

RECONSTITUIÇÃO IMEDIATA DO ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO

Immediate reconstitution of poly-L-lactic acid

Reconstitución inmediata del ácido poli-L-láctico

Gabriella Castro de Sousa¹ e Ana Cecília Penna Giraud¹.

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia e segurança da reconstituição do ácido poli-L-láctico imediatamente anterior ao procedimento através de uma revisão de literatura. **Revisão Bibliográfica:** O ácido poli-L-láctico (PLLA) foi inicialmente aprovado para uso para o tratamento da lipoatrofia facial associada ao vírus da imunodeficiência humana. Mais tarde, passou a ter indicações cosméticas e, desde então, vem sendo amplamente utilizado com a finalidade de restaurar a perda do volume facial decorrente do processo de envelhecimento. Composto por micropartículas de PLLA em pó, com os excipientes carboximetilcelulose de sódio (NaCMC) e manitol, é reconstituído pela adição de água estéril para injeção (SWFI). Foi possível verificar que ao decorrer dos anos, na prática clínica, o volume utilizado para reconstituição do produto aumentou gradualmente, muitas vezes, em combinação com a adição de lidocaína, visando trazer maior conforto durante as aplicações. Esses métodos com maior volume de reconstituição levaram a um aumento da segurança da aplicação. Acreditava-se ainda que, para uma completa hidratação do produto e suspensão uniforme, seria necessário tempo de repouso de 24 a 72 horas. Contudo, esse longo período de hidratação é demorado e tem custo elevado para os profissionais injetores. **Conclusão:** Portanto, acreditava-se que o tempo de repouso era imprescindível para hidratar a solução e deixá-la uniforme. Contudo, alguns estudos demonstraram a segurança e eficácia da aplicação de PLLA imediatamente após a reconstituição, apesar de maior risco de formação de nódulos. Nesse sentido, mais pesquisas precisam ser conduzidas para certificar a segurança da reconstituição imediata do PLLA.

Palavras chave: ácido poli-L-láctico, bioestimulador de colágeno, PLLA, reconstituição imediata, Sculptra

ABSTRACT

Objective: The aim of this paper was to evaluate the efficacy and safety of poly-L-lactic acid reconstitution immediately prior to the procedure through a literature review. **Bibliographic Review:** Poly-L-lactic acid (PLLA) was initially approved for use in the treatment of facial lipoatrophy associated with human immunodeficiency virus. It later gained cosmetic indications and has since been widely used to restore facial volume loss due to the aging process. Composed of PLLA microparticles in powder form, with the excipients sodium carboxymethyl cellulose (NaCMC) and mannitol, it is reconstituted by adding sterile water for injection (SWFI). It has been found that over the years in clinical practice, the volume used for reconstituting the product has gradually increased, often in combination with the addition of lidocaine, to bring greater comfort during applications. These higher reconstitution volume methods have led to an increase in the safety of the application.

¹Instituto Viviane Almeida. e-mail: gcsodontologia@gmail.com

It was also believed that for complete hydration of the product and uniform suspension, a resting time of 24 to 72 hours was required. However, this long hydration period is time consuming and costly for the injecting professionals. **Conclusion:** Therefore, it was believed that the resting time was essential to hydrate the solution and make it uniform. However, some studies have shown the safety and efficacy of applying PLLA immediately after reconstitution, despite the higher risk of nodule formation. In this regard, further research needs to be conducted to certify the safety of immediate reconstitution of PLLA.

Keywords: poly-L-lactic acid, collagen biostimulator, PLLA, immediate reconstitution, Sculptra.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de la reconstitución del ácido poli-L-láctico inmediatamente antes del procedimiento mediante una revisión bibliográfica. **Revisión bibliográfica:** El ácido poli-L-láctico (PLLA) se aprobó inicialmente para su uso en el tratamiento de la lipoatrofia facial asociada al virus de la inmunodeficiencia humana. Posteriormente, comenzó a tener indicaciones cosméticas y, desde entonces, ha sido ampliamente utilizado con el fin de restaurar la pérdida de volumen facial debida al proceso de envejecimiento. Compuesto por micropartículas de PLLA en polvo, con los excipientes carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) y manitol, se reconstituye añadiendo agua estéril para inyección (SWFI). Fue posible verificar que, a lo largo de los años, en la práctica clínica, el volumen utilizado para la reconstitución del producto ha aumentado gradualmente, a menudo en combinación con la adición de lidocaína, con el objetivo de aportar mayor comodidad durante las aplicaciones. Estos métodos de mayor volumen de reconstitución condujeron a un aumento de la seguridad de la aplicación. También se creía que para una hidratación completa del producto y una suspensión uniforme, era necesario un tiempo de reposo de 24-72 horas. Sin embargo, este largo período de hidratación requiere mucho tiempo y es costoso para los profesionales que inyectan. **Conclusión:** Por lo tanto, se creía que el tiempo de reposo era esencial para hidratar la solución y hacerla uniforme. Sin embargo, algunos estudios han demostrado la seguridad y eficacia de aplicar PLLA inmediatamente después de la reconstitución, a pesar del mayor riesgo de formación de nódulos. En este sentido, es necesario realizar más investigaciones para certificar la seguridad de la reconstitución inmediata de PLLA.

Palabras clave: ácido poli-L-láctico, bioestimulador de colágeno, PLLA, reconstitución inmediata, Sculptra.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento cutâneo é caracterizado por uma combinação de mudanças importantes na arquitetura facial, como a perda de volume, alterações na distribuição do tecido adiposo, perda de colágeno aumento da flacidez muscular, queda gravitacional do tecido mole, atrofia da musculatura facial e remodelamento ósseo¹.

Assim, houve a consciência de que a perda de volume é um fator importante na manifestação do envelhecimento facial^{2,3,4}. Com isso, para seu tratamento, o uso de procedimentos não cirúrgicos aumentou e vários produtos com diferentes mecanismos de ação estão disponíveis³. Dentre eles, destaca-se o ácido poli-L-láctico (PLLA), uma opção de tratamento eficaz para a correção de deficiências faciais ósseas e de tecidos moles⁵. É indicado para o tratamento da flacidez e depressões cutâneas, correção volumétrica de sulcos, rugas, cicatrizes atróficas, lipoatrofia da face e remodelação óssea⁶.

O PLLA foi descoberto em 1954 em Lyon, na França, e, desde então, vem sendo utilizado em muitas aplicações médicas, como suturas e implantes, obtendo-se excelentes resultados^{7,8,9}. Foi aprovado na Europa como preenchedor cutâneo em 1999 sob o nome comercial de New-Fill® (Biotech Industry SA). Em 2004, foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA para o tratamento de lipoatrofia associada ao

HIV, sob o nome comercial Sculptra® (Dermik Laboratories, Sanofi Aventis, EUA). Em 2009, a indicação foi ampliada para tratamentos estéticos em pacientes imunocompetentes^{6,9}.

O produto é disponibilizado na forma de pó liofilizado em frasco estéril contendo manitol apirogênico, que melhora a liofilização das partículas, carboximetilcelulose de sódio (NaCMC), agente emulsificante que mantém a distribuição das partículas após a reconstituição, e micropartículas de PLLA, medindo de 40 a 63 micrômetros de diâmetro. O tamanho das partículas é grande o suficiente para impedir a fagocitose por macrófagos ou passagem pelas paredes dos capilares, mas também pequeno o bastante para permitir sua injeção com agulhas 26G⁶.

Sculptra Aesthetic é usado na forma de suspensão, reconstituída a partir de um pó seco por adição de água estéril para injeção (SWFI). A aprovação original dos EUA para o Sculptra, em 2004, recomendava um volume de reconstituição de 3 a 4 ml. Um estudo posterior indicou um protocolo de reconstituição que resultou na aprovação do aumento do volume para 5 ml. No entanto, na prática clínica, a quantidade usada para reconstituir o produto foi aumentando gradualmente, muitas vezes em combinação com a adição de lidocaína. Então, um consenso foi estabelecido, com volumes finais de injeção de 9 ml incluindo anestésico¹⁰.

Vários métodos têm sido descritos para minimizar a ocorrência de eventos adversos relacionados ao PLLA. Um consenso recomenda volume de água estéril para hidratação de 7-8 ml e o tempo de reconstituição 24 a 48 horas ou mais antes da injeção. Finalmente, para fornecer anestesia local, 1-2 ml de lidocaína (com ou sem epinefrina) pode ser adicionado ao produto de PLLA imediatamente antes da injeção⁵.

O tempo de repouso foi considerado necessário para hidratar o produto e deixar uma suspensão uniforme. Além disso, foi sugerido que a agitação fosse evitada para a não formação de espuma após a reconstituição. No entanto, foi demonstrado que os excipientes NaCMC e manitol irão hidratar e dissolver instantaneamente quando dispersos em água e agitados vigorosamente, proporcionando uma suspensão uniforme sem aumento da formação de espuma. Já as partículas de PLLA são insolúveis em água e espera-se apenas que sejam uniformemente distribuídas na suspensão a partir da viscosidade obtida com o excipiente NaCMC¹¹.

Análises físico-químicas do material mostraram que a agitação adequada do produto após a adição de SWFI fornece partículas de PLLA bem dispersas em uma suspensão homogênea, adequada para injeção imediata sem necessidade de tempo de repouso¹⁰. Diante disso, um novo procedimento de reconstituição para Sculptra foi sugerido, minimizando-se o tempo de espera desnecessário e permitindo o uso imediato da suspensão reconstituída¹¹.

Sendo assim, o objetivo desta revisão de literatura foi avaliar a segurança e eficácia da reconstituição imediata do tratamento de bioestimulação de colágeno com PLLA.

MÉTODOS

O presente trabalho consistiu em uma revisão da literatura através de buscas nas bases de dados Scielo, Pubmed e Google Acadêmico. Foram selecionados artigos dos anos 1976 a 2023 com os seguintes descritores: “envelhecimento”, “bioestimulador de colágeno”, “ácido poli-L-láctico”, “Sculptra” e “reconstituição”. Ao final da pesquisa, foram selecionados 48 artigos que atenderam a relação com o tema proposto e que corroboraram o embasamento do assunto.

REVISÃO DE LITERATURA

Anatomia

O conhecimento anatômico da face é essencial para dar mais segurança aos profissionais injetores. É composta das seguintes estruturas anatômicas básicas: pele, gordura subcutânea, tecido conjuntivo, músculos, SMAS (sistema muscular aponeurótico superficial), ligamentos de retenção e ossos^{12,13}.

A gordura subcutânea incorporada ao tecido conjuntivo da face proporciona volume ao tecido mole facial, promove suporte mecânico e fisiológico, além de fornecer fluidos e nutrientes essenciais para o tecido. A face apresenta dois compartimentos principais de tecido adiposo, o compartimento de gordura superficial e o profundo. O primeiro está localizado superior à fáscia superficial do SMAS, uma camada de gordura bem definida, apresentando pouca gordura superficial nas têmporas e testa e ausência total desta gordura nas regiões periorbitais e perioral. Já o compartimento de gordura profunda está localizado abaixo do SMAS e apresenta estrutura descontínua composta de lóbulos de gordura individuais e separados. À medida que os compartimentos de gordura profunda se esvaziam, os compartimentos de gordura superficial perdem seu suporte e migram para baixo anatomicamente, levando aos sinais clínicos do envelhecimento da face^{13,14}.

O SMAS se encontra abaixo da derme e sua extensão compreende da fáscia superficial subcutânea, que inclui o músculo platísmo, e se funde à superfície externa da fáscia parotídea, se estendendo até a fáscia temporal superficial. É uma rede fibrosa contínua e organizada na face e consiste em uma arquitetura tridimensional de fibras de colágeno, elastina, células de gordura e fibra muscular^{13,15}.

Envelhecimento

A beleza sempre foi motivo de buscas infinitas por tratamentos que fossem capazes de conservá-la ou mesmo proporcionar uma mudança estética. Percebe-se que a grande dificuldade era retardar o efeito de envelhecimento, fenômeno biológico ao qual todos estão sujeitos, mesmo com uso de produtos e tratamentos que atuam como rejuvenescedores¹⁶.

O envelhecimento é decorrente de 4 pilares principais: flacidez cutânea, devido à perda de colágeno, ação muscular depressora, reposicionamento dos compartimentos de gordura e perda de sustentação profunda devido ao remodelamento ósseo, decorrente da desmineralização.^{1,17,18}

Nesse sentido, é um processo regido por fatores intrínsecos (genéticos ou hereditários) e fatores extrínsecos (meio ambiente) que conferem alterações a cada componente da anatomia facial. O processo extrínseco se deve aos danos causados pelo meio ambiente e alterações resultantes da exposição prolongada ao sol. Enquanto o processo intrínseco, conhecido como envelhecimento cutâneo cronológico, é definido pelas alterações na pele que ocorrem apenas como consequência do passar do tempo¹³.

No envelhecimento intrínseco, a espessura da derme diminui como resultado de alterações bioquímicas e estruturais nas fibras colágenas e elásticas, bem como na substância fundamental^{19,20,21}. Há redução da síntese de colágeno e aumento de sua degradação. O conteúdo cutâneo de colágeno é reduzido em cerca de 1% ao ano ao longo da vida adulta, a partir dos 30 anos²². Além disso, as fibras colágenas remanescentes se tornam desorganizadas, compactas e fragmentadas. As fibras elásticas diminuem em número e diâmetro. A quantidade de mucopolissacarídeos da substância fundamental é reduzida, em especial o ácido hialurônico^{21,23}.

Em uma série de estudos, Rohrich RJ e Pessa JE (2007) demonstraram que a gordura facial é distribuída em compartimentos independentes com relações anatômicas específicas entre eles e que muitos dos ligamentos de retenção que sustentam o tecido subcutâneo facial se originam nas paredes septais localizadas entre esses compartimentos. Como a gordura profunda é compartimentada, a perda de volume nos compartimentos profundos levaria a alterações previsíveis na topografia facial.

Até a década de 1990, o conceito de rejuvenescimento facial limitava-se a uma perspectiva bidimensional, focada na redução de rugas e sulcos. Com o aprimoramento do conhecimento anatômico facial, esse conceito foi ampliado e hoje abrange uma perspectiva tridimensional, que reconhece como sinais de envelhecimento não apenas a perda da textura cutânea e as rugas de expressão, mas também as perdas volumétricas secundárias e redistribuição da gordura facial^{21,25}. O conceito saiu de apenas tratar das linhas finas e rugas e inclui a correção da perda de volume na face envelhecida^{26,27}.

Atualmente, essa perda de volume é considerada como um dos principais componentes do envelhecimento. As opções de tratamento que substituem o volume perdido são cada vez mais utilizadas para recontorno e rejuvenescimento da face envelhecida²⁸. Assim, os bioestimuladores ganharam popularidade no mercado, tendo como principal objetivo melhorar o aspecto cutâneo, agindo de forma ativa nas camadas mais

profundas da pele, além de também devolver o volume facial perdido através do estímulo da formação de novo colágeno dérmico^{27,29}.

Ácido poli-L-lático

O PLLA é um polímero sintético da família dos alfa-hidroxiácidos, produzido a partir da fermentação do milho, biocompatível, biodegradável e reabsorvível. É um bioestimulador de colágeno, que age de maneira gradual e progressiva, induzindo fibroblastos a sintetizar mais colágeno na matriz extracelular^{30,31}. Uma vez injetado na pele, ocorre uma resposta inflamatória subclínica local, com o recrutamento de monócitos, macrófagos e fibroblastos. Uma cápsula é formada em torno de cada microesfera individualmente. À medida que o PLLA é metabolizado, o aumento da deposição de colágeno permanece, com conseqüente aumento da espessura dérmica^{32,33}. Seus efeitos clínicos se devem ao estímulo de uma desejada resposta inflamatória controlada, que leva à degradação lenta do material e culmina com a deposição de colágeno no tecido³⁴.

A produção de colágeno tipo I começa cerca de 10 dias após a aplicação e continua por um período que varia de 8 a 24 meses. Enquanto o produto é degradado, a resposta inflamatória subclínica desaparece^{35,36}. O PLLA é degradado por hidrólise, seguida do processo de oxidação do ácido lático, que dá origem ao ácido pirúvico. A liberação de CO₂ ocorre na presença de acetil-coenzima A e, conseqüentemente, a decomposição em citrato, que é incorporado ao ciclo de Krebs e resulta na formação de CO₂ e água, que podem ser eliminados pela urina, fezes e respiração. Nenhuma quantidade significativa de resíduos de degradação é encontrada em órgãos vitais, e o produto é completamente eliminado em cerca de 18 meses^{34,37}.

Nos últimos 14 anos, uma experiência considerável foi adquirida e seu uso seguro e eficaz foi bem documentado. A necessidade de recomendações de uso eficazes é intensificada por uma maior demanda do consumidor em obter um aumento da qualidade de tecidos moles e menor quantidade de eventos adversos. Além disso, a preferência por tratamentos graduais e com efeitos duradouros é bem compatível com o mecanismo de ação do PLLA, o que oferece vantagens clínicas diferenciadas sobre outras opções disponíveis. Seus benefícios cosméticos tem duração de 2 anos ou mais. Vleggaar D, et al., (2014) revelam que a maioria dos problemas detectados após a aplicação de PLLA resultaram de metodologia fora do ideal, incluindo volumes de reconstituição inadequados, tempos de hidratação curtos, injeção de grandes volumes de produto, alta concentração, intervalos curtos entre as sessões e injeções em áreas que deveriam ser evitadas. Segundo Palm MD, et al., (2010), o PLLA deve ser evitado em áreas dinâmicas e esfínterianas da face, como lábios e região periorbitária, pois movimentos repetitivos podem levar ao acúmulo do produto e posterior surgimento de nódulos, algumas vezes com resolução tardia.

É indicado para a melhora da flacidez cutânea causada pelo 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 melhorar a qualidade e o enrijecimento da pele (por exemplo, em cicatrizes de acne), melhorar a flacidez e o contorno facial, levando ao rejuvenescimento facial geral. Devido ao fato do PLLA ser utilizado no tratamento de alterações causadas pela perda volumétrica secundária à reabsorção óssea, lipoatrofia e envelhecimento da pele, atualmente é recomendado que o produto seja aplicado em diferentes planos, como os planos supraperiosteal, subcutâneo e subdérmico. Vale ressaltar que a aplicação não é realizada diretamente nas rugas, linhas e sulcos (aplicação bidimensional), mas sim nas áreas faciais flácidas e atróficas (aplicação tridimensional), visando tratar a perda de volume subjacente²¹.

As contraindicações ao uso do PLLA são alergias às substâncias do mesmo, preenchimentos anteriores com polimetilmetacrilato (PMMA) ou silicone, uso de anti-inflamatórios, cápsulas de óleo de peixe, vitamina E, aspirina e corticóides, uma vez que interferem no processo inflamatório subclínico necessário à atuação do PLLA. Ademais, pacientes com infecções de pele na região onde será feito o procedimento, portadores da síndrome de Sjögren (doença autoimune), polimiosite (doença inflamatória), esclerodermia, lúpus ou artrite, bem como gestantes, lactantes e crianças³⁹.

Goldberg D, et al., (2013) investigaram a resposta tecidual humana ao PLLA injetável por meio da avaliação da formação de colágeno e reação inflamatória em 14 voluntários. Foram realizadas três sessões

de injeção de PLLA na região retroauricular com intervalo de quatro semanas. Biópsias de pele foram obtidas no início e aos 3, 6 e 12 meses após a primeira injeção, permitindo a análise qualitativa e quantitativa dos níveis de colágeno tipo I e III. Além disso, medições destinadas a avaliar as respostas inflamatórias também foram feitas nos pontos de tempo experimentais. O nível médio de colágeno tipo I aumentou significativamente em 6 meses em comparação com a linha de base. A avaliação histológica da inflamação sugeriu que nenhum dos voluntários apresentou inflamação moderada ou grave nas análises de 3, 6 e 12 meses.

A técnica adequada de preparo e aplicação do PLLA são fundamentais para a otimização dos resultados. Isso inclui a correta reconstituição e hidratação do produto, aplicação nas áreas específicas sob anestesia local e massagem de toda a área injetada após o procedimento, garantindo a dispersão adequada do produto^{9,35,40}.

Reconstituição

A reconstituição do PLLA é um fator importante a ser considerado em sua utilização. No entanto, é demorada e tem custo elevado. Com os longos períodos de hidratação, o agendamento do paciente tem que ser feito dias antes da aplicação, desperdiçando tempo e correndo o risco de o paciente não aparecer⁴¹.

Li C, et al., (2018) propuseram um método considerado viável e eficiente de preparação do PLLA. Foi indicada a hidratação de 2 horas, sonicação do frasco de PLLA por pelo menos 5 minutos e finalização com 1-2 ml de lidocaína imediatamente antes da injeção. Esse estudo avaliou a distribuição de partículas de PLLA após a hidratação e foi adicionado 7 ml de SWFI. Para cada teste, em diferentes tempos, uma pequena quantidade da solução (0,2 ml) foi retirada. O conteúdo foi observado em microscópio e as imagens foram capturadas e analisadas para medir o tamanho de cada partícula. O protocolo clínico atual foi adotado no grupo controle e os dados foram obtidos na 2^a, 4^a, 8^a, 12^a, 24^a e 48^a horas de reconstituição, para entender a dispersibilidade do PLLA hidratado em 2 dias. No grupo com auxílio de sonicação, o pó de PLLA foi também diluído com 7 ml de SWFI por 2 horas e em seguida, o frasco foi colocado em um limpador ultrassônico comercial. As proporções de diferentes tamanhos de partícula foram registradas em intervalos de 5 minutos por trinta minutos. Para esses dois grupos, as amostras foram coletadas em cada ponto de tempo, injetadas em uma lâmina de vidro microscópica e cobertas com uma lamínula para observação. Todos os experimentos acima mencionados foram repetidos cinco vezes e os valores médios foram calculados. Foi avaliada também a estabilidade após adição de lidocaína. O estudo concluiu, através da distribuição de partículas de PLLA após a hidratação, que um tempo de hidratação maior aumentou a porção efetiva (partículas menores que 60 μ m) de produtos de PLLA. Além disso, revelou que a hidratação com espera de 2 horas, seguida de sonicação adicional de 5 minutos poderia produzir uma distribuição de partículas comparável com 48 horas de hidratação. Também foi concluído que a adição de lidocaína ao diluente não alterou a distribuição das partículas de PLLA.

Através do estudo clínico de Bravo BSF e Carvalho RM (2021), 26 pacientes com idade entre 27 e 80 anos, cuja queixa era flacidez facial, foram submetidos a sessões de PLLA. Um frasco de PLLA foi injetado por sessão. A reconstituição do produto seguiu as seguintes recomendações: adição de 5 ml de SWFI ao pó, agitando vigorosamente por 1 minuto, adição de mais 5 ml de SWFI e 2 ml de lidocaína a 2% sem vasoconstritor. A solução foi misturada até que uma suspensão translúcida uniforme fosse obtida, produzindo um total de 12 ml de PLLA. A injeção foi feita com a utilização de uma cânula de 22G, em técnica de leque e injeção retrógrada, através de dois pontos de inserção diferentes em cada hemiface. Áreas de hiper musculatura dinâmica foram poupadas (perioral e periorbicular). Foi instruída a massagem pós-tratamento de acordo com a regra 5-5-5 (5x ao dia, por 5 minutos, durante 5 dias). Nenhum dos pacientes apresentou hematomas, edemas, pápulas significativas ou formação de nódulos. Com isso, concluiu-se que, apesar de a literatura declarar que tempos de hidratação maiores (até 48 horas) demonstraram reduzir o risco de formação de nódulos, o estudo atestou a segurança do procedimento pós reconstituição imediata e uma taxa mínima de eventos adversos.

Baumann K, et al., (2020) realizaram um estudo para avaliar e validar o uso imediato de reconstituição do PLLA, no qual 3 lotes do produto foram agitados por 1 minuto imediatamente após a reconstituição com 8 ml de SWFI. Diferentes testes físico-químicos, incluindo viscosidade, concentração de excipientes (NaCMC e

manitol), pH e distribuição de tamanho de partícula foram realizadas para tempos de repouso de 0, 2, 24 e 72 horas e comparados com o tempo de repouso padrão de 2 horas. A recuperação e estabilidade da adição opcional de 1 ml de lidocaína a 2% também foi avaliada. Todos os parâmetros físico-químicos avaliados foram equivalentes, independente do procedimento de reconstituição, mostrando que agitar vigorosamente por 1 minuto dissolve adequadamente os excipientes do produto sem ser necessário tempo de repouso e sem impacto nas partículas de PLLA. Não houve diferença no teor de lidocaína das suspensões após 0 e 72 horas. O estudo chegou à conclusão que o PLLA pode ser usado imediatamente após a reconstituição, incluindo agitação vigorosa, conforme demonstrado nas análises físico-químicas. Além disso, a adição opcional de lidocaína é viável.

Quanto à reconstituição, segundo Palm M, et al., (2021), o volume tem aumentado gradualmente na prática clínica, muitas vezes em combinação com a adição de lidocaína à solução. Seu estudo randomizado, chamado de SCRIPT (Sculptra Contemporary Reconstitution & Injection Procedure Trial) avaliou o PLLA para correção de sulcos nasolabiais, com diferentes técnicas de reconstituição e injeção. Os indivíduos foram tratados em um único padrão de tratamento, consistindo de 4 sessões de injeção, com PLLA reconstituído com 8 ml e uso imediato após reconstituição ou 5 ml de SWFI, com tempo de espera de 2-72h antes do procedimento. Ao produto de 8 ml, incluiu-se 1 ml de lidocaína a 2% e foi injetado imediatamente após a reconstituição. As avaliações incluíram gravidade das rugas, melhora estética e segurança. Um total de 80 pacientes foi avaliado no estudo. A maioria do sexo feminino (95%), a média de idade foi de 51,5 anos. O “endpoint” primário para eficácia foi a alteração da linha de base dos sulcos nasolabiais, avaliadas por avaliação cega, usando uma escala de análise de rugas validada (WAS). Indivíduos de ambos os grupos de estudo demonstraram altas taxas de resposta ao WAS (grau 1 de melhora da linha de base) na semana 24 (75%) e na semana 48 (67%). A melhora estética foi alta (86%) durante todo o estudo. Os eventos adversos relacionados ao produto ou procedimento de injeção foram leves e transitórios. Como conclusão, o estudo avaliou que o PLLA reconstituído em 8 ml de SWFI + 1 ml de lidocaína a 2% injetado em regiões subdérmicas imediatamente após a reconstituição demonstrou um efeito de tratamento satisfatório e comparável ao do grupo de referência na redução da profundidade das rugas do sulco nasolabial na semana 48. Ou seja, o novo procedimento de reconstituição e injeção foi considerado satisfatório e seguro.

Em 2021, a ANVISA aprovou a utilização do Sculptra sem a necessidade do período de 24 a 72 horas para hidratação. Assim, uma nova reconstituição foi sugerida para o uso imediato. A recomendação para a reconstituição imediata foi a adição de 5ml de SWFI, agitação do frasco durante 1 minuto, adição de mais 3ml de SWFI, seguido de mais um ciclo de agitação por 1 minuto e, por fim, a adição de 1 a 2 ml de lidocaína a 2% aos 8 ml de Sculptra reconstituído⁴².

DISCUSSÃO

Segundo Silva RMSF e Cardoso GF (2013), no passado, o PLLA era reconstituído em 3 ml de SWFI 30 minutos antes de sua aplicação. Atualmente, a maioria dos autores relatam que a reconstituição varia de 5 ml a 10 ml, associando lidocaína a 2%, deixando a solução repousar durante a noite e agitando-a durante 1 minuto até a obtenção de um gel homogêneo e translúcido. A reconstituição do produto deve ser realizada em SWFI, variando de duas até 24 horas, ou ainda 72 horas antes de sua utilização^{9,30,35,43}. Inicialmente, o laboratório produtor do New Fill sugeria a diluição do produto em 3ml de SWFI feita 30 minutos antes do uso, o que aumentaria o risco de efeitos adversos⁴⁴. Lam SM, et al., (2006) e Palm M e Chayavichitsilp P (2012) enfatizaram que reconstituições inferiores a 12 horas aumentariam o risco de formação de nódulos.

Atualmente outras diluições podem ser utilizadas, como 5-8 ml ou até 12 ml, acrescidas ou não de lidocaína a 1 ou 2% de 1-4 ml por frasco³⁰. Após a hidratação do PLLA, o frasco deve ser mantido em repouso até o momento do uso, o que evita o depósito de aglomerados em sua parede⁴⁷.

Rendon MI (2012), desde 2004, defende a diluição associada à lidocaína, o que confere efeito anestésico tumescente, diminuindo o desconforto, com volume final de 6-8ml, sendo diluições inferiores a 10 ml utilizadas na face e de até 16 ml ou 20 ml em áreas extrafaciais. Imediatamente antes da utilização, o produto deve ser vigorosamente agitado para obter suspensão homogênea com poucas bolhas.

Contudo, Schierle CF e Casas LA (2011), e Rendon (2012), baseados em suas experiências clínicas, recomendam tempo de repouso e diluições maiores, devido à significativa redução nas taxas de nodularidade, além de tornar a injeção mais fácil, com distribuição mais uniforme do produto e menor risco de obstrução da agulha ou cânula. São comuns diluições com volume total entre 6 e 8 ml, sendo 6 ml da suspensão de PLLA e SWFI, e 2 ml de lidocaína a 2% com ou sem epinefrina, que deve ser adicionada imediatamente antes da aplicação. Após a reconstituição, o produto deve permanecer em repouso durante um período de 24 a 72 horas em temperatura ambiente e deve ser agitado vigorosamente antes da aplicação^{29,30,32,48}.

Segundo Haddad A, et al., (2019), o frasco deve ser reconstituído com 8 ml de água estéril para injeção e não deve ser agitado imediatamente após a reconstituição para evitar a deposição de partículas ainda não hidratadas na parede do frasco. Após reconstituição, o produto deve ser deixado em repouso por 24 a 72 horas antes da aplicação. O armazenamento do produto deve ser preferencialmente feito em temperatura ambiente de até 30 °C ou sob refrigeração, de 2 °C a 8 °C, por até 72 horas. Quanto maior o tempo de repouso, maior a hidratação e, portanto, mais fácil de realizar as aplicações.

CONCLUSÃO

Portanto, protocolos distintos sobre o volume de reconstituição e tempo de repouso da suspensão foram propostos na literatura. Com o objetivo do uso seguro do PLLA, percebemos que a quantidade utilizada para reconstituição aumentou gradativamente ao decorrer do tempo, visando minimizar as reações adversas, como pápulas subcutâneas e formação de nódulos. No entanto, percebemos que esses efeitos adversos estão associados não só à reconstituição e hidratação do produto, mas também à técnica empregada, ao local injetado, à resposta alérgica ou inflamatória do hospedeiro ou à falta de massagem pelo paciente após o tratamento. Acreditava-se ainda, que o tempo de repouso entre 24 a 72 horas era imprescindível para hidratar o produto e deixar uma suspensão uniforme. Contudo, alguns estudos demonstraram a segurança e eficácia da aplicação do PLLA imediatamente após a reconstituição. Nesse sentido, mais pesquisas, com maiores amostras, precisam ser conduzidas para certificar a segurança da reconstituição imediata do PLLA.

REFERÊNCIAS

1. Portela DPB, Dutra R. Inovações para Rejuvenescimento Facial: Uma abordagem Biomédica. **Rev. Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**. 2019; 23:27-38.
2. Donath AS, Glasgold RA, Glasgold MJ. Volume loss versus gravity: new concepts in facial aging. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg**. 2007;15(4):238-243.
3. Fitzgerald R, Graivier MH, Kane M, Lorenc ZP, Vleggaar D, Werschler WP, et al. Nonsurgical modalities to treat the aging face. **Aesthet Surg J**. 2010; 30:31-35.
4. 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. **Dermatologic Surgery**. 2012;39(6):915-22.
5. Li CN, Wang CC, Huang CC, Wang HH, Hsu NJ. A Novel, Optimized Method to Accelerate the Preparation of Injectable Poly-L-Lactic Acid by Sonication. **J Drugs Dermatol**. 2018;17(8):894-898.
6. Haddad A, Kadunc BV, Guarnieri C, Noviello JS. Current concepts in the use of poly-L-lactic acid for facial rejuvenation: literature review and practical aspects. **Surg Cosmet Dermatol**. 2017;9(1):60-71.
7. Mest DR, Humble GM. Duration of correction for human immunodeficiency virus-associated lipoatrophy after retreatment with injectable poly-L-lactic acid. **Aesthetic Plast Surg**. 2009;33(4):654-6.
8. 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.
9. 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.
10. Palm M, Weinkle S, Cho Y, LaTowsky B, Prather H. A Randomized Study on PLLA Using Higher Dilution Volume and Immediate Use Following Reconstitution. **J Drugs Dermatol**. 2021;20(7):760-766.
11. Baumann K, Alm J, Norberg M, Ejehorn M. Immediate Use After Reconstitution of a Biostimulatory Poly-L-Lactic Acid Injectable Implant. **J Drugs Dermatol**. 2020;19(12):1199-1203.
12. Fitzgerald R, Carqueville J, Yang PT. An approach to structural facial rejuvenation with fillers in women. **Int J Womens Dermatol**. 2018;5(1):52-67.
13. Pereira FF, Braga CT, Souza MS, Souza DM. Camadas da face e mudanças associadas com o envelhecimento facial. **Aesthetic Orofacial Science**. 2021;2(2):129-143.

14. Rohrich RJ, Avashia YJ, Savetsky IL. Prediction of Facial Aging Using the Facial Fat Compartments. **Plast Reconstr Surg.** 2021;147(1S-2):38S-42S.
15. Mitz V, Peyronie M. The superficial musculo-aponeurotic system (SMAS) in the parotid and cheek area. **Plast Reconstr Surg.** 1976;58(1):80-8
16. Farage MA., Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. **International Journal of Cosmetic Science.** 2008; 30:87-95.
17. Odino IVB. Quadralização Facial no Processo do Envelhecimento [dissertation]. Guarulhos (SP). Faculdade Sete Lagoas, FACSETE, 2019.
18. Pessa JE, Zadoo VP, Mutimer KL, Haffner C, Yuan C, DeWitt AI, et al. Relative maxillary retrusion as a natural consequence of aging: combining skeletal and soft-tissue changes into an integrated model of midfacial aging. **Plast Reconstr Surg.** 1998;102(1):205-12.
19. Fisher GJ, Varani J, Voorhees JJ. Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications. **Arch Dermatol.** 2008;144(5):666-72
20. 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.
21. Haddad A, Menezes A, Guarnieri C, Coimbra D, Ribeiro E, Sarubi J, et al. Recommendations on the Use of Injectable Poly-L-Lactic Acid for Skin Laxity in Off-Face Areas. **J Drugs Dermatol.** 2019;18(9):929-935.
22. Ribeiro CJ. Cosmetologia aplicada a dermoestética. 2.ed. São Paulo: Pharmabook, 2010. 205-206p.
23. Yaar M, Gilchrist B. Aging of skin: Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7 ed. Nova York: McGraw-Hill Medical; 2008. p.963-973.
24. Rohrich RJ, Pessa JE. The fat compartments of the face: anatomy and clinical implications for cosmetic surgery. **Plast Reconstr Surg.** 2007;119(7):2219-2227.
25. Donofrio LM. Fat distribution: a morphologic study of the aging face. **Dermatol Surg.** 2000; 26(12):1107-12.
26. Attenello NH, Maas CS. Injectable fillers: review of material and properties. **Facial Plast Surg.** 2015;31(1):29-34.
27. Lima NB, SOARES M. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. Clinical and Laboratorial Research in Dentistry. Recife, 2020.
28. 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.
29. Miranda LHS. Ácido poli-L-lático e hidroxiapatita de cálcio: melhores indicações. In: Lyon S, Silva RC. Dermatologia estética: medicina e cirurgia estética. Rio de Janeiro: MedBook; 2015. p. 267-80, 2015.
30. Machado Filho CDS, Santos TC, Rodrigues APJM, Cunha MG. PolyLlacticacid: a biostimulating agent. **Surg Cosmet Dermatol.** 2013;5(4):345-350.
31. Silva RMSF, Cardoso G.F. Facial volume replacement with poly-l-lactic acid. **Rev Bras Cir Plást.** 2013;28(2):223-226.
32. Schierle CF, Casas LA. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-lactic acid for restoration of soft tissue volume. **Aesthet Surg J.** 2011;31(1):95-109.
33. Fitzgerald R, Vlegaar D. Facial volume restoration of the aging face with poly-l-lactic acid. **Dermatol Ther.** 2011;24(1):2-27.
34. Lacombe V. Sculptra: a stimulatory filler. **Facial Plast Surg.** 2009;25(2):95-9.
35. Narins RS. Minimizing adverse events associated with poly-L-lactic acid injection. **Dermatol Surg.** 2008;34 Suppl 1:S100-4.
36. 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):22-7.
37. Gupta AP, Kumar V. New emerging trends in synthetic biodegradable polymers - Polylactide: A critique. **European Polymer Journal.** 2007;43(10):4053-4074.
38. 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.
39. Rendon M.I. 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.
40. 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.
41. Bravo BSF, Carvalho RM. Safety in immediate reconstitution of poly-l-lactic acid for facial biostimulation treatment. **J Cosmet Dermatol.** 2021;20(5):1435-1438.
42. Perlingeiro A. Esculpindo Faces: Bioestimuladores. São Paulo: Napoleão Quintessence, 2023; p. 255.
43. Sherman RN. Sculptra: the new three-dimensional filler. **Clin Plast Surg.** 2006;33(4):539-50.
44. Vochelle D. The use of poly-L-lactic acid in the management of soft-tissue augmentation: a five-year experience. **Semin Cutan Med Surg.** 2004;23(4):223-6.
45. Lam SM, Azizzadeh B, Graivier M. Injectable poly-L-lactic acid (Sculptra): technical considerations in soft-tissue contouring. **Plast Reconstr Surg.** 2006;118(3 Suppl):55S-63S.
46. Palm M, Chayavichitsilp P. The "skinny" on Sculptra: a practical primer to volumization with poly-L-lactic acid. **J Drugs Dermatol.** 2012;11(9):1046-52.
47. Fabi SG, Goldman MP. The safety and efficacy of combining poly-L-lactic acid with intense pulsed light in facial rejuvenation: a retrospective study of 90 patients. **Dermatol Surg.** 2012;38(7 Pt 2):1208-16.
48. Monteiro EO, Parada MOB. Preenchimentos faciais – parte um. **Rev Bras Med.** 2010;67(Suppl 4):4-6.