

Rejuvenescimento das mãos com preenchedores cutâneos à base de ácido hialurônico: eficácia, segurança e satisfação dos pacientes durante seis meses

Rejuvenation of aging hands with a hyaluronic acid soft tissue filler range: efficacy, safety and patient satisfaction during six months

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2017941014>

RESUMO

Introdução: Os preenchedores à base de ácido hialurônico (AH) são considerados uma das opções de tratamento para rejuvenescimento das mãos.

Objetivos: Avaliar a eficácia de preenchedores de AH em mulheres com perda de tecido adiposo e reabsorção dérmica como sinais de envelhecimento no dorso das mãos.

Métodos: Quinze participantes receberam tratamento com dois géis de AH mais firmes combinados com o gel mais fluido da mesma linha (grupo 1), e outras 15 com dois géis de AH mais firmes apenas (grupo 2). Avaliações de eficácia e segurança foram realizadas em um, três e seis meses. Questionários de satisfação e autoavaliação foram aplicados.

Resultados: A maioria das participantes apresentou fototipos (Fitzpatrick) III e IV, e a idade média foi de 56,6 anos. Seis meses após o tratamento, todas as participantes do grupo 1 e 93% do grupo 2 apresentaram melhora clínica; e 90% das participantes de ambos os grupos apresentaram melhora estética global. Dor leve foi relatada em ambos os grupos. Todos os eventos adversos foram leves ou moderados.

Conclusões: Ambos os tratamentos foram eficazes e seguros, e foi observada melhora por até seis meses após o tratamento. A maioria dos participantes referiu alta satisfação até o final do estudo.

Palavras-chave: mãos; rejuvenescimento; ácido hialurônico; envelhecimento da pele

ABSTRACT

Introduction: Hyaluronic acid-based soft tissue fillers are considered one of the treatment options for hands rejuvenation.

Objective: To evaluate the efficacy a range of soft hyaluronic acid (HA) gels in women with loss of adipose tissue and dermal reabsorption as a sign of aging hands.

Methods: Fifteen subjects received treatment with two firmer HA gels combined with the softest gel of the range (group 1). Fifteen subjects received the two firmer HA gels only (group 2). Efficacy and safety assessments were performed at month one, three and six. Patient satisfaction and self-assessment questionnaires were applied.

Results: Most subjects were Caucasian (Fitzpatrick skin type III and IV) with a mean age of 56.6 years. Six months after treatment, all the subjects in Group 1 and 93% in Group 2 had clinical improvement; and 90% of the subjects in both groups presented global aesthetic improvement. Mild pain was reported in both groups. All related adverse events were mild or moderate.

Conclusions: Both treatments were effective and safe, and improvement was seen for up to six months after treatment. Subjects reported high satisfaction with both treatments up to the end of study.

Keywords: hand; rejuvenation; hyaluronic acid; skin aging

Artigo Original

Autores:

Doris Hexsel¹
Taciana Dal'Forno Dini^{1,2}
Juliana Schilling de Souza¹
Carolina Siega¹

¹ Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia – Porto Alegre (RS), Brasil.

² Setor de Cosmiatria da Residência em Dermatologia, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

Correspondência:

Doris Hexsel
Rua D. Pedro II, 1592
90550-141 Porto Alegre, RS
Brasil
E-mail: doris@hexsel.com.br ou cientifico@cbed.org.br

Trabalho realizado no Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia – Porto Alegre (RS), Brasil.

Data de recebimento: 12/05/2017

Data de aprovação: 09/12/2017

Suporte Financeiro: Este foi um estudo de iniciativa do investigador. Foi recebido suporte financeiro da Galderma (França) para condução do estudo.

Conflito de Interesses: A Dra. Doris Hexsel conduziu estudos clínicos para Ipsen, Allergan, Galderma, and Medicis, e prestou consultorias para Galderma e Merz. A Dra. Taciana Dal'Forno conduziu estudos clínicos e presta consultorias para Galderma. As demais autoras não tem conflito de interesse a declarar.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, os sinais de envelhecimento nas mãos tornaram-se um fator comum de preocupação no campo da dermatologia estética. O processo de envelhecimento das mãos implica mudanças tridimensionais envolvendo estruturas ósseas, subcutâneas (reabsorção de tecido adiposo) e pele (diminuição dos teores de colágeno e ácido hialurônico).¹

Diferentes tratamentos para melhorar a aparência de envelhecimento das mãos têm sido relatados,²⁻⁶ incluindo luz intensa pulsada, *peelings* químicos, microdermabrasão e crioterapia, para tratar as irregularidades de pigmentação^{3,7} e escleroterapia para as veias dilatadas e aparentes. Um dos sinais mais visíveis do envelhecimento nas mãos é a perda de gordura subcutânea, que pode ser substituída por diferentes materiais para preenchimento em tecidos moles, tais como o ácido poli-L-láctico, hidroxiapatita de cálcio e ácido hialurônico.^{3,7} Os preenchedores de ácido hialurônico (AH) são seguros e podem ser considerados uma opção de tratamento para o rejuvenescimento das mãos.⁸⁻¹⁰

Há grande variedade de preenchedores de AH comercialmente disponíveis, com diferentes características e propriedades químicas.¹¹ A linha Emervel® (Galderma SA, Lausanne, Suíça) de preenchedores foi aprovada na Europa em 2008 e no Brasil em 2011. Embora a segurança e eficácia desses produtos tenham sido relatadas em tratamentos de rejuvenescimento total da face,^{12,13} não há ensaios clínicos anteriores avaliando a eficácia no rejuvenescimento das mãos. Todos os cinco produtos dessa linha foram desenvolvidos com a mesma concentração de AH (20mg/ml), com graus variáveis de reticulação, tamanho das partículas e firmeza do gel.¹⁴ Com exceção do Emervel® Touch, todos os preenchedores dessa linha são apresentados em duas formulações diferentes: sem ou com lidocaína (L).¹⁴ Tanto o Emervel® VolumeL quanto o Emervel® DeepL são géis transparentes biorreabsorvíveis compostos de AH reticulado contendo 0,3% (w/v) de cloridrato de lidocaína, com partículas de tamanhos médio e grande.¹⁴ Indicados para a face, esses dois produtos têm tratado, por exemplo, a região malar e o sulco nasojugal.^{12, 15} A linha de produtos Emervel® não apresenta preenchedor especificamente indicado para o rejuvenescimento total da face, de forma que a escolha do material pode ser personalizada para cada paciente.¹²

Os géis Emervel® VolumeL e Emervel® DeepL são mais firmes do que Emervel® Touch e são considerados adequados para restaurar a perda de tecido subcutâneo nas mãos. O Emervel® Touch, por outro lado, é um gel mais fluido,¹⁴ ideal para tratar rugas superficiais. Devido à falta de dados sobre a utilização desses preenchedores em mãos, o presente estudo foi desenhado para avaliar a eficácia dos dois géis de AH com consistência mais firme (Emervel® VolumeL e Emervel® DeepL), com ou sem injeções concomitantes de gel de AH mais fluido (Emervel® Touch), em mulheres com sinais de envelhecimento das mãos por perda de tecido adiposo.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo e pacientes

Estudo unicêntrico, fase IV, randomizado, com investigador cego, de grupo paralelo foi realizado no Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia, Porto Alegre, Brasil. O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Moinhos de Vento, tendo sido conduzido de acordo com todos os princípios éticos aplicáveis à investigação clínica e em conformidade com as exigências reguladoras locais. Cada paciente passou por cinco consultas: triagem, data inicial/procedimento e visitas de acompanhamento um, três e seis meses após o procedimento.

Os principais critérios de inclusão foram: mulheres entre 18 e 65 anos de idade, com ausência de procedimento prévio para preenchimento no dorso das mãos, presença de no mínimo grau 2 de acordo com a Escala Validada de 5 pontos para a Classificação de Mãos (Hand Grading Scale)¹⁶ (Tabela 1) e perda de tecido adiposo similar no dorso de ambas as mãos.

Tratamento

As pacientes incluídas foram alocadas aleatoriamente em um dos dois grupos, na proporção 1:1. O Grupo 1 recebeu o tratamento com os géis mais firmes contendo AH (um em cada uma das mãos), combinado com o gel mais fluido. O Grupo 2 recebeu os géis mais firmes contendo AH, um em cada uma das mãos, sem o gel mais fluido. Os géis mais firmes foram aplicados aleatoriamente na mão direita ou esquerda, em ambos os grupos. Um retoque poderia ser feito 28 dias após o procedimento, se assim fosse considerado necessário pelo investigador.

Os preenchedores de AH mais firmes foram injetados no tecido subcutâneo com uma cânula 21G de 7cm. O produto foi uniformemente injetado entre os tendões, utilizando-se injeções retrógradas. Apenas no Grupo 1, o gel mais suave foi injetado na derme média com puncturas seriadas, usando a agulha 30G fornecida com o produto.

Avaliação

A gravidade da perda de tecido adiposo e o aspecto estético das mãos dos pacientes foram avaliados por um investigador cego com base na Escala Validada de Classificação das Mãos (Validated Hand Grading Scale – VHGS) (Tabela 1)¹⁶ e na Escala de Melhora Estética Global (Global Aesthetic Improvement Scale

TABELA 1: Escala Validada de Classificação das Mãos (VHGS)

Grau	Descrição
0	Ausência de perda de tecido adiposo
1	Leve perda de tecido adiposo e leve visibilidade das veias
2	Perda moderada de tecido adiposo e leve visibilidade de veias e tendões
3	Intensa perda de tecido adiposo e visibilidade moderada de veias e tendões
4	Perda muito intensa de tecido adiposo e clara visibilidade das veias e tendões

– GAIS) (Tabela 2).¹⁷ A perda de tecido adiposo foi avaliada na data inicial e nas consultas de seguimento. A melhora estética foi avaliada nas visitas de acompanhamento (mês um, três e seis).

As pacientes responderam a um questionário de satisfação global e autoavaliação ao final de um, três e seis meses após o tratamento, avaliando a elasticidade da pele, a hidratação, o aspecto estético e o aumento de volume (utilizando uma escala de 10 pontos, em que 1 = pouco e 10 = muito) e a melhora percentual declarada para elasticidade, hidratação, beleza e aumento de volume da pele.

O investigador cego solicitou aos pacientes que avaliassem a sensação de dor utilizando a escala analógica visual (Visual Analogic Scale – VAS) para avaliação da dor relacionada ao procedimento e ao retoque. Como em Jensen *et al.*¹⁸, foi considerado: 0–4mm = ausência de dor; 5–44mm = dor leve; 45–74mm = dor moderada; e 75–100mm = dor intensa. Todos os eventos adversos foram registrados ao longo do estudo. Foram realizadas fotografias padronizadas em todas as consultas.

MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Considerando-se o caráter exploratório do estudo, o tamanho da amostra foi definido em 30 pacientes, por conveniência. Os dados foram expressos em médias e desvios-padrão ou percentuais.

RESULTADOS

Todas as 30 mulheres incluídas completaram o estudo. A maioria era de caucasianas (fototipos III e IV) e com idade média de 56,6 anos. A maioria das pacientes apresentava perda intensa de tecido adiposo, com VHGS médio de 3,1 para o Grupo 1 e 2,9 para o Grupo 2. Os dois grupos eram semelhantes em termos de características clínicas iniciais e demográficas. Os dados demográficos e as características clínicas prévias estão demonstrados na tabela 3.

Todas as pacientes receberam 2ml de Emervel® VolumeL e 2ml de Emervel® DeepL, um em cada lado. Pacientes do Grupo 1 receberam também 1ml de Emervel® Touch em cada lado, concomitantemente ao tratamento com os géis mais firmes. Um retoque com 1ml de cada produto foi realizado em todas as pacientes.

Todas as pacientes apresentaram melhora de pelo menos 1 grau de acordo com a VHGS em um e três meses após o tratamento. Seis meses após o tratamento, todos os pacientes do

Grupo 1 e 93% do Grupo 2 ainda apresentavam melhora de pelo menos 1 grau na VHGS (Gráfico 1), e a aparência estética foi descrita como tendo melhorado intensamente ou muito intensamente para cerca de 90% dos indivíduos de ambos os grupos (Gráfico 2). Fotografias padronizadas mostram a aparência visual do dorso das mãos nos Grupos 1 e 2, antes e depois do tratamento (Figuras 1 e 2).

No final do estudo (mês seis), o alto nível de eficácia foi confirmado pela satisfação geral; 86,6% das pacientes do Grupo 1 e 100% das do Grupo 2 ficaram satisfeitas com o tratamento (Gráfico 3). Seis meses após o tratamento, as pacientes de ambos os grupos classificaram a elasticidade da pele com sete pontos numa escala de dez pontos. As pacientes do Grupo 1 atribuíram os escores 6,4, 7,2 e 7,1 à hidratação da pele, beleza e volume, respectivamente. No Grupo 2 tais escores foram 6,9, 7,2 e 7,1.

Dor leve foi relatada em ambos os grupos após cada injeção. A pontuação média da dor segundo a VAS nunca excedeu 40mm em nenhum grupo. Em geral, não foram observadas preocupações específicas em relação à segurança, assim como não foram relatados eventos adversos graves ou reclamações relativas aos instrumentos utilizados durante o estudo. Oito indivíduos apresentaram hematomas relacionados ao procedimento (seis no Grupo 1 e dois no Grupo 2). Dez indivíduos apresentaram eventos adversos relacionados ao produto (oito no Grupo 1 e dois no Grupo 2). Os eventos adversos mais frequentes foram a nodulação, que ocorreu em seis indivíduos (20% dos pacientes, todos do Grupo 1), e o edema, que ocorreu em cinco (17%) indivíduos (três do Grupo 1 e dois do Grupo 2). A duração dos nódulos observados foi de duas semanas a menos de seis meses, sendo que todos foram resolvidos de forma espontânea. O edema durou de duas a dez semanas, resolvendo-se espontaneamente em três pacientes, enquanto duas pacientes necessitaram de tratamento com corticosteroides orais. Prurido e hiperemia ocorreram em dois indivíduos (7%) do Grupo 1, e apenas uma paciente do Grupo 2 apresentou dor até três dias após o procedimento.

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a eficácia e a segurança de dois géis de AH, de consistência mais firmes, combinados ou não com um gel mais fluido pertencentes a uma linha específica de preenchedores, visando ao rejuvenescimento das mãos. Ambos os tratamentos foram eficazes, e os resultados foram observados

TABELA 2: Escala de Melhora Estética Global (GAIS)

Grau	Descrição
Melhora muito intensa	Ótimo resultado estético para o implante nesse paciente.
Melhora intensa	Melhora intensa na aparência da condição inicial, porém não totalmente ótima para esse paciente. Um retoque melhoraria ligeiramente o resultado.
Melhora	Melhora óbvia na aparência da condição inicial, porém é indicado retoque ou retratamento.
Inalterado	A aparência permaneceu essencialmente a mesma da condição original.
Piora	A aparência piorou em relação à condição original.

TABELA 3: Características clínicas e demográficas na data inicial

		Grupo 1	Grupo 2	Total
Gênero	Feminino	15 (100,0%)	15 (100,0%)	30 (100,0%)
Idade (anos)		58,3 ± 5,5	54,9 ± 6,9	56,6 ± 6,3
Média ± DP				
Etnia	Caucasiana	15 (100,0%)	14 (93,3%)	29 (96,7%)
	Negra	0 (0%)	1 (6,7%)	1 (3,3%)
Fototipo	II	1 (6,7%)	3 (20,0%)	4 (13,3%)
	III	12 (80,0%)	5 (33,3%)	17 (56,7%)
	IV	2 (13,3%)	6 (40%)	8 (26,7%)
	V	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (3,3%)
VHGS (Perda de tecido adiposo)	2: Moderada	1 (6,7%)	4 (26,7%)	5 (16,6%)
	3: Intensa	11 (73,3%)	8 (53,3%)	19 (63,3%)
	4: Muito intensa	3 (20,0%)	3 (20,0%)	6 (20,0%)
	Média	3,1	2,9	3

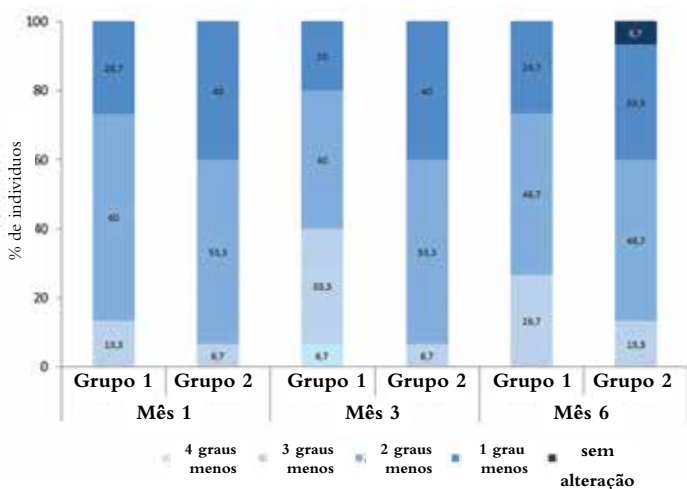


GRÁFICO 1: Escala Validada de Classificação das Mãos em cada consulta de acompanhamento

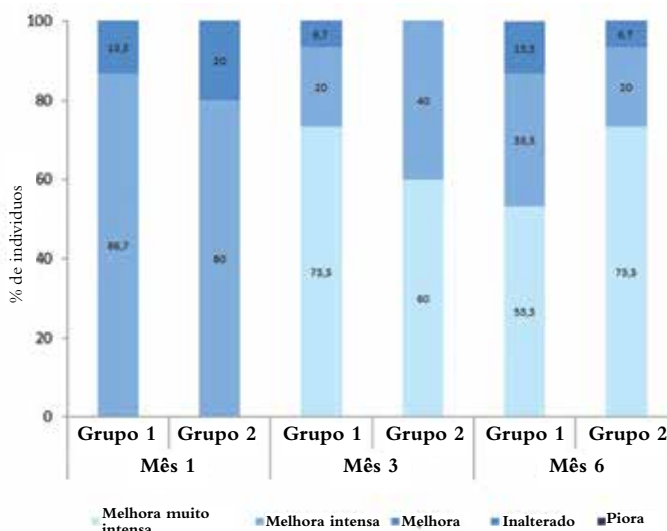


GRÁFICO 2: Escala de Melhora Estética Global. Melhora avaliada pelo investigador em até seis meses para todos os pacientes estudados

durante até seis meses após o tratamento.

Todos os indivíduos tratados em ambos os grupos estudados apresentaram melhora clínica em um a três meses após o tratamento, e a maioria apresentou melhora que permaneceu até seis meses após o tratamento. As avaliações estéticas também sugerem grande eficácia do produto, já que cerca de 90% dos indivíduos apresentaram melhora intensa ou muito intensa no aspecto de suas mãos no final do estudo, conforme estabelecido por avaliador cego.

Os resultados relatados pelas pacientes estudadas também indicam a eficácia do tratamento para ambos os grupos. Mais de 85% dos indivíduos ainda estavam satisfeitos seis meses após o tratamento. Os resultados mostram satisfação ligeiramente mais

alta no Grupo 2.

Estudos anteriores⁸⁻¹⁰ avaliaram a segurança e a eficácia da técnica de preenchimento nas mãos após a utilização de diferentes tipos de preenchedores à base de AH. Um preenchedor à base de AH mostrou-se mais eficaz do que colágeno para reduzir os sinais de envelhecimento intrínseco nas mãos.⁹ De forma semelhante ao nosso estudo, Brandt *et al.* também demonstraram efeito clínico de seis meses relacionado a um preenchedor à base de AH.⁸ No entanto, tais resultados foram obtidos apenas com a utilização isolada de um gel de AH contendo partículas pequenas.

Géis de consistência fluida têm sido utilizados para rejuvenescer a face e as mãos, assim como para melhorar a quali-



A



B

FIGURA 1: A - Fotografias de um paciente do Grupo 1 antes do tratamento
B - Fotografias de um paciente do Grupo 1 seis meses após o tratamento



A



B

FIGURA 2: A - Fotografias de um paciente do Grupo 2 antes do tratamento.
B - Fotografias de um paciente do Grupo 2 seis meses após o tratamento

dade da pele.^{19,20} Esses produtos são aplicados na derme média utilizando uma técnica de múltiplas puncturas. Dois estudos demonstraram melhora estética global do envelhecimento nas mãos durante até um ano após três injeções mensais de um gel de AH estabilizado (Restylane Vital,[®] Galderma SA, Lausanne, Suíça).^{19,20} Ambos os estudos avaliaram os efeitos desse produto quando utilizado isoladamente. No presente estudo, observamos que o gel de AH com consistência mais fluida combinado com os preenchedores de AH de consistências mais firmes não resultou em melhora adicional na aparência das mãos.

No presente estudo, as pacientes relataram grande satisfação com ambos os tratamentos até seis meses após o tratamento. Satisfação de longo prazo por parte dos pacientes é comumente observada com o uso de preenchedores à base de AH para rejuvenescimento facial ou das mãos.^{8,12,13,19-21} Considerando que a durabilidade de preenchedores à base de AH é de até 12 me-

ses,²²⁻²⁴ as pacientes estudadas provavelmente poderiam relatar satisfação com os resultados além do período de acompanhamento do estudo (seis meses).

Todas as pacientes estudadas receberam géis contendo lidocaína. Dor leve foi observada em ambos os grupos no momento das injeções durante o tratamento e também durante o retoque, como esperado com preenchedores de AH contendo lidocaína,²⁵⁻²⁸ uma vez que os efeitos anestésicos demoram alguns minutos para ocorrer. Os produtos apresentaram bom perfil de segurança. Apenas eventos adversos transitórios relacionados ao procedimento, tais como hematoma, nódulos, edema, prurido e eritema, foram observados no local da injeção. Esses efeitos adversos são esperados após tratamento com preenchedores dérmicos e subcutâneos de AH,^{12,13,19,20,29} tendo todos desaparecido durante o estudo. Como esperado, ocorreram mais eventos adversos relacionados aos procedimentos de injeção no Grupo 1, uma vez que

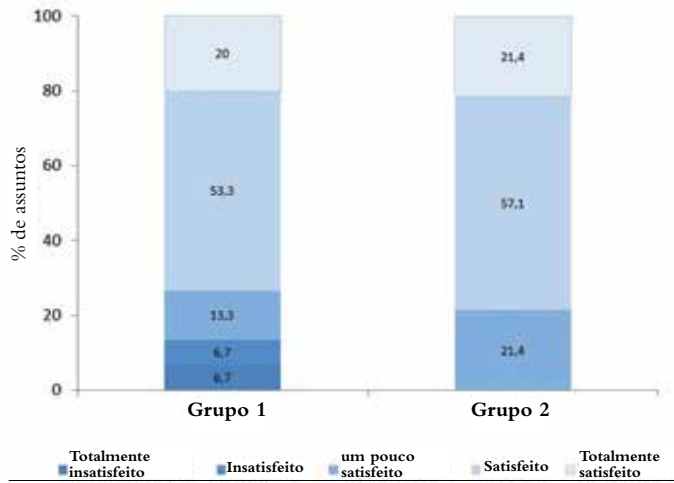


GRÁFICO 3: Satisfação dos pacientes estudados seis meses após o tratamento

uma quantidade maior de injeções foi aplicada nesse grupo.

O presente estudo tem caráter exploratório, não tendo havido, portanto, cálculo para definir o tamanho da amostra. Os resultados, no entanto, demonstram a presença de melhora estética do envelhecimento das mãos para ambos os grupos em comparação ao aspecto inicial.

CONCLUSÕES

Os resultados demonstram que os preenchedores à base de AH utilizados no presente estudo são seguros e eficientes para o rejuvenescimento das mãos. As pacientes de ambos os grupos, recebendo o gel de consistência mais suave ou não, tiveram melhora no aspecto visual das mãos envelhecidas. A linha de preenchedores Emervel® proporciona aos dermatologistas opção adicional para essa crescente modalidade de tratamento cosmético. Mais estudos, contudo, devem ser desenvolvidos com o objetivo de avaliar o perfil de eficácia e segurança dos produtos em questão. ●

PARTICIPAÇÃO DOS AUTORES:

Doris Hexsel

Coleta de dados, redação do manuscrito e revisão final.

Taciana Dal'Forno Dini

Redação do manuscrito e revisão final.

Juliana Schilling de Souza

Coleta de dados e redação do manuscrito.

Carolina Siega

Coleta de dados, análise dos dados, redação do manuscrito e revisão final.

REFERÊNCIAS

- Jakubietz RG, Kloss DF, Gruenert JG, Jakubietz MG. The ageing hand. A study to evaluate the chronological ageing process of the hand. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(6):681-6
- Shamban AT. Combination hand rejuvenation procedures. *Aesthet Surg J.* 2009;29(5):409-13
- Fabi SG, Goldman MP. Hand rejuvenation: a review and our experience. *Dermatol Surg.* 2012;38(7 Pt 2):1112-27
- Goldman A, Prati C, Rossato F. Hand rejuvenation using intense pulsed light. *J Cutan Med Surg.* 2008;12(3):107-13
- Hexsel DM, Mazzuco R, Bohn J, Borges J, Gobbato DO. Clinical comparative study between cryotherapy and local dermabrasion for the treatment of solar lentigo on the back of the hands. *Dermatol Surg.* 2000;26(5):457-62
- Hexsel D, Hexsel C, Porto MD, Siega C. Triple combination as adjuvant to cryotherapy in the treatment of solar lentiginos: investigator-blinded, randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(1):128-33
- Butterwick K, Sadick N. Hand Rejuvenation Using a Combination Approach. *Dermatol Surg.* 2016;42(Suppl 2):S108-18.
- Brandt FS, Cazzaniga A, Strangman N, Coleman J, Axford-Gatley R. Long-term effectiveness and safety of small gel particle hyaluronic acid for hand rejuvenation. *Dermatol Surg.* 2012;38(7 Pt 2):1128-35
- Man J, Rao J, Goldman M. A double-blind, comparative study of non-animal-stabilized hyaluronic acid versus human collagen for tissue augmentation of the dorsal hands. *Dermatol Surg.* 2008;34(8):1026-31
- Dallara JM. A prospective, noninterventive study of the treatment of the aging hand with Juvéderm Ultra® 3 and Juvéderm® Hydrate. *Aesthetic Plast Surg.* 2012;36(4):949-54
- Kablik J, Monheit GD, Yu L, Chang G, Gershkovich J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg.* 2009;35(Suppl 1):302-12
- Rzany B, Cartier H, Kestemont P, Trevidic P, Sattler G, Kerrouche N, et al. Full-face rejuvenation using a range of hyaluronic acid fillers: efficacy, safety, and patient satisfaction over 6 months. *Dermatol Surg.* 2012;38(7 Pt 2):1153-61
- Rzany B, Bayerl C, Bodokh I, Boineau D, Dirschka T, Queille-Roussel C, et al. Efficacy and safety of a new hyaluronic acid dermal filler in the treatment of moderate nasolabial folds: 6-month interim results of a randomized, evaluator-blinded, intra-individual comparison study. *J Cosmet Laser Ther.* 2011;13(3):107-12
- Segura S, Anthonioz L, Fuchez F, Herbage B. A complete range of hyaluronic acid filler with distinctive physical properties specifically designed for optimal tissue adaptations. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(1 Suppl):s5-8
- Farhi D, Trevidic P, Kestemont P, Boineau D, Cartier H, Bodokh I, et al. The Emervel French survey: a prospective real-practice descriptive study of 1,822 patients treated for facial rejuvenation with a new hyaluronic acid filler. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(5):e88-93
- Carruthers C, Carruthers J, Hardas B, Kaur M, Goertelmeyer R, Jones D, et al. A validated hand grading scale. *Dermatol Surg.* 2008;34(Suppl 2):179-83
- Narins RS, Brandt F, Leyden J, Lorenc ZP, Rubin M, Smith S. A randomized, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Perlane vs. Zyplast for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg.* 2003;29(6):588-95
- Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain.* 2003;4(7):407-14
- Gubanova EI, Starovatova PA, Rodina MY. 12-month effects of stabilized hyaluronic acid gel compared with saline for rejuvenation of aging hands. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(3):288-98
- Streker M, Reuther T, Krueger N, Kerscher M. Stabilized hyaluronic acid-based gel of non-animal origin for skin rejuvenation: face, hand, and décolletage. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(9):990-4
- Bae JM, Lee DW. Three-dimensional remodeling of young Asian women's faces using 20-mg/ml smooth, highly cohesive, viscous hyaluronic acid fillers: a retrospective study of 320 patients. *Dermatol Surg.* 2013;39(9):1370-5
- Weiss RA, Moradi A, Bank D, Few J, Joseph J, Dover J, et al. Effectiveness and Safety of Large Gel Particle Hyaluronic Acid With Lidocaine for Correction of Midface Volume Deficit or Contour Deficiency. *Dermatol Surg.* 2016;42(6):699-709.
- Glaser DA, Kenkel JM, Parodkar-Mitragotri D, Murphy DK, Romagnano L, Drinkwater A. Duration of effect by injection volume and facial subregion for a volumizing hyaluronic acid filler in treating midface volume deficit. *Dermatol Surg.* 2015;41(8):942-9.
- Prasetyo AD, Prager W, Rubin MG, Moretti EA, Nikolis A. Hyaluronic acid fillers with cohesive polydensified matrix for soft-tissue augmentation and rejuvenation: a literature review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:257-80.
- Brandt F, Bank D, Cross SL, Weiss R. A lidocaine-containing formulation of large-gel particle hyaluronic acid alleviates pain. *Dermatol Surg.* 2010;36(Suppl 3):1876-85
- Prager W, Micheels P. A prospective, comparative survey to investigate practitioners' satisfaction with a cohesive, polydensified-matrix®, hyaluronic acid-based filler gel with and without lidocaine for the treatment of facial wrinkles. *J Cosmet Dermatol.* 2015;14(2):124-9
- Monheit GD, Campbell RM, Neugent H, Nelson CP, Prather CL, Bachtell N, et al. Reduced pain with use of proprietary hyaluronic acid with lidocaine for correction of nasolabial folds: a patient-blinded, prospective, randomized controlled trial. *Dermatol Surg.* 2010;36(1):94-101
- Weinkle SH, Bank DE, Boyd CM, Gold MH, Thomas JA, Murphy DK. A multi-center, double-blind, randomized controlled study of the safety and effectiveness of Juvéderm injectable gel with and without lidocaine. *J Cosmet Dermatol.* 2009;8(3):205-10
- Huang X, Liang Y, Li Q. Safety and efficacy of hyaluronic acid for the correction of nasolabial folds: a meta-analysis. *Eur J Dermatol.* 2013;23(5):592-9