

Estudo comparativo da aplicação de CRMDex® em igual volume em uma *versus* duas sessões para correção dos sulcos nasogenianos

CRMDex® in the treatment of nasolabial folds: a comparative study of same volume applied in one versus two sessions

RESUMO

Introdução: O interesse por procedimentos minimamente invasivos para o rejuvenescimento facial proporcionou o desenvolvimento da técnica de preenchimento cutâneo para rugas e sulcos. O ácido hialurônico é um dos preenchedores mais populares, considerado menos imunogênico e mais seguro.

Objetivos: avaliar e comparar a eficácia, segurança e duração do efeito da aplicação do preenchedor CRMDex® nos sulcos nasogenianos, em sessão única e em duas sessões.

Métodos: ensaio clínico, aberto, com randomização dos sulcos nasogenianos e comparativo entre duas técnicas. Trinta mulheres, de 30 e 60 anos de idade, com acentuação simétrica dos sulcos nasogenianos de grau leve a moderado foram submetidas à aplicação intradérmica de CRMDex®. Três dermatologistas independentes avaliaram a eficácia utilizando a escala Wrinkles Severity Rating Scaling.

Resultados: o tratamento realizado em duas sessões não se diferenciou do realizado em uma sessão, pois ambos proporcionaram diminuição de pelo menos um grau na escala Wrinkles Severity Rating Scaling com similar duração do efeito preenchedor. Os efeitos adversos locais mais frequentes (dor, eritema e edema) ocorreram durante a injeção e melhoraram espontaneamente.

Conclusões: não houve otimização da resposta terapêutica com a injeção de volumes menores por sessão. Parece que volumes maiores podem aumentar o risco de efeitos adversos locais

Palavras-chave: ácido hialurônico; reações biológicas; derme; cicatriz.

ABSTRACT

Introduction: The interest in minimally invasive procedures for facial rejuvenation fostered the development of the cutaneous filling technique to treat wrinkles and folds. Hyaluronic acid is one of the most popular fillers, as it is considered the least immunogenic and safest in its category.

Objective: To evaluate and compare the efficacy, safety and duration of effect after the application of the filler CRMDex® in nasolabial folds, in one session versus two sessions.

Methods: Open clinical trial, with the randomization of nasolabial folds and comparison between two techniques. Women, aged 30 to 60 years old (n=30), presenting with accentuated symmetric nasolabial folds of minor to moderate degrees were subjected to intradermal injections of the same volume of CRMDex®. Three independent dermatologists evaluated the effectiveness of the treatment using the Wrinkle Severity Rating Scale.

Results: There was no difference in treatment effect for one versus two sessions. Both groups achieved a reduction of at least one degree according to the severity scale, and had a similar duration of the filling effect. The more frequent local adverse events (pain, erythema and edema) occurred during the injection and improved spontaneously.

Conclusions: There was no improvement in therapeutic response with the injection of smaller volumes per session. It seems that higher filler volumes may increase the risk of local adverse events.

Keywords: hyaluronic acid; biological reactions ; dermis; cicatrix.

Artigo Original

Autores:

Meire Brasil Parada¹
Samira Yarak²
Érica Monteiro³
Karime Marques Hassun⁴
Sérgio Talarico⁵
Ediléia Bagatin⁶

¹ Médica dermatologista colaboradora do Departamento de Dermatologia – Unidade de Cosmiatria, Cirurgia e Oncologia – Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

² Coordenadora da disciplina de dermatologia da Universidade Federal do Vale do São Francisco, doutoranda do Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP) e médica dermatologista colaboradora voluntária do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Médica dermatologista colaboradora do Departamento de Dermatologia – Unidade de Cosmiatria, Cirurgia e Oncologia – Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Médica do Departamento de Dermatologia – Unidade de Cosmiatria, Cirurgia e Oncologia – Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Professor adjunto do Departamento de Dermatologia – Unidade de Cosmiatria, Cirurgia e Oncologia – Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Professora adjunta do Departamento de Dermatologia – Unidade de Cosmiatria, Cirurgia e Oncologia – Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Meire Brasil Parada
UNICCO Rua Estado de Israel 192
Vila Clementino
04022 000 – São Paulo – SP

Recebido em: 25/05/2010
Aprovado em: 10/08/2010

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), e Universidade Federal do Vale do São Francisco – Petrolina (PE), Brasil

Conflito de interesse: Sim, fornecimento de material
Suporte financeiro: Silimed – Comércio de Produtos Médico Hospitalares Ltda/Brasil.

INTRODUÇÃO

A maior longevidade da espécie humana permite conhecer melhor as alterações faciais que ocorrem no envelhecimento intrínseco ou cronológico e extrínseco, relacionado a fatores externos como sol, fumo, álcool e estresse.^{1,2}

Atualmente, indivíduos acima dos 30 anos buscam procedimentos que não requerem recuperação prolongada ou afastamento de suas atividades.³ O interesse pelos procedimentos minimamente invasivos resultou no desenvolvimento de numerosas técnicas de rejuvenescimento, entre elas o preenchimento cutâneo.^{1,2,4}

Vários tipos de preenchedores estão disponíveis no mercado, com a finalidade de corrigir sulcos e linhas e/ou restaurar o volume facial, devido ao envelhecimento cutâneo, depressões traumáticas, cicatrizes de acne, lipoatrofias de origem genética ou adquiridas.^{2,3} No envelhecimento cutâneo, as regiões mais frequentemente corrigidas são os sulcos nasogenianos, a projeção e/ou o aumento do volume dos lábios. O procedimento é ambulatorial, minimamente invasivo e com pouco desconforto, uma vez que pode ser realizado com o uso prévio de anestésicos tópicos. O grau de correção é previsível, e os resultados são imediatos.³

O ácido hialurônico é um dos componentes da substância extracelular de nosso organismo responsável pela sustentação de estruturas extracelulares, além da formação da substância fluída que ancora as fibras colágenas e elásticas. O ácido hialurônico estabilizado de origem não animal é produto biossintético produzido por fermentação bacteriana de uma cepa não patogênica de estreptococos (*Streptococcus equi*), que é extraído do meio extracelular e purificado por meio da precipitação do álcool. O produto permanece reabsorvível com degradação isovolêmica e mantém as propriedades de biocompatibilidade.⁵⁻⁷

Este estudo envolveu a utilização de produto denominado CRMDex®, composto por microesferas de dextranômero (polissacarídeo – Deae Sephadex A 25) em hidrogel composto de ácido hialurônico reticulado e hipromelose em solução amortizadora de ácido láctico. Essa mistura de microesferas de dextranômeros, em solução sódica de hialuronam (DiHA) é biocompatível, não imunogênica e capaz de estimular a neocolagênese.

Em função da procura de procedimentos minimamente invasivos, com menos efeitos colaterais e resultados satisfatórios, questionou-se a existência ou não de diferença quanto à eficácia, segurança e duração do tratamento dos sulcos nasogenianos, considerando o mesmo volume total do preenchedor CRMDex® aplicado em uma ou duas sessões.

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a eficácia, segurança e duração do resultado da aplicação do preenchedor CRMDex® nos sulcos nasogenianos, em uma e duas sessões, com intervalo de 21 dias.

MÉTODO

Estudo clínico, de intervenção terapêutica, monocêntrico, aberto, randomizado e comparativo entre duas técnicas, incluindo 30 mulheres, do Ambulatório de Cosmiatria da Unicco/Unifesp,

com idades entre 30 e 60 anos, hígdas, sem história prévia de preenchimento definitivo, com acentuação simétrica dos sulcos nasogenianos de grau leve a moderado após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo.

As pacientes foram submetidas à aplicação intradérmica de volumes diferentes (um ou 0,5ml) de CRMDex® – material composto por ácido hialurônico reticulado com moléculas de dextranômero (polissacarídeo). Essa mistura de microesferas de dextranômeros em solução sódica de hialuronam (DiHA) é biocompatível e não imunogênica. Fabricado pela BioPolymer GmbH & Co. KG, Alemanha, e distribuído no Brasil pela Silimed – Comércio de Produtos Médico-Hospitalares Ltda –, conforme randomização, com agulha 27G nos sulcos nasogenianos direito e esquerdo.

Após 21 dias da primeira aplicação foi realizada a segunda apenas no lado que havia recebido 0,5 ml, sendo então injetado, na derme, mais 0,5ml. Após a randomização, de acordo com o desenho do estudo, foram constituídos dois grupos de pacientes:

Grupo 1: com 15 pacientes que receberam o volume de 0,5ml para preenchimento do sulco nasogeniano direito e 1ml para o esquerdo.

Grupo 2: com 15 pacientes que receberam o mesmo tratamento em ordem inversa.

As pacientes foram acompanhadas durante 60, 180, 270 e 360 dias após a primeira aplicação, com avaliações clínica e fotográfica.

A avaliação por fotografias foi realizada por três dermatologistas, de acordo com a escala WSRS ou Escala de Graduação da Severidade das Rugas.⁸

Para os cálculos estatísticos foi utilizado o programa SPSS 16.0 para Windows. Os dados analisados foram relativos à eficácia, à duração do efeito do preenchimento e a eventos adversos relatados pela paciente e/ou observados pelo investigador. O coeficiente de concordância (Kappa) foi usado para avaliar a homogeneidade em relação aos graus de severidade dos sulcos nos dois lados da face. Aplicou-se o método estatístico Qui-quadrado de Pearson para avaliar a eficácia, segurança e duração do efeito da injeção de CRMDex®. Adotou-se o nível de significância de 5% (<0,05).

RESULTADOS

A população do estudo incluiu 30 mulheres, com idades entre 36 e 59 anos, e média de 50 anos. Apenas 26 pacientes finalizaram o estudo.

O grau de severidade dos sulcos, de acordo com a escala WSRS mais prevalente foi o 3 ou moderado nos dois lados, com excelente concordância (Kappa = 93%) (Tabela 1).

Não foram relatados ou observados efeitos colaterais sistêmicos. Os efeitos adversos locais mais frequentes, como eritema, edema, hematoma e dor, que são esperados no preenchimento cutâneo, ocorreram durante e logo após a injeção, e melhoraram espontaneamente. Houve diferença

Tabela 1 - Distribuição e coeficiente de Kappa do grau de severidade dos sulcos nasogenianos direito e esquerdo antes do tratamento – Imagem 1

Sulco Direito	Sulco Esquerdo			Total
	Grau 2	Grau 3	Grau 4	
Grau 2	1 (3,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)
Grau 3	0 (0,0%)	19 (63,4%)	0 (0,0%)	19 (63,4%)
Grau 4	0 (0,0%)	1 (3,3%)	9 (30,0%)	10 (33,3%)
Total	1 (3,3%)	20 (66,7%)	9 (30,0%)	30 (100,0%)

WSRS (Wrinkles Severity Rating Scaling) – Escala de Graduação da Severidade das Rugas

significativa entre as duas técnicas apenas em relação ao eritema e edema, com menor ocorrência na aplicação realizada em dois tempos. Efeitos adversos tardios, como aparecimento de nódulos, foram raros e observados nas duas técnicas, sem diferença significativa.

Na opinião das pacientes, o tratamento feito em uma sessão provocou eritema e edema de menor intensidade do que com duas sessões (p<0,05). Para os demais eventos não houve diferença significativa entre as duas formas de tratamento (Tabela 2).

A maioria das pacientes apresentou melhora nos sulcos nasogenianos com variação de no mínimo um grau, de acordo com a escala WSRS (Tabelas 3 e 4).

O tratamento realizado em dois tempos não se diferenciou do realizado em apenas um, uma vez que o número de sulcos que apresentaram melhora (diminuição de pelo menos um grau)

Tabela 2 - Distribuição dos eventos adversos relatados pelas pacientes após a primeira sessão de acordo com o tipo de tratamento, na população do estudo – Imagem 1

	Tratamento em 2 tempos	Tratamento em 1 tempo	p-valor
Eritema			0,009
Sim	12 (40,0%)	22 (73,3%)	
Não	18 (60,0%)	8 (26,7%)	
Edema			0,001
Sim	15 (50,0%)	27 (90,0%)	
Não	15 (50,0%)	3 (10,0%)	
Hematoma			0,166
Sim	3 (10,0%)	7 (23,3%)	
Não	27 (90,0%)	23 (76,7%)	
Nódulo			0,256
Sim	7 (24,1%)	11 (37,9%)	
Não	22 (75,9%)	18 (62,1%)	
Dor			0,815
Sim	8 (40,0%)	13 (43,3%)	
Não	12 (60,0%)	17 (56,7%)	
Outros			0,612
Sim	1 (3,3%)	3 (10,0%)	
Não	29 (96,7%)	27 (90,0%)	

Nível de significância de 5% (P<0,05)

Tabela 3 - Distribuição dos graus de severidade dos sulcos nasogenianos de acordo com a escala WSRS antes e após 180 dias do procedimento, para os sulcos tratados em duas sessões – Imagem 1

WSRS inicial	WSRS final				Total
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	
Grau 1	0	0	0	0	0
Grau 2	0	1 (3,8%)	0	0	1 (3,8%)
Grau 3	1 (3,8%)	11 (42,3%)	4 (14,8%)	0	16 (61,5%)
Grau 4	0	2 (7,7%)	7 (26,9%)	0	9 (34,6%)
Total	1 (3,8%)	14 (53,8%)	11 (42,3%)	0	26 (100,0%)

Cinza – sem variação

Rosa – diminuição de um grau

Verde – diminuição de dois graus

foi igual conforme a escala WSRS (Gráficos 1 e 2) (Figura 1)

Não foi observada diferença quanto à duração do efeito do preenchedor em relação ao tipo de tratamento. Consideramos eficiente, quanto à duração do efeito do preenchedor, a manutenção do resultado ou a diminuição do grau de melhora observada 360 dias após o preenchimento (Gráfico 2)(Figuras 1 e 2), conforme a escala WSRS.

DISCUSSÃO

O interesse por procedimentos menos invasivos, que não requerem recuperação prolongada ou afastamento das atividades habituais,³ proporcionou o desenvolvimento de numerosas técnicas de rejuvenescimento, entre elas o preenchimento cutâneo.^{1,2,4}

Dos preenchedores, o mais popular e considerado menos imunogênico⁹ é o ácido hialurônico. Atualmente, há disponibilidade de vários preenchedores dérmicos com ácido hialurônico. Entretanto, uma dúvida relacionada aos preenchedores temporários é se os resultados podem ser melhores, com maior duração e menos efeitos adversos com a injeção de volumes menores por sessão e maior número de sessões.

Na utilização desses preenchedores é essencial o domínio da técnica, que deve ser cuidadosa, com mínimo de trauma e sangramento para reduzir as complicações.¹⁰

Tabela 4 - Distribuição dos graus de severidade dos sulcos nasogenianos de acordo com a escala WSRS antes e após 180 dias do procedimento, para os sulcos tratados em sessão única – Imagem 1

WSRS inicial	WSRS final				Total
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	
Grau 1	0	0	0	0	0
Grau 2	0	1 (3,8%)	0	0	1 (3,8%)
Grau 3	0	13 (50,0%)	3 (11,5%)	0	16 (61,5%)
Grau 4	0	1 (3,8%)	7 (26,9%)	1 (3,8%)	9 (34,6%)
Total	0	15 (57,7%)	10 (38,5%)	1 (3,8%)	26 (100,0%)

Cinza – sem variação

Rosa – variação de apenas um grau

Verde – variação de dois graus

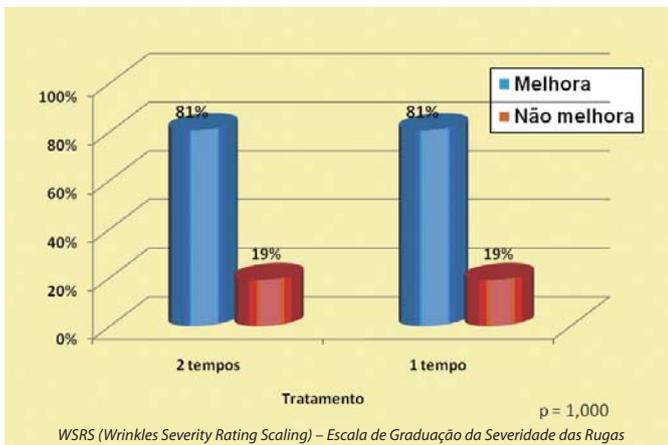


Gráfico 1: Distribuição da melhora dos sulcos nasogenianos de acordo com a escala WSRS, em relação ao tipo de tratamento – Imagem 1

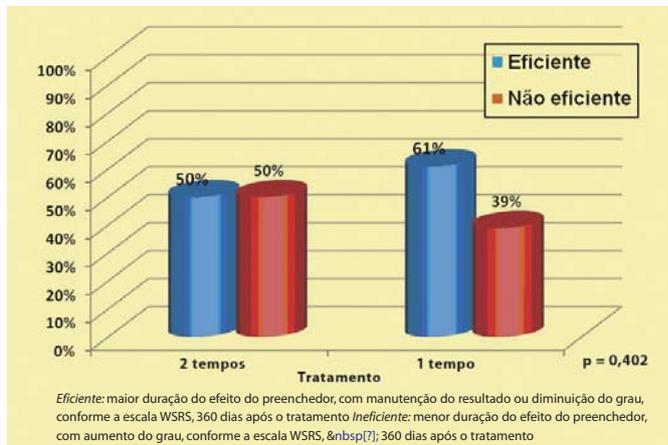


Gráfico 2: Antes e após o tratamento – Imagem 1

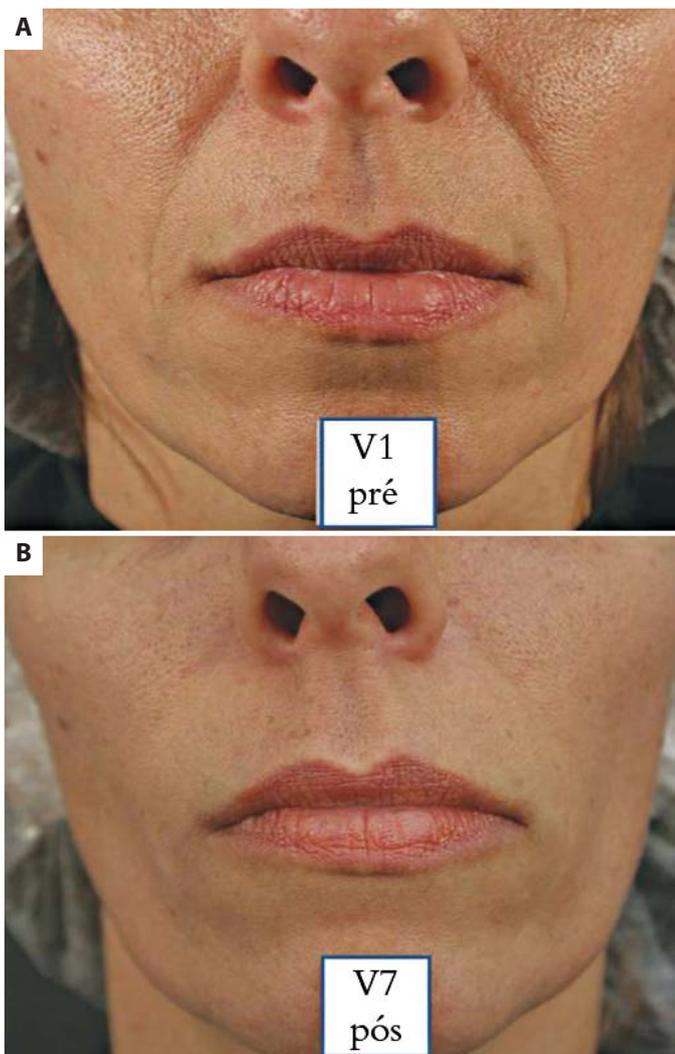


Figura 1: Antes e após o tratamento

O CRMDex® é preenchedor dérmico com ácido hialurônico associado ao dextranômero indicado para minimizar a aparência das rugas, linhas e/ou sulcos da face.

Este estudo comparou a segurança, eficácia e duração do efeito preenchedor com a aplicação do mesmo volume do CRMDex® em uma e em duas sessões, nos sulcos nasogenianos.

Na literatura há escassez de dados sobre a otimização do efeito do preenchimento por meio da injeção de volumes menores do material em maior número de aplicações.

Sabe-se que, logo após a injeção do preenchedor, há reação inflamatória que pode variar em intensidade e duração, dependendo do local da aplicação, tipo de preenchedor dérmico, técnica de injeção, tipo de agulha, velocidade da injeção, volume injetado e resposta do paciente.^{11,12}

Os conhecimentos sobre o mecanismo da cicatrização demonstram que se trata de evento complexo, que pode ser influenciado por fatores internos e externos. A cicatrização caracteriza-se por três fases, independentes do tipo de ferida: fase inicial, inflamatória, com quimiotaxia, liberação de citocinas e fatores de crescimento; fase proliferativa, com síntese de tecido conjuntivo; e fase de remodelação, na qual ocorre a maturação da cicatriz, por meio do processo de ligações cruzadas ou *cross-linking* entre as moléculas de colágeno.¹³ O trauma causado pela agulha 27G é mínimo, mas capaz de gerar resposta cicatricial por interações celulares e extracelulares similar a outros tipos de ferida e, portanto, com possibilidade de induzir a produção de colágeno novo ou neocolagênese.¹⁴ Questiona-se, com base nos conhecimentos sobre o processo de cicatrização, se há possibilidade de otimizar a resposta terapêutica pela injeção de igual volume do preenchedor em duas sessões. Os resultados deste estudo demonstraram que o tratamento em dois tempos não se diferenciou do realizado em tempo único, já que a diminuição de pelo menos um grau na severidade das rugas de acordo com a escala WSRS foi igual após o preenchimento (Gráficos 1 e 2)

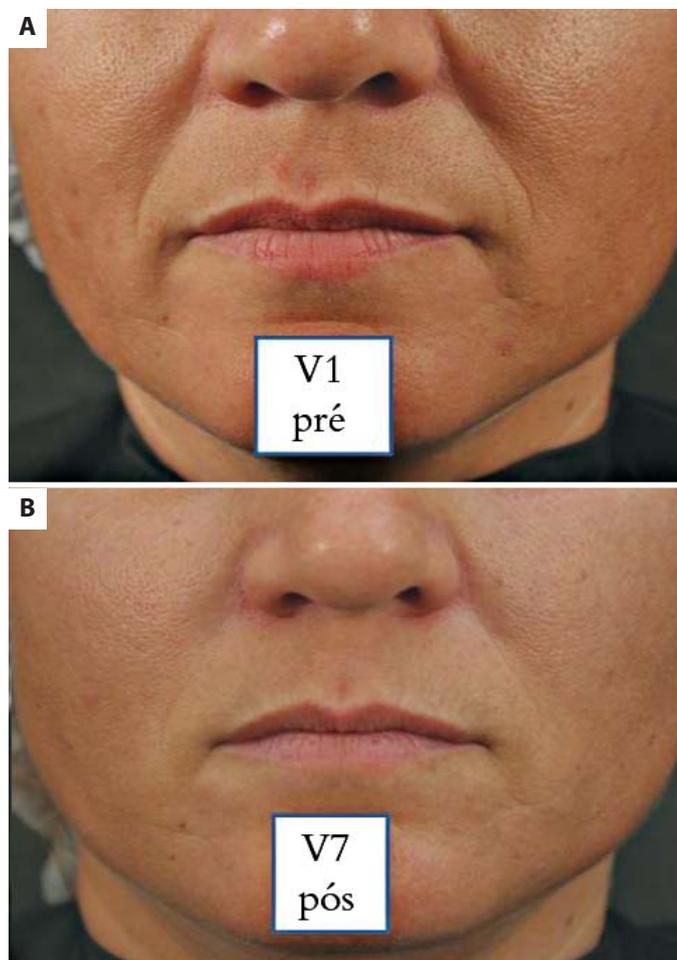


Figura 2: Antes e após o tratamento

(Figura 1). Também não foi observada diferença quanto à duração do efeito do preenchedor em relação ao tipo de tratamento, conforme a escala WSRS (Gráfico 2)(Figuras 1 e 2).

Em relação aos eventos adversos, o relato das pacientes demonstrou frequência significativamente maior de eritema e edema no tratamento com maior volume de preenchedor em sessão única ($p < 0,05$). Os efeitos adversos precoces ocorreram durante a injeção e melhoraram espontaneamente; os tardios, como edema e nódulos, foram raros. Houve correlação entre eventos adversos e volumes maiores de preenchedor, como já relatado.¹⁴ Não houve otimização do efeito do preenchimento com a injeção de volumes menores em maior número de sessões.

Acreditamos que a perspectiva em relação aos preenchedores já consagrados é a busca de melhores resultados através de técnicas com menores riscos de eventos adversos.

CONCLUSÃO

Este estudo parece indicar que quanto maior o volume do preenchedor injetado maiores são os riscos de eventos adversos precoces, e que doses menores e fracionadas, com igual volume final, podem proporcionar resultado equivalente, com menos efeitos adversos. ●

REFERÊNCIAS

- Hotta T. Dermal fillers. The next generation. *Plast Surg Nurs*. 2004; 24:14-9.
- Ellis DA, Makdessian AS, Brown DJ. Survey of future injectables. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2001; 9(3):405-11.
- Narins RS, Bowman PH. Injectable skin fillers. *Clin Plast Surg*. 2005; 32:151-62.
- Klein AV, Elson ML. The history of substances for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg*. 2000; 26(12):1096-105.
- Duranti F, Salti G, Bovani B, Calandra M, Rosati ML. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histological study. *Dermatol Surg*. 1998; 24(12):1317-25.
- Friedman PM, Mafong EA, Kauvar AN, Geronemus RG. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2002; 28(6):491-4.
- Narins RS, Brandt F, Leyden J, Lorenc ZP, Rubin M, Smith S. A randomized, double blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg*. 2003; 29(6):588-95.
- Day D, Littler C, Swift R, Gottlieb S. The Wrinkle Severity Rating Scale: A Validation Study. *Am J Clin Dermatol*. 2004; 5(1):49-52.
- Hamilton RG, Strobos J, Adkinson F. Immunogenicity studies of cosmetically administered nonanimal-stabilized hyaluronic acid particles. *Dermatol Surg* 2007; 33(suppl 2):S176-85.
- Grimes PE, Thomas JA and Murphy DK. Safety and effectiveness of hyaluronic acid fillers in skin of color. *J Cosm Dermatol*. 2009; 8(3):162-8.
- Judodihardjo H, Dykes P. Objective and subjective measurements of cutaneous inflammation after novel hyaluronic acid injection. *Dermatol Surg*. 2008; 34(suppl 1):S110-4.
- Lim AC. Hyaluronic acid filler injections with 31-gauge insulin syringe. *Australas J Dermatol*. 2010; 51(1):74-5.
- Mercandetti M, Cohen AJ. Wound Healing, Healing and Repair. Disponível em URL: <<http://emedicine.medscape.com/article/1298129-print>> Acesso em 15 abr. 2010.