

Artigo de revisão

Autores:

Alessandra Haddad¹
 Bogdana Victoria Kadunc²
 Christine Guarnieri³
 Juliana Sarubi Noviello⁴
 Marisa Gonzaga da Cunha⁵
 Meire Brasil Parada⁶

¹ Professora afiliada e chefe do setor de cosmatria e laser do Departamento de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); coordenadora do Curso de Pós-graduação em Estética Humana do Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo (SP), Brasil.

² Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Celso Piero da Pontifícia Universidade Católica de Campinas - São Paulo - Brasil; Médica assistente da Clínica Dermatológica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo - Brasil.

³ Dermatologista. Clínica Centro de Dermatologia Christine Guarnieri – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Dermatologista. Clínica Allora – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁵ Chefe do Setor de Cosmiatria e responsável pelo Curso de Pós-graduação em Dermatocosmiatria da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil; coordenadora do Curso de Pós-graduação em Estética Humana no Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Dermatologista. Clínica privada – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Alessandra Haddad
 Rua Bandeira Paulista, 726 –
 8º andar
 04532-002 – São Paulo-SP
E-mail: ale.haddad@terra.com.br

Trabalho realizado Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM), São Paulo; Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Camp), Campinas; Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig), Belo Horizonte; Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André; Clínicas Privadas – São Paulo (SP) e Belo Horizonte (MG), Brasil.

Data de recebimento: 15/12/2016

Data de aprovação: 12/03/2017

Suporte Financeiro: Medical writing custeado pela Galderma Brasil/SA

Conflito de Interesses: O manuscrito foi idealizado, discutido, revisado e aprovado por todos os autores.

Conceitos atuais no uso do ácido poli-L-láctico para rejuvenescimento facial: revisão e aspectos práticos

Current concepts in the use of poly-L-lactic acid for facial rejuvenation: literature review and practical aspects

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201791952>

RESUMO

O conceito de rejuvenescimento facial abrange atualmente visão tridimensional, que reconhece como sinais de envelhecimento não só a perda da textura cutânea e as rugas de expressão, mas também as perdas volumétricas secundárias à remodelação óssea e a redistribuição da gordura facial. O objetivo do presente artigo é apresentar uma revisão da literatura sobre o ácido poli-L-láctico para rejuvenescimento facial, incluindo suas indicações, técnicas de injeção, resultados esperados e possíveis efeitos adversos.

Palavras-chave: envelhecimento da pele; injeções; colágeno

ABSTRACT

The concept of facial rejuvenation currently includes a three-dimensional perspective, which recognizes as signs of aging not only the loss of the skin's texture and the emergence of expression wrinkles, but also the volumetric losses secondary to bone remodeling and redistribution of facial fat. This article was aimed at reviewing the literature on poly-L-lactic acid for facial rejuvenation – including its indications, injection techniques, expected results and possible adverse effects – and offer practical guidelines, based on the authors' 12-year experience with the product.

Keywords: skin aging; injections; collagen

INTRODUÇÃO

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 da textura cutânea e as rugas de expressão, mas também as perdas volumétricas secundárias à remodelação óssea e a redistribuição da gordura facial.¹ 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. Atualmente, estão disponíveis diversos produtos e estratégias terapêuticas para rejuvenescimento facial. Desde sua introdução há pouco mais de 15 anos, o ácido poli-L-láctico é usado com frequência 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 do presente artigo é apresentar uma revisão da literatura sobre o ácido poli-L-láctico para rejuvenescimento facial, ao mesmo tempo em que se demonstra a experiência de 12 anos com o produto, a fim de oferecer ao leitor algumas diretrizes sobre seu emprego na clínica dermatológica.

FISIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO FACIAL

Envelhecimento cutâneo

O conhecimento da relação entre as várias camadas da pele, principalmente derme e hipoderme, e das mudanças que elas sofrem durante o envelhecimento é fundamental para a compreensão da flacidez cutânea, do mecanismo de ação e das indicações do ácido poli-l-láctico para rejuvenescimento.^{2,3} No envelhecimento cronológico, a espessura da derme diminui em consequência de mudanças bioquímicas e estruturais das fibras colágenas e elásticas, bem como da substância fundamental.^{4,5} Há redução na síntese de colágeno e aumento de sua degradação, devido ao aumento dos níveis de colagenase. O conteúdo cutâneo de colágeno é reduzido em cerca de 1% ao ano ao longo da vida adulta, iniciando-se ao redor dos 40 anos na mulher e um pouco mais tardiamente, ao redor dos 50 anos, nos homens. As fibras de colágeno remanescentes apresentam-se desorganizadas, mais compactas e fragmentadas. As fibras elásticas diminuem em número e diâmetro. A quantidade de mucopolissacarídeos da substância fundamental está reduzida, especialmente o ácido hialurônico. Essas mudanças influenciam negativamente o turgor da pele e o colágeno.⁶ A hipoderme apresenta afinamento ocasionado pelo envelhecimento, pelo emagrecimento ou por práticas desportivas de alta *performance* em que há redução do índice de massa corporal. À palpação, esses pacientes referem sentir a pele fina e sem consistência, com falta de “enchimento”. As mudanças que ocorrem nesses tecidos podem ter grande influência nas áreas vizinhas, levando a uma cascata de eventos secundários. Embora as principais queixas que levam o paciente a procurar o tratamento sejam rugas e sulcos, é importante considerar que essas alterações são resultado da lenta e progressiva mudança que se instala em todas as estruturas da face.^{7,8}

Alterações de outras estruturas

A remodelação óssea craniofacial é um importante contribuinte para o envelhecimento facial.⁹ Shaw e Kahn encontraram alterações no contorno da órbita (remodelação superomedial e inferolateral), reabsorção da glabella e alargamento da fossa piriforme, entre outras alterações.¹⁰ Em relação aos músculos, ainda não está claro se ocorre envelhecimento histológico com a idade ou se sofrem alterações fisiológicas em resposta ao processo de envelhecimento das estruturas subjacentes. Le Louarn e colaboradores propuseram que os coxins de gordura profundos, abaixo dos músculos da mímica facial, seriam responsáveis pelas formas curvilíneas desses músculos e contribuiriam para a projeção anterior característica de um rosto juvenil.¹¹ Também sugeriram que a perda volumétrica abaixo desses músculos, que ocorre durante o envelhecimento, levaria a um encurtamento e aplainamento dessas estruturas, contribuindo assim para as mudanças que caracterizam o envelhecimento facial.¹¹ O rosto jovem apresenta maior quantidade de gordura, distribuída uniformemente, permitindo uma transição suave de uma área para outra e conferindo uma topografia tridimensional mais arredondada, delineada por uma série de arcos e convexidades.¹ Dessa maneira, não há distinção clara entre áreas como a têmpora, pálpebras e região malar, apenas uma reflexão ininterrupta de

luz a partir de uma superfície convexa.³ Na série de estudos inovadores, Rohrich e Pessa demonstraram que a gordura facial se distribui em compartimentos independentes, com relações anatômicas específicas entre si, e que muitos dos ligamentos de retenção que suportam o tecido subcutâneo facial originam-se dentro das barreiras septais entre esses compartimentos.¹² Uma vez que a gordura profunda é compartimentalizada, a perda de volume de compartimentos profundos levaria a alterações previsíveis na topografia da face.

REVISÃO DA LITERATURA SOBRE O ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO

A seguir, apresentamos uma revisão da literatura, com base em levantamento na base de dados PubMed. Fizemos buscas de todas as publicações referentes ao ácido poli-l-láctico, selecionando para leitura e discussão aquelas consideradas mais relevantes para o objetivo de apresentar uma síntese do que se conhece atualmente sobre o produto e seu uso no rejuvenescimento facial.

Histórico

O ácido poli-l-láctico foi aprovado na Europa como preenchedor em 1999, com o nome comercial de New-Fill® (Biotech Industry SA).⁸ Em 2004, foi aprovado pela agência Food and Drug Administration para tratamento da lipoatrofia associada ao HIV, com o nome de Sculptra® (Dermik Laboratories, Sanofi Aventis, USA); em 2009, a indicação foi expandida para tratamentos com finalidade estética em pacientes imunocompetentes.¹³ Até 2006, mais de 150.000 pacientes já haviam sido tratados com o ácido poli-l-láctico em mais de 30 países.¹⁴ O produto está disponível no Brasil há cerca de 12 anos. Danny Vlegaar reportou em 2006 sua experiência no tratamento de mais de 2.000 pacientes.¹⁵ Desde então, numerosos estudos têm sido publicados atestando a segurança, eficácia e longevidade dos resultados obtidos com o ácido poli-l-láctico.¹⁶

Propriedades físico-químicas

O ácido poli-l-láctico, a forma cristalina do ácido poliláctico, é um polímero sintético injetável da família dos alfa-hidroxiácidos, de natureza anfifílica, biocompatível e biodegradável, com propriedade de auto-organização e formação de micelas coloidais em meio aquoso; o polímero é utilizado há muitos anos em fios de sutura absorvíveis e em nanopartículas para controle de liberação de fármacos.¹⁷⁻¹⁹ O produto é apresentado como 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 ácido poli-l-láctico de 40 a 63 micrômetros de diâmetro.¹⁴ O tamanho das partículas é grande o bastante para evitar a fagocitose pelos macrófagos ou a passagem através das paredes capilares, porém pequeno o suficiente para permitir sua aplicação por agulhas de calibre 26 G.¹⁹

Mecanismo de ação

O ácido poli-l-láctico é um bioestimulador de colágeno. Seus efeitos clínicos se devem ao estímulo de uma resposta

inflamatória controlada desejada, que leva à lenta degradação do material e culmina com a deposição de colágeno no tecido.¹⁷ Uma vez injetado na pele, ocorre resposta inflamatória local subclínica, com recrutamento de monócitos, macrófagos e fibroblastos. Uma cápsula é formada em torno de cada microesfera individualmente. À medida que o ácido poli-l-láctico é metabolizado, permanece a deposição aumentada de colágeno produzida pelo fibroblasto, com consequente aumento da espessura dérmica.^{16,20} A fibroplasia é, portanto, determinante dos resultados cosméticos, mas não há evidência de fibrose residual.^{16,17,21} A produção de colágeno do tipo I começa cerca de 10 dias após a aplicação e continua durante período que varia de oito a 24 meses, enquanto o produto é degradado e a resposta inflamatória subclínica esmaece.^{22,23}

O ácido poli-l-láctico é degradado por hidrólise, seguida pelo processo de oxidação do ácido láctico, que por sua vez é convertido em ácido pirúvico. Na presença da acetil-coenzima A, ocorre liberação de CO₂ e, consequentemente, decomposição em citrato, que é incorporado ao ciclo de Krebs e resulta na formação de CO₂ e água, podendo sua eliminação ser feita através da urina, fezes e respiração. Nenhuma quantidade significativa de resíduos da degradação é encontrada em órgãos vitais, e o produto é completamente eliminado em cerca de 18 meses.^{17,24}

Estudos em animais demonstraram que a implantação de partículas sólidas de ácido poli-l-láctico produz uma cascata de eventos que resulta na formação de novo tecido.^{21,25} Após a injeção de ácido poli-l-láctico reconstituído na porção volar do antebraço de seres humanos, Lemperle e cols. observaram resposta celular, envolvendo macrófagos, linfócitos e células gigantes, similar à observada em camundongos.²⁶

Goldberg e cols. investigaram a resposta tecidual humana ao ácido poli-l-láctico injetável, através da avaliação da formação de colágeno e da reação inflamatória em 14 voluntários. Foram realizadas três sessões de injeção de ácido poli-l-láctico na região retroauricular, com intervalo de quatro semanas. Biópsias da pele foram obtidas no início, três, seis e 12 meses após a primeira injeção, para a análise qualitativa e quantitativa dos níveis de colágeno do tipo I e III, além das medidas para avaliar as respostas inflamatórias. O nível médio de colágeno do tipo I aumentou significativamente aos seis meses em relação ao basal. A avaliação histológica da inflamação indicou que nenhum voluntário apresentou inflamação moderada ou grave nas análises de três, seis e 12 meses.²⁷

Implicações clínicas do mecanismo de ação

O mecanismo de ação do ácido poli-l-láctico tem importantes implicações práticas, incluindo a forma de aplicação, a otimização dos resultados e a minimização dos efeitos adversos do produto.²³ As diferenças técnicas entre seu uso como bioestimulador e o uso dos preenchedores faciais são pequenas, porém cruciais para a segurança e o sucesso nos resultados.^{14,16,20,21} Após aplicação do ácido poli-l-láctico, o volume injetado promove mudança prontamente observável que permanece durante dois ou três dias, até a completa absorção do diluente, o que permite

avaliação prévia dos resultados futuros.²³ A seguir, o mecanismo de ação bioestimulador do ácido poli-l-láctico permite a correção de sulcos faciais e rugas, através da produção de colágeno, com aumento gradual do volume tecidual.^{14,16,17} Como os resultados podem não ser evidentes durante semanas após a aplicação, é importante esperar a resposta biológica que acontece entre as aplicações, e o uso de tratamentos adicionais deve ser feito em intervalos de pelo menos quatro semanas, para que não haja hipercorreção.²² O tempo de resposta e o grau de correção dependem basicamente de características de cada paciente e variam de acordo com a idade, o sexo, a qualidade da pele, o fototipo e a alimentação. Cada tratamento com ácido poli-l-láctico levará à formação de colágeno, e a magnitude também dependerá da concentração e do volume utilizados, que devem ser individualizados. As injeções subsequentes promovem a estimulação contínua da resposta tecidual, com deposição de nova matriz extracelular e de colágeno, resultando na restauração do volume e na melhora do contorno facial. Um estudo que empregou ultrassonografias de pele demonstrou aumento de quatro a 6mm na espessura dérmica da região nasolabial e regiões mandibulares com injeções bilaterais de ácido poli-l-láctico em pacientes com HIV que apresentavam lipoatrofia pelo tratamento antirretroviral.²⁸ Além disso, foi demonstrado que os resultados se mantêm durante dois anos ou mais.^{17,20} Um estudo ultrassonográfico mensurou a espessura dérmica em 33 pacientes com lipoatrofia associada ao HIV, e o tratamento com ácido poli-l-láctico por quatro sessões levou ao aumento de 151% da espessura dérmica aos 12 meses, e de 196% aos 24 meses, confirmando que o efeito de neocolagênese continua muitos meses após a injeção do produto.²⁹

Síntese da eficácia clínica

Após a demonstração de sua eficácia e segurança em pacientes com infecção por HIV,^{28,30-32} mesmo no longo prazo,^{33,34} o ácido poli-l-láctico foi submetido a estudos randomizados em pacientes imunocompetentes. O ácido poli-l-láctico foi mais eficaz que o colágeno humano para tratamento de sulco nasolabial em estudo norte-americano randomizado, multicêntrico, com avaliador cegado,³⁵ levando também a maior índice de satisfação global pelos pacientes.³⁶ A melhora global foi de 100% três semanas após a terceira sessão de tratamento, permanecendo acima de 85% 25 meses após a primeira injeção do ácido poli-l-láctico. Esses resultados levaram à aprovação do produto nos EUA e em diversos outros países. Da mesma forma, o produto foi avaliado em estudo randomizado sul-coreano, tendo sido considerado não inferior ao ácido hialurônico no tratamento de sulcos na prega nasolabial de intensidade moderada a severa.³⁷ O maior estudo foi realizado na Europa, envolvendo 2.131 pacientes e 7.185 sessões de tratamento com ácido poli-l-láctico, com 95% dos pacientes satisfeitos com seus resultados estéticos.¹⁵ Além dos estudos randomizados, diversos estudos de braço único foram reportados na literatura e comentados em artigos de revisão e painéis de consenso sobre o uso facial e extrafacial do ácido poli-l-láctico.^{2,38-40}

INDICAÇÕES DO ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO

O ácido poli-l-láctico é indicado para a melhoria da flacidez cutânea decorrente do processo de envelhecimento, correção volumétrica de áreas deprimidas, como sulcos, rugas, depressões cutâneas, cicatrizes atróficas e alterações decorrentes de lipoatrofia ou remodelação óssea da área tratada. Na prática, isso implica melhoria da qualidade e enrijecimento da pele (por exemplo, em cicatrizes de acne), melhoria da flacidez e do contorno facial, levando ao rejuvenescimento global da face. Como o ácido poli-l-láctico é usado para tratar alterações decorrentes da perda volumétrica, secundária a reabsorção óssea, lipoatrofia e do envelhecimento da pele, as recomendações atuais são para aplicação do produto em diferentes planos, como o supraperiosteal, subcutâneo e subdérmico. É importante notar que a aplicação não é feita diretamente em rugas, linhas e sulcos (aplicação bidimensional), mas em áreas flácidas e atróficas da face (aplicação tridimensional), numa tentativa de tratar a perda de volume subjacente.

Em nossa experiência, essa abordagem é capaz de fornecer os resultados harmônicos e naturais desejados por muitos pacientes. O ácido poli-l-láctico deve ser evitado em áreas dinâmicas e esfínterianas da face, tais como os lábios e a região periorbital, pois o movimento repetitivo pode levar a acúmulo do produto e posterior aparecimento de nódulos, com resolução por vezes demorada.⁴¹

Além de suas indicações para tratamento facial, o ácido poli-l-láctico pode ser usado em outras regiões do corpo, como, face medial dos braços, pescoço, região peitoral, abdômen e nádegas.^{39,42-46} Embora a experiência publicada com o uso extrafacial seja mais limitada, os dados preliminares e a experiência clínica sugerem que esse produto seja uma opção versátil para tratar a flacidez da pele, perda de volume e contorno de muitas áreas do corpo,^{39,47} havendo, aliás, descrições na literatura de aplicações em casos de perda tecidual pós-operatória⁴⁸ e reconstrução do mamilo após cirurgia para câncer de mama.⁴⁹ É importante notar que em algumas regiões, tais como pescoço e região peitoral, a redução da espessura da pele por perda de elastina e de colágeno é mais relevante do que a perda de volume observada no rosto e nas mãos. Assim, o realce cosmético dessas regiões é mais direcionado para a melhoria da qualidade da pele do que para a perda de volume.

O ácido poli-l-láctico é contraindicado em casos de infecção ou processo inflamatório local, doenças autoimunes em atividade, collagenoses (Quadro 1) e gravidez, na presença de preenchedores definitivos ou quando existe histórico de queloides ou cicatrizes hipertróficas. Além disso, o produto não deve ser utilizado em pessoas que apresentem hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes.

AValiação DO PACIENTE

Aspectos gerais

Como duas faces não envelhecem de maneira idêntica, não há um algoritmo único a ser seguido.⁸ Um paciente mais jovem precisa, na maioria das vezes, de menos produto e menos sessões de tratamento do que um paciente mais idoso.

Outro ponto relevante é que os tratamentos para rejuvenescimento em geral devem ser feitos com cautela, porque alguns efeitos adversos podem ser impactantes para o paciente e também para o médico. O cuidado começa pela obtenção de anamnese detalhada sobre medicamentos em uso, em especial anticoagulantes, bem como sobre o histórico de herpes simples recorrente, processos inflamatórios (por exemplo, de vias aéreas superiores, sinusais, dentários ou de qualquer estrutura próxima à área a ser tratada) e doenças autoimunes, incluindo collagenoses (Quadro 1). É fundamental interrogar se o paciente já foi submetido a algum tipo de preenchimento e se teve alguma reação ao preenchedor usado anteriormente.

Avaliação da face

A análise facial é um processo de observação e palpação que permite determinar a natureza e extensão das alterações estruturais da face. O tratamento depende da extensão das alterações observadas em cada camada estrutural e da paridade dessas alterações entre as camadas. Por exemplo, um paciente jovem com lipoatrofia decorrente do uso de antirretrovirais necessita apenas volumização dos coxins adiposos atroficos. A maioria dos pacientes, porém, tende a perder volume em todas as camadas estruturais, e por isso toda a face deve ser abordada, para que o tratamento tenha resultado mais satisfatório e mais próximo do natural. É útil, portanto, inicialmente avaliar a integridade de cada tecido: pele, gordura, músculo e osso. Em seguida, estimar o papel de cada tecido nas alterações de forma, proporções e topografia observadas (a contribuição de cada camada estrutural para a aparência facial pode ser facilmente observada em pacientes com assimetria facial congênita). A análise das regiões de luz e sombra revela áreas de proeminência e depressão (convexidades e concavidades) que contribuem para as mudanças – às vezes sutis – na forma e topografia faciais. A palpação das áreas de sombra pode revelar áreas de atrofia. A avaliação da forma das órbitas, do suporte ósseo sob a região frontal e o nariz, e das proporções das diversas áreas da face permite obter informações que vão além das “linhas e dobras”, ajudando a considerar globalmente as mudanças estruturais no rosto e a interdependência entre elas. Deve-se observar o rosto de maneira tridimensional, para que se possa avaliar se a correção de uma determinada área pode ter impacto sobre outra.

Orientações prévias ao tratamento

Fotografias de indivíduos em diferentes décadas de vida arranjadas em progressão cronológica são frequentemente usadas

QUADRO 1: Principais collagenoses que contraindicam o uso do ácido poli-l-láctico

- Artrite reumatoide e suas variantes
- Lupus
- Esclerodermia
- Síndrome de Sjögren
- Polimiosite/dermatomiosite

para ilustrar a profundidade da atrofia malar e mandibular, dos sulcos nasogenianos e das linhas de marionete. Porém, é possível observar que as mudanças em pacientes mais jovens não estão relacionadas à perda de volume facial, mas sim a alterações na textura da pele. Assim, antes de planejar um tratamento de rejuvenescimento, é necessário avaliar a face do paciente, conscientizá-lo a respeito de como os sinais de envelhecimento podem ser modificados pelas opções de tratamento disponíveis, e sanar preocupações adicionais. O médico e o paciente devem chegar a um acordo comum sobre um plano de rejuvenescimento facial realista e abrangente em seu objetivo de preservar o equilíbrio facial. Por exemplo, pacientes com presença de envelhecimento ou de lipoatrofia muito acentuada, devem ser esclarecidos que seu tratamento pode requerer uma quantidade substancial de produto para alcançar um resultado desejável.

A orientação dos pacientes sobre o mecanismo de ação do produto facilita a compreensão da necessidade de um intervalo para aparecimento de resultados (a partir da segunda sessão de tratamento, alguma melhoria já poderá ser vista na maioria dos pacientes) e a necessidade de se fazer, no mínimo, três aplicações com intervalo mensal. Com relação à duração dos resultados é importante esclarecer ao paciente que pode variar dependendo dos produtos utilizados, dos procedimentos realizados, da saúde geral e do estilo de vida do paciente.⁴⁷ A figura 1 ilustra os resultados clínicos obtidos após o tratamento de uma paciente com três sessões de Sculptra, um frasco por sessão.

APLICAÇÃO DO ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO

A técnica apropriada de preparo e aplicação do ácido poli-l-láctico é fundamental para a otimização dos resultados. Isso inclui a correta reconstituição e hidratação do produto, a aplicação nas áreas específicas sob anestesia local e a massagem de toda a área injetada após o procedimento, garantindo correta dispersão do produto.^{2,14,17,39,50-52} O quadro 2 resume os pontos-chave no processo.

Reconstituição e hidratação

O conteúdo do frasco deve ser reconstituído com 8 ml de água estéril para injetáveis. Não se deve agitar o frasco imediatamente após a reconstituição, para evitar o depósito de partículas ainda não hidratadas na parede do mesmo. Após a reconstituição, o produto deve ser deixado em repouso durante período de 24 a 72 horas antes da aplicação. Esse armazenamento deve ser feito preferencialmente em temperatura ambiente de até 30°C ou sob refrigeração de dois a 8°C durante até 72 horas. Quanto maior o tempo de repouso, maior é a hidratação e, conseqüentemente, mais fácil é a aplicação sem obstrução da agulha. Imediatamente antes da sua utilização, o produto deve ser gentilmente agitado para melhor homogeneização. O quadro 3 mostra um “passo a passo” desse processo.

Locais de aplicação

A seleção de locais de aplicação dinamicamente estáveis, com espessura dérmica suficiente para permitir profundidade apropriada de injeção, pode ajudar na obtenção de resultados



FIGURA 1: Resultados cosméticos após aplicação do ácido poli-l-láctico, em visão frontal (A) e oblíqua (B) da paciente

mais favoráveis. O quadro 4 mostra um resumo da localização anatômica das aplicações, enquanto a figura 2 mostra os locais em que o produto não deve ser aplicado. No terço superior da face, o ácido poli-l-láctico não deve ser aplicado nas regiões frontal e periorbital, por serem áreas de musculatura hiperdinâmica.³⁹ Na fossa temporal, deve-se atentar para a artéria temporal superficial, que se encontra no nível da fáscia temporal. A aplicação nessa área deve ser preferencialmente supraperiosteal, por ser um plano mais seguro, em bólus de 0,3ml.¹⁶ O terço médio da face é área comum de perda de projeção e volume. A projeção da face é dada principalmente pelo suporte ósseo do maxilar e do arco zigomático. No envelhecimento, a reabsorção dessas estruturas ósseas pode ser corrigida com aplicação do ácido poli-l-láctico no plano supraperiosteal. Podem ser feitos de um a quatro bólus, de acordo com a necessidade, com distância de meio a 1cm entre eles.¹⁶ A reabsorção da fossa piriforme durante o envelhecimento tem como consequência a acentuação do sulco nasolabial, o aumento da distância entre a columela e o lábio superior, e a queda da ponta nasal. O restabelecimento desse suporte é feito com aplicação do ácido poli-l-láctico em bólus (0,3 a 0,5ml/bólus) no plano supraperiosteal, que é o mais seguro para a fossa piriforme, uma vez que a artéria angular se superficializa nessa região. Os compartimentos superficiais de gordura do terço médio da face são o coxim naso-

QUADRO 2: Pontos-chave no uso do ácido poli-l-láctico na face

Etapa do processo	Recomendações
Diluição	<ul style="list-style-type: none"> • 8 mL água estéril para injetáveis. • Limpar a tampa do frasco com antisséptico. • Utilizar seringa estéril de 10 mL e agulha de calibre 21 G, aspirar 8mL de água estéril para injetáveis e adicionar lentamente ao frasco
Hidratação	Deixar o frasco em repouso em temperatura ambiente por ao menos 24 horas (idealmente, 48 horas), e no máximo 72 horas.
Armazenamento após reconstituição	72h horas em temperatura ambiente até 30°C.
Preparo imediatamente antes da aplicação	<ul style="list-style-type: none"> • Adicionar 2 mL de lidocaína (com ou sem adrenalina) no frasco, imediatamente antes da aplicação. • O volume final será de 10 mL, sendo 8mL de ácido poli-l-láctico hidratado com água destilada e 2 mL de anestésico. • Homogeneizar a solução rolando o frasco entre as palmas das mãos. Não agitar vigorosamente, a fim de evitar a formação de espuma no interior do frasco. • O ácido poli-l-láctico está pronto para o uso.
Aplicação	<p>Sempre aspirar antes de injetar, para minimizar o risco de aplicação intravascular, especialmente no terço médio da face e região temporal. Planos de aplicação: subdérmico, subcutâneo e supraperiostal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicação subdérmica e supraperiostal: Agulhas de calibre 24 G $\frac{3}{4}$, 25 G ou 26 G $\frac{1}{2}$. • Aplicação no subcutâneo: Cânulas de calibre 21 G a 23 G. <p>Sempre massagear após a aplicação do ácido poli-l-láctico.</p>
Quantidade	<p>Depende da área da superfície cutânea a ser tratada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicação supraperiostal: 0,1-0,3 mL/cm², em bolus • Aplicação no subcutâneo: 0,2 mL/cm², retroinjeção em leque • Aplicação subdérmica: 0,02-0,05mL por trave, retroinjeção linear <p>Utilizar no máximo um frasco por hemiface em cada sessão.</p>
Número de sessões e intervalo	<ul style="list-style-type: none"> • Em média, três sessões por paciente. • Pacientes jovens podem necessitar de menor número de sessões. • Pacientes com grau de envelhecimento mais avançado podem necessitar de maior número de sessões. • Intervalo de 4 a 6 semanas entre as sessões. • Evitar hipercorreção.
Cuidados	<ul style="list-style-type: none"> • A injeção deve ser nos planos subcutâneo e supraperiostal. • Evitar injeção superficial, na derme, a fim de evitar a formação de pápulas e nódulos. • Aspirar antes de injetar, para minimizar o risco de aplicação intravascular.
Como evitar obstrução de agulha/cânula	<ul style="list-style-type: none"> • Após a reconstituição, deixar hidratar por 24 a 72 horas antes da aplicação. • Agitar o frasco cuidadosamente para evitar a formação de espuma. • Homogeneizar o conteúdo da seringa durante a aplicação, através de agitação cuidadosa.
Como solucionar obstrução da agulha/cânula	<ul style="list-style-type: none"> • Não forçar o êmbolo. • Retirar a agulha da pele, movimentar o êmbolo da seringa nos dois sentidos e verificar se houve desobstrução. • Caso não haja desobstrução, trocar a agulha. • Verificar a presença de espuma na seringa e, caso positivo, desprezar a espuma antes de retornar a aplicação. • Utilizar seringas com rosca.
Cuidados pós-tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • Massagear imediatamente após cada aplicação e ao final do procedimento. • Massagear cada área tratada por 1 a 2 minutos. • Orientar o paciente quanto à importância da massagem domiciliar, que deve ser feita duas a três vezes ao dia, por 7 dias.

QUADRO 3: “Passo-a-passo” do processo de reconstituição e hidratação do ácido poli-l-láctico

- Limpar a rolha do frasco com solução antisséptica;
- Utilizando agulha de calibre 18 G ou 21 G e seringa descartável esteril de 10 mL, aspirar 8 mL de água esteril para injetáveis e adicionar, LENTAMENTE, ao frasco do produto;
- Deixar o frasco em repouso pelo menos 24 horas, SEM AGITAR, para assegurar hidratação completa. O produto pode ser armazenado em temperatura ambiente até 30°C ou sob refrigeração de 2 a 8°C por 72 horas;
- Injetar o produto reconstituído dentro de 72 horas após reconstituição, para uso exclusivo em um mesmo paciente;
- Agitar gentilmente o produto antes de sua utilização, para homogeneização.



FIGURA 2: Locais em que o ácido poli-l-láctico não deve ser aplicado

labial e três compartimentos distintos de gordura malar: coxim malar medial, coxim malar central e coxim temporolateral. A atrofia dos coxins da região submalar é tratada com aplicação no plano subcutâneo, utilizando-se cânula, com retroinjeção em leque (0,2ml/cm² ou 0,2ml por retroinjeção). O coxim temporolateral conecta a gordura temporal à gordura cervical, situando-se superficialmente à glândula parótida.¹² A perda de volume nessa área cria as concavidades nas regiões temporal e pré-auricular, aumentando a demarcação do arco zigomático. A restauração do contorno lateral da face é obtida pela aplicação do ácido poli-l-láctico ao longo do coxim temporolateral. Na região pré-auricular, que se estende do ângulo da mandíbula ao arco zigomático, a aplicação é feita preferencialmente com cânula, no plano subcutâneo superficial, anteriormente à glândula parótida e ao músculo masseter, utilizando-se a técnica de retroinjeção em leque.¹⁶ A aplicação em regiões anatômicas apropriadas do terço inferior da face restaura o contorno do mento e da mandíbula, que sofrem remodelação durante o envelhecimento. As irregularidades do contorno inferior da face podem

ser tratadas mediante aplicações em bólus no plano supraperiosteal (0,1 a 0,3ml/cm²), ao longo da borda do mento, para promover o aumento de sua projeção anterior; na região lateral ao mento (sulco *prejowl*) e ao longo do corpo e ângulo da mandíbula, para reestabelecer o suporte mandibular e redefinir o contorno facial. Para o tratamento de flacidez da região lateral da face, resultante de atrofia dérmica por degeneração de fibras colágenas e elásticas, recomenda-se a aplicação de ácido poli-l-láctico em retroinjeção linear com agulha, no plano subdérmico, fazendo-se várias traves paralelas de 0,02 a 0,05ml/trave. Dessa forma, um vetor de tração é criado através da neocolagênese, contribuindo para o efeito *lifting* na região lateral da face. A aplicação não deve ser realizada na região perioral, por ser área de musculatura hiperdinâmica.³⁹

Preparo e anestesia

A documentação fotográfica é muito importante, por se tratar de procedimento realizado em série, com resultado gradual ao longo de meses.⁵³ O paciente deve ser fotografado em cinco posições (frontal, diagonais direita e esquerda, e perfis direito e

QUADRO 4: Locais e aspectos técnicos da aplicação na face

Local	Reparos anatômicos e detalhes técnicos
Região malar medial	Injeção supraperiosteal sobre o osso zigomático, maxila e fossa canina/piriforme. Injeção no plano subcutâneo profundo, onde os coxins adiposos estão diminuídos
Região lateral da face	Injetar na gordura subcutânea superficial anteriormente à glândula parótida e músculo masseter.
Mandíbula e mento	Injeção supraperiosteal sobre o mento e sulco pré-maxilar.
Fossa temporal/sobrancelha lateral	Injeção supraperiosteal na origem do músculo temporal. Injeção supraperiosteal na cauda da sobrancelha. Injeções supraperiosteais periorbitárias abordadas através do músculo orbicular devem ser evitadas, já que esta abordagem pode levar à formação de pápula, talvez resultante do acúmulo do produto durante a contração muscular.

esquerdo). As áreas a tratar devem ser marcadas com o paciente sentado. Recomenda-se aplicar anestésico tópico 30-60 minutos antes da aplicação, e alguns autores acrescentam o anestésico à solução imediatamente antes da aplicação.⁵³ Recomendamos 2ml de lidocaína a 2%, perfazendo volume total para aplicação de 10ml. Além disso, alguns autores sugerem bloqueio dos nervos infraorbitários e mentonianos. Outros, ainda, aplicam gelo antes e após a injeção, para diminuir a dor, estimular a vasoconstrição e reduzir a formação de equimoses.⁵² Deve-se fazer antisepsia da pele com clorexidina alcoólica a 2% a fim de evitar complicações infecciosas no pós-procedimento.

Técnica de aplicação

A figura 3 mostra os locais de aplicação suprapariosteal, subdérmica e subcutânea do ácido poli-l-láctico. O produto deve ser injetado em seringas de um ou 3ml e agulhas e/ou cânulas de acordo com o plano de aplicação. Podem ser utilizadas agulhas de calibre 24 G, 25 G ou 26 G e/ou cânulas de calibre 21 G, 22 G ou 23 G. Para minimizar o risco de obstrução da agulha, é desejável que a solução esteja em temperatura ambiente no momento da aplicação.

O ácido poli-l-láctico deve ser injetado no plano suprapariosteal em áreas com suporte ósseo (0,1 a 0,3ml/cm²), ou no subcutâneo onde não houver arcabouço ósseo (0,2ml/cm²). Devem ser evitadas injeções intradérmicas, pelo maior risco de formação de pápulas e nódulos. No plano suprapariosteal, a técnica de aplicação em depósito é a mais apropriada. O produto é injetado na forma de pequenos bólus, com a utilização de agulhas de calibre 24 G $\frac{3}{4}$. A agulha deve ser introduzida na pele no ângulo de 90°, até o momento em que a mesma toque o periosteio; em seguida, deve-se realizar a manobra de refluxo (aspirar), para evitar aplicação intravascular, e injetar um volume que varia de 0,1 a 0,3ml/bólus. No plano subcutâneo, recomenda-se a utilização de cânulas de calibre 22 G, com realização de punção prévio com agulha de calibre maior, utilizando-se a técnica de retroinjeção em leque, que consiste em injeção retrógrada a partir de um único ponto de entrada para cobrir áreas mais extensas, como a região pré-auricular e malar, depositando lentamente 0,2ml/cm² ou 0,2ml/retroinjeção. Deve-se interromper a injeção quando três quartos da cânula estiverem aparentes, a fim de evitar superficialização do produto, o que poderia provocar o surgimento de pápulas e nódulos. A aplicação deve ser feita em ritmo contínuo durante a retroinjeção, para evitar o depósito de bólus que, conforme a profundidade, pode levar ao aparecimento de pápulas ou nódulos. A seringa deve ser mantida paralela à superfície da pele durante a aplicação, o que mantém a agulha pérvia durante o procedimento. O produto deve ser agitado intermitentemente na seringa durante o procedimento.

Pós-procedimento

O massagem da área tratada é ponto fundamental na aplicação do ácido poli-l-láctico, garantindo a distribuição uniforme do produto e melhores resultados. Recomenda-se a utilização de clorexidina a 2% degermante, pelo efeito antisséptico e facilitação da massagem. O paciente deve ser orientado a

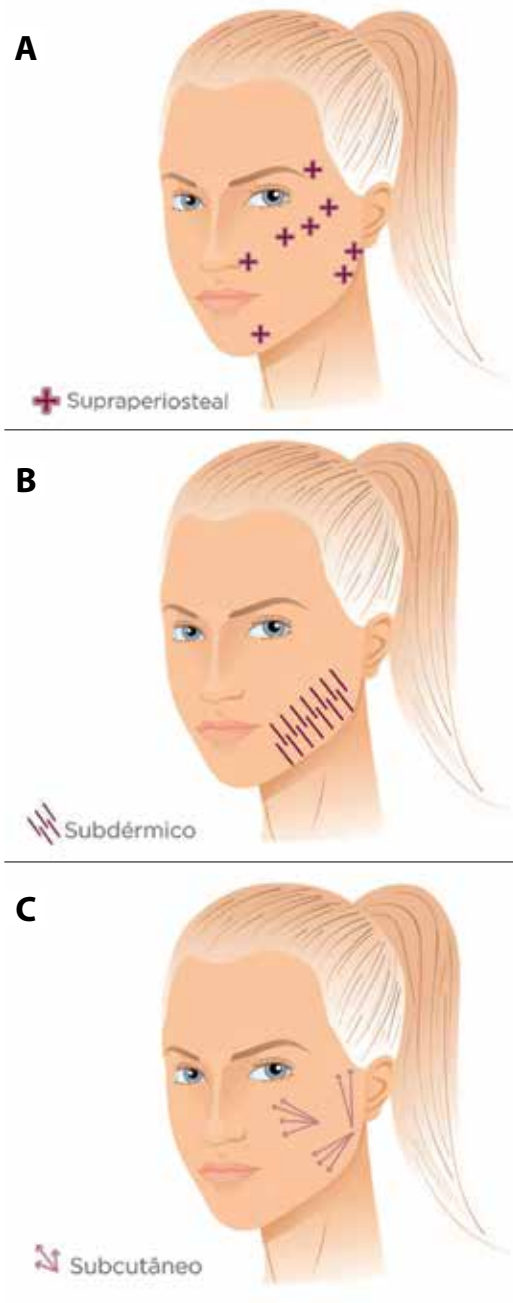


FIGURA 3: Locais de aplicação suprapariosteal; A - subdérmica; B - e subcutânea; C - do ácido poli-l-láctico

lavar bem as mãos e a face, e massagear a área de aplicação duas a três vezes ao dia, durante cinco minutos, sete dias seguidos, com a utilização de cremes emolientes para minimizar o atrito durante a massagem.

Frequência e número de aplicações

Para um dado paciente, a superfície da área a ser tratada é o único fator determinante da quantidade de ácido poli-l-láctico a ser aplicada durante uma sessão, e a correção volumétrica obtida ao final do tratamento é determinada pelo número de

sessões.³⁹ A quantidade de produto utilizada depende da necessidade de cada paciente, de acordo com o grau de envelhecimento. Pacientes mais novas ou com rostos mais volumétricos geralmente precisam de menos sessões e menor quantidade total de produto. De forma prática, para o planejamento do número de frascos necessários para o tratamento inteiro (três sessões), consideramos um frasco por década de vida, a partir de 30 anos. Assim, um paciente de 30 anos necessitará de três frascos, um de 40 anos, de quatro frascos, e assim sucessivamente. Por sessão, a maioria dos pacientes deve receber o conteúdo de um a dois frascos (meio a um frasco de cada lado). É importante assegurar a distribuição uniforme do produto em cada região tratada; a injeção não deve ser concentrada num foco em particular ou variar conforme defeitos cosméticos específicos. O tratamento pode continuar até que o paciente esteja satisfeito com os resultados, algo que ocorre em geral depois de três a cinco sessões. A regra “tratar, esperar e avaliar” deve ser usada para guiar as injeções subsequentes.³⁸ A recomendação usual é programar uma reavaliação para possível novo tratamento entre quatro e seis semanas após a primeira aplicação.⁵² O tratamento de manutenção é realizado normalmente um ano após o término do tratamento inicial. Nessas sessões, menor quantidade de ácido poli-l-láctico e menos aplicações (frequentemente uma ou duas) são geralmente necessárias.⁵⁴

EFEITOS ADVERSOS

Procedimentos cutâneos injetáveis frequentemente causam algum tipo de desconforto, eritema, edema ou hematoma, que são em geral transitórios e se resolvem espontaneamente. Por outro lado, os efeitos potencialmente mais sérios são pouco comuns. Trata-se das complicações causadas pelo uso de diferentes produtos injetados na face, causando pápulas, nódulos não inflamatórios e granulomas, infecções e fenômenos vasculares, como necrose cutânea e até cegueira. Muito embora tenha sido usado durante décadas de maneira geralmente segura, o ácido poli-l-láctico pode causar efeitos adversos, descritos a seguir.

Pápulas, nódulos e granulomas

Pápulas, nódulos e granulomas são termos que têm sido usados como intercambiáveis na prática, mas na realidade designam situações clínicas diferentes. Pápulas e nódulos não inflamatórios são de bom prognóstico e fácil solução, enquanto nódulos inflamatórios e granulomas podem ser crônicos e de difícil resolução. Em função das micropartículas cristaloides do ácido-poli-l-láctico, o efeito adverso mais comum diz respeito a pápulas e nódulos causados por acúmulo de material, em geral por reconstituição inadequada.⁵⁵ As pápulas subcutâneas são palpáveis porém invisíveis (< 5mm), enquanto os nódulos não inflamatórios são protrusos. Ambos podem se desenvolver algumas semanas após a injeção do ácido poli-l-láctico, sendo assintomáticos. Sua frequência pode ser minimizada pela atenção à técnica de aplicação preconizada (Quadro 2). Logo que o produto foi aprovado na Europa, em 1999, recomendava-se aplicação do ácido poli-l-láctico após reconstituição em volu-

me ≤ 3 ml, duas horas antes da aplicação.⁵⁶ As sessões eram feitas com intervalo de tempo muito curto, de sete a dez dias. Além disso, as aplicações eram muito superficiais e feitas também em áreas hiperdinâmicas. Com isso, a incidência de pápulas e nódulos era muito alta, variando de 10 a 44% entre os estudos.^{15,31,33,35,57} Mais recentemente, a frequência reportada desses efeitos adversos diminuiu para próximo de 1%, em função de modificações na reconstituição do produto em maior volume de água estéril para injetáveis, entre outras recomendações técnicas (Quadro 2).^{2,41,57} Muitos nódulos ou pápulas não são visíveis, não causam impacto estético ou funcional e podem se resolver espontaneamente. No caso de lesões visíveis ou persistentes, podem ser opções a massa-gem vigorosa, injeção intralesional de corticosteroides ou excisão cirúrgica.^{38,58}

Os granulomas tardios são caracterizados clinicamente por nódulos inflamatórios que surgem meses ou anos após a injeção, persistindo e aumentando ao longo do tempo.^{55,58} Embora inicialmente tenham sido atribuídos a fenômenos de hipersensibilidade ao material, atualmente se sabe que podem albergar infecções crônicas. Essa complicação é rara (< 0,1%) e parece ser um processo de natureza sistêmica composto por uma resposta exagerada do hospedeiro aos materiais injetados, por infecções por bactérias de crescimento lento e pela formação de biofilmes. Biofilmes são comunidades bacterianas sésses, onde microrganismos são fortemente aderidos a um substrato constituído por matriz extracelular de exopolissacarídes. Essa aderência dificulta a penetração de antibióticos, explicando a longa evolução dessas lesões e a dificuldade em tratá-las. O biofilme pode existir em forma latente por longos períodos e ser ativado por traumas, manipulações e injeções. Sua confirmação laboratorial é bastante difícil, sendo em geral necessárias biópsias para correta identificação histológica e coleta de material para culturas para bactérias, micobactérias e fungos.⁵⁹ Na ausência de resultado, podem ser realizadas pesquisas com técnicas moleculares. O tratamento dos nódulos inflamatórios tardios é voltado para a tentativa de deter a secreção aumentada de substâncias intersticiais e a invasão de células inflamatórias na lesão. Isso inclui o uso de corticosteroides, de antibióticos (sistêmicos e/ou intralesionais) e de antimetabólitos como o 5-fluorouracil, que tem ação contra bactérias gram-negativas.³⁹ A hialuronidase pode ajudar a desfazer a matriz do biofilme.

Infecções

O risco de infecções agudas ou tardias pode ser minimizado por assepsia e antissepsia rigorosas por ocasião da aplicação (Quadro 2). As infecções agudas caracterizam-se clinicamente por nódulos inflamatórios nos primeiros dias após o procedimento, sendo diagnosticadas por meio de ultrassonografia, exame bacteriológico e cultura. O tratamento deve ser conduzido com antibioticoterapia sistêmica e drenagem do material, caso haja flutuação.

Fenômenos vasculares

A necrose cutânea pode ser causada por injeção intravascular, vasoespasmos ou compressão extrínseca pela injeção de

qualquer produto. Os sintomas da isquemia são dor, branqueamento e eritema reticulado, acompanhados de exulceração e necrose cutânea nos dias subsequentes.

A cegueira já foi descrita por injeções de gordura autóloga, ácido hialurônico e colágeno, sendo devida ao comprometimento das artérias central retiniana e oftálmica. O material pode ser acidentalmente injetado em um ramo distal da artéria oftálmica, tal como a artéria supratrocLEAR, caminhar em fluxo retrógrado por ramos periféricos extraorbitais e ser propelido em direção ao tronco principal da artéria oftálmica, podendo assim causar a cegueira. A baixa viscosidade das soluções de ácido poli-L-láctico permite a aspiração para garantia de que a agulha não está dentro de um vaso, assim como também previne a compressão vascular na região, o que representa uma vantagem em relação a outros materiais mais viscosos.

ASSOCIAÇÃO DE PROCEDIMENTOS

O uso do ácido poli-L-láctico em combinação com outros procedimentos para rejuvenescimento facial já encontra algum respaldo na literatura, em grande parte em trabalhos do mesmo grupo.⁶⁰ Fabi e Goldman reportaram sua experiência com 90 pacientes tratados com luz intensa pulsada imediatamente antes da aplicação do produto diluído para 7ml de solução bacteriostática e 1ml de lidocaína, no período entre 2003 e 2011, e observaram que a associação é segura e efetiva, sem aumento significativo de complicações em relação ao ácido poli-L-láctico isoladamente. Essa combinação pode abordar o fotodano e a flacidez cutânea ao mesmo tempo. Em outro trabalho pelo mesmo grupo, foram discutidos os aspectos que devem ser questionados na combinação de técnicas que afetam a derme: 1) existe aumento do índice de complicações?; 2) ocorre desnaturação

ou distorção do material implantado se a segunda técnica for sobreposta?; 3) o novo estímulo interrompe ou modifica a resposta dérmica ativa? Essas são questões ainda não totalmente esclarecidas. Na experiência desses autores, a aplicação de luz pulsada seguida de ultrassom microfocado e da aplicação do ácido poli-L-láctico parece segura quando feita nessa sequência. Por fim, o grupo propôs o uso do ultrassom microfocado imediatamente antes da aplicação do ácido poli-L-láctico no mesmo dia, com objetivo de tratar múltiplos planos. Esses autores concluíram que a combinação propicia abordagem sinérgica e efetiva para o tratamento de múltiplos planos de face, pescoço e colo. É possível ainda a combinação de ácido hialurônico e ácido poli-L-láctico em uma mesma sessão, desde que em áreas diferentes.

CONCLUSÕES

Apesar da imensa gama de produtos injetáveis para aumento de volume facial, incluindo o ácido hialurônico em diversas apresentações, hidroxiapatita de cálcio e polimetilmetacrilato, o ácido poli-L-láctico é único, em função do seu mecanismo de ação, que promove uma reação tecidual local e gradual, resultando em neocolagênese. O uso desse 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. É importante ressaltar que o resultado final do tratamento com o ácido poli-L-láctico 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. ●

REFERÊNCIAS

1. Donofrio LM. Fat distribution: a morphologic study of the aging face. *Dermatol Surg.* 2000;26(12):1107-12.
2. Bartus C, William Hanke C, Daro-Kaftan E. A decade of experience with injectable poly-L-lactic acid: a focus on safety. *Dermatol Surg.* 2013;39(5):698-705.
3. Coleman SR, Grover R. The anatomy of the aging face: volume loss and changes in 3-dimensional topography. *Aesthet Surg J.* 2006;26(15):S4-9.
4. Quan T, Fisher GJ. Role of age-associated alterations of the dermal extracellular matrix microenvironment in human skin aging: A Mini-Review. *Gerontology.* 2015;61(5):427-34.
5. Fisher GJ, Varani J, Voorhees JJ. Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications. *Arch Dermatol.* 2008;144(5):666-72.
6. Yaar M, Gilchrist B. Aging of skin. In: Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York : McGraw-Hill Medical; 2008. p. 963-73.
7. Beer K. Dermal fillers and combinations of fillers for facial rejuvenation. *Dermatol Clin.* 2009;27(4):427-32.
8. Goldman MP. Cosmetic use of poly-L-lactic acid: my technique for success and minimizing complications. *Dermatol Surg.* 2011;37(5):688-93.
9. Sharabi SE, Hatef DA, Koshy JC, Hollier LH, Jr., Yaremchuk MJ. Mechano-transduction: the missing link in the facial aging puzzle? *Aesthetic Plast Surg.* 2010;34(5):603-11.
10. Shaw RB, Jr., Kahn DM. Aging of the midface bony elements: a three-dimensional computed tomographic study. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(2):675-81; discussion 82-3.

11. Le Louarn C, Buthiau D, Buis J. Structural aging: the facial recurve concept. *Aesthetic Plast Surg.* 2007;31(3):213-8.
12. Rohrich RJ, Pessa JE. The fat compartments of the face: anatomy and clinical implications for cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(7):2219-27; discussion 2228-31.
13. Bassichis B, Blick G, Conant M, Condoluci D, Echavez M, Eviatar J, et al. Injectable poly-L-lactic acid for human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy: cumulative year 2 interim analysis of an open-label study (FACES). *Dermatol Surg.* 2012;38(7 Pt 2):1193-205.
14. Lam SM, Azzizadeh B, Graivier M. Injectable poly-L-lactic acid (Sculptra): technical considerations in soft-tissue contouring. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(3 Suppl):55S-63S.
15. Vleggaar D. Soft-tissue augmentation and the role of poly-L-lactic acid. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(3 Suppl):46S-54S.
16. Fitzgerald R, Vleggaar D. Facial volume restoration of the aging face with poly-L-lactic acid. *Dermatol Ther.* 2011;24(1):2-27.
17. Lacombe V. Sculptra: a stimulatory filler. *Facial Plast Surg.* 2009;25(2):95-9.
18. Hoffman AS. Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54(1):3-12.
19. Griffith LG. Polymeric biomaterials. *Acta Materialia.* 2000;48(1):263-77.
20. Schierle CF, Casas LA. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-lactic acid for restoration of soft tissue volume. *Aesthetic Surg J.* 2011;31(1):95-109.
21. Lowe NJ. Optimizing poly-L-lactic acid use. *J Cosmet Laser Ther.* 2008;10(1):43-6.
22. Bauer U, Graivier MH. Optimizing injectable poly-L-lactic acid administration for soft tissue augmentation: The rationale for three treatment sessions. *Can J Plast Surg.* 2011;19(3):e22-7.
23. Rhoda S, Narins MD. Minimizing adverse events associated with poly-L-lactic acid injection. *Dermatol Surg.* 2008;34 Suppl 1:S100-4.
24. Gupta AP, Kumar V. New emerging trends in synthetic biodegradable polymers - Polylactide: A critique. *European Polymer Journal* 2007;43(10):4053-74.
25. Hooper KA, Nickolas TL, Yurkow EJ, Kohn J, Laskin DL. Characterization of the inflammatory response to biomaterials using a rodent air pouch model. *J Biomed Mater Res.* 2000;50(3):365-74.
26. Lemperle G, Morhenn VB, Pestonjamas P, Gallo RL. Migration studies and histology of injectable microspheres of different sizes in mice. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(5):1380-90.
27. Goldberg D, Guana A, Volk A, Daro-Kaftan E. Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. *Dermatol Surg.* 2013;39(6):915-22.
28. Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, Sibtain N, Healy J, Priest C, et al. A randomized open-label study of immediate versus delayed poly(lactic acid) injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. *HIV Med.* 2004;5(2):82-7.
29. Rendon MI. Long-term aesthetic outcomes with injectable poly-L-lactic acid: observations and practical recommendations based on clinical experience over 5 years. *J Cosmet Dermatol.* 2012;11(2):93-100.
30. Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, De Lorenzi I, Rottino A, De Santis G, et al. Comparison of three different interventions for the correction of HIV-associated facial lipoatrophy: a prospective study. *Antivir Ther.* 2005;10(6):753-9.
31. Carey DL, Baker D, Rogers GD, Petoumenos K, Chuah J, Easey N, et al. A randomized, multicenter, open-label study of poly-L-lactic acid for HIV-1 facial lipoatrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46(5):581-9.
32. Narciso P, Bucciardini R, Tozzi V, Bellagamba R, Ivanovic J, Giulianelli M, et al. Immediate versus delayed surgical intervention for reconstructive therapy of HIV-associated facial lipoatrophy: a randomized open-label study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009;25(10):979-87.
33. Moyle GJ, Brown S, Lysakova L, Barton SE. Long-term safety and efficacy of poly-L-lactic acid in the treatment of HIV-related facial lipoatrophy. *HIV Med.* 2006;7(3):181-5.
34. Carey D, Baker D, Petoumenos K, Chuah J, Rogers GD, Watson J, et al. Poly-L-lactic acid for HIV-1 facial lipoatrophy: 48-week follow-up. *HIV Med.* 2009;10(3):163-72.
35. Narins RS, Baumann L, Brandt FS, Fagien S, Glazer S, Lowe NJ, et al. 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. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(3):448-62.
36. Brown SA, Rohrich RJ, Baumann L, Brandt FS, Fagien S, Glazer S, et al. Subject global evaluation and subject satisfaction using injectable poly-L-lactic acid versus human collagen for the correction of nasolabial fold wrinkles. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(4):1684-92.
37. Hyun MY, Lee Y, No YA, Yoo KH, Kim MN, Hong CK, et al. 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. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(2):129-35.
38. Alessio R, Rzany B, Eve L, Grangier Y, Herranz P, Olivier-Masveyraud F, et al. European expert recommendations on the use of injectable poly-L-lactic acid for facial rejuvenation. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(9):1057-66.
39. Vleggaar D, Fitzgerald R, Lorenc ZP, Andrews JT, Butterwick K, Comstock J, et al. Consensus recommendations on the use of injectable poly-L-lactic acid for facial and nonfacial volumization. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(4 Suppl):s44-51.
40. Kontis TC. Contemporary review of injectable facial fillers. *JAMA Facial Plast Surg.* 2013;15(1):58-64.
41. Palm MD, Woodhall KE, Butterwick KJ, Goldman MP. Cosmetic use of poly-L-lactic acid: a retrospective study of 130 patients. *Dermatol Surg.* 2010;36(2):161-70.
42. Butterwick KJ. Rejuvenation of the aging hand. *Dermatol Clin.* 2005;23(3):515-27, vii.
43. Mazzuco R, Hexsel D. Poly-L-lactic acid for neck and chest rejuvenation. *Dermatol Surg.* 2009;35(8):1228-37.
44. Coimbra DD, Amorim AGF. Ácido Poli-L-láctico na região medial dos braços. *Surg Cosmet Dermatol* 2012;4(2):182-5.
45. Sadick NS, Arruda S. The Use of Poly-L-Lactic Acid in the Abdominal Area. *Dermatol Surg.* 2016;42(2):313-15.
46. Mazzuco R, Sadick NS. The Use of Poly-L-Lactic Acid in the Gluteal Area. *Dermatol Surg.* 2016;42(3):441-3.
47. Werschler WP, Weinkle S. Longevity of effects of injectable products for soft-tissue augmentation. *J Drugs Dermatol.* 2005;4(1):20-7.
48. Ralston JP, Blume JE, Zeitouni NC. Treatment of postoperative soft tissue loss with injectable poly-L-lactic acid. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(10):1000-1.
49. Dessy LA, Troccola A, Ranno RL, Maruccia M, Alfano C, Onesti MG. The use of poly-lactic acid to improve projection of reconstructed nipple. *Breast.* 2011;20(3):220-4.

50. Narins RS. Minimizing adverse events associated with poly-L-lactic acid injection. *Dermatol Surg.* 2008;34 Suppl 1:S100-4
51. Butterwick K, Lowe NJ. Injectable poly-L-lactic acid for cosmetic enhancement: learning from the European experience. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(2):281-93.
52. Sherman RN. Sculptra: the new three-dimensional filler. *Clin Plast Surg.* 2006;33(4):539-50.
53. Salles AG, Lotierzo PH, Gimenez R, Camargo CP, Ferreira MC. Evaluation of the poly-L-lactic acid implant for treatment of the nasolabial fold: 3-year follow-up evaluation. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32(5):753-6.
54. Fitzgerald R. Advanced techniques for Sculptra. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(suppl 4):17-20.
55. Haneke E. Adverse effects of fillers and their histopathology. *Facial Plast Surg.* 2014;30(6):599-614.
56. Apikian M, Roberts S, Goodman GJ. Adverse reactions to polylactic acid injections in the periorbital area. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6(2):95-101.
57. Rossner F, Rossner M, Hartmann V, Erdmann R, Wiest LG, Rzany B. Decrease of reported adverse events to injectable polylactic acid after recommending an increased dilution: 8-year results from the Injectable Filler Safety study. *J Cosmet Dermatol.* 2009;8(1):14-8.
58. Beer K, Avelar R. Relationship between delayed reactions to dermal fillers and biofilms: facts and considerations. *Dermatol Surg.* 2014;40(11):1175-9.
59. Parada MB, Michalany NS, Hassun KM, Bagatin E, Talarico S. A histologic study of adverse effects of different cosmetic skin fillers. *Skinmed.* 2005;4(6):345-9.
60. Hart DR, Fabi SG, White WM, Fitzgerald R, Goldman MP. Current concepts in the use of PLLA: clinical synergy noted with combined use of microfocused ultrasound and poly-L-lactic acid on the face, neck, and décolletage. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(5 Suppl):180S-187S.