

Faculdade Sete Lagoas – FACSETE

LUCIANA DE ALMEIDA SILVA

ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO, UMA REVISÃO DE LITERATURA

São Paulo

2018

LUCIANA DE ALMEIDA SILVA

ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO, UMA REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Programa de pós-graduação em Odontologia da Faculdade Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Prof^a Stephenie Alderete Feres Teixeira

São Paulo

2018

Silva, Luciana de Almeida
Ácido poli-l-láctico, uma revisão de literatura
/ Luciana de Almeida Silva - 2018.
38 f.

Orientadora: Stephenie Alderete Feres Teixeira

Monografia Faculdade Sete Lagoas 2018.

1. Ácido poli-l-láctico 2. neocolagenase 3.
rejuvenescimento tridimensional 4. volumizador
globalizado

I. Título. II. Stephenie Alderete Feres Teixeira



Monografia intitulada "**Ácido poli-l-láctico, uma revisão de literatura**" de autoria da aluna / Luciana de Almeida Silva.

Aprovado em 16/03/2018 pela banca constituída dos seguintes professores:

Profª Dra. Stephenie Alderete Feres Teixeira – Facsete

Prof. Dr. Fábio Moschetto Sevilha – Facsete

Prof. Dr. Badir Mourad Naddi - Facsete

São Paulo, 16 de Março de 2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família por sempre me incentivarem ir mais além.

À minha orientadora. Dra. Stephenie A. F. Teixeira, pelo suporte e incentivo dedicado a este trabalho.

Aos Professores desta especialização: Fábio M. Sevilha, Stephanie A. F. Teixeira, Badir M. Naddi por fazerem grande a Harmonização Orofacial neste País,

Ao instituto Braga de Odontologia e Pesquisa, representado na pessoa da Sra Angélica Hangar e todos os funcionários pelo carinho, direção, administração que oportunizaram um horizonte superior em mais um campo de atuação da Odontologia brasileira.

Aos colegas de turma pela parceria e crescimento mútuo,

Aos meus filhos por compreenderem minha ausência atrás do conhecimento.

E todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Antônia Almeida Silva
minha primeira mestra

DEDICATÓRIA

Ao meu companheiro de jornada Aluizio Rocha,
pelo amor incondicional.

RESUMO

O conceito de rejuvenescimento facial para área de odontologia é extremamente novo e muito mais ainda o termo “volumização global da face”. Com isto em mente, o objetivo deste trabalho foi apresentar aos profissionais que atuam na área de harmonização orofacial estético-funcional o presente trabalho que descreve sobre o uso do ácido poli-l-láctico (PLLA) no tratamento facial. Para isto, foi realizado uma minuciosa revisão de literatura procurando pontuar certas características e principalmente mecanismo de ação do produto que pudessem nortiar o profissional e o fizesse se sentir seguro na utilização deste produto em sua prática diária. Apesar de uma imensa gama de produtos injetáveis para o aumento de volume facial, incluindo o ácido hialurônico em diversas apresentações, hidroxapatita de cálcio e polimetilmetacrilato, o PLLA é único, em função de seu mecanismo de ação, que promove uma reação tecidual local e gradual, resultando em neocolagenase. O uso deste bioestimulador de colágeno com as técnicas atuais, que consideram as alterações das diferentes estruturas faciais no processo de envelhecimento, permite uma abordagem mais globalizada, levando a efeitos duradouros de melhora dos contornos e da flacidez teciduais . O ácido poli-l-láctico (PLLA) representa em termos de preenchedores um do mais moderno tratamento de combate às rugas e linhas de expressão quando aplicado às regiões flácidas do rosto que promovem a produção das fibras de colágeno, aumentam a espessura dérmica e dão uma perfeita sustentação à pele. PLLA mostrou-se um tratamento seguro, eficaz e satisfatório para a reestruturação do tecido, contorno facial e combate a flacidez proporcionando um tratamento tridimensional.

Palavras chave: Ácido poli-l-láctico, neocolagenase, rejuvenescimento tridimensional, volumizador globalizado.

ABSTRACT

The concept of facial rejuvenation for dentistry is extremely new and even more so the term "global face volumization". The objective of this work is to present to the professionals who work in the area of aesthetic-functional orofacial harmonization the present paper describing the use of poly-l-lactic acid (PLLA) in facial treatment. For this, a thorough review of the literature was carried out, please note certain characteristics and, mainly, the product's action mechanism, which could make the professional feel safe and use this product in their daily practice. Despite a large range of injectable products for increasing facial volume, including hyaluronic acid in various presentations, calcium hydroxyapatite and polymethylmethacrylate, PLLA is unique in function of its mechanism of action, which promotes a local and gradual tissue reaction, resulting in neocolagênase. The use of this collagen biostimulator with the current techniques, which consider the alterations of the different facial structures in the aging process, allows a more globalized approach, leading to lasting effects of improvement of tissue contours and flaccidity. The poly-l-lactic acid (PLLA) represents in terms of fillers one of the most modern treatment for wrinkles and wrinkles when applied to the flaccid regions of the face that promote the production of collagen fibers, increase the dermal thickness and give a perfect support to the skin. PLLA has been shown to be a safe, effective and satisfactory treatment for tissue reshaping, facial contouring and combat flaccidity providing a three-dimensional treatment.

Key Words: Poly-l-lactic acid, neocolagenesis, three-dimensional rejuvenation, globalized volumizer

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	09
2. REVISÃO DE LITERATURA	10
3. PROPOSIÇÃO	30
4. DISCUSSÃO	31
5. CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

1. Introdução

Atualmente com avanço nos estudos da anatomia da face admite-se que o envelhecimento facial está diretamente ligado à remodelação óssea e a redistribuição dos coxins gordurosos da face. Assim sendo, o uso de preenchedores nesta área sequelada que venha devolver função e estética é fator primordial no que se diz respeito ao tratamento rejuvenescedor orofacial.

Embora haja inúmeros preenchedores disponíveis no mercado que exercem esta função, o ácido poli-l-láctico em razão de sua eficácia, mecanismo de ação e por realizar uma volumização global vem tendo um aumento crescente no seu uso em consultório para pacientes imunocopedentes. O PLLA representa em termos de preenchedores um do mais moderno tratamento de combate às rugas e linhas de expressão quando aplicado às regiões flácidas do rosto que promovem a produção das fibras de colágeno aumentam a espessura dérmica e dão uma perfeita sustentação à pele.

O presente trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão de literatura sobre o ácido poli-l-láctico e oferecer ao leitor uma base para seu uso diário na clínica odontológica.

2. Revisão de Literatura

Ácido Poli-L-láctio (PLLA) representa hoje em termos de preenchedores um do mais moderno tratamento de combate às rugas e linhas de expressão quando aplicado às regiões flácidas do rosto que promovem a produção das fibras de colágeno, aumentam a espessura e dão uma perfeita sustentação à pele. O PLLA tem como propriedade físico-químicas forma cristalina, sendo um polímero sintético injetável da família dos alfa-hidroxiácidos, de natureza anfifílica, biocompatível e biodegradável, com propriedades de auto-organização e formação de micelas coloidais em meio aquoso; o polímero é usado a muitos anos em fios de sutura absorvíveis e em nanopartículas para controle de liberação de fármacos. Apresenta-se na forma de pó liofilizado em frasco estéril contendo manitol não pirogênico, que melhora a liofilização das partículas, croscarmelose, um agente emulsificante que mantém a distribuição das partículas após a reconstituição e micropartículas de 40 a 63 micrometros de diâmetro. É um bioestimulador, ou seja, ele causa um aumento da produção de colágeno na pele da face, sendo esta neocolágenase responsável pela melhora do contorno facial, renovando e reestruturando a mesma.

Aprovado na Europa como preenchedor desde 1999. Em 2004, foi aprovado pela agência *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da lipoatrofia associada ao HIV, com o nome comercial de Sculptra, em 2009, a indicação foi expandida para tratamentos com finalidade estética em pacientes imunocompetentes e no Brasil o produto está disponível a aproximados 12 anos.

Estudos sobre a duração do efeito no tecido frente a resposta ao PLLA mostrou uma melhora na aparência do paciente que dura até o ponto final do estudo de 24 meses. Os relatórios do investigador descreveram resultados com duração de 30 meses ou 40 meses após o início do tratamento.

Em 2004, Zimmermann, *et al.*, relataram os aspectos histológicos dos enchimentos heterólogo reabsorvíveis (colágeno bovino, ácido hialurônico), enchimentos autólogos (lipofilling, enxerto de gordura dermis), enchimentos biodegradáveis (New-Fill™) e cargas permanentes (silicone, Artecoll, Evolution, Aquamid, DermaLive, DermaDeep, Bioplastica, Parafina). Este artigo relaciona o

aspecto morfológico destes materiais, a reação normal do tecido após a injeção, e sua evolução cronológica como aspectos morfológicos dos diferentes efeitos colaterais, mais freqüentemente observados para enchimentos permanentes. Eles consistem principalmente em reações granulomatosas. Além dos diversos preenchedores existentes no mercado os autores relatam que New-Fill TM é um enchimento biodegradável composto de ácido poliláctico suspensas em manitol e solução de carbometóxilcelulose, que foi criada e admitida em 1999 na Europa. Após a injeção, a solução transportadora é rapidamente reabsorvida, e então o lento processo de biodegradação da microesferas ocorre. Consiste em fagocitose por macrófagos, transformando-os em partículas de tamanho pequeno e de forma irregular de estruturas birrefringentes quando analisados em luz polarizada. Uma síntese de colágeno induzida por PLLA está associada à biodegradação, visando produzir o resultado estético. O exame histológico de um voluntário humano mostra uma cápsula ao redor do implante. Após 3 meses, as microesferas permanecem esféricas e são cercados por macrófagos, células gigantes e alguns linfócitos. Após 6 meses, a maioria das microesferas mostra uma estrutura de superfície porosa, fissuradas e deformadas que são cercados por macrófagos e células gigantes. O PLLA provavelmente será dissolvido por hidrólise e enzimas extracelulares e posteriormente quebradas por macrófagos. Após 9 meses, a degradação de microesferas PLLA está completa. Sem restos de fibrose cicatricial. Quando ocorre reação adversa, a amostra histológica mostra numerosas células gigantes, incluindo múltiplas partículas translúcidas de tamanhos diferentes, alguns deles fusiformes ou espinhosos, birrefringentes em exame de luz polarizada. Algumas células gigantes contêm corpos de asteróides e os remendos granulomatosos bem limitados são pulverizadas por um infiltrado linfocítico leve. Esses aspectos podem estar presente por pelo menos 18 meses após a injeção.

O autor concluiu que o uso de injeções de enchimento, principalmente por razões estéticas aumentam a cada ano e simultaneamente as complicações e que um enchimento ideal ainda precisa ser encontrado.

Em 2005, Engelhard, *et al.*, descreveram neste artigo que o desenvolvimento de lipoatrofia facial como resultado de terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) usada para tratar pacientes como vírus da imunodeficiência humana (HIV) afetou adversamente a qualidade de vida destes pacientes. Graças a

farmacoterapias modernas, o HIV pode agora ser visto como uma doença crônica; no entanto, essa mudança bem-vinda exacerbou o efeito da lipoatrofia facial, já que os pacientes infectados pelo HIV podem agora esperar viver vidas mais saudáveis, mas permanecerem sujeito ao escrutínio público do estado de doença em curso. Sculptra® recentemente foi introduzido nos EUA para corrigir a aparência da lipoatrofia facial. O dispositivo oferece uma duração longa na restauração enquanto ainda é impermanente, proporcionando assim um efeito estético alargado, mas ajustável. O perfil de segurança deste produto foi observado em quatro ensaios clínicos iniciados por pesquisadores de mais de 250 pacientes com HIV e em numerosos relatórios dos investigadores, sem eventos adversos graves ou infecções consideradas associadas ao produto.

O ácido polilático (PLA) tem sido de usado na medicina há mais de 30 anos como parafusos, suturas reabsorvíveis, pinos, placas, implantes e como vetores para liberação sustentada de compostos bioativos. O isômero leve (L) de PLA, ácido poli-L-lático (PLLA) é o componente ativo do dispositivo médico injetável.

Até recentemente, havia duas classes de tratamento para os sinais de lipoatrofia: produtos injetáveis de enchimento como colágeno, ácido hialurônico e implantes permanentes, tais como como Gore-TexH ou óleo de silicone, respectivamente. Contudo, Os dispositivos de enchimento dérmico não fornecem longo prazo para correção da lipoatrofia facial associada ao HIV, nem eles tinham as características inatas necessárias para restaurar o volume para as concavidades de um lipoatrofico face. Implantes permanentes e injetáveis permanentes oferecem uma duração consideravelmente prolongada de correção de volume; no entanto, eles são inflexível e não pode acomodar a mudanças continua na aparência que ocorrem com a idade e progressão da lipoatrofia ao longo do tempo. Estudos sobre a duração do efeito no tecido frente a resposta ao PLLA mostrou uma melhora na aparência do paciente que dura até o ponto final do estudo de 24 meses. Os relatórios dos investigadores descreveram resultados com duração de 30 meses ou 40 meses após o início do tratamento. Para maximizar a segurança do paciente, o mecanismo de ação, técnica de injeção e características do produto de PLLA deve ser minuciosamente entendido antes do seu uso pelo profissional. Os 367,5 mg esterilizados de liofilizado para injeção são fornecido em um frasco de vidro selado contendo um liofilizado Manitol (USP) não pirogênico, carboximetilcelulose de sódio

(USP) e PLLA (150mg). Antes do uso, 3-5ml de água esterilizada para injeção (SWFI) é adicionado ao frasco, constituindo a maioria (<90%) de produto hidratado reconstituído. Tanto o manitol não pirogênico como a carboximetilcelulose de sódio estão listados no FDA com inativo. Manitol não pirogênico está incluído neste produto para melhorar o processo de liofilização, enquanto que a carboximetilcelulose de sódio contribui para a manutenção de uma suspensão uniforme de PLLA após reconstituição. PLLA é um reabsorvível, biocompatível, um polímero sintético biodegradável. A degradação do PLLA ocorre quando ele é hidrolisado em lactato, convertido por desidrogenase láctica em piruvato e oxidado nas mitocôndrias ao CO₂ e que em grande parte será eliminado através do sistema respiratório. Alternativamente, o piruvato pode ser convertido em glicose ou de volta ao lactato.

Os autores puderam observar através de estudo e pesquisas de outros autores neste artigo que a segurança do PLLA foi bem pesquisada por mais de 30 anos em inúmeras aplicações médicas, incluindo seu uso como vetor para a liberação sustentada de compostos bioativos. Pesquisas sobre a segurança da configuração do leve (L) do PLA tem sido mais recentes e gira em torno de seu uso no produto injetável Sculptra®, que se destina a melhorar o volume facial em pacientes com lipoatrofia. O uso deste produto requer familiaridade com o seu mecanismo de ação, que se inicia no tecido a uma resposta que resulta na acumulação de colágeno no local da injeção. Sculptra® foi desenvolvido para que se tenha um bom perfil de segurança. O evento adverso mais comum observados nas pesquisas que os autores estudaram foi a ocorrência tardia de pápulas subcutâneas que não eram visíveis e não provocavam incômodos, Típico de todos injeções faciais, Sculptra® causou leve desconforto temporário em uma pequena porcentagem dos pacientes e não foram relatados eventos adversos graves.

Em 2005, Vleggar, com objetivo de fornecer informações básicas sobre PLLA injetável e para descrever sua experiência clínica na reposição do volume facial, descreveu que a pele é um importante indicador da idade, saúde e vitalidade. Exposição ao sol, acne, ação repetitiva muscular subjacente e a atração da gravidade resultam em um desgaste do tecido facial ao longo da vida que juntamente ao envelhecimento natural contribuem adicionalmente para alterações na aparência facial. Esses fatores fisiológicos incluem distrofia dérmica e reabsorção óssea. No envelhecimento adulto, a derme torna-se mais fina, enquanto a epiderme pode tornar-

se mais espessa (como no fotoenvelhecimento) ou mais fina (como no envelhecimento cronológico protegido pelo sol). Em ambos os tipos de envelhecimento, a pele geralmente se torna mais enrugada. No entanto, a fonte predominante de rugas faciais derivam da perda do volume mais substancial que é típica da lipoatrofia (perda de gordura) e em geral da redistribuição de gordura. A mudança resultante no contorno da face é frequentemente exibida como uma concavidade dos templos e bochechas, juntamente com a aparência de sulcos, como o dobras nasolabiais. Reabsorção óssea, que ocorre em todos os ossos, leva à remodelação dos ossos na face e na mandíbula, alterando gradualmente a estrutura subjacente do rosto. Ao longo do tempo, o rosto envelhecido experimentará mudanças de proporção e perda de volume. A pele facial já não é suave porque os pés de galinhas, as bandas platismal do pescoço aparecem e também outros cortes e rugas. O jawline não mais define a margem entre o pescoço e o rosto porque estes se desenvolvem. O autor cita ainda que uma das principais razões pelas quais os pacientes buscam tratamento cosmético é para as mudanças faciais resultantes desses amplos processos e que a extensão das mudanças no envelhecimento facial requer uma abordagem global ao invés de correção de algumas linhas individuais. O aumento de volume facial pode ser realizado por cirurgia ou pela injeção intradérmica de implantes biológicos ou sintéticos.

Abordagens cirúrgicas, em particular a transferência ou enxertia de gordura autóloga e lipofilling podem requerer hospitalização e / ou anestesia geral. Resurfacing através de lasers, ou dermoabrasão, está associado a uma recuperação longa e desagradável. O aumento de volume com várias injeções de enchimentos, portanto, ganharam popularidade à medida que mais pacientes buscaram melhorias estéticas através de procedimentos minimamente invasivos exigindo pouco ou nenhum tempo de recuperação. Características desejáveis do produto incluem origem não-animal, biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixo risco de reação alérgica, durabilidade, porém, não permanente, efeito de preenchimento, facilidade de uso e efeitos colaterais mínimos, tais como contusões, irritação, infecção, migração ou reações. O efeito cosmético de enchimentos faciais injetáveis deve abordar não apenas o preenchimento da linha, mas também a restauração de contornos faciais. Em sua experiência clínica o autor cita o PLLA como um polímero sintético biodegradável que é reabsorvível e biocompatível que está na mesma família de poliésteres como glicol

e ácido cítrico. Os polímeros de ácido lático foram amplamente utilizados para muitos anos em diferentes tipos de dispositivos médicos, como suturas reabsorvíveis e implantes. O PLLA injetável é um dispositivo reabsorvível de aumento de tecido de origem não-animal contendo micropartículas de PLLA medindo uma média de 40 a 63 microns de diâmetro. Este tamanho de partícula garante que as partículas são grandes o suficiente para evitar a fagocitose por via dérmica macrófagos ou passagem através das paredes capilares, mas pequeno o suficiente para ser facilmente injetado por via intradérmica ou subdermicamente por agulhas tão finas quanto calibre 26. As micropartículas são suspensas num gel de carboximetilcelulose de sódio que amplamente utilizada como um agente emulsionante e espessante e que foi bem aceita para uso clínico, um hidrocolóide testado e com um excelente perfil de segurança, de origem sintética e não-animal, sendo que o teste de alergia não é necessário antes do uso clínico. Para validar sua pesquisa o autor testou o produto em 03 pacientes com idades entre 47 e 63 anos, duas delas não tinham antecedentes prévios de tratamentos cosméticos e a terceira havia recebido tratamento com colágeno e ácido hialurônico. Os pacientes foram tratados com um frasco para injetáveis de produto reconstituído uma vez a cada quatro semanas por um total de três tratamentos e o produto foi reconstituído com 4ml de água para injeção e 1ml de lidocaína a 2% para um volume total de injeção de 5ml. Como o resultado desejado era o aumento de volume facial, um volume de 5ml foi escolhido para alcançar uma boa disseminação e difusão do produto. Foram realizadas injeções de camada dérmica profunda usando uma técnica de tunelamento. O autor concluiu que os casos apresentados ilustram casos típicos de tratamento no envelhecimento faciais caracterizado pela perda de volume do terço médio e inferior da face. Em cada caso, PLLA injetável, devido as suas propriedades, conseguiu corrigir com sucesso os déficits em áreas do rosto e em rugas mais profundas. Estes resultados foram mantidos durante a dinâmica das expressões faciais, sem evidências visíveis ou palpáveis de alterações de textura e este efeito foi alcançado com uma série de injeções ao longo do tempo, permitindo uma melhora significativa em comparação com outros produtos biodegradáveis, A correção de volume alcançada com PLLA injetável geralmente dura de 18 a 24 meses. Nenhum paciente nesta série de casos experimentou um evento adverso. É importante que os praticantes sejam insuficientes com injeções iniciais, massageie as áreas tratadas após as injeções e repetir o tratamento após um intervalo de pelo menos 4 semanas. O PLLA injetável

proporcionou um novo tratamento eficaz para pacientes que buscam correção volumétrica facial.

Em 2006, Lowe, relatou em seu artigo que o PLLA; SCULPTRA® é amplamente usado em toda Europa e EUA para restaurar o volume em áreas deprimidas do rosto estimulando neocolagenase. Este foi anteriormente comercializado com o nome de New-Fill™, que muitas vezes foi injetado incorretamente e com uma concentração muito alta (em uma reconstituição máxima de 3ml) e hidratação até 2 horas, resultando na perda de confiança no produto pelos profissionais que o utilizavam. Hoje, Sculptra® ainda é visto com certo ceticismo por alguns devido à experiência direta ou indireta com o New-Fill™.

Após 3 anos de experiência clínica com PLLA e com mais de 130 pacientes tratados o autor obteve informações suficientes sobre a técnica correta que deve ser usada para administrar o produto e as áreas de tratamento mais adequadas. Sendo assim, ele recomenda reconstituir o PLLA em pelo menos 5ml de água destilada e ser tratado como um agente volumizante. Sempre ser injetado no plano dérmico profundo e nunca superficialmente e que pequenas quantidades de PLLA devem ser depositadas usando uma técnica de túnel ou depósito. Após as injeções, a área tratada deve ser massageada e o gelo também pode ser aplicado. Após a experiência com New-fill™, certas áreas foram identificadas que não eram adequadas para o tratamento com Sculptra®, incluindo os lábios, pescoço, áreas periorbital e dorso da mão. A capacidade do PLLA para volumizar e esculpir o rosto faz dele um complemento ideal para outros tipos de tratamentos faciais rejuvenescedores, pois oferece resultados confiáveis e previsíveis e que são muito bem tolerados. Na maioria dos tipos de técnica combinada existentes o PLLA poderia ser usado na parte inferior e média da face e a toxina botulínica poderia ser aplicada aos sinais de envelhecimento que são encontrados na face superior do rosto. O laser pode ser usado para tratar as camadas superficiais da derme e o PLLA poderia ser usado para esculpir e fornecer volume, ou o tratamento de radiofrequência poderia ser usado para tensionar os tecidos no pescoço e rosto, complementando os efeitos do PLLA. Excelentes resultados podem ser obtidos combinado o PLLA com colágenos ou hialurônicos, sendo que estes podem ser usados para preencher linhas e rugas estáticas e o PLLA para restaurar volume e corrigir linhas e sulcos profundos. O autor afirma que o produto é muito seguro e que foi usado em uma ampla gama de

dispositivos médicos nos últimos 30 anos. Na forma injetável, um bom perfil de segurança foi comprovado; no entanto, quando o dispositivo está sobreconcentrado a superestimulação localizada dos fibroblastos pode resultar na formação de pequenas protuberâncias (pápulas subcutâneas), que não são patológicas, porém palpáveis pelo paciente. Novas diretrizes de produtos garantiram que os problemas com a concentração de PLLA foram combatidos e as técnicas de injeção testadas foram mostradas para melhorar os eventos adversos relacionados ao dispositivo, que estão dissipando os mitos associados ao PLLA injetável moderno.

Em 2006, Sheermam, citou em seu artigo que Sculptra® (*Dermik Laboratories, A Division of Aventis Pharmaceuticals, Inc., Berwyn, PA*) foi aprovada pela *Food and Drug Administration* dos EUA (FDA) em 03 de agosto de 2004 como o primeiro dispositivo injetável sintético para o tratamento de lipoatrofia facial provocada pelo HIV. A síndrome da lipodistrofia do HIV é uma complicação da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) com inibidores de protease (PIs) ou nucleósido Inibidores da transcriptase reversa (NRTIs). A síndrome da lipodistrofia do HIV é caracterizada por anormalidades metabólicas, hipertrofia de gordura central e atrofia da gordura periférica. A lipoatrofia não é exclusiva dos portadores da doença do HIV, outros distúrbios como diabetes, dermatomiosite, paniculite, estados de doença crônica associados à desnutrição e a anorexia nervosa podem levar a perda de gordura subcutânea. Trauma focal superficial a planos de dissecação cirúrgica, lipoaspiração agressiva, injeções de esteróides e acne cística com cicatrizes pode levar à perda de tecido dérmico profundo ou subcutâneo gorduroso. Outros fatores contribuintes incluem genética, dieta, exercício físico e consumo de tabaco e álcool. Perda de peso ou a redistribuição é o principal motivo de perda volume no rosto no envelhecimento cronológico e a pele desenvolve um aspecto ondulado. Áreas que já eram convexas agora parecem côncavas, como as têmporas, áreas pré-auriculares, bochechas e áreas laterais do queixo. A calha lacrimal/ dobras nasojugais, e marionetes se desenvolvem, as linhas aparecem mais profundas e sombreadas. Experiência e resultados com Sculptra® para restauração volumétrica global na lipoatrofia do HIV abriu a porta para uso "off-label (uso fora de bula)" em pacientes cosméticos que têm perda de volume. Sculptra® é comercializado na Europa como New-Fill™ e usado internacionalmente em mais de 30 países, com mais de 150.000 pacientes tratados por ele desde 1999. Sculptra® é um volumizador de 18 a 24 meses

e sua longevidade é baseada na lenta degradação cinética das micropartículas de PLLA, um resultado de micropartículas de forma irregular que medem aproximadamente 40 a 63 micrómetros e tendo um alto peso molecular de 140 000 dawtons que quando implantado as micro partículas PLLA permanecem e atuam como um estimulante para produção de fibroblastos e síntese de colágeno. Em sua pesquisa o autor realizou um estudo do ácido poli-L-láctico (PLLA) para o tratamento da lipoatrofia do HIV e avaliou a eficácia, segurança e durabilidade em mais de 96 semanas. Cinquenta pacientes que tiveram lipoatrofia grave (determinada por ultrasonografia para ser menor 2mm de espessura de gordura facial) foram matriculados. A espessura mediana da gordura facial foi igual a 0 (0,0-2,1mm) e uma espessura cutânea total mediana (TCT) foi de 2,9mm (intervalo de 2,0 a 5,5mm). Reconstituição do produto que incluiu 3 a 4ml de água de estéril e 1ml de lidocaína foi injetado localmente para controlar a dor. Avaliação do paciente foi realizada por exame clínico, ultra-som, e fotografia na linha de base e nas semanas 6, 24, 48, 72 e 96. Quatro pacientes receberam apenas três conjuntos de injeções devido à resposta adequada, 26 receberam quatro conjuntos e 20 receberam um quinto adicional porque TCT facial tinha menos de 8mm. O ponto final primário foi a proporção de respondedores, definida como pacientes que teve um TCT superior a 10mm medido na dobra nasogeniana (localizada abaixo do osso malar, à frente do masseter), às 24 semanas. Os pontos finais foram mudanças no TCT e qualidade de vida. A proporção de pacientes com TCT de pelo menos 10mm foi de 19% na semana 6, 41% na semana 24 (ponto final primário), 61% na semana 48, 52% em 72 semanas e 43% na semana 96. Os aumentos médios no TCT da linha de base foram significativos em todas as semanas. O TCT médio documentado foi de aumentou de 15,1mm na semana 6; 16,4mm na semana 24; 17,2mm na semana 48; 17,2mm na semana 72 e 16,8mm na semana 96. À medida que a melhoria cosmética ocorreu, um aumento na qualidade de vida da linha de base foi notado. Sculptra® não é um preenchedor de linha para a maioria dos pacientes e sim usado para proporcionar aumento volumétrico global dos terços médio e inferior do rosto. Um critério para o enchimento volumétrico é que ele deve ser colocado profundamente para exercer seu efeito, seja implantado na junção dérmico-subcutânea, dentro da gordura subcutânea superficial, ou apenas acima do periósteo. O mantra " Atende, espera e avalia " guia um injetor através de uma série de aplicações com o produto, enquanto a tríade de profundidade, volume e distribuição de PLLA permanece chave para o sucesso clínico e cosmético ideal. Usar

volumes apropriados em momentos de tratamento, titulando volume para correção e intervalos de tratamento com espaçamento adequadamente. O volume e o número de sessões de tratamento variam em função da idade, sexo, estrutura óssea ou anatomia facial; simetria facial, custo e resultado cosmético desejado. O autor concluiu que abordar os dois terços inferiores do rosto por inteiro para obter um efeito ideal e que Sculptra® é mais bem usado como um enchimento volumétrico global 3D, seja ou não paciente portador do vírus do HIV.

Em 2007, Hanke and Redbord, realizaram um estudo onde 75 pacientes foram tratados com injeção de PLLA, sendo que 37 eram HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) positivos e 38 eram HIV negativos. Os pacientes com HIV positivo apresentaram lipoatrofia facial mais grave e necessitaram de mais sessões de tratamento com PLLA para obter correção completa do que pacientes não-HIV. 94% de todos pacientes não apresentaram complicações e os efeitos do uso do PLLA foram semelhantes em ambos os casos. Todas as complicações foram temporárias e resolvidas ao longo do tempo. As métricas de satisfação dos pacientes indicaram que todos estavam muito satisfeitos com seus tratamentos e que os pacientes HIV positivos indicaram melhoria de qualidade de vida. Os autores concluíram que o PLLA é um tratamento seguro, eficaz e satisfatório para perda de gordura facial associada ao HIV e ao envelhecimento.

Em 2007, Piquet, *et al.* com o objetivo de estudar e avaliar a eficácia e a tolerância das injeções do PLLA para a correção da lipoatrofia facial que ocorrem em pacientes HIV positivos sob tri-terapia admitiram nos Hospitais Universitários de Besançon e Estrasburgo (França) de janeiro de 2002 a dezembro de 2005 para um estudo prospectivo. Os pacientes foram incluídos consecutivamente neste estudo uma vez que seu consentimento foi obtido. Os pacientes não estabilizados pelo tratamento anti-retroviral foram excluídos. A lipoatrofia facial foi classificada em quatro estágios clínicos (estágio I: leve, estágio II: moderado, estágio III: importante, estágio IV: grave) após um exame clínico. A solução de PLLA foi preparada de acordo com as recomendações do fabricante e injetada de forma retrotratora na hipoderme com um intervalo de um mês. O número de sessões variou de acordo com a gravidade do caso. Vinte e cinco pacientes foram incluídos (idade média: 44 - sexo-razão: 23 homens / 2 pacientes do sexo feminino). A gravidade da lipoatrofia foi o estágio I em dois pacientes (8%), estágio II em 12 pacientes (48%), estágio III em nove pacientes

(36%) e estágio IV em dois pacientes (8%). O número médio de sessões foi de 5,2 de o tempo médio de seguimento foi de 26 meses. Em 76% dos casos, observaram uma correção completa da lipoatrofia (100% dos estádios I, 92% dos estádios II, 66% dos estádios III, 0% dos estádios IV). Observou-se uma melhora em seu mecanismo de ação, duração, reposição de volume facial, redefinir contornos faciais e neocolagenase todos os pacientes (classificação para um estágio inferior, pelo menos). A taxa de satisfação média foi de 8/10 por pacientes e 7,2 / 10 por cirurgiões. Em seis pacientes (24%) foi proposta uma renovação do tratamento devido a resultados inadequados. A dor das injeções foi avaliada em 3.3 / 10 e restrições a 3/10 por pacientes. Um único caso de granuloma subcutâneo visível e palpável foi observado em um paciente no final do período de seguimento (18 meses).

No presente estudo foi concluído que o uso de ácido poliláctico é um procedimento seguro e eficiente para o tratamento da lipo-atrofia facial em pacientes infectados pelo HIV, por mais grave que seja o estágio clínico, após um período de seguimento de dois anos. Os autores recomendam injeções hipodérmicas (e não dérmicas) para prevenir efeitos adversos e relatam que este tratamento não é mais caro que a lipoestrutura e a correção progressiva e que é considerada como uma vantagem importante pelos pacientes. Considerando os resultados, a simplicidade do procedimento e a baixa taxa de complicações observadas, a injeção de ácido poliláctico tornou-se o tratamento de primeira intenção para esta condição.

Em 2009, M. Cherie publicou um relato de casos onde o paciente foi submetido a tratamento de injeções de PLLA após a remoção de implantes de bochechas devido à complicações pós-cirúrgicas. O paciente recebeu um total de três aplicações utilizando dois frascos de ácido poli-L-láctico por aplicação administrado ao longo de 16 semanas. Durante o tratamento foram realizadas fotografias de controle durante as semanas de tratamento e uma final no 35º dia após a conclusão do tratamento. O paciente mostrou-se feliz com o resultado estético e expressou o desejo de manter o tratamento com PLLA. O autor concluiu que o PLLA pode ser uma boa opção para a correção da perda de volume facial estético além das tratadas relacionadas ao vírus da imunodeficiência humana.

Em 2009, Sadove observou que o uso PLLA injetável por ser um polímero sintético, biocompatível, biodegradável, que tem a hipótese de aumentar o volume

dérmico através da produção endógena de fibroblastos e posteriormente de colágeno e que promovem melhorias graduais no volume cutâneo observada após seu uso, possam ser usadas no tratamento de cicatrizes de acne atrófica. Para isto, duas pacientes do sexo feminino foram submetidas a três sessões de aplicação com PLLA injetável durante um período de 12 semanas. Em cada sessão de tratamento o produto reconstituído foi injetado na derme profunda sob a porção deprimida da cicatriz. Ambos os pacientes ficaram extremamente satisfeitas com os seus resultados e ficaram de avaliação de controle até 4 anos. O autor acredita que esses dados sugerem que o PLLA injetável é uma boa opção de tratamento para correção de cicatriz atrófica macular com derme fina, particularmente em comparação com outros enchimentos injetáveis atualmente utilizados para esta indicação com durações de efeito mais curta. Ele acrescenta ainda que o uso do PLLA para esta finalidade específica é off label.

Em 2010, Sherman relatou em seus estudos que métodos não cirúrgicos representam a maioria dos procedimentos cosméticos realizados nos Estados Unidos que incluem a toxina botulínica e dispositivos médicos injetáveis para o aumento do tecido mole. Em alguns casos, tanto não cirúrgicos quanto cirúrgicos as modalidades podem ser utilizadas de forma sinérgicas para o rejuvenescimento facial ideal. Os procedimentos cirúrgicos estéticos removem e reposicionam a pele flácida e reposiciona a musculatura facial enquanto os preenchedores injetáveis podem melhorar o efeito estético substituindo o volume perdido e restaurando a aparência tridimensional da face e manter os contornos faciais naturais. Este artigo forneceu uma revisão descritiva da relação facial relacionada à idade e sugere um método para o uso de aumento do volume tridimensional facial. Alterações relacionadas à elasticidade da pele, distribuição de gordura e contornos faciais exige uma abordagem tridimensional de tratamento que aborda a fisiopatologia do envelhecimento cronológico. A substituição do volume restaura a aparência juvenil do rosto em pacientes que optam pelo rejuvenescimento não cirúrgico. O aumento tridimensional do tecido mole pode ser otimizado usando uma combinação de cirurgia estética e medicamentos injetáveis, tais como colágeno, hidroxapatita de cálcio e PLLA. O autor concluiu que os preenchedores injetáveis substituem o volume perdido e restauram a convexidade facial restabelecendo uma face jovem e tornam-se alternativas seguras e eficazes à cirurgia diminuindo o tempo de inatividade, custos e riscos associados à

anestesia geral. Preenchedores injetáveis, no entanto, não se destinam a substituir a cirurgia estética, mas a melhorar um facelift cirurgicamente realizado. Para o autor o PLLA injetável proporciona uma duração de efeito maior quando em comparação com derivados de ácido hialurônico, hidroxapatita de cálcio e colágeno derivado de bovinos ou humanos. Como o efeito do PLLA é gradual Sherman, sugere que seja essencial permitir tempo suficiente entre sessões para evitar sobrecorreção, para garantir o efeito do tratamento e avaliar necessidade de sessões adicionais.

Em 2011, Bauer, Gravier, forneceram uma visão geral de estudos anteriores com PLLA injetável que focava especificamente no número de sessões recomendadas para o tratamento e o intervalo entre as sessões. Os autores forneceram dois relatos de casos para apoiar suas recomendações. Embora os mecanismos específicos permaneçam hipotéticos, nas injeções de PLLA acreditasse que causam uma cascata de eventos celulares que levam ao reparo de colágeno e restauração posterior do volume facial. Por ser o desenvolvimento de uma resposta ao PLLA injetável é gradual e de efeito duradouro. Os autores concluíram que os estudos de PLLA injetável sustentam a hipótese do modo de operação e a experiência clínica recomenda três sessões em intervalos de três a quatro semanas e produz um efeito ótimo de tratamento para maioria dos pacientes. É importante avaliar cuidadosamente o paciente após cada sessão de tratamento e individualizar as injeções de seguimento e o tempo, pois cada paciente responderá de forma diferente ao uso de PLLA injetável.

Em 2011, O' Daniel, relatou em seu artigo que cicatrizes de acne com o processo de envelhecimento normal podem resultar na perda de colágeno dérmico e lipoatrofia facial. Estes pacientes que já sofrem com o impacto negativo de cicatrizes faciais de acne começam a perceber uma piora da aparência dessas cicatrizes à medida que se aproximam de seus 40 e 50 anos. Ele ainda salienta que felizmente, as opções de tratamento para cicatrizes de acne têm evoluído à partir do "resurfacing" exclusivamente mecânico ou químico e que, particularmente, no rosto envelhecido melhores resultados estéticos podem ser alcançados usando uma abordagem multimodal, incluindo técnicas para melhorar a irregularidades das superfícies, a longo prazo enchimentos dérmicos e subdermais para substituir a perda facial. O objetivo do uso de enchimentos dérmicos no tratamento de cicatrizes atróficas de acne é para substituir o volume perdido pelos efeitos atróficos da acne. Como tal, o agente ideal

seria um que restaura o volume ao defeito, estimulando o tecido a substituir o colágeno por um efeito duradouro em oposição a aqueles que fornecem um efeito de curto prazo baseado sobre o volume do material reabsorvível injetado. Neste artigo o autor relatou um estudo de casos com uso do PLLA e tratamento muldimodal em duas pacientes que apresentavam cicatrizes atróficas de acne piorada pela perda natural volumétrica causada pelo envelhecimento, na idade que a primeira entre 30/40 anos e a segunda com 40/50 anos. Na experiência clínica do autor o combinado de laser fracionado, PLLA injetável e sub-SMAS face-lift produziu excelentes resultados para muitos pacientes nesta situação.

Em 2012, Steve, *et al.*, reportaram um caso de perda visual após o tratamento estético do rosto por uma complicação iatrogênica rara, mas devastadora. Os autores relataram um caso de um homem de 43 anos com cegueira e oftalmoplegia do olho esquerdo após um tratamento da região periorbital esquerda com o material de enchimento subcutâneo poli- (L) - ácido láctico. Os sintomas do paciente começaram imediatamente seguindo de injeções tónicas. Na apresentação, o paciente apresentava sinais claros de isquemia ocular e orbital. A angiografia e outras histórias sugeriram um infarto orbital como mecanismo de lesão. A perda visual grave após a injeção de enchimentos subcutâneos na região facial é uma complicação rara e devastadora da terapia estética. Inicialmente relatado apenas com injeções de gordura autóloga, relatórios de casos subsequentes na literatura demonstrou complicações profundas semelhantes do ácido hialurônico e do poli (metacrilato de metilo). Este caso foi relatado como entrada no hospital de um homem de 43 anos de idade que foi encaminhado para o departamento da sala de emergência no dia seguinte ao recebimento de um tratamento nas áreas nasal e periorbital lateral do rosto com enchimento subcutâneo PLLA. Ele descreveu uma dor aguda por trás do olho esquerdo imediatamente após uma injeção na região periorbital esquerda, seguida de uma dor aborrecida sustentada e profunda. Paralelamente ao início da dor, ele notou uma súbita e profunda perda de visão ipsilateral. Ele foi aconselhado por seu médico que alguma dor pode ser esperada como um efeito colateral do tratamento e que as mudanças visuais seriam transitórias. O paciente continuou a ter uma dor intensa ao longo da noite, com alívio mínimo de acetaminofeno e ibuprofeno. Como este foi o segundo dos 6 tratamentos de injeção planejados para restaurar o volume de suas regiões periorbitárias, em particular a região cantal e a região inferior das

pálpebras, ele se preocupou com as diferenças entre esta injeção atual e a anterior. Na manhã seguinte, ele apresentou ao hospital por preocupação com a persistente perda de visão no olho esquerdo e a dor agora lentamente diminuída. Ele também experimentou náuseas e relatou uma incapacidade de abrir ou mover o olho esquerdo. Sua história médica foi significativa para uma rinoplastia anterior, positividade ao HIV de 10 anos de duração e lipodistrofia relacionada ao HIV para a qual ele estava sendo tratado com enchimento subcutâneo de PLLA. Sua história ocular passada foi apenas para miopia leve a moderada corrigida através de óculos e ele negou qualquer alergia a drogas conhecida. Seus medicamentos incluíram efavirenz e 2 outros medicamentos anti-retrovirais como parte de seu regime de terapia anti-retroviral altamente ativo. No exame, sua acuidade visual melhor corrigida foi 20/20 no olho direito e percepção de luz com projeção no olho esquerdo. O paciente apresentou uma ptose aproximada de 4mm da pálpebra superior esquerda. Ele também tinha uma pupila esquerda fixa e irregularmente dilatada, medindo 6,5mm. A pressão intraocular foi de 10mm Hg no olho direito e registrou 0-1mm Hg no olho esquerdo. As medidas de exoftalmometria indicaram uma pequena enoftalmos esquerda relativa de 1mm. No teste de movimento extra-ocular, as duzias do olho direito estavam cheias e completas; No entanto, houve uma oftalmoplegia quase total do olho esquerdo com alguma supra e infradutação residual, mas mínima. O exame da lâmpada de fenda não foi notável para o olho direito. O exame do olho esquerdo revelou quimios conjuntivais inferiores, um defeito epitelial paracentral da córnea, edema corneal estromal com dobras da membrana. O exame do segmento posterior foi normal no olho direito. Não houve vitrite no exame ocular esquerdo, mas a retina demonstrou hemorragias retinianas internas, dilatação venosa, palidez macular e estreitamento arteriolar. O paciente também teve um edema suave de disco óptico no lado afetado. Não houve feridas de entrada ou saída observadas sobre a superfície do globo, anterior ou posterior. Uma TC foi realizada para avaliar o globo posterior e as estruturas orbitais, mas o estudo não revelou nenhuma informação adicional e foi relatado como normal. Hemograma completo, eletrólitos e um perfil de coagulação não eram de destaque. A angiografia por fluoresceína Fundus foi realizada 2 dias depois e foi significativa para enchimento coroideo, arterial e venoso profundamente limitado e atrasado. O paciente estava perdido para o seguimento após as primeiras visitas com nosso serviço e eleito para continuar seus cuidados médicos em outro

centro. Por comunicação pessoal ele relatou que seus movimentos oculares e ptoses do olho esquerdo melhoraram, mas sua visão permaneceu deprimida.

Uma pressão aplicada a um êmbolo de uma seringa com a agulha embutida no lúmen de uma artéria forçará um bolo de seu conteúdo proximalmente dentro da artéria. Quando a pressão sobre o êmbolo cessa, a massa de material injetado será expressa na circulação distal com a força da pressão arterial sistólica nesta artéria mais proximal. Muitas artérias superficiais da região nasal e periorbital do rosto se comunicam com os ramos distais da artéria oftálmica. A perda visual após o tratamento subcutâneo facial com material viscoso, como cargas subcutâneas, foi observada no passado. Os autores relataram uma canulação intraarterial inadvertida, fluxo retrógrado de produto de enchimento viscoso, e embolização secundária de uma fonte mais proximal (ou seja, a artéria oftálmica). É interessante notar que o paciente neste caso também experimentou uma ptose e oftalmoplegia juntamente com sua perda visual. A ptose e a oftalmoplegia melhoraram com o tempo (conforme relatado pelo paciente), e o tecido retiniano e neural mais sensível do olho permaneceu afetado. Essas características são a característica do infarto orbital, como descrito anteriormente e englobam uma isquemia anterior mais posterior do globo, além da interrupção do fluxo arterial para os músculos extra-oculares. As anastomoses múltiplas entre os ramos distal da artéria carótida externa ajudam a fornecer sangue para as estruturas da órbita anterior. O infarto orbital pode ocorrer quando há um bloqueio desses ramos comunicantes no contexto do comprometimento da artéria oftálmica. Nós acreditamos que nosso caso é compatível com este fenômeno dado o mecanismo de lesão. Outro fator de risco provável para nosso paciente foi a história anterior de rinoplastia, que pode ter comprometido algumas dessas anastomoses, tornando a susceptibilidade adicional à isquemia. A literatura sugere que este é o primeiro caso relatado de cegueira grave ou infarto orbital após o tratamento com enchimento subcutâneo de PLLA. Defendemos que qualquer médico que administre tratamentos estéticos com enchimentos dérmicos deve estar ciente da possibilidade de injeção intravascular acidental e as possíveis complicações, com base na localização do corpo podem causar. Esse risco, por mais pequeno que seja, deve ser discutido com o paciente antes de qualquer terapia planejada. Além disso, é recomendável pelos autores que a prática da injeção subcutânea de PLLA dos tecidos

periorbitários vasculares seja modificada para evitar a técnica de injeções rápidas e túnelas e possíveis cânulas intravasculares, injeções e infartos.

Em 2013, Bartus *et al.*, para proporcionar uma visão geral da experiência com PLLA injetável e as práticas que melhoram o uso do produto com sua eficácia e segurança realizou uma revisão de literatura e juntou sua experiência clínica detalhando a evolução do uso do PLLA injetável para restauração facial. A evolução e segurança do uso do PLLA injetável têm sido documentadas em numerosos estudos. No início, seu uso revelou uma frequência relativamente alta de formação pápulas e nódulos. À medida que seu uso expandiu e as técnicas de injeção evoluíram, a frequência de efeitos adversos diminuíram. No seu início, o PLLA injetável era reconstituído com 3ml de água estéril e ficando em repouso por 2 a 12 horas antes da injeção. Neste estudo 300 pacientes passaram por 819 tratamentos ao longo de 5 anos. O PLLA mostrou-se eficaz para o tratamento de rugas e dobras da face com resultados duradouros. Efeitos adversos foram contusões, vermelhidão e edema. Durante os primeiros 3 anos de tratamento, 10% dos pacientes apresentaram pápulas subcutâneas. Em meados de 2002, os autores modificaram uma série de parâmetros, o que levou a uma redução na formação de pápulas subcutâneas de 10% a menor de 1%. O autor relata ainda que em estudos recentes, os volumes de diluição variam de 5 a 12ml, e os achados levaram a uma melhor compreensão da importância da diluição adequada, e outras melhorias, como evitar áreas periorbitárias e periorais. Lições importante foram aprendidas no uso do PLLA que ajudaram a reduzir a frequência de eventos adversos e tornando desejável a restauração do volume facial. A importância da distribuição difusa da suspensão do PLLA injetável é imperativa para evitar o excesso de deposição de produto, o que pode levar à formação de nódulos. Os fatores que podem ajudar a obter uma distribuição uniforme do produto proporcionam tempo adequado para a reconstrução (idealmente 24 horas antes da injeção), maior diluição, mistura vigorosa antes da injeção, injetando no plano anatômico correto (evitando áreas musculares ou dérmicas), evitando excesso de enchimento em áreas específicas, tempo de injeção (4 semanas entre as sessões) e usando uma técnica de injeção depósito profundo.

Em 2013, Santini *et al.*, com o objetivo de mostrar suas experiências clínicas com o emprego do ácido poli-L-láctico para uso cosmético, visando restaurar a perda de volume facial decorrente do processo de envelhecimento selecionou doze

pacientes que foram submetidos ao tratamento no período de 2016 a 2012. O produto foi reconstituído em 5ml de água destilada e, no momento da injeção, foram acrescentado 2ml de lidocaína a 2% com adrenalina 1:200.000. o tratamento foi individualizado de acordo com o volume e o contorno facial do paciente. Os resultados foram analisados por meio de fotografias pré e pós procedimentos, e de acordo com a percepção do médico e dos pacientes. Com estes resultados todos os mostraram-se satisfeitos. Também foram observados 04 casos de equimose no local da injeção 01 paciente apresentou nódulos na região periorbitária. Foi concluído que o uso do PLLA pode ser utilizado como mais uma ferramenta para restaurar, corrigir e amenizar as deformidades faciais.

Em 2014, Duracinsky, *et al.*, com o objetivo de descrever, em condições reais de vida e em grande escala a segurança do uso do PLLA para o tratamento de lipoatrofia facial associada ao pacientes portadores de HIV realizou um estudo observacional, longitudinal, multicêntrico, aberto. Esta pesquisa foi realizada na França de 2005 a 2008 onde 200 profissionais treinados no uso do PLLA foram convidados a participar e receberam um caderno de monitoramento sistemático para documentar informações relacionadas ao procedimento em todos os pacientes pelos pesquisadores. O estudo foi aprovado pela Paris Comitê de Ética da França (EPSA) e então 4.112 pacientes tratados e 15.665 sessões de injeção (1 a 5 sessões de injeção por tratamento). Os resultados do tratamento em pacientes com idade média de 47 anos e maioria do sexo masculino, a gravidade da lipoatrofia era tal que 47,3% dos pacientes necessitaram de 05 sessões de injeção de PLLA e 81,9% das sessões exigiram dois frascos para a preparação. Dois meses após a última sessão atendiam 66% dos pacientes e o restante foram descontinuados por motivos adversos. As incidências de efeitos adversos imediatos foram de 18,8 % entre eles citados hematomas, contusões, dor, vermelhidão no local da injeção e inchaço no rosto e efeitos adversos tardios em 6,7%, principalmente, nódulos (5,7%), inflamação (0,7%), granuloma (0,3%), isquemia (0,2%) e hipertrofia de pele (0,1%) e estas ocorreram num período de 21 dias a 101 dias. A eficácia do produto foi avaliada como satisfatória por 95% dos pacientes e médicos e conclui-se que em condições reais e em grande amostra as injeções de PLLA eram viáveis, eficiente e seguro.

Em 2016, Storer, *et al.*, relataram em seus artigo que o ácido poli-l-láctico é um polímero de gel feito de microesferas de ácido poli-l-láctico e água suspensa em

uma suspensão de manitol e carboximetilcelulose. Este enchimento de tecido injetável tem sido usado para correção de lipoatrofia em pacientes com HIV, bem como para fins cosméticos desde a aprovação da *US Food and Drug Administration* em 2004. O mecanismo de ação envolve a indução de uma resposta inflamatória subclínica que estimula a proliferação de fibroblastos e a formação de colágeno, levando a um aumento progressivo do volume de a derme e os tecidos subcutâneos. Os efeitos adversos mediados por imunidade tardia associados ao uso de ácido poli-l-láctico podem aparecer anos após a injeção inicial com intervalo relatado de 6 a 60 meses. Esses efeitos incluem nódulos inflamatórios, pápulas e edema. Os relatórios anteriores de efeitos adversos associados ao ácido poli-l-láctico identificam um máximo de 60 meses antes do desenvolvimento de um nódulo subcutâneo. Esses efeitos adversos podem causar distúrbios significativos para os pacientes, pois o eritema, edema ou nódulos que podem resultar podem causar desfiguração cosmética e imitar um processo infeccioso, necessitando, às vezes, de um extenso trabalho, incluindo biópsia. Com objetivo de um aprofundamento nos estudos sobre o tema, os autores apresentaram um caso de formação de granuloma que apareceu mais de 70 meses após o tratamento, superando a latência máxima reportada anteriormente de 60 meses para o ácido poli-l-láctico e superando durante muito tempo a duração de dois anos que o produto supostamente durará nos tecidos. Para o conhecimento dos pesquisadores, este é o período de latência relatado mais longo para o desenvolvimento de um nódulo subcutâneo com reação corporal estranha observada com ácido poli-l-láctico. Concluíram eles que os praticantes do uso de aplicação do PLLA devem estar conscientes da extensão dos eventos adversos associados a complicações processuais para informar adequadamente seus pacientes, fornecer o mais alto padrão de cuidados e manter a consciência desta etiologia em seu diagnóstico diferencial para pacientes com nódulos faciais de etiologia desconhecida, mesmo que a exposição ao ácido láctico tenha sido vários anos antes

Em 2017, Haddad, *et al.*, descrevem em seus artigo que até os anos 90, o conceito de rejuvenescimento facial era limitado a uma visão bidimensional, e a abordagem era focada na redução de rugas e sulcos. Com o aprimoramento do conhecimento anatômico da face, esse conceito foi expandido e agora abrange uma visão tridimensional, que reconhece como sinais de envelhecimento não só a perda de textura cutânea e as rugas de expressão, mas também as perdas volumétricas

secundárias à remodelação óssea e a redistribuição da gordura facial. Assim uma abordagem que reconheça o equilíbrio entre as várias estruturas faciais, respeitando sexo, etnia e objetivos de cada paciente, permite resultados mais naturais e harmoniosos no tratamento. Os autores salientam ainda, que desde sua introdução há mais de 15 anos o PLLA é usado com freqüência crescente, o que gera a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre suas indicações, técnicas de injeção, os resultados esperados e possíveis efeitos adversos. O objetivo deste artigo foi apresentar uma revisão de literatura sobre o ácido poli-l-láctico para rejuvenescimento facial, ao mesmo tempo em que se demonstra uma experiência de 12 anos com o produto. Os autores apresentaram após uma longa busca de todas as publicações referentes ao PLLA uma síntese do que se conhece atualmente sobre o produto e seu uso no rejuvenescimento facial e concluíram que apesar de uma imensa gama de produtos injetáveis para o aumento de volume facial, incluindo o ácido hialurônico em diversas apresentações, hidroxiapatita de cálcio e polimetilmetacrilato, o PLLA é único, em função de seu mecanismo de ação, que promove uma reação tecidual local e gradual, resultando em neocolagênase. O uso deste bioestimulador de colágeno com as técnicas atuais, que consideram as alterações das diferentes estruturas faciais no processo de envelhecimento, permite uma abordagem mais global para rejuvenescimento da face, levando a efeitos duradouros de melhora dos contornos e da flacidez facial. Ressaltam ainda que o resultado final do tratamento com PLLA depende da cuidadosa avaliação facial e adequada indicação do tratamento, do emprego da técnica correta de preparo e aplicação do produto e por fim de características individuais do paciente.

3. Proposição:

Considerando a importância de uma visão tridimensional na harmonização orofacial que venha realizar um rejuvenescimento facial harmônico, com baixo índice de eventos adversos e onde o paciente não paralise suas atividades diárias, propusemo-nos à:

Realizar uma revisão de literatura onde pudéssemos estudar a finalidade a que se propõe: ação, local de tratamento, eficácia, segurança e resultados de satisfação dos pacientes no uso do ácido poli-l-láctico para fins estéticos no tratamento volumização global da face.

4. Discussão:

De acordo com a exposição realizada torna-se possível concordar com alguns autores:

A pele é um importante indicador da idade, saúde e vitalidade. Exposição ao sol, acne, ação repetitiva muscular subjacente e a atração da gravidade resultam em um desgaste do tecido facial ao longo da vida que juntamente ao envelhecimento natural contribuem adicionalmente para alterações na aparência facial.

Aumento de volume com várias injeções de enchimentos, portanto, ganharam popularidade à medida que mais pacientes buscaram melhorias estéticas através de procedimentos minimamente invasivos exigindo pouco ou nenhum tempo de recuperação. Características desejáveis do produto incluem origem não-animal, biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixo risco de reação alérgica, durabilidade, porém, não permanente, efeito de preenchimento, facilidade de uso e efeitos colaterais mínimos, tais como contusões, irritação, infecção, migração ou reações. O efeito cosmético de enchimentos faciais injetáveis deve abordar não apenas o preenchimento da linha, mas também a restauração de contornos faciais.

A lipoatrofia não é exclusiva dos portadores da doença do HIV. Outros distúrbios como diabetes, dermatomiosite, paniculite, e estados de doença crônica associados à desnutrição e a anorexia nervosa podem levar a perda de gordura subcutânea. Trauma focal superficial a planos de dissecação cirúrgica, lipoaspiração agressiva, injeções de esteróides e acne cística com cicatrizes pode levar à perda de tecido dérmico profundo ou subcutâneo gorduroso. Outros fatores contribuintes incluem genética, dieta, exercício físico e consumo de tabaco e álcool. Perda de peso ou a redistribuição é o principal motivo de perda volume no rosto no envelhecimento cronológico e a pele desenvolve um aspecto ondulado. Áreas que já eram convexas tornam-se côncavas, como as têmporas, áreas pré-auriculares, bochechas e áreas laterais do queixo. A calha lacrimal/ dobras nasojugais, e marionetes se desenvolvem. As linhas aparecem mais profundas e sombreadas. Experiência e resultados com Sculptra® para restauração volumétrica global na lipoatrofia do HIV abriu a porta para uso "off-label (uso fora de bula)" em pacientes cosméticos que têm perda de volume.

Preenchedores injetáveis podem melhorar o efeito estético substituindo o volume perdido e restaurando a aparência tridimensional da face e manter os contornos faciais naturais.

O PLLA é único, em função de seu mecanismo de ação que envolve a indução de uma resposta inflamatória subclínica que estimula a proliferação de

fibroblastos e a formação de colágeno, levando a um aumento progressivo do volume de a derme e os tecidos subcutâneos.

O uso deste bioestimulador de colágeno com as técnicas atuais, que consideram as alterações das diferentes estruturas faciais no processo de envelhecimento, permite uma abordagem mais global para rejuvenescimento da face, levando a efeitos duradouros de melhora dos contornos e da flacidez facial. Ressaltam ainda que o resultado final do tratamento com PLLA depende da cuidadosa avaliação facial e adequada indicação do tratamento, do emprego da técnica correta de preparo e aplicação do produto e por fim de características individuais do paciente.

5. Conclusão:

Baseado na revisão de literatura segue algumas considerações que julgamos ser importantes no uso e manuseio do ácido poli-L-láctico no tratamento de rejuvenescimento facial:

(i) Uma visão tridimensional no tratamento para promover um rejuvenescimento facial sem que interrompa suas atividades diárias é o que o paciente hoje procura e que os profissionais devem estar aptos a oferecer.

(ii) Mesmo com um número grande de produtos existentes no mercado que proporciona um aumento do volume facial, o ácido poli-L-láctico é o único, em função do seu mecanismo de ação e permanência do produto no local de aplicação que proporciona uma reação tecidual local e gradativa que realiza uma neocolagênase.

(iii) O produto deve ser reconstituído em 4 a 8ml de água para injeção e de 1 a 2ml de lidocaína a 2% para um volume total de injeção de 5 a 10ml e num período de 24 a 72 horas antes do procedimento. É essencial permitir tempo (de 3 a 4 semana) suficiente entre sessões para evitar sobrecorreção, para garantir o efeito do tratamento e avaliar necessidade de sessões adicionais.

(iv) Apesar de poder apresentar efeitos adversos como nódulos e granulomas, a eficácia do produto foi avaliada como satisfatória por 95% dos pacientes e profissionais e concluiu-se que em condições reais e em grande amostra as injeções de PLLA eram viáveis, eficiente e seguro.

(v) Os praticantes do uso de aplicação do PLLA devem estar conscientes da extensão dos eventos adversos (mesmo com incidência mínima) associados às complicações processuais para informar adequadamente seus pacientes, fornecer o mais alto padrão de cuidados e manter a consciência desta etiologia em seu diagnóstico diferencial para pacientes com nódulos faciais de etiologia desconhecida, mesmo que a exposição ao ácido tenha sido vários anos antes.

(vi) Os efeitos adversos são minimizados com um maior o tempo e volume utilizado na reconstituição do PLLA

(vii) É importante ressaltar que o resultado final do tratamento com o PLLA depende de uma criteriosa avaliação facial, adequada indicação do tratamento, habilidades técnica do injetor.

(viii) O aumento de tecidos moles ao longo de uma média de três sessões de tratamento, em intervalos de três a quatro semanas, produziu ótimos resultados com a injeção de PLLA em indivíduos imunocopetentes. É importante avaliar

cuidadosamente o paciente após cada sessão de tratamento e individualizar as injeções de seguimento e o tempo, pois cada paciente responderá de forma diferente ao uso de PLLA injetável.

(iX) Para maximizar a segurança do paciente, o mecanismo de ação, técnica de injeção e características do produto de PLLA deve ser minuciosamente entendido antes do seu uso pelo profissional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARTUS, C.; *et al.* A decade of experience with Injectable Poly-L-lactic acid: A focus on safety. **Dermatol Surg**, v. 3, n. 39, p. 689- 705, 2013.

BAUER, U.; GRAVIER, M. H., Optimizing injectable poly-L-lactic acid administration for soft tissue augmentation: The rationale for three sessions. **Can J. Plast Surg**, v. 19, n. 3, p. e22-e27, 2011.

CHERIEM, D., MD Facial aesthetic correction with injectable poly-L-lactic acid following removal of malar cheek implants. **The Journal Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 2, n. 6, p. 32-35, June, 2007.

DURACINKY, M., *et al.*, Safety of poly –L-lactic acid (new-fill) in the treatment of facial lipoatrophy: a large observation study among HIV positive patients. **BMC Infections Diseases**, v. 1, p. 14-474, Sep. 2014.

ENGELHARD, P.; *et al.* Safety of SculptraH: a review of clinical trial data, **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**. v. 7, p. 201–205, 2005.

HADDAD, A.; *et al.* Conceitos atuais no uso do ácido poli-L-lático para rejuvenescimento facial: revisão e as revisões e aspectos práticos. **Surg Cosmet Dermatol**, v. 9, n. 1, p. 60-71, 2017.

HANKE, C.K & PEDBORD, K., Safety and efficacy of poly-L-lactic acid in HIV lipoatrophy and lipoatrophy of aging. **J. Drugs Dermatol.**, v. 6, p. 123 – 128, February, 2007.

LOWE, N. J. Dispelling the myth: appropriate use of poly-L-lactic acid and clinical considerations. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 20, n. 1, p. 2-6, May. 2006.

O' DANIEL, T. Multimodal Management of Atrophic acne scarring in the aging face. **Aesth Plast Surg**. v. 35, p. 1143 – 1150, 2011.

PIQUET, M.; *et al.* Injection d'acide polylactique: intérêt dans la correction de lipoatrophies faciales chez les patients VIH+ sous trithérapie. **Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxilo-Faciale**, v. 108, n. 6, p. 496-504, Dec. 2007.

SADOVE, R. Injectable PLLA: A novel sculpting agent for the treatment of dermal fat atrophy after severe acne. **Aesth Plast Surg**, v. 33, p. 113 – 116, Jul. 2009.

SANTINI, R. Uso de ácido poli-L-lático como restaurador de volume facial. **Ver. Bras. Cir. Plast.** v. 28, n. 2, p. 223-6, 2013.

SHERMAN, N., MD Sculptra: The new three dimensional filler. **Cirg. Plastic Surg**. v. 33, n. 2006, p. 539 – 550.

SHERMAN, R. Global volumetric assessment and three-dimensional enhancement of the face with injectable poly-L-lactic acid. **J. Clin. Aesthet Dermatol**. v. 3, n. 8, p. 27-33, Aug 2010.

STEVE A. I., *et al.* Severe Visual Loss and Orbital Infarction Following Periorbital Aesthetic Poly-(L)-Lactic Acid (PLLA) Injection, (case report). **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 28, n. 3, p. 268-70, May. 2012

STORER, M.; *et al.* Late-onset granuloma formation after poly-l-lactic acid injection. **Jornal List**. v. 2, n. 1, p. 54-56, Jan 2016.

VLEGGAR, D. Facial volumetric correction with injectable Poly-l-lactic acid. **Deermatol Surg**. v. 31, p. 1511-1517, 2005.

ZIMMERMANN, U. S.; *et al.* The Histological Aspects of Fillers Complications **Semin Cutan Med Surg**. v. 23, n. 4, p. 241-50, Dec. 2004.