta en isquemia y necrosis. La popularidad del AH se debe en gran parte a la existencia de un antídoto que hace posible la reversión. La hialuronidasa es un fármaco seguro y eficaz que controla los eventos adversos leves de las aplicaciones de AH sin efectos secundarios graves. Esta enzima que destruye el AH requiere cuidado ya que destruye tanto el AH como el tejido del paciente. Se necesita un profesional calificado para intervenir en las intercorrelaciones para instituir la dosificación de la enzima inversora y el plan de aplicación correcto. Se sugiere una dosis de 5 UI de hialuronidasa para el gel de 20 mg/ml o 10 UI para el gel de 25 mg/ml.

**Palabras clave:** ácido hialurónico, hialuronidasa, procedimientos estéticos.

## INTRODUÇÃO

A popularidade dos preenchedores de AH para contorno facial teve um aumento dramático nos últimos anos, levando ao seu domínio no mercado estético. A própria molécula de ácido hialurônico é um polissacarídeo de alto peso molecular, que, em pH fisiológico, se liga à água extensivamente, é completamente reabsorvível e, portanto, bioquimicamente considerado um composto seguro<sup>1,2</sup>.

Está em voga aumentar os tecidos moles com o intuito de repor a perda de volume e melhorar a aparência facial. Este procedimento está ganhando popularidade por seu notável resultado antienvhecimento sem muitos riscos cirúrgicos<sup>3,4,5</sup>.

As enzimas hialuronidasas participam da degradação de componentes fundamentais da derme como as glicosaminoglicanas<sup>6</sup>: o hialuronan e o sulfato de condroitina. São produzidas por bactérias e fungos, estão presentes em nematóides e sanguessugas, secreções de bacteriófagos e outros vírus, tumores malignos, crustáceos, lisosomas e esperma de mamíferos<sup>7</sup>.

As hialuronidasas participam de diversos processos biológicos, como fagocitose, mitose, desenvolvimento e implantação de embriões, adesão, migração, proliferação e diferenciação celular<sup>8,9</sup>.

A segurança ao usar o bioestimulador ácido hialurônico se torna maior por ter o antídoto para revertê-lo, a hialuronidase é, frequentemente, usada para ajustar resultados estéticos nas intercorrências<sup>10</sup>. Há uma preocupação crescente entre os injetores profissionais de ácido hialurônico quanto ao risco alérgico associado ao tratamento com hialuronidase, uma reação anafilática (hipersensibilidade tipo I) pode ocorrer. Os testes cutâneos para triagem dessas reações de acordo com a Sociedade Britânica de Alergia e Imunologia Clínica devem sempre ser interpretados dentro do contexto clínico apropriado<sup>7</sup>.

O objetivo do presente trabalho foi demonstrar por meio de revisão de literatura a eficácia da hialuronidase na reversibilidade e segurança no tratamento das complicações do ácido hialurônico (AH).

## METODOLOGIA

Trata-se de um artigo de estudo retrospectivo que relata o uso da hialuronidase nos principais efeitos indesejáveis quando da realização de preenchimentos com AH buscando ajustar resultados estéticos nas intercorrências. Pesquisou-se nas bases de dados Pubmed, Google Acadêmico e Scielo usando a seguinte combinação de termos para a pesquisa: ((Hyaluronidase[Title/Abstract]) OR (adverse effect[Title/Abstract])) OR (Aesthetics[Title/Abstract]). Como resultado foram lidos os títulos e resumos de 112 registros, 46 foram integralmente lidos e 34 foram utilizados na presente revisão de literatura. Os artigos compreenderam o período de 1978 a 2022. Após criteriosa análise notou que o alvo da aplicação da hialuronidase é a hipercorreção, o efeito Tyndall, os nódulos tardios e em casos extremos: a cegueira.

## REVISÃO DE LITERATURA

A hialuronidase é uma polissacaridase com especificidade para ligações que são comuns no ácido hialurônico. Como essas substâncias são encontradas em altas concentrações na substância fundamental de praticamente todos os tecidos conjuntivos, a hialuronidase é frequentemente usada para dissociação tecidual (**Figura 1**).

A hialuronidase é uma enzima degradante que é comumente usada como adjuvante farmacêutico em cirurgia plástica<sup>11</sup>. Dentre as aplicações clínicas da hialuronidase está o tratamento de lesões por extravasamento, otimizando a distribuição do anestésico local e tratamento de complicações de preenchimento dérmico à base de ácido hialurônico<sup>12</sup>.

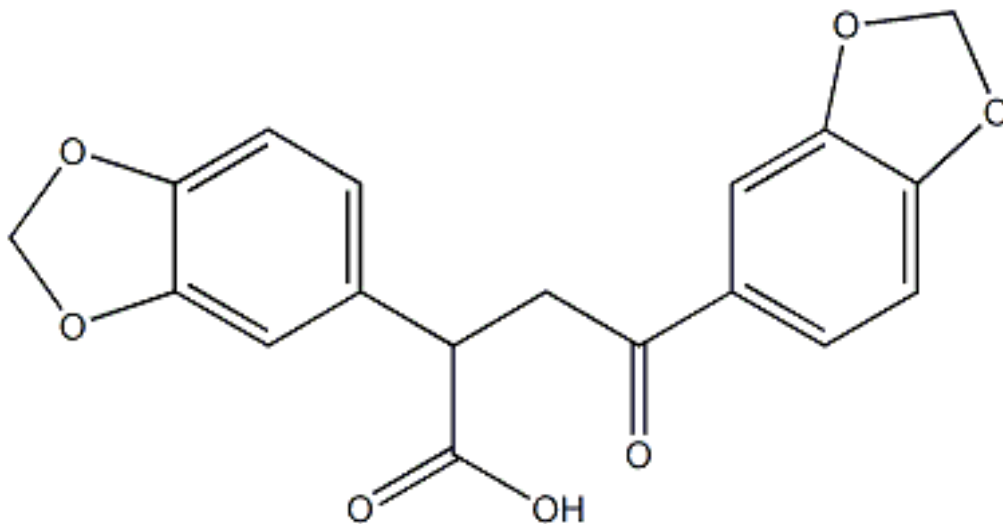


Figura 1. Hialuronidase Fonte: Danks 2022<sup>10</sup>.

Aprovada em 2005 pelo FDA (*Food and Drug Administration*), a hialuronidase é recomendada para utilização em três situações: adjuvante na melhoria da absorção e difusão de anestésico local em cirurgias oftálmicas, como auxiliar na administração de medicamentos no tecido subcutâneo em casos de desidratação leve e moderada em idosos e com a finalidade de aumentar a reabsorção de agentes radiopacos na urologia em crianças e adultos jovens<sup>13,14</sup>.

Baseando-se no mecanismo de ação e nas evidências clínicas, a hialuronidase é utilizada na estética e/ou harmonização de modo off label, considerado padrão ouro no manejo e tratamento das complicações associadas a utilização de ácido hialurônico<sup>15</sup> (BUHREN et al., 2018). O profissional injetor deve esclarecer o paciente quanto ao uso off label e solicitar autorização para utilização do medicamento ao paciente através de termo de consentimento<sup>13,16,17</sup>.

A hialuronidase é uma enzima usada para quebrar e despolimerizar o ácido hialurônico que atua aumentando a velocidade de absorção. A solução resultante da diluição da hialuronidase quebra as ligações que mantêm as moléculas de ácido hialurônico juntas induz as reações que já acontecem por um processo natural e autógeno. Aumenta a permeabilidade tecidual, difundem e cisam as ligações moleculares mantenedoras do ácido hialurônico unido<sup>18</sup>.

O AH é um glicosaminoglicano de ocorrência natural composto de monossacarídeos ligados e alternados, ou seja, ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glicosamina. É encontrado em tecidos de mamíferos, incluindo pele, tecido subcutâneo e conjuntivo e áreas sinoviais<sup>19</sup>. O AH é um glicosaminoglicano natural e um importante componente da matriz extracelular, sendo biocompatível e biodegradável. A estrutura e as características biológicas do AH fazem com que ele tenha atividade especial no processo de sinalização celular, reparo de feridas e morfogênese somática. Seus produtos de degradação têm sido descritos como angiogênicos e benéficos para a formação de osteoclastos<sup>20</sup>.

O AH utilizado comercialmente é derivado da fermentação bacteriana em culturas de uma espécie de *Streptococcus*. O AH possui diversas aplicações cosméticas como ríntides labiais, sulcos nasolabiais e correção do contorno facial<sup>21</sup>.



Figura 2. Ácido Hialurônico. Fonte: Rivera 2020<sup>22</sup>.

O AH de ocorrência natural é altamente hidrofílico, permitindo manter a hidratação adequada da matriz intracelular viscoelástica. O HA fornece e mantém o volume do tecido, dando estabilidade, elasticidade e suporte estrutural. Usado como preenchedor de tecidos moles foi inicialmente limitado devido à rápida biodegradação exógena por apenas alguns dias. Em comparação com outros preenchedores injetáveis, o HA provou ser seguro, com pouco risco de inflamação ou potencial reação imunológica. Geralmente o gel hialurônico injetado é absorvido lentamente pelos tecidos circundantes com uma degradação isovolumétrica gradual<sup>23</sup>.

### DEGRADAÇÃO DO ÁCIDO HIALURÔNICO

Há relatos mostrando que a circulação cutânea de tecidos isquêmicos foi recuperada pela injeção direta de hialuronidase na artéria afetada<sup>24</sup>. Porém a injeção intra-arterial do AH causa aumento da resistência dificultando a hialuronidase alcançar os vasos ocluídos<sup>25</sup>. A injeção subcutânea é uma abordagem clínica muito mais fácil do que a injeção intravascular direta devido à vasoconstrição e perfusão insuficiente dos vasos relacionados. O grau de oclusão vascular e a concentração suficiente de hialuronidase injetada podem ser inferidos pela mudança de cor dos da pele<sup>4</sup>.

O curso da artéria central da retina e sua morfologia histológica (**Figura 3**). A artéria central da retina (setas) origina-se da artéria oftálmica e segue adiante antes de invadir o nervo óptico em um globo ocular esquerdo (acima). A bainha dural (asterisco) do nervo óptico é composta por tecido conjuntivo denso circundado por múltiplas camadas com várias orientações (coloração tricrômica de Masson) (abaixo). Flechas; pontas de flecha pretas, pia mater; pontas de seta vermelhas, aracnoide mater. PCA, artéria ciliar posterior; SOA, artéria supra orbital<sup>26</sup>.

O aumento dos procedimentos injetáveis cosméticos envolveu novos cenários clínicos relacionados às intercorrências. Embora a complicação da perda visual pela intervenção estética com AH seja rara, ganhou maior sinalização. O atraso em reconhecer e tratar, com oportunidade limitada de avaliar possíveis soluções e estabelecer diretrizes de melhores práticas. Aplicar a hialuronidase extra e intraorbital pode reverter o evento isquêmico resultante da oclusão da artéria central da retina. Há protocolos de intervenção urgente que estão sendo desenvolvidos para a perda visual induzida pela intervenção estética do AH<sup>10</sup>.

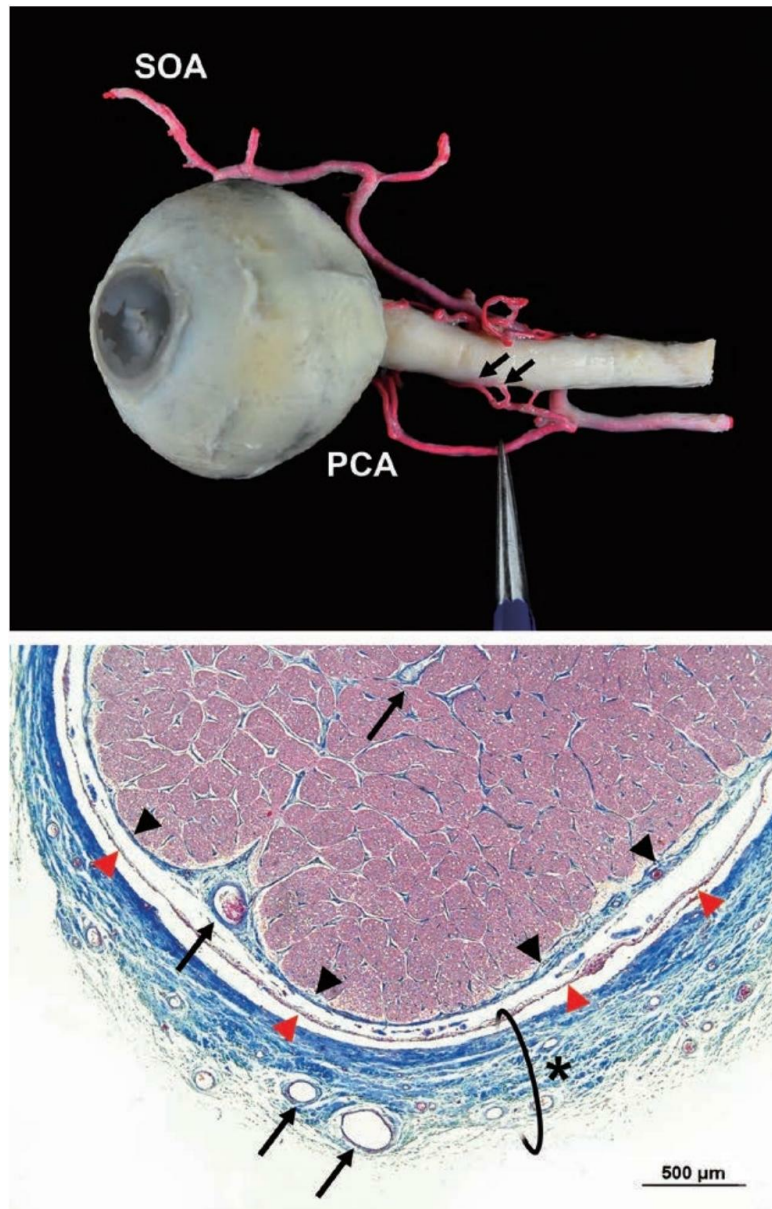


Figura 3. Artéria da retina. Fonte: Lee 2019<sup>21</sup>.

## DOSAGEM

Por ser um uso off label da hialuronidase ainda há especulações quanto à real dose em caso de tratamento das intercorrências advindas do uso do ácido hialurônico. Na literatura não há consenso em relação à dose recomendada de hialuronidase. Geralmente, a quantidade utilizada e sugerida pelas referências bibliográficas varia entre cinco e 75UI<sup>32</sup>.

Para dissolver um preenchimento de ácido hialurônico (Restylane®) na face de um paciente utilizou-se a elevada dose de 375UI de hialuronidase. O autor chegou à conclusão de que a dose recomendada varia de 150 a 200UI de hialuronidase para cada 1ml de ácido hialurônico a ser removido<sup>33</sup>.

Ao avaliar a resposta à hialuronidase de preenchedores com diferentes concentrações de ácido hialurônico, um estudo *in vitro* mostrou que a degradação do ácido hialurônico depende da concentração do produto utilizado e do tempo de incubação com a hialuronidase. Sugeriram que para

cada 0,1ml de ácido hialurônico 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<sup>34</sup>. Dentre os seus usos oficiais a hialuronidase aumenta a velocidade de absorção e diminui o desconforto da injeção subcutânea ou intramuscular de líquidos; para reabsorção do excesso de líquidos e sangue extravasados nos tecidos; para aumentar a eficácia da anestesia local.

## DISCUSSÃO

A enzima proteica hialuronidase modifica a permeabilidade do tecido conjuntivo e degrada predominantemente o AH, um polissacarídeo na substância intercelular do tecido conjuntivo e outros tecidos especializados, como o cordão umbilical ou o humor vítreo, por hidrólise<sup>11</sup>. Essas enzimas endoglicosidase são capazes de liberar oligossacarídeos de uma glicoproteína e despolimerizar o AH, levando à degradação por hidrólise<sup>22</sup>.

Dentre as seis hialuronidasas, as hialuronidasas 1 e 2 são as principais responsáveis pelo catabolismo do AH no tecido somático. Como as hialuronidasas 3, 4 e 5 têm padrões de expressão fracos e a hialuronidase 6 é um pseudogene, por processo de eliminação, essas quatro hialuronidasas provavelmente não participam da clivagem do HÁ<sup>27</sup>.

O AH tornou-se popular devido aos benefícios como: efeito volumizador sustentado, biocompatibilidade, imunologicamente inerte, biodegradabilidade, viscoelasticidade e fácil correção após o tratamento<sup>5,28</sup>. O AH tem uma posição especial entre os glicosaminoglicanos. Como componente principal da matriz extracelular, esse polissacarídeo simples e não ramificado está envolvido na regulação de vários processos biológicos celulares, seja em condições fisiológicas ou em casos de dano celular<sup>10</sup>.

O AH bioquimicamente é um membro da família de polissacarídeos glicosaminoglicanos. É composto por unidades repetidas de dissacarídeos de N-acetil-glucosamina e ácido B-glucurônico. Estabiliza os componentes intercelulares da derme. O AH é usado para fornecer preenchimento e suporte estrutural. Ao contrário dos preenchedores de colágeno, cujo uso foi onerado por um alto potencial alergênico, o AH é uma molécula imunologicamente praticamente inerte. Os nódulos imunomediados não infecciosos e de início tardio, uma complicação rara, porém desafiadora. A incidência recente de nódulos tardios após injeções de HA tem subido<sup>29,30</sup>.

Segundo Jung (2020) o glicosaminoglicano AH é um dos principais componentes da matriz extracelular, bem como um componente de preenchedores que são frequentemente utilizados para fins cosméticos. Os enchimentos de ácido hialurônico são feitos por moléculas de ácido hialurônico reticuladas com um agente plastificante como 1,4-butanodiol diglicidil (BDDE) para estabilizar e retardar sua decomposição.

Li *et al.*, (2019) afirmam que o tempo de degradação e tolerância do AH pela hialuronidase num experimento *in vitro* não é necessariamente análoga a um experimento *in vivo* onde o tecido isquêmico pode se beneficiar da rápida degradação de êmbolos de AH intravascular causada por uma injeção de alta dose de hialuronidase. No estudo *in vivo*, o modelo de retalho de necrose foi desenhado considerando que a necrose de pele causada por injeções de preenchimento de AH tem sido comumente relatada na área glabelar e nasal onde o fluxo sanguíneo colateral é limitado.

O crescente interesse pela estética e rejuvenescimento tem levado a um aumento significativo recente no número de procedimentos estéticos realizados e, conseqüentemente, de possíveis complicações. Existem diferentes tipos de hialuronidasas, mas apenas duas que clivam o HA. As doses de hialuronidase e tempos necessários para degradar completamente os volumizadores de HA com diferentes propriedades reológicas<sup>31</sup>.

Danks JJ, *et al.*, (2022) relatam um caso de uma paciente do sexo feminino de 38 anos que perdeu a visão após intervenção com AH que injetou nasal ipsilateral 0,15 mL de preenchedor de HA Juvéderm Voluma pela ponta nasal, foi documentada sem percepção de luz com defeito pupilar

aferente, oclusão da artéria central da retina e fundoscopia mostrando uma cereja ponto vermelho. Administrou-se 675 unidades internacionais (UI) de hialuronidase imediatamente no local da injeção e na área extraorbital. Dentro de 4 horas, foram administrados 3.000 UI de hialuronidase intraorbital e 1.500 UI de hialuronidase extraorbital. No dia seguinte, a acuidade visual no olho afetado recuperou para 6/18 com um escotoma de campo visual relativamente superior. A acuidade visual melhorou para 6/6 em 1 mês. Os autores acreditam que a injeção imediata seguida de alta dose intraorbital e extraorbital de hialuronidase teve um efeito positivo neste caso. A recuperação da visão foi notável, de nenhuma percepção de luz a 6/6.

## CONCLUSÃO

O ácido hialurônico quando usado em excesso causa compressão a vasos adjacentes à região aplicada levando de isquemia à necrose. A popularidade do AH em grande parte é por existir um antídoto que possibilita a reversão. A hialuronidase é um medicamento seguro e eficaz no manejo de eventos adversos leves de aplicações de AH sem efeitos colaterais graves. Essa enzima que destrói o AH exige cuidados ao ser aplicada, pois destrói tanto o AH em gel quanto o tecido do paciente. A intervenção nas intercorrências diligencia um profissional habilitado para instituir a dosagem da enzima reversora e o plano de aplicação correto.

## REFERÊNCIAS

1. Flynn TC, Sarazin D, Bezzola A, Terrani C, Micheels P. Comparative histology of intradermal implantation of mono and biphasic hyaluronic acid fillers. **Dermatologic Surgery**. 2011;37(5): 637-43.
2. Schelke LW, Velthuis P, Kadouch J, Swift A. Early ultrasound for diagnosis and treatment of vascular adverse events with hyaluronic acid fillers. **J Am Acad Dermatol**. 2019; S0190-9622(19)32392-8. doi:10.1016/j.jaad.2019.07.032
3. Wilson MV, Fabi SG, Greene R. Correction of age-related midface volume loss with low-volume hyaluronic acid filler. **JAMA Facial Plast Surg**. 2017;1;19(2):88-93.
4. Li J, Xu Y, Wang Y, Hsu Y, Wang P, Li J. The Role of Hyaluronidase for the Skin Necrosis Caused by Hyaluronic Acid Injection-Induced Embolism: A Rabbit Auricular Model Study. **Aesthetic Plast Surg**. 2019;43(5):1362-1370.
5. Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza J v., Mira M, Ortíz-Martí F, et al. Preventing the Complications Associated with the Use of Dermal Fillers in Facial Aesthetic Procedures: An Expert Group Consensus Report. Vol. 41, **Aesthetic Plastic Surgery**. 2017.
6. Kreil G. Hyaluronidases — a group of neglected enzymes. Vol. 4, **Protein Science**. 1995.
7. 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**. 2021;14(8):E69-E75.
8. Hakansson L, Venge P. The combined action of hyaluronic acid and fibronectin stimulates neutrophil migration. **Journal of Immunology**. 1985;135(4):2735-9.
9. Knudson CB, Toole BP. Hyaluronate-cell interactions during differentiation of chick embryo limb mesoderm. **Dev Biol**. 1987;124(1):82-90.
10. Danks JJ, Dalgliesh JD, Ayton T. Cosmetic Filler Blindness: Recovery after Repeated Hyaluronidase Injections. **Aesthet Surg J**. 2022;42(4):411-416.
11. Weber GC, Buhren BA, Schrupf H, Wohlrab J, Gerber PA. Clinical applications of hyaluronidase. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019.
12. Gallagher M, McKean AR, Macneal P, Rahman S, Geh JLC. A national shortage and increasing demand: Dispersing evidence-based use of hyaluronidase in plastic surgery. Vol. 74, *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2021.
13. Balassiano LKA, Bravo BSF. Hyaluronidase: a necessity for any dermatologist applying injectable hyaluronic acid. **Surg Cosmet Dermatol**. 2014;6(4):338-43.



14. Souza P. indicações off label da hialuronidase no manejo de complicações associadas ao preenchimento com ácido hialurônico: revisão de literatura. **Revista Magsul de Estética e Cosmetologia**. 2022;1(1):1-8.
15. Buhren BA, Schrupf H, Bölke E, Kammers K, Gerber PA. Standardized in vitro analysis of the degradability of hyaluronic acid fillers by hyaluronidase. **Eur J Med Res**. 2018 Aug 20;23(1):37.
16. Jones JK. Patient safety considerations regarding dermal filler injections. **Plast Surg Nurs**. 2006;26(3):156-63.
17. Cavallini M, Gazzola R, Metalla M, Vaienti L. The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. **Aesthet Surg J**. 2013 1;33(8):1167-74.
18. Vasvani S, Kulkarni P, Rawtani D. Hyaluronic acid: A review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. Vol. 151, **International Journal of Biological Macromolecules**. 2020.
19. Comper WD, Laurent TC. Physiological function of connective tissue polysaccharides. **Physiol Rev**. 1978;58(1):255-315.
20. Salti G, Fundarò SP. Evaluation of the rheologic and physicochemical properties of a novel hyaluronic acid filler range with excellent three-dimensional reticulation (XTRTM) technology. **Polymers (Basel)**. 2020;12(8):1644.
21. Tan P, Kwong TQ, Malhotra R. Non-aesthetic indications for periocular hyaluronic acid filler treatment: A review. Vol. 102, **British Journal of Ophthalmology**. 2018.
22. Rivera P. ZM. Uso de enzimas como tratamento dermatológico regenerador de las líneas de expresión. **Revista Vive**. 2020;3(8): 77-84.
23. Sheptulin V, Fedorov A, Prause J, Fay A, Grusha Y. Hyaluronic Acid Gel Biodegradation After Intrapalpebral and Intraorbital Injection in Experimental Study. In: **Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery**. 2019.
24. Delorenzi C. Complications of injectable fillers, Part 2: Vascular complications. **Aesthet Surg J**. 2014;34(4).
25. Wang M, Li W, Zhang Y, Tian W, Wang H. Comparison of intra-arterial and subcutaneous testicular hyaluronidase injection treatments and the vascular complications of hyaluronic acid filler. **Dermatologic Surgery**. 2017;43(2):246-254.
26. Lee SH, Ha TJ, Lee JS, Koh KS, Song WC. Topography of the Central Retinal Artery Relevant to Retrobulbar Reperfusion in Filler Complications. **Plast Reconstr Surg**. 2019;144(6):1295-1300.
27. Kaul A, Short WD, Wang X, Keswani SG. Hyaluronidases in human diseases. Vol. 22, **International Journal of Molecular Sciences**. 2021.
28. Edsman K, Nord LI, Öhrlund Å, Lärkner H, Kenne AH. Gel properties of hyaluronic acid dermal fillers. **Dermatologic Surgery**. 2012;38(7 PART 2).
29. Artzi O, Loizides C, Verner I, Landau M. Resistant and recurrent late reaction to hyaluronic acid-based gel. **Dermatologic Surgery**. 2016;42(1):31-7.
30. Sadeghpour M, Quatrano NA, Bonati LM, Arndt KA, Dover JS, Kaminer MS. Delayed-Onset Nodules to Differentially Crosslinked Hyaluronic Acids: Comparative Incidence and Risk Assessment. **Dermatologic Surgery**. 2019;45(8):1085-1094.
31. Jung H. Hyaluronidase: An overview of its properties, applications, and side effects. Vol. 47, **Archives of Plastic Surgery**. 2020: 47(4):297-300.
32. de Almeida, ART & Nogueira SAF. Hialuronidase na cosmética: o que devemos saber? **Surgical & Cosmetic Dermatology**. 2015;7(3):197-204.
33. Soparkar CN, Patrinely JR, Skibell BC, Tower RN. Hyaluronidase and restylane. **Arch Facial Plast Surg**. 2007;9(4):299-300.
34. 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.