

Hialuronidase na cosmiatria: o que devemos saber?

Hyaluronidase in cosmiatry: what should we know?

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20157301>

RESUMO

Os preenchedores de ácido hialurônico (AH) se tornaram o tratamento de escolha para volumização facial.

A hialuronidase é proteína solúvel que promove a degradação enzimática do AH. As preparações comerciais disponíveis diferem de acordo com a origem da substância (bovina, ovina ou recombinante humana).

Embora o uso cosmético ainda não tenha sido aprovado pelo FDA, o emprego off-label na dermatologia é cada vez mais frequente. O objetivo deste artigo é revisar a literatura médica e informações de prescrição (bulas) existentes sobre os produtos comercialmente disponíveis, a fim de fornecer visão atualizada das indicações, dosagem, técnicas de injeção e efeitos adversos.

Palavras-chave: ácido hialurônico; hyaluronoglucosaminidase; estética; uso off-label

ABSTRACT

Hyaluronic acid (HA) based cutaneous filling substances have become the treatment of choice for facial volumization. Hyaluronidase is a soluble protein that promotes the enzymatic degradation of HA. Commercially available preparations differ according to the substance's origin (bovine, ovine or human recombinant). Although cosmetic use has not yet been approved by the FDA, off-label use in dermatology is increasingly common. The purpose of the present article is to review the medical literature and prescribing information (package inserts) over existing commercially available products in order to provide an up-to-date view of the indications, dosage, injection techniques, and adverse effects.

Keywords: hyaluronic acid; hyaluronoglucosaminidase; esthetics; off-label use

Educação Médica Continuada



Autores:

Ada Regina Trindade de Almeida^{1,2}
Ana Flávia Nogueira Saliba¹

^{1.} Médica dermatologista - São Paulo (SP), Brasil.

^{2.} Assistente e preceptora de ensino da Clínica Dermatológica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Ada Regina Trindade de Almeida
Rua Turiassú, 390, cjs. 113/114, Perdizes,
São Paulo - SP. CEP: 05005-000.
E-mail: artrindal@uol.com.br
E-mail: anaflaviasaliba@yahoo.com.br

Data de recebimento: 07/05/2015

Data de aprovação: 12/07/2015

Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Nenhum

INTRODUÇÃO

O ácido hialurônico é glicosaminoglicano de alto peso molecular que representa o principal componente da matriz extracelular, influenciando sua permeabilidade. É composto por ácido D-glicurônico e N-acetil-D-glicosamina, unidos alternadamente por ligações β .¹⁻⁶

Com o envelhecimento, ocorre reabsorção de gordura, ossos e redução do AH cutâneo, resultando na perda de volume facial e surgimento de ríides e rugas. Atualmente, o preenchimento com AH se tornou o tratamento de escolha para o aumento do tecido facial por várias razões: está disponível em todas as espécies, seu efeito é imediato, em mãos bem treinadas, o resultado confere aparência natural, pode ser reproduzido e, além disso, quando necessário, pode também ser reversível.⁷

A hialuronidase é proteína solúvel responsável pela degradação enzimática das glicosaminoglicanas.¹⁻⁶ Essa enzima hidrolisa o ácido hialurônico, rompendo a ligação β -1⁴ entre os resíduos N-acetil-D-glicosamina e o ácido D-glicurônico, gerando aumento da permeabilidade na pele e tecido conectivo.^{4,8}

A substância é amplamente encontrada na natureza e está envolvida em diversas condições fisiopatológicas como difusão de toxinas/venenos, fertilização, metástases, infecções microbianas e cicatrização.¹⁻³ No genoma humano foram reconhecidos seis genes codificadores de hialuronidase (Hyal-1, Hyal-2, Hyal-3, Hyal-4 e PH-20/Spam 1).⁹

A meia-vida sérica da hialuronidase é de $2,1 \pm 0,2$ minutos, sendo inativada no fígado e nos rins.⁴ A administração subcutânea da hialuronidase tem ação imediata, com duração variável entre 24 e 48 horas. A reconstituição da barreira dérmica, alterada pela injeção intradérmica da hialuronidase, é completamente recuperada após 48 horas.^{3,8,10,11}

APRESENTAÇÕES COMERCIAIS

Essa enzima tem sido legalmente comercializada nos Estados Unidos desde 1948.² As apresentações comerciais da

hialuronidase de uso injetável são classificadas de acordo com sua origem. As de origem testicular bovina são: Wydase® (Wyeth-AyerstPharmaceuticals), Hydase® (PrimaPharmInc – 150UI/ml), Amphadase® (AmphastarPharmaceuticals – 150UI/ml) e Hyalozima® (Apsen – 400UI/ml).¹⁰⁻¹³ Wydase® e Hydase® não são mais fabricadas devido a seu alto poder imunogênico,² e a Hyalozima®, que era a hialuronidase disponível no Brasil, foi retirada do mercado em setembro de 2013.

A Vitrase® (ISTAPharmaceuticals – 200UI/ml) é a forma purificada, originada do testículo de ovinos. A Hyalase® (Sanofi Aventis – 1.500UI/ml), disponível na Austrália, também é de origem ovina.¹⁴ A Hylenex® (HalozymeTherapeutics – 150UI/ml) é a hialuronidase recombinante humana, produzida através de células do ovário de hamster, que contém albumina humana e apresenta o custo mais elevado^{3-5,10,11,13} (Quadro 1 e Figura 1).

INDICAÇÕES

O FDA (Food and Drug Administration) só aprova a utilização da hialuronidase em três situações.³⁻⁵ A primeira é o uso da enzima para facilitar a absorção e dispersão de outras drogas injetadas, sendo comumente utilizada no bloqueio anestésico retrobulbar em cirurgias oftalmológicas.

Outra indicação é como auxiliar na infusão de fluidos no subcutâneo, técnica empregada nas décadas de 1940 e 1950 para casos de desidratação. A terceira indicação é como adjuvante na urografia subcutânea, facilitando a absorção do agente radiopaco.

Na dermatologia, a hialuronidase é utilizada de forma *off-label*. Ela é empregada em alguns procedimentos, como na anestesia do transplante capilar e da lipoaspiração tumescente,¹⁵ assim como no tratamento de algumas patologias, por exemplo, mixedema pré-tibial, esclerodermia, linfedema e queloides.³

Devido ao aumento crescente do número de preenchimentos cutâneos com ácido hialurônico, essa enzima

Quadro 1: Tipos de hialuronidase comercialmente disponíveis, de acordo com o FDA

NOME ORIGEM	COMERCIAL	CONCENTRAÇÃO	LABORATÓRIO	EXCIPIENTES
Amphadase	Bovina	150IU/ml	Amphastar Pharmaceuticals	8,5mg NaCl 1mg EdetatoDissódico 0,4mg CaCl 0,1mg Thimerosal Tampão de fosfato de sódio monobásico
Vitraxe	Ovina	200IU/ml	Bausch & Lomb	9mg NaCl 0,36mg fosfato de potássio dibásico 0,93mg lactose
Hylenex	Recombinante Humana	150IU/ml	Halozyme Therapeutics	8,5mg NaCl 1,4mg Na ₂ HPO ₄ 1mg albumina humana 0,9mg edetato dissódico 0,3mg CaCl



Figura 1: Preparações comerciais da hialuronidase e suas diferentes origens Hyalozima® e Ampadase® são produzidas com proteína testicular bovina, Hylenex® é a recombinante humana, Vitrase® e Hyalase® são de origem ovina

ganhou novo destaque.^{3,5} A hialuronidase é comumente utilizada nos casos de excesso de preenchimento cutâneo (*overcorrection*) e/ou quando o depósito é feito no plano incorreto da pele, resultando em nódulos, assimetrias ou efeito Tyndall.^{3,5,16}

Na literatura existem alguns relatos do emprego da hialuronidase como opção terapêutica para as raras reações adversas decorrentes do preenchimento com ácido hialurônico, como granulomas e oclusões vasculares^{3,5,8,16-18} (Quadro 2).

Todas essas indicações serão discutidas nas seções seguintes.

Excesso de produto

Em 2004, Soparkar e colaboradores fizeram a primeira publicação do uso da hialuronidase na correção de nódulos resultantes do preenchimento (Restylane®) de rítmides

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.¹⁹

No mesmo ano, Lambros utilizou 75UI de hialuronidase (Lee Pharmacy, Inc.; 50 U/cc), diluídas em 1,5ml de lidocaína 0,5% com epinefrina, em nódulo formado por excesso de preenchimento na pálpebra inferior, e obteve 90% de melhora nas primeiras 24 horas.²⁰

Vartanian realizou o primeiro estudo prospectivo que consistiu na injeção de gel de ácido hialurônico em ambos os antebraços de 12 voluntários. Em seguida, de um lado, injetaram-se 0,5ml de solução salina 0,9% e, do outro, 75UI de hialuronidase. Houve dramático declínio dos escores de palpação do lado tratado com hialuronidase, entre o quarto e o décimo dia.^{3,5}

Efeito Tyndall

Hirsch e colaboradores descreveram o caso de uma mulher de 44 anos que realizou preenchimento (Juvederm®) do sulco nasojugal direito com profissional não experiente, evoluindo, após quatro dias, com grande nódulo azulado na região. Injetaram-se 75UI de hialuronidase (Vitrax®) 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 seguimento clínico de sete meses.^{3,5,16}

Andre e Levy relataram o caso de paciente de 25 anos que desenvolveu nódulos azulados em ambas as pálpebras inferiores um mês após preenchimento (Surgiderm®) das olheiras. Foram injetadas 112,5UI da enzima (Desinfital, 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 da aplicação.⁶

Granulomas

Brody, em 2005, publicou o caso de paciente do sexo feminino, de 68 anos, que desenvolveu nódulos inflamatórios na região do mento e da comissura labial uma semana após preenchimento dessas áreas com ácido hialurônico.⁸ 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 anaeróbias, e a biopsia revelou fibrose dérmica com focos de processo inflamatório crônico granulomatoso. Os tratamentos subsequentes com infiltração intralesional de acetato de triancinolona (3mg/ml), antibióticos orais (cefalexina, sulfametoxazol-trimetoprima) 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.

QUADRO 2: Uso off-label da hialuronidase após preenchimento cutâneo com ácido hialurônico	
INDICAÇÕES	
Nódulos	
Excesso de produto	
Depósito no plano incorreto	
Assimetrias	
Efeito Tyndall	
Granulomas	
Oclusão vascular	

Oclusão vascular

Hirsch e colaboradores, em 2007, descreveram o primeiro caso de oclusão vascular por ácido hialurônico tratado de forma bem-sucedida com hialuronidase.¹⁷ Tratava-se de paciente do sexo feminino, de 44 anos, submetida a múltiplas injeções, com técnica retrógrada, 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 e colaboradores relataram o caso de quatro pacientes que apresentaram oclusão vascular após preenchimento com ácido hialurônico da região nasal.¹⁸ 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 ácido hialurônico (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-se 750UI de hialuronidase (Hylunidase®; BMKorea, Jeju, Korea). Em cinco ratos, a administração da hialuronidase foi realizada após quatro horas da injeção do ácido hialurônico e, para os outros cinco, esse intervalo foi de 24 horas.

O grupo tratado após quatro horas apresentou redução significativa de necrose ($p < 0,05$), 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 apresenta benefício 24 horas depois de realizado o procedimento.

Em 2014, DeLorenzi 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.²¹ Pequenos segmentos da artéria facial humana, provenientes de cadáveres frescos, foram preenchidos com ácido hialurônico monofásico (Juvéderm 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 suas 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.

DOSE

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

Em 2007, Soparkar utilizou 375UI de hialuronidase para dissolver um preenchimento de ácido hialurônico (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 ácido hialurônico a ser removido.²²

Em 2010, um relato de caso descreveu sucesso no tratamento de nódulos nas pálpebras inferiores, causados por excesso de preenchedor (Juvéderm Ultra®), com apenas 3UI de hialuronidase (Hynidase® – hyaluronidase ovine 1500 I.U./vial, Shreya life sciences Pvt. Ltd., India).²³

Jones e colaboradores realizaram estudo *in vitro* com o objetivo de avaliar a resposta à hialuronidase de preenchedores com diferentes concentrações de ácido hialurônico (24mg/ml gel fluido; 20mg/ml gel particulado, 5.5mg/ml gel particulado com lidocaína).²⁴

O estudo mostrou que a degradação do ácido hialurônico depende da concentração do produto utilizado e do tempo de incubação com a hialuronidase. O gel com 24mg/ml de ácido hialurônico foi o que apresentou mais resistência à degradação *in vitro*, provavelmente devido à maior concentração, e maiores *crosslinking* e coesividade, segundo conclusões dos autores.

Por fim, eles sugerem 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.

Em 2014, Rao e colaboradores expuseram quatro tipos de preenchedores de AH a variadas concentrações de hialuronidase *in vitro*.²⁵ 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 submetem 0,2ml dos preenchedores Restylane® (20mg/ml), Juvéderm® (24mg/ml), Belotero® (22mg/ml) e JuvédermVoluma® (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. Juvéderm® e JuvédermVoluma® apresentaram resultado intermediário. Resumindo, após exposição ao Hylenex®, Belotero® foi o menos afetado seguido pelo Juvéderm®, JuvédermVoluma® 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 sua 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.

EFEITOS ADVERSOS, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E CONTRAINDICAÇÕES

Os efeitos adversos da hialuronidase não são frequentes, sendo representados principalmente pelas reações no local da aplicação.^{3-6,10-12} Soparkar e colaboradores relataram prurido temporário após a injeção da enzima em apenas dois dos 97 pacientes tratados.^{3,5}

Angioedema e urticária são relatados em menos de 0,1% dos pacientes.¹⁰⁻¹² No entanto, ainda não existem relatos de reações anafiláticas após uso intradérmico da hialuronidase.^{3-5,16}

O risco potencial de encefalopatia espongiosa está relacionado ao uso de hialuronidasas de origem bovina, produzidas de forma ilegal sob condições não estéreis.^{8,16,24}

A realização de testes cutâneos preliminares é recomendada pelas bulas dos medicamentos, sendo o uso da hialuronidase contraindicado nos testes positivos.^{3,10-13}

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.^{8,10,12,16}

Alguns autores, 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 teste cutâneo negativo.⁵

Algumas medicações, como cortisona, estrógenos, hormônio adrenocorticotrófico, salicilatos e anti-histamínicos, parecem tornar os tecidos parcialmente resistentes à ação enzimática da hialuronidase.^{3,8,10-12,16}

Furosemida, benzodiazepínicos e fenitoína parecem ser incompatíveis com a hialuronidase.^{10-12.}

Na gestação essa medicação é considerada categoria C (estudos em animais demonstram que medicamento pode exercer efeitos teratogênicos ou é tóxico para os embriões, mas não há estudos controlados em mulheres).^{3,10-12} Também não deve ser aplicada em pacientes alérgicos a picadas de abelha, pois a hialuronidase é um dos componentes de seu veneno.^{3,16,18}

Outra importante contraindicação 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.^{3,5,10-13,16}

TÉCNICA

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

Hylenex[®], Amphadase[®] e Vitrase[®] são preparações prontas para uso.¹⁰⁻¹² A Hyalozima[®] precisa ser preparada, dissolvendo o pó da hialuronidase (2.000UTR) em 5ml do diluente que acompanha o produto. A solução resultante apresenta 400UI/ml.¹³ A Hyalase[®] pode ser diluída em 1ml de água destilada ou acrescentada diretamente à solução a ser utilizada.¹⁴

Os autores aspiraram a solução em seringas de insulina de 0,3ml, resultando em 4UI para cada 0,01ml (traço menor da seringa) e então injetaram 0,01-0,03ml da solução em cada nódulo (Figuras 2 a 4).

Quando a solução é mais antiga e mantida sob refrigeração, verifica-se mais resistência na injeção, “travando” a seringa. Isso ocorre pelo discreto aumento da viscosidade da solução. Observa-se, no entanto, que o produto continua efetivo, pois ocorre dissolução imediata dos acúmulos de ácido hialurônico logo após a injeção local.

Edema e eritema (Figura 5), e discreto enrugamento da pele do local, imediatamente após o procedimento (Figura 4), são os efeitos colaterais mais observados e duram de 30 a 50 minutos, desaparecendo completamente em seguida.

ORIENTAÇÕES GERAIS

- A hialuronidase deve sempre ser de fácil acesso para os dermatologistas que realizam preenchimento cutâneo com



Figura 2: Nódulo bem delimitado na região infraorbital direita, causado por excesso de preenchedor



Figura 3: Injeção da hialuronidase diretamente dentro do nódulo, utilizando seringa de insulina

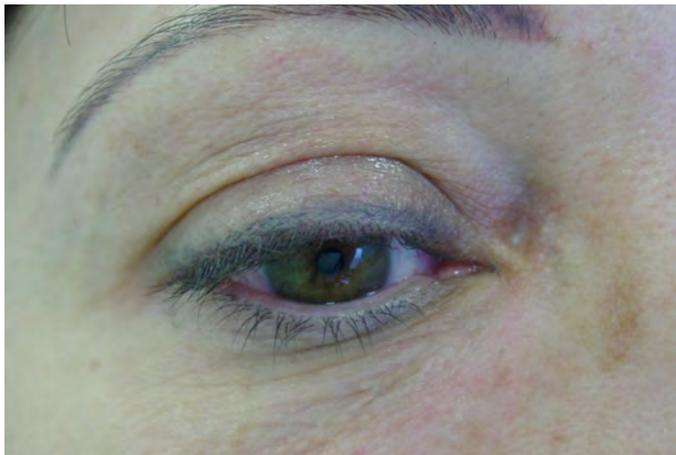


Figura 4: Resultado imediato com desaparecimento do nódulo, observando-se leve enrugamento da pele e discreto eritema no local



Figura 5: Eritema importante de toda a região periorbital, imediatamente após injeção da hialuronidase na região infraorbital, que durou uma hora

ácido hialurônico, devendo estar disponível no consultório para emergências.

- O paciente a ser tratado deve ser informado sobre o uso *off-label* da hialuronidase.
- Não existem evidências de que a adição de lidocaína ou epinefrina seja benéfica.⁵
- 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.³ Na experiência das autoras, se mantidas em geladeira, podem ser utilizadas em até 30 dias, sem prejuízo da eficácia.
- 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.⁵
- A hialuronidase deve ser injetada, quando possível, dentro do depósito do ácido hialurônico. Quando esse depósito for muito superficial, deve-se injetar logo abaixo do local.⁵
- A hialuronidase não deve ser utilizada em áreas tratadas com toxina botulínica nas últimas 48 horas, devido ao risco de difusão.⁵

CONCLUSÃO

A hialuronidase é enzima capaz de hidrolisar o ácido hialurônico, aumentando a permeabilidade na pele e no tecido conectivo. Apesar de não aprovado pelo FDA, o uso dessa enzima na dermatologia tem alcançado destaque devido ao aumento do número de preenchimentos cutâneos com ácido hialurônico. 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 dermatologista que realiza preenchimento cutâneo com ácido hialurônico. 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

1. 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.
2. Bordon KCF. Caracterização funcional e estrutural da hialuronidase isolada da peçonha de serpente *Crotalus durissus terrificus* [Tese de Doutorado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-Universidade de São Paulo; 2012.
3. Lee A, Grummer SE, Kriegel D, Marmur E. Hyaluronidase. *Dermatol Surg.* 2010;36(7):1071-77.
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. 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.
6. Pierre A, Levy PM. Hyaluronidase offers an efficacious treatment for inaeesthetic hyaluronic acid overcorrection. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6(3):159-62.
7. Cassuto D, Sundaram H. A problem-oriented approach to nodular complications from hyaluronic acid and calcium hydroxylapatite fillers: Classification and recommendations for treatment. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2013;132(4 suppl 2):485-585.
8. 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.
9. Stern R, Jedrzejewski MJ. The hyaluronidases: Their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chem Rev.* 2006; 106(3):818-39.
10. Hylenex® [package insert]. Halozyme Therapeutics, Inc: San Diego, California, USA, 2012.
11. Vitrase® [package insert]. Bausch & Lomb, Inc: Tampa, Florida, USA, 2012.
12. Amphadase® [package insert]. Amphastar Pharmaceuticals, Inc: Rancho Cucamonga, California, USA, 2013.
13. Hyalozima® [package insert]. Apsen, Inc: São Paulo, São Paulo, Brasil, 2012.
14. Hyalase® [package insert]. Sanofi-Aventis, Inc: Macquarie Park, Nova Gales do Sul, Austrália, 2010.
15. Costa IMC, Gadelha AR. *Cirurgia Dermatológica em Consultório.* 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2009.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Soparkar CN, Patrinely JR, Tschen J. Erasing restylane. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2004;20(4):317-8.
20. Lambros V. The use of hyaluronidase to reverse the effects of HA filler. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(1):277.
21. DeLorenzi C. Transarterial degradation of hyaluronic acid filler by hyaluronidase. *Dermatol Surg.* 2014;40(8):832-41.
22. Soparkar CN, Patrinely JR, Skibell BC, Tower RN. Hyaluronidase and restylane. *Arch Facial Plast Surg.* 2007;9(4):299-300.
23. 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.
24. 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.
25. 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.