

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

EFICÁCIA E DURABILIDADE DO ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO (PLLA) NA REGIÃO FACIAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho submetido por

Roberta Soledade Signori

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

julho de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

EFICÁCIA E DURABILIDADE DO ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO (PLLA) NA REGIÃO FACIAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho submetido por

Roberta Soledade Signori

para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Doutor Giancarlo De la Torre Canales

julho 2024

Dedicatória

Dedico essa tese à minha família, especialmente ao meu marido e meu filho, cujo amor e apoio foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor Giancarlo de La Torre Canales quero expressar minha sincera gratidão por sua orientação excecional e apoio incansável. A sua experiência e sabedoria foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz agradeço por todas as oportunidades e conhecimentos transmitidos ao longo destes dois anos.

A todos os professores, que encontrei ao longo do meu percurso académico, pela dedicação na transmissão de conhecimentos, os quais tanto contribuíram para o meu crescimento pessoal quanto profissional.

Às bibliotecárias do Karolinska Institutet, agradeço pela colaboração inestimável no desenvolvimento da estratégia de busca e pelo suporte e durante minha pesquisa.

Ao meu marido e meu filho, expresso minha profunda gratidão pelo apoio incondicional, carinho, motivação, superação e paciência demonstrados ao longo deste percurso. Reconheço os momentos que tive de sacrificar em nossa convivência para alcançar este objetivo e valorizo imensamente o apoio e compreensão que me proporcionaram.

Aos meus pais e irmãos, agradeço por todo o amor e apoio que me deram ao longo da minha vida, assim como à minha sogra pelos incentivos e conselhos valiosos que sempre me ofereceu.

À Deus que é a minha base, a todos meus amigos e àqueles que cruzaram o meu caminho nesta jornada, em especial àqueles que contribuíram significativamente para o meu crescimento e realização. Vocês tornaram essa jornada mais leve e alegre.

RESUMO

Objetivo. O principal objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a eficácia, durabilidade e efeitos adversos do tratamento com PLLA para fins estéticos. **Material e Métodos.** A estratégia da busca foi realizada na base de dados MEDLINE (Ovid). A busca da literatura foi realizada em cinco bases de dados, desde a sua criação até 12 de fevereiro de 2024. O objetivo era identificar ensaios clínicos randomizados que avaliassem o tratamento com Ácido Poli-L-Láctico em adultos com sinais de envelhecimento facial e/ou lipoatrofia. A avaliação do viés foi realizada usando a Ferramenta de Avaliação de Viés da Cochrane para Ensaios Clínicos Randomizados (RoB 2). **Resultados.** Foram incluídos onze estudos de um total de 1467 citações identificadas. Quatro estudos demonstraram aumento na espessura dérmica e melhora significativa na severidade da lipoatrofia facial após o tratamento com PLLA, com efeitos mantidos por pelo menos 25 meses. Dois estudos evidenciaram a superioridade do PLLA sobre o colagénio humano injetável. Além disso, três estudos mostraram resultados favoráveis ao PLLA em comparação com o gel de PH quanto à lipoatrofia, perda de água trans-epidérmica, qualidade da pele, elasticidade e satisfação do paciente. Todos os eventos adversos foram de intensidade leve a moderada, sendo os principais relacionados ao processo de injeção e formação de nódulos. Cinco dos onze estudos incluídos foram considerados com alto risco de viés. **Conclusão.** O PLLA demonstrou eficácia, com efeitos que podem durar até 2 anos. No entanto, a evidência atual sobre a eficácia e segurança do PLLA para rejuvenescimento facial é de baixa qualidade; portanto, a alta eficácia, segurança e efeitos duradouros relatados devem ser investigados com mais profundidade.

Palavras-chave: Ácido Poli-L-láctico, Estética Facial, Biostimulador, Revisão Sistemática

ABSTRACT

Objective. The primary objective of this systematic review study was to investigate the effectiveness, durability, and adverse events of PLLA treatment for aesthetic indications.

Material and methods. The search strategy was performed in MEDLINE (Ovid). The electronic literature search of five databases was performed, from the inception of the databases until 12th of February 2024. This was to identify randomized clinical trials that assessed Poly-L-Lactic Acid treatment in adult individuals exhibiting facial aging and/or facial lipoatrophy. Risk of bias was assessed using the Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials (RoB 2). **Results.** Eleven RCTs out of 1467 identified citations were included. Four studies showed increased dermal thickness, significant improvement in facial lipoatrophy severity and aesthetic clinical scores, after PLLA treatment with its effects sustained for at least 25 months. Two studies demonstrated the superiority of PLLA over injectable human collagen. Also, three studies showed positive results favoring PLLA when compared with PH gel in lipoatrophy severity, trans epidermal water loss, skin quality, elasticity, and patient satisfaction. All adverse events were mild-to-moderate in intensity, and the main ones worth noting were bruising, hematoma, tenderness, nodules, and edema. Five out of 11 studies were considered as high risk of bias. **Conclusion.** PLLA has demonstrated efficacy, with effects that can last up to 2 years. However, the current evidence on the effectiveness and safety of PLLA for facial rejuvenation is of low quality; thus, the reported high effectiveness, safety, and long-lasting effects when used for this purpose, should be further investigated.

Key words: Poly-L-lactic Acid, Facial Aesthetics, Biostimulator, Systematic Review

ÍNDICE GERAL

INTRODUÇÃO	13
1. Contextualização do Envelhecimento Facial:.....	13
1.1) Alterações Cutâneas na Face Envelhecida:	14
1.2) Alterações nos Depósitos de Gordura:	15
1.3) Modificações Musculares na Face Relacionadas ao Envelhecimento:	16
1.4) Impacto do Envelhecimento Ósseo na Morfologia Facial:	16
2. Terapias para o tratamento do Envelhecimento Facial:.....	16
2.1) Tratamentos Não Cirúrgicos:	17
3. Bioestimulador Ácido Poli-L-Láctico (PLLA):	20
METODOLOGIA.....	23
2. Estratégia de busca	23
3. Seleção dos Estudos	24
4. Extração de dados	24
5. Análise de risco de viés	25
RESULTADOS	27
1) Seleção dos estudos	27
2. Eficácia e Durabilidade	29
2.1) Protocolo Imediato X Protocolo Tardio	29
2.2) PLLA X Colagénio Humano	29
2.3) Outras Comparações.....	30
3. Eventos Adversos	30
4. Protocolo de Reconstituição	31
5. Avaliação da Qualidade.....	43
DISCUSSÃO	45
1. Eficácia, durabilidade e eventos adversos	45

2. Protocolo de Reconstituição	46
3. Produtos Comerciais e Variações	47
4. Qualidade das Evidências	47
5. Limitações do Estudo	48
6. Implicações Clínicas e Generalização	48
7. Aplicações Futuras	48
CONCLUSÃO.....	51
BIBLIOGRAFIA	53

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos incluídos.....	32
Tabela 2. Avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos incluídos	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma PRISMA da estratégia de busca no banco de dados e inclusão dos estudos.....	28
---	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS

BoNT- A Toxina Botulínica Tipo A

CaHA- Hidroxiapatita de Cálcio

CMC- Carboximetilcelulose

EA- Eventos Adversos

ERA- Escala de Avaliação de Rugas

EVA- Escala Visual Analógica

FSTV- Volume de Tecidos Moles Faciais

GAGs- Glicosaminoglicanos

GAIS- Escala Global de Melhoria Estética

GCWS- Escala Galdermade Rugas na Bochecha

HA- Ácido Hialurónico

HADS- Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar

IGE- Avaliação Global do investigador

ISAPS- Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética

MBSRQ-AS- Questionário Multidimensional De relações com o Corpo- Escala de Aparência do Indivíduo

MEC- matriz extracelular

MOS-HIV- Estudo de resultados médicos/ inquéritos de saúde sobre HIV

PDO- Polidioxanona

PCL- Policaprolactona

PGA- Ácido Poliglicólico

PGs- Proteoglicanos

PH- Hidrogel de Poliacrilamida

PLLA- Ácido Poli-L-Lactico

PMMA- Polimetilmetacrilado

PRISMA- Preferred Reporting Items for a Systematic Reviews and Meta-Analyses

PRP- plasma rico em plaquetas

RCTs- Ensaios Clínicos Randomizados

SGE- Avaliação Global Pessoal

SMAS- sistema Músculo-Aponeurótico Superficial

SS- Satisfação do Sujeito

VAS- Escala Analógica Visual

WAS- Escala de Avaliação de Rugas

WSRS/TC- Tomografia Computadorizada

INTRODUÇÃO

A procura pelo retardo do envelhecimento facial está a se tornar um fenômeno social devido aos avanços significativos alcançados em terapias não cirúrgicas e menos invasivas, tais como lasers, toxina botulínica e preenchimentos (Beylot, 2019). Desse modo, a expansão na tecnologia de preenchedores estão em destaque, principalmente os que incluem bioestimuladores de colagénio que exercem seu efeito estético através do estímulo à produção de um novo colagénio (Melo et al., 2017).

Diante disso, é crucial para a compreensão do mecanismo de ação das diversas terapias disponíveis, ter o conhecimento do processo de envelhecimento da face e de suas várias camadas, que qualquer alteração devido à interdependência entre elas pode influenciar as camadas adjacentes, e que cada camada anatômica do rosto passa por um processo de envelhecimento único (de Sanctis Pecora, 2024).

1. Contextualização do Envelhecimento Facial:

Para reconhecer e compreender os sinais de envelhecimento, é fundamental ter familiaridade com as características típicas da face jovem. Estas incluem, como exceção para os asiáticos, olhos grandes em forma de amêndoa, bochechas e lábios mais volumosos, um perfil facial com aspeto mais arredondado, pele homogênea e sem manchas, e contornos bem definidos na linha da mandíbula e no queixo (Swift, Liew, Weinkle, Garcia & Silberberg, 2021). Somando-se a isso, Mendelson & Wong (2012) descrevem que a fisionomia jovem é caracterizada por uma estrutura esquelética robusta, uma barra supraorbital proeminente, bochechas pronunciadas e uma linha da mandíbula forte, que proporcionam um suporte adequado aos tecidos moles faciais, atributos que realçam a atratividade do rosto.

À medida que avançamos na compreensão do envelhecimento facial, torna-se claro que as características anteriormente destacadas sofrem transformações notáveis. Contudo, de acordo com a literatura, durante o processo de senescência, observam-se alterações como

remodelação óssea, atrofia e redistribuição de gordura, e flacidez da pele, o que conduz ao surgimento das rugas (Swift et al., 2021). Dos tecidos superficiais aos profundos, o envelhecimento é observado em todas as estruturas faciais e, por meio da interação das estruturas, juntamente com a capacidade da pele de envolvê-las, é o que determina o aspecto do rosto envelhecido (de Sanctis Pecora, 2024).

1.1) Alterações Cutâneas na Face Envelhecida:

No âmbito das alterações perceptíveis da pele e dos tecidos de suporte durante o processo de envelhecimento, nota-se uma redução na espessura da epiderme, enfraquecimento das junções dermo-epidérmicas e atrofia da derme (Boismal et al., 2020). Adicionalmente, observa-se a atrofia do tecido adiposo subcutâneo e da musculatura, o que culmina num suporte adipo-muscular enfraquecido e, conseqüentemente, numa flacidez cutânea. Desta forma, devido a perda de tecido cutâneo dérmico e hipodérmico associado à constante influência da gravidade, os tecidos subcutâneos sofrem deslocamento, que resulta na queda do nariz, lábios, bochechas e as rugas (Friedman, 2005; Boismal et al., 2020).

Por conseguinte, essas modificações cutâneas são justificadas pelas alterações bioquímicas e estruturais na pele que ocorrem de forma lenta e progressiva e que são fortemente moduladas por fatores intrínsecos e extrínsecos (Diogenes de Lima Menezes et al., 2022; Cunha et al., 2020). Desse modo, a diminuição dos níveis hormonais, capacidade de reparo do DNA, exposição à radiação UV, poluição do ar, desnutrição e tabagismo são fatores que estão diretamente ligadas as alterações da pele, sendo que a radiação UV é responsável por 80% desses efeitos. Esses fatores, em conjunto, resultam em mudanças visíveis na aparência facial (Zargaran et al., 2022). Desse modo, à medida que envelhecemos, a derme que é composta por matriz extracelular (MEC) e fibroblastos, passa por mudanças significativas deteriorativas (Shin et al., 2019).

As alterações mais conhecidas na derme durante o envelhecimento dizem respeito à diminuição das fibras de colágeno e elastina sendo responsável pela diminuição na formação da MEC (Boismal et al. 2020). Visto que o colagénio, uma parte fundamental desta matriz, degrada-se e diminui em quantidade às custas da atividade elevada das metaloproteinases no processo de envelhecimento, a interação mecânica entre os

fibroblastos e a matriz extracelular é comprometida e leva à deterioração da função dos fibroblastos e à diminuição adicional do colagénio dérmico (Shin et al., 2019). Em adição, devido a glicação, a rigidez do colagénio aumenta e a elastina perde suas propriedades elásticas (Boismal et al., 2020). Além do colagénio, também há redução de fibras elásticas, GAGs e PGs (Glicosaminoglicanos e proteoglicanos, respetivamente) que levam a alterações funcionais na pele como a perda da elasticidade e formação das rugas (Shin et al. 2019).

Neste sentido, os principais sinais clínicos resultantes do processo de envelhecimento facial são: ríntides da testa, pés de galinha, ptose da sobrancelha, ptose nasal, formação do sulco nasolabial, aprofundamento da prega nasojugal, ptose do queixo, perda do contorno mandibular, queda do lábio superior, formação de papada, aprofundamento da prega labiomentar e perda da projeção da bochecha (Friedman, 2005; Kapoor et al. 2021).

1.2) Alterações nos Depósitos de Gordura:

Com o decorrer da idade, há uma deflação seletiva da gordura profunda e do esqueleto ósseo, juntamente com a fadiga ligamentar, que resulta na perda de suporte e na descida da gordura superficial sobrejacente, o que contribui para o aspeto caído e flácido da face envelhecida (Kapoor et al., 2021). Adicionalmente, os compartimentos de gordura na testa, região periorbital e perioral sofrem atrofia, acompanhada pelo reposicionamento dos coxins adiposos na área periorbital, face média e mandíbula inferior, conforme observado por Swift et al. (2021). Essa redistribuição e atrofia resultam em uma distribuição irregular e flacidez dos tecidos moles profundos, consequências da perda de volume do compartimento de gordura e do deslocamento descendente dos pontos de fixação dos músculos e ligamentos, conforme indicado por Mao et al. (2023). Além disso, o tecido adiposo branco subcutâneo também sofre alterações no envelhecimento, incluindo mudanças na espessura e estrutura, resultando na redução de seu volume e da matriz de colagénio, afetando diretamente sua rigidez (Wollina et al., 2017).

1.3) Modificações Musculares na Face Relacionadas ao Envelhecimento:

No contexto das alterações musculares associadas ao processo de envelhecimento, existe um aumento do tônus muscular decorrente da hiperativação ao longo da vida, como no caso do músculo procer, levando à formação de rugas persistentes devido à repetida contração da pele na mesma área (Sanctis Pecora, 2024). Além disso, músculos como o depressor do lábio inferior, o depressor do ângulo da boca e o platisma ao exercerem tração nos tecidos moles para baixo, contribuem para a deterioração do contorno da mandíbula. Desta forma o sinergismo e antagonismo dos músculos da mímica tem um papel de destaque no processo de envelhecimento (Braz & Eduardo, 2020).

1.4) Impacto do Envelhecimento Ósseo na Morfologia Facial:

No que concerne às transformações no tecido ósseo associadas ao envelhecimento, conforme destacado por Braz & Eduardo (2020), há mudanças notáveis na parte inferior da face. Isso abrange a reabsorção da mandíbula, levando ao aumento do ângulo mandibular, à projeção anterior e ao encurtamento do queixo. Além do mais, Mendelson & Wong (2012) ressaltam que áreas como o esqueleto médio da face, incluindo a maxila, a área piriforme do nariz e os aspetos superomedial e inferolateral da borda orbital, assim como a região pré-papada da mandíbula, são particularmente propensas à reabsorção. Esse processo desencadeia uma cascata de efeitos que resultam no recuo ou na mudança de posição do tecido mole adjacente (Mao et al., 2023).

2. Terapias para o tratamento do Envelhecimento Facial:

Há uma crescente busca por tratamento antienvhecimento por parte dos pacientes devido ao aumento da percepção dos sinais de envelhecimento facial, o que está a impulsionar os investigadores a procurar formas diversificadas de tratamento (Friedman, 2005). De modo análogo, uma das maiores dificuldades que os profissionais da saúde enfrentam na abordagem do rejuvenescimento facial é a diversidade individual, à luz da

infinidade de abordagens técnicas disponíveis para melhorar a aparência das faces envelhecidas (Kim, Choi e Lee, 2015).

Dentro da vasta gama de tratamentos estéticos antienvelhecimento atualmente disponíveis, podem ser descritos procedimentos não invasivos, como aplicação de toxina botulínica, preenchedores de tecidos moles, bioestimuladores, peelings químicos, plasma rico em plaquetas e tratamentos com tecnologias, e procedimentos invasivos como as intervenções cirúrgicas, como enxerto de gordura, lifting facial e cervical, blefaroplastia e rinoplastia. Neste sentido, a Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética (ISAPS, 2022) reportou um aumento contínuo de procedimentos estéticos cirúrgicos e não cirúrgicos em todo o mundo, totalizando, um aumento de 11,2% no ano de 2022 em relação ao ano anterior. Entretanto, os procedimentos não invasivos por serem tratamentos de alta eficácia, baixo risco e rápida recuperação, têm-se tornado a modalidade cada vez mais popular e têm abrangido, inclusive, as faixas etárias cada vez mais jovens (Christen, 2022). Os procedimentos cosméticos minimamente invasivos tiveram um papel de destaque aumentando 57,8% desde o ano 2018 (ISAPS, 2022). Ademais, os procedimentos na face, cabeça e pescoço e o uso de injetáveis tiveram aumento de 52,1% e 7,8% respectivamente desde 2018. Embora a toxina botulínica continue sendo o tratamento injetável mais utilizado, com um aumento de 51,2%, o uso de bioestimuladores mostrou um crescimento de 171,8% desde 2018 (ISAPS, 2022). Estes dados indicam que o uso de bioestimuladores tem assumido uma importante posição no que se refere ao tratamento do envelhecimento facial, estando atrás só da toxina botulínica e ácido hialurônico.

2.1) Tratamentos Não Cirúrgicos:

2.1.1) Toxina Botulínica:

A toxina botulínica tipo A (BoNT-A) é amplamente procurada como uma das principais opções terapêuticas antienvelhecimento devido à sua eficácia em reduzir as primeiras marcas visíveis do envelhecimento, tais como rugas e linhas na superfície da pele, que

surgem devido ao aumento da tonicidade muscular em repouso ao longo do tempo (Camargo et al., 2021). A BoNT-A é uma neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbica em forma de bastonete *Clostridium botulinum*, e a sua forma de atuação implica o bloqueio da libertação de acetilcolina na junção neuromuscular, o que resulta em paralisia muscular (Hong, 2023). Contudo, a popularidade da BoNT-A é justificada pelo facto de ela ser uma terapia de baixo custo, por sua eficácia e por não ter necessidade de tempo de recuperação, mesmo que implique em uma ação temporária de durabilidade dos 3 a 5 meses (Camargo et al., 2021).

2.1.2) Fios de sustentação:

Já no combate a flacidez, com os avanços da tecnologia, a utilização de fios de sustentação se tornou uma opção de tratamento que tem como objetivo, “puxar e fixar os tecidos na direção contrária a gravidade através da utilização extensiva de fios (Hong et al., 2024)”. Os fios apresentam farpas, engrenagens ou cones ao longo de algumas de suas partes, os quais agarram, levantam, suspendem e sustentam o tecido flácido, visando uma aparência mais jovem. Esses fios são compostos por biomateriais sintéticos como polidioxanona (PDO), ácido poli-L-láctico (PLLA), ácido poliglicólico (PGA) e policaprolactona (PCL), comumente empregados em dispositivos médicos, implantes e fios cirúrgicos (Wong, 2021).

2.1.3) Preenchedores:

Dentro do grupo de preenchedores, apesar da ampla variedade disponível no mercado, eles podem ser categorizados de duas formas: os que são biodegradáveis ou absorvíveis como o ácido hialurónico (AH), a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e o PLLA, e os que são permanentes ou não biodegradáveis como o polimetilmetacrilato (PMMA) (Marinelli et al., 2016; Al-Ghanim, Richards & Cohen, 2023).

Como representante do grupo dos preenchedores permanentes, o PMMA (polimetilmetacrilato) é uma substância sintética e biocompatível composta por microesferas suspensas em colagénio bovino que não são absorvidas pelo organismo. Na

atualidade, o seu uso não é recomendado devido à alta taxa de eventos adversos reportados na literatura, entre os quais a necrose tecidual é o mais grave.

Um dos preenchimentos absorvíveis mais comuns é à base de HA, um polissacarídeo natural conhecido por sua biocompatibilidade absoluta, mantendo seu volume por cerca de 6 a 18 meses, antes de ser completamente reabsorvido pelo organismo (Marinelli et al., 2016). Dentro dos preenchedores reabsorvíveis podemos mencionar aos bioestimuladores de colagénio, que cumprem a função de preencher a face, porém mediante outros mecanismos os quais serão descritos mais adiante. Sendo assim, podemos mencionar à hidroxiapatita de cálcio (CaHA) uma substância sintética com propriedades de bioestimulação de colagénio, composto por iões de cálcio e fosfato, biodegradável, biocompatível e não mutagénica, que possui um gel transportador coesivo com alta viscosidade e elasticidade, permitindo uma ação imediata na correção de volume que é gradualmente reabsorvida e substituída pela neoformação de colagénio (Cunha et al., 2020). A Policaprolactona também é um produto que induz a neoformação de colagénio e que consiste em um polímero totalmente bioabsorvível, a policaprolactona, em um gel aquoso transportador de carboximetilcelulose (CMC) que proporciona um aumento de volume e correção da face de forma imediata e com a estimulação de colagénio a longo prazo (Melo et al., 2017). Por fim, o Ácido poli-L-láctico, um polímero sintético, biocompatível e biodegradável que promove aumento gradual do volume facial ao estimular a produção natural de colagénio e fibroblastos, característica esta que permite um rejuvenescimento facial adaptável ao longo do tempo com resultados mantidos por até 2 anos (Butterwick & Lowe, 2009).

2.1.4) Bioestimuladores:

Com o reconhecimento do papel fundamental da perda de volume, quantidade de colagénio e coxins de gordura no processo de envelhecimento facial, os bioestimuladores de colagénio mencionados anteriormente, os quais repõem o volume tecidual, tornaram-se opções de tratamento cada vez mais importantes para reestruturação e rejuvenescimento da face envelhecida (Lorenc, 2012).

Os bioestimuladores são polímeros injetáveis que em uma aplicação clínica particular geram uma resposta tecidual ou benefício celular, por meio de uma resposta inflamatória controlada desejada, que leva à lenta degradação do material e culmina com a deposição de colagénio no tecido, condicionada pelas propriedades do biomaterial, as características do paciente e a técnica pela qual o polímero foi injetado no tecido (Cunha et al., 2020). Assim sendo, existem disponíveis diversos tipos e marcas de bioestimuladores com diferentes composições e formulações. São representantes desse grupo de polímeros a policaprolactona (PCL; Ellansé; Sinclair Pharmaceuticals, Londres, Reino Unido), hidroxilapatita de cálcio (CaHA, Radiesse; Merz Aesthetics, Frankfurt am Main, Alemanha; Crystalys Luminera; Allergan Aesthetics, um grupo AbbVie, EUA) e com um lugar de destaque na literatura o ácido poli-l-láctico (PLLA, Sculptra; Galderma, La Tour-de-Peilz, Suíça; Lanluma V e Lanluma X, Sinclair Pharmaceuticals, Londres, Reino Unido). Suas principais diferenças, para além da formulação, consistem no mecanismo de degradação, técnica, nível de eficácia e durabilidade (Christen, 2022).

3. Bioestimulador Ácido Poli-L-Láctico (PLLA):

O bioestimulador de colagénio ácido poli-l-láctico vendido comercialmente como Sculptra pela Galderma® foi o primeiro bioestimulador desenvolvido com o intuito de combater os sinais do envelhecimento, tendo como indicação primária o aumento da sustentação tecidual mediante a estimulação na produção de colagénio (Goldman, 2011). O PLLA foi aprovado desde 1999 na Europa como preenchedor de rugas, em 2004 a FDA dos EUA o aprovou para uso na população HIV positiva com a finalidade de tratar a perda de volume facial secundária à lipoatrofia e, em 2009, para perda de volume em pacientes não HIV positivos. Este produto tem apresentado resultados satisfatórios e seguros em diversas aplicações médicas como correção do sulco nasolabial, melhoria do contorno facial e tratamento de outras rugas faciais (AL Alam & Tung, 2018).

O PLLA é um polímero sintético biocompatível e biodegradável (Ray & Ta, 2020). As micropartículas compostas que formam este polímero desencadeiam uma resposta inflamatória de corpo estranho, resultando no seu encapsulamento seguido de fibroplasia e posteriormente em deposição de colagénio tipo I na matriz extracelular (Han 2023). Este bioestimulador, além de um efeito imediato de preenchimento de volume, possibilita

induzir também efeitos a longo prazo, promovendo a síntese de colagénio pelos fibroblastos após a degradação das micropartículas de PLLA. Sua degradação ocorre de forma segura pela mesma via metabólica que o ácido láctico, sendo convertido através da sua oxidação em água e dióxido de carbono (Fitzgerald et al., 2018; Butterwick & Lowe 2009). A completa eliminação ocorre em aproximadamente 18 meses, mas seus efeitos clínicos são notados por até 25 meses (Brandt et al, 2011).

O PLLA, como já mencionado, é vendido principalmente com o nome comercial de Sculptra®. Este é o bioestimulador mais estudado e com maior número de evidências científicas. De acordo com as especificações fornecidas pelo próprio fabricante, este produto é um implante injetável disponível na forma de suspensão estéril não pirogênica, que requer a reconstituição a partir de um pó estéril pela adição de água estéril para preparações injetáveis. Essa suspensão contém micropartículas de ácido poli-L-láctico, uma forma cristalina de ácido poliláctico (Galderma Laboratories, 2023). Essa reconstituição é comumente feita com 5-8 ml de água estéril e opcionalmente, para minimizar o desconforto da aplicação, pode ser adicionado 1ml de lidocaína estéril a 2% (Moyle et al., 2006). O número de sessões depende da necessidade do paciente, entretanto uma única sessão alcança resultados limitados. Porém existem diferentes tipos de protocolos propostos na literatura referente à reconstituição e número de sessões, que consequentemente podem afetar a sua eficácia.

Conforme as indicações do fabricante, o Sculptra® está indicado para uso em pessoas imunocompetentes ou não, para correção de deficiências superficiais a profundas do contorno do sulco nasolabial e outras rugas faciais. Promove a melhora no contorno facial, incluindo linhas mandibulares, sulcos nasogenianos, região temporal, região malar e a correção de linhas de marionetes, restaurando a forma harmônica da face (Beer, 2009). Assim sendo, reestabelece de forma gradual o volume com o efeito adicional da estimulação de colagénio (Byun et al, 2015).

Nessa direção, a literatura tem mostrado a eficácia do PLLA em estudos clínicos. Goldberg et al. (2013), avaliaram a resposta do tecido humano a PLLA injetável examinando a formação de novo colagénio e a reação inflamatória em 14 voluntários saudáveis. O nível médio de colagénio, principalmente o do tipo I, aumentou significativamente desde o início do estudo até os 6 meses de acompanhamento, sendo

que 70% dos sujeitos avaliados por análise qualitativa apresentaram este aumento. A avaliação histológica do processo inflamatório indicou que aos 3, 6 e 12 meses, nenhum indivíduo teve inflamação moderada ou grave. Já em um outro estudo randomizado, Brandt et al. (2011), comparou a eficácia do Sculptra® injetável versus colagénio humano para correção dos sulcos nasolabiais em 233 pacientes que foram acompanhados até 25 meses após a última aplicação. Concluíram que o tratamento com PLLA em relação ao colagénio humano foi superior e que altas pontuações de IGE (Investigator Global Evaluations) foram mantidas por até 25 meses, sugerindo uma duração de efeito de dois anos (Brandt et al, 2011).

Porém, apesar do crescente interesse e utilização do PLLA em procedimentos estéticos, a avaliação sistemática de sua eficácia ainda carece de uma abordagem abrangente. Enquanto diversos estudos publicados têm explorado os efeitos do PLLA, uma síntese, organizada e crítica das evidências disponíveis é crucial para entender seu verdadeiro potencial terapêutico e a sua eficácia frente aos outros tipos de tratamento que procuram a bioestimulação de colagénio ou reestruturação facial, assim como para estabelecer protocolos clínicos. Desta forma, o presente estudo visa, mediante uma revisão sistemática da literatura, compilar, analisar e sintetizar os resultados de estudos clínicos que investigaram a eficácia e segurança do PLLA como tratamento bioestimulador com finalidade estética quando aplicado na face.

OBJETIVOS

1. Avaliar mediante uma revisão sistemática da literatura a eficácia, durabilidade e segurança do PLLA como tratamento bioestimulador no envelhecimento facial.
2. Estabelecer recomendações clínicas para o uso do PLLA no tratamento do envelhecimento facial.

METODOLOGIA

A presente revisão sistemática seguiu os Itens de Relatório Preferenciais da Declaração de Extensão PRISMA para Relatórios de revisões sistemáticas incorporando meta-análises de rede de intervenções de cuidados de saúde (a lista de verificação PRISMA-P) (*Anexo 1*) ((Hutton et al, 2015).

Esta revisão sistemática foi previamente registada no Prospero (Internacional Prospective Register of Systematic Reviews) com o número de registo (CRD42023472405). A coleta dos dados dos estudos incluídos foi realizada e analisada seguindo uma abordagem estruturada baseada no modelo PICO, sendo um acrônimo para: P = Pacientes, I = Intervenção, C = Comparação, O = Desfecho (Riva et al., 2012). A população foi composta por pacientes (P) com sinais de envelhecimento facial e/ou lipoatrofia, enquanto a intervenção investigada (I) foi o tratamento com Ácido Poli-L-Lático (PLLA) para restauração do volume tecidual e envelhecimento facial. (O) foram a eficácia, durabilidade e segurança do PLLA e a comparação (C) foi nenhum tratamento/placebo/tratamento específico para o envelhecimento da face e/ou lipoatrofia.

1. Critérios de Inclusão/Exclusão

Os critérios de inclusão foram a) Ensaios clínicos randomizados; b) indivíduos adultos com envelhecimento facial; c) indivíduos adultos apresentando lipoatrofia facial. Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: a) Estudos que não possam ser encontrados em outros idiomas além do inglês, português e espanhol; b) publicações irrelevantes para a questão de pesquisa; c) estudos transversais, de caso-controle e observacionais, editoriais, cartas, processos judiciais, entrevistas, séries de casos, relatos de casos e revisões.

2. Estratégia de busca

A estratégia de busca foi criada e executada no MEDLINE (Ovid) com o auxílio das bibliotecárias Sabina Gillsund e Narcisa da Biblioteca Universitária do Karolinska

Institutet. Os métodos de busca foram revisados por outro bibliotecário antes das buscas finais. Juntamente com autores desta revisão, cada conceito de pesquisa foi identificado usando Medical Subject Headings (MeSH-terms) e termos de texto livre. Os termos do Subject Headings (MeSH) ou “palavras-chave” usadas para a pesquisa serão: “Sculptra” OR “PLLA” OR “Collagen stimulator” OR “Dermal fillers” OR “Poly-L-lactic acid” AND “Rejuvenation” AND “Aging”, e várias combinações de termos-chave que serão usados para restringir os resultados da pesquisa. O Polyglot Search Translator foi utilizado para traduzir a busca em outras bases de dados. A pesquisa eletrônica final abrangeu bases de dados como MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Central Registry of Controlled Trials (CENTRAL) e Web of Science desde o início de cada base de dados até 26 de outubro de 2023 sem restrição de língua. A remoção das duplicatas foi realizada utilizando o método de Bramer et al. (2016). Além disso, foi incluída uma etapa para comparação de identificadores digitais de objetos (DOI) e busca nas listas de referências dos estudos incluídos. A estratégia de pesquisa completa para todos os bancos de dados é fornecida no Anexo.

3. Seleção dos Estudos

Para diminuir qualquer potencial viés durante o processo de seleção dos estudos, utilizamos a ferramenta baseada na web Rayyan. Esta seleção foi realizada de forma independente e cega por outros dois pesquisadores. Nos casos de desacordo quanto à elegibilidade, estes foram resolvidos através de discussões com um terceiro pesquisador, atuando como árbitro para tomar decisões finais. Uma vez resolvidas todas as discrepâncias, os autores pesquisadores revisaram o texto completo dos artigos selecionados na primeira etapa para identificar os critérios de inclusão. Quaisquer divergências nesta segunda etapa, foram resolvidas também através de discussões com o mesmo terceiro pesquisador.

4. Extração de dados

Para a extração dos dados dos artigos incluídos, uma tabela de extração de dados foi elaborada, criada e testada de forma piloto de forma independente em três estudos

escolhidos aleatoriamente pelos autores para garantir a consistência da extração. Os dados extraídos abrangeram informações sobre as características dos estudos incluídos e dos participantes, incluindo detalhes do autor, tipo de estudo, diagnóstico/critérios utilizados, número de participantes, idade média, distribuição por sexo, doses de PLLA, protocolo de diluição, regiões em que o PLLA foi injetado, e detalhes de estudos randomizados. Quaisquer discrepâncias no processo de extração de dados foram resolvidas por outro pesquisador, atuando como juiz. A tabela 1 apresenta os dados dos artigos.

5. Análise de risco de viés

O risco de viés e a avaliação da qualidade dos artigos incluídos foram realizados utilizando a ferramenta Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials (RoB 2) (Cumpston et al., 2019). Essa ferramenta é composta pelos cinco domínios a seguir: processo de randomização (D1), desvios das intervenções pretendidas (D2), dados faltantes do desfecho (D3), mensuração do desfecho (D4) e seleção dos resultados relatados (D5). Cada domínio pode ser julgado quanto ao risco de viés em três categorias: baixo risco, médio risco ou alto risco. Dois pesquisadores que não participaram da seleção dos artigos avaliaram o risco de viés para cada estudo de forma cega e independente. Nos casos em que surgiu conflito este foi resolvido por discussão com outro pesquisador, atuando como juiz. A avaliação individual da qualidade de cada estudo incluído é apresentada na Tabela 2.

RESULTADOS

1) Seleção dos estudos

A busca bibliográfica em todas as bases de dados forneceu 2586 citações, das quais 1.119 eram duplicadas (Fig.1). Assim, 1.467 citações foram avaliadas quanto à elegibilidade. Os títulos e resumos desses artigos foram analisados, resultando na exclusão de 1.412 artigos, restando 55 estudos para serem obtidos na íntegra, todos os quais foram obtidos com sucesso. Destes 55 estudos os quais foram lidos na íntegra, 44 não atenderam aos critérios de inclusão e foram excluídos. Assim, 11 textos completos foram incluídos nesta revisão sistemática, todos estudos randomizados controlados (RCTs) (Tabela1).

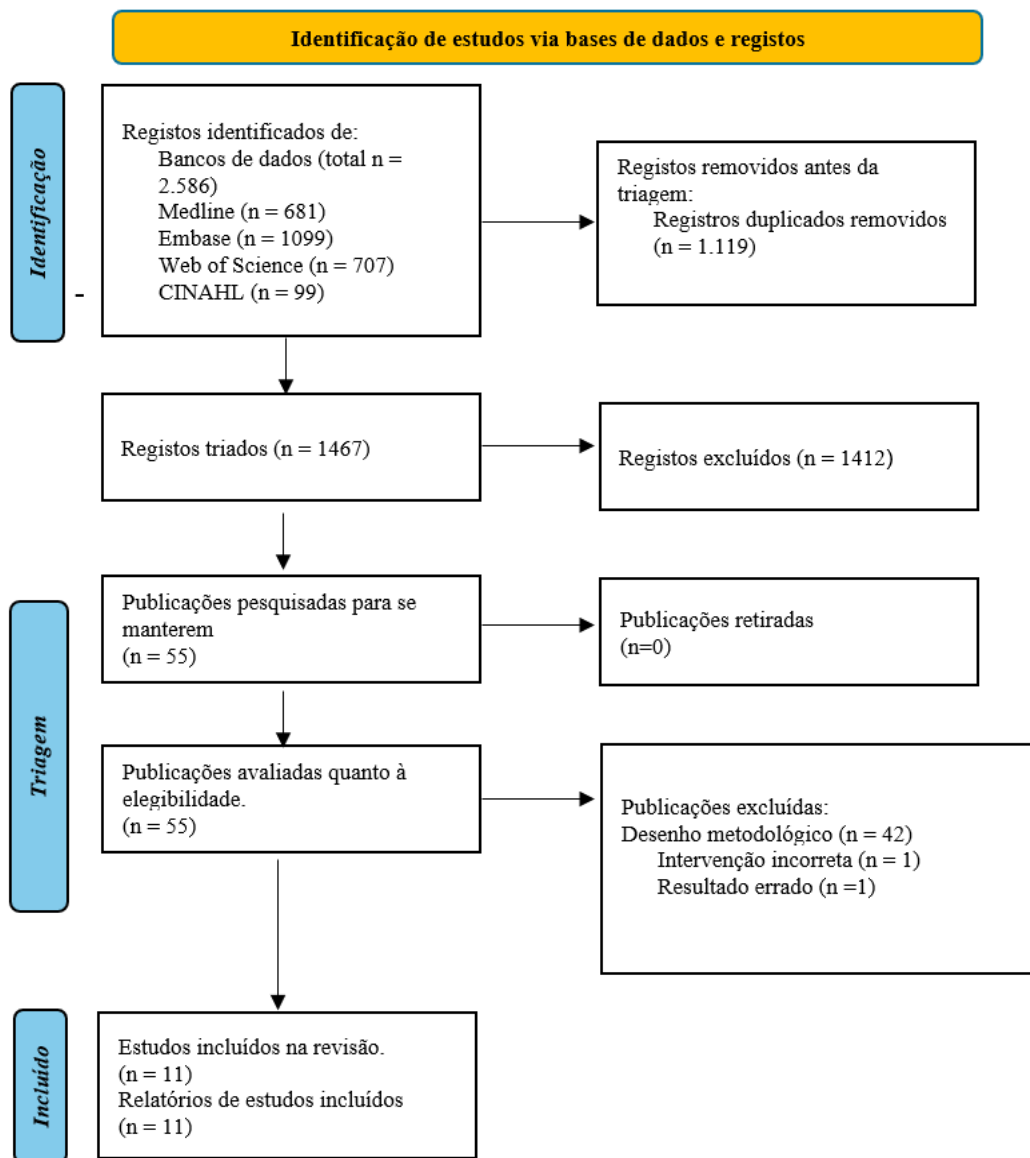


Figura 1. Fluxograma PRISMA da estratégia de busca no banco de dados e inclusão dos estudos

2. Eficácia e Durabilidade

2.1) Protocolo Imediato X Protocolo Tardio

Alguns estudos avaliaram o uso de um protocolo imediato ou tardio para a injeção de PLLA. Em termos de acompanhamento a curto prazo (até 12 semanas), alguns autores encontraram um aumento significativo da espessura dérmica nas regiões injetadas e nas pontuações de autoavaliação para o grupo imediato, em comparação com o tardio (Moyle et al., 2004), mas sem diferenças na semana 24 de acompanhamento. A pontuação de severidade da lipoatrofia diminuiu em ambos os grupos após 2 anos (Moyle et al., 2004), assim como a percepção dos pacientes sobre o emagrecimento facial foi significativamente mais positiva para ambos os grupos, que influenciou na redução significativa dos sintomas de depressão e ansiedade (Moyle et al., 2006). Por outro lado, alguns estudos encontraram uma melhoria significativa na severidade da lipoatrofia facial (Carey et al., 2007), pontuações na escala MBSRQ-AS (Questionário Multidimensional de Relações com o corpo- Escala de Autoavaliação da Aparência) (Carey et al., 2007), melhoria estética (Brown et al., 2011) e pontuações na escala SS (Satisfação do Sujeito) (Brown et al., 2011) para os participantes do grupo imediato.

2.2) PLLA X Colagénio Humano

Dois estudos compararam o uso de PLLA com colagénio humano. Em ambos, o PLLA demonstrou melhorias estatisticamente significativas quando comparada a avaliação inicial na pontuação da escala WAS (Escala de Avaliação de Rugas) (Narins et al., 2010) e no IGE (Avaliação Global do Investigador) com todos os acompanhamentos (Brandt et al., 2010), sendo superior ao colagénio humano.

2.3) Outras Comparações

O PLLA foi comparado também com o gel de PH (Hidrogel de Poliacrilamida) por Lafaurie et al. (2012). Uma melhoria significativa na severidade da lipoatrofia foi encontrada em ambos os grupos quando comparada a avaliação inicial (antes do tratamento) com as semanas 48 e 96 pós tratamento, porém sem diferenças significativas nas pontuações de satisfação dos pacientes (Lafaurie et al., 2012).

Quando comparado com solução salina (placebo), os participantes que receberam PLLA tiveram uma significativa melhora na avaliação da qualidade da pele no acompanhamento dos 12 meses, e maior redução na perda de água trans-epidérmica, maior elasticidade e maior satisfação em todos os acompanhamentos (Bohnert et al., 2019).

Além disso, essa melhoria também foi encontrada ao comparar o PLLA com nenhum tratamento (Fabi et al., 2024). Os participantes que receberam PLLA apresentaram pontuações GCWS ((Escala Galderma de Rugas na Bochecha) mais altas em repouso e em movimento, aumentaram as pontuações GAIS (Escala Global de melhoria Estética) e aumentaram significativamente as pontuações FACE-Q em todos os acompanhamentos (Fabi et al., 2024).

3. Eventos Adversos

A maioria dos estudos relatou eventos adversos de intensidade leve a moderada, como sangramento, sensibilidade ao toque, hematoma no local da injeção, eritema, dor, rinorreia, hipoestesia perioral, tontura, hipertonia vagal durante as injeções e edema pós-injeções (Moyle et al., 2004; Carey et al., 2007; Brown et al., 2011; Lafaurie et al., 2012; Palm et al., 2021; Han et al., 2023; Fabi et al., 2024).

Moyle et al. (2006) relataram 7% de eventos adversos de intensidade severa: um caso de endurecimento tecidual no local da injeção e nove casos de nódulos no local da injeção, observados na avaliação de 2 anos. Pápulas subcutâneas e nódulos também foram relatados em acompanhamentos mais curtos por alguns autores (Carey et al., 2007; Brandt

et al., 2010; Brown et al., 2011), sendo apresentados em 41% da população estudada no estudo conduzido de Lafaurie et al., (2012).

Os estudos que compararam PLLA e colagénio humano concluíram que a maior incidência de eventos adversos foi relatada nos grupos de colagénio humano em comparação com os grupos que receberam injeção de PLLA (Narins et al., 2010; Brandt et al., 2010). Além disso, apenas um estudo relatou nenhum evento adverso relacionado ao tratamento (Bohnert et al., 2019), afirmando que apenas três pacientes tiveram inchaço leve temporário.

4. Protocolo de Reconstituição

Apenas um estudo teve como objetivo avaliar diferentes protocolos de diluição para PLLA (Sculptra®). Palm et al., (2021) avaliaram dois protocolos para diluir PLLA: 8mL/água estéril + 1 ml de cloridrato de lidocaína a 2%, totalizando 9 ml de produto, e, para este grupo (experimental – G1), não foi necessário tempo de espera para uso. O grupo controlo (G2) recebeu PLLA diluído em 5 ml de água estéril apenas, e o tempo de espera para uso variou de 2 a 72 h. A quantidade de produto injetada também foi diferente: para G1, 4,5 ml em cada sulco nasolabial e para G2, 2,5 ml em cada sulco nasolabial. No acompanhamento final (48 semanas), ambos os grupos apresentaram resultados semelhantes para WAS, GAIS e satisfação com os resultados. Os demais estudos tiveram protocolos diferentes conforme prescrito pelos fabricantes à época da coleta de dados (o que mudou ao longo dos anos).

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Autores, ano	População (P)	Intervenção (I)	Comparação (C)	Resultados (O)	Desenho do estudo (S)
Moyle et al., 2004	N= 30 (15 em cada grupo) Sexo: 2 mulheres; 28 homens Idade: média 41,7 População do estudo: Lipoatrofia facial relacionada ao VIH	G1 - imediato: três, PLLA (Newfill TM®) sessões de injeções bilaterais nos dias 1, 2 e 4 semana depois. Total, 4–5mL/sessão D: não descrito F: 24 Semanas A: fotografia facial, ultrassom facial, mudanças percebidas na forma corporal (VAS) e HADS	G2 – atrasado: três, PLLA (Newfill TM®) sessões de injeções bilaterais nas semanas 12, 14 e 16. Total, 4–5mL. por sessão	Foi encontrado aumento significativo da espessura dérmica nas regiões injetadas e nos escores de autoavaliação no G1 em comparação ao G2 na semana 12. Não foram observadas diferenças na espessura dérmica entre os grupos na semana 24. O escore de gravidade da lipoatrofia diminuiu em ambos os grupos. EA: hematomas e celulite local superficial limitada.	Aberto randomizado

Moyle et al., 2006	N = 27 (G1: n=13; G2: n=14) Sexo: 2 mulheres; 25 homens Idade: média 41 anos População do estudo: Lipoatrofia facial relacionada ao VIH	G1 - imediato: PLLA (Newfill TM®), três sessões de injeções bilaterais em 1, 2 e 4 semanas. Total, 4–5mL/sessão D: 2 mL/água estéril e 1mL/lidocaína F: 2 anos A: mudanças percebidas na forma corporal (VAS) e HADS	G2 – atrasado: três, PLLA (Newfill TM®) sessões de injeções bilaterais em 12, 14 e 16 semanas. Total, 4–5mL/sessão	A autopercepção da magreza facial dos pacientes foi significativamente mais positiva após 2 anos do que no início do estudo em ambos os grupos. Além disso, ambos os grupos estavam menos deprimidos e ansiosos na consulta de recordação de 2 anos do que no início do estudo. No entanto, essas melhorias só alcançaram significância estatística para a depressão no grupo atrasado. EA: Desde o início até 2 anos, 112 EAs de tratamento foram relatados e classificados como intensidade leve, moderada e grave em 44, 47 e 7% dos casos, respetivamente. Um único caso de endurecimento no local da injeção e nove casos de nódulos no local da injeção foram observados no relatório de 2 anos.	Aberto randomizado
--------------------	---	--	---	--	--------------------

Carey et al., 2007	N= 100 (G1 n=50; G2 n=50) Sexo: 8 mulheres; 92 homens Idade: média 49,8 População do estudo: Lipoatrofia facial relacionada ao VIH e imunocompetência	G1 – imediato: 4 sessões de injeção bilateral de PLLA com intervalo de 2 Sem. 5mL/lado/sessão D: 5 mL/água estéril F: -1,1,3, 5, 7, 12 e 24 Semanas A: CT e MBSRQ-AS	G2 – retardada: injeções bilaterais de PLLA após 24 Semanas	O PLLA não aumentou o FSTV. Em 24 Semanas as pontuações do FSTV não diferem significativamente entre os grupos. A gravidade da lipoatrofia facial foi melhorada em (90%) no G1 em comparação com 18% no G2 às 12 e 24 semanas. Os escores do MBSRQ-AS melhoraram no G1 em comparação ao G2 em 12 e 24 semanas. EA: 96% dos pacientes apresentaram pelo menos um EA relacionado ao procedimento/produto, como dor/desconforto, edema localizado e eritema. A maioria dos eventos foi de grau leve ou moderado e de curta duração. As 24 semanas, nódulos e pápulas não inflamatórias foram relatados em 6 participantes.	Aberto randomizado, multicêntrico
-----------------------	---	--	--	--	--

Narins et al., 2010	N= 233 (G1: n=116; G2: n=117) Sexo: 220 mulheres; 13 homens Idade: média 51,4 anos População do estudo: Rugas no Sulco Nasolabial	G1: PLLA (Sculptra®), 1 a 4 sessões de injeção bilateral com intervalo de 3 Semanas. Máximo de 2,5mL/lado ou 5mL total/sessão D: 5 mL/água estéril, 2 horas antes da injeção F: 3 Semanas; 3, 6, 9, 13,19 e 25M A: Fotografia e escala WAS	G2: Colagénio humano (CosmoPlast®), 1 a 4 sessões de injeção bilateral de 1mL/lado em intervalos de 3 Semanas	Uma melhora significativa na mudança média em relação ao valor basal no escore WAS foi relatada para o G1 em comparação ao G2 no acompanhamento de 13 meses. As melhorias (até 25 meses) foram significativamente maiores apenas no G1. EA: A maioria foi de intensidade leve a moderada e autolimitada. A maior incidência de EAs foi relatada no grupo colágeno (63,2%) em comparação com o grupo PLLA injetável (53,4%).	Randomizado, cego simples, multicêntrico
---------------------	---	--	--	---	--

Brandt et al., 2010	N = 233 Sexo: 220 mulheres; 13 homens Idade: média 51,4 População do estudo: Rugas no Sulco Nasolabial	G1: PLLA (Sculptra®), 1 a 4 sessões de injeção bilateral com intervalo de 3 Semanas. Máximo de 2,5mL/lado ou 5mL total/sessão D: 5 mL/água estéril, 2 horas antes da injeção F: 3 Semanas; 3, 6, 9, 13 meses A: IGE	G2: Colagénio humano (CosmoPlast®), 1 a 4 sessões de injeção bilateral de 1mL/lado, em intervalos de 3 Semanas	O G1 relatou uma melhora significativamente maior no IGE em todos os acompanhamentos, em comparação ao G2. EA: G1 demonstrou perfil de segurança e tolerabilidade favorável comparável ao G2. A maioria dos EA foi de intensidade leve a moderada (pápulas e nódulos).	Randomizado, cego simples, multicêntrico
---------------------	--	---	---	--	--

Brown et al., 2011.	N= 233 (G1 n=116; G2 n=117) Sexo: 220 Mulheres; 13 homens Idade: média 51,4 População do estudo: Rugas do sulco nasolabial	G1: PLLA (Sculptra®), 1 a 4 sessões de injeção bilateral com intervalo de 3W cada. Máximo de 2,5mL/lado ou 5mL total/sessão D: 5 ml/água estéril, 2 horas antes da injeção F: 3 Semanas; 3, 6, 9, 13,19 e 25M A: SGE, SS	G2: Colagénio humano (CosmoPlast®), 1 a 4 sessões de injeção bilateral de 1mL/lado em intervalos de 3 Semanas cada	A melhora estética no G1 foi mantida globalmente acima de 90% no acompanhamento de 13 meses e acima de 81% nos acompanhamentos de 19 e 25 meses. Em contraste, o G2 caiu para 15% em 13M. No G1, a proporção de indivíduos com escores de SS bons a excelentes manteve-se acima de 84% ao longo dos períodos de acompanhamento, enquanto no G2, os indivíduos com escores de SS bons a excelentes diminuíram progressivamente até o seguimento de 13 meses. EA: Os EAs mais comuns foram eritema no local da injeção, dor e prurido em ambos os grupos. Pápulas e nódulos no local de aplicação relacionados ao produto foram encontrados em ambos os grupos após 13M, diminuindo no G1 aos 25M. Todos os eventos foram de intensidade leve a moderada.	Randomizado, cego simples, multicêntrico
---------------------	--	--	---	---	--

Lafaurie et al., 2012	N= 148 (G1: n=73; G2: n=75) Sexo: 10 mulheres; 138 homens Idade: média 47 anos População do estudo: Lipoatrofia facial relacionada ao VIH	G1: PLLA (NewFill TM®), 3 a 7 sessões de injeção a cada 4 Semanas até 24 Semanas D: 4 ml/água estéril e 1mL/lidocaína, 2 horas antes das injeções F: 96 Semanas A: VAS, imagens fotográficas, MOS-VIH	G2: Gel PH (Eutrophill®)	Foi encontrada uma melhora significativa em relação ao valor basal na gravidade da lipoatrofia em ambos os grupos nas semanas 48 e 96. Não foram encontradas diferenças significativas nos índices de satisfação dos pacientes e na gravidade da lipoatrofia entre os tratamentos às 48 e 96 semanas. EA: Sangramento, hematoma no local da injeção, hipertonia vagal durante as injeções e edema pós-injeções foram relatadas em ambos os grupos e considerados leves ou moderados. Nódulos subcutâneos foram relatados em 41% e 37% dos casos no PLLA e no PH.	Prospetivo, randomizado, cego simples de não inferioridade
-----------------------	---	---	---------------------------------	---	---

Bohnert et al., 2019	N= 40 (G1 n=20; G2 n=20) Sexo: mulheres Idade: 30–60 População do estudo: sulco nasolabial raso a profundo, outras rugas faciais	G1: PLLA (Sculptra Estética®) 3 sessões de injeção bilateral em intervalos de 4 Semanas 5 a 6 ml /lado/sessão. D: 5mL/água estéril 24h antes das injeções, após 2 mL/água estéril. Imediatamente antes das injeções, foram adicionados 2mL/1% de lidocaína. Total de 9 ml. F: 6, 9 e 12M A: Classificação de Qualidade da Pele (VAS), Satisfação do Sujeito, Fotografia Padronizada, Fisiologia da Pele (Corneômetro, Tewameter e Cutômetro).	G2: Solução Salina	Todas as avaliações de qualidade da pele foram significativamente melhoradas na visita de 12 meses no G1 em comparação com o G2. A satisfação dos pacientes foi maior no G1 em comparação ao G2 durante todo o estudo. No acompanhamento de 12 meses, o G1 apresentou maior redução na perda de água transepidérmica em comparação com G2. A elasticidade aumentou significativamente no G1 em comparação ao G2 em todos os segmentos. EA: Não foram relatados eventos adversos relacionados ao tratamento. Inchaço leve temporário foi relatado em três pacientes.	Randomizado, controlado, duplo-cego, multicêntrico
-----------------------------	--	---	---------------------------	--	---

Palm et al., 2021	N = 80 Sexo: 76 mulheres; 4 homens Idade: média 51,5 População de estudo: deficiências no contorno nasolabial	G1: PLLA (Sculptra Estética®), até 4 sessões de injeções com intervalos de 4 semanas. Volume máximo 9 ml/sessão (4,5mL por sulco nasolabial). D: 8mL/água estéril e 1mL de cloridrato de lidocaína a 2%. Volume total de 9 ml. Não foi necessário tempo de espera. F: 16, 24, 32, 40 e 48 Semanas A: WAS, GAIS, FACE-Q e um questionário temático.	G2: PLLA (Sculptra Estética®), até 4 sessões de injeções com intervalos de 4 semanas. Volume máximo 5mL/sessão (2,5 ml por sulco nasolabial). D: 5ml/água estéril. De duas a 72 horas em repouso.	Os escores do WAS foram ligeiramente maiores para o G2 do que para o G1 nos momentos anteriores, porém os valores foram semelhantes entre os grupos às 48 semanas. As pontuações do GAIS mostraram que todos os indivíduos melhoraram em todas as visitas. Os indivíduos de ambos os grupos ficaram satisfeitos com a aparência dos sulcos nasolabiais após 48S. EA: 11,9% no G1 e 33,3% no G2 relataram EAs relacionados ao produto do estudo ou procedimento de injeção. Os EAs Os EAs mais comuns foram cefaleia, rinorreia e hipoestesia perioral, todos de intensidade leve no grupo de tratamento.	Randomizado, cego simples, multicêntrico
--------------------------	---	--	---	---	---

Han et al., 2023	N= 55 (G1 n=55; G2 n=55) Sexo: 48 mulheres; 7 homens Idade: média 53,8 População do estudo: rugas do sulco nasolabial	G1: PLLA (Sculptra) no máximo 1ml. Opcionalmente, injeção de retoque a 6W D: 8mL/água estéril 12 horas antes da injeção. F: 0, 2 Semanas, 3 e 6M A: Pontuação WSRS e GAIS	G2: PLLA (GANA V), máximo de 1 ml. Retoque opcional em 6 Semanas D:15mL/estéril	Os escores do WSRS mostraram melhora significativa no G2 e nenhuma melhora no G1 após 6 meses. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos nos escores do GAIS em todos os acompanhamentos. Maior escore de satisfação na avaliação do resultado imediato foi relatado no G2 em comparação ao G1. O G2 tem uma eficácia aceitável de 6M em comparação com o G1, o que está em linha com a margem de não inferioridade estabelecida AE: Ambos os grupos apresentaram eritema, sensibilidade, firmeza, inchaço, inchaços, hematomas e pigmentação. Não houve diferenças significativas na taxa de reações no local da injeção entre os dois grupos.	Randomizado, duplo-cego, de não inferioridade, controlado por divisão facial
------------------	---	---	---	--	---

Fabi et al., 2024	N= 149 (G1 n=97; G2 n=52) Sexo: (144 mulheres, 5 homens) Idade: média 60,7 População do estudo: rugas moderadas a graves nas bochechas.	G1: PLLA-SCA (Sculptra®) 1 sessão de injeção bilateral, com mais 3 sessões de injeção permitidas em intervalos mensais. D: 8 ml/água estéril e 1 ml/lidocaína (2%) F: 7, 9 e 12M A : Questionário GCWS, GAIS e FACE-Q	G2: Sem tratamento	Os escores do GCWS em repouso e dinâmico foram significativamente maiores no G1 em comparação ao G2 aos 7, 9, 12M. Os escores do GAIS mostraram resposta ao tratamento apenas no G1 durante todo o estudo. Os escores do FACE-Q mostraram aumento significativo no G1 em todos os momentos de acompanhamento quando comparado ao G2. EAs mais comuns relacionadas ao tratamento incluíram hematomas no local da injeção, tontura e dor de cabeça. Nenhum EA grave relacionado ao tratamento foi relatado. EA: Os sintomas pós-tratamento mais comuns foram sensibilidade, hematomas, inchaço e dor, de intensidade leve a moderada. Os	Randomizado, cego simples, não controlado
-------------------	---	---	--------------------	--	---

D: diluição; F: acompanhamento; A: avaliações; EA: Eventos adversos; PLLA: Preenchedor de Ácido Poli-L-Lático; PH: Hidrogel de poliacrilamida; MOS-HIV: Estudo de resultados médicos, inquérito de saúde sobre VIH; HADS: ; EVA: Escala Visual Analógica; ERA: Escala de Avaliação de Rugas; IGE: Avaliação Global do Investigador; MBSRQ-AS: Questionário Multidimensional de Relações com o Corpo, Escalas de Aparência do indivíduo FSTV: Volume de Tecidos Moles Faciais; GAIS: Escala Global de Melhoria Estética; GCWA: Escala de rugas nas bochechas Galderma; SGE: Avaliação Global Do Sujeito; SS: Satisfação do Sujeito ;WSRS:TC: tomografia computadorizada; M: mese

5. Avaliação da Qualidade

Nenhum dos estudos incluídos foi considerado como “baixo risco de viés”. Cinco artigos foram considerados de “alto risco de viés” por não atenderem aos critérios para o tópico “desvio da intervenção pretendida” (Moyle et al., 2004; Moyle et al., 2006; Carey et al., 2007; Palm et al., 2021; Fabi et al., 2024). Os demais artigos incluídos foram considerados como “risco de viés médio” (Brandt et al., 2010; Narins et al., 2010; Brown et al., 2011; Lafaurie et al., 2013; Bohnert et al., 2019; Han et al., 2023). (Tabela 2).

Tabela 2. Avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos incluídos

<i>Autor, ano</i>	<i>Processo de Randomização</i>	<i>Desvios de Intervenções pretendidas</i>	<i>Dados de resultados ausentes</i>	<i>Medição de o resultado</i>	<i>Seleção dos Resultados Reportados</i>	<i>Geral</i>
Moyle et al., 2004	Médio Risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Médio Risco	Alto risco
Moyle et al., 2006	Médio Risco	Alto risco	Médio Risco	Médio Risco	Médio Risco	Alto risco

Carey et al., 2007	Médio Risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Médio Risco	Alto risco
Brandt et al., 2010	Médio Risco	Baixo risco	Médio Risco	Médio Risco	Médio Risco	Médio Risco
Narins et al., 2010	Médio Risco	Médio Risco	Baixo risco	Baixo risco	Médio Risco	Médio Risco
Brown et al., 2011	Baixo risco	Médio Risco	Médio Risco	Médio Risco	Médio Risco	Médio Risco
Lafaurie et al., 2013	Baixo risco	Médio Risco	Médio Risco	Médio Risco	Médio Risco	Médio Risco
Bohnert et al., 2019	Baixo risco	Baixo risco	Médio Risco	Baixo risco	Médio Risco	Médio Risco
Palm et al., 2021	Médio Risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Médio Risco	Alto risco
Han et al., 2023	Baixo risco	Baixo risco	Médio Risco	Baixo risco	Médio Risco	Médio Risco
Fabi et al., 2024	Médio Risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Médio Risco	Alto risco

DISCUSSÃO

Os achados primários desta revisão sistemática indicam que o PLLA é um tratamento altamente eficaz e duradouro para a estética facial. Ele supera todas as outras substâncias comparadas em termos de eficácia e é considerado um tratamento seguro, uma vez que a maioria dos efeitos adversos foram leves a moderados e resolveram-se espontaneamente. Contudo, é importante notar que esses resultados são baseados principalmente em evidências de baixa qualidade.

1. Eficácia, durabilidade e eventos adversos

A elevada eficácia do PLLA relatada em todos os estudos incluídos pode ser explicada pela sua composição e mecanismo de ação, que favorece a neocolagénese. O PLLA é um polímero enantiomérico do ácido láctico. As suas partículas têm um tamanho médio de $52 \pm 29 \mu\text{m}$, em forma de placa e não porosas, o que explica sua taxa de degradação mais lenta quando injetado nos tecidos (Sedush et al., 2023). Essa degradação mais lenta favorece o processo de neocolagénese por um período mais prolongado, induzindo a produção de colagénio. O processo inicia com células imunes reconhecendo as partículas de PLLA como corpos estranhos, resultando numa resposta inflamatória celular controlada. Subsequentemente, os monócitos são recrutados e transformam-se em macrófagos, que se fundem em forma de células gigantes, recrutam fibroblastos e aumentam os níveis de TGF- β 1 e do inibidor tecidual de metaloproteinase 1 (TIMP1), promovendo a deposição de colagénio tipo I e III. Este processo contribui para o aumento da produção de colagénio na área tratada com PLLA, resultando numa pele mais firme, espessa e elástica (Oh et al., 2023).

Quanto aos eventos adversos, de forma geral houve predominância de efeitos adversos de intensidade leve a moderada após tratamento com PLLA. No entanto, os estudos incluídos reportaram em uma percentagem baixa das amostras, eventos adversos mais severos como endurecimento tecidual, formação de pápulas subcutâneas e formação de nódulos (Moyle et al., 2006; Brandt et al., 2010; Lafaurie et al., 2012). O desenvolvimento de eventos adversos está relacionado com a composição e forma das partículas do PLLA,

que por não serem amorfas, elas facilmente aglomeram-se com o excipiente carboximetilcelulose (CMC), levando frequentemente a bloqueios de agulhas e cânulas, dificultando o processo de injeção e a formação de nódulos após as aplicações, sendo os nódulos o evento adverso mais comum relacionado ao produto encontrado neste estudo. Para prevenir a formação de nódulos, foram recomendadas massagens pós-aplicação, mesmo que um protocolo adequado não tenha sido relatado. É importante destacar que os efeitos adversos mais prevalentes encontrados nesta revisão estão relacionados ao procedimento de injeção e não ao PLLA em si.

2. Protocolo de Reconstituição

Ao longo dos anos, o processo de reconstituição das partículas de PLLA foi revisado, principalmente devido a efeitos adversos como a formação de nódulos. A maioria dos estudos incluídos nesta revisão apresentou protocolos variados, mas é importante destacar que as instruções de reconstituição do PLLA mudaram de acordo com o tempo em que os estudos foram realizados, seguindo as instruções do fabricante em cada período específico.

Inicialmente, com NewFill® /Sculptra®, as reconstituições eram realizadas com um volume de 5 ml. No presente estudo, os protocolos de reconstituição mais comuns encontrados utilizaram 5 ml ou 8 ml de água estéril. Contudo, ao comparar esses protocolos de reconstituição, não foram encontradas diferenças significativas na eficácia do PLLA. Adicionalmente, a eficácia permanece inalterada, seja reconstituído imediatamente, como nos estudos de Bohnert (2019) e Palm et al. (2021), 2 horas antes, como nos estudos de Narins et al. (2010), Brandt et al. (2010), Lafaurie et al. (2012) e Brown et al. (2011) ou 72hs antes, como no estudo de Palm et al. (2021).

Alternativamente, alguns estudos incluíram lidocaína na diluição com o objetivo de minimizar a dor, o que favoreceu o conforto do paciente sem comprometer a eficácia (Moyle et al., 2006; Lafaurie et al., 2012; Bohnert et al., 2019; Palm et al., 2021; Fabi et al., 2024).

Portanto, com base nos resultados dos estudos incluídos, podemos confirmar que a eficácia do PLLA não é alterada pelo volume reconstituído nem pelo tempo de reconstituição antes do procedimento de injeção. Assim, os resultados sugerem que

diferentes protocolos de reconstituição podem ser igualmente eficazes, oferecendo flexibilidade nas práticas clínicas para a otimização do uso do PLLA.

3. Produtos Comerciais e Variações

Entre os estudos incluídos, todos foram conduzidos com o produto comercial de PLLA Sculptra®/NewFill®, confirmando a predominância desses produtos nos dados disponíveis. Apenas um estudo utilizou um produto diferente, GANA V® (Han et al., 2023), para verificar a não inferioridade em comparação com Sculptra®. Embora ambos os produtos sejam compostos por PLLA, têm propriedades físico-químicas diferentes, resultando em formas de partículas distintas, o que pode influenciar as suas respostas clínicas, durabilidade e efeitos adversos. Devido à falta de padronização nos métodos e à literatura limitada sobre o GANA V®, mais estudos são necessários para comprovar a sua eficácia, durabilidade e segurança, bem como para avaliar a sua composição química polimérica.

4. Qualidade das Evidências

A análise dos estudos sobre a eficácia, durabilidade e segurança do PLLA revelou variações significativas na qualidade metodológica. Estudos como os de Brown et al. (2011), Lafaurie et al. (2013), Bohnert et al. (2019) e Han et al. (2023) apresentaram baixo risco de viés no processo de randomização sugerindo maior confiabilidade. A maioria dos estudos apresentou baixo risco na categoria “medição dos resultados” assim como em “dados de resultados ausentes” o que sugere maior segurança nos resultados. Entretanto, todos os estudos apresentaram médio risco de viés na seleção dos resultados reportados o que afeta a confiabilidade dos estudos. Os estudos de Moyle et al. (2004 ; 2006), Carey et al. (2007), Palm et al. (2021) e Fabi et al. (2024) foram considerados com alto risco de viés, os estudos de Brandt et al. (2010), Narins et al. (2010), Brown et al. (2011), Lafaurie et al. (2013), Bohnert et al. (2019, e Han et al. (2023) foram classificados com risco de viés médio.

Desta forma, a qualidade das evidências apresentadas nesta revisão sistemática deve ser cuidadosamente considerada ao interpretar os resultados. Embora o PLLA tenha demonstrado uma eficácia significativa e um perfil de segurança aceitável em comparação

com outras substâncias, a maioria dos estudos incluídos foi classificados como tendo risco de viés alto ou moderado.

5. Limitações do Estudo

As seguintes medidas foram tomadas para minimizar o viés. A busca na literatura foi realizada em várias bases de dados com a ajuda de especialistas em pesquisa. O processo de seleção de artigos e a avaliação do risco de viés foram realizados por dois autores cegos independentemente para prevenir viés, garantindo que as decisões de um não influenciassem o outro. Outro aspeto desta revisão sistemática é a inclusão apenas de ensaios clínicos randomizados (RCTs). No entanto, isto também pode ser visto como uma limitação, pois os RCTs incluídos apresentam falhas metodológicas que os impedem de serem considerados de alta qualidade. Além disso, uma análise quantitativa não foi viável, uma vez que os resultados e as avaliações dos estudos incluídos não apresentaram as mesmas variáveis. O número relativamente baixo de estudos incluídos (11) pode ser considerado uma limitação para esta revisão.

6. Implicações Clínicas e Generalização

Os resultados deste estudo indicam que, apesar dos altos riscos de viés encontrados em metade dos RCTs incluídos, uma boa resposta clínica ao uso do PLLA é observada tanto em pacientes com VIH quanto em pacientes gerais para fins estéticos. Tanto as avaliações profissionais quanto as dos pacientes são positivas na maioria dos estudos, indicando uma melhoria significativa na espessura dérmica e na percepção estética. No entanto, é necessário interpretar estes resultados com cautela, pois todos os estudos apresentam lacunas que revelam fortes riscos de viés, impedindo uma avaliação rigorosa dos reais efeitos dos biopolímeros à base de PLLA e recomendações completas para a prática clínica.

7. Aplicações Futuras

Para confirmar a eficácia e segurança do PLLA em tratamentos estéticos faciais, estudos futuros de alta qualidade devem ser conduzidos com alto rigor metodológico e imparcialidade. Estes estudos devem adotar metodologias padronizadas, assegurar uma

randomização e cegamento adequado, as quais foram as principais limitações dos estudos incluídos, e incluir amostras maiores com períodos de acompanhamento mais longos. Adicionalmente, é essencial que a investigação seja conduzida de forma independente, sem interesses externos, e que tanto os resultados positivos quanto negativos sejam publicados de forma transparente. Estas recomendações são necessárias para reduzir os riscos de viés observados nos estudos atuais e estabelecer protocolos clínicos validados para fornecer uma base de evidências mais robusta e confiável sobre os efeitos clínicos do PLLA.

CONCLUSÃO

Com base nas informações abrangentes apresentadas nesta revisão sistemática, pode-se concluir que o PLLA é eficaz e com efeitos que podem durar até 2 anos. No entanto, os efeitos positivos do PLLA em termos de eficácia, durabilidade e perfil de segurança, são apoiados por evidências de baixa qualidade, sendo necessários mais estudos com delineamentos experimentais de alta qualidade para corroborar os efeitos mencionados.

BIBLIOGRAFIA

- AL Alam, M., & Tung, R. (2018). Injection technique in neurotoxins and fillers: Planning and basic technique. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 79(3), 407–419. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.01.034>
- Al-Ghanim, K., Richards, R., & Cohen, S. (2023). A practical guide to selecting facial fillers. *Journal of cosmetic dermatology*, 22(12), 3232–3236. <https://doi.org/10.1111/jocd.15867>
- Beer K. (2009). Dermal fillers and combinations of fillers for facial rejuvenation. *Dermatologic clinics*, 27(4), 427–v. <https://doi.org/10.1016/j.det.2009.08.011>
- Beylot C. (2019). Vieillissement cutané – Vieillissement facial global: orientation thérapeutique [Skin ageing-General features of facial ageing and therapeutic choices]. *Annales de dermatologie et de venerologie*, 146(1), 41–74. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.10.015>
- Bohnert, K., Dorizas, A., Lorenc, P., & Sadick, N. S. (2019). Randomized, Controlled, Multicentered, Double-Blind Investigation of Injectable Poly-L-Lactic Acid for Improving Skin Quality. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 45(5), 718–724. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001772>

Boismal, F., Serror, K., Dobos, G., Zuelgaray, E., Bensussan, A., & Michel, L. (2020).

Viellissement cutané - Physiopathologie et thérapies innovantes [Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies]. *Medecine sciences : M/S*, 36(12), 1163–1172. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020232>

Bramer, W. M., Giustini, D., de Jonge, G. B., Holland, L., & Bekhuis, T. (2016). Deduplication of database search results for systematic reviews in EndNote.

Journal of the Medical Library Association : JMLA, 104(3), 240–243.

<https://doi.org/10.3163/1536-5050.104.3.014>

Brandt, F. S., Cazzaniga, A., Baumann, L., Fagien, S., Glazer, S., Kenkel, J. M., Lowe, N. J., Monheit, G. D., Narins, R. S., Rendon, M. I., Rohrich, R. J., & Werschler, W. P. (2011). Investigator global evaluations of efficacy of injectable poly-L-lactic acid versus human collagen in the correction of nasolabial fold wrinkles.

Aesthetic surgery journal, 31(5), 521–528.

<https://doi.org/10.1177/1090820X11411161>

Braz, A., & Eduardo, C. C. P. (2020). Reshaping the Lower Face Using Injectable

Fillers. *Indian journal of plastic surgery : official publication of the Association of Plastic Surgeons of India*, 53(2), 207–218. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716185>

Brown, S. A., Rohrich, R. J., Baumann, L., Brandt, F. S., Fagien, S., Glazer, S., Kenkel, J. M., Lowe, N. J., Monheit, G. D., Narins, R. S., Rendon, M. I., & Werschler, W. P. (2011). Subject global evaluation and subject satisfaction using injectable poly-L-lactic acid versus human collagen for the correction of nasolabial fold wrinkles. *Plastic and reconstructive surgery*, 127(4), 1684–1692.

<https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318208d371>

Butterwick, K., & Lowe, N. J. (2009). Injectable poly-L-lactic acid for cosmetic enhancement: learning from the European experience. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 61(2), 281–293.

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.11.881>

Byun, S. Y., Seo, K. I., Shin, J. W., Kwon, S. H., Park, M. S., Lee, J., Park, K. C., Na, J. I., & Huh, C. H. (2015). Objective Analysis of Poly-L-Lactic Acid Injection Efficacy in Different Settings. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 41 Suppl 1, S314–S320.

<https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000552>

Camargo, C. P., Xia, J., Costa, C. S., Gemperli, R., Tatini, M. D., Bulsara, M. K., & Riera, R. (2021). Botulinum toxin type A for facial wrinkles. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7(7), CD011301.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011301.pub2>

Carey, D. L., Baker, D., Rogers, G. D., Petoumenos, K., Chuah, J., Easey, N., Machon, K., Cooper, D. A., Emery, S., Carr, A., & Facial LipoAtrophy Study in HIV Investigators (2007). A randomized, multicenter, open-label study of poly-L-lactic acid for HIV-1 facial lipoatrophy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 46(5), 581–589.

<https://doi.org/10.1097/qai.0b013e318158bec9>

Christen M. O. (2022). Collagen Stimulators in Body Applications: A Review Focused on Poly-L-Lactic Acid (PLLA). *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 15, 997–1019. <https://doi.org/10.2147/CCID.S359813>

Clark, J. M., Sanders, S., Carter, M., Honeyman, D., Cleo, G., Auld, Y., Booth, D., Condrón, P., Dalais, C., Bateup, S., Linthwaite, B., May, N., Munn, J., Ramsay, L., Rickett, K., Rutter, C., Smith, A., Sondergeld, P., Wallin, M., Jones, M., ... Beller, E. (2020). Improving the translation of search strategies using the Polyglot Search Translator: a randomized controlled trial. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, 108(2), 195–207.

<https://doi.org/10.5195/jmla.2020.834>

Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., Chandler, J., Welch, V. A., Higgins, J. P., & Thomas, J. (2019). Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), ED000142.

<https://doi.org/10.1002/14651858.ED000142>

- Cunha, M. G. da, Engracia, M., Souza, L. G. de, & Machado Filho, C. D. (2020). Bioestimuladores e seus mecanismos de ação. *Surgical & Cosmetic Dermatology* 2 (2) <https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.20201221424>
- Dibbs, R. P., Chamata, E., Ferry, A. M., & Friedman, J. D. (2021). Revision Facelift and Neck Lift. *Seminars in plastic surgery*, 35(2), 88–97. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727208>
- Diógenes Guimarães de Lima Menezes, E., Costa, A. C. de F., De Sousa Neto, J. B., Maques, J. A., & Santos, M. J. (2022). . Effects of Sculptra® (injectable poly-L-lactic acid) for facial rejuvenation: A systematic review. *Health and Society*, 2(04), 226–254. <https://doi.org/10.51249/hs.v2i04.795>
- de Sanctis Pecora C. (2024). The Anatomical Layering Assessment: The Construction of Beauty. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 17, 605–620. <https://doi.org/10.2147/CCID.S447865>
- Fabi, S., Hamilton, T., LaTowsky, B., Kazin, R., Marcus, K., Mayoral, F., Joseph, J., Hooper, D., Shridharani, S., Hicks, J., Brasater, D., Weinberg, F., & Prygova, I. (2024). Effectiveness and Safety of Sculptra Poly-L-Lactic Acid Injectable Implant in the Correction of Cheek Wrinkles. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 23(1), 1297–1305. <https://doi.org/10.36849/JDD.7729>
- Fitzgerald, R., Bass, L. M., Goldberg, D. J., Graivier, M. H., & Lorenc, Z. P. (2018). Physiochemical Characteristics of Poly-L-Lactic Acid (PLLA). *Aesthetic surgery journal*, 38(suppl_1), S13–S17. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy012>

Friedman O. (2005). Changes associated with the aging face. *Facial plastic surgery clinics of North America*, 13(3), 371–380.

<https://doi.org/10.1016/j.fsc.2005.04.004>

Galderma Laboratories, L.P. (2023). *Instructions for Use: Sculptra Aesthetic* [PDF file].

Galderma Laboratories, L.P. Obtido de

https://www.galderma.com/us/sites/default/files/2023-04/Sculptra_USA_eIFU.pdf

Goldberg, D., Guana, A., Volk, A., & Daro-Kaftan, E. (2013). Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid.

Dermatologic surgery: official publication for American Society for

Dermatologic Surgery [et al.], 39(6), 915–922.

<https://doi.org/10.1111/dsu.12164>

Goldman M. P. (2011). Cosmetic use of poly-L-lactic acid: my technique for success and minimizing complications. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 37(5), 688–693.

<https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2011.01975.x>

Han, W. Y., Kim, H. J., Kwon, R., Kang, S. M., & Yon, D. K. (2023). Safety and

Efficacy of Poly-L-Lactic Acid Filler (Gana V vs. Sculptra) Injection for

Correction of the Nasolabial Fold: A Double-Blind, Non-Inferiority,

Randomized, Split-Face Controlled Trial. *Aesthetic plastic surgery*, 47(5), 1796–

1805. <https://doi.org/10.1007/s00266-023-03600-y>

Hong, G. W., Kim, S. B., Park, S. Y., Wan, J., & Yi, K. H. (2024). Basic concepts in facial and neck thread lifting procedures. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*, 30(4), e13673. <https://doi.org/10.1111/srt.13673>

Hong S. O. (2023). Cosmetic Treatment Using Botulinum Toxin in the Oral and Maxillofacial Area: A Narrative Review of Esthetic Techniques. *Toxins*, 15(2), 82. <https://doi.org/10.3390/toxins15020082>

Hutton, B., Salanti, G., Caldwell, D. M., Chaimani, A., Schmid, C. H., Cameron, C., Ioannidis, J. P., Straus, S., Thorlund, K., Jansen, J. P., Mulrow, C., Catalá-López, F., Gøtzsche, P. C., Dickersin, K., Boutron, I., Altman, D. G., & Moher, D. (2015). The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Annals of internal medicine*, 162(11), 777–784. <https://doi.org/10.7326/M14-2385>

Hyun, M. Y., Lee, Y., No, Y. A., Yoo, K. H., Kim, M. N., Hong, C. K., Chang, S. E., Won, C. H., & Kim, B. J. (2015). Efficacy and safety of injection with poly-L-lactic acid compared with hyaluronic acid for correction of nasolabial fold: a randomized, evaluator-blinded, comparative study. *Clinical and experimental dermatology*, 40(2), 129–135. <https://doi.org/10.1111/ced.12499>

International Society of Aesthetic Plastic Surgery. (2022). *ISAPS International Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures performed in 2022*.

<https://www.isaps.org/medical-professionals/isaps-global-statistics/>

Kapoor, K. M., Saputra, D. I., Porter, C. E., Colucci, L., Stone, C., Brenninkmeijer, E.

E. A., Sloane, J., Sayed, K., Winaya, K. K., & Bertossi, D. (2021). Treating Aging Changes of Facial Anatomical Layers with Hyaluronic Acid Fillers.

Clinical, cosmetic and investigational dermatology, 14, 1105–1118.

<https://doi.org/10.2147/CCID.S294812>

Kim, B. J., Choi, J. H., & Lee, Y. (2015). Development of Facial Rejuvenation

Procedures: Thirty Years of Clinical Experience with Face Lifts. *Archives of plastic surgery*, 42(5), 521–531. <https://doi.org/10.5999/aps.2015.42.5.521>

Lafaurie, M., Dolivo, M., Girard, P. M., May, T., Bouchaud, O., Carbonnel, E.,

Madelaine, I., Loze, B., Porcher, R., Molina, J. M., & ANRS 132 SMILE study group (2013). Polylactic acid vs. polyacrylamide hydrogel for treatment of facial lipoatrophy: a randomized controlled trial [Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS) 132 SMILE]. *HIV medicine*, 14(7), 410–420. <https://doi.org/10.1111/hiv.12021>

Lorenc Z. P. (2012). Techniques for the optimization of facial and nonfacial

volumization with injectable poly-l-lactic acid. *Aesthetic plastic surgery*, 36(5), 1222–1229. <https://doi.org/10.1007/s00266-012-9920-3>

Mao, J., Ri, C., Li, B., Zhu, X., & Zhao, M. (2023). Research Hotspots and Emerging

Trends of Facial Rejuvenation: A Bibliometric Analysis. *Aesthetic plastic surgery*, 47(3), 1039–1058. <https://doi.org/10.1007/s00266-022-03099-9>

- Marinelli, E., Montanari Vergallo, G., Reale, G., di Luca, A., Catarinozzi, I.,
 Napoletano, S., & Zaami, S. (2016). The role of fillers in aesthetic medicine:
 medico-legal aspects. *European review for medical and pharmacological
 sciences*, 20(22), 4628–4634.
- Melo, F., Nicolau, P., Piovano, L., Lin, S. L., Baptista-Fernandes, T., King, M. I.,
 Camporese, A., Hong, K., Khattar, M., & Christen, M. O. (2017).
 Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and
 hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator
 (Ellansé®). *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 10 (1), 431-
 440. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/CCID.S145195>.
- Mendelson, B., & Wong, C. H. (2012). Changes in the facial skeleton with aging:
 implications and clinical applications in facial rejuvenation. *Aesthetic plastic
 surgery*, 36(4), 753–760. <https://doi.org/10.1007/s00266-012-9904-3>
- Moyle, G. J., Brown, S., Lysakova, L., & Barton, S. E. (2006). Long-term safety and
 efficacy of poly-L-lactic acid in the treatment of HIV-related facial lipoatrophy.
HIV medicine, 7(3), 181–185. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2006.00342.x>
- Moyle, G. J., Lysakova, L., Brown, S., Sibtain, N., Healy, J., Priest, C., Mandalia, S., &
 Barton, S. E. (2004). A randomized open-label study of immediate versus
 delayed polylactic acid injections for the cosmetic management of facial
 lipoatrophy in persons with HIV infection. *HIV medicine*, 5(2), 82–87.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2004.00190.x>

Narins, R. S., Baumann, L., Brandt, F. S., Fagien, S., Glazer, S., Lowe, N. J., Monheit, G. D., Rendon, M. I., Rohrich, R. J., & Werschler, W. P. (2010). A randomized study of the efficacy and safety of injectable poly-L-lactic acid versus human-based collagen implant in the treatment of nasolabial fold wrinkles. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 62(3), 448–462.

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.040>

Oh, S., Lee, J. H., Kim, H. M., Batsukh, S., Sung, M. J., Lim, T. H., Lee, M. H., Son, K. H., & Byun, K. (2023). Poly-L-Lactic Acid Fillers Improved Dermal Collagen Synthesis by Modulating M2 Macrophage Polarization in Aged Animal Skin. *Cells*, 12(9). <https://doi.org/10.3390/cells12091320>

<https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>

Palm, M., Weinkle, S., Cho, Y., LaTowsky, B., & Prather, H. (2021). A Randomized Study on PLLA Using Higher Dilution Volume and Immediate Use Following Reconstitution. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 20(7), 760–766.

<https://doi.org/10.36849/JDD.6034>

Ray, S., & Ta, H. T. (2020). Investigating the Effect of Biomaterials Such as Poly-(l-Lactic Acid) Particles on Collagen Synthesis In Vitro: Method Is Matter. *Journal of functional biomaterials*, 11(3), 51.

- Riva, J. J., Malik, K. M., Burnie, S. J., Endicott, A. R., & Busse, J. W. (2012). What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, 56(3), 167–171.
- Swift, A., Liew, S., Weinkle, S., Garcia, J. K., & Silberberg, M. B. (2021). The Facial Aging Process From the "Inside Out". *Aesthetic surgery journal*, 41(10), 1107–1119. <https://doi.org/10.1093/asj/sjaa339>
- Sedush, N. G., Kalinin, K. T., Azarkevich, P. N., & Gorskaya, A. A. (2023). Physicochemical Characteristics and Hydrolytic Degradation of Polylactic Acid Dermal Fillers: A Comparative Study. *Cosmetics*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/cosmetics10040110>
- Shin, J. W., Kwon, S. H., Choi, J. Y., Na, J. I., Huh, C. H., Choi, H. R., & Park, K. C. (2019). Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *International journal of molecular sciences*, 20(9), 2126. <https://doi.org/10.3390/ijms20092126>
- Swift, A., Liew, S., Weinkle, S., Garcia, J. K., & Silberberg, M. B. (2021). The Facial Aging Process From the "Inside Out". *Aesthetic surgery journal*, 41(10), 1107–1119. <https://doi.org/10.1093/asj/sjaa339>
- Wollina, U., Wetzker, R., Abdel-Naser, M. B., & Kruglikov, I. L. (2017). Role of adipose tissue in facial aging. *Clinical interventions in aging*, 12, 2069–2076. <https://doi.org/10.2147/CIA.S151599>

Wong V. (2021). The Science of Absorbable Poly(L-Lactide-Co-ε-Caprolactone) Threads for Soft Tissue Repositioning of the Face: An Evidence-Based Evaluation of Their Physical Properties and Clinical Application. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 14, 45–54.
<https://doi.org/10.2147/CCID.S274160>

Zargaran, D., Zoller, F., Zargaran, A., Weyrich, T., & Mosahebi, A. (2022). Facial skin ageing: Key concepts and overview of processes. *International journal of cosmetic science*, 44(4), 414–420. <https://doi.org/10.1111/ics.12779>



PRISMA 2020 Checklist

Arquivo suplementar 1

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	3-4
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	4
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	4-5
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	5
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	5
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	6
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	6
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	7
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	7
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	6
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	--
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	--
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	--

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	--
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	--
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	--
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	--
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	6
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	--
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	7
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	7
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	7-10
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	10
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	7-8
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	9
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	--
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	--
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	--
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	--
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	--
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	10
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	13
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	13
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	14
OTHER INFORMATION			
Registration	24a	Provide registration information for the review, including register	4

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
and protocol		name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	4
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	--
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	15
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	15
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	7-9

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Arquivo suplementar 2

1. Medline

Interface: Ovid MEDLINE(R) ALL		Field labels	
Date of Search: February 12, 2024		• exp/ = exploded MeSH term • / = non exploded MeSH term • .ti,ab,kf. = title, abstract and author keywords • adjx = within x words, regardless of order • * = truncation of word for alternate endings	
Number of hits: 681			
Comment: In Ovid, two or more words are automatically searched as phrases; i.e. no quotation marks are needed			
Database(s): Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to February 09, 2024			
Search Strategy:			
#	Searches	Results	
1	exp Lactic Acid/	49121	
2	Polymers/ or Polyesters/	125572	
3	1 and 2	7090	
4	New-Fill.nm.	73	
5	("Gana V" or lactic acid polymer or new fill or new-fill or newfill or PLLA or poly-d l-lactic acid or poly l lactic acid or poly levo lactic acid or "poly (lactic acid)" or "poly (lactic acid) polymer" or poly-l-lactic acid or polylactate or polylactic acid or sculptra).ti,ab,kf.	13515	
6	3 or 4 or 5	17320	
7	Skin Aging/	10353	
8	Rejuvenation/	4056	
9	exp Face/	175921	
10	Dermal Fillers/	1565	
11	exp Cosmetic Techniques/	59672	
12	((chin* or cheek* or eye* or face or facial or forehead or lip? or midface or midfacial or mouth or nasolabial or naso-labial or nose or perioral or skin*) adj4 (aesthetic* or age or aged or ageing or aging or atroph* or cosmetic* or cutaneous or dermal thickness or enhancement* or enhancing or esthetic* or fold? or laxity or photodamaged or photoaging or photoage* or regenerat* or rejuvenation* or restructur* or restor* or sagging or skin thickness or skin-tightening or soft-tissue augmentation or subcutaneous or tissue distribution or tissue response or tissue support or volum* or wrinkle* or wrinkling)).ti,ab,kf.	90487	
13	(anti-wrinkle* or reduc* wrinkle*).ti,ab,kf.	453	
14	((cosmetic* or aesthetic* or esthetic*) adj3 (medicine or method* or techni*)).ti,ab,kf.	3501	

15	(volume* adj3 (enhanc* or maint* or restor*)).ti,ab,kf.	8217
16	((cosmetic* or dermal or face or facial or injectable or injection* or skin) adj3 (filler* or filling)).ti,ab,kf.	3276
17	((cosmetic* or dermal or face or facial or skin or lactic acid polymer or new fill or new-fill or newfill or PLLA or poly-d l-lactic acid or poly l lactic acid or poly levo lactic acid or "poly (lactic acid)" or "poly (lactic acid) polymer" or poly-l-lactic acid or polylactate or polylactic acid or sculptra) adj3 (injection* or injectable)).ti,ab,kf.	3234
18	(atroph* scar* or acne scar* or lipoatroph*).ti,ab,kf.	3674
19	or/7-18	321300
20	6 and 19	681

2. Embase

Interface: embase.com		Field labels
Date of Search: February 12, 2024		• /exp = exploded Emtree term • /de = non exploded Emtree term • ti,ab,kw = title, abstract and author keywords • NEAR/x = within x words, regardless of order • * = truncation of word for alternate endings
Number of hits: 1099		
Comment: Emtree is the controlled vocabulary in Embase		

No.	Query	Results
#18	#3 AND #17	1099
#17	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	317353
#16	'atroph* scar*:ti,ab,kw OR 'acne scar*:ti,ab,kw OR lipoatroph*:ti,ab,kw	5306
#15	((cosmetic* OR dermal OR face OR facial OR skin OR 'lactic acid polymer' OR 'new fill' OR 'new fill' OR newfill OR plla OR 'poly-d l-lactic acid' OR 'poly l lactic acid' OR 'poly levo lactic acid' OR 'poly (lactic acid)' OR 'poly (lactic acid) polymer' OR 'poly-l-lactic acid' OR polylactate OR 'polylactic acid' OR sculptra) NEAR/3 (injection* OR injectable)):ti,ab,kw	4248
#14	((cosmetic* OR dermal OR face OR facial OR injectable OR injection* OR skin) NEAR/3 (filler* OR filling)):ti,ab,kw	3824
#13	(volume* NEAR/3 (enhanc* OR maint* OR restor*)):ti,ab,kw	10825
#12	((cosmetic* OR aesthetic* OR esthetic*) NEAR/3 (medicine OR method* OR techni*)):ti,ab,kw	5493
#11	'anti wrinkle*:ti,ab,kw OR 'reduc* wrinkle*:ti,ab,kw	611
#10	((chin* OR cheek* OR eye* OR face OR facial OR forehead OR lip\$ OR midface OR midfacial OR mouth OR nasolabial OR 'naso labial' OR nose OR perioral OR skin*) NEAR/4 (aesthetic* OR age OR aged OR ageing OR aging OR atroph* OR cosmetic* OR cutaneous OR 'dermal thickness' OR enhancement* OR enhancing OR esthetic* OR fold\$ OR laxity OR photodamaged OR photoaging OR photoage* OR regenerat* OR rejuvenation* OR restructur* OR restor* OR sagging OR 'skin thickness' OR 'skin tightening' OR 'soft-tissue augmentation' OR subcutaneous OR 'tissue distribution' OR 'tissue response' OR 'tissue support' OR volum* OR wrinkle* OR wrinkling)):ti,ab,kw	121102
#9	'photoaging'/de OR 'skin regeneration'/de OR 'skin thickness'/de OR 'skin tightness'/de OR 'sagging skin'/de OR 'wrinkle'/de	12292
#8	'esthetic surgery'/exp OR 'esthetics'/de OR 'cosmetic dermatology'/de	40419
#7	'injectable dermal implant'/de	1288
#6	'face'/exp	145941
#5	'rejuvenation'/de	6694
#4	'cutaneous parameters'/de	10390
#3	#1 OR #2	19067
#2	'gana v':ti,ab,kw OR 'lactic acid polymer':ti,ab,kw OR 'new fill':ti,ab,kw OR newfill:ti,ab,kw OR plla:ti,ab,kw OR 'poly-d l-lactic acid':ti,ab,kw OR 'poly l lactic acid':ti,ab,kw OR 'poly levo lactic acid':ti,ab,kw OR 'poly (lactic acid)':ti,ab,kw OR 'poly (lactic acid) polymer':ti,ab,kw OR 'poly-l-lactic acid':ti,ab,kw OR polylactate:ti,ab,kw OR 'polylactic acid':ti,ab,kw OR sculptra:ti,ab,kw	14025
#1	'polylactic acid'/de	13783

3. Web of Science Core Collection

Interface: Clarivate Analytics

Editions = A&HCI , ESCI , SCI-EXPANDED , SSCI

Date of Search: February 12, 2024

Number of hits: 707

Field labels

TS/Topic = title, abstract, author keywords and Keywords Plus

NEAR/x = within x words, regardless of order

* = truncation of word for alternate endings

Note: the *Exact search*-function was used for all the searches

#	Search Query	Results
1	TS=("Gana V" OR "lactic acid polymer" OR "new fill" OR new-fill OR newfill OR PLLA OR "poly-d l-lactic acid" OR "poly l lactic acid" OR "poly levo lactic acid" OR "poly (lactic acid)" OR "poly (lactic acid) polymer" OR "poly-l-lactic acid" OR polylactate OR "polylactic acid" OR sculptra)	35828
2	TS=((chin* OR cheek* OR eye* OR face OR facial OR forehead OR lip\$ OR midface OR midfacial OR mouth OR nasolabial OR naso-labial OR nose OR perioral OR skin*) NEAR/4 (aesthetic* OR age OR aged OR ageing OR aging OR atroph* OR cosmetic* OR cutaneous OR "dermal thickness" OR enhancement* OR enhancing OR esthetic* OR fold\$ OR laxity OR photodamaged OR photoaging OR photoage* OR regenerat* OR rejuvenation* OR restructur* OR restor* OR sagging OR "skin thickness" OR skin-tightening OR "soft-tissue augmentation" OR subcutaneous OR "tissue distribution" OR "tissue response" OR "tissue support" OR volum* OR wrinkle* OR wrinkling))	110653
3	TS=(anti-wrinkle* OR "reduc* wrinkle*")	631
4	TS=((cosmetic* OR aesthetic* OR esthetic*) NEAR/3 (medicine OR method* OR techni*))	6403
5	TS=(volume* NEAR/3 (enhanc* OR maint* OR restor*))	13686
6	TS=((cosmetic* OR dermal OR face OR facial OR injectable OR injection* OR skin) NEAR/3 (filler* OR filling))	4251
7	TS=((cosmetic* OR dermal OR face OR facial OR skin OR "lactic acid polymer" OR "new fill" OR new-fill OR newfill OR PLLA OR "poly-d l-lactic acid" OR "poly l lactic acid" OR "poly levo lactic acid" OR "poly (lactic acid)" OR "poly (lactic acid) polymer" OR "poly-l-lactic acid" OR polylactate OR "polylactic acid" OR sculptra) NEAR/3 (injection* OR injectable))	4053
8	TS=("atroph* scar*" OR "acne scar*" OR lipoatroph*)	4105
9	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	137920
10	#1 AND #9	707

4. Cinahl

Interface: Ebsco		Field labels
Date of Search: February 12, 2024	Number of hits: 99	
		- MH+ = exploded Cinahl Heading - MH = non exploded Cinahl Heading - TI = title - AB = abstract - Nx = within x words, regardless of order * = truncation of word for alternate endings
		Note: sometimes "quotation marks" are needed for single search terms to avoid automatic term mapping (lemmatization) ¹
#	Query	Results
S19	S5 AND S18	99
S18	S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17	51,705
S17	TI (("atroph* scar*" or "acne scar*" or lipoatroph*)) OR AB (("atroph* scar*" or "acne scar*" or lipoatroph*))	666
S16	TI (((cosmetic* OR dermal OR face OR facial OR skin OR "lactic acid polymer" OR "new fill" OR new-fill OR newfill OR PLLA OR "poly-d l-lactic acid" OR "poly l lactic acid" OR "poly levo lactic acid" OR "poly (lactic acid)" OR "poly (lactic acid) polymer" OR "poly-l-lactic acid" OR polylactate OR "polylactic acid" OR sculptra) N3 (injection* OR injectable))) OR AB (((cosmetic* OR dermal OR face OR facial OR skin OR "lactic acid polymer" OR "new fill" OR new-fill OR newfill OR PLLA OR "poly-d l-lactic acid" OR "poly l lactic acid" OR "poly levo lactic acid" OR "poly (lactic acid)" OR "poly (lactic acid) polymer" OR "poly-l-lactic acid" OR polylactate OR "polylactic acid" OR sculptra) N3 (injection* OR injectable)))	677
S15	TI (((cosmetic* OR dermal OR face OR facial OR injectable OR injection* OR skin) N3 (filler* OR filling))) OR AB (((cosmetic* OR dermal OR face OR facial OR injectable OR injection* OR skin) N3 (filler* OR filling)))	718
S14	TI ((volume* N3 (enhanc* OR maint* OR restor*))) OR AB ((volume* N3 (enhanc* OR maint* OR restor*)))	1,660
S13	TI (((cosmetic* OR aesthetic* OR esthetic*) N3 (medicine OR method* OR techni*))) OR AB (((cosmetic* OR aesthetic* OR esthetic*) N3 (medicine OR method* OR techni*)))	753
S12	TI ((anti-wrinkle* or "reduc* wrinkle*")) OR AB ((anti-wrinkle* or "reduc* wrinkle*"))	88
S11	TI (((chin* OR cheek* OR eye* OR face OR facial OR forehead OR lip# OR midface OR midfacial OR mouth OR nasolabial OR naso-labial OR nose OR perioral OR skin*) N4 (aesthetic* OR age OR aged OR ageing OR aging OR atroph* OR cosmetic* OR cutaneous OR "dermal thickness" OR enhancement* OR enhancing OR esthetic* OR fold# OR laxity OR photodamaged OR photoaging OR	20,137

	photoage* OR regenerat* OR rejuvenation* OR restructur* OR restor* OR sagging OR "skin thickness" OR skin-tightening OR "soft-tissue augmentation" OR subcutaneous OR "tissue distribution" OR "tissue response" OR "tissue support" OR volum* OR wrinkle* OR wrinkling))) OR AB (((chin* OR cheek* OR eye* OR face OR facial OR forehead OR lip# OR midface OR midfacial OR mouth OR nasolabial OR naso-labial OR nose OR perioral OR skin*) N4 (aesthetic* OR age OR aged OR ageing OR aging OR atroph* OR cosmetic* OR cutaneous OR "dermal thickness" OR enhancement* OR enhancing OR esthetic* OR fold# OR laxity OR photodamaged OR photoaging OR photoage* OR regenerat* OR rejuvenation* OR restructur* OR restor* OR sagging OR "skin thickness" OR skin-tightening OR "soft-tissue augmentation" OR subcutaneous OR "tissue distribution" OR "tissue response" OR "tissue support" OR volum* OR wrinkle* OR wrinkling)))	
S10	(MH "Cosmetic Techniques+")	5,027
S9	(MH "Dermal Fillers")	329
S8	(MH "Face+")	24,356
S7	(MH "Rejuvenation")	1,105
S6	(MH "Skin Aging")	2,549
S5	S3 OR S4	813
S4	TI (("Gana V" OR "lactic acid polymer" OR "new fill" OR new-fill OR newfill OR PLLA OR "poly-d l-lactic acid" OR "poly l lactic acid" OR "poly levo lactic acid" OR "poly (lactic acid)" OR "poly (lactic acid) polymer" OR "poly-l-lactic acid" OR polylactate OR "polylactic acid" OR sculptra)) OR AB (("Gana V" OR "lactic acid polymer" OR "new fill" OR new-fill OR newfill OR PLLA OR "poly-d l-lactic acid" OR "poly l lactic acid" OR "poly levo lactic acid" OR "poly (lactic acid)" OR "poly (lactic acid) polymer" OR "poly-l-lactic acid" OR polylactate OR "polylactic acid" OR sculptra))	525
S3	S1 AND S2	420
S2	(MH "Polymers+") OR (MH "Polyesters")	44,575
S1	(MH "Lactic Acid")	3,470

Submissão para a Revista



My Submissions Giancarlo ▾

Start a new submission for *The Journal of Dermatology*

Start submission →

My Submissions

Journal	Submission Status	Author Role
All Journals ▾	All Submission Statuses ▾	Submitting Author Only ▾

The Journal of Dermatology
Review

Efficacy and Safety of Poly-L-Lactic Acid in Facial Aesthetics: A Systematic Review

Submission Status	Submitted
Submitted On	17 June 2024 by Giancarlo De la Torre Canales
Submission Started	16 June 2024 by Giancarlo De la Torre Canales

This submission has been sent to the editorial office and cannot be edited. Further information will be emailed to you by the journal editorial office.

Submission overview →

Need help choosing a journal?

We've put together some resources and tools to help you find the right journal for your research.

Find a Journal