



Uso da hialuronidase nos procedimentos estéticos da face com ácido hialurônico

Use of hyaluronidase in aesthetic procedures of the face with hyaluronic acid

Uso de hialuronidasa en procedimientos estéticos de la cara con ácido hialurónico

Giselle Correa de Oliveira 
Yasmin Mayumi Rodrigues Okamoto 
João Amaury Frances Brito 

Endereço para correspondência:

Giselle Correa de Oliveira
Conjunto Abelardo Conduru, Q. 11, C. 01
67015-110 - Ananindeua - Pará - Brasil
E-mail: gisellec.oliveira@hotmail.com

RECEBIDO: 25.04.2021

MODIFICADO: 28.04.2021

ACEITO: 13.05.2021

RESUMO

O objetivo desta revisão é demonstrar para o injetor as recomendações mais pertinentes do uso da hialuronidase nas complicações com o uso do ácido hialurônico. Trata-se de uma revisão bibliográfica dos textos publicados de 2005 até 2020. Efetuou-se a busca nas bases de dados MEDLINE e LILACS. Foi observado que mesmo com bons conhecimentos anatômicos e técnica correta, ainda há algum risco diferente de zero de eventos embólicos vasculares, embora sejam raros. A maioria das complicações são leves e reversíveis, no entanto, a oclusão vascular pode resultar em consequências graves, como necrose da pele, cegueira e infarto cerebral. Até agora, a hialuronidase é o único antídoto disponível para as injeções de ácido hialurônico. O conhecimento adequado de seu uso e o reconhecimento imediato dos sinais de complicações após a injeção do preenchedor são essenciais para a prática diária visto que não existe protocolo fechado de tratamento e sim passos que são bem estabelecidos pela maioria dos autores com relação a utilização da hialuronidase: como a interrupção imediata da injeção e aplicação da enzima de forma precoce.

PALAVRAS-CHAVE: Hialuronoglucosaminidase. Face. Ácido hialurônico.

ABSTRACT

The purpose of this review is to demonstrate to the injector the most relevant recommendations for the use of hyaluronidase in complications with the use of hyaluronic acid. This is a bibliographic review of the texts published from 2005 to 2020. The search was carried out in the MEDLINE and LILACS databases. It was observed that even with good anatomical knowledge and correct technique, there is still some non-zero risk of vascular embolic events, although they are rare. Most complications are mild and reversible, however, vascular occlusion can result in serious consequences, such as skin necrosis, blindness and cerebral infarction. So far, hyaluronidase is the only antidote available for hyaluronic acid injections. Adequate knowledge of its use and immediate recognition of signs of complications after injection of the filler are essential for daily practice since there is no closed treatment protocol, but steps that are well established by most authors regarding the use of hyaluronidase: as the immediate interruption of the injection and application of the enzyme at an early stage.

KEYWORDS: Hyaluronoglucosaminidase. Face. Hyaluronic acid.

RESUMEN

El propósito de esta revisión es demostrar al inyector las recomendaciones más relevantes para el uso de hialuronidasa en complicaciones con el uso de ácido hialurónico. Se trata de una revisión bibliográfica de los textos publicados entre 2005 y 2020. La búsqueda se realizó en las bases de datos MEDLINE y LILACS. Se observó que incluso con un buen conocimiento anatómico y una técnica correcta, todavía existe algún riesgo de eventos embólicos vasculares no nulo, aunque son raros. La mayoría de las complicaciones son leves y reversibles, sin embargo, la oclusión vascular puede tener consecuencias graves, como necrosis cutánea, ceguera e infarto cerebral. Hasta ahora, la hialuronidasa es el único antídoto disponible para las inyecciones de ácido hialurónico. El conocimiento adecuado de su uso y el reconocimiento inmediato de los signos de complicaciones tras la inyección del relleno son fundamentales para la práctica diaria ya que no existe un protocolo de tratamiento cerrado, sino pasos bien establecidos por la mayoría de los autores respecto al uso de hialuronidasa. Como la interrupción inmediata de la inyección y aplicación de la enzima en una etapa temprana.

PALABRAS CLAVE: Hialuronoglucosaminidasa. Cara. Ácido hialurónico.

INTRODUÇÃO

O uso de preenchimentos de tecidos moles para fins cosméticos aumentou dramaticamente nos últimos anos. De acordo com as estatísticas de 2012, publicadas pela Sociedade Americana de Cirurgia Plástica Estética (ASAPS), os preenchimentos são agora o segundo procedimento minimamente invasivo mais comumente realizado entre os cirurgões plásticos, atrás apenas das injeções de toxina botulínica¹. A popularidade dos preenchimentos pode ser atribuída à sua facilidade de aplicação, efeito benéfico significativo na aparência e baixo índice de complicações².

Entretanto, a aparente simplicidade da injeção de preenchimento e a alta satisfação do paciente levaram a atitudes arrogantes em relação a esses tratamentos³. Sendo frequentemente realizadas como um procedimento de escritório⁴. Além disso, é importante observar que a face tem áreas de maior e menor risco para o tratamento com preenchimento, mas não há áreas de “risco zero” com relação a tais tratamentos. Mesmo com bons conhecimentos anatômicos e técnica correta, ainda há algum risco diferente de zero de eventos embólicos vasculares, embora sejam raros (incluindo injetores altamente qualificados e experientes)⁵.

A maioria das complicações são leves e reversíveis, como hipercoreção, ma colocação do preenchimento, hipersensibilidade e inflamação crônica. No entanto, a oclusão vascular pode resultar em consequências graves, como necrose da pele, cegueira e infarto cerebral⁶⁻⁷. Dentre as graves consequências, a necrose cutânea também tem despertado grande preocupação em médicos e pacientes, devido ao seu alto índice de incidência⁸⁻⁹. As áreas mais suscetíveis à necrose cutânea incluem a glabella, dobras nasolabiais, lábios e nariz, devido à falta de ramos anastomóticos².

Possíveis problemas requerem recursos terapêuticos agressivos e ágeis, tendo como principal objetivo minimizar as ameaças de decorrências não esperadas ou até mesmo morbidades. A vista disso, o injetor tem que estar preparado e apto para monitorar esses acontecimentos, recorrendo a aplicação de uma enzima que degenere rápida e especificamente essa substância, utilizando assim a hialuronidase³.

Como consequência, recomenda-se que qualquer injetor, que realizará o aumento do tecido mole, o mantenha facilmente acessível no ambiente de consultório¹⁰, já que é o único antídoto disponível para as injeções de AH¹¹.

Por isso, o objetivo desta revisão é demonstrar para o injetor as recomendações mais pertinentes do uso da hialuronidase nas complicações com o uso do ácido hialurônico.

Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizada uma revisão de literatura, sendo feita entre o período de 2005-2020, onde foram analisados artigos publicados em bases de dados eletrônicas LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE (Lite-

ratura Internacional em Ciência da Saúde) e em revistas/sites de dermatologia e biomedicina.

Foram consultados textos em língua portuguesa e inglesa, que se referiram a aplicação da hialuronidase nos recursos terapêuticos relacionados aos efeitos adversos que o ácido hialurônico (AH) injetável pode ocasionar, tendo como critérios de exclusão os períodos de publicações, os artigos que não estavam na íntegra, ensaios não controlados, monografias e os artigos que não possuíam relevância com a temática, sendo selecionados os textos científicos que apresentavam na íntegra o real objetivo do trabalho, observando a importância da hialuronidase na área odontológica, visando o melhor procedimento para a obtenção de resultados satisfatórios e benéficos para o paciente.

Pesquisas adicionais foram feitas usando as referências citadas nos artigos selecionados, também foram revisadas para potencialmente identificar relatórios adicionais que correspondessem aos critérios. Foi incluído também um artigo de Breu, W de 1952: Hyaluronidase. Wiener medizinische Wochenschrift.

REVISÃO DE LITERATURA

O ácido hialurônico é um polissacarídeo encontrado naturalmente nos tecidos conjuntivos de mamíferos (pele, cartilagem, osso e fluido sinovial), de consistência gelatinosa, alta viscoelasticidade e alto grau de hidratação, devido suas características estruturais¹². Após alterações químicas mínimas (cross-linking), foi possível criar um material tolerado pelo sistema imune, não reativo e com maior longevidade. Mesmo tendo muitas características ideais, podem ocorrer efeitos adversos relacionados ao uso de injeções de ácido hialurônico, por isso aperfeiçoar a técnica de infiltração, bem como reconhecer precocemente as complicações e dominar o manejo são fundamentais para todos os cirurgões que trabalham com ele¹³.

As complicações do preenchimento utilizando ácido hialurônico podem ser divididas entre precoces e tardias, de acordo com o seu tempo de surgimento. Aquelas que são classificadas como precoce aparecem num período de horas a dias, e dentre elas, as mais comuns são o edema, dor, hiperemia e equimose¹⁴. Essas reações normalmente são autolimitadas e não requerem grandes intervenções. Dentre as complicações tardias, merecem destaque os biofilmes, granulomas, despigmentações e cicatrizes. Essas requerem maior atenção e acompanhamento, devido ao alto potencial de sequelas². Por outro lado, uma complicação precoce menos comum, porém mais temida, são as vasculares que podem resultar em necrose tecidual e perda de visão¹³.

Durante a injeção de preenchimento, os médicos devem estar alertas aos sinais de dor anormal, branqueamento, eri-

tema, inchaço e enchimento capilar deficiente. Se houver suspeita de necrose cutânea iminente, a injeção de preenchimento deve ser descontinuada imediatamente e deve-se iniciar o tratamento com massagem e hialuronidase¹⁵.

Até agora, a hialuronidase é o único antídoto disponível para as injeções de AH. Em caso de oclusão vascular após um preenchimento sem AH, a hialuronidase pode ser benéfica também por aumentar a pressão de perfusão local dos vasos colaterais, o que pode reduzir a zona de necrose¹¹.

O uso clínico e os benefícios terapêuticos da hialuronidase começaram no início dos anos 1950. Em 1952, Breu descobriu que a enzima é capaz de espalhar corantes ou outras substâncias no tecido e de aumentar significativamente a permeabilidade da pele e do tecido conjuntivo por meio da quebra do AH¹⁶.

A hialuronidase se trata de uma enzima produzida naturalmente no tecido epitelial, mais especificamente na derme, que atua no processo de despolimerização do ácido hialurônico⁵ por meio da clivagem das ligações glicosídicas do AH e, até certo ponto, outros mucopolissacarídeos ácidos do tecido conjuntivo¹⁷, ocasionando a redução da massa molar do AH e reduzindo a viscosidade da solução¹⁸.

As indicações da hialuronidase listadas pelo Food and Drug Administration (FDA) estão distribuídas em três situações: Facilitar a absorção e dispersão de outras drogas injetáveis; auxiliar na infusão de fluidos subcutâneos; Na urografia subcutânea; e na dermatologia a droga tem sido indicada para o transplante capilar e para a lipoaspiração tumescente¹⁹⁻²⁰.

Mas, ela ganhou popularidade como um medicamento off-label entre os médicos para gerenciar os efeitos adversos dos preenchimentos de tecidos moles com AH²⁰. Embora a promoção de qualquer medicamento para indicações não aprovadas pelo FDA não seja permitida, a prescrição off-label não é formalmente proibida e é delegada à escolha do médico, se considerada segura e eficaz²¹.

Várias categorias de hialuronidasas, durante anos de estudos, foram aprovadas para uso clínico, de produção animal ou recombinante²¹. E atualmente, as disponíveis para uso médico que são as aprovadas pelo FDA são: hialuronidase testicular bovina (Amphadase), hialuronidase testicular ovina (Vitrase) e hialuronidase humana recombinante (Hylenex)²². No Brasil, temos Hyalozima® 2000utr (Apsen), a qual deve ser reconstituída em 5mL de diluente que acompanha o produto, resultando em 400U por mL²³.

O conhecimento dos mecanismos envolvidos na farmacocinética da hialuronidase é limitado. Sua meia-vida sérica é de aproximadamente dois minutos, sendo inativada durante sua passagem pelo fígado e rins²⁴. No entanto, seu efeito no tecido subcutâneo é imediato, com longa duração, variando de 24 a 48 horas¹³.

As formulações podem ser usadas indistintamente. Eles podem ser injetados por via subcutânea ou intramuscular, mas não por via intravenosa, uma vez que a enzima é rapidamente inativada no sangue. O mecanismo preciso

subjacente a isso não é claro, possivelmente devido à formação de anticorpos neutralizantes²⁰.

Ela pode ser diluída em soro fisiológico (frasco 150 U), e deve ser feita com solução salina 0.9% (1 mL) ou anestésicos locais, porém não há evidências de que a adição de lidocaína ou epinefrina seja realmente útil. Além disso, o pH resultante pode alterar a eficiência da enzima. Deve ser injetada lenta e diretamente no local de injeção do AH. A Escolha do tamanho da agulha é de acordo com a localização e o tamanho do depósito. Use um calibre 30 (0.3 • 13 mm) agulha para mais nódulos superficiais e um calibre 27 (0.4 • 20 mm) ou 26 (0.45 • 10mm) agulha para nódulos mais profundos. Em casos de depósitos de HA muito superficiais, injete logo abaixo do depósito¹⁹. É importante massagear a região para a obtenção do efeito terapêutico²⁵.

A hialuronidase, de acordo com a rotulagem, não deve ser usada na presença de infecção ativa (celulite) porque pode facilitar a disseminação da infecção para tecidos adjacentes¹¹. Além disso, devido à sua propagação, não deve ser infiltrada em áreas onde foi aplicado toxina botulínica nas últimas 48 horas¹³.

O produto deve ser mantido resfriado entre 2-8 graus para garantir sua estabilidade e após aberto deve-se desprezar o restante, tendo durabilidade de 12 horas¹³.

As reações alérgicas à hialuronidase são bem documentadas, mas incomuns (0.05%), com a maioria dos casos documentados na literatura oftalmológica^{20,26-27}. Uma revisão da literatura dermatológica não revelou nenhum caso de anafilaxia ou alergia grave à hialuronidase²⁰. Para pré-selecionar pacientes alérgicos à hialuronidase, o teste cutâneo pode ser realizado. Três unidades de hialuronidase são injetadas por via intradérmica, formando pápula local estão ocorrendo dentro de 5 minutos e se persistir por 20 a 30 minutos é considerado uma reação positiva. O eritema por si só não constitui uma reação positiva²⁸.

Ao tratar complicações não emergenciais de géis HA, como sobrecorreção, implantação superficial ou em reações inflamatórias, o pré-teste cutâneo é considerado opcional. Se a necessidade de injeção de enzima for urgente, como em oclusões vasculares, nenhum pré-teste é realizado. Nessas circunstâncias, é aconselhável a disponibilidade de adrenalina à beira do leito²⁸.

DISCUSSÃO

O tratamento de escolha para acidentes vasculares com o uso de ácido hialurônico é o uso da enzima hialuronidase em toda extensão da lesão, porém não há na literatura quanto a uma padronização da dose. Utilizou 375UI de hialuronidase para dissolver um preenchimento de ácido hialurônico na face de um paciente e, na opinião do autor, a dose recomendada varia de 150 a 200 UI de hialuroni-

dase para cada 1 ml de ácido hialurônico a ser removido²⁹. Expuseram quatro tipos de preenchedores de AH a várias concentrações de hialuronidase *in vitro* e concluíram que a reação enzimática é tempo e dose dependente³⁰.

Corroboram desse pensamento e seu protocolo de tratamento das eventuais complicações vasculares seria utilizar altas doses de hialuronidase na área afetada; massagear a área; aguardar 60 minutos e reavaliar a possibilidade de nova infiltração. Os estudos deles comprovam que quanto maior a dose aplicada, melhores os resultados¹³.

Já segundo um relato de caso de super correção de depressão de pálpebra inferior, tratada com uma injeção de dose muito baixa de hialuronidase, descreve-se que foram utilizados apenas 0.2 ml (3 unidades) da hialuronidase diluída e reconstituída em ambos os olhos, tendo resolução completa do lado esquerdo e melhora em 60% do lado direito, no qual foi realizada nova aplicação de 1.5 UI e correção completa após 2 dias. Embora não seja possível aceitar conclusões definidas de um relato de caso, este mostra que até mesmo doses mais baixas de 1.5 e 3 unidades são eficazes no tratamento de correções excessivas³¹.

Um ensaio de controle randomizado bem estruturado também mostrou a eficácia da hialuronidase em doses menores, 10 unidades de hialuronidase, foram eficazes na diminuição do aumento com HA. Eles ainda recomendaram baixas doses de 5 e 10 unidades para diminuir as reações alérgicas que provavelmente dependem da dose³².

Um ponto muito importante na decisão da quantidade de enzima é se todo os geis de ácido hialurônico são igualmente sensíveis à hialuronidase. Poucos estudos tentaram comparar a sensibilidade de diferentes geis à hialuronidase. Testaram a sensibilidade de 11 geis diferentes (Restylane, Perlane; Juvederm 18, 24, 24 HV, 30 e 30 HV; Surgiderm 18, 24 XP, 30 e 30 XP) à hialuronidase bovina. Eles usaram a determinação colorimétrica do N-acetil-D-glucosamina liberada após 2 horas de enzima e descobriram que a família Restylane é mais sensível à degradação do que as famílias Juvederm e Surgiderm. Os autores especulam que a natureza particulada do Restylane proporciona uma superfície maior a ser atacada pela enzima, tornando essa família de geis mais rápida e facilmente degradável³³.

Os estudos comprovam que para geis mais resistentes, doses mais altas ou injeções repetitivas da enzima são necessárias²¹. Então, sugeriu-se uma regra prática: para cada 0.1 mL de HA a ser erradicado *in vivo*, o clínico deve começar com 5 unidades de hialuronidase para Restylane e 10 unidades para Juvederm³⁴.

Além disso, alguns autores afirmam que os pacientes que recebem grandes doses de salicilatos, cortisona, estrogênios ou anti-histamínicos podem requerer doses maiores de hialuronidase para efeito de dispersão equivalente, porque esses medicamentos tornam os tecidos parcialmente resistentes à ação da hialuronidase³⁵. Constatou-se também que a furosemida, a epinefrina, os benzodiazepínicos, a heparina e

a fenitoína são incompatíveis com a hialuronidase²⁰.

Clinicamente, há a preocupação de que altas concentrações de hialuronidase possam dissolver o HA nativo, com resultante deformidade cosmética³². Mas, descreveram o uso de 375 U de hialuronidase para dissolver o preenchimento de HA no rosto de um paciente durante 10 dias, sem qualquer alteração perceptível no volume facial nativo. Eles relataram que usam rotineiramente 150 a 200U de hialuronidase para cada mililitro de HA que desejam remover. Acreditavam que o uso de centenas de unidades de hialuronidase parecia ser eficaz e seguro, sem causar mais perda colateral de HA nativo^{29,36}.

É consenso que a hialuronidase pode ser aplicada com eficácia nas primeiras 4 horas. A injeção das enzimas nas horas seguintes não parece ser eficaz na redução da necrose cutânea³⁷. Outros autores também aconselham o emprego dessas enzimas 6 horas após a injeção do AH³⁸. A aplicação tardia de hialuronidases (mais de 24 horas após a injeção de AH) não se mostrou eficaz para evitar a necrose da pele. No entanto, seu uso pode reduzir o tamanho da área necrótica e melhorar o processo de cicatrização. Se o tratamento for atrasado por mais de 2 dias, os pacientes têm maior risco de desenvolver ilhas de pele muito mal perfundidas³⁹.

Vários métodos de tratamento, incluindo aplicação de gelo, massagem quente, antibióticos orais, injeção intraleisional de hialuronidase, tratamento a laser e excisão cirúrgica, foram realizados para várias complicações e apresentações relacionadas à injeção de AH, sugerindo que nenhum método único ainda é um padrão de cuidado aceito³.

O único consenso entre todos os autores é que, ao primeiro sinal de comprometimento vascular durante o uso de ácido hialurônico, o procedimento deve ser interrompido e a infiltração imediata de hialuronidase deve ser feita a fim de prevenir a evolução para isquemia tecidual e necrose, uma vez que estudos corroboram melhores resultados com o uso precoce da enzima além de evitar a subdose, uma vez que a progressão da complicação pode levar a casos graves, com sequelas irreparáveis.

CONCLUSÃO

Não existe protocolo fechado de tratamento e sim passos que são bem estabelecidos pela maioria dos autores com relação a utilização da hialuronidase: como a interrupção imediata da injeção e aplicação da enzima de forma precoce.

O conhecimento adequado de seu uso e o reconhecimento imediato dos sinais de complicações após a injeção do preenchedor são essenciais para a prática diária.

REFERÊNCIAS

1. American Society for Aesthetic Plastic Surgery. National cosmetic surgery databank statistics [Internet]. [cited 2013 May 6]. Available from: <http://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-2012-Stats.pdf>
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. Park T-H, Seo S-W, Kim J-K, Chang C-H. Clinical experience with hyaluronic acid-filler complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(7):892-6.
4. Hirsch P, Infanger M, Kraus A. A case of upper lip necrosis after cosmetic injection of hyaluronic acid soft-tissue filler - Does capillary infarction play a role in the development of vascular compromise, and what are the implications? *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(6):1316-20.
5. Silva Neto JMA, Calado JLT, Melo MHAS, Tenório Neto JF. Hialuronidase: uma necessidade de todo cirurgião dentista que aplica ácido hialurônico injetável. *REAS/EJCH*. 2020;(Supl 39):e2296.
6. Kim EG, Eom TK, Kang SJ. Severe visual loss and cerebral infarction after injection of hyaluronic acid gel. *J Craniofac Surg*. 2014;25(2):684-6.
7. Salvai A, Ciancio F, Margara A, Bonomi S. Impending facial skin necrosis and ocular involvement after dermal filler injection: a case report. *Aesthet Plast Surg*. 2017;41(5):1198-201.
8. Wang Q, Zhao Y, Li H, Li P, Wang J. Vascular complications after chin augmentation using hyaluronic acid. *Aesthet Plast Surg*. 2017;42(2):553-9.
9. DeLorenzi C. Transarterial degradation of hyaluronic acid filler by hyaluronidase. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):832-41.
10. 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.
11. Rzany B, DeLorenzi C. Understanding, avoiding, and managing severe filler complications. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(5 Suppl):196S-203S.
12. Chong BF, Blank LM, McLaughlin R, Nielsen LK. Microbial hyaluronic acid production. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2005;6(4):341-51.
13. Daher JC, Da-Silva SV, Campos AC, Dias RCS, Damasio AA, Costa RSC. Complicações vasculares dos preenchimentos faciais com ácido hialurônico: confecção de protocolo de prevenção e tratamento. *Rev Bras Cir Plast*. 2020;35(1):2-7.
14. Lafaille P, Benedetto A. Fillers: contraindications, side effects and precautions. *J Cutan Aesthet Surg*. 2010;3(1):16-9.
15. Hirsch RJ, Lupo M, Cohen JL, Duffy D. Delayed presentation of impending necrosis following soft tissue augmentation with hyaluronic acid and successful management with hyaluronidase. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(3):325-8.
16. Breu W. Hyaluronidase. *Wien Med Wochenschr*. 1952;102(23): 435-7.
17. European pharmacopoeia 6.0 [Internet]: european directorate for the quality of medicines. 2008. Available from: <http://www.digento.de/titel/103336.html>
18. Balassiano LKA, Bravo BSE. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. *Surg Cosmet Dermatol*. 2014;6(4):338-43.
19. Rzany B, Becker-Wegerich P, Bachmann F, Erdmann R, Wollina U. Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and a recommendation for use. *J Cosmet Dermatol*;2009;8(4):317-23.
20. Lee A, Grummer SE, Kriegel D, Marmur E. Hyaluronidase. *Dermatol Surg*. 2010;36(7):1071-7.
21. Cavallini M, Gazzola R, Metalla M, Vaianti L. The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. *Aesthet Surg J*. 2013;33(8):1167-74.
22. Amphadase (package insert). Rancho Cucamonga: Amphastar Pharmaceuticals, Inc; 2005.
23. Cohen JL, Biesman BS, Dayan SH, DeLorenzi C, Lambros VS, Nestor MS, et al. Treatment of hyaluronic acid filler-induced impending necrosis with hyaluronidase: consensus recommendations. *Aesthet Surg J*. 2015;35(7):844-9.
24. 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.
25. Parada MB, Cazerta C, Afonso JPJM, Nascimento DLSD. Manejo de complicações de preenchedores dérmicos. *Surg Cosmet Dermatol*. 2016;8(4):342-51.
26. Delaere L, Zeyen T, Foets B, Van Calster J, Stalmans I. Allergic reaction to hyaluronidase after retrobulbar anaesthesia: a case series and review. *Int Ophthalmol*. 2009;29(6):521-8.
27. Lee HK, Choi EJ, Lee PB, Nahm FS. Anaphylactic shock caused by the epidurally-administered hyaluronidase. *Korean J Pain*. 2011;24(4):221-5.
28. Landau M. Hyaluronidase caveats in treating filler complications. *Dermatol Surg*. 2015;41 (Suppl 1):S347-S353.
29. Soparkar CNS, Patrinely JR, Skibell BC, Tower RN. Hyaluronidase and restylane. *Arch Facial Plast Surg*. 2007;9(4):299-300.
30. 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.
31. 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.
32. Vartanian AJ, Frankel AS, Rubin MG. Injected hyaluronidase reduces restylane-mediated cutaneous augmentation. *Arch Facial Plast Surg*. 2005;7(4):231-7.
33. Sall I, Féraud G. Comparison of the sensitivity of 11 crosslinked hyaluronic acid gels to bovine testis hyaluronidase. *Polym Degrad Stab*. 2006;92(5):915-9.
34. Jones D, Tezel A, Borrell M. In vitro resistance to degradation of hyaluronic acid dermal fillers by ovine testicular hyaluronidase. *Dermatol Surg*. 2010;36(1):804-9.
35. Brody HJ. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement. *Dermatol Surg*. 2005;31(8):893-7.
36. Soparkar CN, Patrinely JR. Managing inflammatory reaction to restylane. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2005;21(2):151-3.
37. Kim D-W, Yoon E-S, Ji Y-H, Park S-H, Lee B-I, 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.
38. 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.
39. Sun Z-S, Zhu G-Z, Wang H-B, Xu X, Cai B, Zeng L, et al. Clinical outcomes of impending nasal skin necrosis related to nose and nasolabial fold augmentation with hyaluronic acid fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(4):434e-41e.