



**FACULDADE SETE LAGOAS**

**ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL**

Tany Borges Caixeta

**APLICAÇÃO DE HIALURONIDASE PARA MINIMIZAR REAÇÕES ADVERSAS  
ASSOCIADAS AO USO DE ÁCIDO HIALURÔNICO**

UBERLANDIA/MG

2023



FACULDADE SETE LAGOAS

## **ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL**

Tany Borges Caixeta

### **APLICAÇÃO DE HIALURONIDASE PARA MINIMIZAR REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS AO USO DE ÁCIDO HIALURÔNICO**

Monografia apresentada ao curso de Especialização em Harmonização Orofacial da Faculdade FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Prof.(a) Me. Cristina Siquieroli Abrão

UBERLÂNDIA/MG

2023

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

Caixeta, Tany Borges

Aplicação de hialuronidase para minimizar reações adversas associadas ao uso de ácido hialurônico. / Caixeta, Tany Borges 2023

21 folhas.

Uberlândia, Minas Gerais, 2023.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Me. Cristina Siquieroli Abrão

Palavras-chave: 1- Ácido Hialurônico; 2- Hialuronidase; 3- Efeitos adversos

Dedico este trabalho a DEUS, que sempre esteve presente em todos os momentos. A minha filha Júlia, que mesmo tão pequena me inspira. Ao meu esposo Valdemir, por ser meu aliado e cúmplice nessa jornada.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a DEUS por permitir que eu pudesse viver intensamente esse período de curso com muita persistência superando todos os desafios.

À minha filha Júlia que mesmo tão pequena me incentiva e me motiva diariamente, meu combustível.

Agradeço meu esposo Valdemir, por ser meu ponto de apoio e ser meu cúmplice nessa jornada, e sobretudo, acreditou no meu potencial.

Aos meus pais Vera e José, minha eterna gratidão pelo incentivo e carinho de uma vida, onde foram meu suporte para me tornar a pessoa que sou, com princípios éticos e moral.

A todos os professores, funcionários e colegas, pela contribuição em minha jornada acadêmica e profissional.

## RESUMO

Os preenchedores de ácido hialurônico injetável, apresentam uma boa procura e uma boa qualidade em resultados no processo de gerenciamento do envelhecimento facial, devido as suas características reológicas são substâncias consideradas seguras, porém essa crescente utilização aumenta a necessidade de um protocolo para possível reação adversa. A enzima Hialuronidase apresenta um papel efetivo em caso de reações com uso desse preenchedor. Este trabalho teve como objetivo descrever, através de uma revisão de literatura, as evidências que justifiquem o uso de Hialuronidase em caso de reações adversas após o uso de preenchedor com ácido hialurônico. A metodologia adotada foi a de pesquisas bibliográficas de artigos científicos. A pesquisa restringiu-se às línguas portuguesa e inglesa, sendo utilizadas as bases de dados PubMed, SciELO, MEDLINE, Bireme e Google acadêmico. Pode-se concluir que, embora não exista na literatura protocolos de diluição da hialuronidase, esta enzima tem um alto poder de degradar o ácido hialurônico, evitando e até mesmo revertendo efeitos adversos causados por preenchimentos faciais com ácido hialurônico.

Palavras-chave: Ácido hialurônico. Hialuronidase. Efeitos adversos.

## ABSTRACT

The injectable hualuronic acid fillers are in good demand and have good quality resultes in the process of managing facial aging, due to their rheological characteristics they are substances considered safe, but this increasing use increases the need for a protocol for possible adverse reactions. The hyaluronidase enzyme has na effective role in case of reactions with the use of this filler. This work aimed to describe, review, the evidence that justifies the use of hyaluronidase in case of adverse reactions after the use of a filler with hyaluronidase acid. The methodology adopted was that of bibliographic research of scientific articles. The research was restricted to the Portuguese and English languages, using the PubMed, SciELO, MEDLINE, Bireme and academic Google databases, It can be concluded that, although there are no hualuronidase diluition protocols in the literature, this enzyme has a high power to degrade hyaluronic acid, preventing and even reversing adverse effects caused by facial fillers with hyaluronic acid.

Key-words: Hyaluronic acid. Hyaluronidase, Adverse Effects.

## Sumário

1. INTRODUÇÃO .....	9
2. OBJETIVO .....	11
3. METODOLOGIA .....	12
4. REVISÃO DE LITERATURA .....	13
5. DISSCUSSÃO .....	17
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	19
REFERÊNCIAS .....	20

## 1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo natural, caracterizado por fatores intrínsecos e extrínsecos. O envelhecimento facial intrínseco resulta em mudanças de volume na face que surgem lentamente ao decorrer dos anos, influenciados por alguns fatores como a remodelação e absorção óssea, atrofia dos compartimentos de gordura que altera a posição dos tecidos moles, atrofia da pele e não menos importante a acomodação da pele devido à perda de estruturas dentárias. Já os fatores extrínsecos podemos considerar a exposição excessiva ao sol, fumo ou até mesmo a má nutrição resultam em alterações cutâneas que podem acelerar o processo de envelhecimento (LUÍZ, 2021).

A cada dia tem aumentado mais a procura por métodos que retardam o processo de envelhecimento e favoreçam um aspecto mais jovial. O envelhecimento é um processo natural onde todas as pessoas serão submetidas, porém podem ser minimizadas por meios de cuidados com atividade física, alimentação e procedimentos que visam minimizar essas alterações no volume do rosto com procedimentos estéticos (SABOIA, CABRAL E NERES, 2021).

Assim como ocorre com outros constituintes do organismo, a diminuição de ácido hialurônico também faz parte do processo de envelhecimento, e essa perda significativa resulta em perda de volume e flacidez dos tecidos. Diante disso, considerando sua importância no processo de envelhecimento, foram desenvolvidas estratégias para extração desse biomaterial, permitindo sua utilização no tratamento do envelhecimento facial, com obtenção de bons resultados (SILVA et al., 2022).

O ácido hialurônico é definido como um biopolímero, biodegradável e biocompatível, sendo considerado indicado para preenchimentos faciais, por sua reversibilidade e características reológicas, como alta viscosidade. Embora o preenchimento com ácido hialurônico seja considerado seguro, alguns efeitos adversos podem ser causados pela aplicação do produto como edema, hematomas, nódulos, reações alérgicas, infecção e até necrose tecidual (LEE et al., 2020).

A fim de diminuir resultados inesperados com preenchedores de ácido hialurônico, foi desenvolvida terapia com enzima hialuronidase, que é uma enzima responsável pela degradação do ácido hialurônico. Na harmonização orofacial a hialuronidase tem sido aplicada para gerenciar complicações relacionadas ao

preenchimento com ácido hialurônico sendo eficaz para contribuir na revascularização e outras diversas situações como hematoma, isquemia, trombose, nódulos e necrose tecidual (ROCHA et al., 2018).

O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre hialuronidase e a utilização desta enzima na harmonização facial com foco nas intercorrências e sobrecorreções com o uso de ácido hialurônico.

## **2. OBJETIVO**

Apresentar a hialuronidase como alternativa de correções de assimetrias e intercorrências após o uso de preenchedor facial com ácido hialurônico.

### **3. METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão de literatura, de caráter descritivo, exploratório, de cunho qualitativo, com buscas de artigos científicos em bases consagradas da área da saúde, como: PubMed, Medline e Scielo. Visando as buscas e considerando a temática proposta, a pesquisa considerou como palavras-chave: Intercorrências na Harmonização; Preenchimento Labial; Hialuronidase; Intercorrências.

Os critérios de inclusão utilizados para a busca tiveram como base referências em Língua Portuguesa e Inglesa e publicações acerca do tema e artigos científicos. Quanto aos critérios de exclusão, os artigos que não abordavam a temática representada pela questão norteadora, não foram considerados.

#### 4. REVISÃO DE LITERATURA

##### Envelhecimento facial

De acordo com Silva e Cardoso (2013), a pele é o maior indicador da idade de um indivíduo. Com o processo de envelhecimento vão surgindo as rugas estáticas e dinâmicas, onde as estáticas são rugas que são vistas quando a pessoa está em repouso, isso acontece devido a perda de elastina, colágeno e ácido hialurônico e as dinâmicas são decorrentes de contração muscular.

O envelhecimento também ocorre a nível celular diminuindo a capacidade dos órgãos desempenharem suas funções normais. Com o passar dos anos ocorrem alterações a nível molecular, aumento de radicais livres e agregados proteicos, ocorrendo aceleração da disfunção celular, o que em última estância leva ao envelhecimento. Com a idade ocorre uma desorganização nas fibras de colágeno, onde sua produção diminui e sua degradação aumenta, influenciando no processo de envelhecimento (MONTAGNER, 2009).

Segundo Faria e Junior (2020) à medida que uma pessoa envelhece, a pele se torna atrófica e fina, com gradual perda de volume decorrente da redução e do reposicionamento da gordura facial, e também dos tecidos ósseos que compõe a face.

##### Ácido Hialurônico

O ácido hialurônico é considerado um polissacarídeo de alto peso molecular pertencendo a família dos glicosaminoglicanos, sendo composto por unidades dissacarídicas de ácido Dglicurônico e N-acetil-D-Glicosamina. Esse polissacarídeo é encontrado em abundância na pele humana, fluido sinovial articular, cérebro, fluido vítreo, cartilagem humana e tecidos conectivos. É uma molécula hidrocópica e sua capacidade de ligar com a água é de 1000 vezes o seu volume, devido a esta propriedade o ácido hialurônico é capaz de hidratar tanto o estrato córneo quanto a derme (ZHU et al., 2020).

Em procedimentos estéticos o ácido hialurônico é indicado para tratar sinais de envelhecimento facial, sendo aplicados em tratamentos de rítdes, sulcos, cicatrizes e volumização. Entre os locais tratados com maior recorrência são: lábios, periocular e perioral, sulco nasogeniano e nasojudgal, região malar, mento e rinomodelação. Entre as características mais evidenciadas são a biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixo risco de reações alérgicas e baixa imunogenicidade (MENA et al., 2022).

De acordo com Gutmann e seus colaboradores (2018), há dois tipos de ácido hialurônico:

- Com reticulação ou crosslink, que são compostas por substâncias que desencadeiam maior estabilidade e durabilidade
- Sem crosslink, que não contém substâncias estabilizadoras.

As principais diferenças estão na capacidade de absorção de água, deformação tecidual, densidade, concentração e o estímulo na produção de componentes na matriz extracelular, que afetam também a longevidade e a difusão do material.

Os preenchedores com ácido hialurônico também são classificados de acordo com sua viscosidade, quanto maior a viscosidade mais profunda será sua aplicação, com a intenção de repor grandes volumes provenientes de alterações das estruturas profundas, remodelando e corrigindo depressões, Já os preenchedores de menos viscosidade, a aplicação tende a ser superficial, corrigindo rugas finas superficiais (CASTRO, ALCANTARA, 2020).

#### Reações adversas

O uso de preenchimento com ácido hialurônico está crescendo no mercado estético e junto aumentam também as reações adversas, que quando realizado de forma adequada essas reações diminuem muito tornando reversível e transitória, requerendo um tratamento imediato (BASENDWH, 2016).

Fatores relacionados ao produto usado no preenchimento, como concentração, propriedades e os processos de fabricação do ácido hialurônico, histórico do paciente, e técnicas de injeções errôneas podem desencadear reações adversas e cabe ao profissional identificar e tratar a reação de forma que o paciente não seja prejudicado (SIGNORINI et al., 2016).

O profissional deve ficar atento ao possível surgimento de área esbranquiçadas e reticuladas, sendo esses possíveis sinais de necrose quando aplicado ácido hialurônico. De forma a evitar essa complicação o ácido hialurônico deve ser aplicado lentamente, sendo necessário aspiração prévia para evitar possível injeção intravascular. Dor imediatamente após a aplicação pode significar embolização arterial. Caso haja surgimento de dor tardia após a injeção com ácido hialurônico, pode sinalizar uma complicação como abscesso, infecção por ativação de biofilme ou reação alérgica e deve ser avaliado imediatamente.

O efeito Tyndall é um efeito que pode ocorrer imediatamente ou tardia, acontece quando o preenchedor é aplicado superficialmente e pela transparência da pele, verifica-se tom azulado e nódulos locais visíveis sem palpação. Embora o nódulo em si não configure necessariamente um efeito adverso grave, é indesejável esteticamente e seu tratamento deve ser ágil e cuidadoso, na intenção de preservar o resultado estético (GUTMANN, DUTRA, 2018).

Reações não alérgicas subsequentes a aplicação de ácido hialurônico são reativações de herpes, infecções bacterianas que podem ser introduzidas durante a injeção, abscesso asséptico, escleromixedema generalizado, sarcoidose cicatricial e padrão livedoíde após embolização arterial acidental (CASTRO e ALCANTARA, 2020).

É preciso que o profissional tenha conhecimento com anatomia da pele, e também com a profundidade de aplicação de ácido hialurônico em cada área planejada, de forma a evitar possíveis complicações. Caso o paciente observar um nódulo indolor após aplicação, o profissional deve tranquilizar e informar que provavelmente deve desaparecer em torno de 1 a 2 semanas, recomendando massagem no local (ALVES., et al, 2021).

Sempre que o profissional suspeitar de oclusão intravascular com ácido hialurônico, poderá solicitar a realização de exames de ultrassonografia afim de localizar exatamente o biomaterial, e observar os possíveis danos aos tecidos. O exame de ultrassonografia é considerado um exame complementar e tem sido muito difundida na área de harmonização orofacial, para análise e detecção de diferentes tipos de materiais e planos aplicados (WORTSMAN, 2015).

#### Uso da Hialuronidase

O ácido hialurônico é degradado pelas enzimas hialuronidase, que são amplamente encontradas na natureza, especialmente no veneno de insetos, mas podendo ser obtidas a partir de fontes de origem animal e bacteriana. Dentre vários usos terapêuticos da hialuronidase autorizadas pela FDA, inclui o uso no aumento de absorção de hematomas (LEE et al., 2020).

A hialuronidase hidrolisa os dissacarídeos que constituem o ácido hialurônico. Essas enzimas funcionam como endoglicosidases, clivam as ligações glicosídicas de ácido hialurônico induzindo a despolimerização dele, reduzindo sua viscosidade e ação lubrificante. A hialuronidase diminui a viscosidade intracelular e aumenta

temporariamente a permeabilidade e absorção dos tecidos (BALASSIANO e BRAVO, 2014).

A hialuronidase é frequentemente indicada para o tratamento de nódulos, granulomas e necrose após aplicação de ácido hialurônico, pois garante resultado rápido e melhor quando comparado a utilização de corticoides orais e injetáveis (GUTMANN e DUTRA, 2018).

É comum a obtenção de hialuronidase por meio de testículos bovino e ovino (ALMEIDA et al., 2017). No Brasil, a enzima mais utilizada é a Hyalozima® 20.000UTR a cada 1ml, e para aplicação no paciente é utilizada uma seringa de 50 unidades. No caso de sobrecorreção, o ideal é a aplicação de 10 a 20UTRs a cada 2,5mm, correspondente a um ou dois traços da seringa (GERMANI, 2020).

Rauso., et al (2020) afirmaram que entre os efeitos colaterais mais observados à aplicação de hialuronidase estão o prurido local e reações alérgicas. De acordo com o estudo dos autores citados, foram observadas reações alérgicas em 0,05% a 0,69%, e urticária e angioedema com prevalência menor que 0,1%. Foi observado também maiores chances de reação alérgica em doses superiores a 100.000 UI por injeção intravenosa. A maioria das reações alérgicas à hialuronidase são reações de hipersensibilidade imediata, mas reação tardia também pode ocorrer. Nesses casos é indicado aplicação de esteroides sistêmicos, anti-histamínicos e creme com esteroides. Para evitar tais complicações recomenda-se teste cutâneo com 3UI de hialuronidase, principalmente em pacientes alérgicos a colágeno bovino e picadas de abelhas.

Segundo Cavallini et al., (2013), a hialuronidase tem vida útil de 2,1 minutos, causadas por inativação nos rins e fígado. Algumas interações medicamentosas podem ocorrer, devido a sua incompatibilidade, com furosemida, benzodiazepínicos e fenitoina. Doses elevadas de salicilatos, corticosteroides, estrógenos ou anti-histamínicos podem requer maiores quantidades de hialuronidase para causar efeito dispersante equivalente.

## 5. DISCUSSÃO

É de suma importância que o profissional que realize procedimentos de harmonização orofacial conheça a anatomia assim como o processo de envelhecimento. Uma boa anamnese e uma boa avaliação anatômica, um plano de tratamento estético apropriado que contemple as prioridades de tratamento de cada paciente, ajudará na seleção do produto e técnica mais eficaz. É essencial que sejam feitas explicações detalhadas ao paciente em relação aos prós e contras antes de cada tratamento, permitindo também uma adequada gestão de expectativas (BONI e BAIDA, 2022).

Rocha et al., (2018), fizeram um estudo onde apresentaram dois casos de oclusão arterial após preenchimento com ácido hialurônico. Em ambos foram utilizados hialuronidase Biometil® e uso oral de prednisona e antibioticoterapia. Ao comparar os casos, os autores observaram que o tempo de degradação mostrou impacto significativo no reestabelecimento do fluxo sanguíneo, e que a hialuronidase degradou apenas o ácido hialurônico injetável, não interferindo no próprio organismo.

Rauso e seus colaboradores (2020), fizeram estudo *in vitro* para avaliar a capacidade da hialuronidase degradar o ácido hialurônico em duas situações diferente. Sendo um caso de compressão por *bolus* e o outro uma simulação de um caso de embolização preenchida com ácido hialurônico. Segundo os autores, no caso de compressão houve hidrólise quase completa e no caso de embolização foi observada redução de 60%. Os resultados indicaram que em caso de compressão do vaso a aplicação de hialuronidase pode ser eficaz, enquanto no caso de embolização vascular, injeções repetidas são mais eficazes.

De acordo com Luís (2021), após o procedimento com ácido hialurônico, os pacientes podem apresentar sinais característicos de inflamação, mas se o paciente apresentar isquemia com sintomatologia dolorosa, necessita de intervenção imediata, pois a literatura é unânime na indicação da enzima hialuronidase.

Existem diversas pesquisas que afirmam e comprovam a eficácia da hialuronidase, porém por ser uma indicação off label, não descrita em bula a diluição exata para cada intercorrência, seu uso tem protocolos sugestivos de alguns autores, sendo assim, necessário mais pesquisas (SABOIA et al., 2021).

De acordo com a revisão bibliográfica feito por Almeida e seus colaboradores (2022), a hialuronidase é indicada para correção e tratamento de complicações leves

ou graves após aplicação do ácido hialurônico. Há contraindicação da sua utilização, em casos de sensibilidade aos seus componentes, e seus principais efeitos colaterais compreendem reação alérgica e prurido local.

Silva e seus colaboradores (2022), compreendem que é de suma importância os profissionais estar atento as variações anatômicas de cada indivíduo, conhecer as técnicas de aplicação da região e também o material a ser utilizado no preenchimento, visando diminuir o risco de intercorrências.

Para Neri e seus colaboradores (2013), a hialuronidase estabelece uma estratégia eficaz no manejo de complicações da aplicação de ácido hialurônico, como nódulos e granulomas, salientando a necessidade de conhecimento sobre a sua utilização pelos profissionais.

Algumas áreas são mais susceptíveis a complicação, vista a distribuição de nervos e vasos sanguíneos, como região da glabella, testa, nariz, têmporas e sulco nasolabial, são regiões de maior risco para aplicação de ácido hialurônico, devido a distribuição das artérias e da possível comunicação das mesmas com a artéria oftálmica e retiniana (FARIA e BARBOSA JÚNIOR, 2020).

Apesar de poucos estudos a hialuronidase é uma enzima amplamente utilizada em procedimentos de reversão dos resultados indesejáveis da utilização do ácido hialurônico, porém ainda não existe um consenso na literatura sobre o tempo para aplicação, a concentração utilizada e o número de doses, podendo variar bastante a depender de cada situação (CASTRO e ALCANTARA, 2020).

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- O Preenchimento com ácido hialurônico é seguro e biocompatível para preenchimentos faciais.
- Mesmo tendo domínio da técnica, conhecimento de anatomia facial e informações sobre a reologia do material preenchedor, pode ocorrer intercorrências no qual o profissional deverá ter domínios para evitar necrose tecidual.
- A enzima hialuronidase é eficaz na degradação do ácido hialurônico em caso de reações adversas, tendo o uso da hialuronidase precoce favorecendo na prevenção de nódulos, isquemias e necrose tecidual.
- Antes da aplicação da enzima de hialuronidase o profissional deve fazer um teste alérgico e informar sobre a possível alergia de picadas de abelhas.

## REFERÊNCIAS

- ABDULJABBAR, M; BASENDWH, A. Complications of hialuronic fillus and their monagements. **Journal of Dermatology & Dermatologic Sugery**. Arábia Saudita, v.20, p100-106, fev. 2016.
- ALMEIDA, A. T; BANEGAS, R.; BOGGIO, R; BRAVO, B. Diagnóstico e tratamento dos eentos adversos do ácido hialurônico: recomendações de uso com painel de especialistas da Àmerica latina. **Surgical and cosmetic Dermatology**. v.3, n.9, p. 204-213, 2017.
- ALVES, T. B. L. C.; ALVES, B. D. L. C.; MARTINS, J.F.S; FERREIRA, M. S. C. Hialuronidase: benefícios e limitações do uso na prática medicina estética. **Ciências Biológicas e Saúde: Pesquisas básicas e aplicadas**. Rio Branco, p.67-74, 2021.
- BALASSIANO, L. K. A., BRAVO, B. S. F. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. **Surgical, & Cosmetic Dermatology**. v.6, n.4, p. 338-343, 2014.
- BONI, G. M., BAIDA, R.S., Uso da hialuronidase no tratamento de efeitos adversos causados por aplicação de ácido hialurônico: uma revisão de literatura. **Revista Interciência – IMES Catanduva**. v.1, n.10, 2022.
- CASTRO, M; ALCANTARA, A. Adverse effects on the use of hyaluronic acid injectable in facial fillings. *Brazilian Journal of health review*. Curitiba, v.2, n.2, p. 2995-3005, Abr. 2020. FARIA, TR, JUNIOR, JB. Possible complications of facial filling with hyaluronic acid. **Revista conexão ciência**, v. 15, n.3, 2020.
- GERMANI M. Efeitos adversos relacionados a implantes faciais a base de ácido hialurônico. **Revista Conexão Ciência**, v.15, p.3, 2020.
- GUTMANN, I; DUTRA, R. Reações adversas associadas ao uso de preenchedores faciais com ácido hialurônico. **Revista eletrônica biociências, biotecnologia e saúde**, Curitiba, n.10, p.717, Ago. 2018.
- JABOIA, TPS. CABRAL, MRL. NERES, LLFG. O uso de ácido hialurônico na Harmonização facial. **Research, Socearch, Society and Development**, v.10, n.14, e 94101421731, 2021.
- LEE, W. HWANG, S. OH, W. Practical Guidelines for hyaluronic Ácid Soft-Tissue Filler Use in Facial Rejuvenation. **Dermatol Surg**. v. 46, n. 1, p. 41-49, 2020.
- LUÍS, IMS. O papel da hialuronidase nas aplicações de ácido hialurônico – Revisão Narrativa. **Universidade de Lisboa** – 2021.
- MONTAGNER, S; COSTA, A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. **Na Bras Dermatol**. v.84, n.3, p. 263-269, 2009.

MENA, M. A.; MENA, G. C. P; O uso da hialuronidase em complicações causadas por ácido hialurônico na Harmonização Orofacial – Revisão Narrativa. **Research Society and Development**. v.11, n. 5, p. 1-12, 2022.

NERI, S. R. N. G.; ADOOR, F. A. S.; PARADA, M. B.; SCHALKA, S. Uso da hialuronidase em complicações causadas por ácido hialurônico em volumização da face: relato de caso. **Surgical and Cosmetic Dermatology**. v.5, n.4, p. 364-366, 2013.

RAUSO, R. ZERBINATI, N. FRANCO, R. CHIRICO, F. SERENNA, E. COLELLA, G. TATRO, G. Cross-linked hyaluronic acid filler hydrolysis with hyaluronidase: Different settings to reproduce different clinical scenarios. **Dermatol Ther**. v. 33, n. 2, p. e 13269.

ROCHA, E. CASTILHO, L.B. BLAAS, D. M. A. TAVARES, R. TAVARES, A.P. & WANCZINSKI, M. I. A importância do uso precoce de hialuronidase no tratamento de oclusão arterial por preenchimento de ácido hialurônico. **Surg Cosmet Dermatol**. v. 10, n. 1, p. 77-9, 2018.

SIGNORINI, M; LIE, W, S; SUNDARAM, H; BOULLE, K; GOODMAN, G; MONHEIT, G; WU, Y; ALMEIDA, A; SWIFT, A; BRAZ, A. Global aesthetics consensus: Avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers – Evidente – and opinion – based Review and consensus recommendations. **American Society of Plastic Surgeons**, p.916-971, Jan. 2016.

SILVA, F. M; CARDOSO, G.F. Uso de ácido poli-L-lático como restaurador de volume facial – **Revista brasileira de cirurgia plástica**. v. 28, n. 2, São Paulo. Abr/jun. 2013.

SILVA, L. M. F; BARROS, P.M.; BARIONI, E.D.; CONSTANTINO, E. Complicações com uso de ácido hialurônico na harmonização orofacial. **Research, Society and Development**. v.11, n.5, p. 2-14, 2022.

WORTSMAN, X. Identification and Complications of Cosmetic Fillers. **J Ultrasound Med**. v. 34, p. 1163-1172, 2015.

ZHU, J. TANG, X. LIA, Y. HO, C. T & HUANG, Q. Applications and delivery mechanisms of hyaluronic acid used for topical/transdermal delivery – a review. **Int J Pharm**. v. 30, n. 578: 119127, 2020.

