

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Odontologia
Programa de Pós-Graduação em Odontologia



Dissertação

**Avaliação do processo de desenvolvimento de diretrizes para a prática clínica
em odontopediatria: perspectiva da equipe**

Paula Burns Leite Kamphorst

Pelotas, 2023

Paula Burns Leite Kamphorst

**Avaliação do processo de desenvolvimento de diretrizes para a prática clínica
em odontopediatria: perspectiva da equipe**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica com Ênfase em Odontopediatria.

Orientadora: Prof^a. Dra. Françoise Hélène van de Sande Leite
Coorientadora: Prof^a. Dra. Anelise Fernandes Montagner

Pelotas, 2023

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas Catalogação na
Publicação

K15a Kamphorst, Paula Burns Leite

Avaliação do processo de desenvolvimento de diretrizes para a
prática clínica em odontopediatria : perspectiva da equipe / Paula
Burns Leite Kamphorst ; Françoise Hélène van de Sande Leite,
orientadora ; Anelise Fernandes Montagner, coorientadora. —
Pelotas, 2023.

123 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em
Clínica Odontológica - ênfase em Odontopediatria, Programa de
pós-graduação em Odontologia / Faculdade de Odontologia,
Universidade Federal de Pelotas, 2023.

1. Diretrizes para a prática clínica. 2. Tomada de decisão
clínica. 3. Abordagem GRADE. 4. Percepção. I. Leite, Françoise
Hélène van de Sande, orient. II. Montagner, Anelise Fernandes,
coorient. III. Título.

Black : D602

Elaborada por Leda Cristina Peres Lopes CRB: 10/2064

Paula Burns Leite Kamphorst

**Avaliação do processo de desenvolvimento de diretrizes para a prática clínica
em odontopediatria: perspectiva da equipe**

Projeto de Dissertação aprovado, como requisito parcial, para obtenção do grau de Mestre em Clínica Odontológica com Ênfase em Odontopediatria, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa:

Banca examinadora:

.....
Prof.^a Dra. Françoise Hélène van de Sande Leite (Orientadora). Doutora em Odontologia com ênfase em Dentística pela Universidade Federal de Pelotas e Doutora em Medical Sciences pela Radboud University, Nijmegen, Holanda.

.....
Prof.^a Dra. Marina Sousa Azevedo. Doutora em Odontologia, com ênfase em Odontopediatria, pela Universidade Federal de Pelotas.

.....
Prof.^a Dra. Mariana Minatel Braga Fraga. Doutora em Odontologia, com ênfase em Odontopediatria, pela Universidade de São Paulo.

.....
Prof.^a Dra. Marília Leão Goettems. Doutora em Odontologia, com ênfase em Odontopediatria, pela Universidade Federal de Pelotas.

.....
Prof.^a Dra. Sarah Arangurem Karam. Doutora em Odontologia, com ênfase em Saúde Coletiva, pela Universidade Federal de Pelotas.

AGRADECIMENTOS

A Deus por guiar minhas escolhas e pela força diante dos obstáculos e incertezas.

A minha família, em especial meus avós Corina, Berenice e Nelson por me apoiarem e incentivarem sempre, sem jamais medirem esforços.

A minha mãe, Francine, por se fazer presente acreditando em meu propósito e objetivos.

Ao meu marido Otávio, por todo amor, incentivo nos momentos difíceis e pelas incansáveis orientações e também por compreender as dificuldades e a necessária dedicação para com este trabalho.

As minhas orientadoras e coorientadoras Françoise e Anelise, pelos ensinamentos, pela paciência e pela dedicação assim como a Thais por toda ajuda e colaboração neste trabalho.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFPel, pelas oportunidades de aprendizado, crescimento e pela contribuição, na minha formação como Mestre.

As minhas colegas que fizeram parte dessa história, por toda colaboração e companheirismo.

As minhas amigas por todo, apoio, incentivo e especialmente, por sempre acreditarem nos resultados que viriam do meu esforço e dedicação.

Por fim e principalmente, ao meu filho Arthur, por ser a razão de todo esforço e dedicação para me tornar tanto uma profissional, como uma pessoa melhor!

NOTAS PRELIMINARES

A presente dissertação foi redigida segundo o Manual de Normas para Dissertações, Teses e Trabalhos Científicos da Universidade Federal de Pelotas de 2013, adotando o Nível de Descrição 4 – estrutura em Artigos, descrita no Apêndice D do referido manual. O projeto de pesquisa contido nesta dissertação é apresentado em sua forma final após qualificação realizada em 19 de 11 de 2021 e aprovado pela Banca Examinadora composta pelos professores Doutores:

Prof^a. Dr^a. Françoise Hélène van de Sande Leite (orientadora)
Doutora em Odontologia pela Universidade Federal de Pelotas

Prof^a. Dr^a. Tamires Tim Maske
Doutora em Odontologia pela Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Maximiliano Sérgio Cenci
Doutor em Odontologia pela Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz (suplente)
Doutor em Odontologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

RESUMO

KAMPHORST, Paula Burns Leite. **Avaliação do processo de desenvolvimento de diretrizes para a prática clínica em odontopediatria: perspectiva da equipe.** Orientadora: Françoise Hélène van de Sande Leite. 2023.123f. Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica) - Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2023.

As diretrizes para a prática clínica (DPC) são documentos desenvolvidos de forma sistemática, baseados na avaliação das melhores evidências disponíveis, com o propósito de auxiliar os profissionais e gestores na tomada de decisão na prática clínica para indivíduos, populações e sistemas de saúde. O objetivo deste trabalho foi avaliar a percepção dos diferentes participantes envolvidos, coordenadores e painelistas, em relação ao processo de desenvolvimento, adaptação ou adoção de DPC. Foi realizada uma pesquisa exploratória, com uma amostra de conveniência em dois estudos transversais, através de questionários auto aplicados on-line. Os dados obtidos foram tabulados no programa Microsoft Excel e uma análise descritiva foi realizada. Foram incluídos todos os coordenadores vinculados a iniciativa GODEC, participantes no desenvolvimento ou adaptação de diretrizes para a prática clínica, e todos painelistas da equipe de especialistas das diretrizes em Odontopediatria, que realizaram as recomendações de no mínimo 50% das questões formuladas da diretriz. Diretrizes que incluíram perguntas na área de Odontopediatria, com recomendações para dentição permanente e decídua, foram incluídas. Das 22 diretrizes odontológicas em desenvolvimento e/ ou adaptação, 6 estão relacionadas a área de Odontopediatria. Quarenta e um painelistas destas 6 diretrizes receberam o questionário, e apenas 14 responderam. Catorze coordenadores receberam o questionário, dos quais 12 responderam. A maioria dos coordenadores utilizou para auxiliar no desenvolvimento das diretrizes a ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Grande parte das diretrizes realizaram novas revisões sistemáticas para síntese das evidências. A grande maioria dos coordenadores que utilizaram a estrutura EtD consideraram nenhuma dificuldade de interpretação dos critérios. Porém, algumas dificuldades foram encontradas tanto pelos coordenadores como painelistas, como equidade, custo-efetividade, uso de recursos. Além disso alguns fatores foram considerados de maior dificuldade no desenvolvimento das diretrizes, como a grande demanda de critérios e julgamentos que devem ser preenchidos; revisões sistemáticas sem meta-análise; avaliação da certeza de evidências e englobar todas as perspectivas de diversas partes interessadas. Além disso, os participantes acreditam que as recomendações geradas são capazes de serem implementadas pelos dentistas da atenção primária à saúde. Em conclusão, através dos resultados encontrados foi possível compreender a dinâmica adotada no desenvolvimento das diretrizes, além da percepção e as dificuldades encontradas pelos coordenadores e painelistas durante este processo. Este estudo pôde auxiliar a identificar as principais limitações na elaboração de DPC, contribuindo para o aperfeiçoamento do seu desenvolvimento.

Palavras-chave: Diretrizes para a Prática Clínica. Tomada de Decisão Clínica. Abordagem GRADE. Percepção.

ABSTRACT

KAMPHORST, Paula Burns Leite. **Evaluation of the process of developing guidelines for clinical practice in pediatric dentistry: perspective of the team.** Advisor: Françoise Hélène van de Sande Leite. 2023. XXf. Dissertation (Master in Dental Clinic) - Graduate Program in Dentistry, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2023.

Clinical practice guidelines (CPD) are systematically developed documents, based on the evaluation of the best available evidence, with the purpose of assisting professionals and managers in decision-making in clinical practice for individuals, populations and health systems. The objective of this work was to evaluate the perception of the different participants involved, coordinators and panelists, in relation to the CPD development, adaptation or adoption process. Exploratory research was carried out, with a convenience sample in two cross-sectional studies, through online self-administered questionnaires. The data obtained were tabulated in the Microsoft Excel program and a descriptive analysis was performed. All coordinators linked to the GODEC initiative, participants in the development or adaptation of guidelines for clinical practice, and all panelists of the team of specialists of the guidelines in Pediatric Dentistry, who made the recommendations of at least 50% of the formulated questions of the guideline were included. Guidelines that included questions in the area of Pediatric Dentistry, with recommendations for permanent and primary dentition, were included. Of the 22 dental guidelines under development and/or adaptation, 6 are related to Pediatric Dentistry. Forty-one panelists from these 6 guidelines received the questionnaire, and only 14 responded. Fourteen coordinators received the questionnaire, of which 12 responded. Most coordinators used the GRADE tool (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) to assist in the development of guidelines. The vast majority of coordinators who used the EtD structure did not find it difficult to interpret the criteria. However, some difficulties were encountered by both coordinators and panelists, such as equity, cost-effectiveness, use of resources. In addition, some factors were considered of greater difficulty in the development of guidelines, such as the great demand for criteria and judgments that must be fulfilled; systematic reviews without meta-analysis; assessing the certainty of evidence and encompassing all perspectives from diverse stakeholders. In addition, participants believe that the generated recommendations are capable of being implemented by primary health care dentists. In conclusion, through the results found, it was possible to understand the dynamics adopted in the development of guidelines, in addition to the perception and difficulties encountered by coordinators and panelists during this process. This study could help to identify the main limitations in the elaboration of CPD, contributing to the improvement of its development.

Key-words: Clinical Practice Guidelines. Decision making. GRADE approach. Perception.

SUMÁRIO

1 Introdução	11
2 Projeto de pesquisa.....	15
3 Relatório de campo	49
4 Artigo	50
5 Considerações finais.....	78
Referências.....	80
Apêndices.....	83
Anexo.....	117

1 Introdução

O Brasil está entre os 10 países com maior necessidade de tratamento odontológico no mundo (GBD 2017 Oral Disorders Collaborators, 2020). A saúde bucal representa um grande desafio em saúde pública, que tem sido negligenciado em termos de saúde da população global (Marcenes et al. 2013; Kassebaum et al. 2017; Peres et al., 2019). No mundo, 3,5 bilhões de casos não tratados, de condições que afetam a saúde bucal foram identificados em 2017, sendo a cárie não tratada (lesões cavitadas ativas) a condição mais prevalente. Em dentes permanentes, a prevalência de lesões de cárie não tratadas foi de 2,3 bilhões, e em dentes decíduos, 532 milhões. (GBD 2017 Oral Disorders Collaborators, 2020). Além disso, gera impactos econômicos importantes, tanto diretos como indiretos. Somente no ano de 2015, os gastos diretos de tratamento devido a doenças dentárias em todo o mundo foram de US\$ 356,80 e US\$ 187,61 bilhões em custos indiretos (LISTL et al., 2015).

As doenças bucais são altamente prevalentes ao longo da vida e têm efeitos negativos significativos nos indivíduos, comunidades e na sociedade em geral (Peres et al., 2019). Diversos estudos demonstram que a cárie dentária não tratada e os problemas bucais associados diminuem a qualidade de vida da criança e de seus cuidadores (PETERSEN et al., 2005; BLUMENSHINE et al., 2008; POURAT; NICHOLSON, 2009). Problemas dentários podem levar a ausência na escola e prejudicar o desempenho escolar, podendo, assim, agravar as desigualdades sociais (PERES et al., 2019).

Os achados dos estudos supracitados podem auxiliar os responsáveis pela elaboração de políticas de saúde a encontrarem estratégias para promoção da saúde bucal e aprimorá-las; planejar a inclusão da saúde bucal na agenda de prevenção de doenças não transmissíveis; e estimar o custo de oferecer cobertura universal para atendimento odontológico (GBD 2017 Oral Disorders Collaborators, 2020).

A odontologia de mínima intervenção se concentra na interceptação da doença em estágios iniciais (PERES et al., 2019). Essas abordagens reduzem o custo do tratamento odontológico, pois tratamentos convencionais (restaurações, próteses, e tratamento endodôntico que exigem equipamentos sofisticados) podem gerar um alto custo para lidar com a alta prevalência de condições bucais ruins. Além disso, a interceptação da doença nos estágios iniciais, utilizando uma estratégia de

intervenção, baseada em diretrizes bem estabelecidas, podem auxiliar na redução da carga sobre os serviços odontológicos que geram um gasto maior para os responsáveis pela saúde pública (GBD 2017 ORAL DISORDERS COLLABORATORS et al., 2020).

As diretrizes de prática clínica (DPCs) são definidas como "diretrizes que incluem recomendações destinadas a otimizar o atendimento ao paciente" (MILLS, 1993). São documentos desenvolvidos de forma sistematizada e têm como objetivo auxiliar na tomada de decisão baseada em evidências científicas em nível clínico, populacional e organizacional do sistema de saúde (ANSARI; RASHIDIAN, 2012; VAN DER WEIJDEN et al., 2012). As DPCs são importantes para a criação de políticas de saúde, no aprimoramento do uso de recursos disponíveis, levando em conta o custo-benefício das diversas opções de abordagens (GRAHAM et al., 2011).

O desenvolvimento de uma DPC passa por diversas etapas conduzidas por um grupo de trabalho, que depende de equipes especializadas. Essas equipes normalmente são formadas por um comitê organizador, responsável pelo planejamento do projeto, e organização de todas as fases do processo; grupo metodológico, responsável pelas buscas e síntese de evidências; e um grupo de especialistas que compõem o painel, encarregado de definir e priorizar perguntas, que farão uma avaliação crítica das evidências apresentadas e julgamentos adicionais, para embasar as recomendações que serão formuladas. Esse processo é conduzido por um coordenador que deve liderar o grupo no desenvolvimento da diretriz, garantir a adesão aos padrões metodológicos e incentivar as discussões das reuniões do painel para que todos os membros trabalhem em conjunto de forma equilibrada (ROSENFELD; SHIFFMAN, 2009).

Entretanto, a formulação de diretrizes ou recomendações para a prática clínica pode variar de acordo com as evidências disponíveis e a metodologia utilizada. Além disso, as recomendações das diretrizes podem ser afetadas por falhas no processo, seleção ou conduta inadequada dos membros do painel, conflitos de interesse e outros fatores (WIERCIOCH et al., 2020). Grupos de trabalho podem ser influenciados por diversos fatores, como a presença de painelistas com opiniões fortes, características desequilibradas dos membros dos grupos e membros não qualificados em relação às ferramentas utilizadas durante o desenvolvimento e adaptação de DPC (FRETHEIM et al., 2006a; FRETHEIM et al., 2006b). Ainda, a dinâmica do processo

de orientação e organização do grupo pode ser diferente entre as equipes (WIERCIOCH et al., 2020).

Uma das ferramentas que se destacam para o desenvolvimento de uma DPC, é o GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), que fornece informações detalhadas para desenvolvimento de diretrizes para a prática clínica (SCHÜNEMANN et al., 2013). A ferramenta GRADE apresenta diversas vantagens que podem ser atribuídas a diferenças substanciais na orientação dos julgamentos para avaliação da certeza da evidência (anteriormente conhecida como "qualidade de evidência"), e especialmente nos julgamentos da tabela de perfil de evidências para a tomada de decisão (Evidence to Decision Framework - EtD), que fundamentará a direção e força da recomendação. Aspectos importantes que são avaliados para DPC de intervenções incluem o balanço de efeitos desejáveis e indesejáveis, valores dos pacientes, preferências sob a perspectiva dos principais envolvidos, uso de recursos, custo-efetividade, impacto na equidade, viabilidade, entre outros, seguindo uma metodologia sistematicamente aplicada (SCHÜNEMANN et al., 2013).

Idealmente, as DPCs devem apresentar de forma transparente a metodologia adotada em todo seu processo de desenvolvimento. Isso inclui a justificativa para seleção do tópico da diretriz, a definição das questões prioritárias e dos desfechos considerados críticos ou importantes para a tomada de decisão, para determinada condição de saúde. Além disso, o processo de seleção de evidências, e a avaliação da certeza das evidências deve ser explicitado, uma vez que determinarão a confiança na estimativa do efeito sumarizado, por exemplo, o risco relativo e absoluto, e respectivos intervalos de confiança (RASHIDIAN, 2012).

O instrumento PANELVIEW, criado pela equipe GRADE, foi concebido para identificar pontos fortes e fragilidades do processo de um grupo de desenvolvimento de diretrizes e métodos de forma estruturada, e destacar áreas específicas para melhoria identificada pelos participantes através da avaliação de sua classificação dentro de domínios individuais (WIERCIOCH et al., 2020). A tomada de decisão clínica deve ser baseada em evidências que forneçam condutas para os cuidados com a saúde bucal que seguem um processo de coleta e análise sistemática de evidências científicas (ISMAIL; BADER, 2004).

O Global Observatory of Dental Care (GODEC) é uma iniciativa formada por grupo de pesquisadores da Universidade Federal de Pelotas que está

desenvolvimento e/ou adaptando 22 diretrizes odontológicas, em parceria com o Ministério da Saúde, centradas em intervenções das condições de saúde bucal mais prevalentes no âmbito da Atenção Primária em saúde no Sistema Único de Saúde (SUS), com o objetivo de aproximar a evidência científica da prática clínica através da prática clínica baseada em evidências. Das 22 diretrizes, 6 são relacionadas a área de Odontopediatria (<https://wp.ufpel.edu.br/godec/>).

A tomada de decisões para as recomendações pode ser complexa, exigindo julgamentos sobre múltiplos fatores, envolvendo interações entre vários participantes da equipe e diferentes tipos de informação, acerca da evidência e das ferramentas (ROSENBAUM, 2011). Neste sentido, a avaliação do processo de desenvolvimento ou adaptação de DPC, sob a ótica dos diferentes participantes, identificando as maiores dificuldades e facilidades encontradas durante o processo, e identificando as dinâmicas de trabalho adotadas nos diferentes grupos é de interesse para orientações e reflexões na confecção de futuras DPCs.

Devido a importância de estabelecer diretrizes para a prática clínica, tanto no contexto individual como coletivo, e considerando que as recomendações das diretrizes podem ser afetadas pelo processo no seu desenvolvimento, este trabalho tem como objetivo avaliar a percepção dos diferentes participantes envolvidos em relação ao processo de desenvolvimento ou adaptação de Diretrizes para a Prática Clínica.

2 Projeto de pesquisa

Projeto apresentado para qualificação e aprovado no dia 19 de 11 de 2021.

2.1 Introdução

As diretrizes para a prática clínica (DPC) são documentos desenvolvidos de forma sistemática, baseados na avaliação das melhores evidências disponíveis, com o propósito de auxiliar os profissionais e gestores na tomada de decisão na prática clínica para indivíduos, populações e sistemas de saúde (VAN DER WEIJDEN et al., 2012). Ademais, as DPC são importantes para a criação de políticas de saúde, sendo capazes de conduzir as práticas baseadas em evidências científicas, além de ajustar fluxos e aprimorar o uso dos recursos disponíveis, levando em conta o custo-benefício das diversas opções de abordagens (ANSARI; RASHIDIAN, 2012; GRAHAM et al., 2011).

O desenvolvimento de uma diretriz para prática clínica passa por diversas etapas conduzidas por um trabalho conjunto, que depende de uma coordenação e uma equipe especializada. Essas equipes normalmente são formadas por um comitê organizador, responsável pelo planejamento do projeto, e que organizará todas as fases do processo; grupo metodológico, responsável pelas buscas e síntese de evidências; e um grupo de especialistas que compõem o painel, encarregado de definir e priorizar perguntas, que farão uma avaliação crítica das evidências apresentadas e julgamentos adicionais, para embasar as recomendações que serão formuladas. Esse processo é conduzido por um coordenador que deve liderar o grupo no desenvolvimento da diretriz, garantir a adesão aos padrões metodológicos, e incentivar as discussões das reuniões do painel para que todos os membros trabalhem em conjunto de forma equilibrada (ROSENFELD; SHIFFMAN, 2009). As recomendações das diretrizes podem ser afetadas por falhas no processo, seleção ou conduta inadequada dos membros do painel, conflitos de interesse e outros fatores (WIERCIOCH et al., 2020).

Uma das ferramentas que se destacam para o desenvolvimento de uma DPC, é o GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), que fornece informações detalhadas para desenvolvimento de diretrizes de prática clínica (SCHÜNEMANN et al., 2013). A ferramenta GRADE apresenta

diversas vantagens que podem ser atribuídas a diferenças substanciais na orientação dos julgamentos para avaliação da certeza da evidência ("qualidade de evidência"), e especialmente nos julgamentos da tabela de perfil de evidências para a tomada de decisão (Evidence to Decision Framework - EtD), que fundamentará a direção e força da recomendação. Aspectos importantes que são avaliados para DPC de intervenções incluem o balanço de efeitos desejáveis e indesejáveis, valores dos pacientes, preferências sob a perspectiva de diferentes usuários da DPC, uso de recursos, custo-efetividade, impacto na equidade, viabilidade, entre outros, seguindo uma metodologia sistematicamente aplicada.

Idealmente, as DPC devem apresentar de forma transparente a metodologia adotada em todo seu processo de desenvolvimento. Isso inclui a justificativa para seleção do tópico da diretriz, a eleição de questões prioritárias e dos desfechos considerados críticos ou importantes para a tomada de decisão, para determinada condição de saúde. Além disso, o processo de seleção de evidências, e a avaliação da certeza das evidências deve ser explicitado, uma vez que determinarão a confiança na estimativa do efeito sumarizado, por exemplo, o risco relativo e absoluto, e respectivos intervalos de confiança.

A condição bucal ainda é um desafio significativo para a saúde pública. A demanda não atendida por serviços odontológicos atingiu aproximadamente 3,5 bilhões de casos em 2017. O Brasil está entre os 10 países com maior necessidade de tratamento no mundo. A cobertura de atendimento odontológico universal com base em tratamentos convencionais (restaurações, coroas e próteses, tratamento endodôntico que exigem equipamentos sofisticados) pode gerar um alto custo para lidar com a alta prevalência de condições bucais ruins. A interceptação da doença nos estágios iniciais, utilizando uma estratégia de intervenção, baseada em diretrizes bem estabelecidas, podem auxiliar na redução da carga sobre os serviços odontológicos que geram um gasto maior para os responsáveis pela saúde pública (GBD 2017 ORAL DISORDERS COLLABORATORS et al., 2020).

Vários agravos bucais acometem as crianças, e o principal deles é a cárie dentária, doença crônica, passível de prevenção, de condições cumulativas e responsável por importante causa de dor de origem dentária e da ocorrência de perda dentária em seu estágio mais avançado (SELWITZ et al. 2007). A prevalência padronizada por idade de cárie em dentes decíduos foi de 7,8% em 2017, enquanto o

número de casos prevalentes foi de 532 milhões (GBD 2017 ORAL DISORDERS COLLABORATORS et al., 2020).

Embora a cárie dental seja o acometimento mais comum em crianças, o traumatismo dentário é uma das principais ocorrências de urgências observadas na Odontologia, tendo uma prevalência que pode chegar a 36,6% (WENDT et al., 2010). A odontopediatria é uma especialidade odontológica dedicada aos cuidados pediátricos e que inúmeras vezes se depara com desafios, envolve diferentes níveis de atenção em saúde e é marcada por uma complexidade de dinâmicas relacionais. As práticas odontopediátricas podem ocorrer em consultórios, universidades, serviços de saúde variados, entre outros exemplos. A adequada aplicação das técnicas de abordagem comportamental para o tratamento odontopediátrico são de suma importância para que o profissional compreenda e escolha o melhor recurso para seu paciente. (TOVO, 2016)

Devido a importância de estabelecer diretrizes para a prática clínica, tanto no contexto individual como coletivo, e considerando que as recomendações das diretrizes podem ser afetadas pelo processo no seu desenvolvimento, este trabalho tem como objetivo avaliar a percepção dos diferentes participantes envolvidos em relação ao processo de desenvolvimento ou adaptação de Diretrizes para a Prática Clínica em Odontopediatria.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo geral avaliar a percepção dos diferentes participantes envolvidos em relação ao processo de desenvolvimento ou adaptação de Diretrizes para a Prática Clínica em Odontopediatria.

2.2.2 Objetivos específicos

- Analisar a percepção dos coordenadores / coordenadores adjuntos sobre o processo de desenvolvimento ou adaptação de diretrizes para a prática clínica em Odontopediatria;
- Analisar a percepção dos painelistas sobre o processo de desenvolvimento ou adaptação de diretrizes para a prática clínica em Odontopediatria;

- Aplicar o questionário Painelview traduzido para avaliação da percepção de painelistas envolvidos no processo de criação e adaptação de diretrizes para a prática clínica;
- Conhecer a dinâmica de trabalho adotada durante o desenvolvimento ou adaptação das diretrizes em Odontopediatria;
- Identificar potenciais barreiras e facilitadores no processo de desenvolvimento ou adaptação de diretrizes para a prática clínica em Odontopediatria;
- Identificar se e de que forma foram avaliados os valores e preferências dos pacientes infantis nas questões prioritárias das diretrizes;
- Reconhecer limitações no desenvolvimento das diretrizes para que sejam supridos no desenvolvimento de novos documentos.

2.3 Metodologia

2.3.1 Aspectos éticos

Este projeto será encaminhado para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas. O recrutamento dos participantes e envio dos questionários apenas será realizado mediante aprovação pelo CEP. Os participantes receberão um convite por endereço eletrônico e em anexo, um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndices 1 e 2), através do qual serão informados sobre a pesquisa, e apenas após sentirem-se suficientemente esclarecidos, e aceitarem participar, serão direcionados ao preenchimento do questionário. Durante o preenchimento do questionário, os participantes poderão interromper sua participação, a qualquer momento, sem prejuízos. Os participantes não serão identificados. No questionário não haverá coleta de dados pessoais tais como: nome, idade, sexo, gênero ou endereço eletrônico. O pesquisador responsável pela pesquisa assinará um Termo de Confidencialidade dos dados da pesquisa (Apêndice 3).

2.3.2 Riscos e Benefícios

Os riscos da pesquisa são classificados como mínimos, podendo despertar cansaço ou aborrecimento ao responder o questionário, ou receio que a quebra de sigilo e anonimato ocorram. Para minimizar estes riscos, o formulário não irá coletar nenhuma informação que possa identificar o participante, e a lista de endereços eletrônicos (para a realização do convite e envio do link para o questionário) ficará em

posse de um pesquisador em computador protegido por senha. No convite, o tempo estimado para responder o questionário será informado, para que o participante escolha um momento conveniente para sua realização. Além disso, a participação poderá ser interrompida a qualquer momento. Como benefícios, embora não haja previsão de benefícios diretos aos participantes da pesquisa, a oportunidade de relatar suas experiências, de forma sigilosa sobre o processo, pode ser gratificante para os participantes. Como benefícios da pesquisa, pode-se destacar que ao conhecer a percepção dos participantes, poderão ser identificados os aspectos de maior dificuldade/facilidade, com intuito de ajudar no processo desenvolvimento de diretrizes futuras.

2.3.3 Delineamento do estudo

Será realizada uma pesquisa exploratória, com uma amostra de conveniência em dois estudos transversais (avaliação da percepção de coordenadores e avaliação da percepção de painelistas), através de questionários autoaplicados on-line, para avaliar a percepção dos participantes sobre o desenvolvimento ou adaptação de Diretrizes para a Prática Clínica em Odontopediatria. Estatística descritiva será utilizada para o reporte dos resultados.

2.3.4 Amostra

O processo de amostragem dos estudos será por conveniência, (i) com os coordenadores e coordenadores adjuntos de Diretrizes para a Prática Clínica da iniciativa GODEC (Global Observatory for Dental Care), e (ii) com os participantes externos que integraram os painéis de especialistas de cada diretriz em Odontopediatria. O GODEC é uma iniciativa que está desenvolvendo 24 diretrizes para a prática clínica odontológica em parceria com o Ministério da Saúde, para aplicação da Atenção Primária em Saúde (APS) do Sistema Único de Saúde (SUS).

2.3.5 Critérios de Elegibilidade

Para inclusão, serão convidados a participar todos os coordenadores e coordenadores adjuntos, vinculados ao projeto GODEC, participantes no desenvolvimento ou adaptação de diretrizes para a prática clínica em Odontopediatria, e todos painelistas que compõem a equipe de especialistas destas diretrizes, que tenham finalizado as recomendações de no mínimo 50% das questões formuladas em

uma diretriz. Diretrizes que incluíram perguntas na área de Odontopediatria, com recomendações para dentição permanente e decídua, serão incluídas.

2.3.6 Recrutamento

Os participantes serão recrutados através de convite, que será realizado nos grupos de trabalho das diretrizes (via WhatsApp e correio eletrônico), com explicação dos objetivos do estudo, tipo de participação (questionário), e em anexo à correspondência eletrônica, será disponibilizada uma cópia do TCLE. Após 7 dias do envio da primeira correspondência eletrônica, um lembrete será enviado, para incentivar a participação. Ao clicar no link enviado, o participante será direcionado a um questionário on-line (Google formulários), contendo o TCLE na primeira sessão do mesmo. Os participantes que aceitarem participar, irão assinalar a concordância na primeira sessão, sendo direcionados às sessões seguintes do formulário, contendo as perguntas. Os participantes que não aceitarem participar, irão assinalar "não" e serão direcionados ao encerramento.

2.3.7 Desenvolvimento / Adaptação dos questionários

Dois questionários eletrônicos (coordenadores e painelistas) autoaplicáveis serão hospedados na plataforma online Google Formulários. Os procedimentos adotados, para a construção do questionário aos coordenadores e tradução / adaptação do questionário aos painelistas, estão descritos a seguir.

2.3.8 Questionário aos Coordenadores

Para orientar o desenvolvimento do questionário foram realizadas buscas na base de dados PubMed (MEDLINE), com o intuito de encontrar estudos que tenham discutido e/ou avaliado as etapas de desenvolvimento de diretrizes de saúde pública, desafios da abordagem GRADE em diretrizes, experiência dos usuários com a estrutura EtD (Evidence to Decision Framework), além das percepções dos coordenadores de DPC com essas ferramentas e suas respectivas dificuldades (FRETHEIM et al., 2006a; FRETHEIM et al., 2006b; ROSENBAUM, 2011; STEINBERG et al, 2011; SCHÜNEMANN et al., 2014; MENESES-ECHAVEZ, 2021). Um questionário contendo 61 perguntas foi elaborado em quatro seções principais as quais abordaram a dinâmica e organização durante o desenvolvimento ou adaptação das diretrizes, verificação do processo metodológico de desenvolvimento ou

adaptação utilizado, identificação das maiores dificuldades de entendimento dos membros do painel em relação aos critérios da estrutura EtD, sendo organizada em escala Likert de 5 pontos de 1 (nenhuma dificuldade) a 5 (muita dificuldade) e, percepção dos coordenadores sobre o desenvolvimento da DPC e os principais fatores que foram considerados uma dificuldade durante esse processo. A avaliação das 61 questões foi realizada por dois coordenadores de DPC da iniciativa GODEC, não envolvidos no desenvolvimento do questionário, através da plataforma online Google Formulários. Na primeira, segunda e quarta seção, após cada pergunta do questionário, foi adicionada uma questão para os pesquisadores avaliarem a importância de cada uma das perguntas do formulário para o entendimento do processo de desenvolvimento das diretrizes através de uma escala Likert de 7 pontos variando de 1 (não importante) a 7 (muito importante). Devido à terceira seção do questionário possuir apenas a avaliação do entendimento dos critérios da estrutura EtD, que são pré-determinados pela metodologia, foi adicionada apenas uma pergunta aberta geral para sugestões e observações em relação à seção. Ao final dos quatro blocos foi adicionada uma pergunta aberta em relação à ordem das questões e organização da seção. Após a avaliação do questionário preliminar pelos dois pesquisadores, em relação à importância das questões, a maioria das perguntas avaliadas obtiveram notas 6 ou 7 (muito importante). Apenas duas questões foram avaliadas com nota 5, e uma questão com nota 4 por um pesquisador. Nessas mesmas questões, classificadas com notas intermediárias para importância da questão por um avaliador, o segundo avaliador classificou-as com nota máxima, demonstrando discordância entre os pesquisadores. Estas questões serão reavaliadas para definição na versão final do questionário. Quanto às perguntas abertas, das 61 questões, 20 tiveram sugestões ou observações feitas pelos pesquisadores, sendo a sua maioria na primeira seção do questionário, que também contém a maioria das perguntas do formulário. Ao final, ainda foi feita uma sugestão sobre adicionar perguntas contemplando a metodologia de adaptação de diretrizes ADAPTE (ADAPTE Collaboration, 2009) que pode estar sendo utilizada por alguns painéis dentro da iniciativa GODEC. Neste sentido, como o questionário já está extenso, talvez um outro questionário, específico para a ferramenta ADAPTE possa ser desenvolvido, contemplando outras metodologias empregadas. Por fim, todas as sugestões levantadas pelos avaliadores serão consideradas para a elaboração da versão final do questionário, em um processo de consenso.

2.3.9 Questionário aos Painelistas

O questionário a ser aplicado aos painelistas foi traduzido e adaptado de uma ferramenta já existente, o Painelview, no idioma inglês (WIERCIOCH et al., 2020). Este é composto por 34 afirmativas, que se apresentam categorizadas em 15 tópicos. Aspectos específicos do processo de desenvolvimento da diretriz são abordados, tais como escopo, metodologia, evidências e recomendações, além de domínios relacionados à administração, treinamento, satisfação e incentivo para participação, dentre outros. Para cada afirmativa, os respondentes podem selecionar o seu grau de concordância em uma escala (Likert) que varia de 1 a 7, onde 1 corresponde a "discordo totalmente" e 7 a "concordo totalmente". A tradução e adaptação da ferramenta foi realizada em reuniões remotas e em um documento de texto aberto para colaboração (Google Drive), entre os pesquisadores envolvidos. O questionário foi hospedado em uma plataforma online (Google Formulários), e enviado para avaliação de 3 avaliadores externos, fluentes em inglês. Para a apreciação do questionário, cada afirmativa foi apresentada na versão traduzida, seguida da frase original em inglês. Para avaliação, as respostas foram organizadas em uma escala de 1 a 5 em relação ao nível de clareza e exatidão da versão traduzida, sendo 1 "não clara" e 5 "totalmente clara". Após cada afirmativa, foi disponibilizado um espaço de texto de resposta longa, de preenchimento não obrigatório, para sugestões, críticas, observações ou comentários. As sugestões foram revisadas e as correções foram realizadas para a versão final (Apêndice 5).

2.3.10 Análise dos dados

Os dados obtidos serão tabulados e uma análise descritiva será realizada para identificar a frequência e distribuição das variáveis.

Cronograma

O presente estudo será desenvolvido nos anos de 2021 e 2022, de acordo com a tabela abaixo:

Tabela 1. Cronograma do estudo

Atividade	2021	2021	2022	2022
	1º	2º	1º	2º
	semestre	semestre	semestre	semestre
Revisão bibliográfica				
Elaboração do projeto				
Qualificação do projeto				
Envio ao CEP				
Coleta de dados				
Análise de dados				
Redação do Artigo 1 e 2				
Defesa da Dissertação				
Encaminhamento para publicação				

Orçamento

O presente trabalho não conta com financiamento externo para sua consecução, exceto os financiamentos que os participantes dispõem de outras fontes.

FHVS e AFM são financiadas parcialmente pela UFPel.

Tabela 2. Orçamento do estudo

Descrição	Quantidade	Preço unitário	Preço total
Computador Notebook	1	R\$ 3.000,00	R\$ 3.000,00
Folhas de papel ofício A4	1 pacote	R\$ 14,90	R\$ 14,90
Acesso à Internet	12 meses	R\$ 100,00	R\$ 1.200,00
Lápis	8	R\$ 0,90	R\$ 7,20
Caneta	8	R\$ 1,50	R\$ 12,00
TOTAL			R\$ 4.234,10

Todo o orçamento deste projeto será custeado pelos pesquisadores.

Referências

ANSARI, S.; RASHIDIAN, A. **Guidelines for Guidelines: Are They Up to the Task?** A Comparative Assessment of Clinical Practice Guideline Development Handbooks. PLoS ONE, v. 7, n. 11, 2012.

DIEZ-ROUX AV. **Multilevel analysis in public health research.** Annu Rev Public Health. 2000;21:171-92. DOI:10.1146/annurev.publhealth.21.1.171

FRETHEIM, Atle; SCHÜNEMANN, Holger J.; OXMAN, Andrew D. **Improving the use of research evidence in guideline development:** 3. Group composition and consultation process. Health Research Policy and Systems, v. 4, n. 1, p. 1-6, 2006.

FRETHEIM, Atle; SCHÜNEMANN, Holger J.; OXMAN, Andrew D. **Improving the use of research evidence in guideline development:** 5. Group processes. Health Research Policy and Systems, v. 4, n. 1, p. 1-4, 2006.

GBD 2017 ORAL DISORDERS COLLABORATORS et al. **Global, regional, and national levels and trends in burden of oral conditions from 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease 2017 study.** Journal of dental research, v. 99, n. 4, p. 362-373, 2020.

GOETTEMMS ML, Ardenghi TM, Romano AR, Demarco FF, Torriani DD. **Influence of maternal dental anxiety on oral health-related quality of life of preschool children.** Qual Life Res. 2011;20(6):951-9. DOI:10.1007/s11136-010-9816-0

Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, editors. **Clinical practice guidelines we can trust.** Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trust- worthy Clinical Practice Guidelines. Washington, DC: National Academies Press (US); 2011.

MENESES-ECHAVEZ, Jose Francisco et al. **Users' experiences with an interactive Evidence to Decision (iEtD) framework:** a qualitative analysis. BMC medical informatics and decision making, v. 21, n. 1, p. 1-11, 2021.

RIBEIRO, R.C. **Diretrizes clínicas: como avaliar a qualidade?.** Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v.8, n.4, p.350-355, 2010.

ROSENBAUM, S. **Improving the user experience of evidence:** a design approach to evidence-informed health care. Oslo: The Oslo School of Architecture and Design; 2011.

ROSENFELD, R. M; SHIFFMAN, R. N. **Clinical Practice Guideline Development Manual: A Quality-Driven Approach for Translating Evidence into Action.** Otolaryngology-Head and Neck Surgery. v. 140, n. 6 Suppl 1, p. S1-S43, 2009.

SCHÜNEMANN, H. et al. **GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations.** Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook.

SCHÜNEMANN, Holger J. et al. **Guidelines 2.0:** systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. Cmaj, v. 186, n. 3, p. E123-E142, 2014.

SELWITZ, R. H.; ISMAIL, A. I.; PITTS, N. B. **Dental caries.** Lancet, v.6, n.369, p.51-59, Jan. 2007

SHEIHAM A, Alexander D, Cohen L, Marinho V, Moysés S, Petersen PE, et al. **Global oral health inequalities:** task group – implementation and delivery of oral health strategies. Adv Dent Res. 2011;23(2):259-67.
DOI:10.1177/0022034511402084.

SILVEIRA, João L. G. C. **Diretrizes curriculares nacionais para os cursos de Graduação em odontologia:** historicidade, legalidade e legitimidade. Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, João Pessoa, v. 4, n. 2, p. 151-156, maio-ago. 2004.

STEINBERG, Earl et al. (Ed.). **Clinical practice guidelines we can trust.** National Academies Press, 2011.

THE ADAPTE **Manual and Resource Toolkit should be referenced as follows:**
The ADAPTE Collaboration (2009).

TOVO, Maximiano Ferreira; FACCIN, Elise Sasso; VIVIAN, Aline Groff. **Psychology and pediatric dentistry:** Interdisciplinarity contextualization in Brazil. Aletheia, v. 49, n. 2, p. 76-88, 2016.

WENDT, Flávia Prietsch et al. **Traumatic dental injuries in primary dentition:** epidemiological study among preschool children in South Brazil. Dental traumatology, v. 26, n. 2, p. 168-173, 2010.

WIERCIOCH, Wojtek et al. **Assessing the process and outcome of the development of practice guidelines and recommendations:** PANELVIEW instrument development. CMAJ, v. 192, n. 40, p. E1138-E1145, 2020.

Apêndice 1

Convite e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Coordenadores

Olá, tudo bem? Seja bem vinda(o).

Este questionário faz parte de um Projeto de Dissertação de Mestrado da Faculdade de Odontologia da UFPel, que tem o objetivo de verificar a sua percepção na experiência do processo de desenvolvimento de Diretrizes para a Prática Clínica (DPC).

Você está sendo convidado pois participou como Coordenador / Coordenador Adjunto de uma das DPC em Odontopediatria.

Suas respostas são de extrema importância e permitirão a identificação de aspectos que podem ter facilitado ou dificultado o processo, visto que trata-se da primeira experiência do grupo em adaptar ou desenvolver DPC.

Garantimos o sigilo das informações prestadas por você e suas respostas são confidenciais, sendo disponibilizadas apenas para o acesso dos pesquisadores. Fique atento(a) para não deixar nenhuma resposta em branco. Sua participação é muito importante!

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Concordo em participar do estudo "Avaliação do Processo de Desenvolvimento de Diretrizes para a Prática Clínica em Odontopediatria". Estou ciente de que estou sendo convidado a participar voluntariamente do mesmo.

PROCEDIMENTOS: Avaliar a percepção dos diferentes participantes envolvidos em relação ao processo de desenvolvimento ou adaptação de Diretrizes para a Prática Clínica em Odontopediatria, cujos resultados serão usados para fins de pesquisa. O questionário deverá ser respondido *on-line* e terá 61 perguntas, com um tempo estimado de XX minutos para seu preenchimento.

RISCOS: Os riscos da pesquisa são classificados como mínimos, podendo despertar cansaço ou aborrecimento ao responder o questionário, ou receio que a quebra de sigilo e anonimato ocorram. Para minimizar estes riscos, o formulário não irá coletar nenhuma informação que possa identificar o participante, e a lista de endereços eletrônicos (para a realização do convite e envio do *link* para o questionário) ficarão

em posse de um pesquisador em computador protegido por senha. No convite, o tempo estimado para responder o questionário será informado, para que o participante escolha um momento conveniente para sua realização. Além disso, a participação poderá ser interrompida a qualquer momento.

BENEFÍCIOS: Como benefícios, embora não haja previsão de benefícios diretos aos participantes da pesquisa, a oportunidade de relatar suas experiências, de forma sigilosa sobre o processo, pode ser gratificante para os participantes. Como benefícios da pesquisa, pode-se destacar que ao conhecer a percepção dos participantes, poderão ser identificados os aspectos de maior dificuldade / facilidade, com intuito de ajudar no processo desenvolvimento de diretrizes futuras.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA: Como já me foi mencionado, minha participação neste estudo será voluntária e poderei interrompê-la a qualquer momento.

DESPESAS: Eu não terei nenhum valor econômico a receber ou a pagar por minha participação.

CONFIDENCIALIDADE: Estou ciente que a minha identidade permanecerá confidencial durante todas as etapas do estudo. Com relação ao risco da quebra de sigilo dos participantes, será assegurado que o banco de dados não possua a identificação dos mesmos e apenas um dos pesquisadores tenha acesso às identificações (lista de endereço eletrônico) em um computador privado protegido por senha.

ASPECTOS ÉTICOS: Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia de Pelotas que tem como objetivo proteger os sujeitos da pesquisa e contribuir com o desenvolvimento dos padrões éticos. Caso o participante tiver interesse, poderá entrar em contato com o CEP pelo endereço eletrônico: cepodonto@ufpel.edu.br; Endereço: Rua Gonçalves Chaves, 457 ou telefone: (53) 3260-2820 (de segunda a sexta, das 08:00 às 12:00 e das 14:00 às 18:00h).

Em casos de danos ou prejuízos decorrentes da participação nesta pesquisa, o participante receberá a assistência integral e imediata, de forma gratuita (pelo patrocinador), pelo tempo que for necessário.

O participante também poderá entrar em contato para esclarecimento de dúvidas com a pesquisadora responsável pelo estudo, Profa Dra Françoise Hélène van de Sande Leite, pelo endereço eletrônico fvandesande@gmail.com ou telefone (53) 3260-2831.

CONSENTIMENTO:

Li, entendi e aceito participar da pesquisa

Não desejo participar da pesquisa

Uma cópia deste termo foi enviada para o seu endereço eletrônico, juntamente com o link para a participação na pesquisa.

Apêndice 2

Convite e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Painelistas

Olá, tudo bem? Seja bem vinda(o).

Este questionário faz parte de um Projeto de Dissertação de Mestrado da Faculdade de Odontologia da UFPel, que tem o objetivo de verificar a sua percepção na experiência do processo de desenvolvimento de Diretrizes para a Prática Clínica (DPC).

Você está sendo convidado pois participou do painel de especialistas de uma das DPC em Odontopediatria.

Suas respostas são de extrema importância e permitirão a identificação de aspectos que podem ter facilitado ou dificultado o processo, visto que trata-se da primeira experiência do grupo em adaptar ou desenvolver DPC.

Garantimos o sigilo das informações prestadas por você e suas respostas são confidenciais, sendo disponibilizadas apenas para o acesso dos pesquisadores. Fique atento(a) para não deixar nenhuma resposta em branco. Sua participação é muito importante!

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Concordo em participar do estudo "Avaliação do Processo de Desenvolvimento de Diretrizes para a Prática Clínica em Odontopediatria". Estou ciente de que estou sendo convidado a participar voluntariamente do mesmo.

PROCEDIMENTOS: Avaliar a percepção dos diferentes participantes envolvidos em relação ao processo de desenvolvimento ou adaptação de Diretrizes para a Prática Clínica em Odontopediatria, cujos resultados serão usados para fins de pesquisa. O questionário deverá ser respondido *on-line* e terá 34 perguntas, com um tempo estimado de XX minutos para seu preenchimento.

RISCOS: Os riscos da pesquisa são classificados como mínimos, podendo despertar cansaço ou aborrecimento ao responder o questionário, ou receio que a quebra de sigilo e anonimato ocorram. Para minimizar estes riscos, o formulário não irá coletar nenhuma informação que possa identificar o participante, e a lista de endereços eletrônicos (para a realização do convite e envio do *link* para o questionário) ficarão

em posse de um pesquisador em computador protegido por senha. No convite, o tempo estimado para responder o questionário será informado, para que o participante escolha um momento conveniente para sua realização. Além disso, a participação poderá ser interrompida a qualquer momento.

BENEFÍCIOS: Como benefícios, embora não haja previsão de benefícios diretos aos participantes da pesquisa, a oportunidade de relatar suas experiências, de forma sigilosa sobre o processo, pode ser gratificante para os participantes. Como benefícios da pesquisa, pode-se destacar que ao conhecer a percepção dos participantes, poderão ser identificados os aspectos de maior dificuldade / facilidade, com intuito de ajudar no processo desenvolvimento de diretrizes futuras.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA: Como já me foi mencionado, minha participação neste estudo será voluntária e poderei interrompê-la a qualquer momento.

DESPESAS: Eu não terei nenhum valor econômico a receber ou a pagar por minha participação.

CONFIDENCIALIDADE: Estou ciente que a minha identidade permanecerá confidencial durante todas as etapas do estudo. Com relação ao risco da quebra de sigilo dos participantes, será assegurado que o banco de dados não possua a identificação dos mesmos e apenas um dos pesquisadores tenha acesso às identificações (lista de endereço eletrônico) em um computador privado protegido por senha.

ASPECTOS ÉTICOS: Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia de Pelotas que tem como objetivo proteger os sujeitos da pesquisa e contribuir com o desenvolvimento dos padrões éticos. Caso o participante tiver interesse, poderá entrar em contato com o CEP pelo endereço eletrônico: cepodonto@ufpel.edu.br; Endereço: Rua Gonçalves Chaves, 457 ou telefone: (53) 3260-2820 (de segunda a sexta, das 08:00 às 12:00 e das 14:00 às 18:00h).

Em casos de danos ou prejuízos decorrentes da participação nesta pesquisa, o participante receberá a assistência integral e imediata, de forma gratuita (pelo patrocinador), pelo tempo que for necessário.

O participante também poderá entrar em contato para esclarecimento de dúvidas com a pesquisadora responsável pelo estudo, Profa Dra Françoise Hélène van de Sande Leite, pelo endereço eletrônico fvandesande@gmail.com ou telefone (53) 3260-2831.

CONSENTIMENTO:

Li, entendi e aceito participar da pesquisa

Não desejo participar da pesquisa

Uma cópia deste termo foi enviada para o seu endereço eletrônico, juntamente com o link para a participação na pesquisa.

Apêndice 3

Termo de Confidencialidade

TERMO CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Eu, Françoise Hélène van de Sande Leite, declaro que todos os pesquisadores envolvidos no projeto intitulado "Avaliação do Processo de Desenvolvimento de Diretrizes para a Prática Clínica em Odontopediatria" realizaram a leitura e estão cientes do conteúdo da Resolução CNS nº 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a: somente iniciar o estudo após a aprovação pelo CEP da Faculdade de Odontologia / UFPel, e, se for o caso, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP); zelar pela privacidade e pelo sigilo das informações que serão obtidas e utilizadas para o desenvolvimento do estudo; utilizar os materiais e as informações obtidas no desenvolvimento deste estudo apenas para atingir o objetivo proposto no mesmo e não utilizá-los para outros estudos, sem o devido consentimento dos participantes. Declaro, ainda, que não há conflitos de interesses entre o/a (os/as) pesquisador/a(es/as) e participantes da pesquisa.

Assinatura do Pesquisador Responsável

Pelotas, XX de XXXX de 2021

Apêndice 4

Questionário Coordenadores

1º ETAPA: Perguntas relacionadas a dinâmica/organização adotada durante o desenvolvimento ou adaptação das diretrizes:

1.1. Quantos membros fazem parte do painel?

1.2. Quantos especialistas fazem parte do painel?

1.3. Quantos profissionais da APS fazem parte do painel?

1.4. Quantos membros fazem parte da equipe organizacional/ metodológica?

1.5. Quantos gestores fazem parte do painel?

1.6. De quantos painéis você está participando/participou?

1.7. A sua diretriz está sendo?

Adaptada

Adotada

Desenvolvimento *de novo*

Outro: _____

1.8. Você costuma realizar reuniões com o comitê organizador antes de cada reunião do painel?

Sim

Não

Às vezes

1.9. Qual a plataforma utilizada para as reuniões do painel?

(Meet)

(Zoom)

(WEBConf)

Outra: _____

1.10. As reuniões estão sendo gravadas?

(Sim)

(Não)

Às vezes

1.11. São preparadas atas durante as reuniões?

(Sim)

(Não)

Às vezes

1.12. Foi definido um quórum para realizar as reuniões?

(Sim)

(Não)

1.13. Se sim para a questão anterior, em alguma reunião o quórum não foi atingido?

(Sim)

(Não)

1.14. Qual a média de participação de membros do painel durante as reuniões?

Até 50%

Entre 60% - 70%

Acima de 80%

1.15. Qual o tempo estipulado para o teto das reuniões?

(1h)

(1h30min)

(2h)

(+2h)

Não definido

1.16. Quantas reuniões com o painel foram programadas?

(até 5)

(entre 5 e 10)

(+ de 10)

Não definido

1.17. Foi necessário marcar reuniões além do planejado com o painel?

(Sim)

(Não)

1.18. Quantas recomendações o painel já desenvolveu?

Até 20% das questões

Entre 30% - 50% das questões

Entre 60% - 80% das questões

Entre 90% - 100% das questões

2º ETAPA: Perguntas relacionadas ao processo de desenvolvimento ou adaptação de diretrizes para a prática clínica:

2.1. Quais os softwares utilizados?

2.2. A definição das perguntas foi discutida por todos os membros do painel?

(Sim)

(Em parte)

(Não)

2.3. Quantas perguntas prioritárias o painel desenvolveu?

Até 5 perguntas

De 6 a 10 perguntas

11 ou mais perguntas

2.4. Quem está selecionando os estudos para serem incluídos na síntese de evidências?

Comitê organizador

Painelistas

Ambos

2.5. Precisou fazer pelo menos uma nova revisão sistemática?

(Sim)

(Não)

2.6. Precisou atualizar pelo menos uma revisão sistemática?

(Sim)

(Não)

2.7. Quanto à avaliação da certeza da evidência, todos os domínios (risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e outras considerações) foram julgados durante as reuniões com o painel?

(Sim)

(Em parte)

(Não. A equipe fez julgamentos prévios)

Não foi utilizada a SoF

2.8. Quanto ao julgamento dos critérios da EtD, todos foram preenchidos durante as reuniões com o painel?

(Sim)

(Em parte)

(Não. A equipe fez julgamentos prévios)

Não foi utilizada a EtD

2.9. No caso do julgamento estar sendo feito junto com o painel, como ele foi obtido?

Apenas votação

Consenso através de discussão

Consenso através de discussão e votação

2.10. No caso de existirem votações, independente de serem realizadas previamente ou durante as reuniões, qual o sistema de votações é utilizado?

(Enquetes online)

(Voto aberto no chat ou oral)

(Google Forms)

Outra: _____

2.11. A ferramenta Gradepro foi utilizada e preenchida durante as reuniões com a participação do painel? (OBS: colocar múltipla escolha, sem alternativa única)

(Sim, preenchida com o painel no site para a SoF)

(Sim, preenchida com o painel no site para EtD)

(Exportada para o Word e preenchida com o painel para SoF)

(Exportada para o Word e preenchida com o painel para EtD)

(Utilização dos itens da ferramenta, porém não na estrutura fixa)

2.12. Foram preparados materiais extras para ajudar os membros do painel na compreensão dos critérios e julgamentos realizados? Como: resumos, gráficos e tabelas?

(Sim)

(Não)

2.13. O tempo de duração das reuniões pode ser considerado:

Insuficiente

Suficiente

Excessivo

2.14. Como coordenador/ coordenador adjunto, você se sentiu preparado para mediar as reuniões do grupo? parte 3

(Sim)

(Em parte)

(Não)

2.15. Foram encontradas dificuldades em coordenar o trabalho de desenvolvimento das diretrizes em grande grupo?

(Sim)

(Em parte)

(Não)

2.16. Foi observado diferentes níveis de conhecimento metodológicos pelos membros do painel?

(Sim)

(Em parte)

(Não)

2.17. A estrutura da SoF e EtD foram úteis para organizar as discussões das reuniões do painel?

(Sim)

(Em parte)

(Não)

2.18. As recomendações geradas nos painéis são capazes de serem implementadas na atenção básica?

(Sim)

(Em parte)

(Não)

3. De acordo com a sua percepção durante o desenvolvimento das recomendações, qual a dificuldade de entendimento em relação aos critérios da estrutura EtD?

ALTO: O critério causa interpretação incorreta ou alto grau de incerteza

MÉDIO: O critério pode causar interpretação incorreta ou incerteza

BAIXO: O critério não causa interpretação incorreta.

3.1. Problema (Alto), (Médio) e (Baixo)

3.2. Efeitos Desejáveis (Alto), (Médio) e (Baixo)

3.3. Efeitos indesejáveis (Alto), (Médio) e (Baixo)

- 3.4. Certeza da Evidência (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 3.5. Valores (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 3.6. Balanços dos efeitos (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 3.7. Recursos necessários (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 3.8. Certeza de evidência dos recursos necessários (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 3.9. Custo efetividade (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 3.10. Equidade (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 3.11. Aceitabilidade (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 3.12. Viabilidade (Alto), (Médio) e (Baixo)

4º ETAPA: De acordo com a sua percepção sobre os principais desafios, barreiras ou dificuldades encontrados durante o desenvolvimento da(s) diretriz(es) em que você atua como coordenador(a)/coordenador(a) adjunto(a), responda:

- 4.1. Como coordenador/ coordenador adjunto, você se sentiu preparado para mediar as reuniões do grupo?
- 4.2. As estruturas da SoF e EtD foram úteis para organizar as discussões das reuniões do painel?
- 4.3. O painel tinha a compreensão correta dos julgamentos a serem feitos?
- 4.4. O painel tinha a compreensão correta dos critérios utilizados na sessão de avaliação da EtD?
- 4.5. Você acredita que as recomendações geradas são capazes de serem implementadas na atenção básica?

4.6. De acordo com a sua percepção sobre o desenvolvimento da(s) diretriz(es), quais fatores foram considerados uma dificuldade?

Para cada pergunta a seguir, tem-se as seguintes opções de resposta:

Discordo fortemente

Discordo

Discordo parcialmente

Nem Concordo ou Discordo

De certo modo concordo

Concordo

Concordo plenamente

Sem condições de avaliar

4.6.1. Coordenar o trabalho em grande grupo

4.6.2. Grande demanda de critérios e julgamentos que devem ser preenchidos

4.6.3. Presença de membros dos painéis com características autoritárias

4.6.4. Apresentar as informações e os resultados de forma imparcial

4.6.5. Diferentes níveis de habilidades na compreensão de dados numéricos, questões metodológicas e outros aspectos das evidências de pesquisa

4.6.6. Revisões sistemáticas de estudos não randomizados

4.6.7. avaliação da certeza das evidências

4.6.8. A aceitabilidade de recomendações condicionais ou fracas para os tomadores de decisão

4.6.9. A certeza de evidências avaliadas como baixas ou muito baixas

4.6.10. A utilização da metodologia Grade

- 4.6.11. Englobar todas as perspectivas de diversas partes interessadas, inclusive de setores de fora da saúde
- 4.6.12. A interpretação da síntese das evidências e a identificação de limites para tomada de decisões
- 4.6.13. A grande demanda de critérios e julgamentos que devem ser preenchidos pode ser considerados uma dificuldade no desenvolvimento de diretrizes?
- 4.6.14. A presença de membros dos painéis com características autoritárias pode ser considerada uma dificuldade no desenvolvimento de diretrizes?
- 4.6.15. Apresentar as informações e os resultados de forma imparcial pode ser considerada uma dificuldade no desenvolvimento de diretrizes?
- 4.6.16. Diferentes níveis de habilidades na compreensão de dados numéricos, questões metodológicas e outros aspectos das evidências de pesquisa podem ser considerados uma dificuldade no desenvolvimento de diretrizes?
- 4.6.17. Revisões sistemáticas de estudos não randomizados podem ser consideradas uma dificuldade no desenvolvimento de diretrizes?
- 4.6.18. A avaliação da certeza das evidências pode ser considerada uma dificuldade no desenvolvimento de diretrizes?
- 4.6.19. Recomendações condicionais ou fracas podem ser consideradas uma dificuldade no desenvolvimento de diretrizes para garantir a aceitabilidade das partes interessadas?
- 4.6.20. A certeza de evidências avaliadas como baixas ou muito baixas podem ser consideradas uma dificuldade no desenvolvimento de diretrizes?
- 4.6.21. A implementação da metodologia Grade pode ser considerada uma dificuldade no desenvolvimento de diretrizes?
- 4.6.22. Englobar todas as perspectivas de diversas partes interessadas, inclusive de setores de fora da saúde pode ser considerada uma dificuldade no desenvolvimento de diretrizes?

4.6.23. A interpretação dos resultados e a identificação de limites para tomada de decisões podem ser considerados uma dificuldade no desenvolvimento de diretrizes?

Apêndice 5

Questionário Painelistas

Adaptação de uma ferramenta (Painelview) para avaliação do processo de desenvolvimento de Diretrizes para a Prática Clínica: perspectiva dos painelistas (WIERCIOCH *et al.*, 2020)

Para cada pergunta a seguir, tem-se as seguintes opções de resposta:

- Discordo fortemente
- Discordo
- Discordo parcialmente
- Nem Concordo ou Discordo
- De certo modo concordo
- Concordo
- Concordo plenamente
- Sem condições de avaliar

ADMINISTRAÇÃO

1. O suporte logístico providenciado para a organização do projeto da diretriz e as reuniões do painel foi apropriado (exemplo: agendamento da reunião, compartilhamento de materiais, local/localização)
2. Houve trabalho prévio suficiente antes dos encontros do painel.
3. Foi dado tempo adequado para os membros do grupo do guideline para completarem as tarefas (por exemplo, questionários, fornecimento de feedback) ao longo do desenvolvimento da diretriz e para revisar o sumário de evidência e outros materiais antes das reuniões do painel?
4. Foi disponibilizado tempo adequado durante as reuniões I do painel para todas as questões da diretriz serem discutidas e as recomendações formuladas.
5. As reuniões do painel tinham pautas e objetivos definidos.

TREINAMENTO

6. Foi disponibilizada informação sobre a estrutura e a metodologia específica para garantir o entendimento do processo geral e dos passos que seriam seguidos para desenvolver a diretriz.

COORDENADOR DO PAINEL

7. O(s) coordenador(es) do painel foi(foram) capaz(es) de prover orientação clínica e metodológica durante os encontros, dando direção e suporte na tomada de decisão.
8. O(s) coordenador(es) do painel conseguiu(conseguiram) conduzir o grupo, estabelecendo um ambiente de suporte capaz de garantir o envolvimento de todos os membros do painel e livre expressão das opiniões.

CONFLITO DE INTERESSE

9. Houve uma gestão adequada dos potenciais conflitos de interesse (financeiros, acadêmicos) dos membros do grupo da diretriz, da organização e da síntese das evidências, estando livre de viés.
10. Houve uma gestão adequada de potenciais vieses na interpretação das evidências pelos membros do painel e alinhamento com as crenças anteriores.

ESCOPO DO GUIDELINE

11. O painel teve oportunidade suficiente de se envolver na priorização de questões e definição do escopo da diretriz.
12. O escopo final da diretriz foi claramente comunicado ao grupo envolvido na diretriz e buscou-se concordância.

METODOLOGIA E PROCESSO

13. A síntese da evidência foi minuciosa.
14. Um sumário de evidência transparente e viável foi disponibilizado para discussão.

CONSIDERANDO AS EVIDÊNCIAS E CONTRIBUINDO POR MEIO DE EXPERTISE

15. Foi dada importância adequada à evidência, incluindo todos os tipos relevantes, de forma equilibrada com a contribuição dos membros do painel,

bem como oportunidade dos membros de utilizarem de suas experiências para interpretação das evidências.

16. O método ou processo utilizado para a tomada de decisão a partir das evidências disponíveis foi apropriado.
17. Houve apropriado envolvimento e consulta às principais partes interessadas (gestores, clínicos, pacientes, etc.) durante o desenvolvimento da diretriz.
18. A consideração apropriada foi dada aos pontos de vista, perspectivas, valores e preferências dos pacientes.

FORMULANDO AS RECOMENDAÇÕES

19. Um método adequado foi utilizado para formular as recomendações com transparência dos critérios utilizados.
20. A consideração apropriada foi dada a fatores externos relevantes (por exemplo, implicações políticas, definição de fatores específicos para o serviço de saúde, aceitabilidade de recomendações) na formulação das recomendações da diretriz.
21. O método de consenso utilizado pelo painel foi adequado, havendo a possibilidade de chegar a um consenso.
22. A redação das recomendações das diretrizes formuladas foi clara e praticável.
23. Houve transparência entre as recomendações desenvolvidas pelo painel e as recomendações finais que aparecem no relatório da diretriz, sendo informada qualquer alteração feita.

COMPOSIÇÃO DO GRUPO

24. Havia diversidade de membros e representação adequada de experiências, especialidades e equilíbrio de expertise na composição do painel.
25. O número de membros do painel foi apropriado.

PAPÉIS DO GRUPO

26. O compromisso exigido estava em um nível apropriado para os membros do grupo da diretriz.
27. As contribuições dos membros do grupo da diretriz foram valorizadas e foi dado o crédito apropriado.

INTERAÇÃO DO GRUPO

28. Havia respeito mútuo entre os membros do grupo da diretriz, com conduta amigável e profissional.

PLANEJAMENTO DA IMPLEMENTAÇÃO E DISSEMINAÇÃO

29. Foi dada consideração apropriada a discussão de lacunas na pesquisa e necessidade de pesquisas futuras.
30. Foi dada importância adequada para o planejamento da disseminação e implementação da diretriz.

ESCRITA DA DIRETRIZ

31. A escrita da diretriz foi bem planejada, com concordância no formato e oportunidade para os membros do painel fornecerem sugestões e revisarem o texto durante a escrita da diretriz.

INCENTIVO

32. Eu senti que o meu envolvimento com a diretriz terá um impacto na saúde das pessoas.

SATISFAÇÃO GERAL

33. De maneira geral, eu estou satisfeito com o processo de desenvolvimento da diretriz.
34. Eu participaria do processo de desenvolvimento desta diretriz novamente.

35. De acordo com a sua percepção durante o desenvolvimento das recomendações, qual a sua dificuldade de entendimento em relação aos critérios/itens a serem julgados da estrutura EtD?

Para cada pergunta a seguir, tem-se as seguintes opções de resposta:

ALTO: O critério causa interpretação incorreta ou alto grau de incerteza

MÉDIO: O critério pode causar interpretação incorreta ou incerteza

BAIXO: O critério não causa interpretação incorreta.

35.1. Problema (Alto), (Médio) e (Baixo)

35.2. Efeitos Desejáveis (Alto), (Médio) e (Baixo)

- 35.3. Efeitos indesejáveis (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 35.4. Certeza da Evidência (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 35.5. Valores (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 35.6. Balanços dos efeitos (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 35.7. Recursos necessários (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 35.8. Certeza de evidência dos recursos necessários (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 35.9. Custo efetividade (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 35.10. Equidade (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 35.11. Aceitabilidade (Alto), (Médio) e (Baixo)
- 35.12. Viabilidade (Alto), (Médio) e (Baixo)

3 Relatório de Campo

Durante a aplicação dos questionários dos coordenadores, para manter o cegamento do estudo foram mudados os critérios de elegibilidade aplicando-se um questionário para os coordenadores de todas as diretrizes. O critério de elegibilidade foi mantido em relação ao questionário para os painelistas, incluindo apenas as diretrizes de Odontopediatria.

Devido a ter realizado a aplicação dos questionários aos coordenadores de todas as diretrizes, o desejo do grupo é expandir a aplicação do questionário PAINELVIEW aos demais painelistas.

Com relação ao desenvolvimento do questionário dos coordenadores, após análise pelo grupo de pesquisa envolvido neste trabalho, houve reorganização do mesmo em 45 questões, divididas em 4 seções, com a última questão seção final, contendo 14 itens em grade de múltipla escolha com opção de seleção de acordo com seu grau de concordância. Algumas questões sofreram alterações na sua formulação para facilitar a interpretação por parte dos participantes, de acordo com as sugestões recebidas na fase de teste do questionário.

4 Artigo

Avaliação do processo de desenvolvimento de diretrizes para a prática clínica em odontopediatria: perspectiva da equipe¹

Paula Burns Leite Kamphorst¹ Françoise Hélène van de Sande Leite² Anelise Fernandes Montagner³ Thais Mazzeti⁴

ABSTRACT

Background: The guidelines for clinical practice (CPD) are documents developed in a systematic way, based on the evaluation of the best available evidence, with the purpose of assisting professionals and managers in decision-making in clinical practice for individuals, populations and health systems.

Aim: Evaluate the perception of the different participants involved, coordinators and panelists, in relation to the process of development, adaptation or adoption of CPD.

Materials and Methods: Exploratory research was carried out, with a convenience sample in two cross-sectional studies, through self-administered online questionnaires. The data obtained were tabulated in Microsoft Excel and a descriptive analysis was performed.

Results: Of the 22 dental guidelines in development and/or adaptation, 6 are related to the area of Pediatric Dentistry. 41 panelists who received the questionnaire, only 14 responded. 14 coordinators received the questionnaire, of which 12 responded. All coordinators believe that the recommendations generated are capable of being implemented by primary health care dentists.

Conclusion: It is important to understand the perception and difficulties encountered by the coordinators and panelists during the process of developing guidelines. This study could help to identify the main limitations in the elaboration of CPP, contributing to the improvement of its development.

Key-words: Clinical Practice Guidelines. Decision making. GRADE approach. Perception.

¹ Artigo formatado de acordo com as normas do periódico *International Journal of Pediatric Dentistry*.

1 INTRODUÇÃO

A saúde bucal representa um grande desafio em saúde pública, que tem sido negligenciado em termos de saúde da população global (MARCENES et al. 2013; KASSEBAUM et al. 2017; PERES et al., 2019), e geram impactos econômicos importantes, tanto diretos como indiretos (LISTL et al., 2015). No mundo, 3,5 bilhões de casos não tratados, de condições que afetam a saúde bucal foram identificados em 2017, sendo a cárie não tratada (lesões cavitadas ativas) a condição mais prevalente. Em dentes permanentes, o número de lesões de cárie não tratadas foi de 2,3 bilhões, e em dentes decíduos, 532 milhões (GBD 2017 Oral Disorders Collaborators, 2020). Além disso, o traumatismo dentário é uma ocorrência frequente em crianças e adolescentes e sua incidência ao ano é de 4,5%, aproximadamente um terço das crianças e bebês e um quarto dos adolescentes e adultos. A prevalência de traumatismo dentário varia de 6,1 a 62,1% em pré-escolares e de 5,3 a 21% em escolares (CAGETTI et al., 2019).

Diversos estudos demonstram que a cárie dentária não tratada e os problemas bucais associados diminuem a qualidade de vida da criança e de seus cuidadores (BLUMENSHINE et al., 2008; POURAT; NICHOLSON, 2009). Traumas dentários além da dor, problemas funcionais e estéticos podem causar consequências emocionais e sociais para crianças e suas famílias (CAGETTI et al., 2019). Assim, é importante que os profissionais estejam familiarizados com recomendações para prevenção de cárie, cuidados gerais com a saúde bucal, como também ser capazes de fornecer orientações sobre prevenção e manejo de traumas dentários (KHAN, 2019). As diretrizes de prática clínica (DPCs) são documentos desenvolvidos de forma sistematizada que auxiliam na tomada de decisão baseada em evidências científicas em nível clínico, populacional e organizacional do sistema de saúde (ANSARI; RASHIDIAN, 2012; VAN DER WEIJDEN et al., 2012). Além disso, são importantes para a criação de políticas de saúde, além de ajustar fluxos e aprimorar o uso de recursos disponíveis, levando em conta o custo-benefício das diversas opções de abordagens (ANSARI; RASHIDIAN, 2012; GRAHAM et al., 2011).

O desenvolvimento de uma DPC passa por diversas etapas que são conduzidas por um coordenador e compreendem reuniões com os painelistas que definem e priorizam perguntas e que farão uma avaliação crítica das evidências apresentadas e julgamentos adicionais, para embasar as recomendações que serão

formuladas. O coordenador deve garantir a adesão aos padrões metodológicos e incentivar as discussões das reuniões do painel para que todos os membros trabalhem em conjunto de forma equilibrada (ROSENFELD; SHIFFMAN, 2009; SCHÜNEMANN et al., 2014). Entretanto, as recomendações das diretrizes podem ser afetadas por falhas no processo, seleção ou conduta inadequada dos membros do painel, conflitos de interesse, e outros fatores (WIERCIOCH et al., 2020).

A ferramenta GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), fornece informações detalhadas para desenvolvimento de diretrizes para a prática clínica (SCHÜNEMANN et al., 2013). Além disso, apresenta diversas vantagens que podem ser atribuídas a diferenças substanciais na orientação dos julgamentos para avaliação da certeza da evidência (anteriormente conhecida como "qualidade de evidência"), e especialmente nos julgamentos da tabela de perfil de evidências para a tomada de decisão (Evidence to Decision Framework - EtD), que fundamentará a direção e força da recomendação.

O instrumento PANELVIEW, criado pela equipe GRADE, foi concebido para identificar pontos fortes e fragilidades do processo de um grupo de desenvolvimento de diretrizes e métodos de forma estruturada, e destacar áreas específicas para melhoria identificada pelos participantes através da avaliação de sua classificação dentro de domínios individuais (WIERCIOCH et al., 2020).

O Global Observatory of Dental Care (GODEC) é uma iniciativa formada por grupo de pesquisadores da Universidade Federal de Pelotas que está desenvolvendo e/ou adaptando 22 diretrizes odontológicas, em parceria com o Ministério da Saúde, centradas em intervenções das condições de saúde bucal mais prevalentes no âmbito da Atenção Primária em saúde no Sistema único de Saúde (SUS), com o objetivo de aproximar a evidência científica da prática clínica através da prática clínica baseada em evidências. Das 22 diretrizes, 6 são relacionadas a área de Odontopediatria (<https://wp.ufpel.edu.br/godec/>).

A tomada de decisões para as recomendações pode ser complexa, exigindo julgamentos sobre múltiplos fatores, envolvendo interações entre vários participantes da equipe e diferentes tipos de informação, acerca da evidência e das ferramentas (ROSENBAUM, 2011). Neste sentido, a avaliação do processo de desenvolvimento ou adaptação de DPC, sob a ótica dos diferentes participantes, identificando as maiores dificuldades e facilidades encontradas durante o processo, e identificando as

dinâmicas de trabalho adotadas nos diferentes grupos é de interesse para orientações e reflexões na confecção de futuras DPCs.

Devido a importância de estabelecer diretrizes para a prática clínica, tanto no contexto individual como coletivo, e considerando que as recomendações das diretrizes podem ser afetadas pelo processo no seu desenvolvimento, este trabalho tem como objetivo avaliar a percepção dos diferentes participantes envolvidos, coordenadores e painelistas, em relação ao processo de desenvolvimento ou adaptação de Diretrizes para a Prática Clínica.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de delineamento transversal que utilizou dados coletados, através de dois questionários, em duas amostras autoaplicados on-line, para avaliar a percepção dos participantes sobre o desenvolvimento ou adaptação de Diretrizes para a Prática Clínica em Odontopediatria. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 57688322.2.0000.5318; N. 5.477.613) da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas.

2.1 Amostra e critérios de inclusão

O processo de amostragem dos estudos foi por conveniência, (i) com os coordenadores de Diretrizes para a Prática Clínica da iniciativa GODEC (Global Observatory for Dental Care), e (ii) com os participantes externos que integram os painéis de especialistas de cada diretriz em Odontopediatria realizada pela iniciativa GODEC. O GODEC é uma iniciativa que está desenvolvendo 22 diretrizes para a prática clínica odontológica em parceria com o Ministério da Saúde, para aplicação na Atenção Primária em Saúde (APS) do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil.

Para inclusão, foram convidados a participar todos os coordenadores vinculados a iniciativa GODEC, participantes no desenvolvimento ou adaptação de diretrizes para a prática clínica, e todos painelistas da equipe de especialistas das diretrizes em Odontopediatria, que realizaram as recomendações de no mínimo 50% das questões formuladas na diretriz em que o participante estava inserido na equipe. Diretrizes que incluíram perguntas na área de Odontopediatria, com recomendações para dentição permanente e decídua, foram incluídas.

2.2 Recrutamento

Os participantes foram recrutados através de convite, realizado via correspondência eletrônica, com explicação sobre o estudo, e contendo o link para o questionário on-line (Google formulários). Em anexo à correspondência eletrônica, foi disponibilizada uma cópia do TCLE. Após 7 dias do envio da primeira correspondência eletrônica, um lembrete foi enviado, para incentivar a participação.

2.3 Questionário aos Coordenadores

Para orientar o desenvolvimento do questionário foram realizadas buscas na base de dados PubMed (MEDLINE), com o intuito de encontrar estudos que tenham discutido e/ou avaliado as etapas de desenvolvimento de diretrizes de saúde pública, desafios da abordagem GRADE em diretrizes, experiência dos usuários com a estrutura EtD (Evidence to Decision Framework), além das percepções dos coordenadores de DPC com essas ferramentas e suas respectivas dificuldades (FRETHEIM et al., 2006a; FRETHEIM et al., 2006b; ROSENBAUM, 2011; STEINBERG et al, 2011; SCHÜNEMANN et al., 2014; MENESES-ECHAVEZ, 2021). Baseado nos estudos encontrados, um questionário contendo 45 perguntas foi elaborado em quatro seções principais as quais abordaram a (A) dinâmica e organização durante o desenvolvimento ou adaptação das diretrizes, (B) verificação do processo metodológico de desenvolvimento ou adaptação utilizado, (C) identificação das maiores dificuldades de entendimento dos membros do painel em relação aos critérios da estrutura EtD, sendo organizada em escala Likert de 5 pontos de 1 (nenhuma dificuldade de interpretação do critério) a 5 (muita dificuldade de interpretação do critério) e, (D) percepção dos coordenadores sobre o desenvolvimento da DPC e os principais fatores que foram considerados uma dificuldade durante esse processo, sendo organizados em uma grade de múltipla escolha contendo 14 questões com opções de respostas que variavam de “discordo totalmente” a “concordo totalmente”, incluindo “sem condições de avaliar” para cada item.

2.4 Questionário aos Painelistas

O questionário a ser aplicado aos painelistas foi traduzido e adaptado de uma ferramenta já existente, o Painelview, no idioma inglês (WIERCIOCH et al., 2020). Este é composto por 34 afirmativas, que se apresentam categorizadas em 15 tópicos.

Aspectos específicos do processo de desenvolvimento da diretriz são abordados, tais como escopo, metodologia, evidências e recomendações, além de domínios relacionados à administração, treinamento, satisfação e incentivo para participação, dentre outros. Para cada afirmativa, os respondentes selecionaram o seu grau de concordância em uma escala (Likert) que varia de 1 a 7, onde 1 corresponde a "discordo totalmente" e 7 a "concordo totalmente". A tradução e adaptação da ferramenta foi realizada em reuniões remotas e em um documento de texto aberto para colaboração (Google Drive), entre os pesquisadores envolvidos. O questionário foi hospedado em uma plataforma online (Google Formulários), e enviado para avaliação de 3 avaliadores externos, fluentes em inglês. Para a apreciação do questionário, cada afirmativa foi apresentada na versão traduzida, seguida da frase original em inglês. Para avaliação, as respostas foram organizadas em uma escala de 1 a 5 em relação ao nível de clareza e exatidão da versão traduzida, sendo 1 "não clara" e 5 "totalmente clara". Após cada afirmativa, foi disponibilizado um espaço de texto de resposta longa, de preenchimento não obrigatório, para sugestões, críticas, observações ou comentários. As sugestões foram revisadas e as correções foram realizadas para a versão final (Apêndice 5). A versão final do questionário compreende 35 afirmativas. Ao final, foi adicionada uma questão sobre o entendimento dos membros do painel em relação aos critérios da estrutura EtD, sendo organizada em escala Likert de 5 pontos de 1 (nenhuma dificuldade de interpretação do critério) a 5 (muita dificuldade de interpretação do critério).

2.5 Análise dos dados

Os dados obtidos foram tabulados no programa Microsoft Excel (v. 16.72) e uma análise descritiva foi realizada para identificar a frequência e distribuição das variáveis.

3 RESULTADOS

Das 22 diretrizes odontológicas em desenvolvimento e/ ou adaptação pelo grupo GODEC, 6 estão relacionadas a área de Odontopediatria: Manejo Clínico de Traumatismos Alveolodentários em Dentes Permanentes; Manejo Clínico de Traumatismos Alveolodentários em Dentes Decíduos; Higiene Bucal na Primeira Infância; Prevenção de Cárie na Primeira Infância; Manejo de Lesões Profundas de Cárie; Tratamentos Conservadores da Polpa em Dentes Decíduos.

3.1 Questionário Coordenadores

Um total de 14 coordenadores receberam o questionário, dos quais 12 responderam.

A Seção A do questionário sobre a Organização adotada durante o desenvolvimento ou adaptação das diretrizes, a quantidade de membros, de profissionais APS, do comitê organizador e de gestores do painel estão especificadas na Tabela 1.

Dos 12 coordenadores que responderam, 7 coordenaram ou estão coordenando 2 diretrizes, 4 coordenaram ou estão coordenando 1 diretriz e apenas 1 coordenou ou está coordenando 3 ou mais diretrizes.

Sobre a metodologia de desenvolvimento das diretrizes, a maioria das diretrizes (n=14) foram ou estão sendo realizadas com desenvolvimento *de novo*.

Com relação ao instrumento utilizado para auxiliar/guiar o desenvolvimento/adaptação da diretriz 7 participantes responderam utilizarem GRADE, 2 responderam utilizarem GRADE e ADAPTE, 2 utilizaram apenas ADAPTE e 1 utilizou itens da ferramenta GRADE, porém não na estrutura fixa.

As particularidades das reuniões do painel, como a plataforma utilizada, tempo, frequência dos membros, entre outras, estão representadas na Tabela 2. Das reuniões planejadas com o painel, 10 membros reportaram que foram necessárias reuniões adicionais, apenas 2 responderam que não houve necessidade.

Sobre a gravação das reuniões, 5 responderam que sempre foram gravadas, 3 que quase sempre, 2 que às vezes e 2 responderam que as reuniões nunca foram gravadas e com relação as atas preparadas durante as reuniões 5 responderam que sempre são preparadas atas, 2 responderam que quase sempre, 2 que às vezes e 3 que nunca são preparadas atas. Além disso, sobre a definição de um quórum para a realização das reuniões, 7 responderam que houve definição e destes, 4 responderam que o quórum não foi atingido na reunião.

Dos 12 coordenadores que participaram do questionário, 11 responderam que o painel desenvolveu 100% das recomendações e apenas 1 respondeu que desenvolveu 50% das recomendações. Dos que desenvolveram 100% das recomendações, 4 responderam ter desenvolvido há mais de 12 meses, 1 respondeu ter desenvolvido entre 6 e 12 meses e 6 desenvolveram há até 6 meses.

Na Seção B sobre a Metodologia de desenvolvimento ou adaptação de diretrizes os 12 participantes responderam que a definição das perguntas prioritárias e da importância dos desfechos foram discutidos pelos membros do painel. Das perguntas prioritárias, 7 responderam que até 5 foram propostas nas diretrizes, 3 entre 6 a 10 perguntas e 3 responderam que foram 11 ou mais perguntas prioritárias propostas.

Na questão sobre a seleção dos estudos para serem incluídos na síntese de evidências, 8 responderam que foram selecionados pelo comitê organizador, 3 que foram pelo comitê organizador e painelistas e somente 1 respondeu que foi selecionado por painelistas. Sobre a necessidade do desenvolvimento de pelo menos uma nova revisão sistemática para síntese de evidências, 5 coordenadores responderam que sim, e 7 que não foi necessário.

As informações quanto a avaliação da certeza de evidência e o julgamento dos itens da EtD, estão representadas na Tabela 3.

Com relação ao julgamento feito junto com o painel, dos 10 coordenadores que utilizaram itens da EtD 5 responderam que ele foi obtido por consenso através de discussão e 5 que foi obtido por consenso através de discussão e votação. No caso de existirem votações, realizadas previamente ou durante as reuniões, 7 responderam que o sistema de votações foi utilizado foi através de voto aberto no chat, 3 através de enquetes online e 1 pela plataforma Google Forms.

Em relação ao preparo de materiais extras como resumos, gráficos, tabelas para ajudar os membros do painel na compreensão dos critérios e julgamentos 9 respondem que foram utilizados, enquanto 3 responderam que não.

Dos 12 coordenadores, 11 responderam que foram observados diferentes níveis de conhecimento metodológico dos membros do painel e apenas 1 respondeu que em parte.

A Seção C do questionário sobre a percepção do entendimento em relação aos itens a serem julgados da estrutura EtD (Tabela de Evidências para a Decisão) durante o desenvolvimento das recomendações foram respondidas em Escala Likert de 5 pontos pelos participantes, onde 1 (nenhuma dificuldade de interpretação do critério) a 5 (muita dificuldade de interpretação do critério) e estão representadas no Quadro 1.

Da percepção durante o desenvolvimento da(s) diretriz(es) apenas 3 coordenadores responderam que se sentiram preparados para mediar as reuniões do

grupo e 9 responderam que em parte. E 10 coordenadores consideraram as estruturas da SoF e/ou EtD úteis para organizar as discussões das reuniões do painel, 1 considerou as estruturas em parte úteis e 1 não considera as estruturas úteis. Além disso, sobre o painel ter a compreensão correta dos julgamentos (SoF e/ou EtD) a serem feitos, apenas 1 respondeu que sim, 10 em parte e 1 que não.

Sobre a percepção sobre o desenvolvimento da(s) diretriz(es), os coordenadores responderam quais fatores foram considerados uma dificuldade como a grande demanda de critérios e julgamentos que devem ser preenchidos, a presença de membros dos painéis com características autoritárias, a avaliação da certeza das evidências, a utilização da metodologia GRADE, entre outros, e tinham como opções de respostas os itens: discordo totalmente, discordo parcialmente, nem concordo ou discordo, concordo parcialmente, concordo totalmente e sem condições de avaliar e estão representados no Quadro 2.

Todos os coordenadores que responderam ao questionário acreditam que as recomendações geradas são capazes de serem implementadas pelos dentistas da atenção primária à saúde.

3.2 Questionário Painelistas

Dos 41 painelistas que receberam o questionário, apenas 14 responderam.

De acordo com a quantidade de diretrizes em que os painelistas participaram, 8 participaram de apenas 1, 4 participaram de 2, e apenas 1 participou de 3 diretrizes.

Com relação ao tempo, 6 painelistas participaram há mais de 12 meses do painel de uma diretriz, 1 participou há mais de 6 meses e menos de 12 meses, e 6 ainda estão participando do painel.

Os aspectos específicos do processo de desenvolvimento da diretriz como escopo, metodologia, evidências e formulação das recomendações, além de domínios relacionados à administração, treinamento, satisfação na participação, foram respondidos pelos participantes através de questões de múltipla escolha que tinham como opções de respostas os itens discordo totalmente, discordo parcialmente, nem concordo ou discordo, concordo parcialmente, concordo totalmente e sem condições de avaliar e estão representados no Quadro 3.

Na seção sobre planejamento da implementação e disseminação da diretriz na questão se foi dada importância adequada para o planejamento da disseminação e

implementação da diretriz, 5 membros concordaram totalmente, 4 concordaram parcialmente e 3 não tiveram condições de avaliar.

Em relação se o seu envolvimento com a diretriz terá impacto na saúde das pessoas, 10 participantes concordaram totalmente, 4 parcialmente, e 14 concordaram totalmente em estar satisfeito com o processo de desenvolvimento da diretriz e que participariam do processo de desenvolvimento da diretriz novamente.

Sobre a metodologia de desenvolvimento da diretriz, 13 membros responderam que foi utilizada a metodologia GRADE e apenas 1 não utilizou.

A percepção sobre o entendimento em relação aos critérios a serem julgados da estrutura EtD (Tabela de Evidências para Decisão) durante o desenvolvimento das recomendações foram respondidas em Escala Likert de 5 pontos pelos participantes, onde 1 (nenhuma dificuldade de interpretação do critério) a 5 (muita dificuldade de interpretação do critério) e estão representadas no Quadro 4.

4 DISCUSSÃO

Um dos principais objetivos quando se realizam diretrizes de prática clínica é que elas auxiliem os profissionais na tomada de decisão baseada em evidências científicas de nível clínico, populacional e organizacional. Este estudo realizado por meio de um questionário através de plataforma online avaliou a percepção dos participantes envolvidos no processo de desenvolvimento e/ou adaptação de Diretrizes para a Prática Clínica.

Atualmente pesquisas on-line através do uso de e-mail, mostram-se uma ferramenta bastante versátil, pois permitem a comunicação por mensagens, facilitando o envio de documentos a um custo muito baixo e com grande rapidez, possibilita ainda a comunicação com indivíduos ou grupos que estejam à longa distância (REEDY et al., 2001). Neste estudo observou-se uma boa adesão dos participantes coordenadores, um total de 12 dos 14 coordenadores responderam ao questionário. Por outro lado, menos da metade dos painelistas responderam ao questionário, dos 41 painelistas apenas 14 aderiram a pesquisa. Tais resultados podem ser considerados um número bom/razoável, dado que para Marconi e Lakatos (2005), questionários que são enviados para os entrevistados alcançam em média 25% de devolução. A baixa adesão pode estar relacionada ao fato de que a grande maioria dos participantes já havia finalizado 100% das recomendações, o que pode ter impactado na baixa taxa de respostas do questionário. Além disso, uma das

limitações deste trabalho é em relação às respostas ao Panelview, pois pode haver um viés de memória devido ao tempo que o painel fez parte das diretrizes. Dos 14 painelistas que responderam ao questionário, 2 participaram há mais de 6 meses enquanto 6 participaram há mais de 12 meses. Outro possível viés que pode ser levando é em relação a seleção dos participantes pois pode ter havido uma maior adesão ao questionário, aqueles com maior proximidade aos membros do estudo de forma que isso pode impactar nas respostas recebidas. Além disso, para assegurar o cegamento, não foi coletado nenhum dado sobre o perfil dos participantes, o que impossibilita analisar o impacto desta variável nas respostas recebidas.

Diretrizes confiáveis são aquelas criadas por um painel multidisciplinar de especialistas e representantes dos principais grupos afetados. Além disso, é importante que essas diretrizes sejam baseadas em uma revisão sistemática das evidências existentes, adote um método claro e transparente que minimize distorções, conflitos de interesse, forneça de maneira clara as opções alternativas de tratamento e resultados de saúde, forneça classificações tanto da qualidade das evidências quanto da força das recomendações, entre outros fatores (STEINBERG et al, 2011). Neste trabalho, a maioria dos coordenadores utilizou para auxiliar no desenvolvimento das diretrizes a ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O grupo GODEC preconizou o uso da metodologia GRADE para o desenvolvimento *de novo*. A ferramenta GRADE, fornece informações detalhadas sobre o processo de criação de DPC (SCHÜNEMANN et al., 2013) e apresenta um sistema metodologicamente rigoroso e transparente para fazer julgamentos sobre a certeza da evidência e a força das recomendações (DIXON et al., 2020).

Além disso, com o objetivo de melhorar a disseminação de recomendações baseadas em evidências, o Grupo de Trabalho GRADE, através do projeto DECIDE, incluiu a Tabela de Evidências para a Decisão (EtD). (MENESES-ECHAVEZ et al., 2021). A tomada de decisão em saúde é complexa e os formuladores de decisão podem não ter critérios claros, como não dar importância adequada a certos critérios ou não usar a melhor evidência disponível para fundamentar seus julgamentos. Sistemas com uma abordagem estruturada e transparente podem garantir que todos os critérios importantes sejam considerados apoiando a formulação de políticas através das melhores evidências de pesquisa disponíveis (MOBERG et al., 2018). Na seção B do questionário aplicado aos coordenadores sobre a metodologia de

desenvolvimento ou adaptação de diretrizes, mais da metade dos coordenadores responderam que todos os domínios (risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e outras considerações), foram julgados e que todos os itens da EtD foram preenchidos durante as reuniões com o painel. Com relação a definição das perguntas prioritárias e a importâncias dos desfechos, todos coordenadores responderam que foram discutidas com o painel. Para formulações de políticas de saúde, os formuladores e seus constituintes identificam e priorizam os problemas e trabalham com uma equipe especializada para formular uma pergunta. A equipe procura e resume as evidências para preencher a tabela EtD. Assim, a estrutura é utilizada pelo painel para facilitar e documentar a tomada de decisão (MOBERG et al., 2018).

Outro dado importante a ser destacado é que grande parte das diretrizes realizaram novas revisões sistemáticas para síntese das evidências, o que além da contribuição para diretriz, foram gerados novos estudos para responder questões específicas. Por outro lado, mais da metade dos coordenadores (58,3%) responderam não ser necessário desenvolver uma nova revisão sistemática, porém, se na metodologia há revisões sistemáticas recentes disponíveis, elas serão utilizadas, além de que é possível utilizar estudos primários de acordo com a evidência disponível.

Os critérios da estrutura EtD incluem questões sobre se o “problema é uma prioridade, a magnitude dos efeitos desejáveis e indesejáveis, a certeza da evidência, a consideração de como as pessoas diretamente afetadas valorizam os resultados principais, equilíbrio entre efeitos desejáveis e indesejáveis, uso de recursos e custo-efetividade, impactos na equidade e aceitabilidade e viabilidade da opção” (MOBERG et al., 2018). Para avaliar a percepção sobre o entendimento/interpretação em relação aos itens a serem julgados da estrutura EtD, foi utilizada uma escala Likert, de 5 pontos pelos participantes, onde 1 (nenhuma dificuldade de interpretação do critério) a 5 (muita dificuldade de interpretação do critério). Como não havia opção de encerrar o questionário aos participantes que não utilizaram estrutura EtD, o grupo de pesquisa foi contatado por um coordenador mencionando que não havia utilizado e que selecionou na escala a opção de nenhuma dificuldade de interpretação do critério (1), devendo ser desconsiderada. A grande maioria dos coordenadores que utilizaram a estrutura EtD consideraram nenhuma dificuldade de interpretação dos critérios. Porém, 4 coordenadores selecionaram “4” na escala com relação a dificuldade de interpretação do critério relacionada a valores: *“Existe importante incerteza ou variabilidade em como a maioria das pessoas valorizam os principais desfechos?”*

assim como em relação ao critério equidade: “Quais os impactos esperados em relação a equidade em saúde?”. O mesmo parece ter ocorrido no questionário aplicado aos painelistas em relação à equidade, em que 3 membros selecionaram (3) e 2 selecionaram (4), demonstrando ter alguma dificuldade de interpretação desse critério. Os impactos na equidade do sistema de saúde são importantes, pois as decisões são tomadas com base populacional e pode-se considerar os possíveis efeitos diferenciais das opções em populações desfavorecidas em relação às características associadas à desvantagem, como status econômico, educação, sexo, etnia, entre outros (MOBERG et al, 2018). Nos itens sobre custo efetividade: *“O custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação? A avaliação econômica na qual a estimativa de custo-benefício se baseia é confiável e aplicável ao(s) cenário(s) de interesse?”* e uso de recurso: *“Qual o balanço dos recursos necessários (custos) entre fazer ou não a intervenção?”* observou-se uma maior dificuldade de interpretação dos critérios por parte dos participantes, tanto coordenadores como painelistas. Algumas dificuldades encontradas por parte dos membros podem estar relacionadas ao fato de que o grupo não tinha experiência prévia no desenvolvimento de diretrizes. Porém a experiência adquirida durante o processo pode contribuir de forma positiva para o desenvolvimento de diretrizes futuras. Adicionalmente, é provável que estes achados estejam relacionados à falta de evidências em relação aos valores, ao impacto na equidade e ao uso de recursos, uma vez que raramente são encontrados estudos para substantiar essas discussões, o que pode gerar insegurança. Desta forma, seria desejável haver fomento, para que pesquisas futuras não se restrinjam às comparações de intervenções apenas com desfechos clínicos. Formas de mensurar o impacto na equidade devem ser incentivadas, uma vez que a mensuração pode oferecer recomendações baseadas em dados de políticas e programas que podem fazer a diferença na saúde e no bem-estar de populações vulneráveis, eliminando as disparidades de saúde (HOYER et al., 2022).

O principal objetivo da estrutura EtD é ajudar os painéis a utilizar as evidências de forma sistemática e transparente para informar as decisões. A utilização de tabelas da EtD requer a garantia de que os membros do painel estão familiarizados com o conteúdo do quadro e o seu papel na tomada de decisões (ROSENBAUM, 2018). Observou-se quase em sua totalidade que as estruturas da SoF e/ou EtD foram úteis para organizar as discussões das reuniões do painel conforme a Seção C. Porém,

quando avaliamos a percepção dos coordenadores sobre o painel ter a compreensão correta dos julgamentos a serem feitos (SoF e/ou EtD), na *Seção D* observamos uma alta frequência da resposta “em parte”. A estrutura da EtD pode exigir recursos adicionais para sintetizar evidências além da efetividade (GLENTON et al., 2016). A grande maioria (75%) dos coordenadores afirmou ter preparado materiais explicativos para ajudar os membros do painel na compreensão dos critérios e julgamentos realizados.

De acordo com a percepção dos coordenadores, alguns fatores foram considerados de maior dificuldade no desenvolvimento das diretrizes, como: a grande demanda de critérios e julgamentos que devem ser preenchidos; revisões sistemáticas sem meta-análise; avaliação da certeza de evidências e englobar todas as perspectivas de diversas partes interessadas.

A grande demanda de critérios e julgamentos da SoF, como risco de viés, inconsistência, evidência indireta, entre outros, assim como da estrutura EtD, por exemplo: prioridade do problema, uso de recursos e custo-efetividade, aceitabilidade, demanda tempo para o aprendizado por parte do coordenador e para elaboração de resumos para que se possa transmitir esse conhecimento aos painelistas, por isso pode ser considerado uma dificuldade. Por outro lado, o apoio através de materiais extras parece ajudar no entendimento por parte dos painelistas, facilitando a compreensão do processo e a formulação das recomendações.

Revisões sistemáticas sem meta-análise e avaliação da certeza de evidências parecem ser outros fatores considerados como uma dificuldade. A meta-análise facilita na interpretação de estudos que tenham o mesmo desfecho, auxiliando na avaliação da amplitude do efeito de uma determinada intervenção e consequentemente na interpretação da certeza de evidência. Em estudos em que não é possível realizar meta-análise, devido a heterogeneidade ou dados não completos, por exemplo, se torna mais difícil a avaliação da inconsistência entre os estudos e também a imprecisão, afetando no grau de certeza da evidência. A combinação de dados de diferentes estudos, aumenta o tamanho da amostra o que gera mais poder estatístico e melhora as estimativas do tamanho do efeito, além disso, quando possível, uma meta-análise torna mais fácil descrever o efeito combinado dos achados (MUKA et al, 2019).

A dificuldade em englobar todas as perspectivas está relacionada ao fato de que muitas vezes não se tem estudos que avaliem a aceitabilidade das diferentes

partes interessadas, como gestores, dentistas e especialmente pacientes. Porém, embora não se encontre estudos que avaliem essas perspectivas, o painel contava com a presença de gestores e dentistas da atenção primária de saúde para ajudar nesse aspecto através de suas percepções. Por outro lado, não houve a presença de alguém que pudesse representar a visão do paciente, comprometendo na aceitabilidade. O tipo de metodologia para o desenvolvimento de Diretrizes exige conhecimentos em pesquisa, além de conhecimentos na temática abordada. Desta forma, não seria possível simplesmente incluir no painel, representantes de usuários do serviço, pois uma abordagem diferente deve ser realizada para avaliar esta percepção, com uma forma e linguagem apropriada. Adicionalmente, é bem provável que haja uma grande variabilidade nas percepções de diferentes perfis de usuários, e desta forma, estudos qualitativos ou mistos devem ser conduzidos para ajudar na compreensão destas perspectivas nas populações que recebem as diferentes intervenções em Odontologia.

Além disso, grande parte dos membros concordaram parcialmente que a presença de membros dos painéis com características autoritárias é um fator de dificuldade. O autoritarismo é caracterizado como um tipo de comportamento que visa impor sua vontade ou necessidade a outras consciências, desconsiderando os interesses evolutivos, magnos da grupalidade (NAGERA, 2015). As recomendações das diretrizes podem ser afetadas por conduta inadequada dos membros do painel, conflitos de interesse e outros fatores, além disso, grupos de trabalho podem ser influenciados pela presença de painelistas com opiniões fortes e características desequilibradas dos membros dos grupos. (FRETHEIM et al., 2006a; FRETHEIM et al., 2006b; WIERCIOCH et al., 2020).

Por outro lado, uma grande demanda de critérios de julgamento a serem preenchidos pode gerar uma espécie de desatenção aos participantes, pois o tempo que uma pessoa leva para responder um questionário pode influenciar diretamente a taxa de resposta e também a veracidade das respostas, de maneira que o instrumento não pode ser muito extenso (FAN; YAN 2010).

Outro fato importante é que quase a totalidade dos coordenadores observou diferentes níveis de conhecimento metodológico por parte dos membros do painel, o que poderia influenciar na interpretação das evidências, impactando no desenvolvimento ou adaptação da DPC. No entanto, deve-se destacar que o painel deve ser composto de forma plural, incluindo representantes que atuam na prestação

do serviço e gestores, não necessariamente com formação em metodologia da pesquisa. Portanto, este achado não deve ser interpretado como uma limitação, mas como uma característica inerente e importante da composição dos painéis, que sobretudo contribuem com outros olhares na avaliação das evidências, e ampliam as discussões para além das evidências, baseadas em vivências.

Considerando as evidências e a contribuição da experiência individual dos painelistas, observou-se que a grande maioria das respostas se concentrou na opção concordo totalmente (Quadro 3). Entretanto, a questão que avaliou se houve trabalho prévio suficiente antes do encontro do painel, 4 participantes marcaram que concordam parcialmente. E na questão sobre disponibilidade de informação sobre a estrutura e metodologia específica para o entendimento geral e os passos seguidos para desenvolver a diretriz, 5 painelistas concordaram parcialmente. A falta de experiência no desenvolvimento das diretrizes por parte dos membros, pode impactar no seu desenvolvimento. Assim, pode ser considerado um treinamento prévio dos métodos e processos de desenvolvimento de diretrizes para garantir seu entendimento. A formulação de diretrizes ou recomendações para a prática clínica pode variar de acordo com as evidências disponíveis e a metodologia utilizada, e podem ser afetadas por falhas no seu processo (WIERCIOCH et al., 2020).

Em relação ao trabalho prévio suficiente antes do encontro do painel, e sobre a disponibilidade de informação sobre a estrutura e metodologia específica para o entendimento geral e os passos seguidos para desenvolver a diretriz, a grande maioria das respostas dos painelistas se concentraram em “concordo parcialmente”. A falta de experiência no desenvolvimento das diretrizes por parte dos membros, pode impactar no seu desenvolvimento, assim, pode ser considerado um treinamento prévio dos métodos e processos de desenvolvimento de diretrizes para garantir seu entendimento. Além disso, nas questões “Houve apropriado envolvimento e consulta às principais partes interessadas (gestores, clínicos, pacientes, etc.) durante o desenvolvimento da diretriz?” 42,9% marcaram a opção “concordo parcialmente” e “Consideração apropriada foi dada aos pontos de vista, perspectivas, valores e preferências dos pacientes?” 50% dos participantes concordaram parcialmente, como também, foi a única questão em que houve seleção da opção “discordo totalmente” (7,1%). A concordância parcial por parte dos painelistas pode estar relacionada ao fato de que dentistas da APS, gestores, especialistas, foram incluídos no painel,

porém não houve inclusão de pacientes, neste caso, de seus responsáveis legais. Assim, na ausência de pesquisas com preferência de pacientes, os painéis puderam apenas discutir quais poderiam ser as visões dos pacientes (responsáveis legais), mas sem ter uma visão direta. Seria de relevante importância a preferência de pacientes em diretrizes futuras, pois, a importância que os pacientes atribuem aos resultados influencia no equilíbrio de risco-benefício, impactando na direção e força de recomendação (ZHANG et al. 2017).

5 BULLET POINTS

Este artigo avalia a percepção dos coordenadores e painelistas a respeito do desenvolvimento das diretrizes em prática clínica, identificando as principais dificuldades e limitações, contribuindo para o desenvolvimento de futuras diretrizes. As diretrizes para prática clínica são fundamentais para auxiliar a tomada de decisão baseada nas melhores evidências científicas disponíveis.

Quadro 1. Percepção dos coordenadores sobre o entendimento/interpretação em relação aos itens a serem julgados da estrutura EtD (Tabela de Evidências para a Decisão)

	1 Nenhuma dificuldade de interpretação do critério	2	3	4	5 Muita dificuldade de interpretação do critério
PROBLEMA - Qual a magnitude dos efeitos indesejáveis / adversos / colaterais antecipáveis da intervenção em relação aos desfechos?	8	1	3	0	0
EFEITOS DESEJÁVEIS - Qual a magnitude dos benefícios ou efeitos desejáveis antecipáveis da intervenção em relação aos desfechos?	4	5	3	0	0
EFEITOS INDESEJÁVEIS - Qual a magnitude dos efeitos indesejáveis / adversos / colaterais antecipáveis da intervenção em relação aos desfechos?	5	5	2	0	0
CERTEZA DA EVIDÊNCIA - Qual é a certeza de que os efeitos observados (conjunto da evidências avaliadas na SoF) não se alterariam com novas pesquisas?	5	6	1	0	0
VALORES - Existe importante incerteza ou variabilidade em como a maioria das pessoas valorizam os principais desfechos?	1	3	4	4	0
BALANÇO DOS EFEITOS - O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?	3	4	4	1	0
USO DE RECURSOS - Qual o balanço dos recursos necessários (custos) entre fazer ou não a intervenção?	3	2	6	1	0
CUSTO EFETIVIDADE - O custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação? A avaliação econômica na qual a estimativa de custo-benefício se baseia é confiável e aplicável ao(s) cenário(s) de interesse?	3	3	3	2	1
EQUIDADE - Quais são os impactos esperados em relação à equidade em saúde? Existem grupos ou cenários que podem estar em desvantagem em relação às opções consideradas?	2	1	5	4	0

ACEITABILIDADE - A intervenção é aceitável para os principais interessados? Existem partes interessadas importantes que não ceitariam a distribuição de benefícios, malefícios e custos?	3	6	2	1	0
VIABILIDADE - Há viabilidade para implementação da intervenção? A intervenção (opção) é sustentável? Existem barreiras importantes que provavelmente limitarão a viabilidade de implementação da intervenção (opção) ou requerem consideração ao implementá-la?	5	4	2	1	0

Quadro 2. Fatores que foram considerados dificuldade para os coordenadores no desenvolvimento da(s) diretriz(es).

	Concordo totalmente	Concordo parcialmente	Nem Concordo ou Discordo	Discordo parcialmente	Discordo totalmente	Sem condições de avaliar
Coordenar o trabalho em grupo	0	3	2	4	3	0
Grande demanda de critérios e julgamentos que devem ser preenchidos	2	5	1	2	2	0
Presença de membros dos painéis com características autoritárias	0	5	1	0	6	0
Apresentar as informações e os resultados de forma imparcial	0	3	2	3	4	0
Diferentes níveis de habilidades na compreensão aspectos das evidências de pesquisa	0	4	2	4	2	0
Revisões sistemáticas sem meta-análise	2	3	0	4	3	0
Avaliação da certeza das evidências	1	4	4	3	1	0
A aceitabilidade de recomendações condicionais ou fracas para os tomadores de decisão	0	1	5	4	2	0
A certeza de evidências avaliadas como baixas ou muito baixas	1	6	2	3	0	0

A utilização da metodologia GRADE	0	1	4	3	2	2
Englobar todas as perspectivas de diversas partes interessadas	1	5	3	3	0	0
A interpretação da síntese das evidências e a identificação de limites para tomada de decisões	0	4	3	4	1	0

Quadro 3. Considerando as evidências e contribuindo com experiências individuais (Panelview)

	Concordo totalmente	Concordo parcialmente	Nem Concordo ou Discordo	Discordo parcialmente	Discordo totalmente	Sem condições de avaliar
O suporte logístico providenciado para a organização do projeto da diretriz e as reuniões do painel foi apropriado	14	0	0	0	0	0
Houve trabalho prévio suficiente antes dos encontros do painel	9	4	1	0	0	0
Foi disponibilizado tempo adequado para os membros do painel completarem as tarefas e revisarem o sumário de evidência (SoF) e outros materiais antes das reuniões do painel	12	2	0	0	0	0
Foi disponibilizado tempo adequado durante as reuniões do painel para todas as questões da diretriz serem discutidas e as recomendações formuladas	14	0	0	0	0	0
As reuniões do painel tinham pautas e objetivos definidos	14	0	0	0	0	0

Foi disponibilizada informação sobre a estrutura e a metodologia específica para garantir o entendimento do processo geral e dos passos que seriam seguidos para desenvolver a diretriz	9	5	0	0	0	0
O(s) coordenador(es) do painel foi(foram) capaz(es) de prover orientação clínica e metodológica durante os encontros, dando direção e suporte na tomada de decisão	14	0	0	0	0	0
O(s) coordenador(es) do painel conseguiu(conseguiram) conduzir o grupo, estabelecendo um ambiente de suporte capaz de garantir o envolvimento de todos os painelistas e expressão livre das opiniões	13	1	0	0	0	0
Houve uma gestão adequada dos potenciais conflitos de interesse (financeiros, acadêmicos) dos membros do grupo da diretriz, da organização e da síntese das evidências, estando livre de viés.	12	2	0	0	0	0
Houve uma gestão adequada de potenciais vieses na interpretação das evidências pelos membros do painel e alinhamento com as crenças anteriores	12	2	0	0	0	0
O painel teve oportunidade suficiente de se envolver na priorização de questões e definição do escopo da diretriz.	13	1				

O escopo final da diretriz foi claramente comunicado ao grupo envolvido na diretriz e buscou-se concordância	13	1	0	0	0	0
A síntese da evidência (SoF) foi minuciosa	13	1	0	0	0	0
O sumário de evidência disponibilizado para discussão foi transparente e viável	14	1	0	0	0	0
Foi dada importância adequada à evidência, incluindo todos os tipos relevantes, de forma equilibrada com a contribuição dos membros do painel, bem como oportunidade dos membros de utilizarem de suas experiências para interpretação das evidências	14	0	0	0	0	0
O método ou processo utilizado para a tomada de decisão a partir das evidências disponíveis foi apropriado	13	1	0	0	0	0
Houve apropriado envolvimento e consulta às principais partes interessadas durante o desenvolvimento da diretriz	7	6	0	0	0	1
Consideração apropriada foi dada aos pontos de vista, perspectivas, valores e preferências dos pacientes	4	7	1			1
Um método adequado foi utilizado para formular as recomendações com transparência dos critérios utilizados	14	0	0	0	0	0
Consideração apropriada foi dada a fatores externos relevantes na formulação das recomendações da diretriz	13	0	1	0	0	0

O método de consenso utilizado pelo painel foi adequado, havendo a capacidade de chegar a um consenso	14	0	0	0	0	0
A redação das recomendações da diretriz foi formulada de forma clara e praticável	13	1	0	0	0	0
Houve transparência entre as recomendações desenvolvidas pelo painel e as recomendações que aparecem no documento final da diretriz, sendo informada qualquer alteração feita	12	0	0	0	0	2
Havia diversidade de membros e representação adequada de experiências, especialidades e equilíbrio de expertise na composição do painel	12	2	0	0	0	0
O número de membros do painel foi apropriado	13	1	0	0	0	0
O compromisso exigido estava em um nível apropriado para os membros da diretriz	13	1	0	0	0	0
As contribuições dos membros da diretriz foram valorizadas e foi dado o crédito apropriado	13	1	0	0	0	0
Havia respeito mútuo entre os membros da diretriz, com conduta amigável e profissional	13	1	0	0	0	0
A escrita da diretriz foi bem planejada, com concordância no formato e oportunidade para os membros do painel fornecerem sugestões e	14	0	0	0	0	0

revisarem o texto durante a escrita da diretriz						
Foi dada consideração apropriada a discussão de lacunas na pesquisa e necessidade de pesquisas futuras	9	4	0	1	0	0

Quadro 4. Percepção dos painelistas sobre o entendimento/interpretação em relação aos itens a serem julgados da estrutura EtD (Tabela de Evidências para a Decisão)

	1 Nenhuma dificuldade de interpretação do critério	2	3	4	5 Muita dificuldade de interpretação do critério
PROBLEMA - Qual a magnitude dos efeitos indesejáveis / adversos / colaterais antecipáveis da intervenção em relação aos desfechos?	8	2	1	1	0
EFEITOS DESEJÁVEIS - Qual a magnitude dos benefícios ou efeitos desejáveis antecipáveis da intervenção em relação aos desfechos?	9	3	0	0	0
EFEITOS INDESEJÁVEIS - Qual a magnitude dos efeitos indesejáveis / adversos / colaterais antecipáveis da intervenção em relação aos desfechos?	7	5	0	0	0
CERTEZA DA EVIDÊNCIA - Qual é a certeza de que os efeitos observados (conjunto de evidências avaliadas na SoF) não se alterariam com novas pesquisas?	7	4	1	0	0
VALORES - Existe importante incerteza ou variabilidade em como a maioria das pessoas valorizam os principais desfechos?	5	5	1	1	0
BALANÇO DOS EFEITOS - O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?	6	4	1	1	0
USO DE RECURSOS - Qual o balanço dos recursos necessários (custos) entre fazer ou não a intervenção?	5	3	4	0	0
CUSTO EFETIVIDADE - O custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação? A avaliação econômica na qual a estimativa de custo-benefício se baseia é confiável e aplicável ao(s) cenário(s) de interesse?	6	3	1	1	1

EQUIDADE - Quais são os impactos esperados em relação à equidade em saúde? Existem grupos ou cenários que podem estar em desvantagem em relação às opções consideradas?	4	3	3	2	0
ACEITABILIDADE - A intervenção é aceitável para os principais interessados? Existem partes interessadas importantes que não aceitariam a distribuição de benefícios, malefícios e custos?	10	1	1	0	0
VIABILIDADE - Há viabilidade para implementação da intervenção? A intervenção (opção) é sustentável? Existem barreiras importantes que provavelmente limitarão a viabilidade de implementação da intervenção (opção) ou requerem consideração ao implementá-la?	7	4	1	0	0

Tabela 1. Característica geral da composição dos painéis

Membros	6 a 10	11 a 15	≥16
n	5	3	4
Comitê organizador	≤3	4 a 6	≥7
n	3	4	5
APS	1	2	≥3
n	5	5	2
Gestores	1	2	≥3
n	2	9	1

Tabela 2. Particularidades das reuniões

Reuniões com o comitê organizador antes de cada reunião do painel	Às vezes	Sempre	Quase sempre	Nunca	
n	6	2	3	1	
Plataforma utilizada para as reuniões do painel	GOOGLE MEET	ZOOM	MICROSOFT TEAMS	WEEBCONF-UFPEL	
n	9	1	1	1	
Média de frequência dos membros do painel durante as reuniões	≤50%	60 a 70%	>80%		

n	2	1	9		
Tempo estipulado para o teto das reuniões	1 hora	>1 hora	2 horas	>2 horas	Não definido
n	1	2	8	1	0
Número de reuniões planejadas com o painel	≤5	5 a 10	<10	Não definido	
n	4	6	1	1	

Tabela 3. Informações sobre a metodologia de desenvolvimento da Diretriz

Todos os domínios foram julgados durante as reuniões com o painel	<i>Sim</i>	<i>Em parte</i>	<i>Não, o comitê fez os julgamentos previamente</i>	<i>Não foi utilizada SoF*</i>
n	7	2	1	2
Julgamento dos itens da EtD, todos foram preenchidos durante as reuniões com o painel	<i>Sim</i>	<i>Em parte</i>	<i>Não foi utilizado EtD**</i>	
n	7	3	2	

Nota. *SoF – *Summary of Findings*; **EtD – *Evidence to Decision Framework*, pertencentes a metodologia GRADE.

REFERÊNCIAS

- ANSARI, S.; RASHIDIAN, A. Guidelines for Guidelines: Are They Up to the Task? A Comparative Assessment of Clinical Practice Guideline Development Handbooks. PLoS ONE, v. 7, n. 11, 2012.
- BLUMENSHINE, Stephanie L. et al. Children's school performance: impact of general and oral health. Journal of public health dentistry, v. 68, n. 2, p. 82-87, 2008.
- CAGETTI, Maria Grazia et al. Italian guidelines for the prevention and management of dental trauma in children. Italian journal of pediatrics, v. 45, n. 1, p. 1-14, 2019.
- DIXON, Colby et al. Guideline developers in the United States were inconsistent in applying criteria for appropriate Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation use. Journal of Clinical Epidemiology, v. 124, p. 193-199, 2020.
- FAN, Weimiao; YAN, Zheng. Factors affecting response rates of the web survey: A systematic review. Computers in human behavior, v. 26, n. 2, p. 132-139, 2010.
- FRETHEIM, Atle; SCHÜNEMANN, Holger J.; OXMAN, Andrew D. Improving the use of research evidence in guideline development: 3. Group composition and consultation process. Health Research Policy and Systems, v. 4, n. 1, p. 1-6, 2006.
- FRETHEIM, Atle; SCHÜNEMANN, Holger J.; OXMAN, Andrew D. Improving the use of research evidence in guideline development: 5. Group processes. Health Research Policy and Systems, v. 4, n. 1, p. 1-4, 2006.
- GBD 2017 ORAL DISORDERS COLLABORATORS et al. Global, regional, and national levels and trends in burden of oral conditions from 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease 2017 study. Journal of dental research, v. 99, n. 4, p. 362-373, 2020.
- GLENTON C, Lewin S, Gülmezoglu AM. Expanding the evidence base for global recommendations on health systems: strengths and challenges of the OptimizeMNH guidance process. Implement Sci. 2016;11:98.
- GRAHAM R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, editors. Clinical practice guidelines we can trust. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trust-worthy Clinical Practice Guidelines. Washington, DC: National Academies Press (US); 2011.
- HOYER, Deborah et al. Research Full Report: How Do We Define and Measure Health Equity? The State of Current Practice and Tools to Advance Health Equity. **Journal of Public Health Management and Practice**, v. 28, n. 5, p. 570, 2022.
- KASSEBAUM, Nicholas J. et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990–2015: a

systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors. Journal of dental research, v. 96, n. 4, p. 380-387, 2017.

KHAN, Leah. Dental care and trauma management in children and adolescents. Pediatric Annals, v. 48, n. 1, p. e3-e8, 2019.

LISTL, Stephan et al. Global economic impact of dental diseases. Journal of dental research, v. 94, n. 10, p. 1355-1361, 2015.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. Fundamentos de metodologia científica. 6ª Ed. São Paulo: Atlas, 2005.

MARCENES, Wagner et al. Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis. Journal of dental research, v. 92, n. 7, p. 592-597, 2013.

MENESES-ECHAVEZ, Jose Francisco et al. Users' experiences with an interactive Evidence to Decision (iEtD) framework: a qualitative analysis. BMC medical informatics and decision making, v. 21, n. 1, p. 1-11, 2021.

MOBERG, Jenny et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. Health research policy and systems, v. 16, p. 1-15, 2018.

MUKA, Taulant et al. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. European journal of epidemiology, v. 35, p. 49-60, 2020.

NÁGERA, Isolete. Superação do autoritarismo como condição para o completismo existencial. Proexologia, v. 1, n. 1, p. 146-155, 2015.

PERES, Marco A. et al. Oral diseases: a global public health challenge. The Lancet, v. 394, n. 10194, p. 249-260, 2019.

POURAT, Nadereh; NICHOLSON, Gina. Unaffordable dental care is linked to frequent school absences. 2009.

REEDY, J.; SCHULLO, S.; ZIMMERMAN, K. Marketing Eletrônico: a integração de recursos eletrônicos ao processo de marketing. 1ª Ed. São Paulo: Bookman, 2001

ROSENBAUM, S. Improving the user experience of evidence: a design approach to evidence-informed healthcare. Oslo: The Oslo School of Architecture and Design; 2011

ROSENFELD, R. M; SHIFFMAN, R. N. Clinical Practice Guideline Development Manual: A Quality-Driven Approach for Translating Evidence into Action. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. v. 140, n. 6 Suppl1, p. S1-S43, 2009.

SCHÜNEMANN, H. et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook.

SCHÜNEMANN, Holger J. et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *Cmaj*, v. 186, n. 3, p. E123-E142, 2014.

STEINBERG, Earl et al. (Ed.). Clinical practice guidelines we can trust. National Academies Press, 2011.

VAN DER WEIJDEN, A. et al. Clinical practice guidelines and patient decision aids. An inevitable relationship. *Journal of Clinical Epidemiology*. v.65, n.6, p. 584-589. 2012.

WIERCIOCH, Wojtek et al. Assessing the process and outcome of the development of practice guidelines and recommendations: PANELVIEW instrument development. *CMAJ*, v. 192, n. 40, p. E1138-E1145, 2020.

ZHANG, Yuan et al. Using patient values and preferences to inform the importance of health outcomes in practice guideline development following the GRADE approach. **Health and quality of life outcomes**, v. 15, p. 1-10, 2017.

5 Considerações finais

Observamos que a elaboração de diretrizes para prática clínica passa por diversas etapas complexas no seu desenvolvimento, que podem afetar a elaboração das recomendações. Devido a isso, é importante compreender a percepção e as dificuldades encontradas pelos coordenadores e painelistas durante esse processo. Oportunidade de melhorias foram identificadas em alguns aspectos, como aperfeiçoar o trabalho prévio antes dos encontros do painel, além de otimizar a disponibilização de informações ao painel sobre a estrutura e a metodologia específica do processo geral e das etapas para desenvolver a diretriz. Além disso, aprimorar as formas de envolvimento e consulta às principais partes interessadas durante o desenvolvimento da diretriz, sobretudo, em relação aos pontos de vista, perspectivas, valores e preferências dos pacientes. O painel de especialistas é responsável por gerar recomendações que impactarão na tomada de decisão clínica. Com base nisso, este estudo pôde auxiliar a identificar as principais limitações nesses processos, contribuindo no aperfeiçoamento do desenvolvimento de futuras diretrizes.

Referências

ANSARI, S.; RASHIDIAN, A. **Guidelines for Guidelines: Are They Up to the Task? A Comparative Assessment of Clinical Practice Guideline Development Handbooks.** PLoS ONE, v. 7, n. 11, 2012.

BLUMENSHINE, Stephanie L. et al. **Children's school performance: impact of general and oral health.** Journal of public health dentistry, v. 68, n. 2, p. 82-87, 2008.

CAGETTI, Maria Grazia et al. **Italian guidelines for the prevention and management of dental trauma in children.** Italian journal of pediatrics, v. 45, n. 1, p. 1-14, 2019.

DIEZ-ROUX AV. **Multilevel analysis in public health research.** Annu Rev Public Health. 2000;21:171-92. DOI:10.1146/annurev.publhealth.21.1.171

DIXON, Colby et al. **Guideline developers in the United States were inconsistent in applying criteria for appropriate Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation use.** Journal of Clinical Epidemiology, v. 124, p. 193-199, 2020.

FAN, Weimiao; YAN, Zheng. **Factors affecting response rates of the web survey: A systematic review.** Computers in human behavior, v. 26, n. 2, p. 132-139, 2010.

FRETHEIM, Atle; SCHÜNEMANN, Holger J.; OXMAN, Andrew D. **Improving the use of research evidence in guideline development: 3. Group composition and consultation process.** Health Research Policy and Systems, v. 4, n. 1, p. 1-6, 2006.

FRETHEIM, Atle; SCHÜNEMANN, Holger J.; OXMAN, Andrew D. **Improving the use of research evidence in guideline development: 5. Group processes.** Health Research Policy and Systems, v. 4, n. 1, p. 1-4, 2006.

GBD 2017 ORAL DISORDERS COLLABORATORS et al. **Global, regional, and national levels and trends in burden of oral conditions from 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease 2017 study.** Journal of dental research, v. 99, n. 4, p. 362-373, 2020.

GLENTON C, Lewin S, Gülmezoglu AM. **Expanding the evidence base for global recommendations on health systems: strengths and challenges of the OptimizeMNH guidance process.** Implement Sci. 2016; 11:98.

GOETTEMMS ML, Ardenghi TM, Romano AR, Demarco FF, Torriani DD. **Influence of maternal dental anxiety on oral health-related quality of life of preschool children.** Qual Life Res. 2011;20(6):951-9. DOI:10.1007/s11136-010-9816-0

GRAHAM R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, editors. **Clinical practice guidelines we can trust.** Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trust- worthy Clinical Practice Guidelines. Washington, DC: National Academies Press (US); 2011.

HOYER, Deborah et al. **Research Full Report: How Do We Define and Measure Health Equity? The State of Current Practice and Tools to Advance Health Equity.** Journal of Public Health Management and Practice, v. 28, n. 5, p. 570, 2022.

KASSEBAUM, Nicholas J. et al. **Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors.** Journal of dental research, v. 96, n. 4, p. 380-387, 2017.

KHAN, Leah. **Dental care and trauma management in children and adolescents.** Pediatric Annals, v. 48, n. 1, p. e3-e8, 2019.

LISTL, Stephan et al. **Global economic impact of dental diseases.** Journal of dental research, v. 94, n. 10, p. 1355-1361, 2015.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Fundamentos de metodologia científica.** 6ª Ed. São Paulo: Atlas, 2005.

MARCENES, Wagner et al. **Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis.** Journal of dental research, v. 92, n. 7, p. 592-597, 2013.

MENESES-ECHAVEZ, Jose Francisco et al. **Users' experiences with an interactive Evidence to Decision (iEtD) framework: a qualitative analysis.** BMC medical informatics and decision making, v. 21, n. 1, p. 1-11, 2021.

MOBERG, Jenny et al. **The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions.** Health research policy and systems, v. 16, p. 1-15, 2018.

MUKA, Taulant et al. **A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research.** European journal of epidemiology, v. 35, p. 49-60, 2020.

NÁGERA, Isolete. **Superação do autoritarismo como condição para o completismo existencial.** Proexologia, v. 1, n. 1, p. 146-155, 2015.

PERES, Marco A. et al. **Oral diseases: a global public health challenge.** The Lancet, v. 394, n. 10194, p. 249-260, 2019.

POURAT, Nadereh; NICHOLSON, Gina. **Unaffordable dental care is linked to frequent school absences.** 2009.

REEDY, J.; SCHULLO, S.; ZIMMERMAN, K. **Marketing Eletrônico: a integração de recursos eletrônicos ao processo de marketing.** 1ª Ed. São Paulo: Bookman, 2001

RIBEIRO, R.C. **Diretrizes clínicas: como avaliar a qualidade?.** Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v.8, n.4, p.350-355, 2010.

ROSENBAUM, S. **Improving the user experience of evidence: a design approach to evidence-informed healthcare.** Oslo: The Oslo School of Architecture and Design; 2011

ROSENFELD, R. M; SHIFFMAN, R. N. **Clinical Practice Guideline Development Manual: A Quality-Driven Approach for Translating Evidence into Action.** Otolaryngology-Head and Neck Surgery. v. 140, n. 6 Suppl1, p. S1-S43, 2009.

SCHÜNEMANN, H. et al. **GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations.** Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook.

SCHÜNEMANN, Holger J. et al. **Guidelines 2.0:** systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. Cmaj, v. 186, n. 3, p. E123-E142, 2014.

SELWITZ, R. H.; ISMAIL, A. I.; PITTS, N. B. **Dental caries.** Lancet, v.6, n.369, p.51-59, Jan. 2007

SHEIHAM A, Alexander D, Cohen L, Marinho V, Moysés S, Petersen PE, et al. **Global oral health inequalities:** task group – implementation and delivery of oral health strategies. Adv Dent Res. 2011;23(2):259-67. DOI:10.1177/0022034511402084.

SILVEIRA, João L. G. C. **Diretrizes curriculares nacionais para os cursos de Graduação em odontologia:** historicidade, legalidade e legitimidade. Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, João Pessoa, v. 4, n. 2, p. 151-156, maio-ago. 2004.

STEINBERG, Earl et al. (Ed.). **Clinical practice guidelines we can trust.** National Academies Press, 2011.

THE ADAPTE **Manual and Resource Toolkit should be referenced as follows:** The ADAPTE Collaboration (2009).

TOVO, Maximiano Ferreira; FACCIN, Elise Sasso; VIVIAN, Aline Groff. **Psychology and pediatric dentistry:** Interdisciplinarity contextualization in Brazil. Aletheia, v. 49, n. 2, p. 76-88, 2016.

VAN DER WEIJDEN, A. et al. **Clinical practice guidelines and patient decision aids. An inevitable relationship.** Journal of Clinical Epidemiology. v.65, n.6, p. 584-589. 2012.

WENDT, Flávia Prietsch et al. **Traumatic dental injuries in primary dentition:** epidemiological study among preschool children in South Brazil. Dental traumatology, v. 26, n. 2, p. 168-173, 2010.

WIERCIOCH, Wojtek et al. **Assessing the process and outcome of the development of practice guidelines and recommendations:** PANELVIEW instrument development. CMAJ, v. 192, n. 40, p. E1138-E1145, 2020.

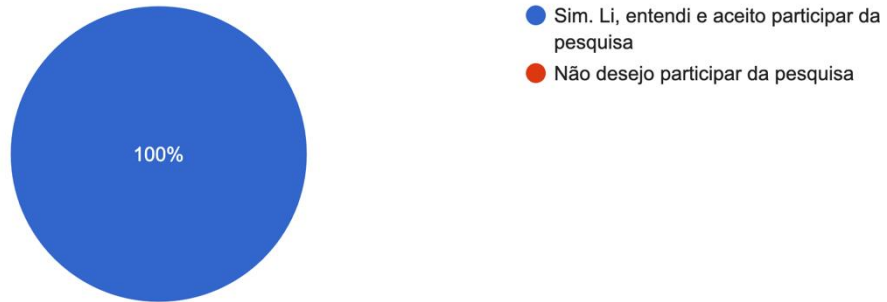
ZHANG, Yuan et al. **Using patient values and preferences to inform the importance of health outcomes in practice guideline development following the GRADE approach.** Health and quality of life outcomes, v. 15, p. 1-10, 2017

Apêndices

Apêndice 1 Questionário Coordenadores de Diretrizes

Você concorda em participar?

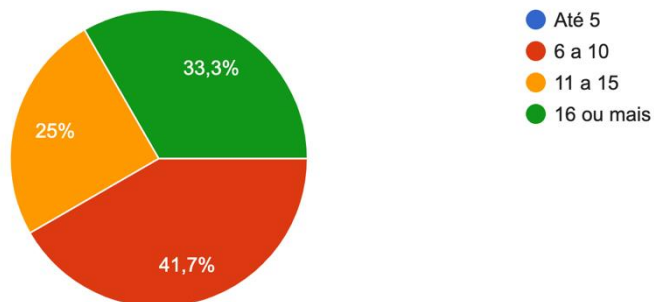
12 respostas



Seção A. Organização adotada durante o desenvolvimento ou adaptação das diretrizes:

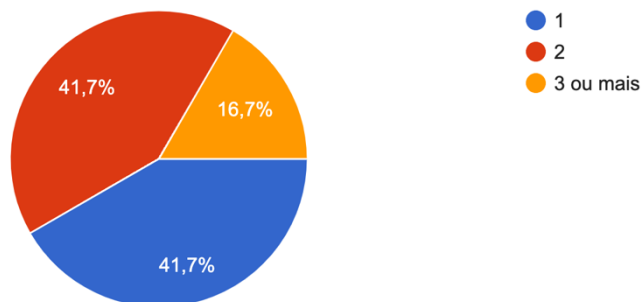
1. Quantos membros fazem parte do painel?

12 respostas



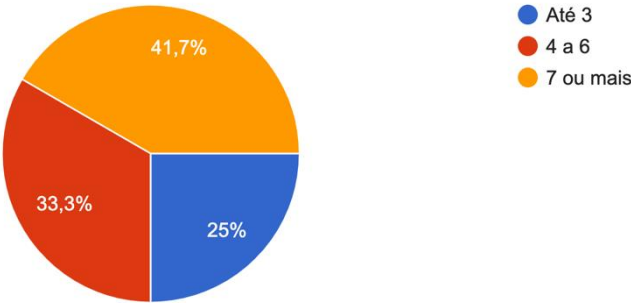
2. Quantos profissionais da APS fazem parte do painel?

12 respostas



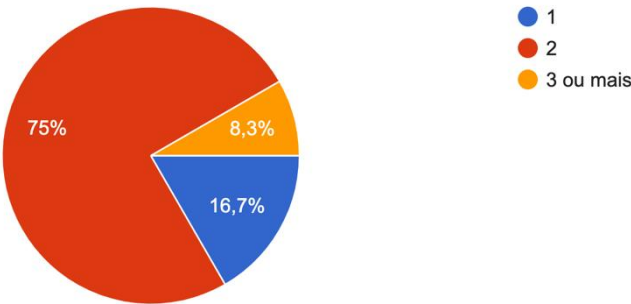
3. Quantos membros fazem parte do comitê organizador?

12 respostas



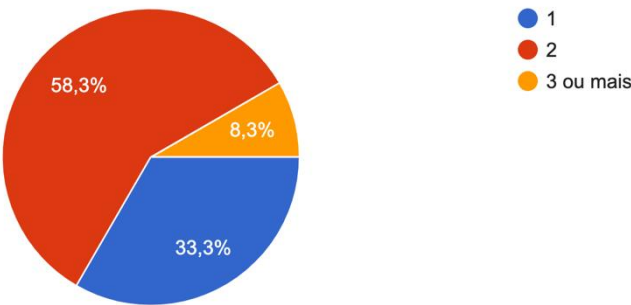
4. Quantos gestores fazem parte do painel?

12 respostas



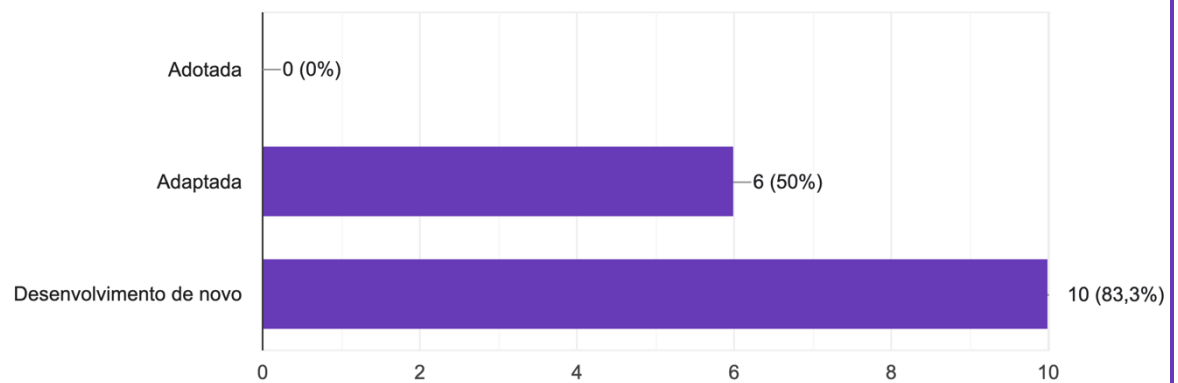
5. Quantas diretrizes você está coordenando ou coordenou?

12 respostas



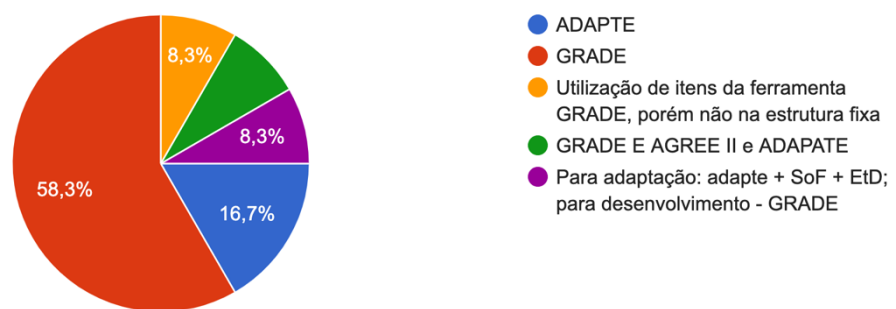
6. Com relação a metodologia de desenvolvimento da(s) sua(s) diretriz(es), ela(s) foi(foram):

12 respostas



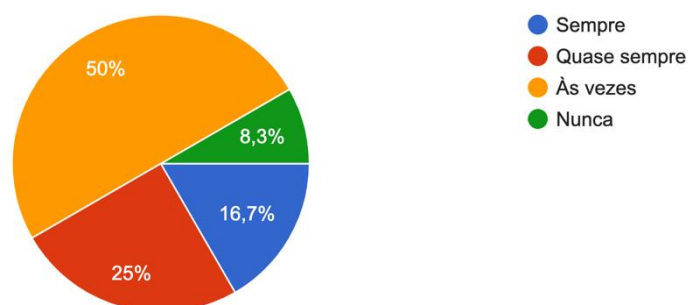
7. Qual instrumento está sendo utilizado para auxiliar/guiar o desenvolvimento/adaptação da diretriz?

12 respostas



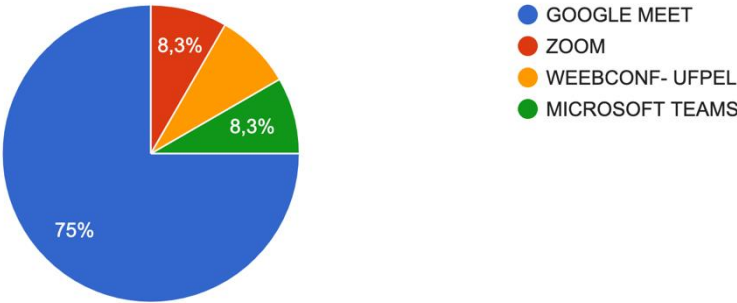
8. Você costuma realizar reuniões com o comitê organizador antes de cada reunião do painel?

12 respostas



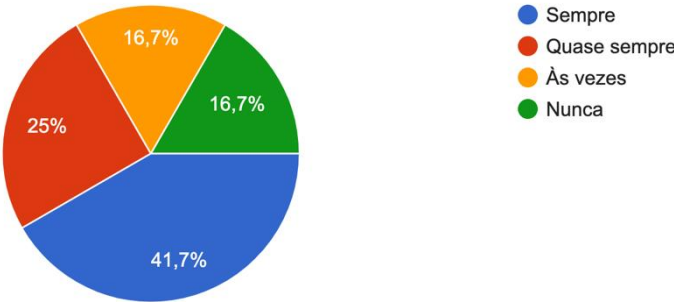
9. Qual a plataforma utilizada para as reuniões do painel?

12 respostas



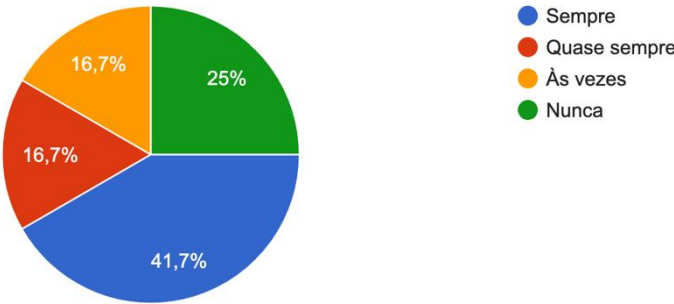
10. As reuniões do painel foram gravadas?

12 respostas



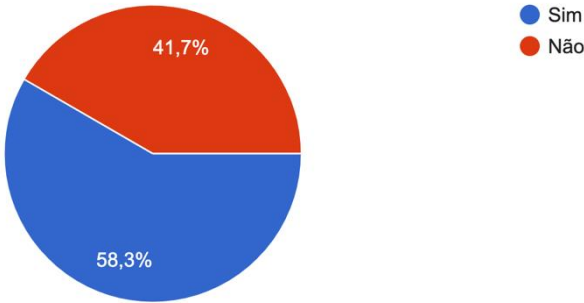
11. São preparadas atas durante as reuniões?

12 respostas



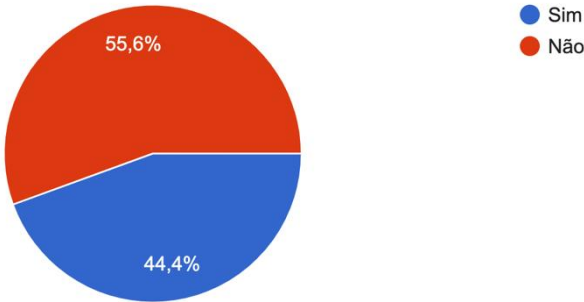
12. Foi definido um quórum para realizar as reuniões?

12 respostas



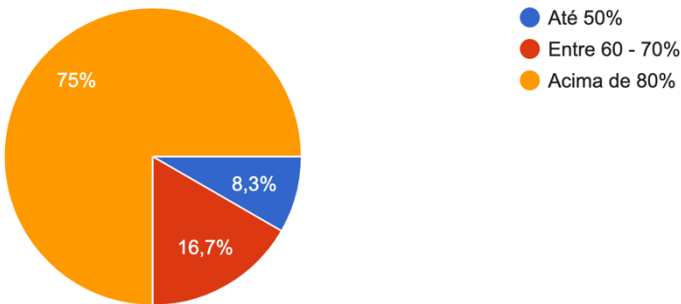
13. Se sim na questão anterior, em alguma reunião o quórum não foi atingido?

9 respostas



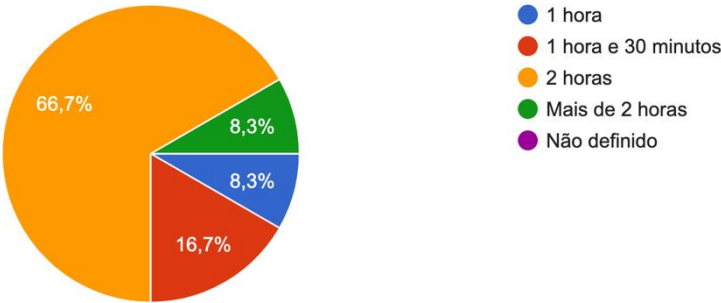
14. Em geral, qual você acredita que seja a média de frequência dos membros do painel durante as reuniões?

12 respostas



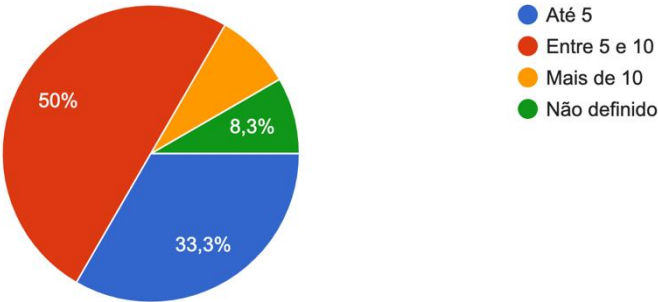
15. Qual o tempo estipulado para o teto das reuniões?

12 respostas



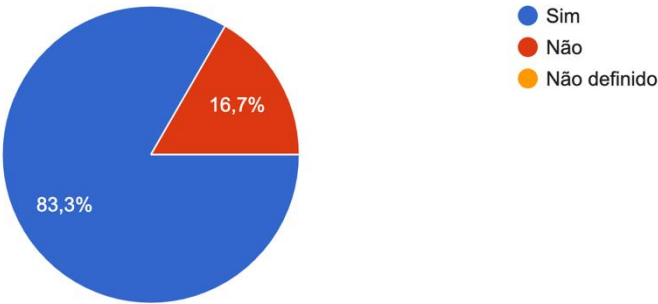
16. Quantas reuniões com o painel foram planejadas?

12 respostas



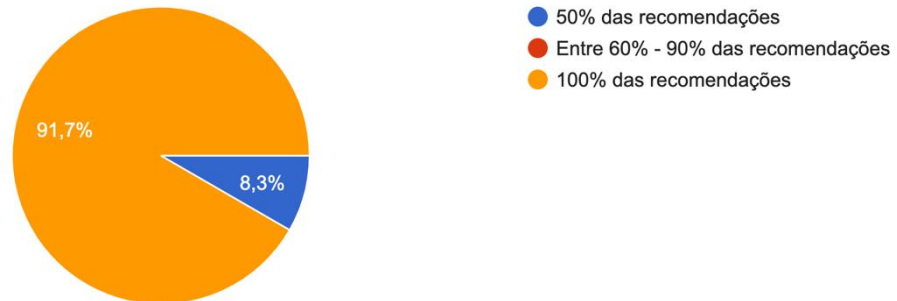
17. Foi necessário marcar reuniões adicionais além do inicialmente planejado com o painel?

12 respostas



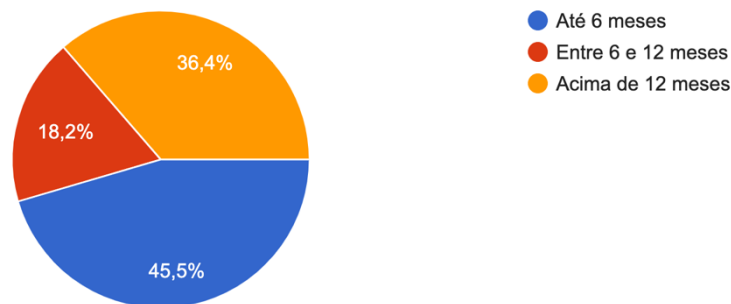
18. Até o presente momento, quantas recomendações o painel já desenvolveu?

12 respostas



19. Se você respondeu 100% na pergunta anterior, há quanto tempo as recomendações foram finalizadas?

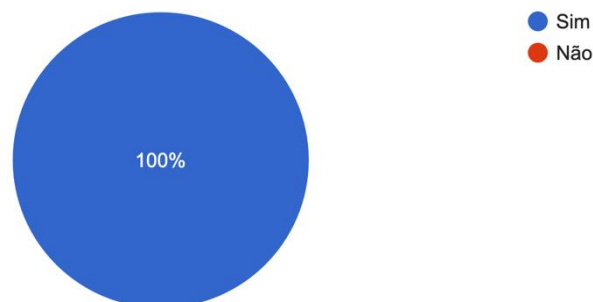
11 respostas



Seção B. Metodologia de desenvolvimento ou adaptação de diretrizes para a prática clínica:

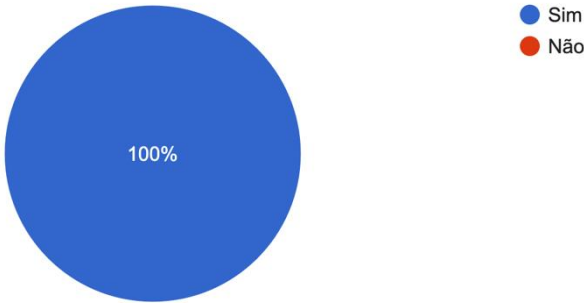
1. A definição das perguntas prioritárias foi discutida pelos membros do painel?

12 respostas



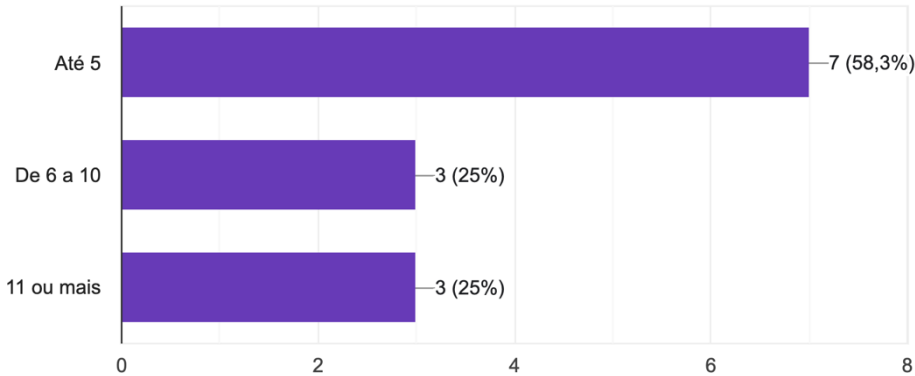
2. A definição da importância dos desfechos foi discutida pelos membros do painel?

12 respostas



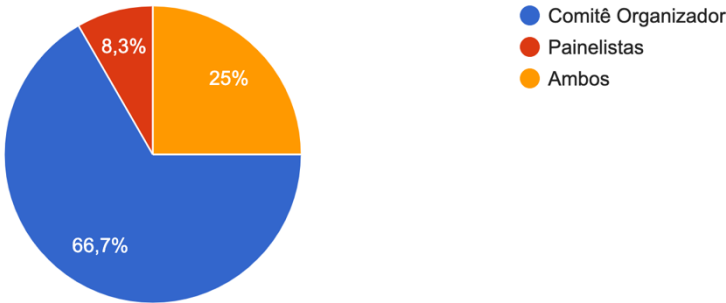
3. Quantas perguntas prioritárias foram propostas na(s) diretriz(es)?

12 respostas



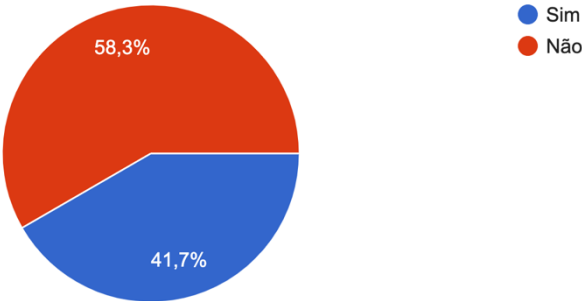
4. Quem selecionou, ou está selecionando os estudos para serem incluídos na síntese de evidências?

12 respostas



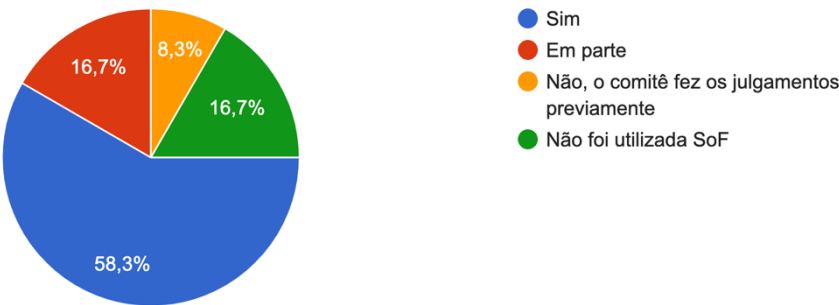
5. Foi necessário desenvolver pelo menos uma nova revisão sistemática (ou revisão rápida) para síntese das evidências?

12 respostas



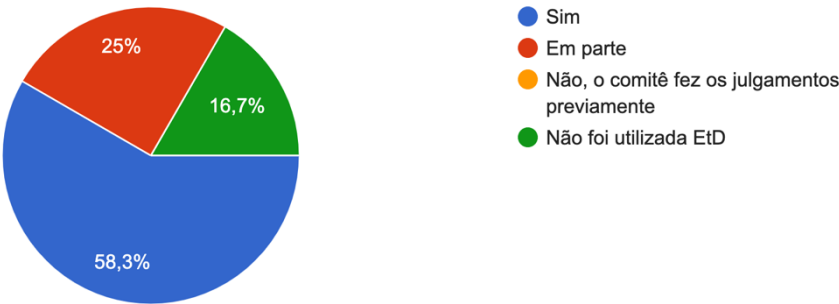
6. Quanto à avaliação da certeza da evidência, todos os domínios (risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e outras consideraç...) foram julgados durante as reuniões com o painel?

12 respostas



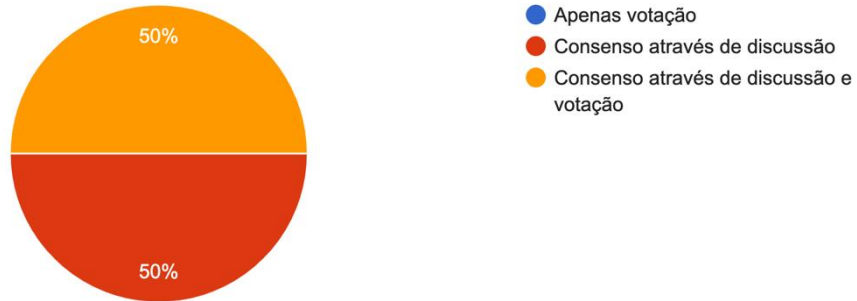
7. Quanto ao julgamento dos itens da EtD, todos foram preenchidos durante as reuniões com o painel?

12 respostas



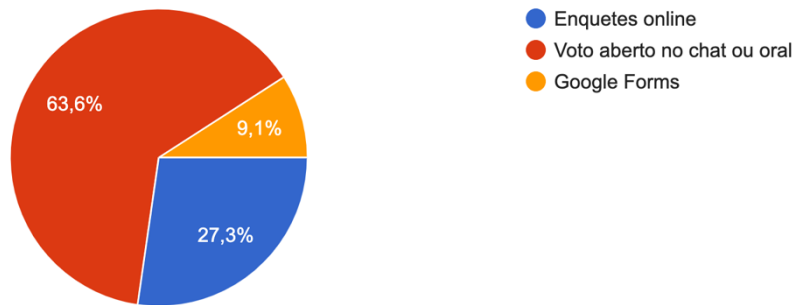
8. No caso do julgamento estar sendo feito junto com o painel, como ele foi obtido?

10 respostas



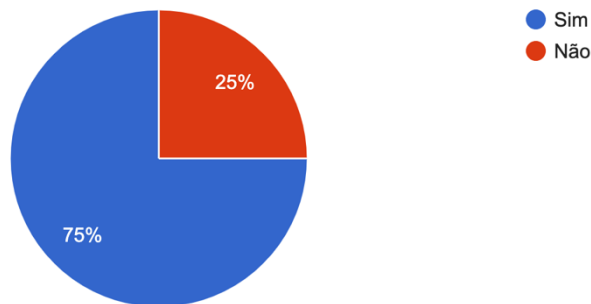
9. No caso de existirem votações, independente de serem realizadas previamente ou durante as reuniões, qual o sistema de votações foi utilizado?

11 respostas



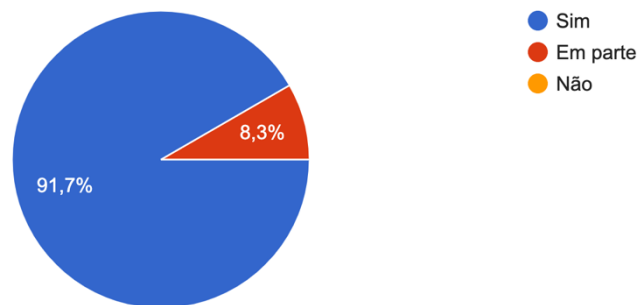
10. Foram preparados materiais extras (ex. resumos, gráficos e tabelas) para ajudar os membros do painel na compreensão dos critérios e julgamentos realizados?

12 respostas



11. Foram observados diferentes níveis de conhecimento metodológico dos membros do painel?

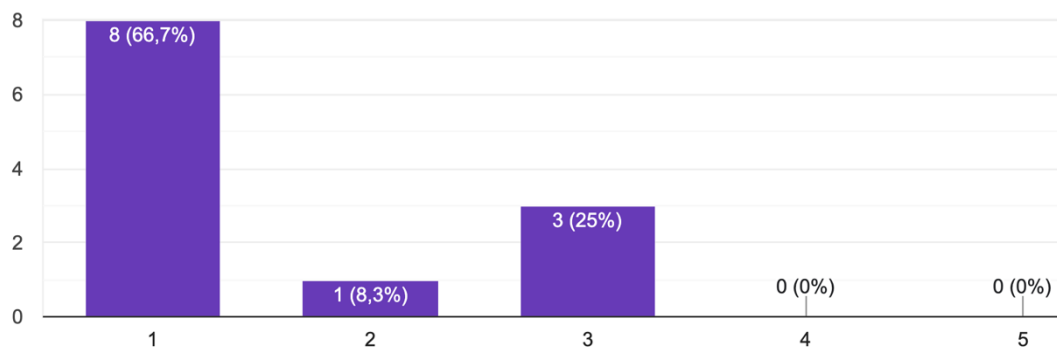
12 respostas



Seção C. Durante o desenvolvimento das recomendações, qual a sua percepção sobre o entendimento/interpretação em relação aos itens a serem julgados da estrutura EtD (Tabela de Evidências para a Decisão)?

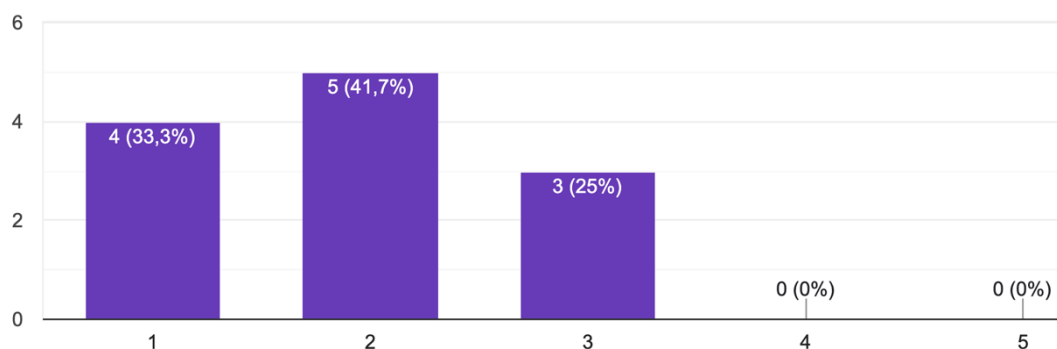
1. PROBLEMA - O problema, ou seja, a condição de saúde abordada na questão da Diretriz é considerada prioritária?

12 respostas



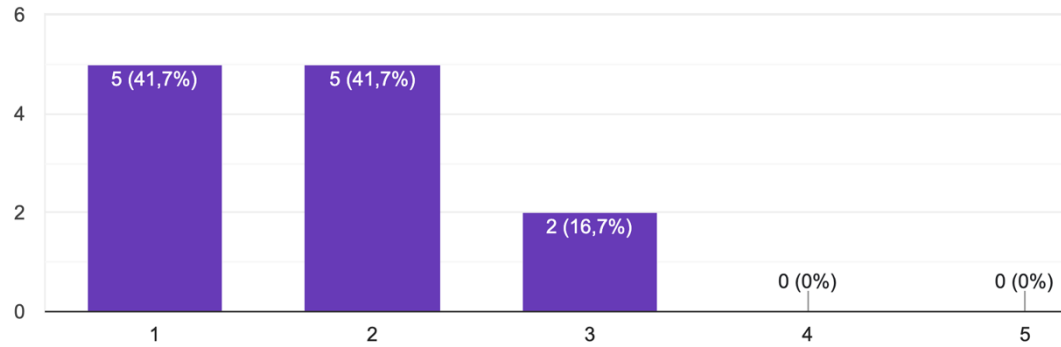
2. EFEITOS DESEJÁVEIS - Qual a magnitude dos benefícios ou efeitos desejáveis antecipáveis da intervenção em relação aos desfechos?

12 respostas



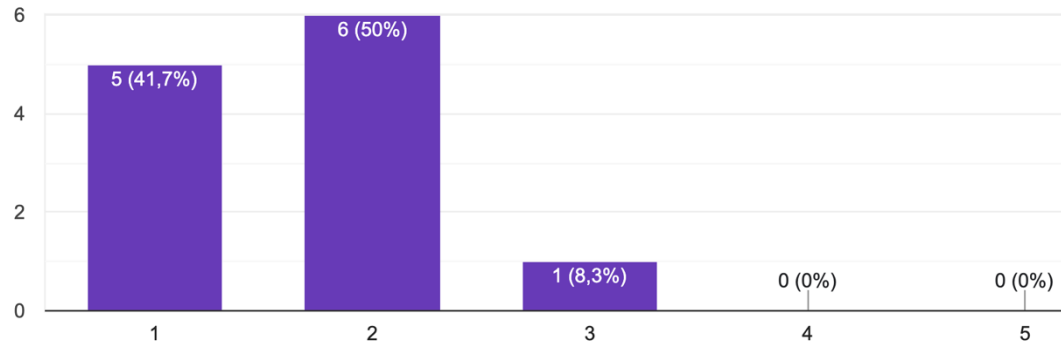
3. EFEITOS INDESEJÁVEIS - Qual a magnitude dos efeitos indesejáveis / adversos / colaterais antecipáveis da intervenção em relação aos desfechos?

12 respostas



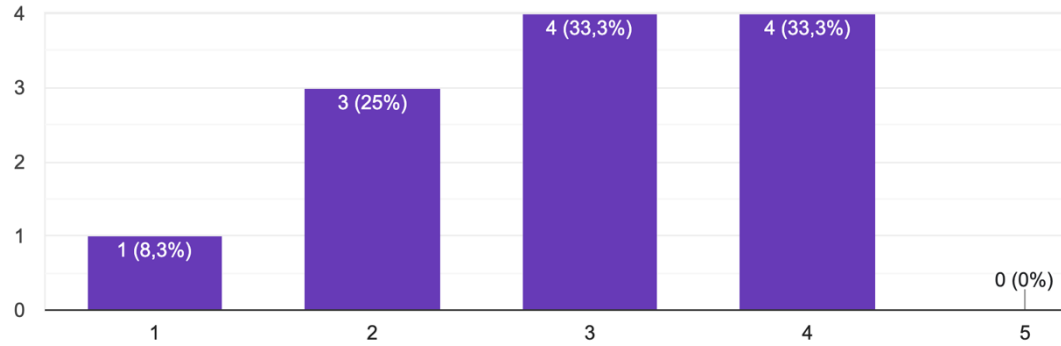
4. CERTEZA DA EVIDÊNCIA - Qual é a certeza de que os efeitos observados (conjunto da evidências avaliadas na SoF) não se alterariam com novas pesquisas?

12 respostas



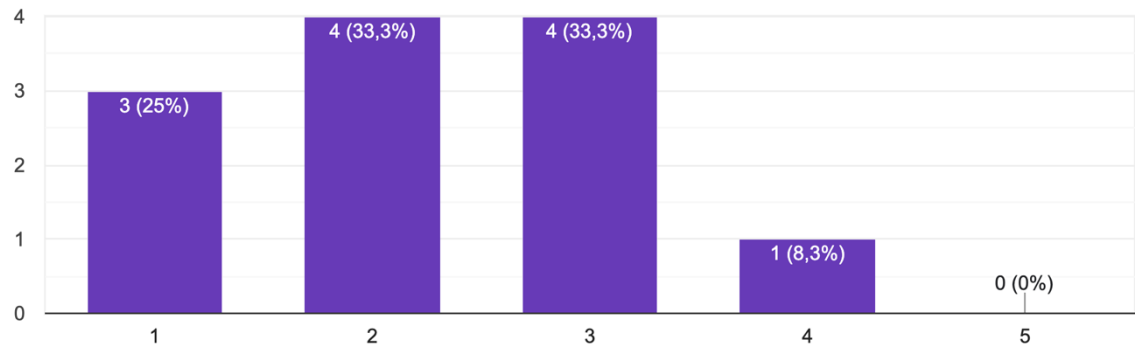
5. VALORES - Existe importante incerteza ou variabilidade em como a maioria das pessoas valorizam os principais desfechos?

12 respostas



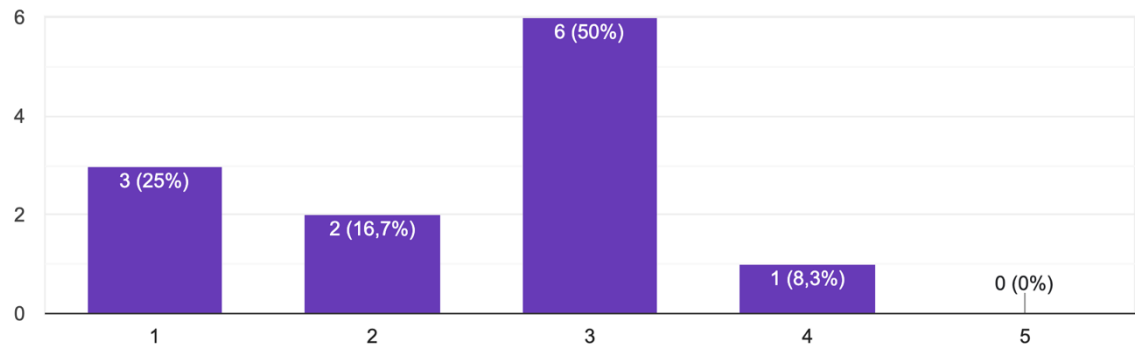
6. BALANÇO DOS EFEITOS - O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?

12 respostas



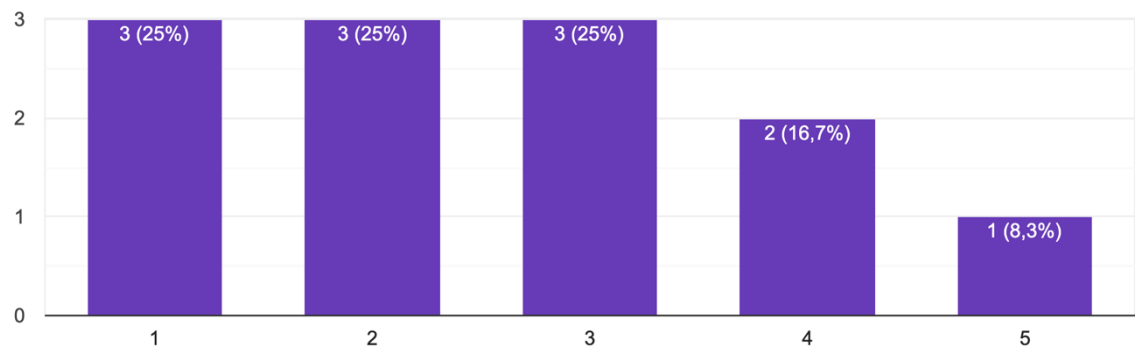
7. USO DE RECURSOS - Qual o balanço dos recursos necessários (custos) entre fazer ou não a intervenção?

12 respostas



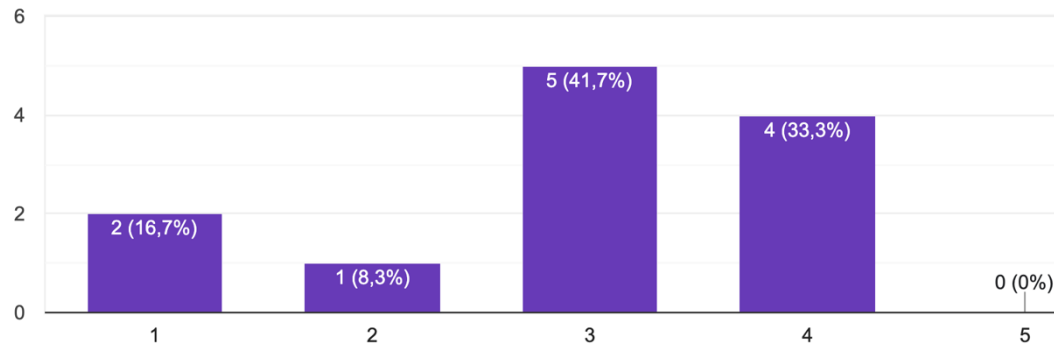
8. CUSTO EFETIVIDADE - O custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação? A avaliação econômica na qual a estima...fiável e aplicável ao(s) cenário(s) de interesse?

12 respostas



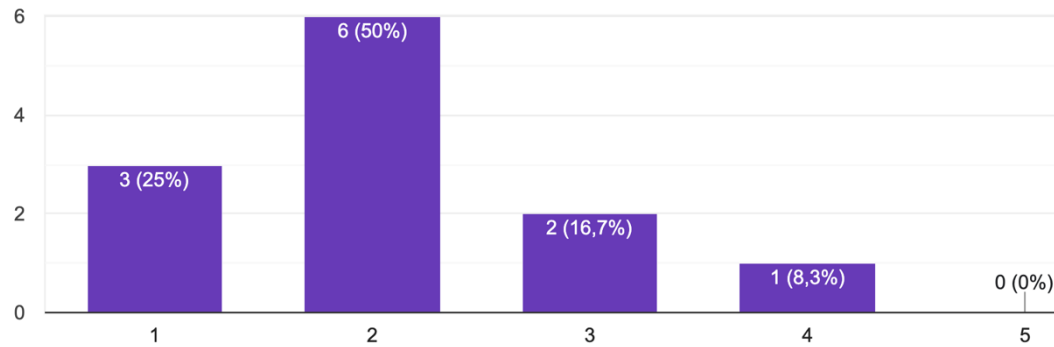
9. EQUIDADE - Quais são os impactos esperados em relação à equidade em saúde? Existem grupos ou cenários que podem estar em desvantagem em relação às opções consideradas?

12 respostas



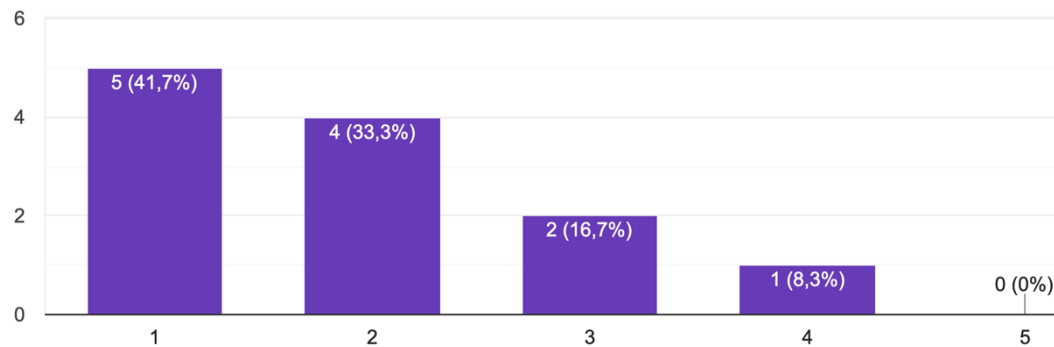
10. ACEITABILIDADE - A intervenção é aceitável para os principais interessados? Existem partes interessadas importantes que não aceitariam a distribuição de benefícios, malefícios e custos?

12 respostas



11. VIABILIDADE - Há viabilidade para implementação da intervenção? A intervenção (opção) é sustentável? Existem barreiras importantes que p...ção) ou requerem consideração ao implementá-la?

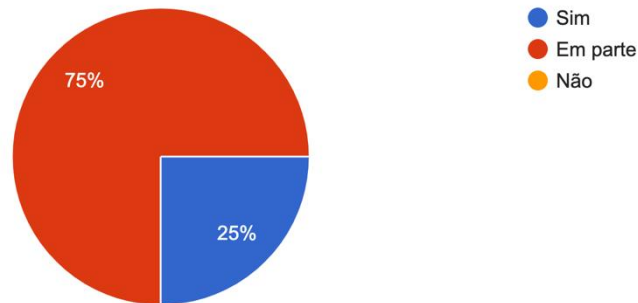
12 respostas



Seção D. Percepção durante o desenvolvimento da(s) diretriz(es)

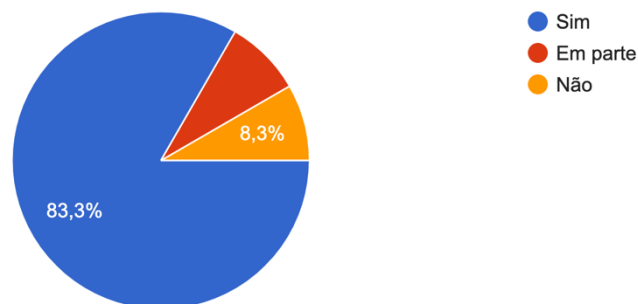
1. Como coordenador, você se sentiu preparado para mediar as reuniões do grupo?

12 respostas



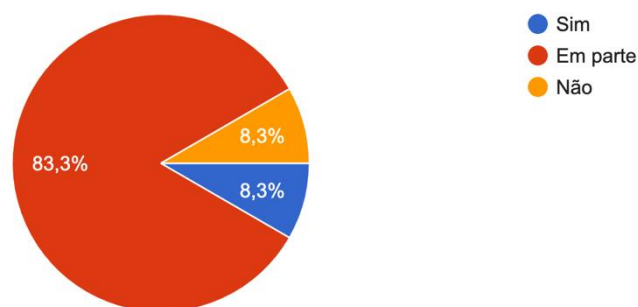
2. As estruturas da SoF e/ou EtD foram úteis para organizar as discussões das reuniões do painel?

12 respostas



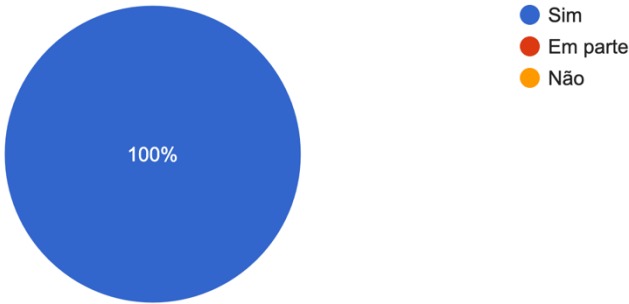
3. O painel tinha a compreensão correta dos julgamentos (SoF e/ou EtD) a serem feitos?

12 respostas



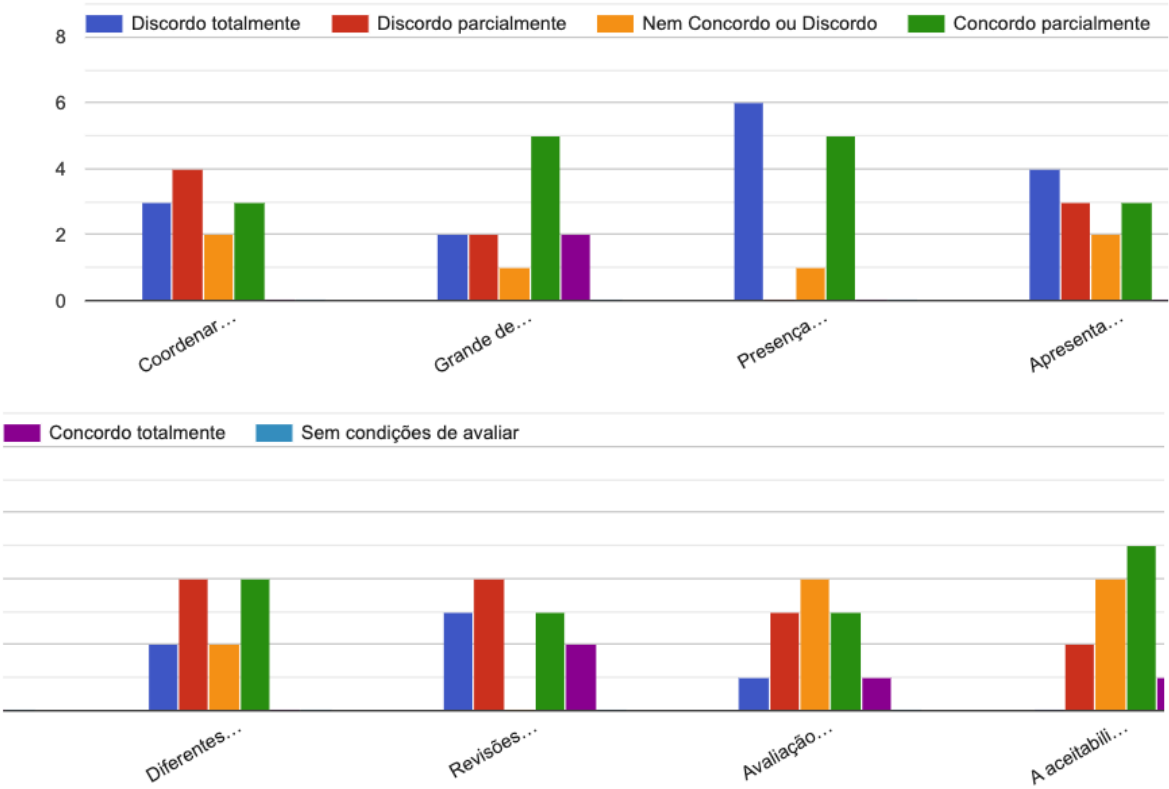
4. Você acredita que as recomendações geradas são capazes de serem implementadas pelos dentistas da atenção primária à saúde?

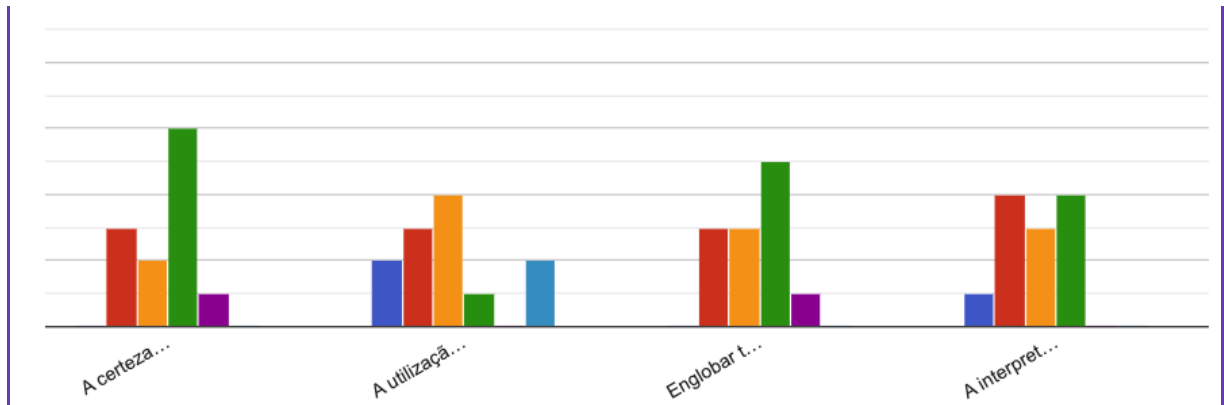
12 respostas



5. De acordo com a sua percepção sobre o desenvolvimento da(s) diretriz(es), quais fatores foram considerados uma dificuldade?

Copiar

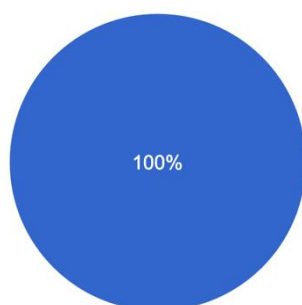




1. Coordenar o trabalho em grupo
2. Grande demanda de critérios e julgamentos que devem ser preenchidos
3. Presença de membros dos painéis com características autoritárias
4. Apresentar as informações e os resultados de forma imparcial
5. Diferentes níveis de habilidades na compreensão de dados numéricos, questões metodológicas e outros aspectos das evidências de pesquisa
6. Revisões sistemáticas sem meta-análise
7. Avaliação da certeza das evidências
8. A aceitabilidade de recomendações condicionais ou fracas para os tomadores de decisão
9. A certeza de evidências avaliadas como baixas ou muito baixas
10. A utilização da metodologia GRADE
11. Englobar todas as perspectivas de diversas partes interessadas
12. A interpretação da síntese das evidências e a identificação de limites para tomada de decisões

Você concorda em participar?

14 respostas

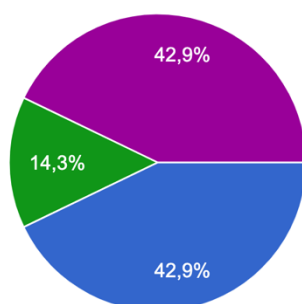


- Sim. Li, entendi e aceito participar da pesquisa
- Não desejo participar da pesquisa

TEMPO

Há quanto tempo você foi painalista (da última diretriz, caso você tenha participado em mais de uma)?

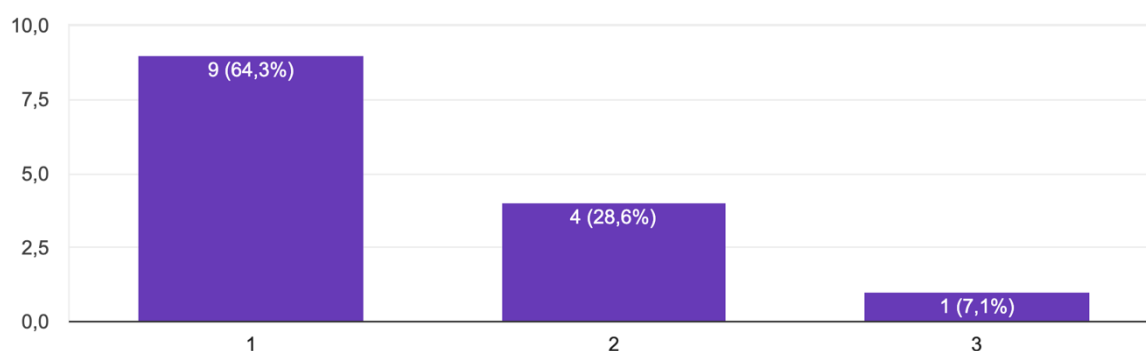
14 respostas



- Ainda estou participando
- Há menos de 3 meses
- Entre 3 e 6 meses
- Entre 6 e 12 meses
- Há mais de 12 meses

Você foi painalista de quantas diretrizes? (por favor informe apenas o número: 1, 2, 3...)

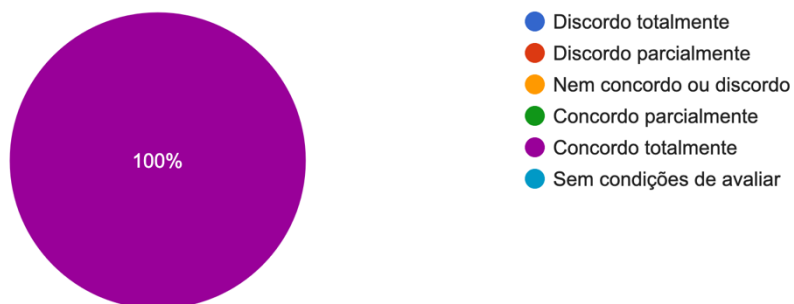
14 respostas



ADMINISTRAÇÃO

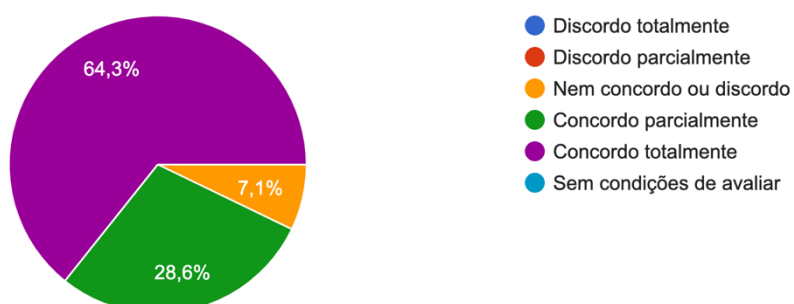
1. O suporte logístico providenciado para a organização do projeto da diretriz e as reuniões do painel foi apropriado (exemplo: agendamento da re...ompartilhamento de materiais, local/localização).

14 respostas



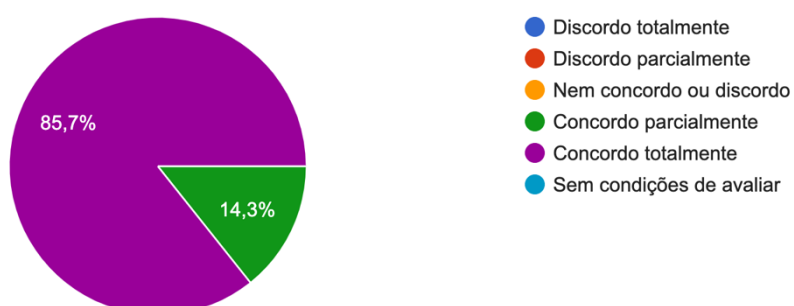
2. Houve trabalho prévio suficiente antes dos encontros do painel (por exemplo, leitura de material disponibilizado).

14 respostas



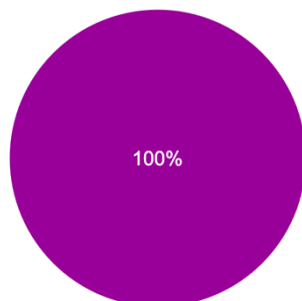
3. Foi disponibilizado tempo adequado para os membros do painel completarem as tarefas (por exemplo, questionários, fornecimento de feedback) ... e outros materiais antes das reuniões do painel.

14 respostas



4. Foi disponibilizado tempo adequado durante as reuniões do painel para todas as questões da diretriz serem discutidas e as recomendações formuladas.

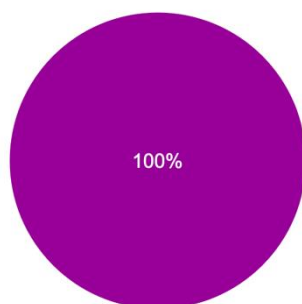
14 respostas



- Discordo totalmente
- Discordo parcialmente
- Nem concordo ou discordo
- Concordo parcialmente
- Concordo totalmente
- Sem condições de avaliar

5. As reuniões do painel tinham pautas e objetivos definidos.

14 respostas

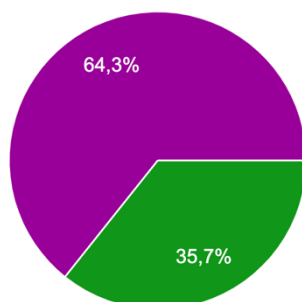


- Discordo totalmente
- Discordo parcialmente
- Nem concordo ou discordo
- Concordo parcialmente
- Concordo totalmente
- Sem condições de avaliar

TREINAMENTO

6. Foi disponibilizada informação sobre a estrutura e a metodologia específica para garantir o entendimento do processo geral e dos passos que seriam seguidos para desenvolver a diretriz.

14 respostas

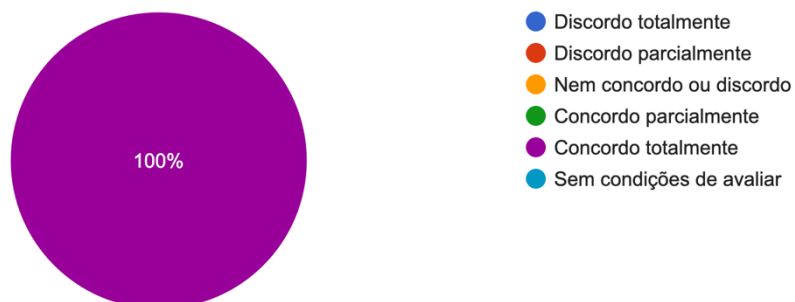


- Discordo totalmente
- Discordo parcialmente
- Nem concordo ou discordo
- Concordo parcialmente
- Concordo totalmente
- Sem condições de avaliar

COORDENADOR DO PAINEL

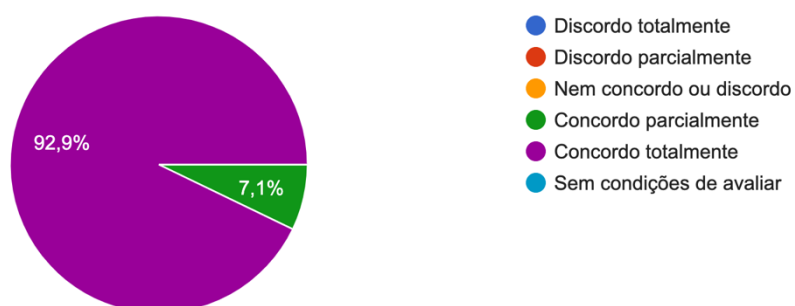
7. O(s) coordenador(es) do painel foi(foram) capaz(es) de prover orientação clínica e metodológica durante os encontros, dando direção e suporte na tomada de decisão.

14 respostas



8. O(s) coordenador(es) do painel conseguiu(conseguiram) conduzir o grupo, estabelecendo um ambiente de suporte capaz de garantir o envolvimen...os os painelistas e expressão livre das opiniões.

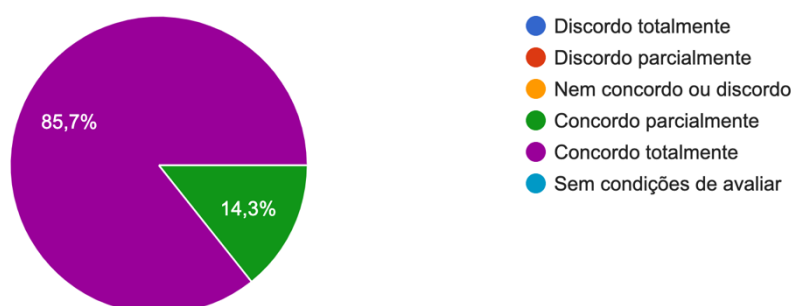
14 respostas



CONFLITO DE INTERESSE

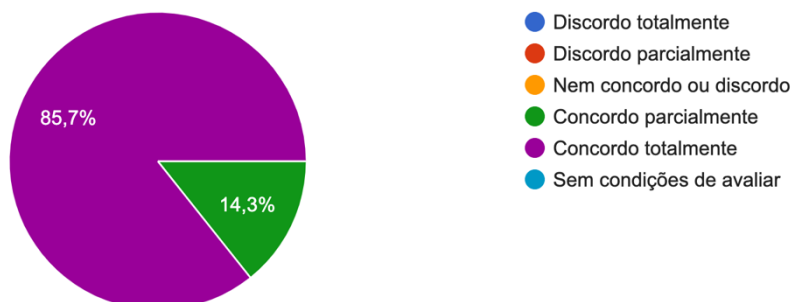
9. Houve uma gestão adequada dos potenciais conflitos de interesse (financeiros, acadêmicos) dos membros do grupo da diretriz, da organização e da síntese das evidências, estando livre de viés.

14 respostas



10. Houve uma gestão adequada de potenciais vieses na interpretação das evidências pelos membros do painel e alinhamento com as crenças anteriores.

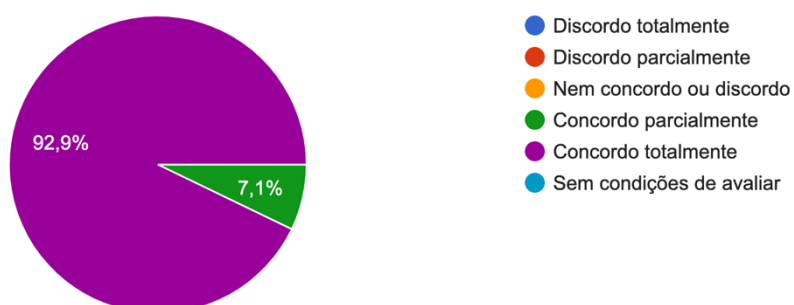
14 respostas



ESCOPO DO GUIDELINE

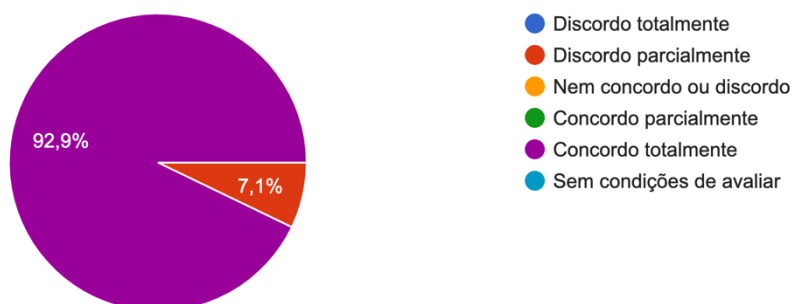
11. O painel teve oportunidade suficiente de se envolver na priorização de questões e definição do escopo da diretriz.

14 respostas



12. O escopo final da diretriz foi claramente comunicado ao grupo envolvido na diretriz e buscou-se concordância.

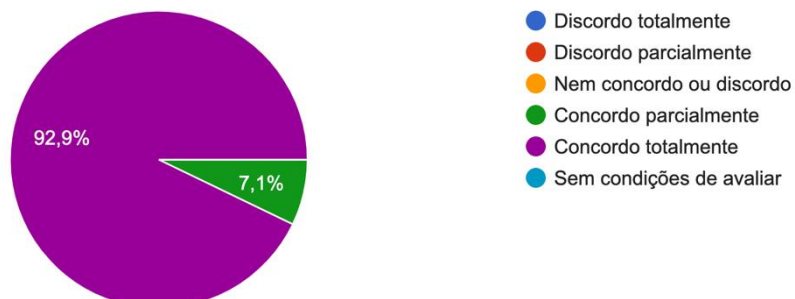
14 respostas



METODOLOGIA E PROCESSO

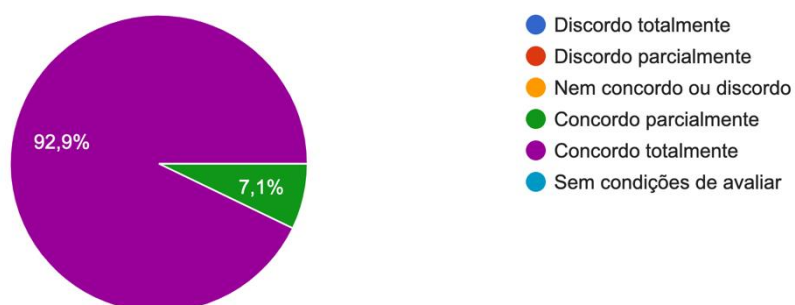
13. A síntese da evidência (SoF) foi minuciosa.

14 respostas



14. O sumário de evidência disponibilizado para discussão foi transparente e viável.

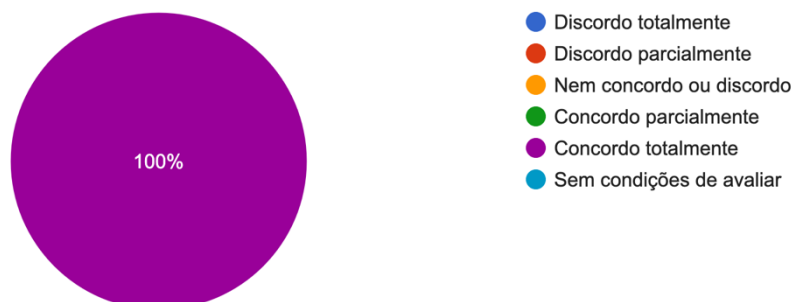
14 respostas



CONSIDERANDO AS EVIDÊNCIAS E CONTRIBUINDO COM EXPERIÊNCIAS INDIVIDUAIS

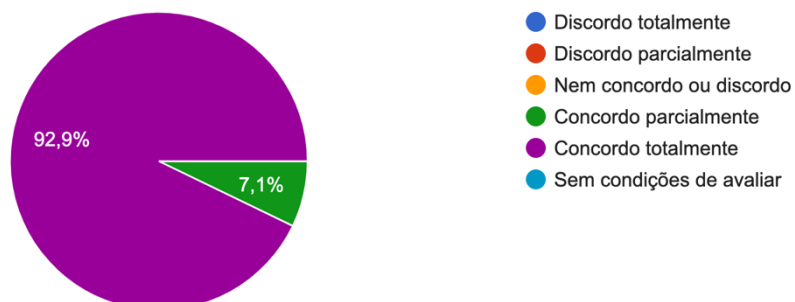
15. Foi dada importância adequada à evidência, incluindo todos os tipos relevantes, de forma equilibrada com a contribuição dos membros do pai...s experiências para interpretação das evidências.

14 respostas



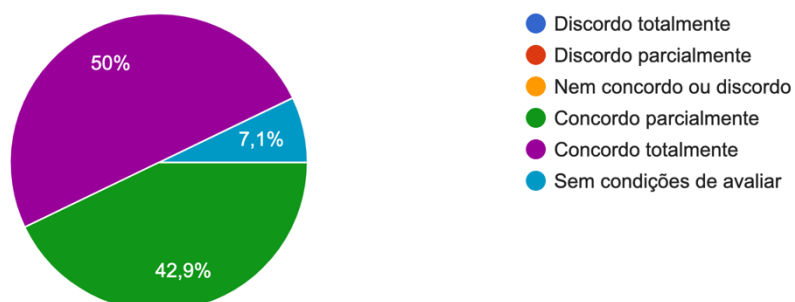
16. O método ou processo utilizado para a tomada de decisão a partir das evidências disponíveis foi apropriado.

14 respostas



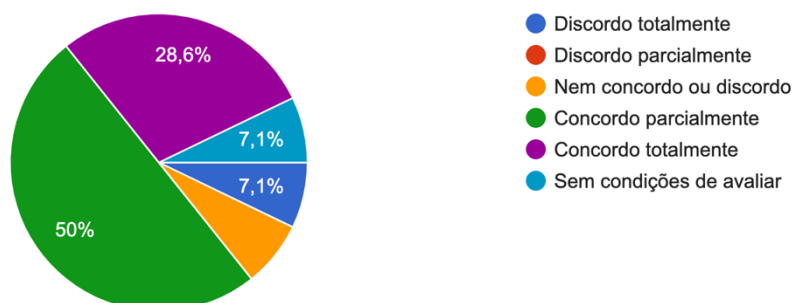
17. Houve apropriado envolvimento e consulta às principais partes interessadas (gestores, clínicos, pacientes, etc.) durante o desenvolvimento da diretriz.

14 respostas



18. Consideração apropriada foi dada aos pontos de vista, perspectivas, valores e preferências dos pacientes.

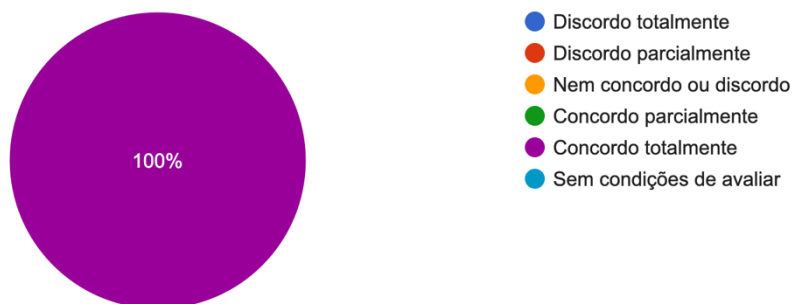
14 respostas



FORMULANDO AS RECOMENDAÇÕES

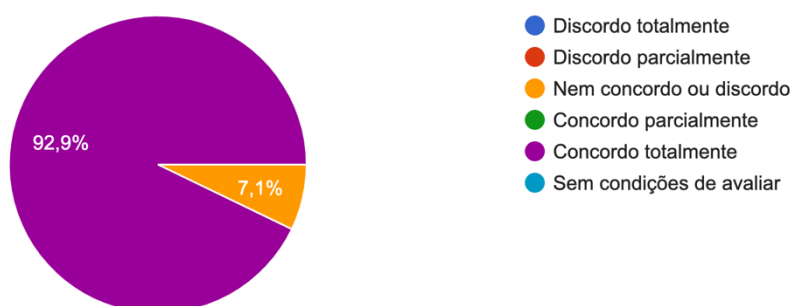
19. Um método adequado foi utilizado para formular as recomendações com transparência dos critérios utilizados.

14 respostas



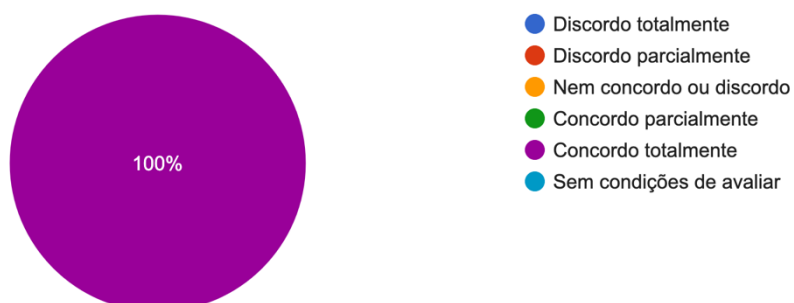
20. Consideração apropriada foi dada a fatores externos relevantes (por exemplo, implicações políticas, definição de fatores específicos para o...ções) na formulação das recomendações da diretriz.

14 respostas



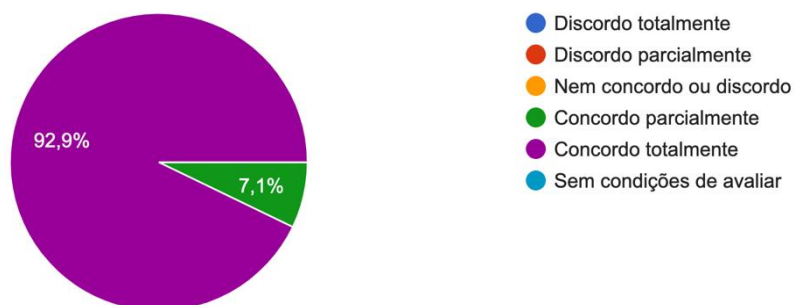
21. O método de consenso utilizado pelo painel foi adequado, havendo a capacidade de chegar a um consenso.

14 respostas



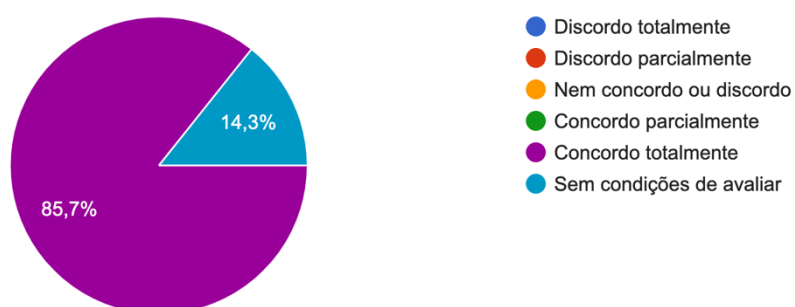
22. A redação das recomendações da diretriz foi formulada de forma clara e praticável.

14 respostas



23. Houve transparência entre as recomendações desenvolvidas pelo painel e as recomendações que aparecem no documento final da diretriz, sendo informada qualquer alteração feita.

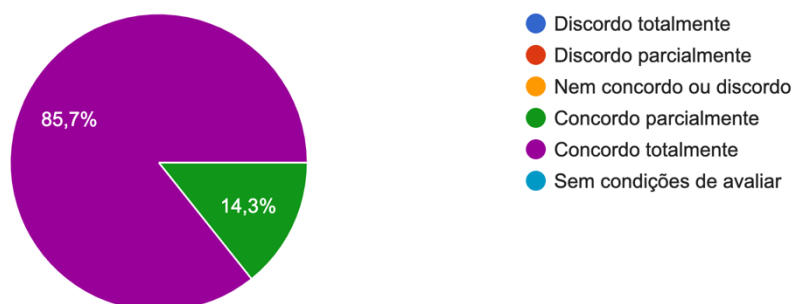
14 respostas



COMPOSIÇÃO DO GRUPO

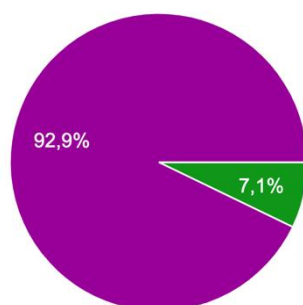
24. Havia diversidade de membros e representação adequada de experiências, especialidades e equilíbrio de expertise na composição do painel.

14 respostas



25. O número de membros do painel foi apropriado.

14 respostas

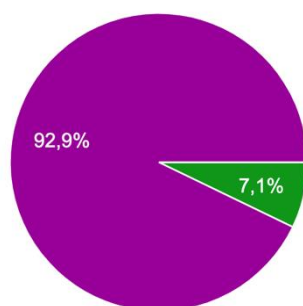


- Discordo totalmente
- Discordo parcialmente
- Nem concordo ou discordo
- Concordo parcialmente
- Concordo totalmente
- Sem condições de avaliar

PAPÉIS DO GRUPO

26. O compromisso exigido estava em um nível apropriado para os membros da diretriz.

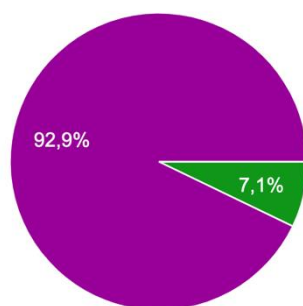
14 respostas



- Discordo totalmente
- Discordo parcialmente
- Nem concordo ou discordo
- Concordo parcialmente
- Concordo totalmente
- Sem condições de avaliar

27. As contribuições dos membros da diretriz foram valorizadas e foi dado o crédito apropriado.

14 respostas

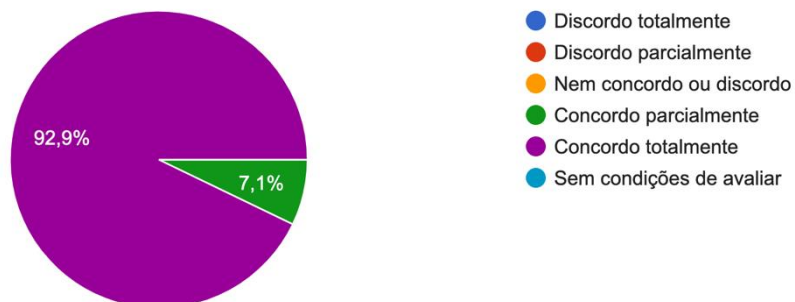


- Discordo totalmente
- Discordo parcialmente
- Nem concordo ou discordo
- Concordo parcialmente
- Concordo totalmente
- Sem condições de avaliar

INTERAÇÃO DO GRUPO

28. Havia respeito mútuo entre os membros da diretriz, com conduta amigável e profissional.

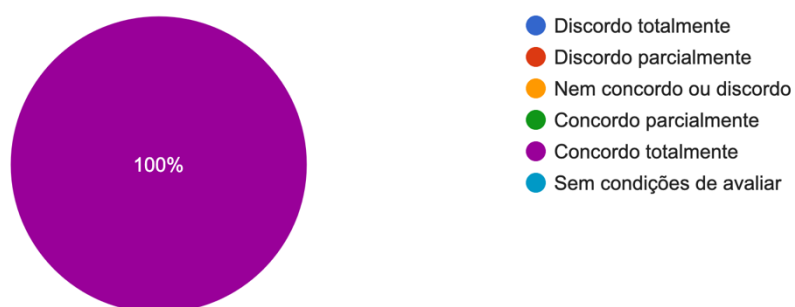
14 respostas



ESCRITA DA DIRETRIZ

29. A escrita da diretriz foi bem planejada, com concordância no formato e oportunidade para os membros do painel fornecerem sugestões e revisarem o texto durante a escrita da diretriz.

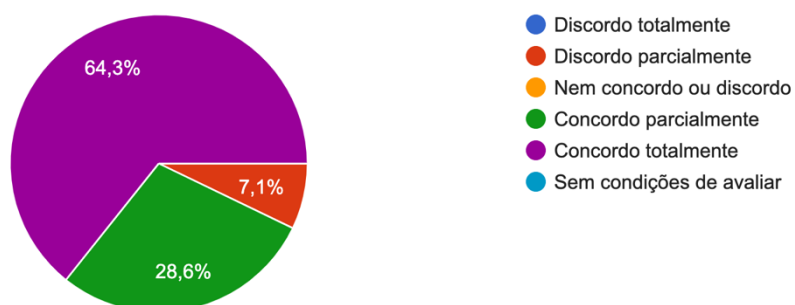
14 respostas



PLANEJAMENTO DA IMPLEMENTAÇÃO E DISSEMINAÇÃO

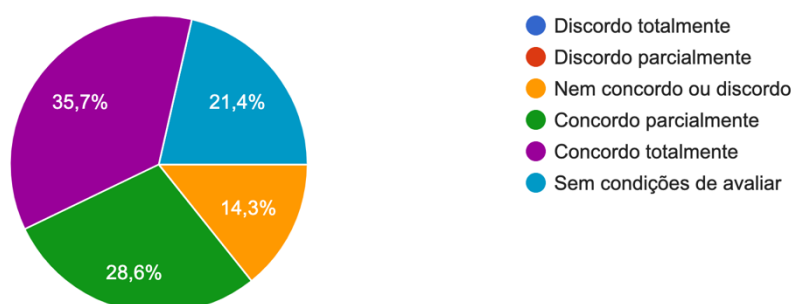
30. Foi dada consideração apropriada a discussão de lacunas na pesquisa e necessidade de pesquisas futuras.

14 respostas



31. Foi dada importância adequada para o planejamento da disseminação e implementação da diretriz.

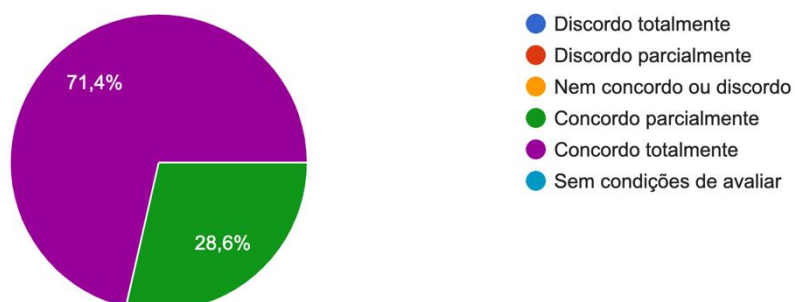
14 respostas



INCENTIVO

32. Eu senti que o meu envolvimento com a diretriz terá um impacto na saúde das pessoas.

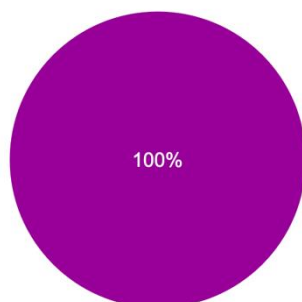
14 respostas



SATISFAÇÃO GERAL

33. De maneira geral, eu estou satisfeito com o processo de desenvolvimento da diretriz.

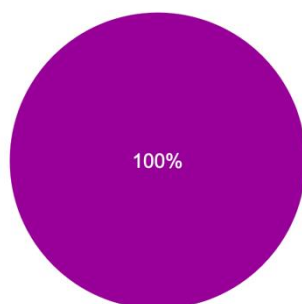
14 respostas



- Discordo totalmente
- Discordo parcialmente
- Nem concordo ou discordo
- Concordo parcialmente
- Concordo totalmente
- Sem condições de avaliar

34. Eu participaria do processo de desenvolvimento desta diretriz novamente.

14 respostas

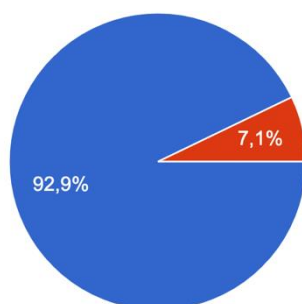


- Discordo totalmente
- Discordo parcialmente
- Nem concordo ou discordo
- Concordo parcialmente
- Concordo totalmente
- Sem condições de avaliar

METODOLOGIA DE DESENVOLVIMENTO DA DIRETRIZ

Na Diretriz que você participou, foi utilizada a metodologia GRADE?

14 respostas

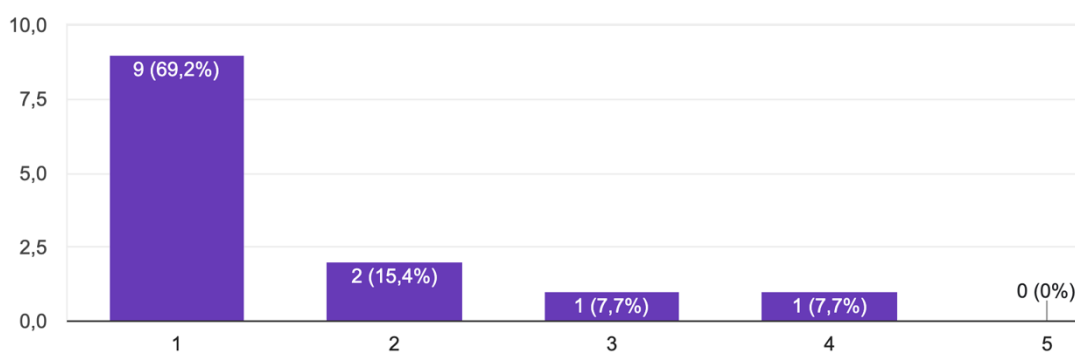


- Sim
- Não
- Não sei responder

Durante o desenvolvimento das recomendações, qual a sua percepção sobre o entendimento/interpretação em relação aos critérios/itens a serem julgados da estrutura EtD (Tabela de Evidências para a Decisão)?

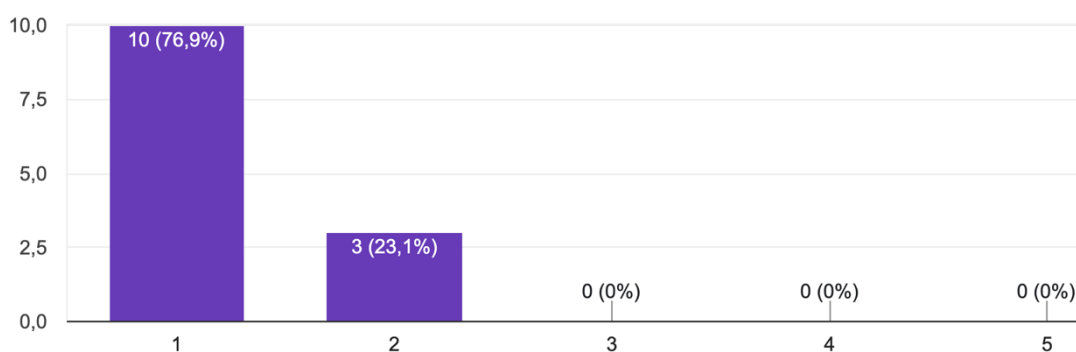
PROBLEMA - O problema, ou seja, a condição de saúde abordada na questão da Diretriz é considerada prioritária?

13 respostas



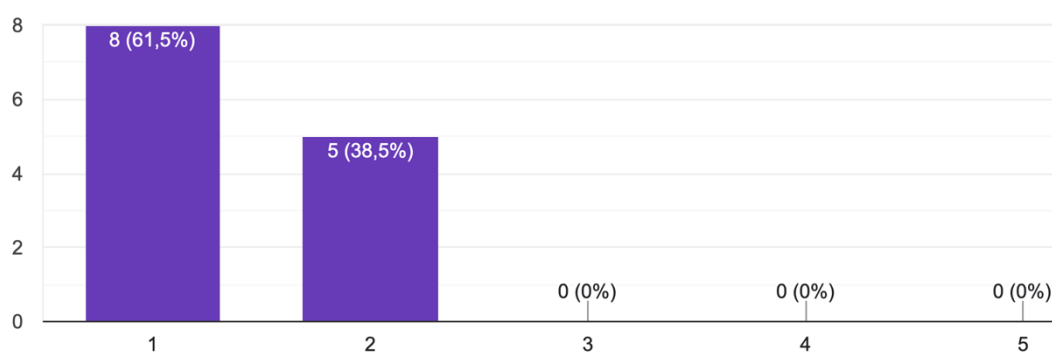
EFEITOS DESEJÁVEIS - Qual a magnitude dos benefícios ou efeitos desejáveis antecipáveis da intervenção em relação aos desfechos?

13 respostas



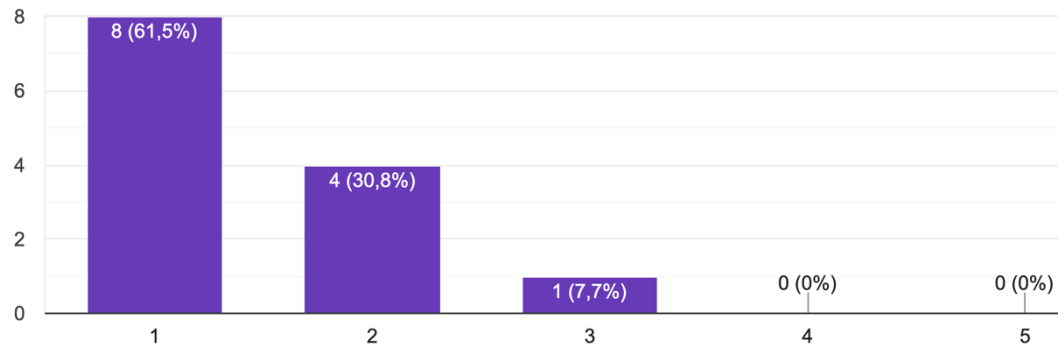
EFEITOS INDESEJÁVEIS - Qual a magnitude dos efeitos indesejáveis / adversos / colaterais antecipáveis da intervenção em relação aos desfechos?

13 respostas



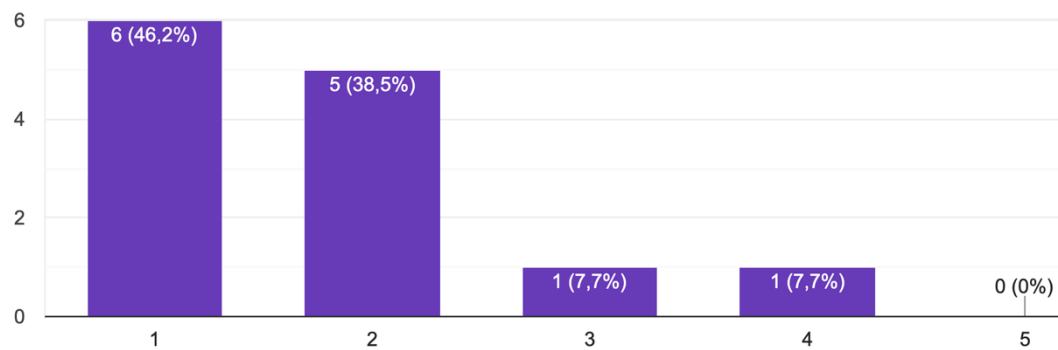
CERTEZA DA EVIDÊNCIA - Qual é a certeza de que os efeitos observados (conjunto da evidências avaliadas na SoF) não se alterariam com novas pesquisas?

13 respostas



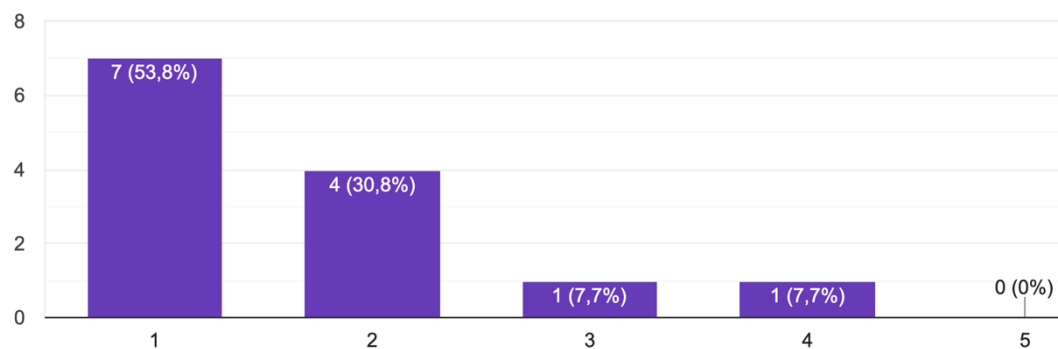
VALORES - Existe importante incerteza ou variabilidade em como a maioria das pessoas valorizam os principais desfechos?

13 respostas



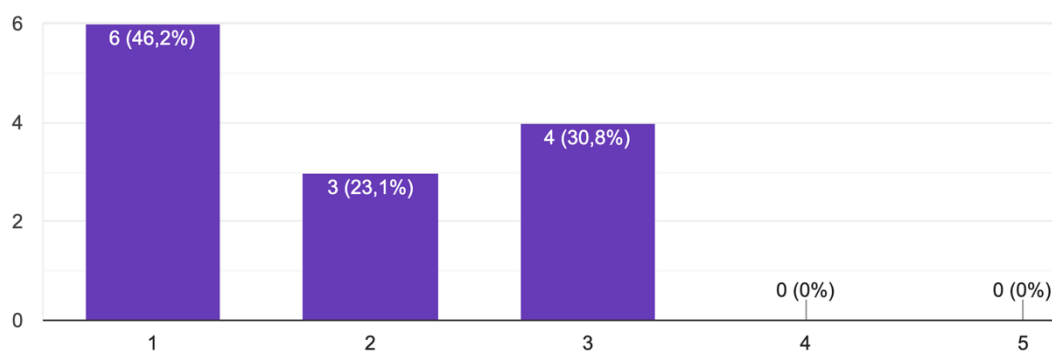
BALANÇO DOS EFEITOS - O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?

13 respostas



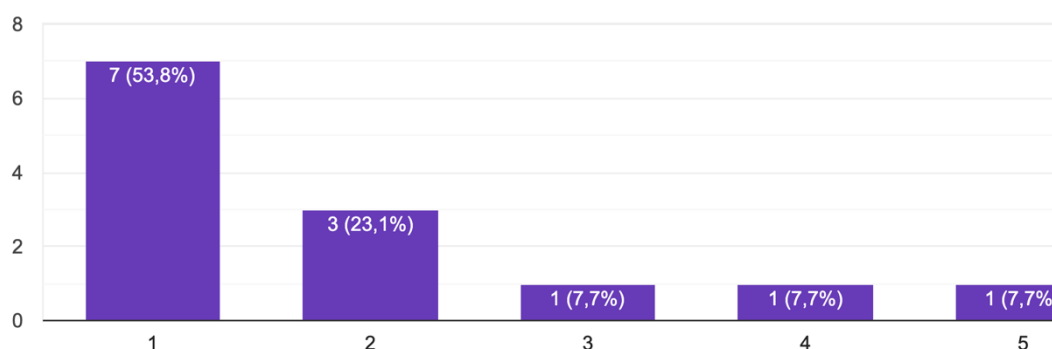
USO DE RECURSOS - Qual o balanço dos recursos necessários (custos) entre fazer ou não a intervenção?

13 respostas



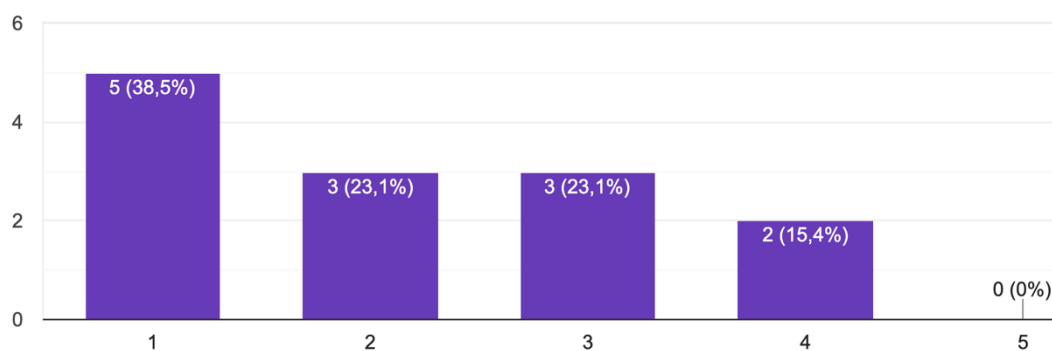
CUSTO EFETIVIDADE - O custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação? A avaliação econômica na qual a estima...fiável e aplicável ao(s) cenário(s) de interesse?

13 respostas



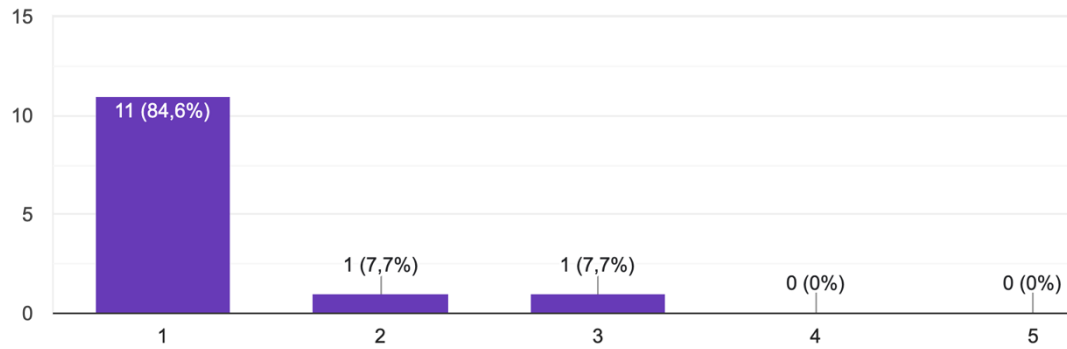
EQUIDADE - Quais são os impactos esperados em relação à equidade em saúde? Existem grupos ou cenários que podem estar em desvantagem em relação às opções consideradas?

13 respostas



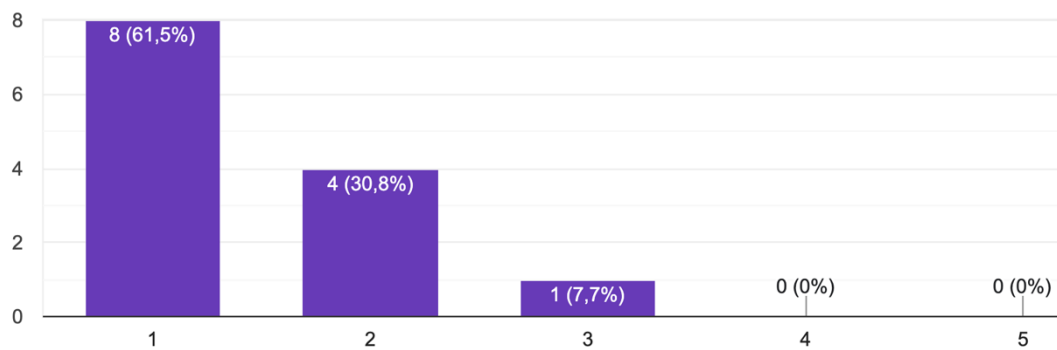
ACEITABILIDADE - A intervenção é aceitável para os principais interessados? Existem partes interessadas importantes que não aceitariam a distribuição de benefícios, malefícios e custos?

13 respostas



VIABILIDADE - Há viabilidade para implementação da intervenção? A intervenção (opção) é sustentável? Existem barreiras importantes que p...ção) ou requerem consideração ao implementá-la?

13 respostas



Anexo

UFPEL - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PELOTAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do processo de desenvolvimento de Diretrizes para a Prática Clínica

Pesquisador: Françoise Helene van de Sande Leite

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 57688322.2.0000.5318

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas/ FO-UFPel

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.477.613

Apresentação do Projeto:

As informações foram retiradas do arquivo Informações Básicas do Projeto

"PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1790956" de 06/04/2022.

Resumo: As diretrizes para a prática clínica (DPC) são documentos desenvolvidos de forma sistemática, baseados na avaliação das melhores evidências disponíveis, com o propósito de auxiliar os profissionais e gestores na tomada de decisão na prática clínica para indivíduos, populações e sistemas de saúde. O presente trabalho tem como objetivo avaliar a percepção dos diferentes participantes envolvidos, coordenadores/coordenadores adjuntos e painelistas, em relação ao processo de desenvolvimento, adaptação ou adoção de DPC. Este estudo será uma pesquisa exploratória com uma amostra de conveniência, em dois estudos transversais (avaliação da percepção de coordenadores/coordenadores adjuntos e avaliação da percepção de painelistas), através de questionários autoaplicáveis, de forma online, para avaliar a percepção dos participantes envolvidos no processo. Serão convidados a participar todos os coordenadores, coordenadores adjuntos, e painelistas que tenham participado do desenvolvimento de DPC vinculadas ao projeto GODEC, que já tenham finalizado as recomendações propostas na diretriz até o momento da aplicação do questionário. Os questionários foram idealizados para avaliação de diretrizes desenvolvidas pela metodologia GRADE, portanto, perguntas sobre a metodologia incluirão apenas coordenadores e painelistas que tenham participado de diretrizes que utilizaram o GRADE.

Endereço: Rua Gonçalves Chaves, 457

Bairro: Centro

CEP: 96.015-560

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)3260-2821

Fax: (53)3260-2801

E-mail: cepodonto@ufpel.edu.br

**UFPEL - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PELOTAS**



Continuação do Parecer: 5.477.613

Hipótese: Uma análise para teste de hipótese estatística não está prevista, no entanto, a hipótese de trabalho é que a partir da avaliação dos resultados será possível identificar, sob a ótica dos participantes, os pontos de maiores dificuldades e facilidades encontradas durante o desenvolvimento da diretriz. Metodologia Proposta: Aspectos éticos Este projeto será encaminhado para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas. O recrutamento dos participantes e envio dos questionários apenas será realizado mediante parecer favorável pelo CEP. Os participantes receberão um convite por endereço eletrônico e / ou WhatsApp e em anexo, um TCLE (Apêndices 1 e 2), através do qual serão informados sobre a pesquisa, e apenas após sentirem-se suficientemente esclarecidos, e aceitarem participar, serão direcionados ao preenchimento do questionário. Durante o preenchimento do questionário, os participantes poderão interromper sua participação, a qualquer momento, sem prejuízos. Os participantes não serão identificados. No questionário não haverá coleta de dados pessoais tais como: nome, idade, sexo, ou endereço eletrônico. O pesquisador responsável pela pesquisa assinará um Termo de Confidencialidade dos dados da pesquisa (Apêndice 3). Delineamento do estudo Será realizada uma pesquisa exploratória, com uma amostra de conveniência em dois estudos transversais (avaliação da percepção de coordenadores e avaliação da percepção de painelistas), através de questionários autoaplicáveis de forma on-line, para avaliar a percepção dos participantes sobre o desenvolvimento ou adaptação de Diretrizes para a Prática Clínica em Odontologia. Estatística descritiva será utilizada para o reporte dos resultados. Amostra O processo de amostragem dos estudos será por conveniência, (i) com os coordenadores e coordenadores adjuntos de Diretrizes para a Prática Clínica da iniciativa GODEC (Global Observatory for Dental Care), e (ii) com os participantes que integraram os painéis de especialistas destas diretrizes. O GODEC é uma iniciativa que está desenvolvendo 24 diretrizes para a prática clínica odontológica em parceria com o Ministério da Saúde, para aplicação da Atenção Primária em Saúde (APS) do Sistema Único de Saúde (SUS).

Recrutamento Os participantes serão recrutados através de convite, que será realizado nos grupos de trabalho das diretrizes (via WhatsApp e correio eletrônico), com explicação dos objetivos do estudo, tipo de participação (questionário), e em anexo à correspondência eletrônica, será disponibilizada uma cópia do TCLE para prévia leitura. Ao clicar no link enviado, o participante será direcionado a um questionário on-line (Google Formulários), contendo na primeira o título e objetivo do estudo, tempo estimado para responder o

Endereço: Rua Gonçalves Chaves, 457

Bairro: Centro

UF: RS

Município: PELOTAS

CEP: 96.015-560

Telefone: (53)3260-2821

Fax: (53)3260-2801

E-mail: cepodonto@ufpel.edu.br

**UFPEL - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PELOTAS**



Continuação do Parecer: 5.477.613

questionário, e se aceita ou não participar do estudo. Os participantes que aceitarem participar, irão assinalar a concordância na primeira seção, sendo direcionados às seções seguintes do formulário, contendo as perguntas. Os participantes que não aceitarem participar, irão assinalar "não" e serão direcionados ao encerramento. Desenvolvimento e/ou Adaptação dos questionários Dois questionários autoaplicáveis serão hospedados na

plataforma on-line Google Formulários. Os procedimentos adotados, para a construção do questionário aos coordenadores e tradução/adaptação do questionário aos painelistas, estão resumidos a seguir. **Questionário Coordenadores** Um questionário com 62 perguntas, em 4 seções principais, que abordam a organização durante o desenvolvimento ou adaptação das diretrizes, o processo metodológico de desenvolvimento ou adaptação utilizado, identificação das maiores dificuldades de entendimento dos membros do painel em relação aos critérios da estrutura EtD (tabela de evidência para a decisão). **Questionário**

Painelistas O questionário foi traduzido e adaptado de uma ferramenta já existente, o Paineview, no idioma inglês (WIERCIOCH et al., 2020). Este é composto por 34 afirmativas, categorizadas em 15 tópicos. Aspectos específicos do processo de desenvolvimento da diretriz são abordados, como escopo, metodologia, evidências e recomendações, além de domínios relacionados à administração, treinamento, satisfação, e incentivo à

participação, etc. **Crêterios de Inclusão:** As informações foram retiradas do arquivo Informações Básicas do Projeto "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1790956" de 06/04/2022.

Como critérios de inclusão no estudo 1, serão elegíveis os coordenadores e coordenadores adjuntos, vinculados ao projeto GODEC, que coordenaram o desenvolvimento ou adaptação de diretrizes para a prática clínica, e que tenham finalizado as recomendações de todas as questões formuladas em uma diretriz. Como critérios de inclusão no estudo 2, serão elegíveis os participantes que compuseram a equipe de especialistas (painelistas) das diretrizes do projeto GODEC que tenham sido desenvolvidas / adaptadas com a metodologia GRADE, e que tenham finalizado as recomendações de todas as questões formuladas. **Crêterios de Exclusão:** As informações foram retiradas do arquivo Informações Básicas do Projeto "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1790956" de 06/04/2022.

Participantes de diretrizes em andamento serão excluídos da amostra.

Objetivo da Pesquisa:

As informações foram retiradas do arquivo Informações Básicas do Projeto

"PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1790956" de 06/04/2022. Conhecer a percepção dos

Endereço: Rua Gonçalves Chaves, 457

Bairro: Centro

CEP: 96.015-560

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)3260-2821

Fax: (53)3260-2801

E-mail: cepodonto@ufpel.edu.br

**UFPEL - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PELOTAS**



Continuação do Parecer: 5.477.613

diferentes participantes envolvidos em relação ao processo de desenvolvimento ou adaptação de diretrizes para a prática clínica em Odontologia. Objetivos Específicos. Apresentar a percepção dos coordenadores / coordenadores adjuntos sobre o processo de desenvolvimento ou adaptação de diretrizes para a prática clínica; Apresentar a percepção dos painelistas sobre o processo de desenvolvimento ou adaptação de diretrizes para a prática clínica; Conhecer a dinâmica de trabalho adotada durante o desenvolvimento ou adaptação das diretrizes; Identificar potenciais barreiras e facilitadores no processo de desenvolvimento ou adaptação de diretrizes para a prática clínica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As informações foram retiradas do arquivo Informações Básicas do Projeto

"PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1790956" de 06/04/2022.

Os riscos da pesquisa são classificados como mínimos, podendo despertar cansaço ou aborrecimento ao responder o questionário, ou receio que a

quebra de sigilo e anonimato ocorram. Para minimizar estes riscos, o formulário não irá coletar nenhuma informação que possa identificar o

participante, e a lista de endereços eletrônicos / WhatsApp (para a realização do convite e envio do link para o questionário) ficarão em posse de um

pesquisador em computador protegido por senha. No convite, o tempo estimado para responder o questionário será informado, para que o

participante escolha um momento conveniente para sua realização. Além disso, a participação poderá ser interrompida a qualquer momento. Como benefícios, embora não haja previsão de benefícios diretos aos participantes da pesquisa, a oportunidade de relatar suas experiências, de forma sigilosa sobre o processo, poderá ser de alguma forma gratificante para os participantes, por terem sua visão considerada para ajudar no desenvolvimento de futuras diretrizes. Como benefícios da pesquisa, pode-se destacar que ao conhecer a percepção dos participantes, poderão ser identificados os aspectos de maior dificuldade / facilidade, com intuito de ajudar no processo de treinamento para o desenvolvimento de diretrizes futuras.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo nacional, unicêntrico, observacional. Caráter acadêmico. Patrocinador: recursos próprios

Endereço: Rua Gonçalves Chaves, 457

Bairro: Centro

CEP: 96.015-560

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)3260-2821

Fax: (53)3260-2801

E-mail: cepodonto@ufpel.edu.br

**UFPEL - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PELOTAS**



Continuação do Parecer: 5.477.613

dos pesquisadores, valor R\$ 6.400,00. País de Origem: Brasil. Número de participantes incluídos: 220. Centro(s) de pesquisa no Brasil: Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas. Armazenamento de amostras em banco de material biológico: não se aplica. Instrumentos para coleta de dados / questionários / descrição de exames, etc encontram-se devidamente anexados ao projeto? Sim. Previsão de início do estudo: (01 de agosto de 2022) e término do estudo (15 de dezembro de 2023).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se da análise de resposta ao parecer pendente número 5.366.047 emitido pelo CEP em 25/04/2022:

1) No documento intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1790956" de 06/04/2022, solicita-se a submissão do TCLE dos painelistas. O documento intitulado TCLEP de 05/04/2022 apresenta conteúdo referente ao termo de confidencialidade.

RESPOSTA: Foi corrigido e colocado novamente o TCLE dos painelistas.

ANÁLISE: ATENDIDA

2) Nos documentos intitulados "Projeto" de 05/04/2022 e "TCLE" de 05/04/2022, solicita-se reformulação dos TCLEs para painelistas e coordenadores adequando ao objetivo da pesquisa. O objetivo apresentado no projeto não é o mesmo que consta nos TCLEs para painelistas e coordenadores.

RESPOSTA: Foram corrigidos e reformulados os TCLEs adequando ao objetivo da pesquisa. As modificações estão grifadas no texto do projeto e TCLE.

ANÁLISE: ATENDIDA

3) No documento intitulado "Projeto" de 05/04/2022 no item TCLE de painelistas, as informações (p.ex. tempo de preenchimento do questionário, entre outras) que constam no TCLE não são as mesmas que constam no projeto. Se realmente houver divergência no tempo de preenchimento dos dois questionários apresentados no projeto, incluir estes detalhes na seção de metodologia caracterizando as particularidades de cada instrumento.

RESPOSTA: As informações que constam no projeto e no TCLE são as mesmas, e o tempo de preenchimento dos questionários é diferente, pois são 2 questionários diferentes, que estão

Endereço: Rua Gonçalves Chaves, 457

Bairro: Centro

CEP: 96.015-560

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)3260-2821

Fax: (53)3260-2801

E-mail: cepodonto@ufpel.edu.br

**UFPEL - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PELOTAS**



Continuação do Parecer: 5.477.613

anexados ao projeto. Está descrito no convite aos participantes (TCLEs). Conforme solicitação do parecerista, o tempo estimado de resposta dos questionários foi inserido também na metodologia, no item referente a cada "Questionário (4.6.1 e 4.6.2)" – grifado no texto do projeto.

ANÁLISE: ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo "relatório" para que sejam devidamente apreciadas no CEP, conforme Resolução CNS No 466/12, item XI.2.d e Resolução CNS No 510/16, art. 28, item V.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1790956.pdf	06/06/2022 14:31:33		Aceito
Outros	Carta_resposta.docx	06/06/2022 14:29:50	Françoise Helene van de Sande Leite	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ConviteTCLE_painelistas.pdf	06/06/2022 14:28:12	Françoise Helene van de Sande Leite	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ConviteTCLE_coordenadores.pdf	06/06/2022 14:27:23	Françoise Helene van de Sande Leite	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Paula_final.pdf	06/06/2022 14:26:39	Françoise Helene van de Sande Leite	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoAssinada_.pdf	06/04/2022 11:50:51	THAIS MAZZETTI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Gonçalves Chaves, 457

Bairro: Centro

CEP: 96.015-560

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)3260-2821

Fax: (53)3260-2801

E-mail: cepodonto@ufpel.edu.br

UFPEL - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PELOTAS



Continuação do Parecer: 5.477.613

PELOTAS, 20 de Junho de 2022

Assinado por:
Marília Leão Goettems
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gonçalves Chaves, 457

Bairro: Centro

CEP: 96.015-560

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)3260-2821

Fax: (53)3260-2801

E-mail: cepodonto@ufpel.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Odontologia
Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Área de Concentração em Clínica Odontológica – Ênfase em Periodontia



Dissertação

**Influência das dietas vegana e vegetariana na saúde periodontal:
uma revisão sistemática e metanálises.**

Aritana Lopes Severo

Pelotas, 2023

Aritana Lopes Severo

**Influência das dietas vegana e vegetariana na saúde periodontal:
uma revisão sistemática e metanálises.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Clínica Odontológica/Periodontia.

Orientadora: Profa. Dra. Natália Marcumini Pola

Pelotas, 2023

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

S498i Severo, Aritana Lopes

Influência das dietas vegana e vegetariana na saúde periodontal : uma revisão sistemática e metanálises / Aritana Lopes Severo ; Natália Marcumini Pola, orientadora. — Pelotas, 2023.

50 f.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica - ênfase em Periodontia, Programa de pós-graduação em Odontologia / Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas, 2023.

1. Dieta vegetariana. 2. Doença periodontal. 3. Inflamação. 4. Revisão sistemática. I. Pola, Natália Marcumini, orient. II. Título.

Black : D64

Elaborada por Leda Cristina Peres Lopes CRB: 10/2064

Aritana Lopes Severo

Influência das dietas vegana e vegetariana na saúde periodontal: uma revisão sistemática e metanálises.

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia, área de concentração em Clínica Odontológica/Periodontia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 13/04/2023

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Natália Marcumini Pola (Orientadora)

Doutora em Odontologia - Periodontia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP

Prof. Dr Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz

Doutor Clínica Odontológica - Periodontia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Prof. Dr. Carlos Heitor Cunha Moreira

Doutor em Odontologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Prof. Dr. Thiago Marchi Martins

Doutor em Odontologia - Periodontia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP

Prof^a. Dr^a. Carolina Clasen Vieira

Doutora em Clínica Odontológica – Endodontia, pela Universidade Federal de Pelotas – UFPel

Agradecimentos

À **Universidade Federal de Pelotas**, na pessoa da Magnífica Reitora Profª Drª Isabela Fernandes Andrade.

À **Faculdade de Odontologia**, na pessoa do Excelentíssimo Diretor Prof. Dr. Fábio Garcia Lima.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia**, na pessoa da Coordenadora do PPGO, Profª Drª Giana da Silveira Lima, e a todos os professores discentes que fizeram parte da minha formação dentro do PPGO-UFPeL.

À **minha orientadora Profª Drª Natália Marcumini Pola**, pelo auxílio, carinho, e envolvimento dedicado em todas as etapas deste processo. Obrigada por acreditar em mim, por me guiar por todo o percurso da pesquisa, e me ajudar a construir essa etapa com mais leveza.

Aos **membros da banca avaliadora**, Prof. Dr Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz, Prof. Dr. Thiago Marchi Martins, Prof. Dr. Carlos Heitor da Cunha e Profa. Dra. Carolina Clasen Vieira, por dispensarem seu tempo na leitura deste trabalho, colaborando desta forma para seu aprimoramento.

Às **minhas amigas e colegas de profissão Raíssa Cói de Araújo e Janine Weachter**, pela amizade e pelo apoio ao longo de toda esta minha trajetória e na minha vida em geral.

Aos **meus pais Paulo e Jussara**, por serem meu porto seguro. Por permitirem que eu tivesse as melhores oportunidades e que mesmo longe, me incentivaram a concluir mais uma etapa da minha vida profissional. Meu mais sincero amor.

Notas Preliminares

O presente trabalho de conclusão de curso foi redigido segundo o Manual de normas UFPel para trabalhos acadêmicos da Universidade Federal de Pelotas de 2019, adotando o Nível de Descrição Tradicional, descrita no referido manual. <<https://wp.ufpel.edu.br/sisbi/files/2019/06/Manual.pdf>> Acesso em: <18 de março de 2023>.

Resumo

SEVERO, Aritana Lopes. **Influência das dietas vegana e vegetariana na saúde periodontal: uma revisão sistemática e metanálises.** Orientadora: Natalia Marcumini Pola. 2023. 50 f. Dissertação de Mestrado em Odontologia – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2023.

Padrões dietéticos pouco saudáveis podem influenciar na patogênese da doença periodontal. Revisões sistemáticas anteriores mostraram que dietas saudáveis baseadas em frutas, legumes e fibras apresentam efeitos benéficos na saúde periodontal. No entanto, estudos avaliando a relação entre dietas vegetarianas e periodontite ainda são escassos, principalmente em relação aos parâmetros clínicos periodontais. Este estudo teve como objetivo revisar sistematicamente a literatura sobre os efeitos dos padrões de dieta vegetariana nos parâmetros inflamatórios periodontais. Buscas eletrônicas foram realizadas em sete bases de dados (PubMed, Scopus, Embase e Web of Science, Cochrane, BVS e Scielo). Dois pesquisadores selecionaram os estudos de forma independente, extraíram os dados e avaliaram o risco de viés, e um terceiro pesquisador foi envolvido para resolver divergências. Cinco metanálises foram realizadas para comparar os parâmetros profundidade de sondagem, sangramento à sondagem, nível de inserção clínica, índice de placa e índice gengival entre indivíduos vegetarianos e não vegetarianos. Seis estudos transversais foram incluídos. Foram observadas diferenças significativas entre parâmetros de profundidade de sondagem (DMP: 0,18; IC95%: -0,30-0,07) e sangramento à sondagem (DMP: 9,31; IC 95%: -16,49–2,13), indicando melhoras significativas nos parâmetros inflamatórios dos vegetarianos quando comparados aos não vegetarianos. Não foi observada diferença significativa no nível de inserção clínica (DMP: -0,15; IC95%:-0,42, 0,11), índice de placa (DMP: 0,04; IC95%:-0,08, 0,15) e índice gengival (DMP: 0,10; IC95%: -0,11, 0,30) entre os grupos. Dentro dos limites desse estudo, pode-se concluir que indivíduos vegetarianos apresentam os parâmetros inflamatórios de profundidade de sondagem e sangramento à sondagem mais controlados quando comparados com indivíduos não vegetarianos.

Palavras-Chave: dieta vegetariana; doença periodontal; inflamação; revisão sistemática

Abstract

SEVERO, Aritana Lopes. Influence of vegan and vegetarian diets on periodontal health: a systematic review and metanalyses. Advisor: Natalia Marcumini Pola. 2023. 50f. Master's Dissertation in Dentistry– Graduate Program in Dentistry. Federal University of Pelotas, Pelotas, 2023.

Unhealthy dietary patterns may influence the pathogenesis of the periodontal disease. Previous systematic reviews have shown that healthy diets based on fruits, vegetables, and fiber showed beneficial effects on periodontal health. However, studies evaluating the relationship between vegetarian diets and periodontitis are still scarce, especially concerning periodontal clinical parameters. This study aimed to review the literature critically and systematically on the effects of vegetarian diet patterns on periodontal inflammatory parameters. Electronic searches were performed in seven databases (PubMed, Scopus, Embase and Web of Science, Cochrane, BVS, and Scielo). Two researchers independently selected studies, extracted data, and assessed the risk of bias, and a third researcher was engaged to resolve disagreements. Five meta-analyses were performed to compare the parameters of probing depth, bleeding on probing, clinical attachment level, plaque index, and gingival index between vegetarian and non-vegetarian subjects. Six cross-sectional studies were included. Significant differences were observed between parameters of probing depth (SPD: 0.18; 95% CI: -0.30-0.07) and bleeding on probing (SPD: 9.31; 95% CI: -16.49–2.13), indicating significant improvements in the inflammatory parameters of vegetarians when compared to non-vegetarians. No significant differences were observed in clinical attachment level (SMD: 0.15; 95%CI: -0.42, 0.11), plaque index (SMD: 0.04; 95%CI: -0.08, 0.15), and gingival index (SMD: 0.10; 95%CI: -0.11, 0.30) between groups. Within the limits of this study, it can be concluded that vegetarian individuals have more controlled inflammatory parameters of probing depth and bleeding on probing when compared to non-vegetarian individuals.

Keywords: vegetarian diet; periodontal disease; inflammation; systematic review

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma do Prisma	23
Figura 2	Gráfico de floresta, para a comparação do parâmetro profundidade de sondagem, entre indivíduos vegetarianos e não vegetarianos	29
Figura 3	Gráfico de floresta, para a comparação do parâmetro sangramento à sondagem, entre indivíduos vegetarianos e não vegetarianos.....	29
Figura 4	Gráfico de floresta, para a comparação do parâmetro nível de inserção clínica, entre indivíduos vegetarianos e não vegetarianos.....	29
Figure 5	Gráfico de floresta, para a comparação do parâmetro índice de placa, entre indivíduos vegetarianos e não vegetarianos.....	30
Figura 6	Gráfico de floresta, para a comparação do parâmetro índice gengival, entre indivíduos vegetarianos e não vegetarianos.....	30
Figura 7	Risco de viés dos estudos incluídos.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos estudos incluídos.....	26
Tabela 2	Valores médios dos parâmetros clínicos periodontais dos estudos incluídos.....	28
Tabela 3	Certeza da evidência dos desfechos primários e secundários dos estudos incluídos	31
Tabela S1	Estratégia de busca nas bases de dados avaliadas.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DP	Doença Periodontal
VEGs	Vegetarianos
Não VEGs	Não Vegetarianos
PS	Profundidade de Sondagem
NIC	Nível de Inserção Clínica
IP	Índice de Placa
IG	Índice Gengival
SS	Sangramento à sondagem
AGE	Produtos finais da glicação avançada

Sumário

1 INTRODUÇÃO	12
2 METODOLOGIA.....	17
2.1 Estratégia de busca	17
2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	19
2.3. Seleção dos estudos	20
2.4 Extração de dados	20
2.5 Risco de viés	21
2.6 Análise estatística	21
2.7 Certeza da evidência	22
3 RESULTADOS	22
3.1 Pesquisa e triagem	22
3.2 Resultados qualitativos	25
3.3 Resultados quantitativos	29
3.4 Risco de viés	30
3.5 Certeza de evidência	31
4 DISCUSSÃO	31
4.1. Considerações finais	35
REFERÊNCIAS	36

1 INTRODUÇÃO

As doenças bucais são um grande desafio para diferentes países, e afetam 3,47 bilhões de pessoas em todo o mundo (JAMES et al., 2018; WHO, 2022). A cárie dentária e doença periodontal (DP) são as patologias bucais mais prevalentes (CURTIS; DIAZ; VAN DYKE, 2020) e, além de impactarem na qualidade de vida dos indivíduos, resultam em aumentos significativos dos custos para os sistemas de saúde em todo o mundo (CURTIS; DIAZ; VAN DYKE, 2020; TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

A alta prevalência de periodontite é preocupante e se trata de um problema de saúde pública, afeta entre 45% e 50% da população adulta em sua forma mais branda (SANZ et al., 2020; TONETTI et al., 2015) e a doença mais grave afeta 9 a 11% da população adulta mundial (EKE et al., 2012; JEPSEN et al., 2018; KASSEBAUM et al., 2014). A prevalência de periodontite severa a nível global em 2010, foi de aproximadamente 11%, afetando em torno de 743 milhões de pessoas (KASSEBAUM et al., 2014), o que a torna a 6ª doença mais prevalente (JAMES et al., 2018; UNIT, 2021). No Brasil, a prevalência estimada de periodontite severa é reportada em 18%, sendo significativamente maior do que a média global (TONETTI et al., 2015).

As DPs são condições que afetam os tecidos de suporte e revestimento dos dentes, e ocorrem por meio da formação e persistência de biofilmes microbianos na estrutura dentária (CHAPPLE et al., 2017), capazes de ativar a resposta imune inata do hospedeiro (CZERNIUK et al., 2022). Essa resposta é autolimitada desde que haja a limpeza dos dentes (CURTIS; DIAZ; VAN DYKE, 2020), e são mediadas pelos fatores de risco aos quais o indivíduo está exposto (MURAKAMI et al., 2018; TONETTI et al., 2015). No entanto, quando em sua forma mais grave, é responsável por uma proporção substancial de edentulismo e disfunção mastigatória, causando comprometimento da qualidade de vida, impacto na saúde geral e desigualdade social (PAPAPANOU et al., 2018).

Dentre as principais DPs, a gengivite induzida por biofilme é considerada uma condição inflamatória específica dos tecidos gengivais marginais, e não se estende aos tecidos de inserção periodontal (cimento, ligamento periodontal e osso alveolar) (CHAPPLE et al., 2018; MURAKAMI et al., 2018; TROMBELLI et al., 2018). Geralmente as alterações teciduais causadas pela gengivite, tais

como edema e vermelhidão, se apresentam de forma sutil, com suave desconforto, sangramento à sondagem, e raramente leva a sangramento espontâneo (TROMBELLI et al., 2018). É reversível desde que haja o rompimento ou remoção do biofilme dental na margem gengival e apical (CHAPPLE et al., 2018; MURAKAMI et al., 2018). Caso contrário, a gengivite se torna crônica e em alguns indivíduos, progride para a periodontite (TONETTI et al., 2015). Por esse motivo, a gengivite é considerada a precursora da periodontite (TROMBELLI et al., 2018).

A progressão das condições inflamatórias dos tecidos periodontais é desencadeada por uma disfunção imunológica em indivíduos suscetíveis (MEYLE; CHAPPLE, 2015; MIRA; SIMON-SORO; CURTIS, 2017; SANZ et al., 2017), acompanhada pela proliferação de espécies bacterianas que normalmente são controladas pela defesa do hospedeiro (CURTIS; DIAZ; VAN DYKE, 2020). Uma falha na resolução dos sistemas imunológico e inflamatório do hospedeiro leva a perda da capacidade de controlar a patogenicidade do biofilme subgengival (PAPAPANOU et al., 2018; TONETTI et al., 2015; TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018), o qual se torna disbiótico, com o surgimento, em sua maioria, de espécies gram-negativas (HAJISHENGALLIS; LAMONT, 2021; VAN DYKE; BARTOLD; REYNOLDS, 2020). Com a persistência de um ciclo de inflamação, um estado inflamatório crônico se instala (GENCO; SANZ, 2020) e, eventualmente, leva à destruição irreversível dos tecidos de suporte, caracterizando a periodontite (CURTIS; DIAZ; VAN DYKE, 2020). A periodontite manifesta-se clinicamente pelo sangramento gengival, perda de inserção clínica, presença de bolsas periodontais e perda óssea alveolar (PAPAPANOU et al., 2018; TONETTI et al., 2015; VAN DYKE; SIMA, 2020).

É reportado que a inflamação e a resposta imune são os determinantes mais próximos da DP (LOOS; VAN DYKE, 2020). Foi estabelecido que fatores/indicadores de risco da DP inerentes ao hospedeiro (TROMBELLI et al., 2018), como o envelhecimento, exposição microbiana, fatores dietéticos, fatores genéticos e epigenéticos, condições sistêmicas (por exemplo, obesidade, diabetes, osteoporose e depressão) ou relacionados a influências ambientais, sendo eles modificáveis ou não, podem influenciar na resposta inflamatória (CZERNIUK et al., 2022; SKOCZEK-RUBIŃSKA; BAJERSKA; MENCLEWICZ,

2018; TROMBELLI et al., 2018). Nesse sentido, foi estabelecido que fatores de risco modificáveis e fatores de estilo de vida, como tabagismo, má dieta e nutrição, estresse psicológico e consumo de álcool são capazes de induzir alterações epigenéticas (GENCO; SANZ, 2020) e podem impactar significativamente na função imunológica dos indivíduos (TROMBELLI et al., 2018).

A dieta desempenha um papel importante na prevenção de doenças crônicas (MARTINON et al., 2021). Quadros de obesidade, hiperglicemia e, concomitantemente, inflamação sistêmica, associados diretamente aos hábitos alimentares, poderiam acelerar a ocorrência e progressão de doenças crônicas não transmissíveis como as DP's (JAMES et al., 2018; WATSON et al., 2022).

Neste sentido, o impacto dos hábitos alimentares e nutricionais na saúde periodontal tem sido investigado (BOTELHO et al., 2020). Os padrões dietéticos pouco saudáveis surgiram como um indicador de risco contribuinte para a patogênese periodontal (CHAPPLE et al., 2017; COSTA et al., 2022), visto que o consumo de certos alimentos contribui para o desenvolvimento da microbiota gengival disbiótica (PARVEEN, 2021), aumentando a inflamação gengival e o risco de periodontite em pacientes sem outras condições sistêmicas (BAUMGARTNER et al., 2009; HUJOEL; LINGSTRÖM, 2017; MARTINON et al., 2021; WATSON et al., 2022). Evidências encontradas na literatura mostram que dietas ricas em gorduras saturadas (BAWADI et al., 2011), carnes vermelhas (LOOS; VAN DYKE, 2020), carboidratos refinados (WRIGHT et al., 2020) e açúcares de adição (LULA et al., 2014) tem sido associadas à periodontite. Em contraste, padrões alimentares rico em saladas, frutas e vegetais podem contribuir para o manutenção da saúde periodontal (COSTA et al., 2022; MACHADO et al., 2021; WRIGHT et al., 2020).

Dietas vegetarianas são tipicamente mais ricas em frutas, vegetais, grãos integrais, leguminosas e nozes e vários produtos de soja, correspondendo a maiores quantidades de micronutrientes antioxidantes, como vitaminas C e E, fitoquímicos e fibras alimentares (SANTONOCITO et al., 2021). Apesar de ainda inconsistentes, evidências recentes têm demonstrado potenciais benefícios das dietas vegetarianas, incluindo a dieta vegana (VILLETTE et al., 2022) para a saúde geral. Alguns autores sugerem que dietas vegetarianas balanceadas apresentam um efeito protetor contra muitas doenças crônicas como obesidade,

diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer, comuns em países industrializados (AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION AND DIETITIANS OF CANADA, 2003; MENZEL et al., 2020a; SEGASOTHY; PHILLIPS, 1999; VILLETTE et al., 2022).

Em pesquisa realizada pelo Ibope Inteligência, 30 milhões de brasileiros se declararam vegetarianos em 2018, representando 14% da população (IBOPE INTELIGÊNCIA, 2018). O crescente número de adeptos a esse tipo de dieta tem como motivações a ética animal, os problemas ambientais associados à pecuária, além dos potenciais benefícios à saúde (MENZEL et al., 2020; WILSON; WEATHERALL; BUTLER, 2004). O padrão alimentar vegetariano (VEG) é aquele segundo o qual nada que implique o sacrifício de vidas animais deve servir à alimentação (AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION AND DIETITIANS OF CANADA, 2003). Segundo a Sociedade Vegetariana Brasileira (2017), os padrões alimentares da dieta VEG são classificados em: (a) Ovolactovegetarianismo: utiliza ovos, leite e laticínios na sua alimentação; (b) Lactovegetarianismo: utiliza leite e laticínios na sua alimentação; (c) Ovovegetarianismo: utiliza ovos na sua alimentação; (d) Vegetarianismo estrito: não utiliza nenhum produto de origem animal na sua alimentação; (e) alimentação vegana: não utiliza nenhum tipo de produto/insumo de origem animal ou que tenha sido testado em animais. No entanto, a dieta VEG difere da dieta onívora em alguns aspectos que vão além da supressão de produtos cárneos. Apesar da dieta sem carne ser apresentada como uma opção saudável, também pode ter sérias consequências à saúde (WILSON; WEATHERALL; BUTLER, 2004). Dietas VEG restritivas ou desequilibradas podem resultar em deficiências de micronutrientes tais como vitamina B12, vitamina D, ferro, zinco e cálcio (NEUFINGERL; EILANDER, 2022), por serem encontrados principalmente em alimentos de origem animal ou estarem em menor biodisponibilidade em alimentos vegetais. No entanto, a deficiência de vitamina B12, presente apenas em produtos de origem animal, é a única claramente descrita, especialmente para a dieta vegana (VILLETTE et al., 2022).

O consumo inadequado ou baixa ingestão tanto de macronutriente como micronutrientes, tais como fibras dietéticas, ácidos graxos, ômega-3, vitamina A, vitamina B12, vitamina C e cálcio, podem contribuir como causas componentes para o desenvolvimento e progressão da periodontite, estando associados a um

risco aumentado da doença (DOMMISCH et al., 2018; MARTINON et al., 2021; WATSON et al., 2022). Uma recente metanálise mostrou efeito benéfico da ingestão suplementar ou dietética de ácidos graxos ômega-3 na saúde periodontal, com redução de profundidade de sondagem, ganho de inserção clínica e redução de sangramento à sondagem, sugerindo que a ingestão suplementar ou dietética de ácidos graxos ômega-3 para o tratamento da periodontite pode ter um impacto positivo na doença (HEO et al., 2022).

Evidências recentes têm avaliado a associação entre padrões de dieta e as condições periodontais. Khocht et al. (2021) avaliaram 39 indivíduos periodontalmente saudáveis e testaram a hipótese de que a inflamação reduzida associada a dieta VEG promoveria um perfil bacteriano subgengival mais comensal. Os VEGs apresentaram níveis mais elevados de microbiota associada a saúde gengival enquanto indivíduos não VEG apresentaram maior prevalência de espécies associadas a periodontite (KHOCHT et al., 2021). Em outro estudo, um total de 4514 indivíduos idosos foram entrevistados e questionados quanto a hábitos comportamentais relacionados à saúde geral, bucal e alimentares (KWON; KIM, 2022), foi reportado que a prevalência de DP é reduzida quando há o aumento do consumo de alimentos vegetais. As associações entre a ingestão de nutrientes isolados, padrões alimentares baseados em nutrientes e o risco de DP também foram recentemente investigadas (WATSON et al., 2022). A maior ingestão de vitaminas B6, B12, C e E, folato, ferro, potássio e magnésio foi significativamente associada ao menor risco de DP (VAN DER VELDEN; KUZMANOVA; CHAPPLE, 2011), enquanto a maior ingestão de gordura saturada foi associada ao maior risco de DP (WATSON et al., 2022). Os autores ressaltam que o padrão alimentar com alto consumo de micronutrientes e fibras associado ao menor risco de DP, engloba alta ingestão de frutas e vegetais.

Diante do exposto, pode-se afirmar que a literatura ainda é inconclusiva com relação aos mecanismos ao qual as DPs e os padrões de dieta podem estar associados. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi produzir uma avaliação crítica sistemática atualizada da literatura, abordando os efeitos dos padrões de dieta vegetariana nos parâmetros inflamatórios periodontais.

2 METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi descrita de acordo com as recomendações do PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (Anexo 1) (PAGE et al., 2021), e o seu protocolo foi previamente registrado na base PROSPERO, sob o código CRD42022366357 (www.crd.york.ac.uk/PROSPERO). Para selecionar publicações pertinentes, a seguinte questão de pesquisa foi projetada: *“Os padrões de dieta vegetarianos influenciam os parâmetros clínicos periodontais?”*

Para essa pergunta, a estratégia PECO se estruturou da seguinte forma:

População: Indivíduos adultos.

Exposição: Indivíduos vegetarianos e seus subtipos.

Comparação: Indivíduos adultos, onívoros ou consumidores de qualquer outra dieta não vegetariana.

Desfecho (Outcome): Avaliações dos parâmetros clínicos periodontais (profundidade de sondagem, sangramento à sondagem, nível de inserção clínica, índice de placa e índice gengival).

2.1 Estratégia de busca

Seis bancos de dados eletrônicos foram utilizados para identificar os possíveis estudos a serem incluídos nessa revisão (PubMed/MEDLINE, Cochrane, Embase, Web of Science, Scopus, Biblioteca Virtual em Saúde). A busca foi realizada até dezembro de 2022. A seguinte estratégia de busca foi aplicada na base de dados PubMed:

#1 - (“periodontal diseases”[MeSH Terms] OR (“disease, periodontal”[MeSH Terms] OR (“diseases, periodontal”[MeSH Terms] OR (“Periodontal Disease”[MeSH Terms] OR (“Parodontoses”[MeSH Terms] OR (“Pyorrhea Alveolaris”[MeSH Terms] OR (“gingivitis”[MeSH Terms] OR (“gingivites”[MeSH Terms] OR (“gingival diseases”[MeSH Terms] OR (“Disease, Gingival”[MeSH Terms] OR (“Diseases, Gingival”[MeSH Terms] OR (“Gingival Disease”[MeSH Terms] OR (“Gingivosis”[MeSH Terms] OR (“Gingivoses”[MeSH Terms] OR (“periodontitis”[MeSH Terms] OR (“Chronic Periodontitis”[MeSH Terms] OR (“Chronic Periodontitides”[MeSH Terms] OR (“Periodontitides, Chronic”[MeSH Terms] OR (“Periodontitis, Chronic”[MeSH Terms] OR (“Adult Periodontitis”[MeSH Terms] OR (“Adult Periodontitides”[MeSH Terms] OR (“Periodontitides, Adult”[MeSH Terms] OR (“Periodontitis, Adult”[MeSH Terms] OR (“Periodontal Index”[MeSH Terms] OR (“Index, Periodontal”[MeSH Terms] OR (“Indices, Periodontal”[MeSH Terms] OR (“Periodontal Indices”[MeSH Terms] OR (“Periodontal Indexes”[MeSH Terms] OR

("Indexes, Periodontal "[MeSH Terms] OR ("Community Periodontal Index of Treatment Needs "[MeSH Terms] OR ("CPITN "[MeSH Terms] OR ("Bleeding on Probing, Gingival "[MeSH Terms] OR ("Gingival Bleeding on Probing "[MeSH Terms] OR ("Gingival Index "[MeSH Terms] OR ("Gingival Indices "[MeSH Terms] OR ("Index, Gingival "[MeSH Terms] OR ("Indices, Gingival "[MeSH Terms] OR ("Gingival Indexes "[MeSH Terms] OR ("Indexes, Gingival "[MeSH Terms] OR ("periodontal conditions "[MeSH Terms] OR ("full-mouth periodontal examination "[MeSH Terms] OR ("dental calculus "[MeSH Terms]) OR ("gingival diseases"[All Fields] OR ("gingival bleeding"[All Fields] OR ("bleeding, gingiva"[All Fields] OR ("paradontal disease"[All Fields] OR ("parodontopathy"[All Fields] OR ("paraodontopathy"[All Fields] OR ("parodontopathy"[All Fields] OR ("parodontal disease"[All Fields] OR ("parodontium disease"[All Fields] OR ("parodontive tissue disease"[All Fields] OR ("peridontal disease"[All Fields] OR ("peridontal tissue disease"[All Fields] OR ("peridontium disease"[All Fields] OR ("periodontal diseases"[All Fields] OR ("periodontal infection"[All Fields] OR ("periodontium disease"[All Fields] OR ("periodontopathy"[All Fields] OR ("paradontitis"[All Fields] OR ("parodontitis"[All Fields] OR ("periodontitis"[All Fields] OR ("chronic periodontitis"[All Fields] OR ("adult periodontitis"[All Fields] OR ("periodontitis chronica"[All Fields] OR ("periodontal disease"[All Fields] OR ("paradentosis"[All Fields] OR ("paradontosis"[All Fields] OR ("parodontosis"[All Fields] OR ("peridontosis"[All Fields] OR ("periodontal index"[All Fields] OR ("Community Periodontal Index of Treatment Needs"[All Fields]))

#2 - (vegetarians"[MeSH Terms] OR (diet, vegetarian"[MeSH Terms] OR (diet vegan"[MeSH Terms] OR (vegans"[MeSH Terms] OR (Vegetarian"[MeSH Terms] OR (vegetarian diet"[MeSH Terms] OR (lacto-ovo-vegetarian diet"[MeSH Terms] OR (lactovegetarians"[MeSH Terms] OR (low-meat diets"[MeSH Terms] OR (Diet, Vegetarian"[MeSH Terms] OR (Lacto-Ovo Vegetarians"[MeSH Terms] OR (Lacto Ovo Vegetarians"[MeSH Terms] OR (Lacto-Ovo Vegetarian"[MeSH Terms] OR (Vegetarian, Lacto-Ovo"[MeSH Terms] OR (Vegetarians, Lacto-Ovo"[MeSH Terms] OR (Ovo-Lacto Vegetarians"[MeSH Terms] OR (Ovo Lacto Vegetarians"[MeSH Terms] OR (Ovo-Lacto Vegetarian"[MeSH Terms] OR (Vegetarian, Ovo-Lacto"[MeSH Terms] OR (Vegetarians, Ovo-Lacto"[MeSH Terms] OR (Diets, Vegetarian"[MeSH Terms] OR (Vegetarian Diets"[MeSH Terms] OR (Vegetarian Diet"[MeSH Terms] OR (Lacto-Vegetarian Diet"[MeSH Terms] OR (Diet, Lacto-Vegetarian"[MeSH Terms] OR (Diets, Lacto-Vegetarian"[MeSH Terms] OR (Lacto Vegetarian Diet"[MeSH Terms] OR (Lacto-Vegetarian Diets"[MeSH Terms] OR (Plant-Based Diet"[MeSH Terms] OR (Diets, Plant-Based"[MeSH Terms] OR (Plant Based Diet"[MeSH Terms] OR (Plant-Based Diets"[MeSH Terms] OR (Diet, Plant-Based"[MeSH Terms] OR (Diet, Plant Based"[MeSH Terms] OR (Plant-Based Nutrition"[MeSH Terms] OR (Nutrition, Plant-Based"[MeSH Terms] OR (Plant Based Nutrition"[MeSH Terms] OR (Lacto-Ovo Vegetarian Diet"[MeSH Terms] OR (Diet, Lacto-Ovo Vegetarian"[MeSH Terms] OR (Diets, Lacto-Ovo Vegetarian"[MeSH Terms] OR (Lacto Ovo Vegetarian Diet"[MeSH Terms] OR (Lacto-Ovo Vegetarian Diets"[MeSH Terms] OR (Vegetarian Diet, Lacto-Ovo"[MeSH Terms] OR (Vegetarian Diets, Lacto-Ovo"[MeSH Terms] OR (Vegetarianism"[MeSH Terms] OR (Diet, Vegan"[MeSH Terms] OR (Diets, Vegan"[MeSH Terms]

OR (Vegan Diets"[MeSH Terms] OR (Vegan Diet"[MeSH Terms] OR (Veganism"[MeSH Terms] OR (Ovo Lacto Vegetarian"[MeSH Terms] OR Vegetarian"[All Fields] OR (vegetarians"[All Fields] OR (lactoovovegetarian"[All Fields] OR (lacto-ovo vegetarian"[All Fields] OR (lactoovo vegetarian"[All Fields] OR (lactovegetarian"[All Fields] OR (lacto vegetarian"[All Fields] OR (vegetarian, lacto"[All Fields] OR (vegetarian diet"[All Fields] OR (diet, vegetarian"[All Fields] OR (plant-based diet"[All Fields] OR (vegetarian eating patterns"[All Fields] OR (vegetarianism"[All Fields] OR (vegan diet"[All Fields] OR (diet, vegan"[All Fields] OR (veganism"[All Fields])

#3: #1 AND #2

Nas demais bases de dados, foi realizada uma adaptação da estratégia de busca supracitada, conforme segue na Tabela Suplementar 1. O levantamento também foi realizado na literatura cinzenta (OpenGrey e Google Scholar). Ainda, as referências de cada estudo selecionado e revisões relacionadas ao assunto também foram avaliadas quanto aos critérios de elegibilidade.

2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Estudos potencialmente elegíveis deveriam atender aos seguintes critérios:

- (I) Estudos observacionais (transversais, caso-controle e coorte);
- (II) Ensaios Clínicos randomizados (avaliação dos parâmetros descritos na linha de base);
- (III) Estudos que avaliaram parâmetros periodontais de indivíduos adultos (18 anos ou mais) que consumiam dietas de padrão vegetariano e indivíduos onívoros;
- (IV) Estudos que reportaram a avaliação clínica periodontal realizada por profissionais capacitados para tal avaliação;
- (V) Estudos em qualquer idioma e sem restrição de data de publicação.

As dietas de padrão vegetariano incluíram o ovolactovegetarianismo, com consumo de ovos, leite e laticínios; lactovegetarianismo com consumo de leite e laticínios; ovovegetarianismo com consumo de ovos; vegetarianismo estrito, sem o consumo de produtos de origem animal, e veganismo, sem consumo ou uso de qualquer produto/insumo de origem animal, ou produtos/insumos que tenham sido testados em animais. Nenhum critério relacionado ao tempo da dieta ou número mínimo da amostra foram considerados.

Não foram incluídos estudos que avaliavam gestantes, estudos que descreveram autorrelato de doença periodontal, além de relatos de casos, estudos *in vitro*, estudos experimentais em animais, cartas ao editor, revisões sistemáticas ou narrativas, dissertações, teses e estudos não publicados em periódicos.

2.3. Seleção dos estudos

Para a remoção de duplicatas e seleção dos estudos, a ferramenta online Rayyan foi utilizada (OUZZANI et al., 2016), pois permite a triagem de títulos e resumos por múltiplos avaliadores. A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois pesquisadores (ALS e FHS), com base nos critérios de inclusão e exclusão. Na ocorrência de divergências, um terceiro pesquisador foi envolvido no processo (NMP). Os dois pesquisadores selecionaram e examinaram independentemente todos os títulos e resumos dos estudos elegíveis inicialmente. Nessa fase, um kappa de 0,90 foi obtido entre os pesquisadores. Após, uma nova seleção foi realizada baseada na leitura completa dos estudos. Estudos que preencheram os critérios de elegibilidade foram processados para extração de dados. O índice kappa obtido entre os pesquisadores foi de 1,00.

2.4 Extração de dados

Após a avaliação do texto completo, dois revisores (ALS e FHC) iniciaram a extração de dados dos artigos incluídos, também de forma independentemente. Um terceiro pesquisador (NMP) foi envolvido caso alguma discrepância fosse identificada. Os dados foram inseridos em uma planilha de extração de dados projetada especificamente para esta revisão (Excel, Microsoft, Redmond, WA, EUA).

As variáveis coletadas foram: autor, ano da publicação, país, desenho do estudo, tamanho da amostra, número de participantes vegetarianos (VEGs) e não vegetarianos (não VEGs), idade, sexo, tipo de avaliação dietética e tempo de exposição à dieta, profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC), sangramento à sondagem (SS), índice de placa (IP) e índice gengival (IG).

Na ausência de dados ou quando incompletos, os autores dos estudos foram contatados para esclarecimentos.

2.5 Risco de viés

Na presente revisão sistemática, apenas estudos transversais foram incluídos. Assim, os critérios propostos pela ferramenta do Joanna Briggs Institute (JBI Critical Appraisal Checklist) (MOOLA et al., 2017) foram considerados. Essa ferramenta é composta por oito questões, as quais possuem as seguintes possibilidades de resposta: sim, não, incerto ou não aplicável. Todos esses critérios foram avaliados por dois pesquisadores de forma independente (CFS e NMP). Um terceiro pesquisador foi envolvido apenas em caso de discrepância (ALS).

Com base no somatório de questões respondidas como “sim,” os estudos foram divididos em baixo risco de viés (caso alcançassem pelo menos 70% de respostas “sim”), moderado risco de viés (se as respostas “sim” corresponderem mais de 50% e menos de 70%) ou alto risco de viés (quando as respostas “sim” equivalassem a menos de 50%) (MELO et al., 2018).

2.6 Análise estatística

Metanálises foram realizadas desde que pelo menos dois estudos fornecessem dados suficientes para serem incluídos. Cinco metanálises independentes foram realizadas para comparar os parâmetros clínicos periodontais de indivíduos vegetarianos com aqueles não vegetarianos. As análises foram realizadas para os parâmetros: PS, SS, NIC, IP e IG.

Para todas as análises, somente modelos randômicos foram utilizados, pois esperava-se, *a priori*, uma alta heterogeneidade matemática e metodológica entre os estudos incluídos. O valor de $p < 0,05$ foi estabelecido para significância estatística (teste Z), e a heterogeneidade foi aferida pelo teste Q de Cochran, sendo quantificado pelo I^2 . Todas as análises foram realizadas no software Review Manager versão 5.4 (Copenhague: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration).

2.7 Certeza da evidência

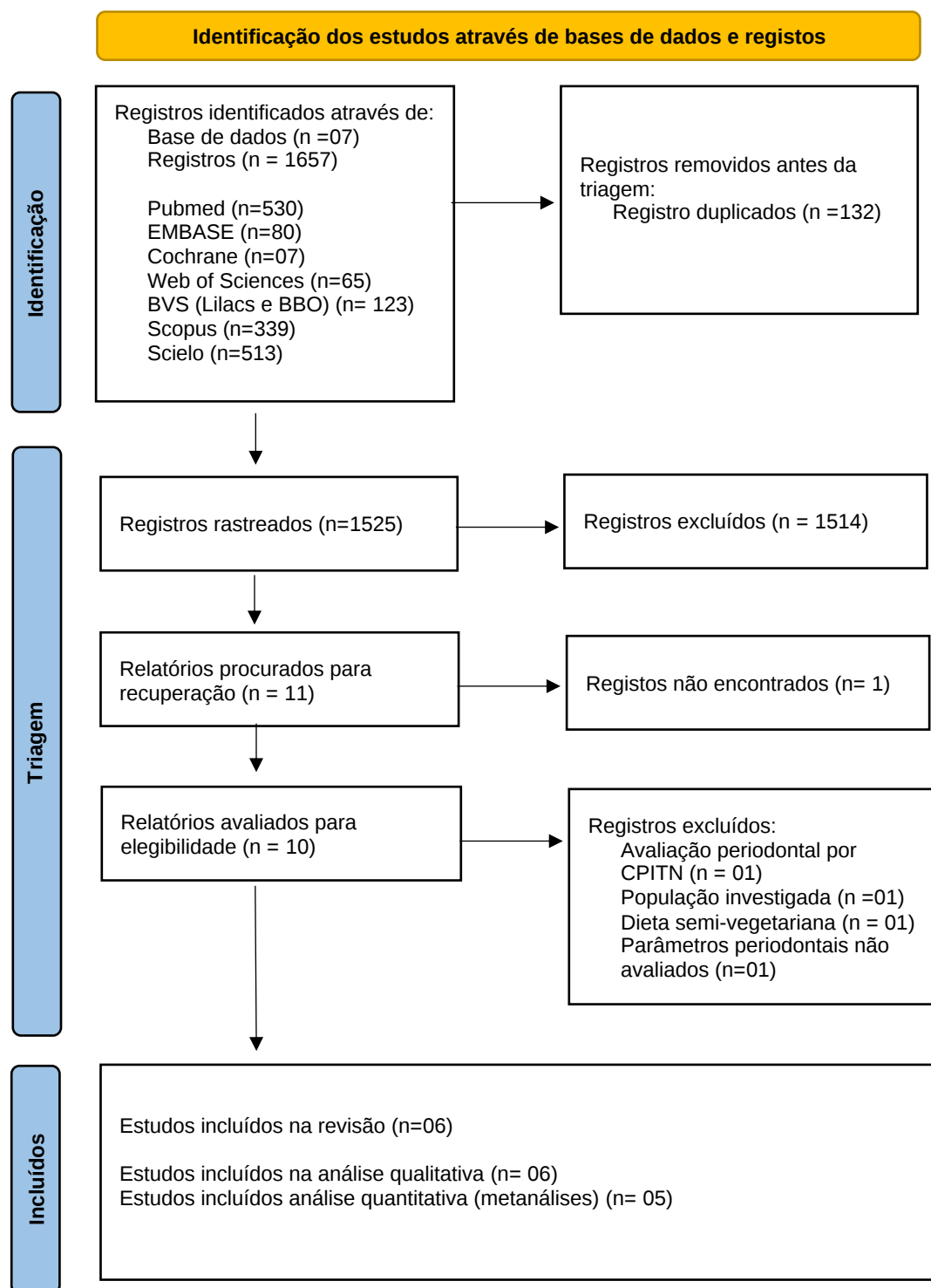
A certeza da evidência para cada resultado foi avaliada por um painel composto pelos autores desta revisão, usando a abordagem GRADE (SCHÜNEMANN et al., 2017), que considera risco de viés, inconsistência de resultados, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação para garantir a qualidade da a evidências levantadas por essa síntese. A avaliação da certeza da evidência foi realizada por dois pesquisadores (NMP e CFS), e aplicada para cada uma das metanálises realizadas.

3. RESULTADOS

3.1 Pesquisa e Triagem

O fluxograma de pesquisa e seleção dos estudos é apresentado na Figura 1. Um total de 1.657 artigos potencialmente relevantes foram triados nas bases [PubMed (n = 530); Scopus (n = 339); EMBASE (n = 80); Web of Science (n = 65); Cochrane (n= 07); BVS (n= 122); Scielo (n= 513)].

Após a remoção de duplicatas, 1.525 artigos foram rastreados. Destes, 1.514 foram excluídos devido na seleção de título e resumo e 1 estudo não foi encontrado (LINKOSALO E; HALONEN P; MARKKANEN H, 1988). Os motivos das exclusões são apresentados na Figura 1. 10 estudos foram selecionados para leitura completa do texto. Nesta fase, 04 estudos foram excluídos, pois não se enquadravam nos critérios de inclusão (HANSEN et al., 2018; KHOCHT et al., 2022; KUMAR; SHETTY, 2018; SHAH et al., 2017). Finalmente, 06 estudos foram incluídos na análise qualitativa da presente revisão, e desses 05 foram incluídos nas metanálises.

Figura 1- Fluxograma do PRISMA que resume o processo de seleção de artigos.

A Tabela 1 apresenta informações sobre as características gerais e os principais achados dos estudos. Todos os estudos incluídos foram caracterizados como estudos observacionais transversais. No geral, esta revisão incluiu dados de 522 participantes com idades que variaram de 18 a 60 anos,

sendo a maioria mulheres. Os estudos incluídos nesta revisão foram conduzidos em diferentes regiões geográficas, sendo três deles realizados na Europa (1 na Alemanha e 2 na Itália), um no Irã e outro na Finlândia, variando no ano de publicação de 1985 a 2020.

Com relação ao padrão de dieta, os participantes dos estudos incluídos foram distribuídos em proporções iguais de VEGs e não VEGs. Dos 261 participantes VEGs, 37,6% eram ovolactovegetarianos, 10,7% lactovegetarianos e 51,7% veganos, sendo 59 deles veganos crus (ATARBASHI-MOGHADAM et al., 2020). O método de avaliação dietética de todos os estudos incluídos se deu por autorrelato, através de questionários de frequência alimentar. Somente o estudo de Laffranchi et al. (2010) apresenta o questionário alimentar prévio à avaliação clínica. A duração da dieta vegetariana nos estudos variou de 18 meses a 40 anos. Dois estudos não mencionam a média do tempo de dieta dos vegetarianos (LAFFRANCHI et al., 2010; ZOTTI et al., 2014).

Todos os estudos foram conduzidos em participantes saudáveis, com ausência de quaisquer doenças sistêmicas que afetem negativamente as condições periodontais, gravidez ou amamentação, histórico de abuso de drogas. A maioria dos estudos não incluiu fumantes na amostra. Somente 01 estudo considerou indivíduos fumantes, no entanto com prevalência semelhante em ambos os grupos (n=10) (STAUFENBIEL et al., 2013).

Com relação aos parâmetros periodontais avaliados, três estudos forneceram dados de PS, NIC e SS (ATARBASHI-MOGHADAM et al., 2020; LINKOSALO et al., 1985; STAUFENBIEL et al., 2013), no entanto, apenas dois relataram os critérios de avaliação. Um deles avaliou os parâmetros em 4 sítios por dente (ATARBASHI-MOGHADAM et al., 2020), 01 avaliou em 6 sítios por dente (STAUFENBIEL et al., 2013). Linkosalo et al. (1985), não reportou os critérios metodológicos, mas apresentou a porcentagem do número de sítios com profundidades de 4 mm ou mais (LINKOSALO et al., 1985). O IP foi avaliado em cinco estudos (LAFFRANCHI et al., 2010; LINKOSALO et al., 1985; LINKOSALO; MARKKANEN; SYRJANEN, 1985; ZOTTI et al., 2014). Em relação ao sangramento gengival, três estudos avaliaram o IG (LAFFRANCHI et al., 2010; LINKOSALO et al., 1985; ZOTTI et al., 2014) e um estudo analisou o Índice de Sangramento Gengival (ISG) (LINKOSALO; MARKKANEN; SYRJANEN, 1985).

Além desses, outros parâmetros referentes à condição periodontal também foram descritos pelos autores, tais como: índice de cálculo (ATARBASHI-MOGHADAM et al., 2020; LINKOSALO et al., 1985; LINKOSALO; MARKKANEN; SYRJANEN, 1985), e índice de debris (ATARBASHI-MOGHADAM et al., 2020). Ainda, Staufenbiel et al. avalia a condição periodontal através do Índice de Triagem Periodontal (PSI), e Linkosalo et al., 1985, avalia a perda óssea alveolar através de medidas em radiografias panorâmicas (LINKOSALO et al., 1985; STAUFENBIEL et al., 2013). Outros parâmetros também foram avaliados pelos estudos elegíveis, tais como mobilidade, lesão de furca, recessão gengival, número de dentes perdidos, índice de higiene, biotipo gengival e envolvimento de furca.

3.2 Resultados qualitativos

Entre os 06 estudos incluídos nessa revisão, melhores parâmetros periodontais foram reportados em indivíduos adeptos a dieta VEG e seus subtipos. Em relação a PS, 2 estudos (ATARBASHI-MOGHADAM et al., 2020; STAUFENBIEL et al., 2013) mostraram níveis significativamente menores nos grupos de vegetarianos; um estudo (LINKOSALO et al., 1985) relata ocorrência de bolsas periodontais ($PS \geq 4$ mm) em 66,7% dos lactovegetarianos e 73,1% dos controles. Diferenças significativas nos parâmetros de SS, favorecendo os vegetarianos foram reportadas em 2 estudos (ATARBASHI-MOGHADAM et al., 2020; STAUFENBIEL et al., 2013). No entanto, nestes mesmos estudos, não houve diferenças com relação ao nível de inserção em ambos os grupos.

Em relação ao acúmulo de placa, o IP foi significativamente menor no grupo vegetariano do que no grupo não vegetariano na maioria dos estudos. Linkosalo, Markkanen e Syrjanen (1985) demonstraram que indivíduos lactovegetarianos com faixa etária mais avançada apresentaram maiores IP, IG e cálculo comparado aos não VEGs, embora nenhum desses valores de índice tenha diferido significativamente entre os grupos (LINKOSALO; MARKKANEN; SYRJANEN, 1985). Todos os estudos revelaram um IH mais elevado em VEGs, assim como escolaridade e menor número de dentes perdidos.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos.

Autor, ano; país	Design/Duração		Amostra			Avaliação periodontal e protocolo de exames	Follow-up
		n total	Padrão alimentar (I/E) e avaliação (realizada por)	N= Vegetarianos (sexo ; idade: $\pm$ SD; intervalo) média	N= Não vegetarianos (sexo (%); idade: média $\pm$ SD; intervalo)		
Atarbashi-Moghadam, et al. 2020, Iran	Transversal	n= 118	Dieta vegana crua (duração total de 48,9 $\pm$ 66,11 meses) (autorrelato)	n=59 (43,97 $\pm$ 14,35 anos) 25 M 34 F	n=59 (43,90 $\pm$ 14,01 anos) 25 M 34 F	PS RG NIC SS Envolvimento de furca (Glickman) Mobilidade dentária (Miller) Índice de cálculo Índice de detritos Índice de Higiene Bucal Dentes perdidos	ND
Zotti et al. 2014 Itália	Transversal	n= 100	Dieta Vegana (duração entre 18 meses e 20 anos) (autorrelato)	n: 50 28 M 22 F Entre 24 to 60 anos	n=50 (ND)	IG IP	ND
Staufenbiel et al. 2013 Alemanha	Transversal	n= 200	Dieta Lacto-ovo-vegetariana (duração 15,1 $\pm$ 9,1 anos) (autorrelato)	100 indivíduos (89 lacto-ovo-vegetarianos e 11 veganos) (41,5 $\pm$ 14,1 anos) 29 M 71 F Fumantes n = 10	n=100 (41,7 $\pm$ 15,3 anos) 71 F 29 N Fumantes n = 10	PS RG NIC SS N° de dentes com envolvimento furca N° de dentes com mobilidade Índice de higiene Dentes perdidos	ND
Lafranchi et al. 2010 Itália	Transversal	n=30	Dieta Vegana (duração entre 18 meses e 20 anos) (autorrelato)	n= 15 Entre 24 e 60 anos 11 M 4 F	n=15 Entre 24 e 60 anos 11 M 4 F	IG IP	ND
Linkosalo et al. 1985 (a) Finlândia	Transversal	n=56	Dieta Lactovegetariana (por no mínimo 2 anos) (autorrelato)	n=28 9 M 19 F	n=28 9 M 19 F	N° de locais com PS $\geq$ 4 mm IP IG Mobilidade dentária Perda óssea alveolar N° de dentes Índice de cálculo	ND
Linkosalo et al. 1985(b) Finlândia	Transversal	n= 18	Dieta Lactovegetariana (duração 10 $\pm$ 6 anos) (autorrelato)	n= 9 (39,6 $\pm$ 10,1 anos) 5 M 4 F	n=09 (36,8 $\pm$ 12,0 anos) 5 M 4 F	Índice de sangramento gengival Perda óssea alveolar IP Índice de cálculo	ND

Tabela 1. Continuação.

Autor, ano; país	Avaliação periodontal e protocolo de exames					Resultados		Ajuste estatístico para possíveis fatores de confusão
	PS (mm) Profundidade de sondagem	SS (%) Sangramento à sondagem	NIC (mm) Perda de inserção clínica	IP (%) Índice de Placa	IG (%) Índice Gengival	Desfechos primários	Desfechos secundários	
Atarbashi-Moghadam, et al. 2020, Iran	(Média±DP) Veg: 1,86±0,34 Não-veg: 2,01±0,46 P = 0,047	(Média±DP) Veg: 38,77±34,93 Não-veg : 54,59±36,15 P= 0,017	Veg: 0,64±0,79 Não-veg: 0,64±0,88 P=0,983	ND	ND	↓PS —RG —NIC ↓SS —Envolvimento de furca (Média±DP) Veg: 0,77±1,46 Não-veg: 0,49±0,97 (P =0,210) —Mobilidade dentária (Média±DP) Veg: 0,15±0,66 Não-veg: 0,35±1,87 (p =0,440)	↓Índice de cálculo Veg: 0.19 Oniv: 0.47 (P = <0,001) ↓ Índice de Detritos Veg: 0.74 Oniv: 0.89 (P = 0,046) ↓OHI Veg 0.92 Cont: 1.34 (p=0,001) -Dentes perdidos: Veg: 2.34±2.76 Oniv:3.85±4.23 (p = 0,024)	ND
Zotti et al. 2014 Itália	ND	ND	ND	Veg: 1.3±0.4 Não-veg: 1.3±0.3 Média: 1.3	Veg: 0.8±0.5 Não-veg: 0.7±0.2 Média: 0.8	—IP	—IG	ND
Staufenbiel et al. 2013 Alemanha	ND	ND	ND	ND	ND	↓PS —Recessão gengival —NIC ↓SS —N° de dentes com envolvimento de furca ↓N° de dentes móveis	↑Índice de Higiene Veg: 50.62±18.16 NãoVeg 35.70±16.98 p< 0.0001 ↓ Dentes Perdidos Veg 1,53±3,30 Não Veg 2,28±3,67 p=0,018	Ambos os grupos foram pareados em relação ao risco periodontal (idade, sexo e hábitos tabágicos)
Lafranchi et al. 2010 Itália	ND	ND	ND	ND	ND	—GI Valor médio: 0.85	—PI Valor médio 1.33	ND

Linkosalo et al. 1985(a) Finlândia	ND	ND	ND	Veg: 0.83±0.46 Não-veg: 0.70±0.36	Veg: 1.09±0.69 Não-veg:1.01±0.49	↓ N° de sítios com PS≥4 mm —IG —Mobilidade —Perda óssea alveolar Índice de Cálculo Índice Gengival Cálculo Index	—IP —Índice de Cálculo —N° de dentes Frequência de escovação semelhante em ambos os grupos; O fio dental foi usado por 38% e os palitos de dente por 75% dos sujeitos em ambos os grupos	ND
Linkosalo et al. 1985(b) Finlândia	ND	ND	ND	Veg: 31.5±18.9 Não-veg: 25.0±19.4	Veg: 36.1±18.9 Não-veg: 21.6±18.5	↑ Índice de sangramento gengival Veg: 36.1±18.9 Não-veg: 21.6±18.5 ↑ Perda óssea alveolar Veg: 8.3 ± 7.6 Não-veg: 5.9± 4.4 (sem diferenças estatísticas entre os grupos)	— Índice de cálculo Veg:17.4±23.7 Não-veg: 17.6±22.0 ↑ Índice de placa visível Veg: 31.5 ±18.9 Não-veg: 25.0±19.4 (sem diferenças estatísticas entre os grupos)	ND

Legenda: I: Intervenção, E: Exposição, C: Controle, M: Masculino, F: Feminino; QFA: Questionário de Frequência Alimentar, POA: perda óssea alveolar, PS: profundidade de sondagem, SS: sangramento à sondagem, NIC: perda de inserção clínica, IP: Índice de placa, IG: Índice gengival, RG: Recessão gengival, OHI: índice de higiene oral, ND: Não declarado.

Tabela 2. Valores médios dos parâmetros clínicos periodontais dos estudos incluídos.

Autor	PS (mm) Média (±SD)			NIC (mm) Média (±SD)			SS (%) Média (±SD)		
	Vegetarianos	Não Vegetarianos	p	Vegetarianos	Não Vegetarianos	p	Vegetarianos	Não Vegetarianos	p
Atarbashi-Moghadam et al. 2020	1,86 ± 0,34	2,01 ± 0,46	0,047	0,64 ± 0,79	0,64 ± 0,88	0,983	38,77 ± 34,93	54,59 ± 36,15	0,017
Staufenbiel et al. 2013	2,01 ± 0,49	2,25 ± 0,8	0,039	2,23 ± 0,64	2,50 ± 0,96	>0,05	12,18 ± 13,12	19,43 ± 17,40	0,001
Total	1,94 ± 0,11	2,13 ± 0,17		1,44 ± 1,12	1,57 ± 1,32		25,48 ±18,80	37,01 ± 24,86	

3.3 Resultados quantitativos

Cinco metanálises independentes foram realizadas. Foram observadas diferenças significativas entre os grupos para os parâmetros PS (DM: -0,18; IC95%: -0,30-0,07) (Figura 2) e SS (DM: -9.31; IC 95%: -16,49–2.13) (Figura 3), favorecendo os indivíduos VEGs.

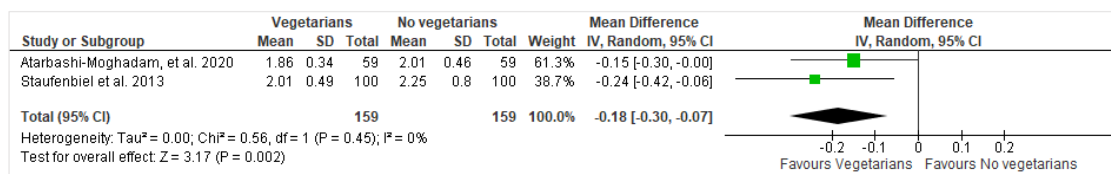


Figura 2. Gráfico de floresta, para a comparação do parâmetro profundidade de sondagem, entre indivíduos vegetarianos e não vegetarianos.

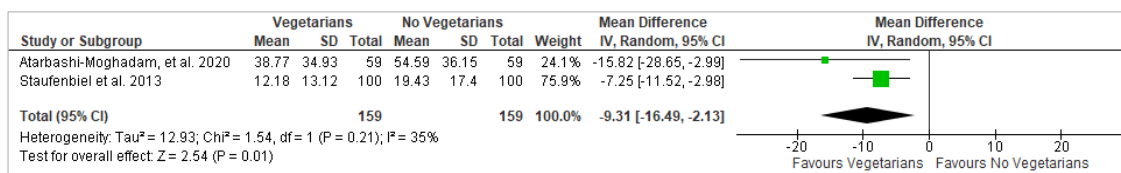


Figura 3. Gráfico de floresta, para a comparação do parâmetro sangramento à sondagem, entre indivíduos vegetarianos e não vegetarianos.

As figuras 4, 5 e 6 apresentam as metanálises para alteração de NIC, IP e IG, respectivamente. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para esses três parâmetros (NIC - DM: -0,15; IC95%:-0.42, 0,11; IP – DM: -0,04; IC95%:-0,08, 0,15; IG – DM: -0,10; IC95%: -0,11, 0,30).

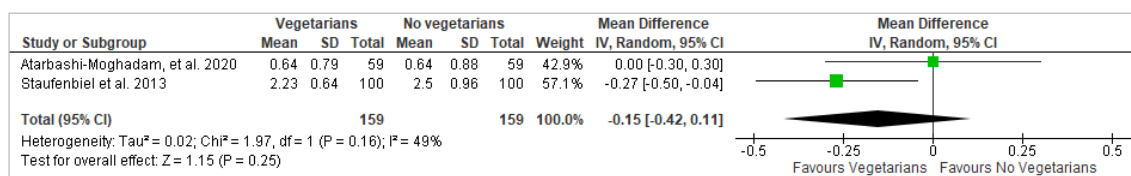


Figura 4. Gráfico de floresta, para a comparação do parâmetro nível de inserção clínica, entre indivíduos vegetarianos e não vegetarianos.

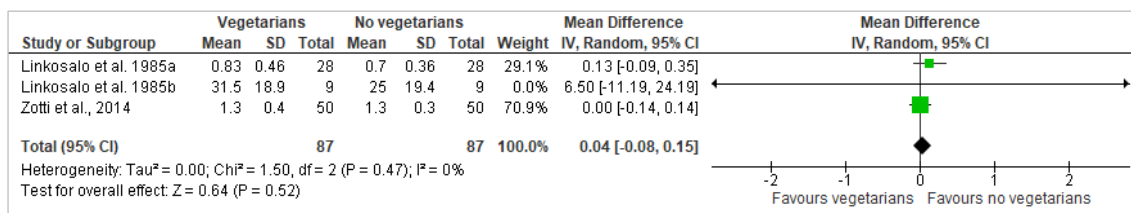


Figura 5. Gráfico de floresta, para a comparação do parâmetro índice de placa, entre indivíduos vegetarianos e não vegetarianos.

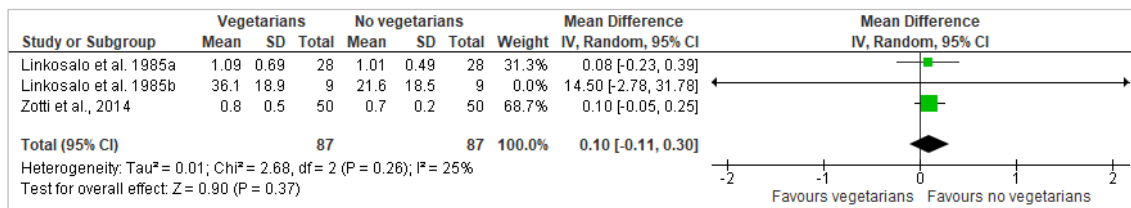


Figura 6. Gráfico de floresta, para a comparação do parâmetro índice gengival, entre indivíduos vegetarianos e não vegetarianos.

3.4 Risco de viés

Três estudos foram avaliados com baixo risco de viés (ATARBASHI-MOGHADAM et al., 2020; LAFFRANCHI et al., 2010; STAUFENBIEL et al., 2013). Dois estudos foram avaliados com moderado risco de viés (LINKOSALO et al., 1985; LINKOSALO; MARKKANEN; SYRJANEN, 1985) e somente um estudo foi avaliado com alto risco de viés (ZOTTI et al., 2014), de acordo com o instrumento de avaliação crítica padronizado do Instituto Joanna Briggs (JBI Critical Appraisal Checklist) (MOOLA et al., 2017). A Figura 7 apresenta a avaliação do risco de avaliação de viés para os estudos incluídos.

Study	1	2	3	4	5	6	7	8
Linkosalo et al., 1985a	+	+	+	+	?	?	+	?
Linkosalo et al., 1985b	+	+	+	+	?	?	+	?
Laffranchi et al., 2010	+	+	+	+	?	?	+	+
Staufenbiel et al., 2013	+	+	+	+	+	+	+	+
Atarbashi-Moghadam et al., 2020	+	+	+	+	?	?	+	+
Zotti et al., 2014	+	+	+	?	-	-	+	+

Legenda

+

-

?

SIM

NÃO

INCERTO

Critérios para inclusão da amostra

Descrição dos participantes e local da pesquisa

Mensuração válida da exposição

Critérios padronizados e objetivos

Identificação de fatores de confusão

Estratégias para lidar com fatores de confusão

Mensuração válida do desfecho

Análise estatística

Figura 7. Risco de viés dos estudos incluídos.

3.5 Certeza da evidência

A qualidade da evidência para desfechos primários e secundários realizados nas metanálises foi avaliada usando o sistema GRADE (Tabela 2). Considerando as variáveis/desfechos periodontais avaliados nos estudos incluídos, qualidade da evidência foi classificada como muito baixa.

Tabela 3. Certeza da evidência dos desfechos primários e secundários dos estudos incluídos.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Vegetarianos	Não vegetarianos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Profundidade de sondagem (avaliado com: mm)												
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	159	159	-	SMD 0.18 SD menor (0.3 menor para 0.07 menor)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Sangramento à sondagem (avaliado com: escore)												
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	159/318 (50.0%)	159/318 (50.0%)	não estimável		⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Nível de inserção clínica (avaliado com: mm)												
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	159	159	-	SMD 0.15 SD menor (0.42 menor para 0.11 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Índice de Placa (avaliado com: porcentagem)												
3	estudo observacional	muito grave ^b	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	87/174 (50.0%)	87/174 (50.0%)	não estimável		⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Índice gengival (avaliado com: porcentagem)												
3	estudo observacional	muito grave ^b	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	87/174 (50.0%)	87/174 (50.0%)	não estimável		⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

4. Discussão

A presente revisão sistemática avaliou a influência de padrões de dieta vegetariana nos parâmetros clínicos periodontais de PS, SS, NIC, IP e IG. Pode-se observar melhores condições inflamatórias periodontais relacionadas aos parâmetros PS e SS em indivíduos VEGs quando comparados aos não VEGs. Além disso, os parâmetros NIC, IP e IG não

foram diferentes quando indivíduos VEGs e não VEGs foram comparados. No entanto, as evidências existentes sobre a influência de dietas VEGs e seus subtipos na condição inflamatória periodontal ainda são limitadas e de baixa qualidade.

A dieta e a nutrição possuem papéis importantes no desenvolvimento de doenças no organismo como um todo, e a ingestão inadequada de nutrientes pode aumentar o risco de distúrbios orais e sistêmicos (SULIJAYA et al., 2019). Há evidências de que a patogênese da DP e sua progressão são influenciadas pela dieta (CHAPPLE et al., 2017; SULIJAYA et al., 2019). No presente estudo, medidas de PS e SS foram melhores em indivíduos VEGs quando comparados aos não VEGs. Dietas vegetarianas se caracterizam por alto consumo de vitamina C, vitamina E, fibras alimentares, frutas e vegetais, os quais foram recentemente associados a menor prevalência de DP (SALAZAR et al., 2018). Muitos dos nutrientes presentes nas dietas vegetarianas possuem ação antioxidante, antimicrobiana e imunomoduladora, além de colaborar na regulação do metabolismo ósseo (DOMMISCH et al., 2018; SANTONOCITO et al., 2022; SULIJAYA et al., 2019), o que poderia influenciar nos parâmetros inflamatórios periodontais. Além disso, há indícios de que os fatores nutricionais desempenham um papel fundamental na manutenção do equilíbrio da comunidade bacteriana oral, afetando indiretamente a inflamação periodontal (VAN DER VELDEN; KUZMANOVA; CHAPPLE, 2011).

A vitamina C ou ácido ascórbico, bastante presente em frutas e vegetais, é um poderoso antioxidante eliminador de radicais livres a nível intracelular, e participa de vários processos metabólicos relacionados ao tecido conjuntivo, como a síntese e maturação do colágeno (SULIJAYA et al., 2019). Sua deficiência (escorbuto) está associada a categoria das Doenças Gengivais não induzidas por biofilme – doenças metabólicas, nutricionais e endócrinas (HOLMSTRUP; PLEMONS; MEYLE, 2018) e pode levar a resposta imune deprimida do hospedeiro, com sangramento gengival, dor e, em casos severos, extensa perda óssea alveolar (MEYLE; KAPITZA, 1990; WOELBER et al., 2017). Indivíduos VEGs podem apresentar níveis mais elevados de vitamina C, o que poderia influenciar positivamente nas aferições de sangramento à sondagem. Ainda, a ação das vitaminas no periodonto é reforçada por um estudo epidemiológico realizado por Nishida et al. (2000) no qual os autores reportam uma associação dose/dependente entre a ingestão dietética de vitamina C e a ocorrência de perda de inserção periodontal (NISHIDA et al., 2000). No presente estudo, diferenças relacionadas ao NIC não foram observadas entre os grupos

(Média de NIC: $1,44 \pm 1,12$ mm para VEGS; $1,57 \pm 1,32$ mm para não VEGs). Considerando que o NIC é um parâmetro clínico periodontal relacionado a história prévia da DP, o intervalo entre o tempo de dieta relatado pelos participantes dos estudos e o momento de avaliação dos mesmos pode não ter sido suficiente para demonstrar alterações significativas neste parâmetro. Um estudo recente reporta que padrões alimentares ricos em folhas, frutas e vegetais foi associado a menor extensão de perda de inserção periodontal (WRIGHT et al., 2020), o que reforça os achados do presente estudo.

Assim como a vitamina C, o papel de outros micronutrientes no periodonto tem sido amplamente estudado (SANTONOCITO et al., 2022) e efeitos positivos de diversas vitaminas são reportados na saúde periodontal (RIZZO et al., 2016; ZONG et al., 2016). A ingestão de vitaminas B, D, E e K foi associada a melhoras na recuperação pós cirúrgica do periodonto, redução da inflamação e sangramento gengival e redução da perda óssea alveolar (SANTONOCITO et al., 2022). Ressalta-se que a interação entre a ingestão de micronutrientes e o biofilme oral ainda não foi totalmente elucidada na literatura (SANTONOCITO et al., 2022). Nesse sentido, pode ser sugerido que as mudanças nos parâmetros clínicos periodontais poderiam estar correlacionadas principalmente à ação direta desses micronutrientes na resposta inflamatória do periodonto.

Importante considerar que a dieta vegetariana também é rica em fibras, as quais estão presentes principalmente em alimentos como frutas, verduras, legumes, cereais e grãos integrais (VILLETTE et al., 2022). As fibras dietéticas têm sido consideradas importantes na manutenção de saúde e na prevenção de doenças, pois exercem um efeito anti-inflamatório no epitélio intestinal e nas células imunorreguladoras, estando associadas ao aumento dos níveis de IL-10 no sangue (KHOCHT et al., 2021). A associação entre as fibras e DP foi observada em diversos estudos, os quais mostram que a ingestão de fibras alimentares está inversamente correlacionada a ocorrência de DP (NIELSEN et al., 2016). Uma possível explicação é que a maior ingestão de fibras tem sido associada a melhor sensibilidade à insulina, melhor controle glicêmico e menor risco de diabetes (MERCHANT et al., 2006; QI et al., 2005; CHIU et al., 2018). A produção de insulina está envolvida no controle da produção de AGEs, o que gera menor estresse oxidativo, maior produção de citocinas e menor risco de periodontite (LALLA; LAMSTER; SCHMIDT, 1998; NIELSEN et al., 2016). Nesse contexto, o efeito protetor das fibras relacionado às DPs pode estar vinculado a melhora do controle glicêmico promovido pelos padrões de dieta saudável.

Com relação aos parâmetros de higiene, a dieta vegetariana não interferiu nos resultados de IP e IG na presente revisão. Os efeitos de padrões alimentares restritivos já haviam sido previamente avaliados em um estudo clínico de gengivite experimental (BAUMGARTNER et al., 2009). Os autores demonstraram que os fatores dietéticos são importantes no controle ou desenvolvimento da gengivite, independentemente da quantidade de placa bacteriana presente. Ainda, a dieta restritiva associada a abstinência de higiene bucal, não promoveu o aumento da inflamação gengival, o que vai de encontro aos resultados desta revisão. Os dados referentes ao IP também corroboram os resultados de uma recente revisão sistemática (ANTONIO et al., 2022) que não reporta diferenças ao comparar padrões alimentares saudáveis (dieta vegetariana e a dieta mediterrânea - rica em vegetais, frutas, grãos integrais, legumes, nozes, peixe e laticínios com baixo teor de gordura) ao consumo moderado à baixo de carne e gorduras saturadas. É válido considerar que os estudos incluídos nas metanálises para avaliação de IP e IG não reportam dados metodológicos relacionados ao controle de placa, o que poderia influenciar nos resultados obtidos.

No contexto da dieta vegetariana, é importante considerar que dietas restritivas ou desequilibradas apresentam alto risco de deficiências de micronutrientes que são encontrados principalmente em alimentos de origem animal (SULIJAYA et al., 2019), como vitamina B12, vitamina D, ferro, zinco e cálcio (NEUFINGERL; EILANDER, 2022). Embora o mecanismo fisiopatológico de ação entre dieta vegetariana e a DP ainda não tenha sido claramente elucidado, sugere-se que tais deficiências podem influenciar negativamente nos parâmetros periodontais (VAN DER VELDEN; KUZMANOVA; CHAPPLE, 2011; ZONG et al., 2016) por diversas vias de interação, incluindo a modulação da resposta inflamatória do hospedeiro, estresse oxidativo, influência na composição do microbioma oral, alteração da estrutura do colágeno e a mineralização óssea (CHAPPLE et al., 2017; DOMMISCH et al., 2018). Os melhores parâmetros periodontais constatados em vegetarianos podem ser compreendidos pelo maior consumo de fibras e vitaminas nesse padrão de dieta, as quais possuem alto poder anti-inflamatório. Isso também pode ser observado em outros tipos de dietas consideradas saudáveis (WOELBER et al., 2017).

É relevante reconhecer que a dieta também desempenha um papel na disbiose oral típica da DP (SANTONOCITO et al., 2021), já que o microbioma oral está sujeito a influências externas comportamentais e ambientais (WADE, 2021). Indivíduos com dietas

saudáveis e higiene bucal satisfatória conseguem manter a microbiota oral em simbiose (CASARIN et al., 2023). Ainda, evidências demonstram que a microbiota oral dos vegetarianos se diferencia da dos onívoros, estruturalmente e na composição taxonômica (KHOCHT et al., 2022). O consumo de dietas vegetarianas foi associado a níveis mais altos de filos característicos de saúde gengival, como *Actinobacteria* e *Proteobacteria* (KHOCHT et al., 2021).

Esta revisão apresenta algumas limitações. Os estudos selecionados para as análises apresentavam padrões de dieta autorreportados; as avaliações periodontais foram realizadas de forma não padronizada e os estudos apresentavam ampla variabilidade de diagnóstico periodontal; a revisão incluiu somente estudos transversais, que impossibilitam a interpretação da relação causa/efeito dessas associações. Ainda, apesar do risco de viés dos estudos estar classificado de moderado à baixo, a qualidade da evidência foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos avaliados. Nesse sentido, é importante que novos estudos bem delineados e de alto padrão metodológico sejam desenvolvidos, abordando a associação dos diferentes padrões de dieta e a saúde periodontal.

4.1 Considerações finais

Dentro das limitações deste estudo, pode-se concluir que dietas vegetarianas e seus subtipos podem influenciar positivamente na saúde periodontal. Os estudos incluídos apresentaram melhores condições inflamatórias periodontais relacionadas aos parâmetros PS e SS em indivíduos vegetarianos quando comparados aos não vegetarianos. No entanto, a baixa qualidade de evidência deve ser considerada para extrapolação dos resultados.

É essencial considerar que o vegetarianismo não é apenas uma forma de nutrição, mas sim um estilo de vida saudável. O crescente número de adeptos a esse tipo de dieta tem como motivações não somente a ética animal, mas também os potenciais benefícios à saúde que essa dieta fornece. Nesse sentido, vegetarianos apresentam hábitos mais saudáveis como menor consumo de tabaco e álcool, são fisicamente mais ativos e apresentam menor índice de massa corporal em comparação aos não vegetarianos. Todos esses fatores devem ser ponderados, já que podem estar associados direta e indiretamente às doenças periodontais.

REFERÊNCIAS

- AGNOLI, C. et al. Position paper on vegetarian diets from the working group of the Italian Society of Human Nutrition. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 27, n. 12, p. 1037–1052, 2017.
- AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION AND DIETITIANS OF CANADA. **Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets** *Journal of the American Dietetic Association*. [s.l.: s.n.].
- ANTONIO, G. et al. International prospective register of systematic reviews Impact of Plant-based Diets on Periodontal Status compared to a Western Diet : Systematic Review and Meta-analysis of two levels of prevention Citation Review question [1 change] Searches [1 chan. **Current Oral Health Reports**, v. 9, 2022.
- ATARBASHI-MOGHADAM, F. et al. Effects of raw vegan diet on periodontal and dental parameters. **Tzu Chi Medical Journal**, v. 32, n. 4, p. 357–361, 2020.
- BAUMGARTNER, S. et al. The Impact of the Stone Age Diet on Gingival Conditions in the Absence of Oral Hygiene. **Journal of Periodontology**, v. 80, n. 5, p. 759–768, 2009.
- BAWADI, H. A. et al. The association between periodontal disease, physical activity and healthy diet among adults in Jordan. **Journal of Periodontal Research**, v. 46, n. 1, p. 74–81, 2011.
- BOTELHO, J. et al. Vitamin D deficiency and oral health: A comprehensive review. **Nutrients**, v. 12, n. 5, 2020.
- CASARIN, M. et al. Association between different dietary patterns and eating disorders and periodontal diseases. **Front. Oral. Health**, n. March, p. 1–7, 2023.
- CHAPPLE, I. L. C. et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 44, p. S39–S51, 2017.
- CHAPPLE, I. L. C. et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. December 2017, p. S68–S77, 2018.
- COSTA, S. A. et al. Investigating oral and systemic pathways between unhealthy and healthy dietary patterns to periodontitis in adolescents: A population-based study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 49, n. 6, p. 580–590, 2022.
- CURTIS, M. A.; DIAZ, P. I.; VAN DYKE, T. E. The role of the microbiota in periodontal disease. **Periodontology 2000**, v. 83, n. 1, p. 14–25, 2020.

CZERNIUK, M. R. et al. Unexpected Relationships: Periodontal Diseases: Atherosclerosis–Plaque Destabilization? From the Teeth to a Coronary Event. **Biology**, v. 11, n. 2, 2022.

DOMMISCH, H. et al. Effect of micronutrient malnutrition on periodontal disease and periodontal therapy. **Periodontology 2000**, v. 78, n. 1, p. 129–153, 2018.

EKE, P. I. et al. Prevalence of periodontitis in adults in the united states: 2009 and 2010. **Journal of Dental Research**, v. 91, n. 10, p. 914–920, 2012.

GENCO, R. J.; SANZ, M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. **Periodontology 2000**, v. 83, n. 1, p. 7–13, 2020.

HAJISHENGALLIS, G.; LAMONT, R. J. Polymicrobial communities in periodontal disease: Their quasi-organismal nature and dialogue with the host. **Periodontology 2000**, v. 86, n. 1, p. 210–230, 2021.

HANSEN, T. H. et al. Impact of a vegan diet on the human salivary microbiota. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–11, 2018.

HEO, H. et al. Supplemental or dietary intake of omega-3 fatty acids for the treatment of periodontitis: A meta-analysis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 49, n. 4, p. 362–377, 1 abr. 2022.

HOLMSTRUP, P.; PLEMONS, J.; MEYLE, J. Non-plaque-induced gingival diseases. **Journal of periodontology**, v. 89, n. March 2017, p. S28–S45, 2018.

HUJOEL, P. P.; LINGSTRÖM, P. Nutrition, dental caries and periodontal disease: a narrative review. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 44, p. S79–S84, 2017.

IBOPE INTELIGÊNCIA. **Pesquisa de opinião pública sobre vegetarianismo**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.svb.org.br/2469-pesquisa-do-ibope-aponta-crescimento-historico-no-numero-de-vegetarianos-no-brasil>>.

JAMES, S. L. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1789–1858, 2018.

JEPSEN, S. et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. December 2017, p. S219–S229, 2018.

KASSEBAUM, N. J. et al. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: A systematic review and meta-regression. **Journal of Dental Research**, v. 93, n. 11, p. 1045–1053, 2014.

KHOCHT, A. et al. Cross-sectional comparisons of subgingival microbiome and gingival fluid inflammatory cytokines in periodontally healthy vegetarians versus non-vegetarians. **Journal of Periodontal Research**, v. 56, n. 6, p. 1079–1090, 2021.

- KHOCHT, A. et al. Vegetarian diet and periodontal status : assessment of clinical measures and gingival fluid inflammatory cytokines. **Journal of the International Academy of Periodontology**, v. 24, n. 1, p. 74–84, 2022.
- KUMAR, H. A.; SHETTY, N. J. Correlation between type of diet and periodontal parameters. **Indian Journal of Public Health Research and Development**, v. 9, n. 12, p. 195–200, 2018.
- KWON, Y.; KIM, S. How Much Does Plant Food (Fruits and Vegetables) Intake Affect the Prevention of Periodontal Disease in the Korean Elderly? **Nutrients**, v. 14, n. 21, 2022.
- LAFFRANCHI, L. Machine Translated by Google Implicações orais da dieta vegana : estudo observacional Machine Translated by Google. 2010.
- LAFFRANCHI, L. et al. Oral implications of the vegan diet: observational study. **Minerva stomatologica**, v. 59, n. 11–12, p. 583–591, 2010.
- LALLA, E.; LAMSTER, I. B.; SCHMIDT, A. M. Enhanced interaction of advanced glycation end products with their cellular receptor RAGE: implications for the pathogenesis of accelerated periodontal disease in diabetes. **Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology**, v. 3, n. 1, p. 13–19, 1998.
- LINKOSALO, E. et al. Caries, periodontal status and some salivary factors in lactovegetarians. **European Journal of Oral Sciences**, v. 93, n. 4, p. 304–308, 1985.
- LINKOSALO, E.; MARKKANEN, H.; SYRJANEN, S. Effects of a lacto-ovo-vegetarian diet on the free amino acid composition of wax-stimulated whole human saliva. **Journal of Nutrition**, v. 115, n. 5, p. 588–592, 1985.
- LINKOSALO E, HALONEN P, MARKKANEN H. Factors related to dental health and some salivary factors in Finnish Seventh-Day Adventists. **Proc Finn Dent Soc**, v. 84, n. 5, p. 279–89, 1988.
- LOOS, B. G.; VAN DYKE, T. E. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. **Periodontology 2000**, v. 83, n. 1, p. 26–39, 2020.
- LULA, E. C. O. et al. Added sugars and periodontal disease in young adults: An analysis of NHANES III data. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 100, n. 4, p. 1182–1187, 2014.
- MACHADO, V. et al. Association between dietary inflammatory index and periodontitis: A cross-sectional and mediation analysis. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1–12, 2021.
- MARTINON, P. et al. Nutrition as a key modifiable factor for periodontitis and main chronic diseases. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 2, p. 1–26, 2021.
- MELO, G. et al. Association between psychotropic medications and presence of sleep bruxism: A systematic review. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 45, n. 7, p. 545–554, 2018.
- MENZEL, J. et al. Associations of a vegan diet with inflammatory biomarkers.

Scientific Reports, v. 10, n. 1, p. 1–8, 2020a.

MENZEL, J. et al. Systematic review and meta-analysis of the associations of vegan and vegetarian diets with inflammatory biomarkers. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 2020b.

MEYLE, J.; CHAPPLE, I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. **Periodontology 2000**, v. 69, n. 1, p. 7–17, 2015.

MEYLE, J.; KAPITZA, K. Assay of ascorbic acid in human crevicular fluid from clinically healthy gingival sites by high-performance liquid chromatography. **Archives of Oral Biology**, v. 35, n. 4, p. 319–323, 1990.

MIRA, A.; SIMON-SORO, A.; CURTIS, M. A. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 44, p. S23–S38, 2017.

MOOLA, S. et al. Chapter 7: Systematic Reviews of Etiology and Risk. In: **JBIManual for Evidence Synthesis**. [s.l.: s.n.].

MURAKAMI, S. et al. Dental plaque-induced gingival conditions. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. August 2017, p. S17–S27, 2018.

NEUFINGERL, N.; EILANDER, A. Nutrient intake and status in adults consuming plant-based diets compared to meat-eaters: A systematic review. **Nutrients**, v. 14, n. 1, 2022.

NIELSEN, S. J. et al. Dietary fiber intake is inversely associated with periodontal disease among US adults. **Journal of Nutrition**, v. 146, n. 12, p. 2530–2536, 2016.

NISHIDA, M. et al. Dietary Vitamin C and the Risk for Periodontal Disease. **Journal of Periodontology**, v. 71, n. 8, p. 1215–1223, 2000.

OUZZANI, M. et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 1–10, 2016.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, 2021.

PAPAPANOU, P. N. et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. December 2017, p. S162–S170, 2018.

PARVEEN, S. Impact of calorie restriction and intermittent fasting on periodontal health. **Periodontology 2000**, v. 87, n. 1, p. 315–324, 2021.

RIZZO, G. et al. Vitamin B12 among Vegetarians: Status, Assessment and Supplementation. **Nutrients**, v. 8, n. 12, p. 1–23, 2016.

SALAZAR, C. et al. Better diet quality is associated with lower odds of severe periodontitis in US Hispanics/Latinos. **J Clin Periodontol.**, v. 45, n. 7, p. 780–790, 2018.

SANTONOCITO, S. et al. Dietary factors affecting the prevalence and impact of periodontal disease. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry**, v. 13,

p. 283–292, 2021.

SANTONOCITO, S. et al. A Cross-Talk between Diet and the Oral Microbiome: Balance of Nutrition on Inflammation and Immune System's Response during Periodontitis. **Nutrients**, v. 14, n. 12, 2022.

SANZ, M. et al. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 44, p. S5–S11, 2017.

SANZ, M. et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 47, n. S22, p. 4–60, 2020.

SCHÜNEMANN, H. J. et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 81, p. 101–110, 2017.

SEGASOTHY, M.; PHILLIPS, P. A. Vegetarian diet: Panacea for modern lifestyle diseases? **QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians**, v. 92, n. 9, p. 531–544, 1999.

SHAH, E. B. et al. Patient centered outcomes in periodontal treatment-an evidenced based approach. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 11, n. 4, p. ZE05–ZE07, 2017.

SKOCZEK-RUBIŃSKA, A.; BAJERSKA, J.; MENCLEWICZ, K. Effects of fruit and vegetables intake in periodontal diseases: A systematic review. **Dental and Medical Problems**, v. 55, n. 4, p. 431–439, 2018.

STAUFENBIEL, I. et al. Periodontal conditions in vegetarians: A clinical study. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, n. 8, p. 836–840, 2013.

SULIJAYA, B. et al. Nutrition as Adjunct Therapy in Periodontal Disease Management. **Current Oral Health Reports**, v. 6, n. 2, p. 61–69, 2019.

TONETTI, M. S. et al. Principles in prevention of periodontal diseases: Consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 42, n. S16, p. S5–S11, 2015.

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. Suppl 20, p. S149–S161, 2018.

TROMBELLI, L. et al. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. September 2017, p. S44–S67, 2018.

UNIT, T. E. I. **Time to take gum disease seriously COMMISSIONED BY The EFP SPONSORED BY Oral BThe Economist Intelligence Unit Limited 2021, 2021.**

VAN DER VELDEN, U.; KUZMANOVA, D.; CHAPPLE, I. L. C. Micronutritional approaches to periodontal therapy. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 38, n. SUPPL. 11, p. 142–158, 2011.

VAN DYKE, T. E.; BARTOLD, P. M.; REYNOLDS, E. C. The Nexus Between Periodontal Inflammation and Dysbiosis. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. March, p. 1–9, 2020.

VAN DYKE, T. E.; SIMA, C. **Understanding resolution of inflammation in periodontal diseases: Is chronic inflammatory periodontitis a failure to resolve?** **Periodontology 2000**, 2020.

VILLETTE, C. et al. Vegetarian and Vegan Diets: Beliefs and Attitudes of General Practitioners and Pediatricians in France. **Nutrients**, v. 14, n. 15, 2022.

WADE, W. G. Resilience of the oral microbiome. **Periodontology 2000**, v. 86, n. 1, p. 113–122, 2021.

WATSON, S. et al. Associations between self-reported periodontal disease and nutrient intakes and nutrient-based dietary patterns in the UK Biobank. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 49, n. 5, p. 428–438, 2022.

WHO. **Global oral health status report Towards universal health coverage for oral health by 2030**. [s.l.: s.n.]. v. 57

WILSON, M. S.; WEATHERALL, A.; BUTLER, C. **A rhetorical approach to discussions about health and vegetarianism** **Journal of Health Psychology**, 2004.

WOELBER, J. P. et al. An oral health optimized diet can reduce gingival and periodontal inflammation in humans - a randomized controlled pilot study. **BMC Oral Health**, v. 17, n. 1, p. 1–8, 2017.

WRIGHT, D. M. et al. Association between diet and periodontitis: A cross-sectional study of 10,000 NHANES participants. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 112, n. 6, p. 1485–1491, 2020.

ZONG, G. et al. Serum vitamin B12 is inversely associated with periodontal progression and risk of tooth loss: A prospective cohort study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 43, n. 1, p. 2–9, 2016.

ZOTTI, F. et al. Effects of fluorotherapy on oral changes caused by a vegan diet. **Minerva Stomatologica**, v. 63, n. 5, p. 179–188, 2014.

Tabela S1. Estratégia de busca nas bases de dados avaliadas.

Base de Dados	Estratégia de busca
MEDLINE (via PubMed)	#1 ("periodontal diseases"[MeSH Terms] OR ("disease, periodontal "[MeSH Terms] OR ("diseases, periodontal "[MeSH Terms] OR ("Periodontal Disease "[MeSH Terms] OR ("Parodontoses "[MeSH Terms] OR ("Pyorrhea Alveolaris "[MeSH Terms] OR ("gingivitis "[MeSH Terms] OR ("gingivites "[MeSH Terms] OR ("gingival diseases "[MeSH Terms] OR ("Disease, Gingival "[MeSH Terms] OR ("Diseases, Gingival "[MeSH Terms] OR ("Gingival Disease "[MeSH Terms] OR ("Gingivosis "[MeSH Terms] OR ("Gingivoses "[MeSH Terms] OR ("periodontitis "[MeSH Terms] OR ("Chronic Periodontitis "[MeSH Terms] OR ("Chronic Periodontitides "[MeSH Terms] OR ("Periodontitides, Chronic "[MeSH Terms] OR ("Periodontitis, Chronic "[MeSH Terms] OR ("Adult Periodontitis "[MeSH Terms] OR ("Adult Periodontitides "[MeSH Terms] OR ("Periodontitides, Adult "[MeSH Terms] OR ("Periodontitis, Adult "[MeSH Terms] OR ("Periodontal Index "[MeSH Terms] OR ("Index, Periodontal "[MeSH Terms] OR ("Indices, Periodontal "[MeSH Terms] OR ("Periodontal Indices "[MeSH Terms] OR ("Periodontal Indexes "[MeSH Terms] OR ("Indexes, Periodontal "[MeSH Terms] OR ("Community Periodontal Index of Treatment Needs "[MeSH Terms] OR ("CPITN "[MeSH Terms] OR ("Bleeding on Probing, Gingival "[MeSH Terms] OR ("Gingival Bleeding on Probing "[MeSH Terms] OR ("Gingival Index "[MeSH Terms] OR ("Gingival Indices "[MeSH Terms] OR ("Index, Gingival "[MeSH Terms] OR ("Indices, Gingival "[MeSH Terms] OR ("Gingival Indexes "[MeSH Terms] OR ("Indexes, Gingival "[MeSH Terms] OR ("periodontal conditions "[MeSH Terms] OR ("full-mouth periodontal examination "[MeSH Terms] OR ("dental calculus "[MeSH Terms]) OR ("gingival diseases"[All Fields] OR ("gingival bleeding"[All Fields] OR ("bleeding, gingiva"[All Fields] OR ("parodontal disease"[All Fields] OR ("parodontopathy"[All Fields] OR ("paraodontopathy"[All Fields] OR ("parodontopathy"[All Fields] OR ("parodontal disease"[All Fields] OR ("parodontium disease"[All Fields] OR ("parodontive tissue disease"[All Fields] OR ("peridontal disease"[All Fields] OR ("peridontal tissue disease"[All Fields] OR ("peridontium disease"[All Fields] OR ("periodontal diseases"[All Fields] OR ("periodontal infection"[All Fields] OR ("periodontium disease"[All Fields] OR ("periodontopathy"[All Fields] OR ("paradontitis"[All Fields] OR ("parodontitis"[All Fields] OR ("periodontitis"[All Fields] OR ("chronic periodontitis"[All Fields] OR ("adult periodontitis"[All Fields] OR ("periodontitis chronica"[All Fields] OR ("periodontal disease"[All Fields] OR ("paradentosis"[All Fields] OR ("paradontosis"[All Fields] OR ("parodontosis"[All Fields] OR ("peridontosis"[All Fields] OR ("periodontal index"[All Fields] OR ("Community Periodontal Index of Treatment Needs"[All Fields]))

#2 (vegetarians"[MeSH Terms] OR (diet, vegetarian"[MeSH Terms] OR (diet vegan"[MeSH Terms] OR (vegans"[MeSH Terms] OR (Vegetarian"[MeSH Terms] OR (vegetarian diet"[MeSH Terms] OR (lacto-ovo-vegetarian diet"[MeSH Terms] OR (lactovegetarians"[MeSH Terms] OR (low-meat diets"[MeSH Terms] OR (Diet, Vegetarian"[MeSH Terms] OR (Lacto-Ovo Vegetarians"[MeSH Terms] OR (Lacto Ovo Vegetarians"[MeSH Terms] OR (Lacto-Ovo Vegetarian"[MeSH Terms] OR (Vegetarian, Lacto-Ovo"[MeSH Terms] OR (Vegetarians, Lacto-Ovo"[MeSH Terms] OR (Ovo-Lacto Vegetarians"[MeSH Terms] OR (Ovo Lacto Vegetarians"[MeSH Terms] OR (Ovo-Lacto Vegetarian"[MeSH Terms] OR (Vegetarian, Ovo-Lacto"[MeSH Terms] OR (Vegetarians, Ovo-Lacto"[MeSH Terms] OR (Diets, Vegetarian"[MeSH Terms] OR (Vegetarian Diets"[MeSH Terms] OR (Vegetarian Diet"[MeSH Terms] OR (Lacto-Vegetarian Diet"[MeSH Terms] OR (Diet, Lacto-Vegetarian"[MeSH Terms] OR (Diets, Lacto-Vegetarian"[MeSH Terms] OR (Lacto Vegetarian Diet"[MeSH Terms] OR (Lacto-Vegetarian Diets"[MeSH Terms] OR (Plant-Based Diet"[MeSH Terms] OR (Diets, Plant-Based"[MeSH Terms] OR (Plant Based Diet"[MeSH Terms] OR (Plant-Based Diets"[MeSH Terms] OR (Diet, Plant-Based"[MeSH Terms] OR (Diet, Plant Based"[MeSH Terms] OR (Plant-Based Nutrition"[MeSH Terms] OR (Nutrition, Plant-Based"[MeSH Terms] OR (Plant Based Nutrition"[MeSH Terms] OR (Lacto-Ovo Vegetarian Diet"[MeSH Terms] OR (Diet, Lacto-Ovo Vegetarian"[MeSH Terms] OR (Diets, Lacto-Ovo Vegetarian"[MeSH Terms] OR (Lacto Ovo Vegetarian Diet"[MeSH Terms] OR (Lacto-Ovo Vegetarian Diets"[MeSH Terms] OR (Vegetarian Diet, Lacto-Ovo"[MeSH Terms] OR (Vegetarian Diets, Lacto-Ovo"[MeSH Terms] OR (Vegetarianism"[MeSH Terms] OR (Diet, Vegan"[MeSH Terms] OR (Diets, Vegan"[MeSH Terms] OR (Vegan Diets"[MeSH Terms] OR (Vegan Diet"[MeSH Terms] OR (Veganism"[MeSH Terms] OR (Ovo Lacto Vegetarian"[MeSH Terms] OR Vegetarian"[All Fields] OR (vegetarians"[All Fields] OR (lactoovovegetarian"[All Fields] OR (lacto-ovo vegetarian"[All Fields] OR (lactoovo vegetarian"[All Fields] OR (lactovegetarian"[All Fields] OR (lacto vegetarian"[All Fields] OR (vegetarian, lacto"[All Fields] OR (vegetarian diet"[All Fields] OR (diet, vegetarian"[All Fields] OR (plant-based diet"[All Fields] OR (vegetarian eating patterns"[All Fields] OR (vegetarianism"[All Fields] OR (vegan diet"[All Fields] OR (diet, vegan"[All Fields] OR (veganism"[All Fields]))

#3—#1 AND #2

Scopus

#1 (("periodontal diseases") OR ("disease, periodontal") OR ("diseases, periodontal") OR ("Periodontal Disease") OR ("Parodontoses") OR ("Pyorrhea Alveolaris") OR ("gingivitis") OR ("gingivitides") OR ("gingival diseases") OR ("Disease, Gingival") OR ("Diseases, Gingival") OR ("Gingival Disease") OR ("Gingivosis") OR ("Gingivoses") OR ("periodontitis") OR ("Chronic Periodontitis") OR ("Chronic Periodontitides") OR (

"Periodontitides, Chronic") OR ("Periodontitis, Chronic") OR ("Adult Periodontitis") OR ("Adult Periodontitides") OR ("Periodontitides, Adult") OR ("Periodontitis, Adult") OR ("Periodontal Index") OR ("Index, Periodontal") OR ("Indices, Periodontal") OR ("Periodontal Indices") OR ("Periodontal Indexes") OR ("Indexes, Periodontal") OR ("Community Periodontal Index of Treatment Needs") OR ("CPITN") OR ("Bleeding on Probing, Gingival") OR ("Gingival Bleeding on Probing") OR ("Gingival Index") OR ("Gingival Indices") OR ("Index, Gingival") OR ("Indices, Gingival") OR ("Gingival Indexes") OR ("Indexes, Gingival") OR ("periodontal conditions") OR ("full-mouth periodontal examination") OR ("dental calculus"))

#2 (("vegetarians") OR ("diet, vegetarian") OR ("diet vegan") OR ("vegans") OR ("Vegetarian") OR ("vegetarian diet") , ("lacto-ovo-vegetarian diet") OR ("lactovegetarians") OR ("low-meat diets") OR ("Diet, Vegetarian") OR ("Lacto-Ovo Vegetarians") OR ("Lacto Ovo Vegetarians") OR ("Lacto-Ovo Vegetarian") OR ("Vegetarian, Lacto-Ovo") OR ("Vegetarians, Lacto-Ovo") OR ("Ovo-Lacto Vegetarians") OR ("Ovo Lacto Vegetarians") OR ("Ovo-Lacto Vegetarian") OR ("Vegetarian, Ovo-Lacto") OR ("Vegetarians, Ovo-Lacto") OR ("Diets, Vegetarian") OR ("Vegetarian Diets") OR ("Vegetarian Diet") OR ("Lacto-Vegetarian Diet") OR ("Diet, Lacto-Vegetarian") OR ("Diets, Lacto-Vegetarian") OR ("Lacto Vegetarian Diet") OR ("Lacto-Vegetarian Diets") OR ("Plant-Based Diet") OR ("Diets, Plant-Based") OR ("Plant Based Diet") OR ("Plant-Based Diets") OR ("Diet, Plant-Based") OR ("Diet, Plant Based") OR ("Plant-Based Nutrition") OR ("Nutrition, Plant-Based") OR ("Plant Based Nutrition") OR ("Lacto-Ovo Vegetarian Diet") OR ("Diet, Lacto-Ovo Vegetarian") OR ("Diets, Lacto-Ovo Vegetarian") OR ("Lacto Ovo Vegetarian Diet") OR ("Lacto-Ovo Vegetarian Diets") OR ("Vegetarian Diet, Lacto-Ovo") OR ("Vegetarian Diets, Lacto-Ovo") OR ("Vegetarianism") OR ("Diet, Vegan") OR ("Diets, Vegan") OR ("Vegan Diets") OR ("Vegan Diet") OR ("Veganism") OR ("Ovo Lacto Vegetarian"))

#3—#1 AND #

Web of Science

#1 TS=((periodontal diseases) OR (disease, periodontal) OR (diseases, periodontal) OR (Periodontal Disease) OR (parodontosis) OR (pyrrha Alveolaris) OR (gingivitis) OR (gingivitis) OR (gingival diseases) OR (Disease, Gingival) OR (Diseases, Gingival) OR (Gingival Disease) OR (gingivolis) OR (gingivosis) OR (periodontitis) OR (Chronic Periodontitis) OR (Chronic periodontitidis) OR (periodontitidis, Chronic) OR (Periodontitis, Chronic) OR (Adult Periodontitis) OR (Adult periodontitidis) OR (periodontitidis, Adult) OR (Periodontitis, Adult) OR (Periodontal

Index) OR (Index, Periodontal) OR (Indices, Periodontal) OR (Periodontal Indices) OR (Periodontal Indexes) OR (Indexes, Periodontal) OR (Community Periodontal Index of Treatment Needs) OR (CPITN) OR (Bleeding on Probing, Gingival) OR (Gingival Bleeding on Probing) OR (Gingival Index) OR (Gingival Indices) OR (Index, Gingival) OR (Indices, Gingival) OR (Gingival Indexes) OR (Indexes, Gingival) OR (periodontal conditions) OR (full-mouth periodontal examination) OR (dental calculus))

#2 TS=((vegetarians) OR (diet, vegetarian) OR (diet vegan) OR (vegans) OR (Vegetarian) OR (vegetarian diet) OR (lacto-ovo-vegetarian diet) OR (lactovegetarian) OR (low-meat diets) OR (Diet, Vegetarian) OR (Lacto-Ovo Vegetarians) OR (Lacto Ovo Vegetarians) OR (Lacto-Ovo Vegetarian) OR (Vegetarian, Lacto-Ovo) OR (Vegetarians, Lacto-Ovo) OR (Ovo-Lacto Vegetarians) OR (Ovo Lacto Vegetarians) OR (Ovo-Lacto Vegetarian) OR (Vegetarian, Ovo-Lacto) OR (Vegetarians, Ovo-Lacto) OR (Diets, Vegetarian) OR (Vegetarian Diets) OR (Vegetarian Diet) OR (Lacto-Vegetarian Diet) OR (Diet, Lacto-Vegetarian) OR (Diets, Lacto-Vegetarian) OR (Lacto Vegetarian Diet) OR (Lacto-Vegetarian Diets) OR (Plant-Based Diet) OR (Diets, Plant-Based) OR (Plant Based Diet) OR (Plant-Based Diets) OR (Diet, Plant-Based) OR (Diet, Plant Based) OR (Plant-Based Nutrition) OR (Nutrition, Plant-Based) OR (Plant Based Nutrition) OR (Lacto-Ovo Vegetarian Diet) OR (Diet, Lacto-Ovo Vegetarian) OR (Diets, Lacto-Ovo Vegetarian) OR (Lacto Ovo Vegetarian Diet) OR (Lacto-Ovo Vegetarian Diets) OR (Vegetarian Diet, Lacto-Ovo) OR (Vegetarian Diets, Lacto-Ovo) OR (Vegetarianism) OR (Diet, Vegan) OR (Diets, Vegan) OR (Vegan Diets) OR (Vegan Diet) OR (Veganism) OR (Ovo Lacto Vegetarian))

#3—#1 AND #2

The Cochrane Library (Trials)

#1 (periodontal diseases) OR (disease, periodontal) OR (diseases, periodontal) OR (Periodontal Disease) OR (Parodontoses) OR (Pyorrhea Alveolaris) OR (gingivitis) OR (gingivitides) OR (gingival diseases) OR (Disease, Gingival) OR (Diseases, Gingival) OR (Gingival Disease) OR (Gingivosis) OR (Gingivoses) OR (periodontitis) OR (Chronic Periodontitis) OR (Chronic Periodontitides) OR (Periodontitides, Chronic) OR (Periodontitis, Chronic) OR (Adult Periodontitis) OR (Adult Periodontitides) OR (Periodontitides, Adult) OR (Periodontitis, Adult) OR (Periodontal Index) OR (Index, Periodontal) OR (Indices, Periodontal) OR (Periodontal Indices) OR (Periodontal Indexes) OR (Indexes, Periodontal) OR (Community Periodontal Index of Treatment Needs) OR (CPITN) OR (Bleeding on Probing, Gingival) OR (Gingival Bleeding on Probing) OR (Gingival Index) OR (Gingival Indices) OR (Index, Gingival) OR (Indices, Gingival) OR (Gingival Indexes) OR (Indexes, Gingival) OR (periodontal conditions) OR (full-mouth periodontal examination) OR (dental calculus)

#2 (vegetarians) OR (diet, vegetarian) OR (diet vegan) OR (vegans) OR (Vegetarian) OR (vegetarian diet) OR (lacto-ovo-vegetarian diet) OR (lactovegetarians) OR (low-meat diets) OR (Diet, Vegetarian) OR (Lacto-Ovo Vegetarians) OR (Lacto Ovo Vegetarians) OR (Lacto-Ovo Vegetarian) OR (Vegetarian, Lacto-Ovo) OR (Vegetarians, Lacto-Ovo) OR (Ovo-Lacto Vegetarians) OR (Ovo Lacto Vegetarians) OR (Ovo-Lacto Vegetarian) OR (Vegetarian, Ovo-Lacto) OR (Vegetarians, Ovo-Lacto) OR (Diets, Vegetarian) OR (Vegetarian Diets) OR (Vegetarian Diet) OR (Lacto-Vegetarian Diet) OR (Diet, Lacto-Vegetarian) OR (Diets, Lacto-Vegetarian) OR (Lacto Vegetarian Diet) OR (Lacto-Vegetarian Diets) OR (Plant-Based Diet) OR (Diets, Plant-Based) OR (Plant Based Diet) OR (Plant-Based Diets) OR (Diet, Plant-Based) OR (Diet, Plant Based) OR (Plant-Based Nutrition) OR (Nutrition, Plant-Based) OR (Plant Based Nutrition) OR (Lacto-Ovo Vegetarian Diet) OR (Diet, Lacto-Ovo Vegetarian) OR (Diets, Lacto-Ovo Vegetarian) OR (Lacto Ovo Vegetarian Diet) OR (Lacto-Ovo Vegetarian Diets) OR (Vegetarian Diet, Lacto-Ovo) OR (Vegetarian Diets, Lacto-Ovo) OR (Vegetarianism) OR (Diet, Vegan) OR (Diets, Vegan) OR (Vegan Diets) OR (Vegan Diet) OR (Veganism) OR (Ovo Lacto Vegetarian)

#3—#1 AND #2

Embase

#1 (periodontal diseases) OR (disease, periodontal) OR (diseases, periodontal) OR (Periodontal Disease) OR (Parodontoses) OR (Pyorrhea Alveolaris) OR (gingivitis) OR (gingivitis) OR (gingival diseases) OR (Disease, Gingival) OR (Diseases, Gingival) OR (Gingival Disease) OR (Gingivosis) OR (Gingivoses) OR (periodontitis) OR (Chronic Periodontitis) OR (Chronic Periodontitides) OR (Periodontitides, Chronic) OR (Periodontitis, Chronic) OR (Adult Periodontitis) OR (Adult Periodontitides) OR (Periodontitides, Adult) OR (Periodontitis, Adult) OR (Periodontal Index) OR (Index, Periodontal) OR (Indices, Periodontal) OR (Periodontal Indices) OR (Periodontal Indexes) OR (Indexes, Periodontal) OR (Community Periodontal Index of Treatment Needs) OR (CPITN) OR (Bleeding on Probing, Gingival) OR (Gingival Bleeding on Probing) OR (Gingival Index) OR (Gingival Indices) OR (Index, Gingival) OR (Indices, Gingival) OR (Gingival Indexes) OR (Indexes, Gingival) OR (periodontal conditions) OR (full-mouth periodontal examination) OR (dental calculus) OR (gingival diseases) OR (gingival bleeding) OR (bleeding, gingiva) OR (parodontal disease) OR (parodontopathy) OR (paraodontopathy) OR (parodontopathy) OR (parodontal disease) OR (parodontium disease) OR (parodontive tissue disease) OR (peridontal disease) OR (peridontal tissue disease) OR (peridontium disease) OR (periodontal diseases) OR (periodontal infection) OR (periodontium disease) OR (periodontopathy) OR (parodontitis) OR (parodontitis) OR (periodontitis) OR (chronic periodontitis) OR (adult periodontitis) OR (periodontitis chronica) OR (periodontal disease) OR

(paradentosis) OR (paradontosis) OR (parodontosis) OR (peridontosis) OR (periodontal index)
OR (Community Periodontal Index of Treatment Needs)

#2 (vegetarians) OR (diet, vegetarian) OR (diet vegan) OR (vegans) OR (Vegetarian) OR (vegetarian diet) OR (lacto-ovo-vegetarian diet) OR (lactovegetarians) OR (low-meat diets) OR (Diet, Vegetarian) OR (Lacto-Ovo Vegetarians) OR (Lacto Ovo Vegetarians) OR (Lacto-Ovo Vegetarian) OR (Vegetarian, Lacto-Ovo) OR (Vegetarians, Lacto-Ovo) OR (Ovo-Lacto Vegetarians) OR (Ovo Lacto Vegetarians) OR (Ovo-Lacto Vegetarian) OR (Vegetarian, Ovo-Lacto) OR (Vegetarians, Ovo-Lacto) OR (Diets, Vegetarian) OR (Vegetarian Diets) OR (Vegetarian Diet) OR (Lacto-Vegetarian Diet) OR (Diet, Lacto-Vegetarian) OR (Diets, Lacto-Vegetarian) OR (Lacto Vegetarian Diet) OR (Lacto-Vegetarian Diets) OR (Plant-Based Diet) OR (Diets, Plant-Based) OR (Plant Based Diet) OR (Plant-Based Diets) OR (Diet, Plant-Based) OR (Diet, Plant Based) OR (Plant-Based Nutrition) OR (Nutrition, Plant-Based) OR (Plant Based Nutrition) OR (Lacto-Ovo Vegetarian Diet) OR (Diet, Lacto-Ovo Vegetarian) OR (Diets, Lacto-Ovo Vegetarian) OR (Lacto Ovo Vegetarian Diet) OR (Lacto-Ovo Vegetarian Diets) OR (Vegetarian Diet, Lacto-Ovo) OR (Vegetarian Diets, Lacto-Ovo) OR (Vegetarianism) OR (Diet, Vegan) OR (Diets, Vegan) OR (Vegan Diets) OR (Vegan Diet) OR (Veganism) OR (Ovo Lacto Vegetarian) OR (Vegetarian) OR (vegetarians) OR (lactoovovegetarian) OR (lacto-ovo vegetarian) OR (lactoovo vegetarian) OR (lactovegetarian) OR (lacto vegetarian) OR (vegetarian, lacto) OR (vegetarian diet) OR (diet, vegetarian) OR (plant-based diet) OR (vegetarian eating patterns) OR (vegetarianism) OR (vegan diet) OR (diet, vegan) OR (veganism)

#3—#1 AND #2

Scielo

#1 (periodontal diseases) OR (disease, periodontal) OR (diseases, periodontal) OR (Periodontal Disease) OR (Parodontoses) OR (Pyorrhea Alveolaris) OR (gingivitis) OR (gingivitides) OR (gingival diseases) OR (Disease, Gingival) OR (Diseases, Gingival) OR (Gingival Disease) OR (Gingivosis) OR (Gingivoses) OR (periodontitis) OR (Chronic Periodontitis) OR (Chronic Periodontitides) OR (Periodontitides, Chronic) OR (Periodontitis, Chronic) OR (Adult Periodontitis) OR (Adult Periodontitides) OR (Periodontitides, Adult) OR (Periodontitis, Adult) OR (Periodontal Index) OR (Index, Periodontal) OR (Indices, Periodontal) OR (Periodontal Indices) OR (Periodontal Indexes) OR (Indexes, Periodontal) OR (Community Periodontal Index of Treatment Needs) OR (CPITN) OR (Bleeding on Probing, Gingival) OR (Gingival Bleeding on Probing) OR (Gingival Index) OR (Gingival Indices) OR (Index, Gingival) OR (Indices, Gingival) OR (Gingival Indexes) OR (Indexes, Gingival) OR (periodontal conditions) OR (full-mouth periodontal examination) OR (dental calculus) OR (Doenças Periodontais) OR (Doença Periodontal) OR (Paradontose) OR (Parodontose) OR (Piorreia Alveolar) OR (Doença Gingival)

OR (Doenças Gingivais) OR (Doenças das Gengivas) OR (Epúlido) OR (Gengivose) OR (Periodontite Crônica OR Índice Periodontal) OR (INTPC) OR (Sangramento Gingival Exploratório) OR Índice (Gingival) OR (Perda da Inserção)

#2 (vegetarians) OR (diet, vegetarian) OR (diet vegan) OR (vegans) OR (Vegetarian) OR (vegetarian diet) OR (lacto-ovo-vegetarian diet) OR (lactovegetarians) OR (low-meat diets) OR (Diet, Vegetarian) OR (Lacto-Ovo Vegetarians) OR (Lacto Ovo Vegetarians) OR (Lacto-Ovo Vegetarian) OR (Vegetarian, Lacto-Ovo) OR (Vegetarians, Lacto-Ovo) OR (Ovo-Lacto Vegetarians) OR (Ovo Lacto Vegetarians) OR (Ovo-Lacto Vegetarian) OR (Vegetarian, Ovo-Lacto) OR (Vegetarians, Ovo-Lacto) OR (Diets, Vegetarian) OR (Vegetarian Diets) OR (Vegetarian Diet) OR (Lacto-Vegetarian Diet) OR (Diet, Lacto-Vegetarian) OR (Diets, Lacto-Vegetarian) OR (Lacto Vegetarian Diet) OR (Lacto-Vegetarian Diets) OR (Plant-Based Diet) OR (Diets, Plant-Based) OR (Plant Based Diet) OR (Plant-Based Diets) OR (Diet, Plant-Based) OR (Diet, Plant Based) OR (Plant-Based Nutrition) OR (Nutrition, Plant-Based) OR (Plant Based Nutrition) OR (Lacto-Ovo Vegetarian Diet) OR (Diet, Lacto-Ovo Vegetarian) OR (Diets, Lacto-Ovo Vegetarian) OR (Lacto Ovo Vegetarian Diet) OR (Lacto-Ovo Vegetarian Diets) OR (Vegetarian Diet, Lacto-Ovo) OR (Vegetarian Diets, Lacto-Ovo) OR (Vegetarianism) OR (Diet, Vegan) OR (Diets, Vegan) OR (Vegan Diets) OR (Vegan Diet) OR (Veganism) OR (Ovo Lacto Vegetarian) OR (Dieta Vegetariana) OR (Dieta Lacto Ovo Vegetariana) OR (Dieta Lacto-Ovo-Vegetariana) OR (Dieta Lacto-Ovovegetariana) OR (Dieta Lacto-Vegetariana) OR (Dieta Lactovegetariana) OR (Dieta Ovo Lacto Vegetariana) OR (Dieta Ovo-Lacto-Vegetariana) OR (Dieta Ovolactovegetariana) OR (Dieta à Base de Plantas) OR (Nutrição à Base de Plantas) OR (Vegetarianismo) OR (Dieta Vegana)

#3—#1 AND #2

BVS

#1 (periodontal diseases) OR (disease, periodontal) OR (diseases, periodontal) OR (Periodontal Disease) OR (Parodontoses) OR (Pyorrhea Alveolaris) OR (gingivitis) OR (gingivitides) OR (gingival diseases) OR (Disease, Gingival) OR (Diseases, Gingival) OR (Gingival Disease) OR (Gingivosis) OR (Gingivoses) OR (periodontitis) OR (Chronic Periodontitis) OR (Chronic Periodontitides) OR (Periodontitides, Chronic) OR (Periodontitis, Chronic) OR (Adult Periodontitis) OR (Adult Periodontitides) OR (Periodontitides, Adult) OR (Periodontitis, Adult) OR (Periodontal Index) OR (Index, Periodontal) OR (Indices, Periodontal) OR (Periodontal Indices) OR (Periodontal Indexes) OR (Indexes, Periodontal) OR (Community Periodontal Index of Treatment Needs) OR (CPITN) OR (Bleeding on Probing, Gingival) OR (Gingival Bleeding on Probing) OR (Gingival Index) OR (Gingival Indices) OR (Index, Gingival) OR (Indices, Gingival) OR (Gingival Indexes) OR (Indexes, Gingival) OR (periodontal conditions) OR (full-mouth

periodontal examination) OR (dental calculus) OR (Doenças Periodontais) OR (Doença Periodontal) OR (Paradontose) OR (Parodontose) OR (Piorreia Alveolar) OR (Doença Gengival) OR (Doenças Gengivais) OR (Doenças das Gengivas) OR (Epúlíde) OR (Gengivose) OR (Periodontite Crônica OR Índice Periodontal) OR (INTPC) OR (Sangramento Gengival Exploratório) OR Índice (Gengival) OR (Perda da Inserção)

#2 (vegetarians) OR (diet, vegetarian) OR (diet vegan) OR (vegans) OR (Vegetarian) OR (vegetarian diet) OR (lacto-ovo-vegetarian diet) OR (lactovegetarians) OR (low-meat diets) OR (Diet, Vegetarian) OR (Lacto-Ovo Vegetarians) OR (Lacto Ovo Vegetarians) OR (Lacto-Ovo Vegetarian) OR (Vegetarian, Lacto-Ovo) OR (Vegetarians, Lacto-Ovo) OR (Ovo-Lacto Vegetarians) OR (Ovo Lacto Vegetarians) OR (Ovo-Lacto Vegetarian) OR (Vegetarian, Ovo-Lacto) OR (Vegetarians, Ovo-Lacto) OR (Diets, Vegetarian) OR (Vegetarian Diets) OR (Vegetarian Diet) OR (Lacto-Vegetarian Diet) OR (Diet, Lacto-Vegetarian) OR (Diets, Lacto-Vegetarian) OR (Lacto Vegetarian Diet) OR (Lacto-Vegetarian Diets) OR (Plant-Based Diet) OR (Diets, Plant-Based) OR (Plant Based Diet) OR (Plant-Based Diets) OR (Diet, Plant-Based) OR (Diet, Plant Based) OR (Plant-Based Nutrition) OR (Nutrition, Plant-Based) OR (Plant Based Nutrition) OR (Lacto-Ovo Vegetarian Diet) OR (Diet, Lacto-Ovo Vegetarian) OR (Diets, Lacto-Ovo Vegetarian) OR (Lacto Ovo Vegetarian Diet) OR (Lacto-Ovo Vegetarian Diets) OR (Vegetarian Diet, Lacto-Ovo) OR (Vegetarian Diets, Lacto-Ovo) OR (Vegetarianism) OR (Diet, Vegan) OR (Diets, Vegan) OR (Vegan Diets) OR (Vegan Diet) OR (Veganism) OR (Ovo Lacto Vegetarian) OR (Dieta Vegetariana) OR (Dieta Lacto Ovo Vegetariana) OR (Dieta Lacto-Ovo-Vegetariana) OR (Dieta Lacto-Ovovegetariana) OR (Dieta Lacto-Vegetariana) OR (Dieta Lactovegetariana) OR (Dieta Ovo Lacto Vegetariana) OR (Dieta Ovo-Lacto-Vegetariana) OR (Dieta Ovolactovegetariana) OR (Dieta à Base de Plantas) OR (Nutrição à Base de Plantas) OR (Vegetarianismo) OR (Dieta Vegana)

#3—#1 AND #2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



Dissertação

**Bioestimuladores de colágeno injetáveis na região da face:
Revisão de escopo**

Bruna Leão Porto

Pelotas, 2023

Bruna Leão Porto

**Bioestimuladores de colágeno injetáveis na região da face:
Revisão de escopo**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração Clínica Odontológica, ênfase em Prótese Dentária.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Fernanda Faot
Coorientador: Prof. Dr. Rafael Ratto de Moraes

Pelotas, 2023

Bruna Leão Porto

Bioestimuladores de colágeno injetáveis na região da face:

Revisão de escopo

Dissertação apresentada, como requisito parcial, para obtenção do grau de Mestre em Odontologia, área de concentração Clínica Odontológica, ênfase em Prótese Dentária, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 17/04/2023

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Fernanda Faot

Doutora em Clínica Odontológica pela Universidade Estadual de Campinas

Prof. Dr. Helder Cesar Figueira Júnior

Doutor em Odontologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Prof^a. Dr^a. Noéli Boscato

Doutora em Clínica Odontológica pela Universidade Estadual de Campinas

Prof^a. Dr^a. Marina de Matos Madruga (suplente)

Doutora em Odontologia pela Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Wellington Luiz de Oliveira da Rosa (suplente)

Doutor em Odontologia pela Universidade Federal de Pelotas

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

P853b Porto, Bruna Leão

Bioestimuladores de colágeno injetáveis na região da face : revisão de escopo / Bruna Leão Porto ; Fernanda Faot, orientadora ; Rafael Ratto de Moraes, coorientador. — Pelotas, 2023.

75 f.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica - ênfase em Prótese dentária, Programa de pós-graduação em Odontologia / Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas, 2023.

1. Harmonização facial. 2. Envelhecimento. 3. Colágeno. 4. Fibroblastos. 5. Preenchedores faciais. I. Faot, Fernanda, orient. II. Moraes, Rafael Ratto de, coorient. III. Título.

Black : D2

Resumo

PORTO, Bruna Leão. **Bioestimuladores de colágeno injetáveis na região da face: Revisão de escopo.** Orientadora: Fernanda Faot. 2023. 75 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2023.

Bioestimuladores de colágeno podem estimular a neoformação de colágeno por meio de uma resposta inflamatória subclínica. Os principais produtos injetáveis do mercado são à base de hidroxapatita de cálcio (CaHA), ácido poli-L-lático (PLLA) e policaprolactona (PCL). O objetivo desta revisão foi mapear a literatura e identificar estudos que utilizaram esses produtos em tratamentos faciais. Uma busca sistematizada foi realizada em seis bases de dados por avaliadoras independentes. Foram incluídos estudos clínicos publicados em inglês entre 2002 e 2022. Foram excluídas revisões, análises de produtos e outros artigos não-originais. Uma planilha de Excel pré-testada foi usada para extração de dados. Os itens extraídos incluíam características dos estudos e detalhes de aplicação dos produtos. Os dados foram sumarizados de forma descritiva. Do total de 6140 registros únicos encontrados, 6039 foram excluídos pelo título/resumo e 49 excluídos na leitura do texto completo, totalizando 52 artigos incluídos. Os estudos foram publicados em 17 revistas científicas, especialmente por autores dos EUA (53,8%) e Alemanha (11,5%). Houve predominância de estudos prospectivos (32,7%) e ensaios randomizados (25%), mas também foram incluídos séries (15,4%) e relatos de caso (13,5%). Houve maior prevalência de estudos envolvendo bioestimuladores à base de CaHA (51,9%) e PLLA (38,5%) e das marcas Radiesse (50%), Scuptra (28,8%) e Ellansé (9,6%). A maioria dos estudos foi patrocinada por empresas (51,9%) e declaração de conflitos de interesse foi pouco frequente (11,5%). A amostra englobou 3025 pacientes e tempo de acompanhamento entre 2 e 108 meses. A aplicação foi realizada em diversas áreas faciais, sendo as mais frequentes o sulco nasolabial (67,3%), bochecha (32,7%), malar e mandíbula (23,1%) e linha de marionete (21,2%). A mistura água ou soro + anestésico foi o diluente mais comum (42,9%), o volume de diluição variou de 0,1 a 10 mL. Para injeção, 75% dos estudos usou agulha. As profundidades de injeção mais comuns foram derme (44,2%) e subcutâneo (38,5%), usando aplicação linear/fios (34,6%) e em leque (23,1%), principalmente. Os estudos reportaram variados desfechos clínicos, especialmente relacionados à segurança dos produtos (42,3%), melhoria da pele (30,8%), alteração de volume ou espessura da pele (26,9%) e satisfação ou qualidade de vida (26,9%). No total, 51,9% dos estudos relataram apenas resultados favoráveis ao uso dos produtos, enquanto 28,8% relataram complicações, sendo as mais frequentes edema (23,3%) e dor temporária (20%). Em conclusão, bioestimuladores de colágeno à base de CaHA, PLLA e PCL já foram avaliados em dezenas de estudos, com diferentes níveis de evidência, aplicados em diversas regiões da face com bons resultados, de forma geral. Esta revisão identificou que os produtos são usados de diferentes formas, incluindo uso *off-label* em alguns casos, com variados detalhes técnicos de aplicação.

Palavras-chave: Harmonização facial. Envelhecimento. Colágeno. Fibroblastos. Preenchedores faciais. Bioestimulação. Produtos faciais. Pele. Neocolagênese.

Abstract

PORTO, Bruna Leão. **Collagen biostimulators injected in the face: Scoping review**. Advisor: Fernanda Faot. 2023. 75 p. Dissertation (Masters in Dentistry) – School of Dentistry, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2023.

Collagen biostimulators can stimulate collagen neogenesis by a subclinical inflammatory response. The main commercial injectable products are based on calcium hydroxyapatite (CaHA), poly-L-lactic acid (PLLA), and polycaprolactone (PCL). The objective of this review was to map the literature and identify studies that used these products in facial treatments. A systematic search was performed in six databases by independent evaluators. Clinical studies published in English between 2002 and 2022 were included. Reviews, product analyses, and other non-original articles were excluded. A pre-tested Excel spreadsheet was used for data extraction. Extracted items included study characteristics and details of product application. Data were summarized descriptively. From 6140 unique records found, 6039 were excluded by title/abstract, and 49 were excluded in full-text reading, resulting in 52 included articles. The studies were published in 17 scientific journals, especially by authors from the USA (53.8%) and Germany (11.5%). A predominance of prospective studies (32.7%) and randomized trials (25%) was observed, but case series (15.4%) and case reports (13.5%) also were included. There was a higher prevalence of studies involving CaHA (51.9%) and PLLA (38.5%) and brands Radiesse (50%), Sculptra (28.8%), and Ellansé (9.6%). Most studies were sponsored by companies (51.9%), and conflicts of interest were infrequently reported (11.5%). The sample included 3025 patients; follow-up times ranged from 2 to 108 months. The application was performed in various facial areas, with the most frequent being the nasolabial fold (67,3%), cheek (32,7%), malar and mandible (23,1%) and marionette line (21,2%). The most common diluent was water or saline + anesthetic (42.9%), the dilution volume ranged from 0.1 to 10 mL. For injection, 75% of the studies used a needle. The most common injection depths were dermal (44.2%) and subcutaneous (38.5%) applied mainly using linear/threads (34.6%) and fanning (23,1%). The studies reported various clinical outcomes, especially related to product safety (42.3%), skin improvement (30.8%), changes in skin volume or thickness (26.9%), and satisfaction or quality of life (26.9%). In total, 51.9% of the studies reported only favorable results for the use of products, while 28.8% reported complications, with the most frequent being edema (23.3%) and temporary pain (20%). In conclusion, collagen CaHA-, PLLA-, and PCL-based biostimulators have been evaluated in dozens of studies, with varying levels of evidence, applied to different regions of the face with good results overall. This review identified that the products are used in different ways, including off-label use in some cases, with varied technical application details.

Keywords: Facial Harmonization. Aging. Collagen. Fibroblasts. Facial fillers. Biostimulation. Facial products. Skin. Neocollagenesis.

Sumário

1 Introdução	06
2 Revisão da Literatura	11
3 Projeto de Pesquisa	21
4 Artigo	24
5 Considerações finais	64
Referências	65

1 Introdução

A odontologia reconhece a Harmonização Orofacial (HOF) como uma especialidade da profissão. Dentistas estão habilitadas/os, por lei, a atuar na região da face (LEI Nº 5.081, de 24 de agosto de 1966) e, por resoluções de conselhos federais, a realizarem procedimentos preventivos, abordagens terapêuticas na área que abrange extruturas anexas e afins, superiormente ao osso hioide, até o limite do ponto nasio e, anteriormente, ao tragus (CFO-176, de 06 de setembro de 2016; CFO-198, de 29 de janeiro de 2019). A HOF inclui abordagens acerca de rejuvenescimento facial, tema considerado complexo por seu caráter multifatorial (CROWLEY; LIU; DOBKE, 2021). Do ponto de vista fisiológico, o envelhecimento de dentes, cavidade bucal e regiões orofaciais podem resultar na diminuição progressiva da dimensão vertical de oclusão, modificando a aparência externa da face, evidenciada por alterações na conformação dos sulcos nasogenianos e desarmonia do terço inferior da face com as demais partes do rosto (CARDOSO et al., 2014; UPPAL et al., 2013, TURNER; FOX, 1928).

O processo de envelhecimento da região da face envolve três principais aspectos, que podem estar associados, sendo eles: danos causados pelo sol, perda de volume e a flacidez (CROWLEY; LIU; DOBKE, 2021). A exposição solar afeta o tecido adiposo branco, com perda de suprimento sanguíneo e atrofiamento (CROWLEY; LIU; DOBKE, 2021). A flacidez muscular e dérmica é consequência facilitada por forças teciduais de cisalhamento associadas ao movimento orofacial (CROWLEY; LIU; DOBKE, 2021). A boca e região orofacial contribuem muito para a movimentação muscular na região, pois a mandíbula forma, com o osso temporal do crânio, a articulação temporomandibular, que é movimentada rotineiramente durante a fala e alimentação. A perda de volume ocorre em todos os tecidos da face, incluindo afinamento da pele, perda de gordura superficial e profunda, além de reabsorção óssea (CROWLEY; LIU; DOBKE, 2021).

Em uma pele jovem, há conexão dinâmica do colágeno e de outras proteínas celulares, como o citoesqueleto de actina e vias integrinas; estas, responsáveis por manter alongamento ativo da morfologia do fibroblasto, que secreta o colágeno. A conexão gera força mecânica que ativa o fator transformador de crescimento β (TGF-

β), mediador essencial da transcrição do colágeno (KIM; SHEPPARD; CHAPMAN, 2018). As habilidades das células residentes, como os fibroblastos, de sintetizar e organizar a matriz extracelular são críticas para a morfogênese, angiogênese e cicatrização da pele. O colágeno é o principal responsável pela resistência e elasticidade da pele, além do volume dérmico, correspondendo a cerca de 80% de seu peso seco (DA CUNHA; PARAVIC; MACHADO, 2016).

A formação de rugas é outra consequência da perda de colágeno e tem papel importante no envelhecimento facial. As rugas faciais apresentam diferenças histológicas em relação à pele fotoenvelhecida. Um estudo observou a diminuição significativa do colágeno tipo VII, da elastina e da tropoelastina em rugas estáticas da região da testa (EL-DOMYATI et al., 2014). Os níveis de colágeno tipo I e III foram iguais aos da pele fotoenvelhecida adjacente. A diminuição de colágeno tipo VII parece contribuir, debilitando a união entre epiderme e derme, formando união dermoepidérmica com aparência fina e aplanada que leva à formação de rugas (EL-DOMYATI et al., 2014).

Preenchedores dérmicos, como uma categoria de dispositivos implantáveis, consistem em ampla gama de produtos que diferem em sua composição química, mecanismo de ação, duração, segurança e interação com os tecidos do hospedeiro. Muitos métodos diferentes de categorização foram propostos, baseados, em parte, nessas características diferentes; entretanto, nenhum sistema único e universalmente aceito existe até hoje. Dos sistemas de classificação propostos, aquele baseado no mecanismo de ação primário (MOA), proposto pela primeira vez por Werschler e Narurkar, tem sido amplamente utilizado (VAN LOGHEM; YUTSKOVSKAYA; WERSCHLER, 2015). Este sistema classifica os produtos em bioestimuladores de colágeno, volumizadores ou ambos. Uma categoria dos preenchedores dérmicos envolve biomateriais com capacidade de estimular indiretamente a deposição de colágeno, normalmente denominados bioestimuladores de colágeno, sendo utilizados em abordagens contemporâneas de rejuvenescimento facial.

As principais características físicas, que determinam a capacidade dos preenchedores injetáveis de fornecer volume e sustentação à pele, são sua viscosidade, elasticidade e coesividade (VAN LOGHEM; YUTSKOVSKAYA; WERSCHLER, 2015). A viscosidade mede a capacidade de um preenchedor resistir às forças de cisalhamento dentro de um tecido após a injeção, favorecendo a ação em que o bioestimulador injetado não migre para o tecido circundante. A elasticidade

é uma medida da rigidez de um preenchedor e sua capacidade de resistir à deformação sob pressão, por exemplo, quando injetado através de uma agulha ou submetido aos movimentos faciais. Quanto maior a elasticidade do preenchedor, menor sua deformação sob pressão e maior a força de sustentação que pode fornecer. A coesividade do gel refere-se à capacidade de manter a forma mesmo sob tensão, sendo proporcional ao grau de atração entre as unidades das partículas reticuladas. A coesividade aumenta com o grau de ligação cruzada das unidades dissacarídicas do gel e a concentração de partículas (HERRMANN et al., 2018).

Com relação à composição dos bioestimuladores de colágeno, há variação em relação aos princípios ativos que ocasionam a resposta inflamatória da pele. Os produtos comercialmente disponíveis podem ser à base de hidroxapatita de cálcio (CaHA), ácido poli-L-láctico (PLLA) ou policaprolactona (PLC). Os produtos comercialmente disponíveis mais conhecidos contendo esses princípios ativos são: CaHA - Radiesse (Merz, Frankfurt, Alemanha) e Rennova Diamond (Innovapharma Brasil Farmaceutica Ltda, Goiânia, Brasil); PLLA - Sculptra (Galderma, Zug, Suíça) e Rennova Elleva (Innovapharma Brasil Farmaceutica Ltda, Goiania, Brasil); PCL - Ellansé (Sinclair Pharma, London, England).

O bioestimulador de colágeno à base de CaHA é normalmente composto por microesferas de CaHA suspensas em gel espessado com carboximetilcelulose (WOLLINA; WIEGAND; HIPLER, 2018). Após aplicado, o gel é gradualmente absorvido e as microesferas atuam como estrutura 3D (*scaffold*) para a deposição de colágeno. Em geral, o objetivo é que o efeito dure entre 12 e 18 meses, embora em alguns casos o efeito possa durar mais de 30 meses (BASS et al., 2010). O bioestimulador à base de CaHA pode ser usado em diferentes diluições. A CaHA diluída foi definida como a formulação original de CaHA reconstituída com lidocaína ou solução salina, usando proporção 1:1, enquanto hiperdiluição refere-se à reconstituição, usando razão 1:2 ou (GOLDIE et al., 2018) a CaHA não-diluída pode ser injetada em nível profundo logo acima do periósteo para repor a perda de volume; a CaHA, ligeiramente diluída, pode ser usada para restaurar contornos e proporções no nível subcutâneo; uma versão ainda mais diluída pode ser injetada na derme e subderme para reduzir a flacidez da pele e fornecer uma tez mais lisa e radiante. A injeção subdérmica da CaHA, diluída ou hiperdiluída, para estimular a neocolagênese e regeneração dérmica sem criar efeito de volumização, é um uso *off-label* do produto no entanto requer mais investigações.

O PLLA é comercializado há mais de 15 anos na Europa e, desde 2009, é aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA para uso estético no tratamento das rugas relacionadas ao envelhecimento. O PLLA é um polímero sintético, biocompatível e biodegradável, que tem sido usado há mais de três décadas com segurança em várias aplicações biomédicas. O produto é fornecido como pó liofilizado espessado com carboximetilcelulose, devendo ser reconstituído com água estéril antes do uso (BREITHAUPT; FITZGERALD, 2015). A ação do PLLA envolve resposta inflamatória subclínica do tecido, seguida pelo encapsulamento das partículas e fibroplasia, isto é, formação de colágeno. A fibroplasia volumiza os tecidos e produz o desejado resultado cosmético. O resultado é alcançado pela reação do hospedeiro ao produto, que, em geral, leva de três a quatro semanas (BREITHAUPT; FITZGERALD, 2015). O produto também precisa ser diluído, variando de 5 mL a 9 mL, e deixado hidratar por 2 a 24 horas antes de sua aplicação. A injeção do PLLA mal hidratado leva à hidratação *in loco*, podendo gerar aglomerado de produto e resultar em nódulos (BREITHAUPT; FITZGERALD, 2015).

O bioestimulador de colágeno à base de PCL é usualmente composto por 30% de microesferas de PCL espessadas por carboximetilcelulose. O Ellansé da Aqtis Medical (Sinclair, Utrecht, Holanda) foi recentemente lançado e sugere possuir longevidade única com duração de até 4 anos, o que pode ser relevante na busca por resultados de longo prazo (KIM; VAN ABEL, 2015). Um estudo relatou que a lidocaína pode ser misturada com segurança a preenchedores dérmicos de PCL sem alterar negativamente suas propriedades físicas (DE MELO; MARIJNISSEN-HOFSTÉ, 2012). Outro estudo aponta que a PCL pode ser misturada com solução de cloridrato de lidocaína 2% para sua diluição (BAE et al., 2016).

A HOF é uma especialidade nova e ainda carente de estudos relacionados aos produtos utilizados como preenchedores dérmicos. Com o aumento da demanda de pacientes e maior disponibilidade de fornecedores de biomateriais para uso em aplicações estéticas, incluindo fabricantes nacionais, a satisfação do paciente é um elemento-chave e requer portfólio de produtos seguros e eficazes (VAN LOGHEM; YUTSKOVSKAYA; WERSCHLER, 2015). Bioestimuladores de colágeno têm grande espaço para aplicações orofaciais e a literatura apresenta vários estudos sobre estes produtos, embora ainda com grande variabilidade de desenhos experimentais, tamanho amostral e desfechos clínicos investigados, além de diferentes protocolos de aplicação dos produtos, incluindo detalhes como diluição, tipo de injetante, marcas

mais testadas, entre outras informações. Dessa forma, parece haver espaço para uma revisão da literatura, resumizando os principais estudos sobre esta temática, ajudando a entender o cenário atual acerca da aplicação de bioestimuladores de colágeno na face. O objetivo desta dissertação foi mapear a literatura científica contemporânea e sumarizar informações, assim como evidências disponíveis acerca do uso de bioestimuladores de colágeno aplicados na região da face.

2 Revisão da Literatura

Uma revisão de literatura recentemente publicada (LIMA; SOARES, 2020) revisou e discutiu a utilização dos bioestimuladores de colágeno empregados na HOF, visando o rejuvenescimento da face com base em artigos encontrados nas bases de dados SciELO, BIREME e PubMed, publicados até 2019, nos idiomas inglês e português. Os critérios de inclusão englobaram artigos originais que analisaram ou discutiram sobre os preenchedores cutâneos com capacidade bioestimuladora e o processo de envelhecimento facial; no total, 72 artigos foram considerados elegíveis. No mercado dermatológico, existem quatro preenchedores cutâneos (PLLA, CaHA, PCL e polimetilmetacrilato) que possuem a capacidade de estimular a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada por parte do corpo do paciente. Cada produto possui suas particularidades quanto à composição, o tempo de início do efeito e a durabilidade. Mesmo os bioestimuladores de colágeno sendo excelentes materiais capazes de prevenir, ou reverter, os efeitos do envelhecimento facial, não existe, porém, um bioestimulador dérmico perfeito, já que o profissional deve selecionar o produto ideal para o tratamento de cada paciente.

2.1 CaHA

Berlin et al. (2008) realizaram o estudo com o objetivo de confirmar e, ainda, caracterizar a deposição de colágeno induzida por preenchimento através de tradicional, especial e imunohisto-coloração química (IHC) de tecido com material injetável de preenchedor de CaHA. Cinco indivíduos — com rítes nasolabiais leves a moderadas — foram submetidos a um único tratamento com preenchimento de CaHA. Além disso, 0,1 a 0,2 mL do material de preenchedor foi injetado por via subcutânea na área pós-auricular. Seis meses após o tratamento, todos os indivíduos foram submetidos à biópsia do área pós-auricular. As biópsias foram analisadas usando coloração de hematoxilina e eosina, coloração especial compicrossirius red (PSR) e coloração IHC para colágeno tipos I e III. Logo, o resultado foi que todos os indivíduos completaram o estudo sem complicações. Espécimes de biópsia revelados em

deposição enrugada de colágeno ao redor do material de preenchimento, o que foi confirmado e posteriormente caracterizado, usando coloração PSR e IHC. O aumento do tecido mole, com preenchimento de CaHA, proporcionou a deposição de novo colágeno em longo prazo, circundando as microesferas de preenchedor, o que pode contribuir para a melhoria geral na aparência de rítes tratadas (BERLIN; HUSSAIN; GOLDBERG, 2008).

O estudo de Bass et al. em 2010 avaliou a segurança e eficácia a longo prazo de Radiesse para o tratamento de dobras nasolabiais (DNL). Resultados de longo prazo pós-aprovação agora se estendem a mais de três anos e foram apresentados neste estudo. Ele relata uma fase de extensão de um estudo pré-mercado de 117 pacientes, comparando Radiesse e colágeno (Cosmoplast, Inamed, Santa Bárbara, EUA). Durante o estudo inicial, os pacientes foram tratados com a correção ideal e, em seguida, acompanhados por 12 meses; eles receberam a oferta de retratamento com Radiesse, entre seis e 12 meses, em ambas as dobras para equilibrar a assimetria. Dos 117 indivíduos do estudo de face dividida original com DNL moderado a grave, 102 foram inscritos neste acompanhamento prolongado. Durante este estudo de extensão, os médicos usaram a Escala de Melhoria Estética Global (GAIS) e o exame clínico para avaliar os indivíduos em intervalos de até 39 meses após a última injeção de Radiesse. Quarenta por cento das dobras avaliadas, pelo menos 30 meses após o último tratamento com Radiesse, foram classificadas como “melhoradas” ou melhores no GAIS; entretanto, a melhoria relatada foi substancialmente menor neste ponto de tempo, posterior ao que tinha sido visto em pontos anteriores no estudo pré-mercado, indicando alguma melhora moderada e sustentada em alguns pacientes. Não houve eventos adversos de longo prazo, ou de início tardio, nesses 102 pacientes acompanhados por três anos, incluindo nenhum relato de nódulos, granulomas ou infecções, como os relatados com alguns outros preenchimentos dérmicos. Três anos após a injeção de Radiess, nenhum início retardado, ou eventos adversos de longo prazo, foram relatados. Além disso, muitos pacientes apresentaram alguma melhora cosmética em longo prazo. A durabilidade e segurança de Radiesse é favorável, se comparado com outros preenchedores injetáveis. (BASS et al., 2010)

Courderot-masuyer e colaboradores (2016) investigaram as diferenças entre forças contráteis, desenvolvidas por fibroblastos envelhecidos normais (NF), e fibroblastos enrugados (WF) dos mesmos pacientes, avaliando a perda do tom de pele e, em segundo lugar, avaliando os efeitos de um preenchedor composto de CaHa no

desenvolvimento das forças contráteis da NF e WF. As biópsias foram realizadas em pele enrugada e envelhecida normal de lifting facial vindas de três pacientes. As forças geradas por ambas as linhas de fibroblasto no colágeno tenso reticulados foram quantificadas usando o dispositivo GlaSbox antes e depois da adição de uma mistura composta por CaHa. As forças desenvolvidas por WF foram significativamente menores do que as de NF. Na presença da mistura com CaHa, as forças contráteis desenvolvidas pelo NF normal aumentaram significativamente. WF tratado com CaHa também desenvolveu maior contração de forças em comparação com WF não tratado. A mistura composta por CaHa tende a restaurar as propriedades contráteis de WF para o mesmo nível que NF. Portanto, esse estudo mostra que CaHa tem resultados positivos efeitos gerais sobre o envelhecimento (COURDEROT-MASUYER et al., 2016).

Zerbinati e Calligaro (2018) examinaram os efeitos do tratamento com CaHA na organização molecular do colágeno, em que 5 indivíduos foram programados para abdominoplastia, dois meses após receberem injeções subdérmicas de CaHA. Amostras de tecido local e de uma área contralateral não tratada foram obtidas, e os tecidos foram corados para identificação de fibras de colágeno maduro (tipo I) e também as fibras recém-formadas (tipo III) e avaliadas pela combinação de coloração vermelha de picrosirius e microscopia de luz circular polarizada. A análise morfométrica confirmou que, após o tratamento, a proporção de fibras colágenas tipo III aumentou significativamente em comparação com o colágeno tipo I (ZERBINATI; CALLIGARO, 2018).

Uma revisão das evidências para o uso seguro e eficaz de CaHA diluída no rosto e no corpo, além de recomendações de melhores práticas foram apresentadas por Goldie et al. (2018). Um painel global de médicos especialistas em estética reuniu-se para desenvolver diretrizes baseadas em consenso para o tratamento da flacidez e rugas superficiais, usando CaHA diluída (proporção de 1: 1) e hiperdiluída (proporção 1: 2). CaHA diluída e hiperdiluída estimula a neocolagênese direcionada na área de injeção para melhorar a flacidez e a qualidade da pele, na parte média e inferior do rosto, pescoço, decote, parte superior do braço, abdômen, parte superior das pernas e nádegas. O tratamento pode ser usado como um complemento ao aumento de volume ou combinado com modalidades para resultados ótimos. Os eventos adversos estão relacionados à injeção e incluem hematomas, inchaço, leve

dor e endurecimento. Em peles mais finas e escuras, injeções muito superficiais de CaHA menos diluída podem levar a mais eventos adversos (GOLDIE et al., 2018).

De Almeida et al., em 2019, desenvolveram uma recomendação de consenso para o uso seguro e eficaz de CaHA hiperdiluída para bioestimulação facial e corporal. Uma equipe de 10 especialistas, com vasta experiência em preenchimentos dérmicos e biotratamentos estimulantes para rejuvenescimento facial e corporal, foram convocados para um encontro presencial. O consenso foi definido como a aprovação de 70% 89% de todos os participantes, enquanto concordância de $\geq 90\%$ denotou forte consenso. Para bioestimulação, 2 a 3 sessões são geralmente recomendadas com intervalos de 1 a 2 meses. Quanto maior for a diluição usada, menor será o efeito volumizador imediato. É possível que diluições mais altas proporcionem um risco menor de formação de nódulos devido ao acúmulo do produto. A literatura mostra que a CaHA atua como um bioestimulador de colágeno e elastina quando usada não diluída ou diluída até 1:6 (9 mL de diluente para 1,5 mL do produto). Porém, os dados existentes são insuficientes para atestar que uma diluição é superior à outra na estimulação final do colágeno. A relação entre o tamanho da área a ser tratada e a quantidade de produto usado pode variar de acordo com as características locais do tecido, características anatômicas e grau local de frouxidão. Normalmente, 1 seringa (1,5 mL) é usada para tratar uma área de 100 a 300 cm². Ao usar uma cânula, a quantidade de produto por passagem é em torno de 0,1–0,2 mL; com agulha, é de 0,1 mL, com uma distância entre a injeção linear de 2 cm. Para diluição de CaHA, 0,5–1,5 mL de lidocaína a 2%, com ou sem epinefrina, pode ser usada. Se diluições maiores forem necessárias, solução salina é adicionada para atingir o volume final desejado. As cânulas recomendadas são geralmente de calibre 22–25. As agulhas recomendadas são geralmente de calibre 27–30. No entanto, mais estudos clínicos são necessários para fornecer, aos profissionais, as melhores evidências para as melhores práticas de tratamento (DE ALMEIDA et al., 2019).

2.2 PLLA

Narins et al. (2010) compararam a eficácia e segurança do PLLA injetável com colágeno de origem humana no tratamento de rugas nasolabiais através da realização de um estudo randomizado multicêntrico. Um total de 116 pacientes receberam PLLA injetável e 117 receberam colágeno, e as injeções foram realizadas em 1–4 visitas com

3 semanas de intervalo. Os escores para avaliações das rugas foram calculados na triagem, 3 semanas após o tratamento: 3, 6, 9 e 13 meses (para o grupo de PLLA injetável e colágeno); 19 e 25 meses (para o grupo de PLLA injetável). Os dados foram obtidos por meio de entrevistas dos pacientes e formulários de relato de caso. PLLA injetável melhorou significativamente os escores médios da escala de avaliação de rugas (em todos os tempos). As melhorias (até 25 meses após o último tratamento) foram significativamente maiores do que com colágeno para os tempos de pós-tratamento de 3 a 13 meses. Como limitação, foram incluídas apenas mulheres brancas com tipo de pele Fitzpatrick II e III. PLLA injetável mostrou ser bem tolerado, eficaz e de longa duração (até 25 meses) para correção de rugas nasolabiais (NARINS et al., 2010).

Em 2013, Goldberg et al. caracterizaram a resposta do tecido humano ao PLLA injetável, examinando nova formação de colágeno tipo I e III e avaliaram as possíveis respostas inflamatórias. Para tanto, executaram um estudo clínico exploratório aberto, de braço único, com 14 indivíduos saudáveis, que receberam a administração de PLLA injetável e foram, posteriormente, biopsiados por punção em 3, 6 e 12 meses para análise qualitativa de alterações quantitativas do baseline nos tipos de colágeno I e III e de avaliações para respostas inflamatórias. Aumentos quantitativos e qualitativos foram observados para os tipos de colágeno I e III em 3 e 6 meses e foram, estatisticamente, significativos para o colágeno tipo I em 3 e 6 meses. Análises posteriores a 12 meses mostraram que o colágeno nominal aumenta, mas foi prejudicado por dificuldades técnicas. O grau de resposta inflamatória foi semelhante ao baseline em 3, 6 e 12 meses; todos os indivíduos apresentaram inflamação leve ou nenhuma inflamação após baseline. Os eventos adversos foram leves. Os resultados desse estudo mostraram que após a administração de PLLA injetável observou-se a estimulação, estatisticamente significativa, de colágeno tipo I sem, ou leve, resposta inflamatória (GOLDBERG et al., 2013).

Stein e colaboradores (2015) investigaram a reação do tecido humano ao PLLA, em um estudo de braço único, prospectivo, randomizado, realizado em 21 voluntários, a fim de fechar a lacuna entre a falta de conhecimento molecular e bioquímico e o efeito clínico do PLLA. A expressão de mRNA de genes relacionados ao metabolismo do colágeno foi analisada por PCR quantitativo e a respectiva expressão de proteínas foi estudada imunohistoquimicamente. Vinte e uma mulheres pós-menopáusicas saudáveis, com idade entre 56 e 75 anos, com fototipos de pele I

e II participaram voluntariamente do estudo por 20 meses de acompanhamento, período em que cada uma recebeu um total de 1200 mg de PLLA divididos entre os dois braços. Como resultado, macrófagos foram encontrados próximos ao PLLA; fibroblastos foram encontrados ao lado; estruturas positivas indicaram miofibroblastos e neovascularização. Colágeno substancial tipo III de deposição foi detectada próximo a partículas de PLLA e colágeno tipo I foi encontrado na periferia de PLLA. Expressão de mRNA para transcritos de colágeno tipo I e III, bem como para TGFb1 e TIMP1, foi regulada positivamente de forma significativa. O aumento induzido por PLLA é provavelmente baseado na orquestração da formação de cápsulas de macrófagos, miofibroblastos e fibras de colágeno tipo I e III. Degradação mais lenta de partículas de PLLA foi mais observada do que descrita anteriormente, sendo as partículas de PLLA ainda recuperáveis 28 meses após a aplicação subcutânea (STEIN et al., 2015).

O estudo de Kim et al. (2019) teve como objetivo avaliar os efeitos produtores de colágeno, a partir da injeção de PDO em pó, em comparação com a injeção de PLLA em um modelo murino. Amostras de tecido da pele dorsal dos ratos foram obtidas por meio de biópsia para exame histológico de 1, 2 e 12 semanas após o procedimento. O estudo histopatológico revelou uma grande reação de granuloma de corpo estranho em torno do PDO, composto de material filamentosos basofílico amorfo e azul marinho. Em torno do PLLA, os achados das biópsias mostraram induções a reações granulomatosas com número abundante de macrófagos e células gigantes multinucleadas. Em conclusão, o PDO afetou o aumento do colágeno na forma de pó da mesma forma que o PLLA. Entretanto, concentrações e meios devem ser ainda melhorados para evitar obstruções e manter uma distribuição uniforme do conteúdo, além de que novos estudos devem ser realizados para confirmar a produção prolongada de colágeno (KIM et al., 2019).

O estudo *in vitro* de Ray e Ta (2020) investigou se os materiais de PLLA em nanoescala são capazes de estimular a síntese de colágeno. As nanopartículas de PLLA foram preparadas pelo método de emulsão e evaporação de solvente e seu efeito na síntese de colágeno foi estudado usando uma única cultura de células de fibroblastos e uma cocultura de fibroblastos e macrófagos. A distribuição e o tamanho das nanopartículas foram medidos por espalhamento dinâmico de luz. Os fibroblastos tratados com PLLA não mostraram qualquer estimulação para síntese de colágeno em todas as concentrações (30, 100 e 300 g/mL). Uma vez que as nanopartículas de PLLA não podem estimular a síntese de colágeno em culturas únicas de fibroblastos,

a estimulação da síntese de colágeno foi também testada em coculturas de fibroblastos/macrófagos nas mesmas concentrações. A síntese de colágeno pôde ser observada quando a cocultura foi tratada com 100 g/mL de PLLA, uma concentração mais alta (300 g/mL); no entanto, não afetou significativamente o estímulo da síntese de colágeno. Assim, o principal achado deste estudo consistiu na descoberta de que uma única cultura de fibroblastos não é capaz de aumentar a síntese de colágeno, enquanto uma cocultura de fibroblastos e macrófagos se mostra mais eficiente para a realização de estudos *in vitro* (RAY; TA, 2020).

Cabral et al. (2020) avaliaram os efeitos na síntese de colágeno do CaHA e PLLA por meio de um estudo *in vitro* e *in vivo*. Para o estudo *in vitro*, culturas de células de fibroblastos dérmicos humanos foram suplementadas com CaHA ou PLLA por 24, 48 e 72 horas e foram avaliadas através de testes de: 1) proliferação celular, 2) viabilidade celular e 3) quantificação do colágeno tipo I por ELISA. Para o estudo *in vivo*, CaHA ou PLLA foi injetado na derme de ratos Wistar e os tecidos foram coletados após 15, 30 e 60 dias para avaliação histológica e por quantificação do colágeno tipo I por Western blotting. Em 72 horas, alta proliferação celular foi observada para CaHA em comparação com o controle. As culturas expostas a PLLA exibiram uma redução na proliferação e viabilidade celular em comparação com o controle em todos os momentos. A expressão do colágeno tipo I foi maior em culturas expostas à CaHA ou ao PLLA em comparação ao controle. A análise histológica mostrou a presença de células multinucleadas apenas no grupo de PLLA em todos os momentos experimentais. A análise de Western blotting revelou alto teor de colágeno tipo I em CaHA em comparação com PLLA. Assim, esse estudo abordou o efeito potencialmente desfavorável ao preenchedor dérmico PLLA no fenótipo do fibroblasto, com possíveis complicações clínicas, ao contrário do CaHA.

2.3 PCL

O estudo de Kim e Van Abel (2015) investigou se o preenchimento dérmico à base de PCL induz neocolagênese em tecido humano por análise histológica. Dois pacientes, incluídos no estudo, dispostos a se submeter à cirurgia de elevação da têmpora, foram injetados intredermicamente com o preenchimento dérmico à base de PCL. Treze meses após a injeção, as biópsias foram obtidas para análise histológica subsequente. Análise histológica do tecido obtido das biópsias (13 meses após a

injeção) revelou que o preenchimento dérmico à base de PCL mostra a formação de colágeno ao redor das partículas de PCL e, portanto, suporta achados semelhantes, anteriormente mostrados, em tecido de coelho. Em conclusão, as partículas de PCL são mantidas em seu estado original 13 meses após a injeção (KIM; VAN ABEL, 2015).

Bae et al. (2016) avaliaram a segurança e eficácia do aumento da testa usando um preenchimento dérmico à base de PCL, pois até onde sabe, nenhum estudo relatou essas avaliações. A população do estudo consistiu em 58 pacientes (98% mulheres), com idade entre 20 e 65 anos, submetidas a preenchimento frontal (testa) com preenchimento dérmico à base de PCL. Os pesquisadores usaram a Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) para avaliar sua eficácia em 1, 3, 6, 12 e 24 meses de pós-operatório. A pontuação média do GAIS foi $2,14 \pm 0,95$ (1 mês), $2,38 \pm 0,77$ (3 meses), $2,50 \pm 0,76$ (6 meses), $2,45 \pm 0,52$ (12 meses) e $2,33 \pm 0,50$ (24 meses). As pontuações aumentaram, acentuadamente, de 1 a 3 meses e foram mantidas em 24 meses. Os autores concluíram que o preenchimento dérmico à base de PCL é uma boa opção para o aumento dos tecidos moles da testa, pois é seguro e tem eficácia cosmética favorável de longa duração (BAE et al., 2016).

Jeong et al. (2020) compararam a eficácia e segurança de um novo preenchimento dérmico a base de PCL com um preenchimento dérmico purificado de polinucleotídico (RJR), que é um preenchedor dérmico bioestimulante composto por macromoléculas com concentração de 20 mg/mL de polinucleotídeos altamente purificados de origem natural. O RJR é conhecido por exercer um efeito volumizante e neocolagênico na pele e foi selecionado como controle devido à sua semelhança com PLC em termos de mecanismo de ação. Um total de 30 indivíduos, com rugas simétricas de 2-4 pontos na escala de classificação de pés de galinha (CFGs), foram inscritos; paciente e avaliador cego, em estudo de face dividida. Cada sujeito foi aleatorizado para receber injeções de PCL ou RJR em seus pés de galinha, em lado direito ou esquerdo. Em 4 e 12 semanas, todos os participantes foram avaliados usando a GAIS. Nenhuma diferença significativa nos valores CFGs, GAIS e Ra foi detectada entre PCL e RJR em 12 semanas. O novo preenchimento dérmico à base de PCL mostrou eficácia adequada e segurança, ampliando as possibilidades de seleção no tratamento de pés de galinha (JEONG et al., 2020).

O estudo de Know et al. (2019) teve como objetivo avaliar biocaracterísticas físicas, segurança e neocolagênese de recém-desenvolvidos preenchedores

bioestimuladores de colágeno à base de PDO em comparação com PLLA e PCL; além disso, investigar a eficácia do bioestimulador PDO em modelo de fotoenvelhecimento em camundongos sem pelos. Um total de 24 camundongos sem pelos, fêmeas, (SKH1-Hr hr) foram divididos, aleatoriamente, em três grupos e injetados com preenchedores PDO, PLLA ou PCL. A durabilidade dos preenchedores foi avaliada em 0, 3 dias e 1, 4, 8, 12 semanas após a injeção usando o folliscope e PRIMOS. Para determinar a biocompatibilidade e neocolagênese, a avaliação histológica foi realizada em 1, 4, 8 e 12 semanas após a injeção. A eficácia também foi avaliada com base na rugosidade da superfície da pele usando PRIMOS em um modelo de fotoenvelhecimento de camundongo sem pelos. No teste de morfologia das partículas, as microesferas PDO tinham uma superfície irregular, eram esféricas e de tamanho uniforme. O preenchimento PDO demonstrou neocolagênese semelhante e resposta inflamatória a outros estimuladores de colágeno. O preenchedor PDO mostrou melhor biodegradabilidade do que os preenchedores PLLA e PCL. No modelo de fotoenvelhecimento dos camundongos sem pelos, havia uma diminuição estatisticamente significativa na aspereza da superfície da pele após a injeção de preenchimento PDO. Os dados sugeriram que o preenchimento de PDO, estimulador de colágeno recentemente desenvolvido, pode ser uma opção segura e eficaz para correção de perda de volume e rejuvenescimento de pele fotoenvelhecida (KWON et al., 2019).

Kim (2019) avaliou o espessamento dérmico, reação do tecido na derme, longevidade das partículas de PCL na derme e incidência de efeitos adversos após preenchimento intradérmico à base de injeções de PCL. Neste estudo prospectivo, 13 pacientes receberam uma única injeção PCL diluído a 0,5 mL na derme facial, exceto na têmpora direita para estudo de controle intraindivíduo. Após tratamento de 1 ano, os pacientes foram submetidos a uma cirurgia de levantamento das têmporas e, durante a cirurgia, biópsias foram obtidas a espécimes para avaliação em microscopia de luz. Uma biópsia adicional foi realizada 2 semanas e 4 anos após o tratamento para 3 indivíduos. A taxa média de aumento da espessura da pele temporal nos espécimes (n=117 pontos em 13 pacientes), após 1 ano de tratamento, aumentou $27 \pm 9\%$. Em média, a espessura da pele facial (n = 39 pontos em 13 pacientes), mensurada por ultrassom, após 1 ano aumentou $21 \pm 4\%$. Ao redor das partículas de PCL, muitos fibroblastos, células gigantes, novo capilar, novo colágeno e fibras elásticas foram encontrados em várias manchas. A espessura da derme facial aumentou após a

injeção intradérmica de PCL por neocolagênese para tratar a atrofia da pele. Os resultados desse estudo permitiram concluir que a longevidade do PCL pode durar mais de quatro anos na derme (KIM, 2019).

O estudo *in vivo* realizado por Yanatma et al. (2021) comparou os efeitos dos preenchedores de PCL e CaHA na espessura da derme, número de fibroblastos, colágeno tipo 1 e tipo 3, histológica e imunohistoquimicamente na pele de ratos. Um total de 30 ratos fêmeas foram divididos em grupo controle, PCL e CaHA. Amostras de tecido colhidas, no segundo e quarto mês, foram coradas com hematoxilina-eosina, tricrômio de Masson, colágeno tipo 1 e 3 e anticorpos imunohistoquímicos. A densidade de colágeno foi comparada quantitativamente. Aos 2 e 4 meses, a densidade do colágeno aumentou em ambos os grupos de preenchimento em comparação com o grupo de controle. Diferença significativa entre a densidade de colágeno ou os escores H de colágeno tipo 1 e tipo 3 não foi observada nos grupos de preenchimento. O número de núcleos de fibroblastos foi significativamente maior no grupo PCL em 4 meses em comparação com os outros dois grupos. A espessura da derme foi superior em ambos os grupos de preenchimento em comparação ao grupo controle no quarto mês, não havendo diferença significativa entre os grupos de preenchimento. Os resultados evidenciaram que os preenchimentos PCL e CaHA são eficazes no aumento da densidade de colágeno dérmico, quantidade de colágeno tipo 1 e tipo 3 e na prevenção da atrofia dérmica; não se observou nenhuma vantagem de uns sobre os outros. Por fim, o preenchimento de PCL forneceu mais aumento de fibroblastos em comparação com CaHA e o efeito de estimular a proliferação de fibroblastos foi mais demorado (YANATMA et al., 2021).

3 Projeto de Pesquisa

A seguir é transcrita a metodologia proposta para a revisão de escopo contida no projeto de dissertação de Mestrado qualificado e aprovado na data de 11/11/2021 em banca examinadora composta pelas Prof^{as}. D^{ras}. Fernanda Faot, Camila Sonego e Izabel Cristina Custodio de Souza. O objetivo da pesquisa proposta era estudar bioestimuladores de colágeno aplicados na região da face por meio do mapeamento da literatura científica e identificação de estudos que utilizaram produtos injetáveis com capacidade bioestimulatória de colágeno na região da face.

3.1 Metodologia

3.1.1 Protocolo e registro

O protocolo deste estudo, após revisão e finalização, será registrado no repositório online Open Science Framework (<https://osf.io/>) previamente ao início das buscas. Este protocolo é baseado na estrutura proposta por Peters et al. (2015). A redação da dissertação e do artigo resultados deste projeto irá aderir ao guia de reporte PRISMA-ScR: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalysis Extension for Scoping Reviews* (TRICCO et al. 2018).

3.1.2 Critérios de elegibilidade

No escopo desta revisão, projeta-se incluir artigos originais que investigaram a aplicação de bioestimuladores de colágeno injetáveis na região da face, isto é, relatos de caso, séries de caso, estudos observacionais ou clínicos, prospectivos ou retrospectivos, que tenham investigado a aplicação dos produtos citados na região de interesse com a expressa finalidade de bioestimulação de colágeno. Serão excluídos estudos que não avaliem desfechos que possam ser relacionados à bioestimulação de colágeno.

3.1.3 Fontes de informação e estratégia de busca

Cinco bases de dados eletrônicas serão pesquisadas independentemente por duas revisoras: PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science e OpenGrey. Para desenvolvimento da estratégia de busca, os seguintes termos MeSH foram encontrados no PubMed: ‘collagen’, ‘calcium hydroxyapatite’, ‘poly-L-lactic acid’ e ‘polycaprolactone’, além de sinônimos. Entendendo que muitos produtos cosméticos são conhecidos por seus nomes comerciais, a estratégia de busca adicionará também nomes de produtos comercializados internacionalmente que foram encontrados durante a etapa de revisão da literatura. Uma estratégia de busca inicial é apresentada na Tabela 1. A busca será adaptada às outras bases de dados. Não haverá limitação de data ou idioma de publicação. As revisoras pesquisarão também manualmente as listas de referência dos artigos incluídos para busca de estudos adicionais relevantes, aplicando os mesmos critérios de elegibilidade. Duas bases de registro de estudos clínicos também serão pesquisadas para identificar presença de viés de publicação: ClinicalTrials.gov e clinicaltrials.gov e ensaiosclinicos.gov.br.

Tabela 1 – Estratégia e busca a ser utilizada no PubMed e adaptada para as outras bases de dados

Termos de busca

#5 Search #1 OR #2 OR #3 AND #4

#4 face OR faces OR visage OR facial

#3 Radiesse OR Rennova Diamond OR Sculptra OR Rennova Elleva OR Ellansé #2 calcium hydroxyapatite OR poly-L-lactic acid OR poly (lactic acid) OR polylactic acid OR polycaprolactone OR poly(caprolactone)

#1 collagen

Fonte: PubMed MeSH Advanced Search Builder.

3.1.4 Seleção das fontes de evidência

Os resultados das buscas nas diferentes bases de dados serão exportados para o programa Mendeley (Londres, Inglaterra, Reino Unido) para remoção das duplicatas. Os registros únicos serão então importados para a plataforma Rayyan que ajuda na gestão online de revisões sistemáticas (Qatar Computing Research Institute, Doha, Catar). Títulos e resumos serão examinados independentemente pelas duas revisoras, que determinarão se os estudos devem ou não ser considerados para

leitura em texto completo. Discordância quanto aos critérios de elegibilidade serão resolvidas por meio de discussão e consenso, sendo possível a consulta a um/a terceiro revisor/a. Não haverá exclusão de artigos com base na fonte da publicação.

3.1.5 Mapeamento dos dados, análise crítica das fontes de evidência e síntese de resultados

Uma planilha modelo para extração dos dados será desenvolvida no MS Excel para Windows (Microsoft, Redmond, Washington, EUA). A planilha será inicialmente testada por duas revisoras para chegar a um consenso sobre quais dados coletar e como realizar a coleta. Para isso, 5 artigos oriundos das buscas e incluídos para leitura do texto completo serão aleatoriamente selecionados e a extração dos dados realizada de forma independente para treinamento. Após ajustes que forem necessários na planilha, a coleta de dados será realizada de forma independente pelas revisoras e discrepâncias serão analisadas e resolvidas por consenso, sendo possível a consulta a um/a terceiro revisor/a no processo. Inicialmente, projeta-se que os seguintes dados serão extraídos para síntese dos resultados e mapeamento das evidências: ano de publicação; autores; país do autor correspondente; objetivo do estudo; delineamento do estudo; número de pacientes; tipos bioestimuladores de colágeno testados; marca dos produtos; diluição dos produtos; local de aplicação na face; forma de aplicação; profundidade de aplicação; volume de produto; número de sessões de aplicação; desfechos analisados no estudo; principais achados. Os dados serão analisados descritivamente e qualitativamente, sendo apresentados por meio de tabelas e figuras. A análise crítica das fontes de evidência levará em consideração primariamente o delineamento dos estudos incluídos.

4 Artigo

Bioestimuladores de colágeno em tratamentos faciais: Revisão de escopo¹

Collagen biostimulators in facial treatments: A scoping review

Bruna L. Porto¹, Salma Salybi¹, Maristela M. Lobo², Fernanda Faot¹, Rafael R. Moraes¹

¹ Universidade Federal de Pelotas; ² Faculdade São Leopoldo Mandic

4.1 Introdução

O envelhecimento da pele e a formação de rugas estão associados à remodelações ósseas, atrofia ou reposição das bolsas de gordura¹, redução na produção de colágeno, uma proteína estrutural da derme que, junto com a elastina, fornecem resistência à tração e elasticidade à pele, sendo o colágeno principal responsável pelo volume dérmico.²⁻³ A reposição de volume dérmico é uma reconhecida etapa na obtenção de resultados de rejuvenescimento facial,⁴⁻⁵ incluindo restauração de volume, redefinição de contornos redução de rugas. Preenchedores dérmicos consistem em uma ampla gama de produtos que diferem em sua composição química, mecanismo de ação, duração, segurança e interação com os tecidos do hospedeiro.⁶ Uma categoria de preenchedores dérmicos envolve biomateriais com capacidade de estimular produção e proliferação de colágeno, elastina e fibroblastos dérmicos, normalmente denominados bioestimuladores de colágeno.⁷

A categoria de bioestimuladores de colágeno envolve biomateriais compostos por hidroxiapatita de cálcio (CaHA), ácido poli-L-láctico (PLLA) e policaprolactona

¹ Este artigo será traduzido para o inglês e submetido à apreciação no periódico *Aesthetic Surgery Journal*. O artigo é apresentado de acordo com as normas de submissão da revista.

(PLC), entre outros princípios ativos. Esses produtos podem ser usados em diferentes diluições dependendo da finalidade de sua aplicação, variando da forma não-diluída até a hiperdiluída. Entretanto ao se investigar o papel da diluição da CaHA e a difusão na distribuição das microesferas e o efeito da concentração na produção de colágeno sugere-se que o contato direto com as microesferas, independente da concentração, é o fator chave para induzir a neocolagênese.⁸ Além da diluição variada, os produtos comercialmente disponíveis apresentam diferenças quanto as formas de aplicação, instrumento utilizado, forma de injeção e local ideal para depositar o material sem causar danos ao paciente, volume para diferentes resultados, quantidade de sessões e frequência.⁹

Diferentes consensos sobre uso de bioestimuladores de colágeno,¹⁰⁻¹² incluindo a região facial foram desenvolvidos por profissionais com experiência em preenchimentos dérmicos com a finalidade de apoiar a segurança e eficácia dos tratamentos com o uso de bioestimuladores de colágeno para rejuvenescimento facial. Entretanto, apontam também que há muita variação nas opções e protocolos clínicos, sugerindo que mais evidências clínicas são necessárias para aprimorar as práticas de tratamento. Mesmo entre especialistas não há unanimidade sobre diluições, áreas da face e profundidade de aplicação. A heterogeneidade de indicações e usos envolve também variações anatômicas, estéticas e questões culturais entre pessoas.¹²

Com o aumento da demanda de pacientes e maior disponibilidade de fornecedores de biomateriais para uso em aplicações estéticas, a satisfação dos pacientes é elemento-chave na rotina clínica e requer portfólio de produtos seguros e eficazes.¹⁴ Bioestimuladores de colágeno têm grande espaço para aplicações orofaciais e a literatura apresenta vários estudos sobre estes produtos, embora a revisão mais recente encontrada não menciona a PLC na sua estratégia de busca¹⁵ e há ainda grande variabilidade de desenhos experimentais, tamanho amostral e desfechos clínicos investigados, além de diferentes protocolos de aplicação dos produtos, incluindo detalhes como diluição, tipo de injetante, marcas mais testadas, entre outras informações. Dessa forma, parece haver espaço para uma revisão da literatura resumizando os principais estudos sobre esta temática, ajudando a entender o cenário atual acerca da aplicação de bioestimuladores de colágeno na face.

O objetivo desta revisão de escopo é mapear a literatura científica e identificar estudos clínicos que utilizaram produtos absorvíveis e injetáveis com capacidade bioestimulação de colágeno em tratamentos faciais (CaHA, PLLA e PCL). Além de

resumir as características dos artigos e seus principais resultados, esta revisão objetivou identificar os pontos fortes, limitações e lacunas da pesquisa em relação ao estudo dos bioestimuladores de colágeno aplicados em tratamentos faciais.

4.2 Metodologia

O protocolo desta revisão de escopo foi publicado anteriormente à realização do estudo e está disponível no link osf.io/m9gbt (DOI 10.17605/OSF.IO/KWGDY). A questão geral que guiou a revisão foi "Como os produtos bioestimuladores de colágeno absorvíveis e injetáveis estão sendo utilizados em tratamentos faciais e quais as características dos estudos disponíveis na literatura?". O relato deste artigo seguiu as recomendações do PRISMA-ScR: *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*.¹⁶ O checklist preenchido é apresentado no Material Suplementar 1.

4.2.1 Critérios de inclusão

Estudos clínicos que avaliaram o uso clínico de bioestimuladores de colágeno injetáveis aplicados na face foram incluídos conforme apresentado na Tabela 1. Os participantes eram pacientes que passaram somente por tratamentos faciais com os produtos. Os estudos clínicos incluídos podiam ser ensaios clínicos randomizados ou não-randomizados, estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos, estudos de coorte, séries de casos ou relatos de casos. Somente estudos avaliando produtos à base de CaHA, PLLA e PLC foram incluídos porque são materiais absorvíveis e biodegradáveis. Além disso, apenas estudos publicados nos últimos 20 anos (2002-2022) foram incluídos para restringir a análise a um período mais recente em que os 3 bioestimuladores de colágeno de interesse estivessem disponíveis. O idioma dos estudos foi restrito ao inglês para contemplar as bases de dados internacionais utilizadas.

Tabela 1. Regiões faciais consideradas para inclusão dos estudos*

Bochecha, queixo, columela, arco do cupido, olho, sobrancelha, testa, glabella, mandíbula, lábio, área malar (zigomático), mandíbula, linha de marionete, nariz, área periorbital, área perioral, pogônio, área pré-auricular, pré-papada, área submalar, olheira, tempora

*Embora bioestimuladores de colágeno não sejam indicados para algumas das regiões faciais apresentadas, essas regiões foram incluídas a fim de ampliar todos os potenciais usos de bioestimuladores apresentados na literatura.

4.2.2 Critérios de exclusão

Estudos que não fossem artigos clínicos originais, por exemplo, estudos de laboratório revisões de dados secundários, análises de produtos, artigos de recomendação clínica, opiniões, cartas, protocolos, registros de estudos e editoriais foram excluídos. Além disso, foram excluídos estudos que avaliaram poli(metacrilato de metila) (PMMA) ou bioestimuladores de colágeno que não fossem à base de CaHA, PLLA, PLC, além de estudos que avaliassem produtos não-injetáveis e tratamentos realizados em regiões que não incluam a face.

4.2.3 Estratégia de busca

Uma pesquisa sistemática foi realizada em 5 bases de dados internacionais por duas pesquisadoras independentes (BLP, SS): PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science e Cochrane Library, usando as estratégias de pesquisa mostradas na Tabela 2. As estratégias de pesquisa foram desenvolvidas iterativamente com contribuições de todos os investigadores. A literatura cinzenta foi revisada por meio da análise dos 100 primeiros resultados classificados por relevância no Google Acadêmico, resultando em 6 bases de dados. A estratégia de busca no Google Acadêmico incluiu apenas os termos 'collagen', 'bioestimulator' e 'face'. As referências de todos os estudos incluídos foram manualmente avaliadas para elegibilidade adicional. Registros de estudo e *preprints* não foram pesquisados ou incluídos.

Tabela 2. Estratégias de busca utilizadas nas diferentes bases de dados eletrônicas

PubMed/ MEDLINE	(calcium hydroxyapatite OR calcium hydroxylapatite OR CaHA OR poly-L-lactic acid OR poly (lactic acid) OR polylactic acid OR PLLA OR polycaprolactone OR PCL OR Radiesse OR Rennova Diamond OR Crystalys Luminera OR Sculptra OR Lanluma OR Rennova Elleva OR Ellansé OR filler OR fillers OR dermal filler OR dermal fillers) AND (collagen OR collagenesis OR neocollagenesis OR stimulator OR stimulators OR collagen-stimulator OR collagen-stimulators OR stimulation OR collagen-stimulating OR stimulating OR stimulatory OR stimulant) AND (face OR faces OR facial OR visage OR visagism OR lines OR wrinkles OR folds OR sulcus OR dorsum OR cheek OR cheeks OR cheekbones OR chin OR columella OR commissure OR cupid's bow OR dark circles OR eyebrow OR forehead OR frontonasal OR glabella OR infraorbital OR jaw OR jawline OR labiomental OR lip OR lips OR malar OR mandible OR marionette OR nasolabial OR nose OR orbital OR periorbital OR perioral OR pogonion OR pre-auricular OR prejowl OR pre-jowl OR submalar OR tear trough OR temple OR tubercle OR vermilion OR zygomatic)
EMBASE	((('calcium hydroxyapatite'/exp OR 'calcium hydroxyapatite' OR (('calcium'/exp OR calcium) AND ('hydroxyapatite'/exp OR hydroxyapatite)) OR 'calcium hydroxylapatite'/exp OR 'calcium hydroxylapatite' OR (('calcium'/exp OR calcium) AND ('hydroxylapatite'/exp OR hydroxylapatite)) OR caha OR 'poly-L-lactic acid'/exp OR 'poly-L-lactic acid' OR ('poly L lactic' AND ('acid'/exp OR acid)) OR poly) AND('lactic acid'/exp OR 'lactic acid' OR (lactic AND ('acid'/exp OR acid))) OR 'polylactic acid'/exp OR 'polylactic acid' OR (polylactic AND ('acid'/exp OR acid)) OR plla OR 'polycaprolactone'/exp OR polycaprolactone OR pcl OR 'radiesse'/exp OR radiesse OR 'rennova diamond' OR (rennova AND ('diamond'/exp OR diamond)) OR 'crystalys luminera' OR (crystalys AND luminera) OR 'sculptra'/exp OR sculptra OR lanluma OR 'rennova elleva' OR (rennova AND elleva) OR ellansé OR 'filler'/exp OR filler OR fillers OR 'dermal filler'/exp OR 'dermal filler' OR (dermal AND ('filler'/exp OR filler)) OR 'dermal fillers'/exp OR 'dermal fillers' OR (dermal AND fillers)) AND ('collagen'/exp OR collagen OR collagenesis OR neocollagenesis OR 'stimulator'/exp OR stimulator OR stimulators OR 'collagen stimulator' OR 'collagen stimulators' OR 'stimulation'/exp OR stimulation OR 'collagen stimulating' OR stimulating OR stimulatory OR 'stimulant'/exp OR stimulant) AND ('face'/exp OR face OR faces OR facial OR visage OR visagism OR lines OR 'wrinkles'/exp OR wrinkles OR folds OR sulcus OR dorsum OR 'cheek'/exp OR cheek OR cheeks OR cheekbones OR 'chin'/exp OR chin OR 'columella'/exp OR columella OR commissure OR 'cupids bow' OR (cupids AND bow) OR 'dark circles' OR (('dark'/exp OR dark) AND circles) OR 'eyebrow'/exp OR eyebrow OR 'forehead'/exp OR forehead OR frontonasal OR 'glabella'/exp OR glabella OR infraorbital OR 'jaw'/exp OR jaw OR jawline OR labiomental OR 'lip'/exp OR lip OR 'lips'/exp OR lips OR malar OR 'mandible'/exp OR mandible OR marionette OR nasolabial OR 'nose'/exp OR nose OR 'orbital'/exp OR orbital OR periorbital OR perioral OR 'pogonion'/exp OR pogonion OR 'pre auricular' OR prejowl OR 'pre jowl' OR submalar OR 'tear trough'/exp OR 'tear trough' OR (('tear'/exp OR tear) AND trough) OR 'temple'/exp OR temple OR tubercle OR 'vermilion'/exp OR vermilion OR zygomatic)
Scopus	(hydroxyapatite OR hydroxylapatite OR caha AND poly-L-lactic OR polylactic OR plla OR polycaprolactone OR pcl OR radiesse OR rennova OR luminera OR sculptra OR lanluma OR elleva OR ellansé OR filler OR dermal) AND (collagen OR

	collagenesis OR neocollagenesis OR stimulator OR stimulators OR stimulation OR collagen-stimulating OR stimulating OR stimulatory OR stimulant) AND (face OR faces OR facial OR visage OR visagism OR lines OR wrinkles OR folds OR sulcus OR bony AND dorsum OR cheek OR cheeks OR cheekbones OR chin OR columella OR commissure OR cupids OR circles OR eyebrow OR forehead OR glabella OR infraorbital OR jaw OR jawline OR labiamental OR lip OR lips OR malar OR mandible OR marionette OR nasolabial OR orbital OR perioral OR pogonion OR pre-auricular OR prejowl OR pre-jowl OR submalar OR tear OR temple OR tubercle OR vermilion OR zygomatic)
Web of Science	TS=((calcium hydroxyapatite OR calcium hydroxylapatite OR CaHA OR poly-L-lactic acid OR poly (lactic acid) OR polylactic acid OR PLLA OR polycaprolactone OR PCL OR Radiesse OR Rennova Diamond OR Crystalys Luminera OR Sculptra OR Lanluma OR Rennova Elleva OR Ellansé OR filler OR fillers OR dermal filler OR dermal fillers))TS=((collagen OR collagenesis OR neocollagenesis OR stimulator OR stimulators OR collagen-stimulator OR collagen-stimulators OR stimulation OR collagen-stimulating OR stimulating OR stimulatory OR stimulant))TS=((face OR faces OR facial OR visage OR visagism OR lines OR wrinkles OR folds OR sulcus OR dorsum OR cheek OR cheeks OR cheekbones OR chin OR columella OR commissure OR cupids OR bow OR dark circles OR eyebrow OR forehead OR frontonasal OR glabella OR infraorbital OR jaw OR jawline OR labiamental OR lip OR lips OR malar OR mandible OR marionette OR nasolabial OR nose OR orbital OR periorbital OR perioral OR pogonion OR pre-auricular OR prejowl OR pre-jowl OR submalar OR tear OR trough OR temple OR tubercle OR vermilion OR zygomatic))
Cochrane Library	(calcium hydroxyapatite OR calcium hydroxylapatite OR CaHA OR poly-L-lactic acid OR poly (lactic acid) OR polylactic acid OR PLLA OR polycaprolactone OR PCL OR Radiesse OR Rennova Diamond OR Crystalys Luminera OR Sculptra OR Lanluma OR Rennova Elleva OR Ellansé OR filler OR fillers OR dermal filler OR dermal fillers) AND (collagen OR collagenesis OR neocollagenesis OR stimulator OR stimulators OR collagen-stimulator OR collagen-stimulators OR stimulation OR collagen-stimulating OR stimulating OR stimulatory OR stimulant) AND (face OR faces OR facial OR visage OR visagism OR lines OR wrinkles OR folds OR sulcus OR dorsum OR cheek OR cheeks OR cheekbones OR chin OR columella OR commissure OR cupids OR bow OR dark circles OR eyebrow OR forehead OR frontonasal OR glabella OR infraorbital OR jaw OR jawline OR labiamental OR lip OR lips OR malar OR mandible OR marionette OR nasolabial OR nose OR orbital OR periorbital OR perioral OR pogonion OR pre-auricular OR prejowl OR pre-jowl OR submalar OR tear OR trough OR temple OR tubercle OR vermilion OR zygomatic)

4.2.4 Seleção das fontes de evidência

As pesquisas nas bases de dados eletrônicas foram exportadas como arquivos no formato RIS e importadas para no software de gerenciamento de referência Mendeley (Elsevier, Holanda) para remoção das duplicatas. A lista com registros sem

duplicatas foi transferida para o aplicativo Rayyan e as duas pesquisadoras independentes (BLP, SS) identificaram os artigos, analisando primeiro títulos e resumos, quanto à relevância e elegibilidade. Esta etapa da pesquisa iniciou com um teste piloto com os primeiros 100 registros, sendo o treinamento supervisionado por um pesquisador mais experiente. Da lista completa, os registros recuperados foram classificados como incluídos, excluídos ou incertos. Artigos completos incluídos e registros incertos passaram então por nova triagem para verificação dos critérios de elegibilidade pelas mesmas revisoras. Discrepâncias na triagem de títulos/resumos e textos completos foram resolvidas por discussão e consenso; em caso de dúvida um terceiro revisor foi consultado. Não houve exclusão de artigos com base na fonte de publicação.

4.2.5 Extração e apresentação de dados

Uma planilha no MS Excel foi criada para extração dos dados. A planilha foi testada em experimento piloto por uma revisora, utilizando uma amostra aleatória de 10 artigos, e a extração foi revisada por outro pesquisador. Após o teste piloto, uma revisora (BLP) realizou a extração dos dados de todos os artigos incluídos e um segundo revisor verificou a extração. As discrepâncias foram resolvidas em consenso entre os pesquisadores. A fonte de todos os itens dos dados foi o texto completo dos artigos. Os principais dados a serem extraídos foram definidos *a priori* e incluíam características dos estudos e detalhes dos tratamentos faciais com bioestimuladores de colágeno, incluindo desfechos clínicos. De cada estudo foram extraídas as seguintes informações:

- Primeiro autor;
- Ano de publicação;
- Periódico;
- País do autor correspondente (ou primeiro autor se faltar a informação do autor correspondente);
- Desenho de estudo;
- Patrocínio do estudo;
- Tamanho da amostra;
- Faixa etária dos pacientes;

- Sexo dos pacientes;
- Tempo de acompanhamento;
- Local(is) de injeção facial;
- Tipo de produto (CaHA, PLLA ou PCL);
- Marca;
- Fabricante;
- Diluição do produto;
- Uso *off-label* (sim/não);
- Profundidade da injeção/camada (por exemplo, mucosa, derme);
- Tipo de injetor (agulha, cânula);
- Volume de produto injetado (mL);
- Técnica de injeção do produto (em leque, linear, alíquota, bolus);
- Número de aplicações;
- Desfechos analisados no estudo;
- Relato de complicações
- Principais resultados.

4.2.6 Síntese de resultados e análise crítica das fontes de evidência

Os dados foram sumarizados de forma descritiva e qualitativa. Os desfechos clínicos coletados dos estudos foram categorizados, incluindo a categoria “melhoria da pele”, em que foram agrupados desfechos estéticos variados relacionados à eficiência da ação dos produtos envolvendo melhoria na qualidade da pele, muitas vezes por não estar claro no artigo se a avaliação foi do volume ou roidez da pele, por exemplo. Em cada estudo, o resultado para os desfechos foi classificado utilizando um sistema de cores em que verde indica que o estudo reportou apenas resultados favoráveis; vermelho indica a presença de ao menos um resultado desfavorável; amarelo indica que não estava clara a presença ou ausência de resultados desfavoráveis. A análise crítica das fontes de evidência foi realizada para a amostra de artigos de forma geral e levou em consideração principalmente o desenho dos estudos, seus tipos de patrocínio e a qualidade do reporte, ou seja, a presença e a clareza dos itens de dados que foram planejados para serem extraídos.

4.3 Resultados

A Figura 1 apresenta um diagrama de fluxo contendo informações sobre a identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos durante o processo de revisão. De um total de 7720 registros identificados inicialmente nas bases de dados, 1580 eram duplicatas e foram excluídas. Os critérios de elegibilidade foram então aplicados em 6140 registros únicos, dos quais 6039 foram excluídos com base no título e/ou resumo. A etapa de leitura completa do texto foi realizada em 101 artigos, dos quais 49 foram excluídos pelas razões listadas na Figura 1 (a lista completa dos artigos excluídos está apresentada no Material Suplementar 2). Ao fim, 52 artigos foram incluídos nesta revisão de escopo.¹⁷⁻⁶⁸

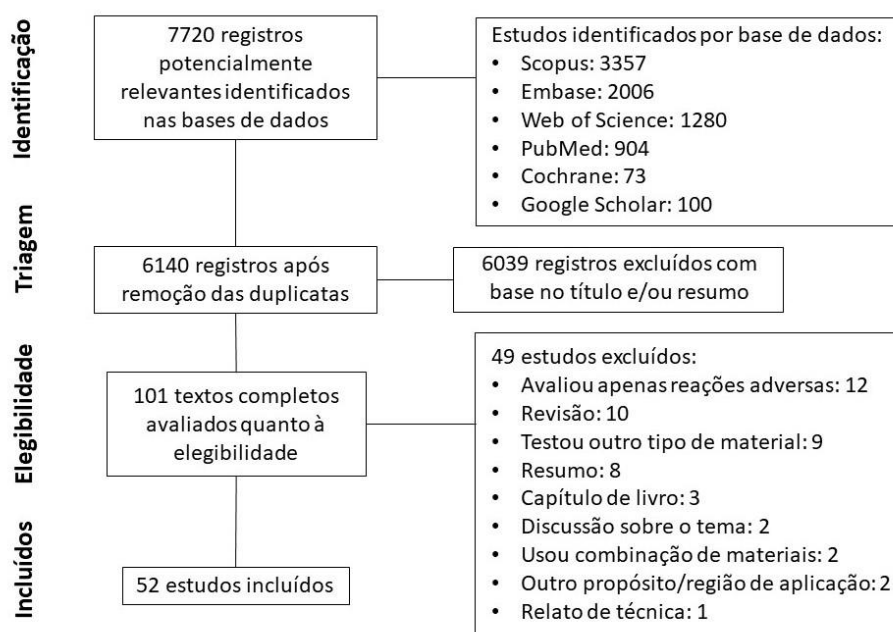


Figura 1. Diagrama de fluxo com as etapas de seleção e inclusão dos estudos.

4.3.1 Características gerais da amostra de artigos

A Tabela 3 apresenta dados gerais dos 52 artigos incluídos, que foram publicados entre 2004 e 2022 em 17 revistas científicas diferentes, sendo as seguintes mais prevalentes: *Dermatol Surg* (23,1% dos artigos), *Aesthet Surg J* (9,6%), *J Cosmet*

Dermatol (9,6%) e *J Drugs Dermat* (9,6%). Pesquisadores de 14 países foram listados como autores correspondentes dos artigos, sendo 53,8% dos EUA e 11,5% da Alemanha. Uma variação nos tipos de estudo foi observada na amostra de artigos, com maior prevalência de estudos clínicos prospectivos (32,7%) e ensaios clínicos randomizados (25%), mas também incluindo séries (15,4%) e relatos de caso (13,5%).

Apenas um estudo dos 52 incluídos testou dois produtos diferentes (CaHA e PLLA), enquanto todos os demais estudaram um bioestimulador de colágeno apenas. A maior prevalência de estudos observada envolveu bioestimuladores à base de CaHA (51,9%) seguido da PLLA (38,5%); apenas 11,5% dos estudos testaram produtos contendo PCL. A Figura 2 apresenta a linha do tempo do número de artigos publicados a cada ano, separados pelos tipos de produto testados, além de um panorama dos desenhos de estudo publicados em períodos distintos. O maior número de artigos analisados foi observado no ano de 2008 (n=8). A proporção entre os diferentes desenhos de estudo pareceu estável entre os períodos avaliados. Produtos à base de PCL passaram a ser reportados a partir de 2013. As marcas comerciais de bioestimuladores de colágeno mais usadas foram Radiesse (50%), Scuptra (28,8%) e Ellansé (9,6%), incluindo pequenas variações nos nomes dos produtos. Em 8% dos estudos não foi citada a marca do bioestimulador usado. Um total de 21,2% dos estudos relatou uso *off-label* do produto, 32,6% dos artigos relataram que não fizeram uso *off-label* e 46,2% não continham essa informação. A maioria dos estudos foi patrocinada por empresas do ramo cosmético/biomédico (51,9%), ao menos por meio da doação de produtos. Em 36,5% dos estudos não havia menção a patrocinadores, enquanto 9,6% dos estudos reportaram não terem recebido nenhum patrocínio. Em relação à declaração de conflito de interesse dos autores, apenas 11,5% dos artigos relataram a presença de conflitos de interesses financeiros, enquanto 26,9% relataram não haver conflitos de interesse. Em 61,6% dos artigos a informação sobre conflito de interesses não foi encontrada.

Tabela 3. Dados gerais dos artigos incluídos, n=52

Autor, ano	Título abreviado da revista	País do autor correspondente	Desenho do estudo	Bioestimulador usado	Marca comercial	Uso off-label?	Patrocínio do estudo / Declaração de conflito de interesses
Moyle, 2004	HIV Med	Reino Unido	ECR	PLLA	NewFill	NR	St Stephen's AIDS Trust, Medifill / NR
Marmur, 2004	J Cosmet Laser Ther	EUA	SC	CaHA	Radiesse	NR	NR / NR
Tzikas, 2004	Arch Facial Plast Surg	EUA	EP	CaHA	Radiance FN	sim	BioForm / NR
Jacovella, 2006	Plast Reconstr Surg	Argentina	EP	CaHA	Radiesse	sim	NR / Nenhum
Jansen, 2006	Plast Reconstr Surg	EUA	EP	CaHA	Radiesse	sim	BioForm / NR
Roy, 2006	Dermatol Surg	EUA	EP	CaHA	Radiesse	NR	NR / Nenhum
Stupak, 2007	Arch Facial Plast Surg	EUA	EP	CaHA	Radiesse	sim	NR / Nenhum
Sadick, 2007	Dermatol Surg	EUA	EP	CaHA	Radiesse	NR	Bioform / NR
Rendon, 2007	Cutis	EUA	RC	PLLA	NR	sim	NR / NR
Moers-Carpi, 2007	Dermatol Surg	Alemanha	ECR	CaHA	Radiesse	não	BioForm / NR
Smith, 2007	Dermatol Surg	EUA	ECR	CaHA	Radiesse	NR	BioForm / Financeiro
Sadove, 2008	Aesthetic Plast Surg	EUA	SC	PLLA	Sculptra	sim	Sanofi-Aventis / Financeiro
Levy, 2008	J Am Acad Dermatol	EUA	Coorte	PLLA	Sculptra	não	Nenhum / NR
Berlin, 2008	Dermatol Surg	EUA	SC	CaHA	Radiesse	não	BioForm / Nenhum
Becker, 2008	Plast Reconstr Surg	EUA	EP	CaHA	Radiesse	sim	BioForm / Nenhum
Salles, 2008	Aesthetic Plast Surg	Brasil	SC	PLLA	Sculptra	NR	NR / NR
Carruthers, 2008	Dermatol Surg	Canadá	ECNR	CaHA	Radiesse	não	BioForm / NR
Burgess, 2008	Aesthetic Plast Surg	EUA	RC	PLLA	Sculptra	não	Sanofi-Aventis / Financeiro
Ditre, 2009	J Clin Aesthet Dermatol	EUA	RC	PLLA	NR	não	NR / Financeiro
Redaelli, 2009	J Cosmet Dermatol	Itália	ER	PLLA	NR	NR	Nenhum / Nenhum
Narins, 2010	J Am Acad Dermatol	EUA	ECR	PLLA	Sculptra	não	Sanofi-Aventis / NR
Bass, 2010	Aesthet Surg J	EUA	ECR	CaHA	Radiesse	não	BioForm / NR
Brandt, 2011	Aesthet Surg J	EUA	ECR	PLLA	Sculptra	não	Sanofi-Aventis / NR
Schierle, 2011	Aesthet Surg J	EUA	EP	PLLA	Sculptra	sim	Nenhum / Nenhum
Vagef, 2011	Ophthalmic Plast Reconstr Surg	EUA	ER	CaHA	Radiesse	NR	NR / NR
Alam, 2011	J Am Acad Dermatol	EUA	SC	CaHA	Radiesse	sim	NR / NR
Brown, 2011	Plast Reconstr Surg	EUA	ECR	PLLA	Sculptra	não	Sanofi-Aventis / NR
Casas, 2012	J Drugs Dermatol	EUA	RC	PLLA	Sculptra	NR	NR / NR
Bassihis, 2012	Dermatol Surg	EUA	EP	PLLA	Sculptra	não	Sanofi-Aventis / NR
Moers-Carpi, 2013	Dermatol Surg	Alemanha	ECR	PCL	Ellansé S, Ellansé M	NR	AQTIS / NR

continuação da Tabela 3

Autor, ano	Título abreviado da revista	País do autor correspondente	Desenho do estudo	Bioestimulador usado	Marca comercial	Uso off-label?	Patrocínio do estudo / Declaração de conflito de interesses
Goldberg, 2013	Dermatol Surg	EUA	EP	PLLA	Sculptra	não	Sanofi-Aventis / NR
Rozelaar, 2013	Aesthet Surg J	Holanda	EP	CaHA, PLLA	Radiesse, Sculptra	NR	Merz / NR
Wang, 2014	J Drugs Dermatol	EUA	SC	PLLA	NR	não	NR / Nenhum
Yutskovskaya, 2014	J Drugs Dermatol	Rússia	ECR	CaHA	Radiesse	NR	Merz / NR
Tanaka, 2014	Plast Reconstr Surg Glob Open	Japão	EP	CaHA	Radiesse	NR	NR / Nenhum
Muti, 2015	J Drugs Dermatol	Itália	ER	CaHA	Radiesse	NR	Nenhum / Nenhum
Sapra, 2015	Dermatol Surg	Canadá	EP	PLLA	Sculptra	NR	Sanofi-Aventis / NR
Pavicic, 2015	Clin Cosmet Investig Dermatol	Alemanha	RC	CaHA	Radiesse	não	Merz / NR
Galadar, 2015	J Cosmet Dermatol	EAU	ECR	PCL	Ellansé S	não	NR / NR
Simunovic, 2017	J Cosmet Laser Ther	Alemanha	SC	CaHA	Radiesse	NR	Merz / Financeiro
Fried, 2018	J Clin Aesthet Dermatol	EUA	EP	PLLA	Sculptra	NR	Galderma / NR
Lin, 2018	J Cosmet Dermatol	China	RC	PCL	Ellansé	NR	NR / Nenhum
Loghem, 2018	J Cosmet Dermatol	Holanda	ER	CaHA	Radiesse	NR	NR / NR
Kim, 2019	Aesthet Surg J	Coreia do Sul	SC	PCL	Ellansé M	sim	Nenhum / NR
Wollina, 2020	Dermatol Ther	Alemanha	EP	CaHA	Radiesse	NR	NR / Nenhum
Durkin, 2020	J Cosmet Dermatol	EUA	ECR	CaHA	Radiesse	não	Ocean Drive MedSpa / NR
Rovatti, 2020	Dermatol Surg	Itália	ER	CaHA	Radiesse	NR	NR / Financeiro
Corduff, 2020	Plast Reconstr Surg Glob Open	Austrália	EP	CaHA	Radiesse	sim	Merz / NR
Carpi, 2021	Dermatol Surg	Alemanha	EP	PCL	Ellansé S	NR	NR / Nenhum
Palm, 2021	J Drugs Dermatol	EUA	ECR	PLLA	Sculptra	NR	Galderma / NR
Shirshakova, 2021	Dermatol Res Pract	Rússia	RC	CaHA	Radiesse	NR	NR / Nenhum
Park, 2022	Dermatol Ther	Coreia do Sul	ECR	PCL	SYB filler, Ellansé M	não	Samyang Holdings / NR

NR: informação não relatada. EUA: Estados Unidos da América; EAU: Emirados Árabes Unidos. ECR: ensaio clínico randomizado; ECNR: ensaio clínico não-randomizado; EP: estudo clínico prospectivo; ER: estudo clínico retrospectivo; RC: relato de caso; SC: série de casos. PLLA: ácido poli-L-láctico; CaHA: hidroxiapatita de cálcio; PCL: policaprolactona.

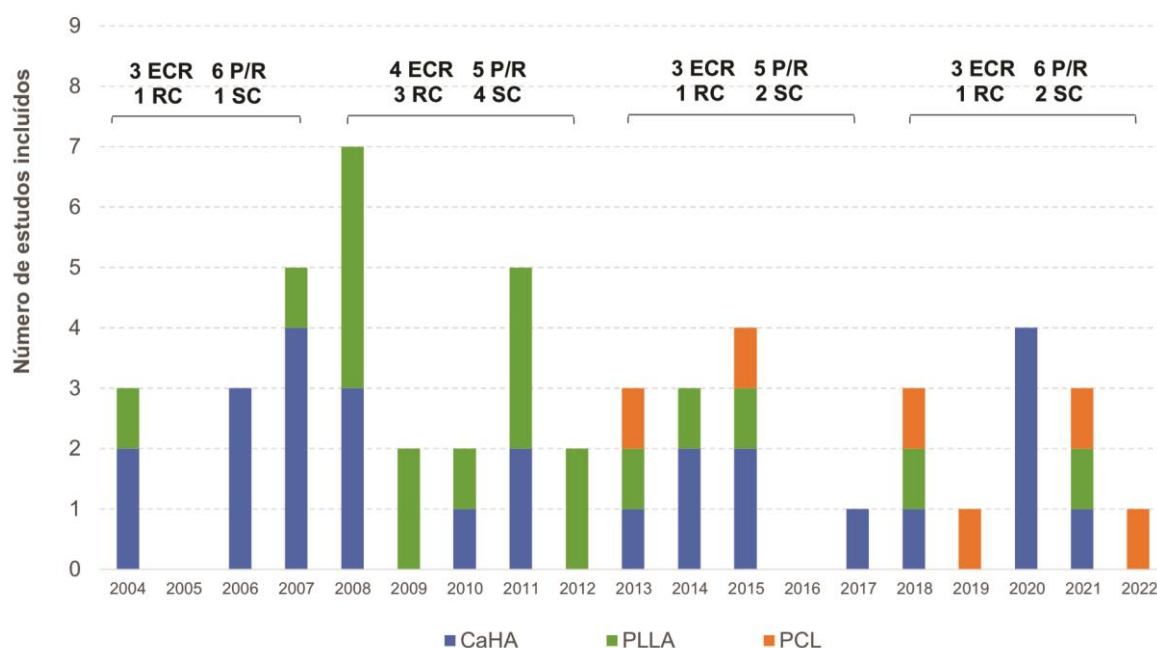


Figura 2. Linha do tempo dos artigos publicados a cada ano separados pelos tipos de produto testados (diferentes cores) e um panorama dos tipos de estudo em 4 períodos de tempo distintos. ECR: ensaio clínico randomizado; P/R: estudo clínico prospectivo ou retrospectivo; RC (relato de caso), SC (série de casos). Houve maior prevalência de estudos com CaHA ao longo do tempo, enquanto a proporção entre os diferentes tipos de estudo pareceu estável entre os períodos avaliados. Produtos à base de PCL passaram a ser reportados a partir de 2013.

4.3.2 Pacientes, tempo de acompanhamento e informações relacionadas a diluição de produtos e técnica de aplicação

A amostra somada de pacientes avaliados nos 52 estudos foi de 3025 pessoas (Tabela 4), sendo ao menos 89,5% do sexo feminino. Este número já inclui as perdas ocorridas ao longo do tempo de seguimento dos pacientes (*dropouts*), ou seja, considera apenas a amostra de pacientes avaliada no último acompanhamento clínico. Excluindo relatos e séries de casos, o número de pacientes avaliados foi de 2986 pessoas, numa variação entre 9 (mínimo) e 800 (máximo) pacientes por estudo, com idades variando de 18 a 95 anos. Em 9 estudos (17,3%) não havia informação sobre a idade da/o paciente; em 17,3% não havia informação sobre o sexo.

Tabela 4. Informações relacionadas aos pacientes e diluição do bioestimulador de colágeno nos artigos incluídos, n=52

Autor, ano	Amostra de pacientes, n	Sexo pacientes, variação de idade	Acompanhamento, meses	Volume de diluição	Veículo de diluição	Tipo de injetante	Profundidade da injeção	Técnica de entrega
Moyle, 2004	30	MF, NR	12	NR	anestésico	NR	derme	em leque
Marmur, 2004	3	F, NR	6	sem diluição	-	agulha	NR	bolus
Tzikas, 2004	90	MF, 25–85	48	sem diluição	-	agulha	subcutânea	em leque
Jacovella, 2006	40	MF, 25–60	36	sem diluição	-	agulha	derme	linear
Jansen, 2006	112	MF, NR	6	sem diluição	-	agulha	derme	em leque
Roy, 2006	34	MF, NR	26	sem diluição	-	agulha	NR	NR
Stupak, 2007	13	NR, 18–62	36	sem diluição	-	agulha	subcutânea	NR
Sadick, 2007	113	MF, 26–78	12	sem diluição	-	agulha	subcutânea	linear
Rendon, 2007	1	F, 64	18	5 mL	água	agulha	derme	linear, alíquota
Moers-Carpi, 2007	58	MF, 34–67	5	sem diluição	-	agulha	derme	linear
Smith, 2007	113	MF, 31–76	108	sem diluição	-	agulha	derme, subcutânea	linear
Sadove, 2008	2	F, 21–45	25	5 mL	água	agulha	derme	em camada
Levy, 2008	53	MF, 30–82	39	3 mL + 2 mL	água + anestésico	agulha	derme, subcutânea	em leque
Berlin, 2008	5	NR, 55–73	25	sem diluição	-	agulha	subcutânea	NR
Becker, 2008	24	NR, 28–72	24	sem diluição	-	agulha	NR	linear
Salles, 2008	10	F, 43–60	6	5 mL	água	agulha	NR	linear
Carruthers, 2008	58	NR, NR	15	sem diluição	-	agulha	derme, subcutânea	NR
Burgess, 2008	1	F, 69	25	5 mL	água	agulha	derme, subcutânea	em leque
Ditre, 2009	1	M, 23	24	5 mL + 1,5 mL	água + anestésico	agulha	derme	linear
Redaelli, 2009	20	MF, 22–77	60	6 mL + 0,5 mL	água + anestésico	agulha	derme, subcutânea	em leque
Narins, 2010	95	MF, 18–75	24	5 mL	água	agulha	derme	NR
Bass, 2010	99	NR, NR	12	sem diluição	-	agulha	NR	linear
Brandt, 2011	116	NR, NR	6	5 mL	água	agulha	derme	NR
Schierle, 2011	106	MF, 63–72	48	6 mL + 2–4 mL	água + anestésico	agulha	subcutânea	linear
Vagef, 2011	15	MF, 20–66	36	sem diluição	-	agulha	NR	NR
Alam, 2011	3	MF, 44–57	6	sem diluição	-	agulha	subcutânea	linear
Brown, 2011	116	NR, NR	26	5 mL	água	agulha	derme	NR
Casas, 2012	1	F, 66	36	7 mL + 2 mL	água + anestésico	agulha	subcutânea, preperiosteal	NR
Bassihis, 2012	261	MF, 26–74	12	3–5 mL	água	NR	derme, subcutânea	NR
Moers-Carpi, 2013	40	MF, 36–69	18	sem diluição	-	agulha	derme	linear

continuação da Tabela 4

Autor, ano	Amostra de pacientes, n	Sexo pacientes, variação de idade	Acompanhamento, meses	Volume de diluição	Veículo de diluição	Tipo de injetante	Profundidade da injeção	Técnica de entrega
Goldberg, 2013	14	MF, 38–50	12	5 mL	água	agulha	derme	NR
Rozelaar, 2013	82	MF, 31–72	13	5 mL + 0,2 ou 0,5 mL	água + anestésico	agulha	subcutânea, supraparietal	em leque
Wang, 2014	3	M, 28–53	6	5 mL + 3 mL	água + anestésico	agulha	subcutânea	linear
Yutskovskaya, 2014	24	F, 35–45	9	sem diluição	-	agulha	supraparietal	bolus
Tanaka, 2014	40	MF, 27–58	24	sem diluição	-	NR	NR	NR
Muti, 2015	800	MF, 20–83	24	sem diluição	-	cânula, agulha	subcutânea, supraparietal	linear, em leque, bolus
Sapra, 2015	22	MF, NR	4	5 ou 10 mL	água	agulha	subcutânea	alíquota, linear, em leque
Pavicic, 2015	1	F, 50	30	0,3 mL	anestésico	cânula, agulha	supraparietal	alíquota, em leque
Galadar, 2015	30	NR, 31–60	12	sem diluição	-	agulha	derme	NR
Simunovic, 2017	3	F, 56–65	6	sem diluição	-	agulha	derme, supraparietal	bolus
Fried, 2018	32	MF, 35–75	6	7 mL + 2 mL	água + anestésico	NR	NR	NR
Lin, 2018	1	F, 46	3	0,2 mL	anestésico	cânula, agulha	supraparietal	pontual, em leque
Loghem, 2018	70	MF, 30–73	24	0,3 ou 1.8 mL	anestésico	cânula, agulha	derme, subcutânea, interfascial, supraparietal	linear
Kim, 2019	3	F, 39–43	48	0,5 ou 2 mL	anestésico ou soro	Injetor Vital	derme	alíquota
Wollina, 2020	40	F, 50–95	72	0.4 mL	anestésico	agulha	subcutânea	linear
Durkin, 2020	9	F, 23–76	12	sem diluição	-	cânula	NR	NR
Rovatti, 2020	40	MF, 38–72	4	3 mL + 0.5 mL	soro + anestésico	cânula	NR	em leque
Corduff, 2020	12	NR, 25–52	18	0,1 mL	anestésico	cânula	supraparietal	bolus
Carpi, 2021	29	MF, 24–75	30	sem diluição	-	agulha	subcutânea	NR
Palm, 2021	79	MF, 23–75	12	5 ou 8 mL + 1 mL	água + anestésico	agulha	subcutânea, supraparietal	bolus, linear, em leque
Shirshakova, 2021	1	F, 36	2	1,75 ou 0,25 mL	soro + anestésico	cânula	derme, subcutânea	NR
Park, 2022	57	MF, 19–70	24	sem diluição	-	agulha	NR	linear

NR: informação não relatada. F: feminino; M: masculino.

O tempo de acompanhamento clínico depois das aplicações variou entre 2 meses e 108 meses; 48,1% apresentou acompanhamento até 1 ano, 25% entre 1 e 2 anos, 26,9% tinha tempo de acompanhamento acima de 3 anos. Dos 52 estudos incluídos, 28 mencionaram diluição, sendo a mistura água ou soro + solução anestésica o veículo mais comum (42,9%), seguido de água/soro (35,7%) ou anestésico (21,4%) isolados. O volume de diluição variou de 0,1 a 10 mL. Dentre os 33 estudos que utilizaram bioestimuladores prontos para uso, mas que podem ser diluídos (CaHA ou PCL), em 72,7% não houve diluição. Para injeção, 75% dos estudos relatou o uso de agulha, enquanto cânula, combinação entre cânula e agulha e ausência da informação foram reportados com menos frequência (7,7% cada). A profundidade de injeção teve grande variação e diversos estudos injetaram o produto em mais de uma profundidade ou camada da pele. As camadas mais comuns foram a derme (44,2%), subcutânea (38,5%) e supraperiosteal (11,5%), enquanto 21,2% dos estudos não relataram essa informação. As formas técnicas de entrega do produto na região facial mais comuns foram a aplicação linear/fios (34,6%), em leque (23,1%) e em bolus (11,5%).

4.3.3 Aplicação dos bioestimuladores de colágeno na região facial

Detalhes sobre a aplicação dos produtos na face são apresentadas na Tabela 5. Uma ampla variação de locais da face em que os bioestimuladores de colágeno foram aplicados foi constatada (Figura 3), com destaque para o sulco nasolabial, citado em 67,3% dos estudos. Outras áreas faciais em que os bioestimuladores foram frequentemente aplicados incluíram bochechas (32,7%), regiões do malar e da mandíbula (23,1% cada), linha de marionete (21,2%), olheira, têmpora e zigoma (19,2% cada). A região pós-auricular não foi citada na Figura 3 pois não é uma região de aplicação, nestes estudos os desfechos foram histológicos e não relacionados à estética ou qualidade da pele. O número de aplicações dos bioestimuladores entre os estudos incluídos variou de 1 a 9, sendo 1–3 aplicações usadas em 76,9% dos artigos. O volume total injetado por paciente variou de 0,3 a 58 mL do produto (diluído ou não).

Tabela 5. Regiões da face em que os bioestimuladores foram aplicados, incluindo detalhes e resultados da aplicação

Autor, ano	Regiões de aplicação	Aplic, n	Vol, mL	Desfechos avaliados*	Complicações	Result geral**
Moyle, 2004	SNL, linha de marionete, zigoma	3	15	melhoria da pele, satisfação	Celulite, hematoma	●
Marmur, 2004	SNL, pós-auricular	1	0,1; 0,5	alterações estruturais, histopatologia	NR	●
Tzikas, 2004	SNL, glabella, lábio, linha de marionete, mandíbula, marcas de acne	até 2	1,5	melhoria da pele, satisfação, segurança	Dor	●
Jacovella, 2006	SNL, glabella, lábio, nariz, olheira	1	2	melhoria da pele, satisfação, durabilidade	NR	●
Jansen, 2006	SNL, bochecha, linha de marionete, mandíbula, queixo	até 2	1,3	melhoria da pele, satisfação, segurança	Edema, equimose, dor	●
Roy, 2006	SNL, lábio, linha de marionete	2	1,6	melhoria da pele	NR	●
Stupak, 2007	Nariz	até 2	0,3	recontorno, segurança, satisfação	Dor	●
Sadick, 2007	SNL, linhas periorais, mandíbula, marcas de acne, olheira	múltiplas	2	melhoria da pele, segurança	Edema, equimose, nódulo	●
Rendon, 2007	SNL, bochecha, queixo, têmpora, zigoma	4	25	melhoria da pele, satisfação, qualidade de vida	NR	●
Moers-Carpi, 2007	SNL	2	NR	redução de sulco, segurança, durabilidade	NR	●
Smith, 2007	SNL	até 3	NR	redução de sulco, segurança	Edema, hematoma	●
Sadove, 2008	Bochecha	3	4	melhoria da pele	NR	●
Levy, 2008	Bochecha, malar	até 5	25	melhoria de lipoatrofia, segurança, satisfação	Pápula	●
Berlin, 2008	Pós-auricular	1	0,2	deposição de colágeno	NR	●
Becker, 2008	Nariz	até 6	1,3	recontorno	NR	●
Salles, 2008	SNL, linha de marionete	3	2,5	melhoria da pele, satisfação	NR	●
Carruthers, 2008	SNL	2	3,6	aparência radiográfica	NR	●
Burgess, 2008	Bochecha, malar, pré-auricular	2	5	recontorno, recontorno assimetria	NR	●
Ditre, 2009	SNL, bochecha, malar	3	39	volume facial	NR	●
Redaelli, 2009	SNL, bochecha, queixo, zigoma	até 9	NR	melhoria da pele, satisfação, segurança	Nódulo	●
Narins, 2010	SNL	até 4	20	redução de sulco, segurança	NR	●
Bass, 2010	SNL	até 3	2,4	redução de sulco, segurança	NR	●
Brandt, 2011	SNL	até 3	5	redução de sulco	NR	●
Schierle, 2011	SNL, lábio, malar, mandíbula, olheira, pré-auricular, têmpora, zigoma	até 8	12	satisfação, segurança	Nódulo	●
Vagef, 2011	Órbita	até 2	2,6	redução de enoftalmia	NR	●
Alam, 2011	SNL, bochecha	1	3; 4	volume facial, redução de sulco, segurança	Edema, eritema	●
Brown, 2011	SNL	até 4	5	melhoria da pele, satisfação	NR	●
Casas, 2012	Malar, mandíbula, têmpora	2	18	volume facial	NR	●
Bassihis, 2012	SNL, bochecha, olheira, pré-auricular, têmpora, zigoma	até 3	NR	melhoria da pele, segurança	Cicatriz, nódulo, pápula, quelóide	●
Moers-Carpi, 2013	SNL	2	2	redução de sulco, satisfação, segurança	NR	●

continuação da Tabela 5

Autor, ano	Regiões de aplicação	Aplic., n	Vol., mL	Desfechos avaliados*	Complicações	Result geral**
Goldberg, 2013	Pós-auricular	3	0,15	alteração colágeno, inflamação	NR	●
Rozelaar, 2013	SNL, bochecha, têmpora	até 7	9; 58	espessura subcutânea, qualidade de vida	NR	●
Wang, 2014	Bochecha	3	6	volume facial	NR	●
Yutskovskaya, 2014	Pós-auricular	1	0,1	produção de colágeno e elastina	NR	●
Tanaka, 2014	Nariz	até 2	0,5	recontorno, satisfação	NR	●
Muti, 2015	SNL, bochecha, linha de maionete, malar, mandíbula, nariz, olheira, queixo, têmpora, testa, zigoma	até 3	20	volume facial, segurança	Edema, hematoma	●
Sapra, 2015	Bochecha, malar, mandíbula, têmpora	até 4	37	melhoria da pele, segurança	NR	●
Pavicic, 2015	SNL, malar	1	3,2	volume facial, recontorno	NR	●
Galadar, 2015	SNL	até 2	NR	redução de sulco, segurança, durabilidade	NR	●
Simunovic, 2017	Malar, mandíbula	1	8,3	volume facial, satisfação, segurança	Dor, edema, equimose	●
Fried, 2018	NR	até 4	9	volume facial, alteração emocional	NR	●
Lin, 2018	SNL, bochecha, linha de maionete, malar, mandíbula, nariz, olheira, queixo, têmpora, testa, zigoma	1	10	volume facial	NR	●
Loghem, 2018	Têmpora, testa	1	NR	melhoria da pele, segurança	NR	●
Kim, 2019	SNL, bochecha, linha de maionete, malar, mandíbula, nariz, olheira, queixo, têmpora, testa, zigoma	1	3	espessura da pele	NR	●
Wollina, 2020	SNL, bochecha, linha de marionete, olheira, mandíbula	1	3	volume facial	NR	●
Durkin, 2020	SNL, linha de marionete, malar, zigoma	1	3	volume facial	NR	●
Rovatti, 2020	SNL, bochecha, linha de marionete, mandíbula, zigoma	2	10	melhoria da pele, satisfação, segurança	Dor	●
Corduff, 2020	Olheira	até 2	0,8	melhoria da pele	NR	●
Carpi, 2021	SNL	1	1,2	redução de sulco, segurança	NR	●
Palm, 2021	SNL	até 4	10,3; 18,9	redução de sulco	NR	●
Shirshakova, 2021	SNL, olheira	2	NR	volume facial	NR	●
Park, 2022	SNL	até 2	2	redução de sulco, segurança	Dor, edema, eritema	●

SNL= Sulco nasolabial; Aplic=número de aplicações; Vol= volume de produto; Result geral=Resultado geral relacionado ao uso do bioestimulador, incluindo complicações.

NR: informação não relatada. *Satisfação e qualidade de vida são relacionadas aos pacientes. Melhoria da pele: foram agrupados desfechos estéticos variados relacionados à eficiência da ação dos produtos envolvendo melhoria na qualidade da pele. Redução de sulco poderia envolver sulcos, dobras, rugas e outras marcas na pele. **Verde: estudo reportou apenas resultados favoráveis; vermelho: presença de ao menos um resultado desfavorável; amarelo: não estava clara a presença ou ausência de resultados desfavoráveis.

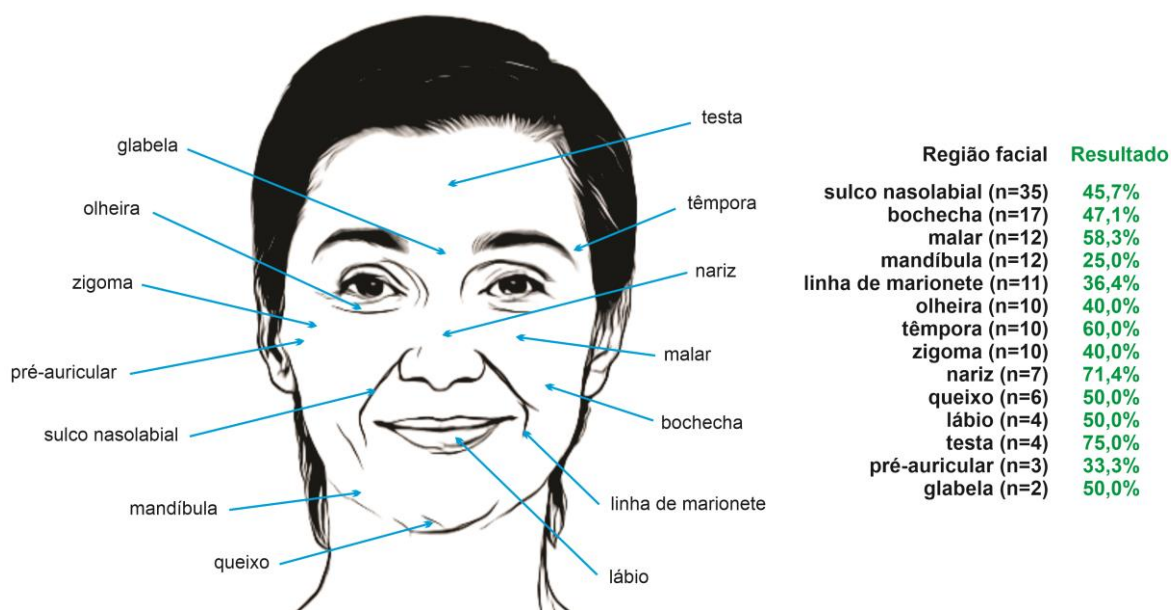


Figura 3. Regiões da face em que foram aplicados os bioestimuladores de colágeno nos estudos incluídos e o resultado para cada região (% de estudos que reportaram apenas resultados favoráveis na Tabela 5). A região mais citada foi o sulco nasolabial; a região com maior percentual de estudos relatando apenas resultados favoráveis foi a testa.

4.3.4 Desfechos, resultados e análise crítica da evidência

Os estudos reportaram variados desfechos clínicos, incluindo centrados nos pacientes, porém utilizaram palavras e expressões nem sempre padronizadas para se referir aos desfechos. Dentro da categorização realizada, os principais desfechos reportados foram relacionados à segurança dos produtos (42,3% dos artigos), melhoria da pele nas regiões de aplicação (30,8%), alteração de volume ou espessura da pele (26,9%), satisfação ou qualidade de vida de pacientes (26,9%), redução de sulco (21,2%), especialmente do sulco nasolabial, e recontorno facial (9,6%). Desfechos que puderam ser especificamente categorizados como alteração ou deposição de colágeno, inflamação ou alteração estrutural da pele foram reportados em baixa frequência (7,7%).

Com relação aos resultados relacionados ao efeito dos bioestimuladores de colágeno nos estudos incluídos, a maior parte dos artigos reportou apenas resultados favoráveis (51,9%), enquanto 28,8% dos estudos relatou complicações ou eventos

adversos, sendo as mais frequentes edema (23,3%), dor temporária (20%), nódulos (13,3%), equimose (10%) e eritema (6,6%). Em 17,3% dos estudos não estava claro se havia ou não algum resultado desfavorável.

4.4 Discussão

Esta revisão de escopo mapeou a literatura científica e identificou 52 estudos clínicos que utilizaram produtos absorvíveis e injetáveis à base de CaHA, PLLA ou PCL em tratamentos faciais envolvendo bioestimulação de colágeno. Destes, a CaHA é o ingrediente ativo mais antigo, foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (EUA) em 2001⁶⁹ e já foi avaliada em diversos estudos. Dentre os três produtos injetáveis, a CaHA possui a maior capacidade de resistir à deformação (G') e, assim, resulta em maior volume quando usada sem diluição. A neocolagênese é estimulada pela CaHA por 12 a 18 meses.⁶⁹ De forma semelhante, o PLLA fornece volumização imediata na injeção, mas este efeito desaparece à medida que a solução carreadora é reabsorvida. Pacientes são, inclusive, instruídos a massagearem vigorosamente a área de tratamento por 5 minutos, 5 vezes ao dia durante 5 dias para evitar a formação de nódulos.⁶⁹ O processo de resposta inflamatória do PLLA diminui ao longo de 6 meses, mas a deposição de colágeno tipo I continua por até 2 anos.⁶⁹ Produtos contendo PCL começaram a ser estudados a partir de 2013 e vêm ganhando mercado desde então. Uma vantagem da PCL é se apresentar em formulações que oferecem resultados por 1, 2, 3 ou 4 anos, o que é interessante pois permite resultados tanto em prazo mais curto (por exemplo pacientes inseguros com possíveis complicações) como resultados mais longevos para pacientes já mais acostumados a tratamentos estéticos.⁷⁰ A durabilidade da neocolagênese promovida por diferentes produtos contendo PCL se deve a diferenças no comprimento da cadeia polimérica da PCL que, por sua vez, determina o tempo de biorreabsorção do produto. Entretanto, produtos com duração maior de 2 anos são mais recentes no mercado e não foram testados em nenhum dos estudos incluídos nesta revisão.

Os bioestimuladores de colágeno injetáveis foram utilizados de formas bastante variadas em tratamentos faciais conforme os estudos selecionados. Os estudos têm características bastante distintas entre si; do ponto de vista metodológico diferentes desenhos de estudo e tamanhos de amostras de pacientes foram encontrados. Com

base na variedade de desenhos de estudo incluídos, o nível de evidência global dessa amostra de artigos é limitado, o que é corroborado pela presença de risco de viés de patrocínio e de conflitos de interesse financeiros em algumas publicações. Além disso, diversas informações importantes para entendimento do estudo e seus resultados não foram relatados (dados ausentes classificados como NR nas tabelas). Ainda, de forma global, o emprego de bioestimuladores apresentou grande variabilidade quanto a região da face e formas de administração e uso relacionados a detalhes técnicos de aplicação, diluições e quantidades de produto utilizadas. Essas informações implicam que diferentes tipos e fontes de evidência estão presentes na literatura sobre o tema e que, mesmo com grande variabilidade na forma de aplicar os bioestimuladores de colágeno, a literatura se concentra em três produtos comerciais principais: Radiesse, Sculptra e Ellansé.

A variabilidade no uso dos produtos incluiu diferentes volumes e veículos de diluição dos bioestimuladores de colágeno, variando desde a não-diluição ou diluição mínima (razão produto/diluyente de 1:1) até a hiperdiluição (razão produto/diluyente de ao menos 1:5)¹². O uso de maior volume de diluyente reduz a ação volumizadora, mas mantém a capacidade de estimular neocolagênese.⁶⁹ As diferentes diluições são usadas para individualizar resultados em diferentes regiões do rosto de acordo com a espessura da pele e grau de frouxidão tecidual, por exemplo.¹¹ Nos estudos incluídos, a diluição foi comumente realizada com água ou soro e, para isso, duas seringas grandes e um adaptador que permita a passagem dos produtos entre as seringas são usadas. Um consenso de especialistas orientou que ao menos 20 passagens entre as seringas devam ser realizadas para homogeneizar o produto de forma adequada e que a mistura seja usada imediatamente para evitar separação de fases.¹⁰ O uso de anestésico como diluyente adicional também foi comumente reportado e objetiva melhorar o conforto de pacientes durante a aplicação dos produtos. Um ECR relatou que a diluição da CaHA usando 0,2 mL de lidocaína sem vasoconstritor antes da aplicação na face reduziu significativamente a ocorrência de dor sem ocasionar efeitos adversos ou afetar a durabilidade do tratamento.⁷⁰

Um dado que chamou atenção foi que 75% dos estudos relataram o uso de agulha para injeção dos produtos na face. A alta prevalência do uso de agulhas pode referir-se ao fato de alguns produtos serem comercializados já com agulhas no kit, como o Radiesse e Sculptra. As agulhas têm a vantagem da maior possibilidade de movimento entre as camadas da pele, enquanto cânulas causam menos trauma e

permitem o tratamento de áreas maiores em uma mesma profundidade de injeção. Na face, por exemplo, as áreas de bochecha, malar e mandíbula podem ser beneficiadas pelo uso de cânulas por serem áreas extensas. Estudos com cadáveres sugeriram que o uso de cânula resulta em maior precisão na colocação do material injetado, enquanto com agulhas houve migração do produto entre camadas anatômicas da pele facial⁷³⁻⁷⁴ e maior risco de injeção intra-arterial.⁷⁴ Um recente consenso de especialistas recomendou o uso de cânulas para aplicação de bioestimuladores de colágeno.¹² Um estudo de coorte também recente com quase 400 profissionais e mais de 1,7 milhão de seringas injetadas mostrou que o risco de oclusão vascular usando agulhas é 77% maior que usando cânulas, mas que a frequência dessa intercorrência é menor que 1 em 5000 seringas injetadas com agulha.⁷⁵ Cabe ressaltar que, diferente da possibilidade de usar hialuronidase com preenchedores à base de ácido hialurônico, não existem substâncias que possam reverter o efeito de materiais contendo CaHA, PLLA e PCL. Os autores do estudo de coorte relataram, porém, que a grande maioria dos eventos adversos não foi grave, sendo resolvida sem cicatriz ou lesão. Além disso, o risco de oclusão por seringa pareceu diminuir com o aumento da experiência dos profissionais com o uso dos produtos.¹⁷

Com relação as regiões alvo da face para potencial emprego de bioestimuladores de colágeno, o sulco nasolabial foi a região mais reportada nos estudos incluídos, demonstrando sua relevância estética na anatomia do rosto. Mesmo nessa região específica, considerável variação relacionada à profundidade de injeção e técnica de entrega do produto na face foi observada, sendo a injeção subcutânea linear a mais comum entre todas as áreas (15,4%). Essas particularidades técnicas são relevantes pois permitem que os resultados de bioestímulo de colágeno e volumização imediata sejam individualizados para cada pessoa e área da face. Um estudo clínico prospectivo com CaHA diluída aplicada no dorso das mãos comparou a aplicação do produto na camada de gordura profunda ou injeção subdérmica e não observou diferenças substanciais entre as técnicas.⁷⁶

O volume de produto utilizado na face apresentou grande variação entre os estudos e informações sobre uma margem de segurança para aplicação não foram relatadas. Uma análise mais aprofundada desse aspecto deveria considerar quais os limites seguros para aplicação dos produtos na face. Ao consultar a bula dos fabricantes, também não foi possível obter informações da quantidade máxima de

bioestimulador de colágeno que pode ser utilizada por aplicação ou ao ano, por exemplo. Talvez isso possa se explicar pelo fato de que, embora esta revisão tenha se concentrado no uso facial dos bioestimuladores de colágeno, os mesmos produtos podem ser aplicados em dezenas de regiões do corpo, com suas particularidades dérmicas e anatômicas que podem suscitar e permitir o uso de volumes menores ou maiores. Este ponto se soma ao uso off-label dos produtos estudados que foi relatado em 21% artigos desta revisão, reportado principalmente para o produto CaHA em 7 estudos. O uso off-label se refere normalmente à aplicação dos produtos em regiões ainda não indicadas pelos fabricantes ou usando diluições que não constam nas bulas. Entretanto, cabe ressaltar que as próprias instruções dos fabricantes quanto a áreas de aplicação e diluição mudam com o tempo, sendo atualizadas à medida que estudos clínicos são realizados. Assim, é possível que o uso *off-label* relatado em alguns dos estudos publicados há anos atrás possa, hoje, ser considerado *on-label*.

Embora revisões de escopo combinem busca sistematizada e extração de dados estruturada, este estudo não é uma revisão sistemática comparando produtos ou marcas comerciais. Este tipo de comparação representaria um grande desafio visto que poucos artigos incluídos testaram mais de um tipo de produto. Dentre os ECRs, por exemplo, nenhum comparou diferentes ingredientes ativos (CaHA, PLLA e PCL). Dessa forma, esta revisão não deve ser vista como uma comparação de intervenções, mas um estudo de práticas relacionadas ao uso dos bioestimuladores de colágeno na região face. De forma geral, foi possível perceber que os bioestimuladores de colágeno injetáveis apresentaram bons resultados clínicos, incluindo melhoria da pele em relação a flacidez, alteração de volume e espessura, redução de sulcos, segurança dos produtos e satisfação de pacientes. Além disso, os quatro estudos que aplicaram os produtos na região pós-auricular e realizaram análises histológicas do tecido reportaram resultados favoráveis para deposição de colágeno, elastina e alterações estruturais da pele.^{21,32,38,68} Com relação aos resultados obtidos por diferentes produtos, não foi possível perceber diferenças claras entre bioestimuladores à base de CaHA, PLLA ou PCL pois houve predomínio de produtos contendo CaHA e PLLA e, mesmo para estes dois, houve frequência similar de categorização vermelha ou amarela na análise de resultados gerais, sem predomínio de algum produto ou marca comercial. Estudos clínicos futuros, por exemplo de face dividida, podem ser realizados com a finalidade de comparar bioestimuladores contendo diferentes ingredientes ativos.

Esta revisão fornece um cenário amplo relacionado ao uso de bioestimuladores de colágeno na face, sendo a primeira revisão na literatura a abordar esse tema. Uma limitação é que estudos investigando somente as reações adversas dos produtos foram excluídos e, assim, outras possibilidades de intercorrências podem ter ficado ausentes desta análise. Além disso, alguns dos estudos incluídos são relatos e séries de caso que, sabidamente, são estudos não-controlados, com menor nível de evidência e mais sujeitos a vieses de seleção e de resultados positivos.⁷⁷ Entretanto, a presença desse tipo de estudo ajudou a expandir o cenário criado aqui acerca das práticas de uso dos bioestimuladores. Por fim, esta revisão sugere que alguns dos estudos incluídos podem estar sujeitos viés de financiamento da indústria, que em algumas situações já foram mostrados aumentar a chance de resultados positivos em estudos patrocinados pelas próprias empresas, especialmente no ramo farmacêutico.⁷⁸ Além disso, diversos estudos não informaram claramente a presença ou ausência de patrocínio ou conflitos de interesse, sendo estes aspectos que podem ser melhor reportados em estudos futuros nesta temática.

4.5 Conclusão

Bioestimuladores de colágeno injetáveis à base de CaHA, PLLA e PCL já foram avaliados em dezenas de estudos clínicos, com diferentes níveis de evidência, aplicados em diversas regiões da face e com variado tempo de acompanhamento clínico. Os desfechos mais estudados foram melhoria na pele, alteração de volume dérmico, redução de sulcos faciais e satisfação ou qualidade de vida de pacientes. De forma geral, os estudos apresentaram resultados favoráveis ao uso dos produtos na região facial, embora complicações também tenham sido relatadas e problemas de reporte nos artigos (ausência de informações) tenham sido observados. Esta revisão identificou que os produtos são usados de diferentes formas variando da não-diluída à hiperdiluída, usando diferentes veículos de diluição e, em alguns casos, de forma *off-label*. É bastante clara, ainda, a ausência de padronização do tipo de injetante, número de aplicações, volume de produto injetado, forma de entrega do produto e profundidade de injeção.

4.6 Financiamento

Este estudo não foi financiado diretamente por nenhuma organização. Autores da Universidade Federal de Pelotas serão parcialmente financiados pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil (Código Financeiro 001). O financiador não teve participação no desenvolvimento do estudo.

4.7 Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse associados a este estudo. BLP e MML utilizam bioestimuladores de colágeno em sua prática clínica profissional.

4.8 Referências

1. Swift A, Liew S, Weinkle S, Garcia JK, Silberberg MB. The Facial Aging Process From the "Inside Out". *Aesthet Surg J*. 2021;41(10):1107-1119. doi: 10.1093/asj/sjaa339.
2. Uitto J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(2 Suppl): s12-s16.
3. Da Cunha MG, Paravic FD, Machado CA. Histological changes of collagen types after different modalities of dermal remodeling treatment: a literature review. *Surg Cosm Dermatol* 2016;7(4):285-292. doi: 10.5935/scd1984-8773.2015741
4. Jones D. Volumizing the face with soft tissue fillers. *Clin Plast Surg*. 2011;38(3):379-390. doi: 10.1016/j.cps.2011.03.011.
5. Wollina U. Facial rejuvenation starts in the midface: three-dimensional volumetric facial rejuvenation has beneficial effects on nontreated neighboring esthetic units. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(1):82-8.
6. Ballin AC, Brandt FS, Cazzaniga A. Dermal fillers: An update. *Am J Clin Dermatol* 2015;16: 271-283.
7. Cunha MG, Engracia M, Souza LG, Machado Filho CD. Biostimulators and their mechanisms of action. *Surg Cosmet Dermatol*. 2020;12(2):109-117.
8. Nowag B, Casabona G, Kippenberger S, Zöller N, Hengl T. Calcium hydroxylapatite microspheres activate fibroblasts through direct contact to

- stimulate neocollagenesis. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(2):426-432. doi: 10.1111/jocd.15521.
9. Christen M. Collagen Stimulators in Body Applications: A Review Focused on Poly-L-Lactic Acid (PLLA). *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:997-1019. doi: 10.2147/CCID.S359813.
 10. Goldie K, Peeters W, Alghoul M, et al. Global consensus guidelines for the injection of diluted and hyperdiluted calcium hydroxylapatite for skin tightening. *Dermatol Surg*. 2018;44 Suppl 1:S32-S41. doi: 10.1097/DSS.0000000000001685.
 11. De Almeida AT, Figueredo V, da Cunha ALG, et al. Consensus recommendations for the use of hyperdiluted calcium hydroxyapatite (Radiesse) as a face and body biostimulatory agent. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(3):e2160. doi: 10.1097/GOX.0000000000002160.
 12. Corduff N, Chen JF, Chen YH, et al. Pan-Asian consensus on calcium hydroxyapatite for skin biostimulation, contouring, and combination treatments. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(8):E76-E85.
 13. De Melo F, Nicolau P, Piovano L et al. Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator (Ellansé®). *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:431-440. doi: 10.2147/CCID.S145195.
 14. Loghem JV, Yutskovskaya YA, Werschler WP. Calcium hydroxylapatite: over a decade of clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(1):38-49.
 15. Trinh LN, Gupta A. Non-Hyaluronic Acid Fillers for Midface Augmentation: A Systematic Review. *Facial Plast Surg*. 2021;37(4):536-542. doi: 10.1055/s-0041-1725164.
 16. Tricco, AC, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Inter Med* 2018;169(7):467-473.
 17. Alam M, et al. Large-particle calcium hydroxylapatite injection for correction of facial wrinkles and depressions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(1)92–96, 2011. doi: [10.1016/j.jaad.2010.12.018](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.12.018)
 18. Bass LS et al. Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for treatment of nasolabial folds: Long-term safety and efficacy results. *Aesthetic Surgery Journal*. 2010;30(2)235–238. doi: [10.1177/1090820X10366549](https://doi.org/10.1177/1090820X10366549)

19. Bassichis B, 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). *Dermatologic Surgery*. 2012;38(7) PART 2, 1193–1205. doi: [10.1111/j.1524-4725.2012.02474.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02474.x)
20. Becker, H. Nasal augmentation with calcium hydroxylapatite in a carrier-based gel. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008;121(6)2142–2147. doi: [10.1097/PRS.0b013e3181712368](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181712368)
21. Berlin AL, Hussain M, Goldberg DJ. Calcium hydroxylapatite filler for facial rejuvenation: A histologic and immunohistochemical analysis. *Dermatologic Surgery*. 2008; 34, SUPPL 1, 64–67. doi: [10.1111/j.1524-4725.2008.34245.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34245.x)
22. Brandt FS, et al. Investigator global evaluations of efficacy of injectable poly-l-lactic acid versus human collagen in the correction of nasolabial fold wrinkles. *Aesthetic Surgery Journal*. 2011;31(5)521–528. doi: [10.1177/1090820X11411161](https://doi.org/10.1177/1090820X11411161)
23. Brown, SA. et al. Subject global evaluation and subject satisfaction using injectable poly-l-lactic acid versus human collagen for the correction of nasolabial fold wrinkles. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2011; 127(4)1684–1692. doi: [10.1097/PRS.0b013e318208d371](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318208d371)
24. Burgess CM. Treatment of facial asymmetry with poly-L-lactic acid: A case study. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2008;32(3)552–554. doi: [10.1007/s00266-008-9112-3](https://doi.org/10.1007/s00266-008-9112-3)
25. Carruthers A, et al. Radiographic and computed tomographic studies of calcium hydroxylapatite for treatment of HIV-associated facial lipoatrophy and correction of nasolabial folds. *Dermatologic Surgery*. 2008; 34, SUPPL 1, S78–S84. doi: [10.1111/j.1524-4725.2008.34247.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34247.x)
26. Casas L. Pan-Facial Volumization With Poly-L-Lactic Acid (PLLA). *Journal of Drugs in Dermatology*, 2012;11(3)S35–S37.
27. Corduff N. An Alternative Periorbital Treatment Option Using Calcium Hydroxyapatite for Hyperpigmentation Associated with the Tear Trough Deformity. *Plastic and reconstructive surgery Global open*. 2020;8(2)e2633. doi: [10.1097/GOX.0000000000002633](https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002633)
28. Ditre CM. Facial aesthetic correction with injectable poly-L-lactic acid following removal of malar cheek implants. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2009;2(6)2–5.

29. Durkin A, et al. Single-center, prospective comparison of calcium hydroxylapatite and Vycross-20L in midface rejuvenation: Efficacy and patient-perceived value. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021;20(2)442–450. doi: [10.1111/jocd.13881](https://doi.org/10.1111/jocd.13881)
30. Fried R, et al. Patient-perceived emotional and functional benefits of poly-L-lactic acid (PLLA) for the treatment of facial volume loss. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2018;11(7)40–43.
31. Galadari H, et al. A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing polycaprolactone to hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2015;14(1)27–32. doi: [10.1111/jocd.12126](https://doi.org/10.1111/jocd.12126)
32. Goldberg D, et al. Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. *Dermatologic Surgery*. 2013;39(6)915–922. doi: [10.1111/dsu.12164](https://doi.org/10.1111/dsu.12164)
33. Jacovella PF, et al. Long-lasting results with hydroxylapatite (Radiesse) facial filler. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;118(3)15S–21S. doi: [10.1097/01.prs.0000234902.61284.c9](https://doi.org/10.1097/01.prs.0000234902.61284.c9)
34. Jansen DA, Graivier MH. Evaluation of a calcium hydroxylapatite-based implant (Radiesse) for facial soft-tissue augmentation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;118(3)22S–30S. doi: [10.1097/01.prs.0000234903.55310.6a](https://doi.org/10.1097/01.prs.0000234903.55310.6a)
35. Kim JS. Changes in dermal thickness in biopsy study of histologic findings after a single injection of polycaprolactone-based filler into the dermis. *Aesthetic Surgery Journal*. 2019;39(12) NP484–NP494. doi: [10.1093/asj/sjz050](https://doi.org/10.1093/asj/sjz050)
36. Levy RM, Redbord KP, Hanke CW. Treatment of HIV lipoatrophy and lipoatrophy of aging with poly-L-lactic acid: A prospective 3-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;59(6)923–933. doi: [10.1016/j.jaad.2008.07.027](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.07.027)
37. Lin SL. Polycaprolactone facial volume restoration of a 46-year-old Asian women: A case report. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2018;17(3)328–332. doi: [10.1111/jocd.12482](https://doi.org/10.1111/jocd.12482)
38. Marmur ES, Phelps R, Goldberg DJ. Clinical, histologic and electron microscopic findings after injection of a calcium hydroxylapatite filler. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2004;6(4)223–226. doi: [10.1080/147641704100003048](https://doi.org/10.1080/147641704100003048)
39. Moers-Carpi M, et al. European Multicenter Prospective Study Evaluating Long-Term Safety and Efficacy of the Polycaprolactone-Based Dermal Filler in

- Nasolabial Fold Correction. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery*. 2021;47(7)960–965. doi: [10.1097/DSS.0000000000002978](https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002978)
40. Moers-Carpi, MM, Tufet JO. Calcium hydroxylapatite versus nonanimal stabilized hyaluronic acid for the correction of nasolabial folds: A 12-month, multicenter, prospective, randomized, controlled, split-face trial. *Dermatologic Surgery*. 2008;34(2)210–215. doi: [10.1111/j.1524-4725.2007.34039.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.34039.x)
 41. Moers-Carpi MM, Sherwood S. Polycaprolactone for the correction of nasolabial folds: A 24-month, prospective, randomized, controlled clinical trial. *Dermatologic Surgery*. 2013;39(3) part 1,457–463. doi: [10.1111/dsu.12054](https://doi.org/10.1111/dsu.12054)
 42. Moyle GJ, et al. A randomized open-label study of immediate versus delayed polylactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. *HIV Medicine*. 2004;5(2)82–87. doi: [10.1111/j.1468-1293.2004.00190.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2004.00190.x)
 43. Muti, GF, et al. Calcium hydroxylapatite for augmentation of face and hands: A retrospective analysis in Italian subjects. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2015;14(9)948–954.
 44. Narins RS, 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(3)448–462. doi: [10.1016/j.jaad.2009.07.040](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.040)
 45. Palm M, et al. A Randomized Study on PLLA Using Higher Dilution Volume and Immediate Use Following Reconstitution. *Journal of drugs in dermatology*. 2021;20(7)760–766. doi: [10.36849/JDD.6034](https://doi.org/10.36849/JDD.6034)
 46. Park JW, et al. A randomized, participant- and evaluator-blinded, matched-pair prospective study to compare the safety and efficacy between polycaprolactone-based fillers in the correction of nasolabial folds. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(7). doi: [10.1111/dth.15508](https://doi.org/10.1111/dth.15508)
 47. Pavicic T. Complete biodegradable nature of calcium hydroxylapatite after injection for malar enhancement: An mri study. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2015;8, 19–25. doi: [10.2147/CCID.S72878](https://doi.org/10.2147/CCID.S72878)
 48. Redaelli A, Forte R. Cosmetic use of polylactic acid: Report of 568 patients. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2009;8(4)239–248. doi: [10.1111/j.1473-2165.2009.00459.x](https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2009.00459.x)

49. Rendon MI, Keeling J. Poly-L-lactic Acid for the Treatment of Trauma-Induced Facial Lipoatrophy and Asymmetry. *Cosmetic Dermatology*. 2008;81, 218-22.
50. Rovatti PP, Pellacani G, Guida S. Hyperdiluted calcium hydroxylapatite 1:2 for mid and lower facial skin rejuvenation: Efficacy and safety. *Dermatologic Surgery*. 2020;46(12)E112–E117. doi: [10.1097/DSS.0000000000002375](https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002375)
51. Roy D, Sadick N, Mangat D. Clinical trial of a novel filler material for soft tissue augmentation of the face containing synthetic calcium hydroxylapatite microspheres. *Dermatologic Surgery*. 2006;32(9)1134–1139. doi: [10.1111/j.1524-4725.2006.32256.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32256.x)
52. Sadick NS, Katz BE, Roy D. A multicenter, 47-month study of safety and efficacy of calcium hydroxylapatite for soft tissue augmentation of nasolabial folds and other areas of the face. *Dermatologic Surgery*. 2007;33(suppl. 2)S122–S127. doi: [10.1111/j.1524-4725.2007.33351.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33351.x)
53. Sadove R. Injectable poly-L-lactic acid: A novel sculpting agent for the treatment of dermal fat atrophy after severe acne. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2009;33(1)113–116. doi: [10.1007/s00266-008-9242-7](https://doi.org/10.1007/s00266-008-9242-7)
54. Salles AG, et al. Evaluation of the poly-L-lactic acid implant for treatment of the nasolabial fold: 3-year follow-up evaluation. *Aesthetic plastic surgery*. 2008;32(5)753–756. doi: [10.1007/s00266-008-9182-2](https://doi.org/10.1007/s00266-008-9182-2)
55. Sapra S, et al. A Canadian study of the use of poly-L-lactic acid dermal implant for the treatment of hill and valley acne scarring. *Dermatologic Surgery*. 2015;41(5)587–594. doi: [10.1097/DSS.0000000000000366](https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000366)
56. Schierle CF, Casas LA. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-lactic acid for restoration of soft tissue volume. *Aesthetic surgery journal*. 2011;31(1)95–109. doi: [10.1177/1090820X10391213](https://doi.org/10.1177/1090820X10391213)
57. Shirshakova M, et al. Cosmetic Syndrome Correction with Calcium Hydroxylapatite-Based Filler in Patients with Connective Tissue Dysplasia. *Dermatology research and practice*. 2021;2021, 6673058. doi: [10.1155/2021/6673058](https://doi.org/10.1155/2021/6673058)
58. Simunovic F, et al. Prospective 3D analysis of facial soft tissue augmentation with calcium hydroxylapatite. *Journal of cosmetic and laser therapy: official publication of the European Society for Laser Dermatology*. 2017;19(5)283–289. doi: [10.1080/14764172.2017.1307411](https://doi.org/10.1080/14764172.2017.1307411)

59. Smith S, et al. A randomized, bilateral, prospective comparison of calcium hydroxylapatite microspheres versus human-based collagen for the correction of nasolabial folds. *Dermatologic Surgery*. 2007;33(suppl. 2):S112–S121. doi: [10.1111/j.1524-4725.2007.33350.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33350.x)
60. Stupak HD, et al. Calcium hydroxylapatite gel (radiesse) injection for the correction of postrhinoplasty contour deficiencies and asymmetries. *Archives of Facial Plastic Surgery*. 2007;9(2):130–136. doi: [10.1001/archfaci.9.2.130](https://doi.org/10.1001/archfaci.9.2.130)
61. Tanaka Y. Oriental nose occidentalization and perinasal shaping by augmentation of the underdeveloped anterior nasal spine. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;2(8). doi: [10.1097/GOX.0000000000000161](https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000000161)
62. Tzikas TL. Evaluation of the radiance FN soft tissue filler for facial soft tissue augmentation. *Archives of Facial Plastic Surgery*. 2004;6(4):234–239. doi: [10.1001/archfaci.6.4.234](https://doi.org/10.1001/archfaci.6.4.234)
63. Vagefi MR, et al. Orbital augmentation with injectable calcium hydroxylapatite for correction of postenucleation/evisceration socket syndrome. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2011;27(2):90–94. doi: [10.1097/IOP.0b013e3181cff9fd](https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3181cff9fd)
64. Loghem JAJ. Use of calcium hydroxylapatite in the upper third of the face: Retrospective analysis of techniques, dilutions and adverse events. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2018;17(6):1025–1030. doi: [10.1111/jocd.12733](https://doi.org/10.1111/jocd.12733)
65. Rozelaar L, et al. Semipermanent filler treatment of hiv-positive patients with facial lipoatrophy: Long-term follow-up evaluating MR imaging and quality of life. *Aesthetic Surgery Journal*. 2014;34(1):118–132. doi: [10.1177/1090820X13515270](https://doi.org/10.1177/1090820X13515270)
66. Wang AS, Babalola O, Jagdeo J. The “smile-and-fill” injection technique: A dynamic approach to midface volumization. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2014;13(3):288–290.
67. Wollina U, Goldman A. Long lasting facial rejuvenation by repeated placement of calcium hydroxylapatite in elderly women. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(6). doi: [10.1111/dth.14183](https://doi.org/10.1111/dth.14183)
68. Yutskovskaya Y, Kogan E, Leshunov E. A randomized, split-face, histomorphologic study comparing a volumetric calcium hydroxylapatite and a hyaluronic acid-based dermal filler. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2014;13(9):1047–1052.

69. Lee JC, Lorenc ZP. Synthetic fillers for facial rejuvenation. *Clin Plast Surg*. 2016;(3):497-503. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.002.
70. Christen M, Vercesi F. Polycaprolactone: How a Well-Known and Futuristic Polymer Has Become an Innovative Collagen-Stimulator in Esthetics. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;(13)31-48. doi: 10.2147/CCID.S229054.
71. Yutskovskaya, YA, Kogan, EA. Improved Neocollagenesis and Skin Mechanical Properties After Injection of Diluted Calcium Hydroxylapatite in the Neck and Décolletage: A Pilot Study. *J Drugs Dermatol*. 2017; 1;16(1):68-74.
72. Grunebaum, LD, Elsaie, ML, Kaufman, J. Six-Month, Double-Blind, Randomized, Split-Face Study to Compare the Efficacy and Safety of Calcium Hydroxylapatite (CaHA) Mixed with Lidocaine and CaHA Alone for Correction of Nasolabial Fold Wrinkles. *Dermatol Surg*. 2010; 36(1):760-65. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01555.x.
73. Pavicic T, Frank K, Erlbacher K, et al. Precision in Dermal Filling: A Comparison Between Needle and Cannula When Using Soft Tissue Fillers *J Drugs Dermatol*. 2017;16(9):866-872.
74. Loghem JAJ, Humzah D, Kerscher M. Cannula Versus Sharp Needle for Placement of Soft Tissue Fillers: An Observational Cadaver Study. *Aesthet Surg J*. 2017;38(1):73-88. doi: 10.1093/asj/sjw220.
75. Alam M, Kakar R, Dover JS, et al. Rates of Vascular Occlusion Associated With Using Needles vs Cannulas for Filler Injection. *JAMA Dermatol*. 2021; 157(2):174-180. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.5102.
76. Figueredo VO, Miot HA, Dias JS, Nunes GJB, Souza MB, Bagatin E. Efficacy and Safety of 2 Injection Techniques for Hand Biostimulatory Treatment with Diluted Calcium Hydroxylapatite. *Dermatol Surg*. 2020;46 Suppl 1:S54-S61. doi: 10.1097/DSS.0000000000002334.
77. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med*. 2018; 23(2):60-63. doi: 10.1136/bmjebm-2017-110853.
78. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2(2):MR000033. doi: 10.1002/14651858.MR000033.pub3.

Material Suplementar 1 – Checklist do PRISMA-ScR

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	24
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	5
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	25
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	26
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	26
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	26, 27
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	27
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	28, 29

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	29, 30
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	30
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	30, 31
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	31
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	31
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	32
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	32-42
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	32-42
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	34, 35, 37, 38, 40, 41
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	42, 43
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and	43

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
		objectives, and consider the relevance to key groups.	
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	43
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	47
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	47

JB1 = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JB1 guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

From: Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169:467–473. doi: [10.7326/M18-0850](https://doi.org/10.7326/M18-0850).

Material Suplementar 2 – Artigos excluídos e razões

Avaliou apenas reações adversas

1. Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Wiest L, Rzany B. The spectrum of adverse reactions after treatment with injectable fillers in the glabellar region: Results from the injectable filler safety study. *Dermatol Surg.* 2009;35:1629–1634. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01341.x.
2. Beauvais D, Ferneini EM. Complications and litigation associated with injectable facial fillers: A cross-sectional study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020;78:133-140. doi: 10.1016/j.joms.2019.08.003.
3. Wendling P. Nasolabial Folds: Adverse events with PLLA. *Skin & Allergy News.* 2008; (Aesthetic Dermatology) 32a-32b.
4. 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. doi: 10.1111/jocd.13597.
5. Chiang C, Peng J, Peng HP. Filler-induced granuloma from polycaprolactone-based collagen stimulator injection in the tear trough area: A case report. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20:1529–1531. doi: 10.1111/jocd.14010.
6. Huang C, Ng CY. Vitiligo associated with polycaprolactonebased collagen stimulator filler. *JAAD Case Rep.* 2022;14(24):35-37. doi: 10.1016/j.jdcr.2022.04.007.
7. Jeon YJ, Koo DW, Lee JS. Late onset foreign body reaction due to poly-L-lactic acid facial injections for cosmetic purpose. *Ann Dermatol.* 2020; 32(6)519-22. doi: 10.5021/ad. 2020.32.6.519.
8. Lin S, Christen M. Polycaprolactone-based dermal filler complications: A retrospective study of 1111 treatments. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(8):1907-1914. doi: 10.1111/jocd.13518.
9. Poveda R, Bagán JV, Murillo J, Jiménez Y. Granulomatous facial reaction to injected cosmetic fillers--A presentation of five cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(1):E1-5.
10. Rayess HM, Svider PF, Hanba C, et al. A cross-sectional analysis of adverse events and litigation for injectable fillers. *JAMA Facial Plast Surg.* 2018;20(3):207-214. doi: 10.1001/jamafacial.2017.1888.

11. Shahrabi-Farahani S, Lerman MA, Noonan V, Kabani S, Woo S. Granulomatous foreign body reaction to dermal cosmetic fillers with intraoral migration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(1):105-10. doi: 10.1016/j.oooo.2013.10.008.
12. Tracy L, Ridgway J, Nelson JS, Lowe N, Wong B. Calcium hydroxylapatite associated soft tissue necrosis: a case report and treatment guideline. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(4):564-8. doi: 10.1016/j.bjps.2013.08.008.

Revisão

13. Carruthers JDA, Carruthers JA, Humphrey S. Fillers and neocollagenesis. *Dermatol Surg.* 2014;40 Suppl 12:S134-6. doi: 10.1097/DSS.0000000000000227.
14. Czerkasij V. Dermal fillers: Help patients put their best face forward. *Nurse Pract.* 2010;35(10):43-7. doi: 10.1097/01.NPR.0000388207.23981.02.
15. Da Cunha MG, Da Cunha ALG, Garcia ME, Pinhal MAS. Biostimulators and their mechanisms of action. *Archives of Clinical & Experimental Dermatology.* 2022;4(1):130-142.
16. De Lima NB, Soares ML. Use of collagen biostimulators in orofacial harmonization. *Clin Lab Res Den.* 2020; 1-18. doi: 10.11606/issn.2357-8041.clrd.2020.165832.
17. Herrmann JL, Hoffmann RK, Ward CE, Schulman JM, Grekin RC. Biochemistry, physiology, and tissue interactions of contemporary biodegradable injectable dermal fillers. *Dermatol Surg.* 2018;44 Suppl 1:S19-S31. doi: 10.1097/DSS.0000000000001582.
18. Kovach BT, Sengelmann RD. Soft tissue augmentation. *Adv Dermatol.* 2007;(23):1-31. doi: 10.1016/j.yadr.2007.07.005
19. O'Daniel TG. Multimodal management of atrophic acne scarring in the aging face. *Aesth Plast Surg.* 2011;(35):1143–1150 doi: 10.1007/s00266-011-9715-y.
20. Qureshi AA, Tenenbaum MMJ. Facial rejuvenation - Fat transfer versus fillers. *Advances in Cosmetic Surgery.* 2019;(2)69-74
21. Ridenour B, Kontis TC. Injectable calcium hydroxylapatite microspheres (Radiesse). *Facial Plast Surg.* 2009;25(2):100-5. doi: 10.1055/s-0029-1220649.
22. Tan M, Kontis TC. Midface volumization with injectable fillers. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2015;23(2):233-42. doi: 10.1016/j.fsc.2015.01.009.

Testou outro tipo de material

23. D'Agostino A, Trevisiol L, Favero V, et al. Hydroxyapatite/collagen composite is a reliable material for malar augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(6):1238.e1-1238.e15. doi: 10.1016/j.joms.2016.01.052.
24. De Lacerda DA, Zancanaro P. Filler rhinoplasty. *Dermatol Surg.* 2007;33 Suppl 2:S207-12; discussion S212. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33362.x.
25. Goldberg DJ. Stimulation of collagenesis by poly-L-lactic acid (PLLA) and -glycolide polymer (PLGA)-containing absorbable suspension suture and parallel sustained clinical benefit. *J Cosmet Dermatol.* 2020;9(5):1172-1178. doi: 10.1111/jocd.13371.
26. Grybauskas S, Hallberg P, Razukevicius D, Kharazmi M. Entrapment of soft tissue: a new technique to improve the stability of malar augmentation with hydroxyapatite. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(7):826-7. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.11.022.
27. Huggins RJ, Mendelson BC. Biologic behavior of hydroxyapatite used in facial augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2017;41(1):179-184. doi: 10.1007/s00266-016-0707-9.
28. Lowe NJ. Cosmetic therapy: Glabellar and forehead area. *Operative Techniques in Otolaryngology—Head and Neck Surgery.* 2004;15(2):128-133. doi: 10.1016/j.otot.2004.02.008.
29. Monheit GD. Advances in collagen fillers. *J Drugs Dermatol.* 2009; 8 supplement 12-16.
30. Sklar JA, White SM. Radiance FN: a new soft tissue filler. *Dermatol Surg.* 2004; 30(5):764-8; discussion 768. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30214.x.
31. Surek CC, Guisantes E, Schnarr K, Jelks G, Beut J. "No-Touch" technique for lip enhancement. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(4):603e-613e. doi: 10.1097/PRS.0000000000002568.

Resumo

32. Goldberg D, Guana A, Volk A. A single-group study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. *J Am Acad Dermatol.* 2012; AB22.

33. Byun S, Shin J, Kwon S, et al. Objective analysis of poly-L-lactic acid (PLLA) injection efficacy in different setting. *Clinical Research, Clinical Trials and Therapeutics*. 2014; 134, S36.
34. Fezza J. Improvement of chin profile with the use of calcium hydroxylapatite with integral lidocaine. *J Am Acad Dermatol*. 2018; AB163. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.667
35. Gomez AN, Gonzalez IP, Rodriguez JCV, Gutierrez LMJ, Pulgar LGG. Use of poly-L-lactic acid (Sculptra®) in facial reconstruction of soft tissue defects: our experience. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42(10):1253. doi: 10.1016/j.ijom.2013.07.280.
36. Narins R, Maas C, Monheit G, Coleman W. Hyaluronic acid is superior to collagen in the correction of moderate to severe nasolabial folds: Results from a randomized, blinded, controlled, multicenter effectiveness and safety study. *J Am Acad Dermatol*. 2010; AB57.
37. Brandt F. Investigator global evaluations of efficacy with injectable poly-L-lactic acid versus human collagen in the correction of nasolabial fold wrinkles. *J Am Acad Dermatol*. 2009; AB81. doi: 10.1016/j.jaad.2008.11.365.
38. Orlando C, Yarak S, Vieira L, Soares J, Bagatin E. Poly-L-lactic injectable acid in the treatment of facial and extra facial flaccid areas: A case series. *J Am Acad Dermatol*. 2018; AB224. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.897.
39. Waibel J, Wulkan A, Kent K. Treatment of atrophic scars using laser and laser assisted poly-L-lactic acid. *American Society for Laser Medicine and Surgery Abstracts*. 2013; 15. doi: 10.1002/lsm.22127.

Capítulo de livro

40. Burgess CM. Dermal Fillers in Ethnic Skin. Alexis AF, Barbosa VH. *Skin of color: A practical guide to dermatologic diagnosis and treatment*. Washington DC. Springer Science. 2013; 247-62. doi: 10.1007/978-0-387-84929-4_14.
41. Mandy S. Calcium hydroxylapatite for soft tissue augmentation. Draelos ZD. *Cosmetic Dermatology: Products and Procedures*. Miami. Blackwell Publishing Ltd. 2010; 356-60.
42. Suzuki S, Ikada Y. Medical applications. Auras R, Lim LT, Selke SEM, Tsuji H. *Poly (lactic acid): Synthesis, Structures, Properties, Processing, and Applications*. John Wiley & Sons, Inc. 2010; 445-56.

Discussão sobre o tema

43. Dover JS. The Filler Revolution has just begun. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;7(3S)38S-40S.
44. Fagien S. Evaluation of a calcium hydroxylapatite–based implant (Radiesse) for facial soft-tissue augmentation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;118(3S)31S-33S. doi: 10.1097/01.prs.0000234870.38051.d3.

Uso combinação de materiais

45. Godin MS, Majmundar MV, Chrzanowski DS, Dodson KM. Use of Radiesse in combination with Restylane for facial augmentation. *Arch Facial Plast Surg*. 2006;8(2):92-7. doi: 10.1001/archfaci.8.2.92.
46. Lorenc ZP, Daro-Kaftan E. Optimizing facial rejuvenation outcomes by combining poly-L-lactic, hyaluronic acid, calcium hydroxylapatite, and neurotoxins: Two case studies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(2)191-95.

Outro propósito/região de aplicação

47. Buchanan AG, Holds JB, Vagefi MR, Bidar M, McCann JD, Anderson RL. Anterior filler displacement following injection of calcium hydroxylapatite gel (Radiesse) for anophthalmic orbital volume augmentation. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2012;28(5)335-37. doi: 10.1097/IOP.0b013e31825ca73e.
48. Casabona G, Michalany N. Microfocused ultrasound with visualization and fillers for increased neocollagenesis: Clinical and histological evaluation. *Dermatol Surg*. 2014;40 Suppl 12:S194-8. doi: 10.1097/DSS.0000000000000231.

Relato de técnica

49. Moy RL, Fincher EF. Poly-L-lactic acid for the aesthetic correction of facial volume loss. *Aesthet Surg J*. 2005;25(6):646-8. doi: 10.1016/j.asj.2005.10.001.

5 Considerações Finais

A HOF pode se beneficiar do uso de bioestimuladores de colágeno e este estudo ajuda a entender que há ampla variação na forma de usar e locais de aplicação na face. Este estudo ajudou também a organizar as informações técnicas, resultados e complicações relacionadas ao uso de bioestimuladores de CaHA, PLLA e PCL injetáveis. Alguns produtos não foram considerados, incluindo o PMMA e novas marcas comerciais que não estavam na estratégia de busca. No futuro, este estudo pode ser revisitado para revisar o tema e entender se o cenário da literatura acerca do uso desses produtos na face mudou. Até lá a odontologia e a ciência brasileira já poderão ter contribuído com estudos laboratoriais e clínicos, que ainda se concentram em revistas da dermatologia e medicina, com rara participação de autores do Brasil. A realização de novos estudos, especialmente ECRs, poderá permitir também comparações entre produtos disponíveis no mercado e seus ingredientes ativos, o que é uma temática que hoje parece ainda ser pouco explorada na literatura.

Referências

ALAM, Murad et al. Large-particle calcium hydroxylapatite injection for correction of facial wrinkles and depressions. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 65, n. 1, p. 92–96, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.12.018>

ALAM, Murad et al. Rates of Vascular Occlusion Associated With Using Needles vs Cannulas for Filler Injection. **JAMA Dermatology**, v. 157, n. 2, p. 174-80, 2021. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.5102

BAE, Byunggi; LEE, Gyuyub; OH, Sewoong; HONG, Kyungkook. Safety and long-term efficacy of forehead contouring with a polycaprolactone-based dermal filler. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 42, n. 11, p. 1256–1260, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000913>

BASS, Lawrence S.; SMITH, Stacy; BUSSO, Mariano; MCCLAREN, Marla. Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for treatment of nasolabial folds: Long-term safety and efficacy results. **Aesthetic Surgery Journal**, [s.l.], v. 30, n. 2, p. 235–238, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1090820X10366549>

BASSICHIS, Benjamin 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). **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 38, n. 7 PART 2, p. 1193–1205, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02474.x>

BECKER, H. Nasal augmentation with calcium hydroxylapatite in a carrier-based gel. **Plastic and Reconstructive Surgery**, 5458 Town Center Road, Boca Raton, FL 33486, United States, v. 121, n. 6, p. 2142–2147, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181712368>

BERLIN, Alexander L.; HUSSAIN, Mussarratt; GOLDBERG, David J. Calcium hydroxylapatite filler for facial rejuvenation: A histologic and immunohistochemical analysis. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 34, n. SUPPL 1, p. 64–67, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34245.x>

BRANDT, Fredric S. et al. Investigator global evaluations of efficacy of injectable poly-l-lactic acid versus human collagen in the correction of nasolabial fold wrinkles. **Aesthetic Surgery Journal**, England, v. 31, n. 5, p. 521–528, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1090820X11411161>

BREITHAUPT, Andrew; FITZGERALD, Rebecca. Collagen Stimulators. Poly-l-Lactic Acid and Calcium Hydroxyl Apatite. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, [s.l.], v. 23, n. 4, p. 459–469, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2015.07.007>

BROWN, Spencer A. et al. Subject global evaluation and subject satisfaction using injectable poly-L-lactic acid versus human collagen for the correction of nasolabial fold wrinkles. **Plastic and Reconstructive Surgery**, [s. l.], v. 127, n. 4, p. 1684–1692, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318208d371>

BURGESS, C. M. Treatment of facial asymmetry with poly-L-lactic acid: A case study. **Aesthetic Plastic Surgery**, C. M. Burgess, Center for Dermatology and Dermatologic Surgery, 2311 M Street, Washington, DC 20037, United States, v. 32, n. 3, p. 552–554, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00266-008-9112-3>

CABRAL, Larissa Rocha Bertelli; TEIXEIRA, Lucas Novaes; GIMENEZ, Rodrigo Pinto; DEMASI, Ana Paula Dias; BRITO JUNIOR, Rui Barbosa de; ARAÚJO, Vera Cavalcanti de; MARTINEZ, Elizabeth Ferreira. Effect of hyaluronic acid and poly-L-lactic acid dermal fillers on collagen synthesis: An in vitro and in vivo study. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, [s. l.], v. 13, p. 701–710, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CCID.S266015>

CARDOSO, Sabrina Vilanova; TEIXEIRA, Adriane Ribeiro; BALTEZAN, Rute Lopes; OLCHIK, Maira Rozenfeld. O impacto das alterações de deglutição na qualidade de vida de idosos institucionalizados. **Kairós Gerontologia**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 231–245, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.23925/2176-901X.2014v17i1p231-245>

CARRUTHERS, Alastair et al. Radiographic and computed tomographic studies of calcium hydroxylapatite for treatment of HIV-associated facial lipoatrophy and correction of nasolabial folds. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 34, n. SUPPL 1, p. S78–S84, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34247.x>

CASAS, L. Pan-facial volumization with poly-L-lactic acid (PLLA). **Journal of Drugs in Dermatology**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. S35–S37, 2012.

CHRISTEN, Marie-Odile. Collagen Stimulators in Body Applications: A Review Focused on Poly-L-Lactic Acid (PLLA). **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v.15, p. 997-1019, 2022. Doi: 10.2147/CCID.S359813.

CHRISTEN, Marie-Odile; VERCESI, Franco. Polycaprolactone: How a Well-Known and Futuristic Polymer Has Become an Innovative Collagen-Stimulator in Esthetics. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 13, p. 31-48, 2020. Doi: 10.2147/CCID.S229054.

CORDUFF, Niamh. An Alternative Periorbital Treatment Option Using Calcium Hydroxyapatite for Hyperpigmentation Associated with the Tear Trough Deformity. **Plastic and Reconstructive Surgery**. Global open, [s. l.], v. 8, n. 2, p. e2633, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002633>

COURDEROT-MASUYER, Carol; ROBIN, Sophie; TAUZIN, Hélène; HUMBERT, Philippe. Evaluation of lifting and antiwrinkle effects of calcium hydroxylapatite filler. In vitro quantification of contractile forces of human wrinkle and normal aged fibroblasts treated with calcium hydroxylapatite. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 260–268, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12215>

CROWLEY, J. Sarah; LIU, Amy; DOBKE, Marek. Regenerative and stem cell-based techniques for facial rejuvenation. **Experimental Biology and medicine**, [s. l.], v. 246, n. 16, p. 1829–1837, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/15353702211020701>

DA CUNHA, Marisa Gonzaga; PARAVIC, Francisca Daza; MACHADO, Carlos A. Alterações histológicas dos tipos de colágeno após diferentes modalidades de tratamento para remodelamento dérmico: Uma revisão bibliográfica. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 285–292, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.2015741>

DE ALMEIDA, Ada Trindade; FIGUEREDO, Vinicius; DA CUNHA, Ana Lúcia Gonzaga; CASABONA, Gabriela; DE FARIA, Joana Ribeiro Costa; ALVES, Emerson Vicente; SATO Mauricio; BRANCO Adeíza; GUARNIERI, Christine; PALERMO Eliandre. Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxyapatite (Radiesse) as a Face and Body Biostimulatory Agent. **Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 1–9, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002160>

DE MELO, Francisco; MARIJNISSEN-HOFSTÉ, Joanna. Investigation of physical properties of a polycaprolactone dermal filler when mixed with lidocaine and lidocaine/epinephrine. **Dermatology and Therapy**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 1–10, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13555-012-0013-7>

DITRE, Cherie M. Facial aesthetic correction with injectable poly-L-lactic acid following removal of malar cheek implants. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, [s. l.], v. 2, n. 6, p. 2–5, 2009.

DURKIN, Alan et al. Single-center, prospective comparison of calcium hydroxylapatite and Vycross-20L in midface rejuvenation: Efficacy and patient-perceived value. **Journal of Cosmetic Dermatology**, England, v. 20, n. 2, p. 442–450, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.13881>

EL-DOMYATI M.; ATTIA, S.; SALEH, F.; BROWN, D.; BIRK, D.E.; GASPARRO, E. AHMAD, H; UITTO J. Forehead wrinkles: A histological and immunohistochemical evaluation. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 188–194, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12097>

FIGUEREDO, Vinicius O et al. Efficacy and Safety of 2 Injection Techniques for Hand Biostimulatory Treatment With Diluted Calcium Hydroxylapatite. **Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 46 Suppl 1, p. S54–S61. doi: 10.1097/DSS.0000000000002334.

FRIED, R et al. Patient-perceived emotional and functional benefits of poly-L-lactic acid (PLLA) for the treatment of facial volume loss. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, Yardley Dermatology Associates, Yardley, United States, v. 11, n. 7, p. 40–43, 2018. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85050297626&partnerID=40&md5=444d44ec3b44d94f49e9f5cf00d213e8>

GALADARI, Hassan et al. A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing polycaprolactone to hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds.

Journal of Cosmetic Dermatology, England, v. 14, n. 1, p. 27–32, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12126>

GOLDBERG, David; GUANA, Adriana; VOLK, Andrea; DARO-KAFTAN, Elizabeth. Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 39, n. 6, p. 915–922, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dsu.12164>

GOLDIE, Kate et al. Global Consensus Guidelines for the Injection of Diluted and Hyperdiluted Calcium Hydroxylapatite for Skin Tightening. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 44, p. S32–S41, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001685>

GRUNEBaum, LISA D; ELSAIE, MOHAMED L; KAUFMAN, JOELY. Six-Month, Double-Blind, Randomized, Split-Face Study to Compare the Efficacy and Safety of Calcium Hydroxylapatite (CaHA) Mixed with Lidocaine and CaHA Alone for Correction of Nasolabial Fold Wrinkles. **Dermatologic Surgery**, v. 36(1), p. 760-765, 2010. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01555.x

HERRMANN, Jennifer L. et al. Biochemistry, Physiology, and Tissue Interactions of Contemporary Biodegradable Injectable Dermal Fillers. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 44, p. S19–S31, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001582>

JACOVELLA, Patricio F et al. Long-lasting results with hydroxylapatite (Radiesse) facial filler. **Plastic and Reconstructive Surgery**, United States, v. 118, n. 3 Suppl, p. 15S-21S, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000234902.61284.c9>

JANSEN, David A.; GRAIVIER, Miles H. Evaluation of a calcium hydroxylapatite-based implant (Radiesse) for facial soft-tissue augmentation. **Plastic and Reconstructive Surgery**, United States, v. 118, n. 3 SUPPL., p. 22S-30S, discussion 31S-33S, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000234903.55310.6a>

JEONG, Guk Jin et al. A randomized, patient/evaluator-blinded, split-face study to compare the efficacy and safety of polycaprolactone and polynucleotide fillers in the correction of crow's feet: The latest biostimulatory dermal filler for crow's feet. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 19, n. 7, p. 1593–1599, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.13199>

KIM, Chang Min et al. The efficacy of powdered polydioxanone in terms of collagen production compared with poly-L-lactic acid in a murine model. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 1893–1898, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12894>

KIM, Jongseo Antonio; VAN ABEL, Daan. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 99–101, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/14764172.2014.968586>

KIM, Jong Seo. Changes in dermal thickness in biopsy study of histologic findings after a single injection of polycaprolactone-based filler into the dermis. **Aesthetic Surgery Journal**, [s. l.], v. 39, n. 12, p. NP484–NP494, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/asj/sjz050>

KIM, Kevin K.; SHEPPARD, Dean; CHAPMAN, Harold A. TGF- β 1 signaling and tissue fibrosis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. a022293, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022293>

KWON, Tae Rin et al. Biostimulatory effects of polydioxanone, poly-d, l lactic acid, and polycaprolactone fillers in mouse model. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 1002–1008, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12950>

LEE, Johnson C; LORENC, Z Paul. Synthetic Fillers for Facial Rejuvenation. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 43, n. 3, p. 497-503. Doi: 10.1016/j.cps.2016.03.002.

LEVY, Ross M.; REDBORD, Kelley Pagliai; HANKE, C. William. Treatment of HIV lipoatrophy and lipoatrophy of aging with poly-L-lactic acid: A prospective 3-year follow-up study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 59, n. 6, p. 923–933, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.07.027>

LIMA, Natália Barbosa de; SOARES, Marília De Lima. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. **Clinical and Laboratorial Research in Dentistry**, [s. l.], p. 1–18, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2357-8041.clrd.2020.165832>

LIN, Shang Li. Polycaprolactone facial volume restoration of a 46-year-old Asian women: A case report. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 328–332, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12482>

LUNDH, Andreas, et al. Industry sponsorship and research outcome. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2, n. 2, p. MR000033, 2017. doi: 10.1002/14651858.MR000033.pub3.

MARMUR, Ellen S.; PHELPS, Robert; GOLDBERG, David J. Clinical, histologic and electron microscopic findings after injection of a calcium hydroxylapatite filler. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 223–226, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/147641704100003048>

MOERS-CARPI, Marion et al. European Multicenter Prospective Study Evaluating Long-Term Safety and Efficacy of the Polycaprolactone-Based Dermal Filler in Nasolabial Fold Correction. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 47, n. 7, p. 960–965, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002978>

MOERS-CARPI, M M; TUFET, J O. Calcium hydroxylapatite versus nonanimal stabilized hyaluronic acid for the correction of nasolabial folds: A 12-month, multicenter, prospective, randomized, controlled, split-face trial. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 210–215, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.34039.x>

MOERS-CARPI, Marion Michaela; SHERWOOD, Sally. Polycaprolactone for the correction of nasolabial folds: A 24-month, prospective, randomized, controlled clinical trial. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 39, n. 3 PART 1, p. 457–463, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dsu.12054>

MOYLE, Graeme J. et al. A randomized open-label study of immediate versus delayed polylactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. **HIV Medicine**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 82–87, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2004.00190.x>

MURAD, Mohammad Hassan, et al. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. **BMJ Evidence-Based Medicine**, v. 23, n. 2, p. 60-63, 2018. doi: 10.1136/bmjebm-2017-110853.

MUTI, Gabriele F. et al. Calcium hydroxylapatite for augmentation of face and hands: A retrospective analysis in Italian subjects. **Journal of Drugs in Dermatology**, United States, v. 14, n. 9, p. 948–954, 2015.

NARINS, Rhoda S. 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. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 62, n. 3, p. 448–462, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.040>

NOWAG, Bartosch; CASABONA, Gabriela; KIPPENBERGER, Stefan; ZÖLLER, Nadja; HENGL, Thomas. Calcium hydroxylapatite microspheres activate fibroblasts through direct contact to stimulate neocollagenesis. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 7, p. 426-32, 2023. Doi: 10.1111/jocd.15521

PALM, Melanie et al. A Randomized Study on PLLA Using Higher Dilution Volume and Immediate Use Following Reconstitution. **Journal of Drugs in Dermatology**, United States, v. 20, n. 7, p. 760–766, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.36849/JDD.6034>

PARK, Jae Wan et al. A randomized, participant- and evaluator-blinded, matched-pair prospective study to compare the safety and efficacy between polycaprolactone-based fillers in the correction of nasolabial folds. **Dermatologic Therapy**, [s. l.], v. 35, n. 7, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dth.15508>

PAVICIC, Tatjana. Complete biodegradable nature of calcium hydroxylapatite after injection for malar enhancement: An mri study. Clinical, **Cosmetic and Investigational Dermatology**, [s. l.], v. 8, p. 19–25, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CCID.S72878>

PAVICIC, Tatjana, et al. Precision in Dermal Filling: A Comparison Between Needle and Cannula When Using Soft Tissue Fillers. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 16, n. 9, p. 866-72, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915281>

PETERS, M. D. J. et al. Guidance for conducting systematic scoping reviews. **International Journal of Evidence-Based Healthcare**, v. 13, n. 3, p. 141-146, 2015.

QUIGLEY, A. F. et al. Engineering a multimodal nerve conduit for repair of injured peripheral nerve. **Journal of Neural Engineering**, G.G. Wallace, AIIM Facility, Innovation Campus, University of Wollongong, Squires Way, Fairy Meadow, NSW 2519, Australia, v. 10, n. 1, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1741-2560/10/1/016008>

RAY, Subarna; TA, Hang T. Investigating the effect of biomaterials such as poly - (lactic acid) particles on collagen synthesis in vitro: Method is matter. **Journal of Functional Biomaterials**, [s. l.], v. 11, n. 3, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/JFB11030051>

REDAELLI, Alessio; FORTE, Riccardo. Cosmetic use of polylactic acid: Report of 568 patients. **Journal of Cosmetic Dermatology**, A. Redaelli, Via Di Vittorio 24, DRESANO (Mi), 20070 Milan, Italy, v. 8, n. 4, p. 239–248, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2009.00459.x>

RENDON, Marta I.; KEELING, Jon. Poly-L-lactic Acid for the Treatment of Trauma-Induced Facial Lipoatrophy and Asymmetry. **Cosmetic Dermatology**, v. 81, p. 218–22, 2008.

ROVATTI, Pier Paolo; PELLACANI, Giovanni; GUIDA, Stefania. Hyperdiluted calcium hydroxylapatite 1:2 for mid and lower facial skin rejuvenation: Efficacy and safety. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 46, n. 12, p. E112–E117, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002375>

ROY, D; SADICK, N; MANGAT, D. Clinical trial of a novel filler material for soft tissue augmentation of the face containing synthetic calcium hydroxylapatite microspheres. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 32, n. 9, p. 1134–1139, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32256.x>

SADICK, Neil S.; KATZ, Bruce E.; ROY, Deborah. A multicenter, 47-month study of safety and efficacy of calcium hydroxylapatite for soft tissue augmentation of nasolabial folds and other areas of the face. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 33, sup. 2, p. S122–S127, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33351.x>

SADOVE, Richard. Injectable poly-l-lactic acid: A novel sculpting agent for the treatment of dermal fat atrophy after severe acne. **Aesthetic Plastic Surgery**, United States, v. 33, n. 1, p. 113–116, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00266-008-9242-7>

SALLES, A G et al. Evaluation of the poly-L-lactic acid implant for treatment of the nasolabial fold: 3-year follow-up evaluation. **Aesthetic Plastic Surgery**, United States, v. 32, n. 5, p. 753–756, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00266-008-9182-2>

SAPRA, Sheetal et al. A Canadian study of the use of poly-l-lactic acid dermal implant for the treatment of hill and valley acne scarring. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 587–594, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000366>

SCHIERLE, Clark Friedrich; CASAS, Laurie A. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-lactic acid for restoration of soft tissue volume. **Aesthetic Surgery Journal**, England, v. 31, n. 1, p. 95–109, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1090820X10391213>

SHIRSHAKOVA, Maria et al. Cosmetic Syndrome Correction with Calcium Hydroxylapatite-Based Filler in Patients with Connective Tissue Dysplasia. **Dermatology Research and Practice**, [s. l.], v. 2021, p. 6673058, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/6673058>

SIMUNOVIC, Filip et al. Prospective 3D analysis of facial soft tissue augmentation with calcium hydroxylapatite. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, England, v. 19, n. 5, p. 283–289, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14764172.2017.1307411>

SMITH, Stacy et al. A randomized, bilateral, prospective comparison of calcium hydroxylapatite microspheres versus human-based collagen for the correction of nasolabial folds. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 33, sup. 2, p. S112–S121, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33350.x>

STEIN, Philipp et al. The biological basis for poly-L-lactic acid-induced augmentation. **Journal of Dermatological Science**, [s. l.], v. 78, n. 1, p. 26–33, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.01.012>

STUPAK, H D et al. Calcium hydroxylapatite gel (radiesse) injection for the correction of postrhinoplasty contour deficiencies and asymmetries. **Archives of Facial Plastic Surgery**, United States, v. 9, n. 2, p. 130–136, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archfaci.9.2.130>

SWIFT, Arthur et al. The Facial Aging Process From the "Inside Out". **Aesthetic Surgery Journal**, v. 41, n. 10, p. 1107-19, 2021. Doi: 10.1093/asj/sjaa339.

TANAKA, Y. Oriental nose occidentalization and perinasal shaping by augmentation of the underdeveloped anterior nasal spine. **Plastic and Reconstructive Surgery**, [s. l.], v. 2, n. 8, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000000161>

TRICCO, A. C. et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. **Annals of Internal Medicine**, v. 169, n. 7, p. 467-473, 2018.

TRINH, Lily N; GUPTA, Amar. Non-Hyaluronic Acid Fillers for Midface Augmentation: A Systematic Review. **Facial Plastic Surgery: FPS**, v. 37, n. 4, p. 536-42, 2021. Doi: 10.1055/s-0041-1725164.

TURNER C, FOX F. A securing additional record required in the construction of artificial articulators. **American Textbook of Prosthetic Dentistry**, 1928

TZIKAS, T L. Evaluation of the radiance FN soft tissue filler for facial soft tissue augmentation. **Archives of Facial Plastic Surgery**, 190 Congress Park Dr., Delray Beach, FL 33445, United States, v. 6, n. 4, p. 234–239, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archfaci.6.4.234>

UPPAL, Saurabh et al. Comparative evaluation of vertical dimension at rest before extraction, after extraction and after rehabilitation with complete denture - A Cephalometric study. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 73–77, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2013.04.001>

VAGEFI, M R et al. Orbital augmentation with injectable calcium hydroxylapatite for correction of postenucleation/evisceration socket syndrome. **Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery**, United States, v. 27, n. 2, p. 90–94, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3181c9f9fd>

VAN LOGHEM, Jani A.J. Use of calcium hydroxylapatite in the upper third of the face: Retrospective analysis of techniques, dilutions and adverse events. **Journal of Cosmetic Dermatology**, England, v. 17, n. 6, p. 1025–1030, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12733>

VAN LOGHEM, Jani A.J.; HUMZAH, Dalvi; KERSCHER, Martina. Cannula Versus Sharp Needle for Placement of Soft Tissue Fillers: An Observational Cadaver Study. **Aesthetic Surgery Journal**. v. 38, n. 1, p. 73-88, 2017. doi: doi: 10.1093/asj/sjw220.

VAN LOGHEM, Jani; YUTSKOVSKAYA, Yana Alexandrovna; WERSCHLER, W. M. Philip. Calcium hydroxylapatite over a decade of clinical experience. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 38–49, 2015. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84938087275&partnerID=40&md5=1ecc07d93712f8cf53546c519cacef38>

VAN ROZELAAR, Leo et al. Semipermanent filler treatment of hiv-positive patients with facial lipoatrophy: Long-term follow-up evaluating MR imaging and quality of life. **Aesthetic Surgery Journal**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 118–132, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1090820X13515270>

WANG, Audrey S.; BABALOLA, Olubukola; JAGDEO, Jared. The “smile-and-fill” injection technique: A dynamic approach to midface volumization. **Journal of Drugs in Dermatology**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 288–290, 2014. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L372633243&from=export>

WOLLINA, Uwe; GOLDMAN, Alberto. Long lasting facial rejuvenation by repeated placement of calcium hydroxylapatite in elderly women. **Dermatologic Therapy**, [s. l.], v. 33, n. 6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dth.14183>

WOLLINA, U.; WIEGAND, C.; HIPLER, U. C. Calcium Hydroxylapatite Microspheres - Biocompatibility and Clinical Effects. **Georgian Medical News**, [s. l.], n. 278, p. 62–68, 2018.

YANATMA, Irem et al. Comparison of polycaprolactone and calcium hydroxylapatite dermal fillers in a rat model. **Dermatologic Therapy**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 1–7, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dth.14716>

YUTSKOVSKAYA, Yana; KOGAN, Evgenjia; LESHUNOV, Eugene. A randomized, split-face, histomorphologic study comparing a volumetric calcium hydroxylapatite and

a hyaluronic acid-based dermal filler. **Journal of Drugs in Dermatology**, [s. l.], v. 13, n. 9, p. 1047–1052, 2014. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01113745/full>

YUTSKOVSKAYA, Yana; KOGAN, Evgeniya. Improved Neocollagenesis and Skin Mechanical Properties After Injection of Diluted Calcium Hydroxylapatite in the Neck and Décolletage: A Pilot Study. **Journal of Drugs in Dermatology**. 2017; 1;16(1):68-74.

ZERBINATI, Nicola; CALLIGARO, Alberto. Calcium hydroxylapatite treatment of human skin: Evidence of collagen turnover through picosirius red staining and circularly polarized microscopy. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, [s. l.], v. 11, p. 29–35, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CCID.S143015>