

Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável

Hyaluronidase: a necessity for any dermatologist applying injectable hyaluronic acid

Autores:

Laila Klotz de Almeida Balassiano¹
Bruna Souza Felix Bravo²

¹ Aluna da Pós-graduação no Serviço de Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Responsável pelo Ambulatório de Cosmiatria do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro e do Hospital Federal da Lagoa Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Bruna Souza Felix Bravo
Rua Dona Mariana 143 – Botafogo
22280-000 – Rio de Janeiro – RJ
E-mail: brunabravo@globocom

Data de recebimento: 27/10/2014

Data de aprovação: 17/12/2014

Trabalho realizado no consultório particular das autoras – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

RESUMO

Introdução: O ácido hialurônico injetável é considerado o padrão ouro na abordagem estética para correção de rugas, perda de contorno e reposição de volume facial. No entanto, é de esperar que, concomitante ao aumento do uso de preenchedores à base de ácido hialurônico, estes sejam implicados com efeitos indesejáveis, às vezes graves.

Objetivo: avaliar a aplicação da hialuronidase no tratamento de efeitos adversos do ácido hialurônico injetável, assim como possíveis reações à injeção intradérmica dessa enzima.

Métodos: foi realizado estudo retrospectivo de 50 pacientes submetidos à aplicação de hialuronidase para correção de complicações ou efeitos inestéticos após preenchimentos à base de ácido hialurônico na face.

Resultados: 23 pacientes apresentaram algum tipo de efeito adverso, restrito ao local de injeção, variando de eritema, ardência a edema leve, durante ou após a aplicação, com melhora espontânea. Não houve nenhum caso de edema moderado a grave. A maioria dos pacientes relatou regressão do excesso de ácido hialurônico após poucas horas da injeção de hialuronidase.

Conclusões: a hialuronidase é ferramenta extremamente eficaz, tanto nos episódios adversos agudos como na reversão dos resultados insatisfatórios e diluição de biofilme, e sua aplicação deveria ser de domínio técnico de todos aqueles que aplicam o ácido hialurônico em seus pacientes.

Palavras-chave: Ácido hialurônico; enzimas; acidentes.

ABSTRACT

Introduction: *Injectable hyaluronic acid is regarded as the gold standard treatment in the aesthetic correction of wrinkles, loss of contour, and restoration of facial volume. However, it is expected that consequentially adverse – sometimes severe – reactions will arise concomitant with the growth in use of hyaluronic acid-based cutaneous fillers.*

Objective: *To evaluate the application of hyaluronidase in the treatment of adverse effects of injectable hyaluronic acid, as well as possible reactions to the intradermal injection of that enzyme.*

Methods: *A retrospective study was carried out with 50 patients who underwent the application of hyaluronidase aimed at correcting complications or unaesthetic effects following hyaluronic acid-based filling procedures in the face.*

Results: *Twenty-three patients had some type of adverse effect (restricted to the injection site) ranging from erythema, burning sensations, and mild edema, during or after the application, with spontaneous improvement. There were no cases of moderate to severe edema. Most patients reported regression of excess hyaluronic acid a few hours after the injection.*

Conclusions: *Hyaluronidase is an extremely effective tool both in acute adverse events and in the reversal of unsatisfactory results, and in the dilution of biofilm. All those who use hyaluronic acid when treating their patients should have technical mastery of hyaluronidase application.*

Keywords: *hyaluronic acid; enzymes; accidents.*

INTRODUÇÃO

O ácido hialurônico (AH) injetável é considerado atualmente tratamento padrão ouro na abordagem estética para correção de rugas, perda de contorno e reposição de volume facial. Em 2012 foram realizados cerca de dois milhões de procedimentos utilizando preenchedores dérmicos, segundo dados da Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos, 5% a mais do que em 2011 e 205% a mais do que em 2000, ficando apenas atrás da toxina botulínica do tipo A, sendo esses os dois procedimentos cosmiastricos minimamente invasivos e não cirúrgicos mais realizados no intervalo estudado.¹ Dados da Sociedade Americana de Cirurgiões Dermatológicos demonstraram igual tendência, e uma pesquisa conduzida no período de 2001 a 2007 mostrou que o procedimento realizado por dermatologistas que mais aumentou foi o preenchimento cutâneo, com incrível expansão de 405%, sendo 70% constituído por preenchedores à base de AH. Essa popularidade do AH é atribuída a suas acessibilidade, qualidade e relativa segurança, e a resultados clínicos rápidos e significativos.²⁻⁴ No entanto, é de esperar que, concomitante ao crescimento do uso de preenchedores à base de AH, estes sejam os mais implicados com efeitos indesejáveis e algumas vezes graves.⁵ Apesar de se tratar de substância degradável pelo organismo e de a maioria dos efeitos adversos ser apenas inestética, algumas complicações demandam tratamento agressivo e rápido, de forma a diminuir o risco de sequelas ou morbidades. Dessa forma, o dermatologista deve estar apto a controlar esses eventos, por meio da aplicação de uma enzima que degrade especificamente essa substância, a hialuronidase.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado estudo retrospectivo de 51 pacientes submetidos à aplicação de hialuronidase (Hyalozima® 2000 UTR – Apsen) para correção de complicações ou efeitos inestéticos após preenchimentos à base de AH injetável na face. Os casos foram selecionados de uma clínica privada no período de janeiro de 2012 a agosto de 2014 e incluiu todos os pacientes que realizaram o preenchimento na própria clínica e aqueles encaminhados por outros médicos, independentemente da marca comercial do AH utilizado. Através da revisão de prontuários e análise da documentação fotográfica, os seguintes dados foram avaliados: idade, gênero, subunidades anatômicas envolvidas, número de sessões, quantidade de hialuronidase utilizada e efeitos adversos após aplicação da enzima. Essas reações ao produto foram graduadas pela equipe segundo a presença ou ausência de ardência e/ou eritema, edema leve (apenas no local de aplicação), moderado (na subunidade anatômica tratada), grave (em toda a face ou angioedema), e anafilaxia. Todos os pacientes foram fotografados antes e após a aplicação e orientados sobre o procedimento, incluindo os possíveis efeitos adversos da hialuronidase. Na anamnese foi questionada reação alérgica conhecida à picada de abelha e/ou vespas. O teste intradérmico não é protocolo da clínica, não tendo sido realizado. Nos quatro casos em que havia suspeita clínica de infecção local por biofilme foi iniciada antibioticoterapia com macrolídeo e quinolona durante sete dias e só então aplicada hialuronidase local. Após o procedi-

mento, o esquema de antibioticoterapia foi mantido por mais uma semana. A rotina instituída a cada aplicação foi assepsia de pele com loção de limpeza seguida de solução de clorexidina alcoólica 0,5%. O conteúdo total de uma ampola de pó líofilo de 2000UTR de hialuronidase (Hyalozima®) foi dissolvido em 5ml do diluente que acompanha o produto, gerando solução de 400UTR/ml. Aplicação realizada com seringa BD Ultra-fine 30 ou 50U, tamanho das agulhas: 6mm x 0,25mm (31G).

RESULTADOS

O estudo avaliou 51 pacientes, sendo dois homens e 49 mulheres, com idade entre 27 e 61 anos. A dose-padrão utilizada foi de 0,1ml da solução de 400UTR/ml de Hyalozima® por cm² de área a ser corrigida. As doses totais aplicadas variaram de 0,05 a 0,4ml (20-160UTR) por subunidade anatômica tratada a cada sessão. As regiões tratadas por ordem de frequência foram: nasojuval, malar, sulco labiomentoniano, nasogeniano, lábio, cicatriz de acne, periorbicular e região temporal (Gráfico 1). As doses mínimas e máximas utilizadas por subunidade estão contidas na tabela 1.

Em relação aos possíveis efeitos adversos da enzima, 28 pacientes não apresentaram qualquer tipo de efeito com a hialuronidase, e 23 apresentaram ou relataram algum tipo de sinto-

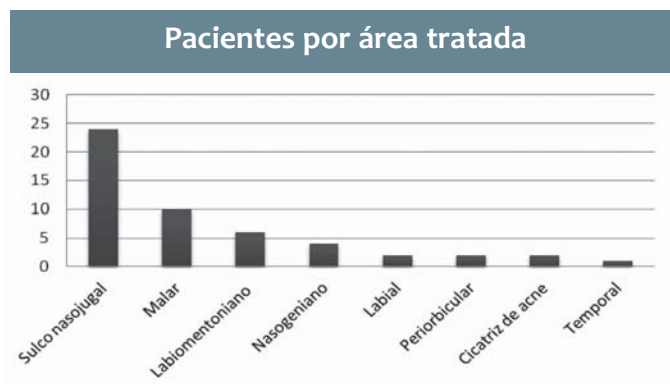


GRÁFICO 1: Número de pacientes tratados com hialuronidase por subunidade abordada

TABELA 1: Doses utilizadas por área a partir de uma solução de 400U/ml de hialuronidase.

Áreas tratadas	Doses utilizadas (ml)
Sulco nasojuval	0,05-0,4
Malar	0,03-0,2
Labiomentoniano	0,05-0,1
Nasogeniano	0,05-0,2
Labial	0,05-0,1
Periorbicular	0,2
Cicatriz de acne	0,15 - 0,3
Temporal	0,1

ma ou sinal local: eritema, ardência ou edema leve, durante ou após a aplicação, que diminuíram espontaneamente em minutos ou algumas horas, e de duração inferior a 24 horas, sem necessidade de qualquer medicação complementar (Gráfico 2). Não houve nenhum caso de edema moderado a grave ou anafilaxia. A maioria dos pacientes relatou que a regressão do excesso de AH teve início poucas horas depois da injeção de hialuronidase. Os casos com resolução completa após uma única sessão relataram diluição completa do AH em 24-48 horas (Figuras 1 a 3). Cinco pacientes demandaram duas sessões, e em apenas uma paciente foram realizadas três sessões, sendo nesses casos respeitado o intervalo de 15 dias entre as aplicações.

DISCUSSÃO

A hialuronidase é enzima que existe naturalmente na derme e age por despolimerização do AH, um mucopolissacarídeo viscoso, componente essencial da matriz extracelular e responsável por manter a adesão celular, funcionando como cimento. Dessa forma, a hialuronidase diminui a viscosidade intercelular e aumenta temporariamente a permeabilidade e absorção dos tecidos. Três são as indicações aprovadas pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o uso médico da hialuronidase: (1) como adjuvante para aumentar a absorção e difusão de outras drogas injetáveis, na prática clínica comumente usada no bloqueio anestésico retrobulbar nas cirurgias oftálmicas; (2) para hipodermólise, que consiste na administração de fluidos e/ou fármacos pela via subcutânea, via alternativa em casos de desidratação leve a moderada principalmente de pacientes idosos sob cuidados domiciliares; (3) e a fim de aumentar a reabsorção de agentes radiopacos na urografia subcutânea, especialmente em crianças e adultos jovens, quando a administração intravenosa não pode ser realizada. Seu uso na dermatologia para dissolver o AH é *off-label* e ainda pouco discutido, apesar de crescente.⁶



FIGURA 1: Paciente apresentando tindalização em sulco nasojugal direito após preenchimento com ácido hialurônico injetável e regressão completa após aplicação de hialuronidase



FIGURA 2: Paciente apresentando nódulos em sulco nasojugal direito após preenchimento com ácido hialurônico injetável e regressão completa após aplicação de hialuronidase

Frequência de efeitos adversos

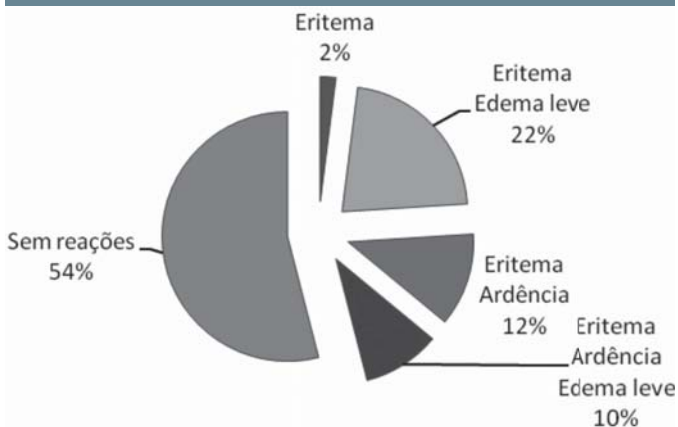


GRÁFICO 2: Frequência de eventos adversos após injeção intradérmica de hialuronidase para correção de complicações de preenchedores a base de AH

As hialuronidasas são extraídas de testículos bovinos e ovinos, e uma nova formulação a partir de enzima recombinante humana já vem sendo comercialmente distribuída nos EUA. A tabela 2 reúne as características das enzimas atualmente comercializadas no continente americano e europeu. Algumas formulações podem conter conservantes e outras substâncias, como o tимерosol presente na Amphadase®, a lactose na Hylenex® e a albumina, na preparação mais recente e purificada a partir de DNA recombinante humano, da Vitrase®. No Brasil, está disponível a hialuronidase de origem bovina, a Hyalozima®. São as diferentes origens, formulações e concentrações que geram grandes polêmicas em relação à possibilidade de efeitos colaterais e eventos alérgicos decorrentes do uso da hialuronidase.⁶⁻⁹



FIGURA 3: Paciente apresentando sobrelevação em sulco nasolabial esquerdo após preenchimento com ácido hialurônico injetável e regressão completa após aplicação de hialuronidase

Na prática, entretanto, efeitos adversos após uso da hialuronidase são raros, transitórios e mais frequentemente relatados no sítio de aplicação. Os sintomas são principalmente locais, com edema, calor, eritema, prurido e dor, que responde ao uso de corticoides orais e anti-histamínicos.¹⁰⁻¹⁷ Menos de 0,1% dos pacientes tratados apresentam urticária ou angioedema, e a maioria dos casos encontrados na literatura médica está relacionada ao uso combinado em anestésias, cirurgias oftálmicas, analgesia e quimioterapia.^{6,18} Essas ocorrem principalmente por hipersensibilidade imediata, com alguns relatos de pacientes apresentando reações tardias, com início após minutos, horas ou até mesmo dias após a exposição.^{12-14,19} Essa grande variedade no início dos sintomas sugere que reações do tipo I (IgE mediada) e IV (celular – linfócitos T) possam contribuir na resposta imune.^{10,11,19}

Destacamos que em muitos dos relatos de efeitos adversos, os pacientes já tinham história de exposição prévia à hialuronidase em cirurgias oftálmicas com uso de hialuronidase na anestesia retrobulbar, sessões de analgesia e/ou quimioterapia antigas ou apresentavam alergia a vespas ou abelhas. Casos de anafilaxia já foram relatados após bloqueio retrobulbar, analgesias para controle de dor crônica e combinada com quimioterápicos para tratamento de tumores do SNC em crianças. Nesses, as doses de hialuronidase são bem maiores do que as utilizadas na correção de preenchedores cutâneos e geralmente por via intravenosa ou intratecal, variando de 1500UI até o extremo de 200.000UI, como relatado por Szeâpfalusi et al. para uso em quimioterapia de tumores do SNC. Suporte com adrenalina intravenosa ou intramuscular, corticoterapia venosa ou oral, anti-

histamínicos e reposição volêmica reverteram o quadro reacional.²⁰⁻²³ Dessa maneira, diversos autores questionam a importância da sensibilização como fator de risco para desenvolvimento de hipersensibilidade, assim como a via de administração e a dose injetada. Sendo assim, o teste intradérmico, previamente ao uso da medição, para avaliar a presença de hipersensibilidade à hialuronidase ou a um dos componentes da solução ainda é questão controversa entre os autores e não entrou no protocolo deste trabalho. A discussão em relação ao teste consiste no fato de ele não afastar a presença de hipersensibilidade alérgica em pacientes não previamente expostos, nem de uma possível toxicidade dose-dependente e ainda poder funcionar como sensibilizador. O teste consiste na injeção intradérmica de 0,02ml (3U) de solução de 150U/ml. Um resultado positivo resulta no aparecimento de placas eritematoedematosas lineares de início após cinco minutos da aplicação, persistindo durante 20-30 minutos, associado a prurido. Apenas eritema local ou vasodilatação transitória não indica positividade do teste. Um teste positivo contraindica o uso da hialuronidase, assim como a história de hipersensibilidade à picadura de abelhas e vespas, visto que a enzima é substância ativa no veneno. Além disso, não devem ser utilizadas enzimas de fonte animal se existe alergia conhecida a derivados de origem ovina ou bovina ou mesmo a excipientes presentes na solução.^{6,7,18,24}

O uso da hialuronidase para dissolver preenchedores à base de AH é relativamente recente. Na literatura dermatológica poucos casos de hipersensibilidade foram encontrados, em sua maioria restritos ao local abordado, variando de prurido no momento da injeção a edema, eritema e calor, como os observados em nossa casuística.²⁴⁻²⁷ Um único caso de angioedema de face foi descrito por Pierre et al., sem acometimento de mucosas ou via aérea superior, com início minutos após a realização de hialuronidase ovina. A paciente tinha história de asma e dermatite atópica, mas negou hipersensibilidade a vespas ou abelhas assim como uso anterior da enzima. O quadro foi revertido com corticoide venoso imediato e seguimento com corticoide oral.²⁸ Não há relato de anafilaxia após aplicação subepidérmica para correção de preenchimento com AH.^{6,19} Os autores acreditam que isso se deva ao uso de doses bem mais baixas do produto quando comparadas a outras indicações.

Além do tratamento de complicações inestéticas, a hialuronidase quando usada precocemente em casos de injeção intra-

Tabela 2: Hialuronidas atualmente comercializadas nos Estados Unidos, Europa e Brasil

Nome comercial [®]	Fonte	Conservante	Outros ingredientes	Formulação disponível	País disponível	Unidades
Amphadase [®]	Bovina	Timerosol	-	Solução	EUA	150/ml
Vitrase [®]	Ovina	-	Lactose	Solução	EUA	200/ml
Hyalenex [®]	Recombinante humana	-	Albumina	Solução	EUA	150/ml
Hylase Dessau [®]	Bovina	-	-	Pó	Alemanha	150,300,1500/frasco
Desinfiltal [®]	Ovina	-	-	Solução	Inglaterra	1500/frasco
Hyalozima [®]	Bovina	-	Manitol Cloreto de benzalcônio	Pó	Brasil	2000/frasco (400/ml) 20000/frasco (4000/ml)

arterial de AH vem-se demonstrando capaz de reduzir essa complicação, com maiores benefícios quando realizada nas primeiras 24 horas após evento isquêmico. A injeção intra-arterial de preenchedores causa dor, alteração de cor e necrose tecidual.^{25,26,29,30} Artigos mais recentes vêm demonstrando que a injeção de hialuronidase no tratamento de biofilmes por AH favoreceria a degradação da matrix de substrato, facilitando a migração de macrófagos e a penetração dos antibióticos.^{3,31} Alguns autores já relataram boa resposta com o uso de hialuronidase em reações inflamatórias resistentes pós-preenchimentos dérmicos, independente do material utilizado.³²

Baseamos as orientações de aplicação a partir da revisão de uma literatura ainda recente sobre o papel da hialuronidase na despolimerização do AH e na experiência dos autores. A diluição do pó líofilo contido no frasco de Hyalozima® de 2000UTR é feita em 5ml de solvente que acompanha o produto, gerando solução de 400UTR/ml (Vídeo 1). O volume a ser injetado depende da quantidade de AH a ser corrigida, evitando-se altas doses numa única aplicação, pois questiona-se a possibilidade de hidrólise do ácido hialurônico nativo, com resultado inestético e atrófico.^{5,8} Além de diminuir as chances de reação alérgica. No entanto, quantidades equivalentes a 40U (0,1ml) por cm² de área a ser corrigida são geralmente suficientes e devem ser feitas exclusivamente dentro dos nódulos do produto a ser diluído (Vídeo 2). Se ocorrer resultado insatisfatório, novas doses poderão ser oferecidas dentro de 10 a 15 dias. Não existem evidências de que a adição de lidocaína ou epinefrina seja útil, e em nossa prática elas não foram acrescentadas. Informar o paciente de que eritema, edema e calor são reações possíveis e

esperadas após a injeção, não indicando reação alérgica ao medicamento. Casos de hipersensibilidade à hialuronidase devem ser manejados de acordo com a gravidade.

Furosemida, epinefrina, benzodiazepínicos, heparina e fenitoína são incompatíveis com a hialuronidase. Pacientes em uso de salicilatos, corticoides, estrogênios, hormônio adrenocorticotrópico e anti-histamínicos podem necessitar de doses maiores, visto que essas medicações parecem tornar os tecidos mais resistentes à ação da hialuronidase. A enzima não deve ser usada para aumentar a absorção de dopamina ou drogas alfa-agonistas e não deve ser injetada em áreas infectadas ou em vigência de processo inflamatório, pelo potencial risco de disseminação da infecção. Malignidade local é também considerada contraindicação. É classificada como categoria C na gestação.^{6,33}

Na maioria dos casos relatados, os pacientes já notam que os nódulos de ácido hialurônico começam a diminuir alguns minutos depois da injeção de hialuronidase, com aproximadamente 50% da massa regredindo após uma hora e resolução total em 24 horas, sem inflamação.^{33,34}

CONCLUSÃO

O objetivo dos autores foi dividir sua experiência no uso de hialuronidase na correção dos efeitos inestéticos do ácido hialurônico que, segundo esta revisão, condiz com a literatura médica mundial. Como se trata de ferramenta extremamente eficaz, tanto nos episódios adversos agudos como na reversão dos resultados insatisfatórios e diluição de biofilme, a aplicação de hialuronidase e seus efeitos colaterais deveriam ser de domínio técnico de todos aqueles que aplicam AH em seus pacientes. ●



VIDEO 1: http://www.sgponline.com.br/scd/sgp/downloadvideo.asp?cod_video=21&cod_fluxo=557

Vídeo mostrando a diluição do pó líofilo contido no frasco de Hyalozima® de 2000UTR em 5ml de solvente que acompanha o produto, gerando solução de 400UTR/ml

VIDEO 2: http://www.sgponline.com.br/scd/sgp/downloadvideo.asp?cod_video=22&cod_fluxo=557

Vídeo demonstrando a aplicação de hialuronidase para dissolver nódulos que se formaram na região nasojugal da paciente após preenchimento com ácido hialurônico injetável

REFERÊNCIAS

1. American Society of Plastic Surgeons [Internet]. 2012 plastic surgery procedural statistics. [Cited 2014 Jul 20]. Available from: <http://www.plastic-surgery.org/news/plastic-surgery-statistics/2012-plastic-surgery-statistics.html>.
2. Tierney EP, Hanke CW. Recent trends in cosmetic and surgical procedure volumes in dermatologic surgery. *Dermatol Surg.* 2009;35(9):1324-33.
3. 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.
4. Crocco EI, Alves RO, Alessi C. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. *Surg Cosmet Dermatol* 2012;4(3):259-63.
5. Park TH, Seo SW, Kim JK, Chang CH. Clinical experience with hyaluronic acid-filler complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(7):892-96.
6. Lee A, Grummer SE, Kriegel D, Marmur E. Hyaluronidase. *Dermatol Surg.* 2010;36(7):1071-77.
7. 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):317-323.
8. Neri SRNG, Addor FASA, Parada MB, Schalka S. Uso de hialuronidase em complicações causadas por ácido hialurônico para volumização da face: relato de caso. *Surg Cosmet Dermatol* 2013;5(4):364-6.
9. Pirrello RD, Ting Chen C, Thomas SH. Initial experiences with subcutaneous recombinant human hyaluronidase. *J Palliat Med.* 2007;10(4):861-4.
10. Borchard K, Puy R, Nixon R. Hyaluronidase allergy: a rare cause of periorbital inflammation. *Australas J Dermatol.* 2010;51(1):49-51.
11. Zamora-Alejo K, Moore S, Leatherbarrow B, Norris JH, Lake DB, Goggin M, et al. Hyaluronidase toxicity: a possible cause of postoperative periorbital inflammation. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2013;41(2):122-6.
12. Kim TW, Lee JH, Yoon KB, Yoon DM. Allergic reactions to hyaluronidase in pain management -A report of three cases-. *Korean J Anesthesiol.* 2011;60(1):57-9.
13. Feighery C, McCoy EP, Johnston PB, Armstrong DK. Delayed hypersensitivity to hyaluronidase (Hyalase) used during cataract surgery. *Contact Dermatitis.* 2007;57(5):343.
14. Kirby B, Butt A, Morrison AM, Beck MH. Type I allergic reaction to hyaluronidase during ophthalmic surgery. *Contact Dermatitis.* 2001;44(1):52.
15. Dieleman M, Bettink-Remeijer MW, Jansen J, Hoppenreijns VP, van der Pol R, Baarsma S, et al. High incidence of adverse reactions to locoregional anaesthesia containing hyaluronidase after uneventful ophthalmic surgery. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(3):245-6.
16. Agrawal A, McLure HA, Dabbs TR. Allergic reaction to hyaluronidase after a peribulbar injection. *Anaesthesia.* 2003;58(5):493-4.
17. Ahluwalia HS, Lukaris A, Lane CM. Delayed allergic reaction to hyaluronidase: a rare sequel to cataract surgery. *Eye (Lond).* 2003;17(2):263-6.
18. 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.
19. Kim JH, Choi GS, Ye YM, Nahm DH, Park HS. Acute urticaria caused by the injection of goat-derived hyaluronidase. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2009;1(1):48-50.
20. Ebo DG, Goossens S, Opsomer F, Bridts CH, Stevens WJ. Flow-assisted diagnosis of anaphylaxis to hyaluronidase. *Allergy.* 2005;60(10):1333-4.
21. Lee HK, Choi EJ, Lee PB, Nahm FS. Anaphylactic shock caused by the epidurally-administered hyaluronidase. *Korean J Pain.* 2011;24(4):221-5.
22. Lyall DA, McQueen M, Ramaesh K, Weir C. A sting in the tale: cross reaction hypersensitivity to hyaluronidase. *Eye (Lond).* 2012;26(11):1490.
23. Szépfalusi Z, Nentwich I, Dobner M, Pillwein K, Urbanek R. IgE-mediated allergic reaction to hyaluronidase in paediatric oncological patients. *Eur J Pediatr.* 1997 Mar;156(3):199-203.
24. Vartanian AJ, Frankel AS, Rubin MG. Injected hyaluronidase reduces restylane-mediated cutaneous augmentation. *Arch Facial Plast Surg.* 2005;7(4):231-7.
25. Hilton S, Schrupf H, Buhren BA, Bölke E, Gerber PA. Hyaluronidase injection for the treatment of eyelid edema: a retrospective analysis of 20 patients. *Eur J Med Res.* 2014;19:30.
26. Sciafani AP, Fagien S. Treatment of injectable soft tissue filler complications. *Dermatol Surg.* 2009;35 (Suppl 2):1672-80.
27. Soparkar CN, Patrinely JR, Tschen J. Erasing restylane. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2004;20(4):317-8.
28. Andre P, Fléchet ML. Angioedema after ovine hyaluronidase injection for treating hyaluronic acid overcorrection. *J Cosmet Dermatol.* 2008;7(2):136-8.
29. 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.
30. Hirsch RJ, Cohen JL, Carruthers JDA. 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.
31. Cox SE. Clinical experience with filler complications. *Dermatol Surg.* 2009;35 (Suppl 2):1661-6.
32. Dayan SH, Arkins JP, Brindise R. Soft tissue fillers and biofilms. *Facial Plast Surg.* 2011;27(1):23-8.
33. 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.
34. Pierre A, Levy PM. Hyaluronidase offers an efficacious treatment for in-aesthetic hyaluronic acid overcorrection. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6(3):159-62.