

# **BIOTRANS**

Programa de Pós-Graduação em  
Biomedicina Translacional

Mestrado e Doutorado



Afya



**RAFAELLA ELAINE FEITOSA CASTRO**

**Uso da Hidroxiapatita de Cálcio na Melhoria dos Sinais de  
Envelhecimento Facial: uma Revisão Sistemática**

**DUQUE DE CAXIAS – RJ  
2024**

**RAFAELLA ELAINE FEITOSA CASTRO**

**Uso da Hidroxiapatita de Cálcio na Melhoria dos Sinais de Envelhecimento Facial: uma Revisão Sistemática**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional da Universidade do Grande Rio/AFYA, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.

**Orientadoras:**

Profa. Dra. Ana Carolina Proença da Fonseca.

Profa. Dra. Cristine da Silva Furtado Amaral

**CATALOGAÇÃO NA FONTE**  
**UNIGRANRIO – NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS**

C355u Castro, Rafaella Elaine Feitosa.

Uso da Hidroxiapatita de Cálcio na melhoria dos sinais de envelhecimento facial: uma revisão sistemática / Rafaella Elaine Feitosa Castro. – Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2024.  
73 f.: il.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Carolina Proença da Fonseca.  
Orientadora: Profa. Dra. Cristine da Silva Furtado Amaral.

Dissertação (mestrado) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciência da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional, Rio de Janeiro, 2024.

1. Envelhecimento cutâneo. 2. Estética. 3. Fibroblasto. 4. Hidroxiapatita de Cálcio. 5. Rejuvenescimento. I. Fonseca, Ana Carolina Proença da. II. Amaral, Cristine da Silva Furtado. III. Título. IV. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”.

CDD: 610

Rodrigo de Oliveira Brainer CRB-7: 6814

RAFAELLA ELAINE FEITOSA CASTRO

## **Uso da Hidroxiapatita de Cálcio na Melhoria dos Sinais de Envelhecimento Facial: uma Revisão Sistemática**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional da Universidade do Grande Rio/AFYA, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.

### **Orientadoras:**

Profa. Dra. Ana Carolina Proença da Fonseca.

Profa. Dra. Cristine da Silva Furtado Amaral

### BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Kaio Cezar Rodrigues Salum  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Profa. Dra. Tamara Silva  
Universidade Unigranrio afya

---

Profa. Dra. Carolina Kaminski Sanz  
Universidade Unigranrio afya

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por me sustentar ao longo de todo esse percurso de aprendizado e crescimento. Sou profundamente grato à minha família pela paciência nos momentos difíceis, pelo incentivo constante e por acreditarem no sucesso deste estudo.

Agradeço às minhas orientadoras e a todos os professores e colaboradores que contribuíram significativamente para o desenvolvimento deste trabalho, especialmente a professora Danielle Voigt e a Taisa Coelho.

Um agradecimento especial ao professor Sergian Vianna pela prontidão e paciência com todos os alunos.

## RESUMO

O envelhecimento da população global é um dos temas mais relevantes atualmente. Dados epidemiológicos projetam que, até 2050, 38% da população terá 60 anos ou mais. Com o envelhecimento da pele, ocorrem transformações na região facial, como perda de volume e alteração do contorno, levando a uma crescente busca por procedimentos estéticos. Dentre esses procedimentos, os bioestimuladores de colágeno são os mais procurados. Neste contexto, profissionais da estética utilizam a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) com o objetivo de restaurar o volume perdido, redefinir o contorno facial e promover o bioestímulo dos componentes dérmicos. A CaHA destaca-se como um agente injetável com propriedades volumizadoras e bioestimuladoras. O objetivo deste estudo é realizar uma avaliação sistemática do uso da CaHA na melhoria dos sinais de envelhecimento cutâneo facial. Para tanto, procedeu-se a uma revisão sistemática utilizando as bases de dados PubMed, Embase, Web of Science e Scopus. Foram incluídos apenas estudos clínicos realizados em seres humanos que utilizaram exclusivamente CaHA de forma isolada, com abordagem estética e aplicada na região facial. Os estudos demonstraram que a CaHA foi eficaz, apresentando resultados associados à redução dos sinais de envelhecimento, como melhora da flacidez, ganho de volume e aprimoramento do contorno facial. No entanto, são necessários estudos adicionais para compreender melhor os mecanismos de ação da CaHA quanto ao aumento da densidade dérmica.

**Palavras-chave:** Hidroxiapatita de cálcio, Rejuvenescimento, Envelhecimento cutâneo, Fibroblasto, Estética.

## ABSTRACT

The aging of the global population is one of the most relevant issues today. Epidemiological data project that by 2050, 38% of the population will be 60 years or older. With skin aging, facial transformations occur, such as loss of volume and contour changes, leading to an increasing demand for aesthetic procedures. Among these procedures, collagen biostimulators are the most sought after. In this context, aesthetic professionals use calcium hydroxylapatite (CaHA) intending to restore lost volume, redefining facial contours, and promoting biostimulation of dermal components. CaHA stands out as an injectable agent with volumizing and biostimulating properties. This study aims to conduct a systematic evaluation of the use of CaHA in improving the signs of facial skin aging. To this end, a systematic review was conducted using the PubMed, Embase, Web of Science, and Scopus databases. Only clinical studies performed on humans that exclusively used CaHA in isolation, with an aesthetic approach applied to the facial region, were included. The studies demonstrated that CaHA was effective, showing results associated with reducing aging signs, such as improved skin laxity, increased volume, and enhanced facial contours. However, further studies are needed to better understand the mechanisms of CaHA's action in increasing dermal density.

**Keywords:** Calcium hydroxyapatite, Rejuvenation, Skin aging, Fibroblast, Aesthetics.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Taxa de crescimento populacional por faixa etária: mundo e Brasil (2015-2030)	11
<b>Figura 2.</b> Comparação do número total de procedimentos estéticos não cirúrgicos realizados no mundo, Estados Unidos e Brasil entre 2010 e 2020	13
<b>Figura 3.</b> Aspectos do envelhecimento cutâneo: acúmulo de células senescentes na pele e liberação do fenótipo secretor associado à senescência (SASP)	15
<b>Figura 4.</b> Imagem de microscopia eletrônica de varredura da CaHA	19
<b>Figura 5.</b> Imagens de microscopia confocal de fibras de colágeno I surgindo e se conectando à microesferas CaHA	20
<b>Figura 6.</b> Diagrama de fluxo	27
<b>Figura 7.</b> Imagem (A) fibras de colágeno em TO; e Imagem (B) fibras de colágeno em T1. Imagem (C) densidade dos vasos em TO; e Imagem (D) densidade dos vasos em T1	35

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Resultados das buscas dos estudos	26
<b>Tabela 2.</b> Características dos estudos incluídos na revisão	29
<b>Tabela 3.</b> Flacidez, volume e contorno facial	34
<b>Tabela 4.</b> Instrumentos de avaliação de risco de viés do Instituto Joana Briggs para pesquisa qualitativa, estudo do tipo coorte e ensaio clínico randomizado	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATHS	- <i>Allergan Temple Hollowing Scale</i>
BNDES	- Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
CaHa	- Hidroxiapatita de Cálcio
CMC	- Carboximetilcelulose de Sódio
CVSS	- <i>Cheek Volume Severity Assessment Scale</i>
DNA	- Ácido Desoxirribonucleico
EROS	- Espécies Reativas de Oxigênio
FDA	- <i>US Food and Drug Administration</i>
GAIS	- Escala Global de Melhoria Estética
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGAIS	- Escala de Melhoria Estética Global do Investigador
ISAPS	- <i>International Society of Aesthetic Plastic Surgery</i>
JBI	- Instituto Joana Briggs
LRS	- <i>Lemperle Rating Scale</i>
MCR	- Microscopia Confocal de Reflectância
MEC	- Matriz Extracelular
MJAS	- <i>Merz Jaw Line Assessment Scale</i>
MVTSS	- <i>Photonumeric Assessment Scale for Temple Volume Deficit</i>
OMS	- Organização Mundial da Saúde
RNA	- Ácido Ribonucleico
RUV	- Radiação Ultravioleta
SASP	- Fenótipo Secretor Associado a Senescência
SBD	- Sociedade Brasileira de Dermatologia
SLF	- <i>Assessment Scale for Lower Face</i>
TGF $\beta$	- Fator de Crescimento Transformador Beta
WSL	- <i>Wrinkle Scale Lip</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
1.1 ENVELHECIMENTO CUTÂNEO	13
1.1.1 Rugas	16
1.1.2 Tecido Subcutâneo	18
1.2 HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO	18
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>21</b>
2.1 OBJETIVO GERAL	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
<b>3 MÉTODOS</b>	<b>22</b>
3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	22
3.2 FONTES DE INFORMAÇÕES	22
3.3 PROCESSO DE SELEÇÃO	23
3.4 FASES DE LEITURA	23
3.5 PROCESSO DE COLETA E ITENS DE DADOS	24
3.6 RISCO DE VIÉS ( <i>RISK OF BIAS – ROB</i> )	24
3.7 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	24
<b>4 RESULTADOS</b>	<b>26</b>
4.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	26
4.2 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS	36
<b>5 DISCUSSÃO</b>	<b>39</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b>	<b>42</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>43</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>48</b>
ANEXO A – PRISMA 2020	48
ANEXO B – AVALIAÇÃO CRÍTICA DO JBI PARA ESTUDOS DE COORTE	50
ANEXO C – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS PARA ENSAIOS CONTROLADOS RANDOMIZADO	56
ANEXO D – LISTA DE VERIFICAÇÃO PARA PESQUISA QUALITATIVA	68

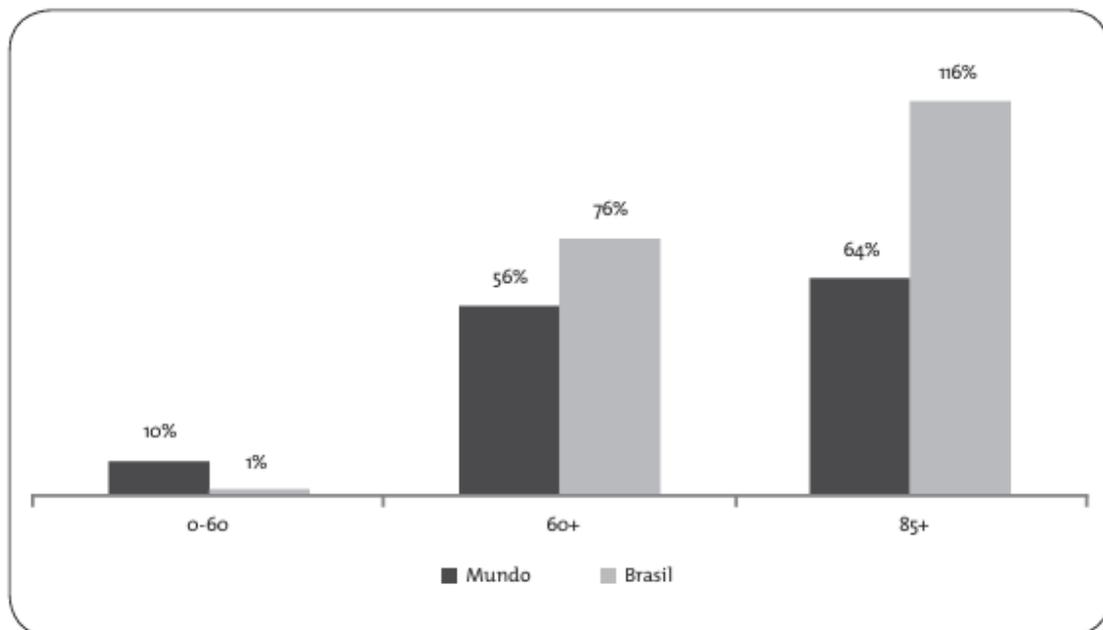
## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população global é um dos temas mais relevantes atualmente. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o envelhecimento saudável como o processo de manutenção da capacidade funcional, promovendo o bem-estar do indivíduo e da população (Rudnicka *et al.*, 2020).

Dados epidemiológicos mostram uma projeção de aumento na porcentagem da população com 65 anos ou mais entre 2000 e 2030: de 12,4% para 19,6% nos Estados Unidos; de 12,6% para 20,3% na Europa; de 6% para 12% na Ásia; de 5,5% para 11,6% na América Latina; e de 2,9% para 3,7% na África (Kanasi; Ayilavarapu; Jones, 2000). Um estudo mais recente de Rudnicka *et al.* (2020) estima que a porcentagem de pessoas com 60 anos ou mais chegará a 38% até 2050.

Além disso, um estudo realizado pelo Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) prevê que, entre 2015 e 2030, o número de indivíduos acima de 85 anos aumentará a uma taxa superior à da população com menos de 60 anos, alcançando 7% do total de pessoas em 2030 (Reis; Barbosa; Pimentel, 2016), como mostrado na Figura 1.

**Figura 1.** Taxa de crescimento populacional por faixa etária: mundo e Brasil (2015-2030)



Previsão do número de indivíduos com idade acima de 85 anos entre 2015 e 2030. Fonte: Reis, Barbosa e Pimentel, 2016.

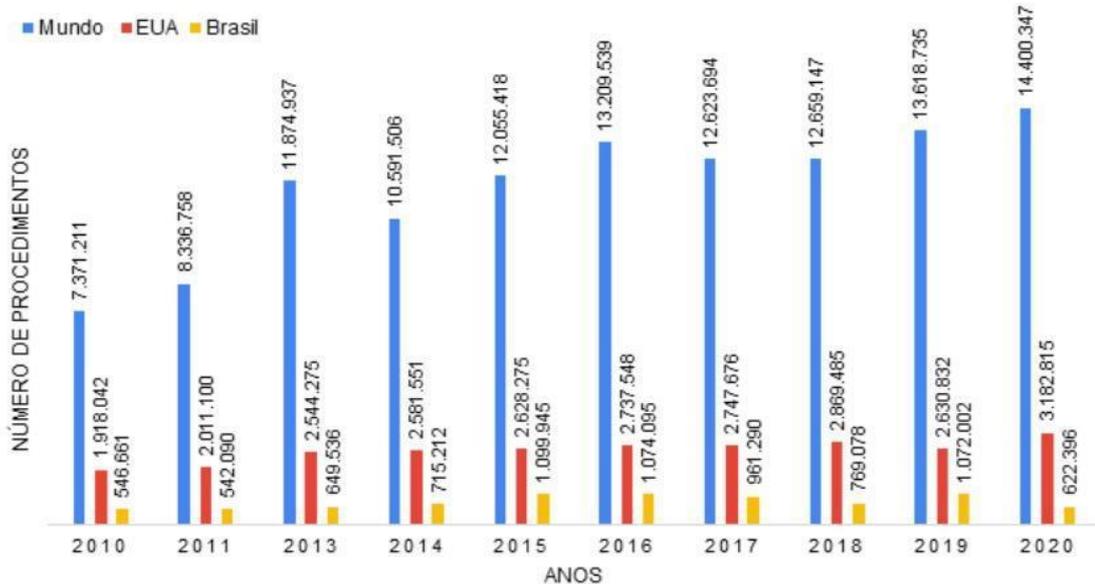
A projeção da população brasileira entre 2000 e 2060, realizada pelo Instituto

Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2013, indicou que a população em idade ativa (15-59 anos) aumentaria em 33%, passando de 107 milhões em 2000 para 141 milhões em 2030. No entanto, a partir de 2030, essa população começaria a diminuir, alcançando 116 milhões em 2060. Em contraste, a população com 60 anos ou mais apresentaria um crescimento significativo, duplicando de 14 para 29 milhões entre 2000 e 2020. Entre 2020 e 2045, esse número se duplicaria novamente, ultrapassando 60 milhões, e em 2060, a população idosa chegaria a mais de 73,5 milhões (Flores, 2015).

O envelhecimento individual está frequentemente associado ao envelhecimento cutâneo, que se manifesta por transformações na região facial, como a diminuição do volume e a alteração do contorno. Em resposta a essas mudanças e à demanda por rejuvenescimento, profissionais especializados em procedimentos injetáveis utilizam técnicas que estimulam a síntese dos componentes da matriz extracelular (MEC) para reestruturar a derme e promover o rejuvenescimento (Cunha *et al.*, 2020).

Segundo a Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética (*International Society of Aesthetic Plastic Surgery – ISAPS*), em 2020 foram realizados cerca de 24 milhões de procedimentos estéticos cirúrgicos e não cirúrgicos em todo o mundo. Desse total, aproximadamente 5 milhões (19%) ocorreram nos Estados Unidos, que lideram o *ranking* de procedimentos estéticos. O Brasil ocupa o segundo lugar, com cerca de 2 milhões (7,9%) de procedimentos realizados (ISAPS, 2020). No que diz respeito aos procedimentos estéticos não cirúrgicos, foram realizados 14,4 milhões globalmente, com 3 milhões somente nos Estados Unidos em 2020. O Brasil apresentou os maiores registros de procedimentos estéticos não cirúrgicos em 2015, seguido por 2016 e 2019 (Trindade, 2022), como apresentado na Figura 2.

**Figura 2.** Comparação do número total de procedimentos estéticos não cirúrgicos realizados no mundo, Estados Unidos e Brasil entre 2010 e 2020



Em 2020 foram realizados aproximadamente 14,4 milhões de procedimentos estéticos não cirúrgicos no mundo, 3 milhões nos Estados Unidos e 622 mil no Brasil. Fonte: Trindade, 2022.

## 1.1 ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

O envelhecimento do organismo como um todo implica em diversas alterações a nível celular, principalmente porque as células somáticas do corpo começam a morrer e não são substituídas por novas, como ocorre na juventude (Teixeira, 2021). Trata-se de uma degeneração progressiva e um declínio funcional dos órgãos, que é dependente do tempo, além de ser uma resposta adaptativa às mudanças ambientais. Assim como em todos os tecidos, as células da pele também entram em um estado de senescência celular, ou seja, um estado natural de envelhecimento (Ferraz *et al.*, 2021).

É importante destacar que o envelhecimento cutâneo é um processo complexo induzido por fatores intrínsecos e extrínsecos. Os fatores intrínsecos, também denominados cronológicos, resultam da passagem do tempo e afetam a pele de maneira semelhante a outros órgãos, decorrendo de modificações do material genético, alterações proteicas e diminuição da proliferação celular. Como resposta, o tecido perde elasticidade, a capacidade de regular as trocas aquosas e a replicação celular torna-se menos eficiente (Teixeira, 2021).

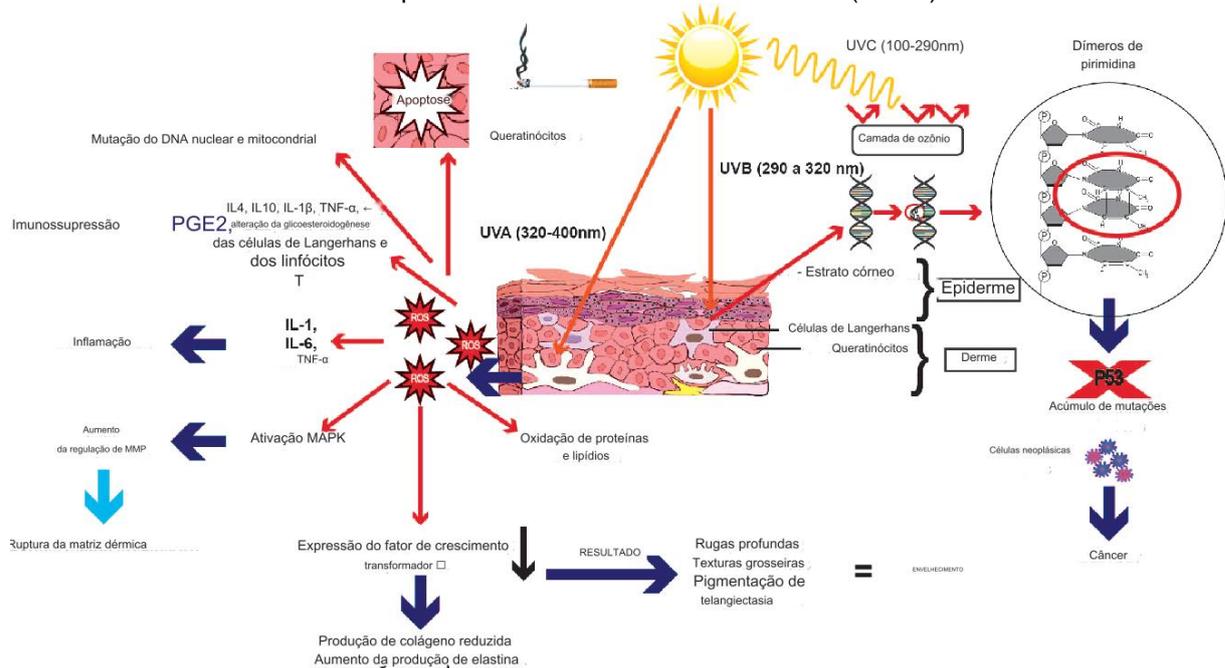
Quanto à camada dérmica da pele, vários efeitos deletérios ocorrem, levando

à redução dos componentes da matriz extracelular em resposta à diminuição da proliferação dos fibroblastos, dos mastócitos, dos vasos sanguíneos, ao encurtamento das alças capilares e a anormalidades nas terminações nervosas (Haydont; Bernard; Fortunel, 2019). Em geral, os fibroblastos humanos sofrem cerca de 60 divisões celulares em cultura (*in vitro*) antes de atingirem a senescência celular replicativa. Isso ocorre porque as células senescentes expressam uma baixa quantidade de telomerase, e seus telômeros são gradativamente encurtados a cada divisão (Teixeira, 2021).

Os telômeros são estruturas formadas por uma sequência repetitiva de ácido desoxirribonucleico (DNA) situadas nas extremidades dos cromossomos. Essas estruturas têm a função de preservar a integridade do genoma celular e evitar a fusão com outros cromossomos. A telomerase, por sua vez, é uma transcriptase reversa composta por uma sequência curta de ácido ribonucleico (RNA) que atua como molde para a síntese dos telômeros. Durante o processo de replicação do DNA e a divisão celular, ocorre uma perda gradual da quantidade de DNA nas extremidades dos cromossomos, resultando no encurtamento dos telômeros, em alterações estruturais e, eventualmente, na senescência replicativa (Teixeira; Guariento, 2010).

Além disso, os fibroblastos apresentam quebras na fita dupla do DNA, danos oxidativos e extensas alterações na arquitetura da cromatina e na expressão gênica. Eles também podem sofrer anormalidades cromossômicas e apresentar mecanismos de reparo do DNA prejudicados, o que leva a alterações na síntese, no envelhecimento e na degradação de proteínas (Wyles *et al.*, 2024). Essas modificações fazem com que os fibroblastos senescentes exibam marcadores como beta-galactosidase associada à senescência aumentada (SA- $\beta$ -gal), p21<sup>WAF1</sup> e p16<sup>INK4</sup>, além do fenótipo secretor associado a senescência (SASP), conforme Figura 3. Esse fenótipo inclui a secreção de citocinas pró-inflamatórias (Wyles *et al.*, 2024).

**Figura 3.** Aspectos do envelhecimento cutâneo: acúmulo de células senescentes na pele e liberação do fenótipo secretor associado a senescência (SASP)



As alterações moleculares em células senescentes. Fonte: Adaptado de Wyles *et al.*, 2024.

Os fatores extrínsecos correspondem aos danos ambientais que podem acelerar o envelhecimento, como a exposição à radiação ultravioleta (RUV), o tabagismo, a alimentação inadequada, o consumo excessivo de álcool e a poluição ambiental (Alves; Esteves; Trelles, 2013). Todos esses fatores contribuem para o estresse oxidativo causado por espécies reativas de oxigênio (EROs). O organismo possui um sistema de defesa natural contra os radicais livres, composto por antioxidantes endógenos, como a superóxido dismutase, a glutatona e a catalase. No entanto, com o envelhecimento, há uma diminuição da capacidade antioxidante, resultando no acúmulo de EROs e causando danos aos componentes celulares, incluindo proteínas, lipídios e DNA (Shin *et al.*, 2023).

Esses fatores levam a uma diminuição na síntese de colágeno, elastina, glicosaminoglicanos e de outros componentes da derme. Com a redução da síntese de elastina, a pele perde sua elasticidade, e as fibras elásticas existentes tornam-se mais frouxamente dispersas. Já com a diminuição da síntese de colágeno, ocorre o acúmulo de fibras antigas, desorganizadas ou até fragmentadas, fazendo com que a pele perca seu suporte estrutural e se torne menos capaz de resistir às alterações mecânicas. O declínio no perfil dos glicosaminoglicanos contribui para a diminuição do preenchimento entre as lacunas na matriz extracelular (Alberts *et al.*, 2017).

### 1.1.1 RUGAS

As rugas são pequenas dobras na pele que resultam de alterações tanto na superfície quanto nas camadas mais profundas da pele. O número de rugas está fortemente associado às horas de exposição solar ao longo da vida (Ortolan *et al.*, 2013). As rugas podem ser classificadas em superficiais e profundas. As superficiais são mais finas e menos aparentes, desaparecendo na ausência de movimento, enquanto as profundas permanecem visíveis mesmo sem movimento, sendo resultantes de alterações nos componentes da pele (Ortolan *et al.*, 2013).

Para avaliar a gravidade das rugas e o grau de envelhecimento cutâneo de forma objetiva e reprodutível, existem escalas validadas que servem como guias de avaliação padronizados (Carruthers *et al.*, 2016). Dentre essas escalas, destacam-se:

- Escala Fotonumérica de Esvaziamento de Têmpora da Allergan (ATHS):

A ATHS classifica o grau de déficit de volume da região temporal, atribuindo uma pontuação de 0 a 4, em que 0 indica convexo; e 4, grave (Barbarino, 2021). Segundo Carruthers *et al.* (2012), as classificações são descritas da seguinte forma: 0 = convexo (têmpora arredondada); 1 = plana (região plana); 2 = mínimo (depressão rasa); 3 = moderado (depressão moderada); e 4 = grave (região afundada).

- Escala de Avaliação da Linha da Mandíbula da Merz (MJAS):

A MJAS classifica a flacidez na linha da mandíbula (Baspeyras *et al.*, 2017), conforme descrita: 0 = sem flacidez; 1 = flacidez leve; 2 = flacidez moderada; 3 = flacidez severa; e 4 = flacidez muito severa (Moradi *et al.*, 2023).

- Escala de Classificação de Lemperle (LRS):

A LRS categoriza o grau das rugas da seguinte forma: Classe 1 – sem rugas; Classe 2 – rugas apenas perceptíveis; Classe 3 – rugas rasas; Classe 4 – rugas moderadas; Classe 5 – rugas profundas com bordas bem definidas; e Classe 6 – rugas muito profundas com dobras redundantes (Costa, 2016; Grunebaum; Elsaie; Kaufman, 2010).

- Escala de Avaliação Fotonumérica para Déficit de Volume das Têmporas (MVTSS):

A MVTSS classifica o grau de perda de volume na região temporal em uma escala de 0 a 4, sendo: 0 = sem perda de volume, 1 = perda de volume razoável, 2 = perda de volume moderada, 3 = perda de volume severa, e 4 = perda de volume grave (Juhász; Levin; Marmur, 2017).

- Escala de Avaliação da Gravidade do Volume da Bochecha (CVSS):

Avalia a gravidade da perda de volume na região da bochecha, classificando de 0 (bochecha superior cheia) a 4 (bochecha superior muito afundada) (Moers-Carpi *et al.*, 2012).

- Escala de Rugas Labiais (WSL):

Classifica as rugas periorais/labiais em uma escala de 0 a 4, sendo: 0 – sem rugas; 1 – rugas suaves; 2 – rugas moderadas; 3 – rugas severas; e 4 – rugas muito severas (Somenek, 2024).

- Escala de avaliação para face inferior (SLF):

Essa escala classifica a face inferior em dois parâmetros:

1. Sulco nasolabial: 0 = sem dobras; 1 = dobras leves; 2 = dobras moderadas; 3 = dobras severas; e 4 = dobras muito severas.
2. Linhas de marionete em repouso: 0 = sem linhas; 1 = linhas leves; 2 = linhas moderadas; 3 = linhas severas; e 4 = linhas muito severas (Narins *et al.*, 2012).

Além das escalas validadas para avaliação do envelhecimento cutâneo após procedimentos estéticos (Narins *et al.*, 2012), é comum o uso de questionários de satisfação tanto para o paciente quanto para o profissional. Um exemplo é a Escala Global de Melhoria Estética (GAIS), usada pelos pacientes, que varia de 1 (melhoria excepcional) a 5 (pior). Já para o profissional, a Escala de Melhoria Estética Global do Investigador (IGAIS) também apresenta uma classificação de 1 a 5, com os mesmos parâmetros de avaliação (Durkin *et al.*, 2021).

### 1.1.2 TECIDO SUBCUTÂNEO

O tecido subcutâneo da face é responsável por conferir volume, proporcionar forma, além de oferecer suporte mecânico e fisiológico à pele. O envelhecimento cutâneo é caracterizado pela degeneração das camadas desse tecido e pela reabsorção óssea (Pereira *et al.*, 2021).

A gordura localizada na face é distribuída em diferentes compartimentos, dependendo de sua localização: região periorbicular, temporal, perioral, terço médio da face (malar, nasolabial e bochecha) e mandibular (Coimbra; Uribe; Oliveira, 2014).

Conforme descrito por Coimbra, Uribe e Oliveira (2023), a perda de tonicidade nos tecidos moles, aliada às alterações estruturais ósseas, promove a atrofia dos depósitos de gordura. Essa perda de suporte resulta na migração inferior dos compartimentos superficiais de gordura, causando ptoses e modificando o contorno facial.

### 1.2 HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO

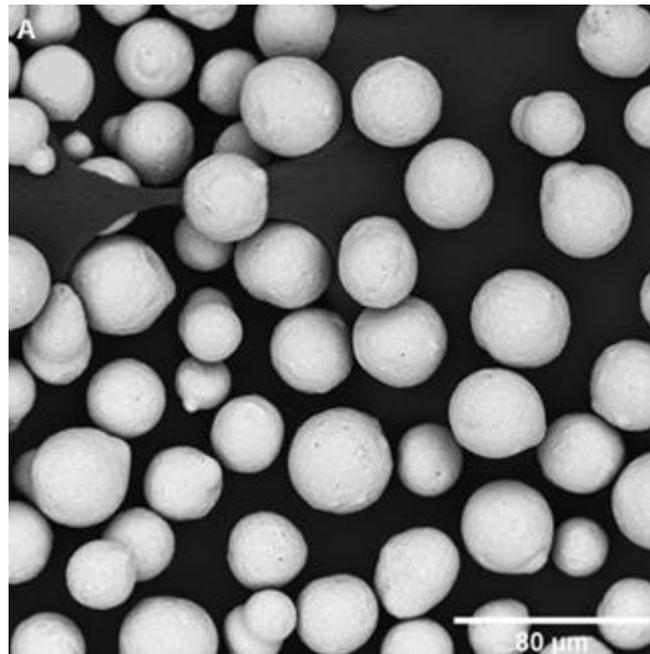
A hidroxiapatita de cálcio (CaHA) é composta por íons de fosfato e cálcio, presentes naturalmente no tecido ósseo (Munir *et al.*, 2022; Newman *et al.*, 2004). Na forma de produto injetável, trata-se de uma substância sintética considerada uma biocerâmica, também composta por hidroxiapatita de íons de fosfato e cálcio (Aguilera *et al.*, 2023). A CaHA possui diversas propriedades favoráveis, a saber: é totalmente reabsorvível (Aguilera *et al.*, 2023), biocompatível, não mutagênica, e não apresenta evidência de toxicidade local ou sistêmica (Simunovic *et al.*, 2017).

A CaHA ganhou aprovação pela FDA em 2006 inicialmente para a correção de lipoatrofia facial em pacientes com vírus da imunodeficiência humana e igualmente para o tratamento estético de rugas e dobras faciais (Aguilera *et al.*, 2023). Posteriormente também foi aprovada para o tratamento de perda de volume no dorso das mãos e contorno da linha do maxilar, com a aplicação em região subdérmica e suprapariosteal (Aguilera *et al.*, 2023).

No mercado estético, a CaHA é comercializada com uma preparação contendo 30% de microesferas sintéticas de CaHA (figura 4), com diâmetros variando entre 25 e 45  $\mu\text{m}$  (Ridenour; Kontis, 2009), e 70% de gel transportador aquoso, composto por

carboximetilcelulose de sódio (CMC), água estéril e glicerina (Rovatti; Pellacani; Guida, 2020). No Brasil, a CaHA para fins estéticos é conhecida pelos nomes comerciais Radiesse e Rennova Diamond (Lima; Soares, 2020), ambos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). O Radiesse é produzido pela *Merz North America*, aprovado pela *US Food and Drug Administration* (FDA) em 2006 para uso estético nos Estados Unidos (Lorenc *et al.*, 2018) e pela Anvisa em 2008 (Andrade, 2021). A apresentação padrão consiste em uma seringa contendo 1,25 ml de produto (Silveira *et al.*, 2022).

**Figura 4.** Imagem de microscopia eletrônica de varredura da CaHA



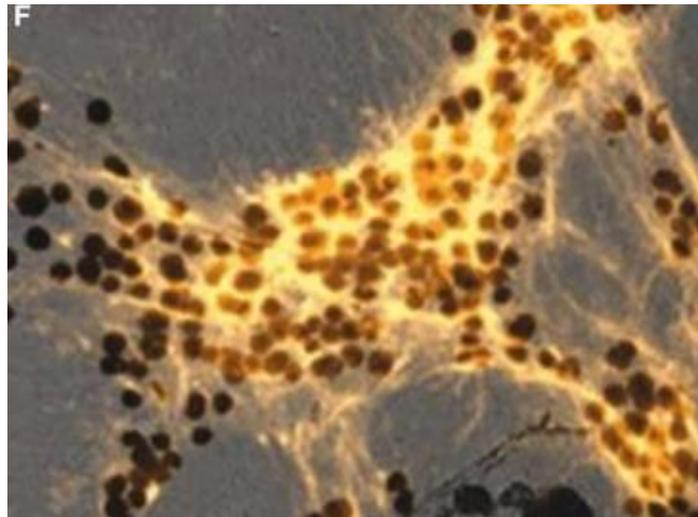
Fonte: Aguilera *et al.*, 2023.

A hidroxiapatita de cálcio (CaHA) possui propriedades volumizadoras e bioestimuladoras (Cunha *et al.*, 2020). Após a administração da CaHA, o gel de carboximetilcelulose de sódio (CMC) é responsável pelo efeito volumizador inicial, que dura aproximadamente 2 a 3 meses (Lima; Soares, 2020). Durante esse período, as microesferas de CaHA iniciam o processo de neocolagênese. Para que a síntese de colágeno ao redor da CaHA ocorra, há um processo inflamatório de baixo grau (Lorenc *et al.*, 2018), com a atividade de macrófagos e o aumento na produção de citocinas,

como o fator de crescimento transformador beta (TGF $\beta$ ). Isso é seguido pelo recrutamento de fibroblastos, que se estendem ao redor das microesferas de CaHA à medida que formam novo colágeno (Figura 5), no qual o colágeno tipo III é gradualmente substituído pelo colágeno tipo I.

Esse processo reconstrói a arquitetura e a disposição do colágeno na pele (Cunha *et al.*, 2020), além de estimular a síntese de elastina, proteoglicanos e a formação de novos vasos (Aguilera *et al.*, 2023). O resultado é o aumento da densidade dérmica, proporcionando um efeito rejuvenescedor mais duradouro, que pode se estender por 12 a 18 meses (Lorenc *et al.*, 2018). Durante esse período, a CaHA é reabsorvida pelos macrófagos, através da liberação de enzimas hidrolíticas (Corduff, 2023). As microesferas são lentamente degradadas em íons de cálcio e fosfato, que são eliminados pela urina (Carruthers *et al.*, 2008).

**Figura 5.** Imagens de microscopia confocal de fibras de colágeno I surgindo e se conectando à microesferas CaHA



Fonte: Aguilera *et al.*, 2023.

Diante do crescente interesse por procedimentos estéticos que promovam o rejuvenescimento facial e das evidências sobre o potencial da CaHA, esta revisão foi realizada para avaliar seu uso na melhoria dos sinais de envelhecimento cutâneo facial, buscando aprimorar o entendimento dos benefícios dessa substância.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma avaliação sistemática do uso da CaHA na melhoria dos sinais de envelhecimento cutâneo facial.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o efeito da CaHA nos sinais de envelhecimento, incluindo flacidez, volume e contorno facial;
- Verificar o período de acompanhamento (*follow-up*) após a aplicação da CaHA e comparar os resultados em relação ao feito nos sinais de envelhecimento facial;
- Identificar os instrumentos utilizados para avaliar o efeito nos sinais de envelhecimento.

Com base no exposto, a pergunta central do estudo é: a CaHA tem a capacidade de melhorar os sinais do envelhecimento cutâneo facial?

### 3 MÉTODOS

No presente trabalho foi realizado uma revisão sistemática estruturada de acordo com as diretrizes da lista de verificação dos Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises – PRISMA (2020) (Anexo A).

#### 3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

- P (*Population*): mulheres e homens com idade acima de 18 anos.
- I (*Intervention*): aplicação exclusiva de CaHA em diferentes regiões faciais, incluindo sulco nasolabial, linhas de marionete, bochechas, linha do maxilar, sulco pré-jowl, têmporas e área orbicular (olheiras).
- C (*Comparison*): com ou sem grupo de comparação.
- O (*Outcomes*): percepção de melhoria global da face, com foco na melhoria dos sinais de envelhecimento, como flacidez, volume facial e contorno facial.
- S (*Study Design*): estudos de intervenção, de qualquer idioma, sem restrição quanto à data de publicação ou região geográfica. Revisões bibliográficas, relatos de casos, cartas, editoriais, resumos para congressos e protocolos não serão incluídos.

#### 3.2 FONTES DE INFORMAÇÕES

A presente revisão sistemática foi conduzida utilizando as bases de dados PubMed, Embase, Web of Science e Scopus. A busca dos estudos nessas bases de dados foi realizada entre junho de 2023 e setembro de 2024. A estratégia de busca seguiu o formato MEDLINE/PubMed, utilizando termos MeSH e palavras-chave: (((calcium hydroxyapatite[MeSH Terms]) OR (durapatite[MeSH Terms])) OR (Hidroxiapatita[Title/Abstract])) OR (CaHA[Title/Abstract])) AND (aesthetics[MeSH Terms]). Além disso, foram empregados descritores do DeCS e do Emtree (Embase).

### 3.3 PROCESSO DE SELEÇÃO

Dois revisores independentes (REFC e VCC) participaram de todas as etapas e fases de elaboração desta Revisão Sistemática e avaliaram a qualidade dos estudos.

O processo de revisão seguiu três fases principais:

1. Identificação: na primeira fase, ocorreu a busca dos artigos nas bases de dados, e os resultados foram enviados para o *software* de gerenciamento de referências EndNote Web.
2. Triagem: na segunda fase, foram identificados e removidos os artigos duplicados. Em seguida, aplicaram-se os critérios de inclusão e exclusão com base na leitura dos títulos e resumos dos estudos.
3. Inclusão: na terceira fase, foi realizada a extração dos dados dos estudos selecionados para inclusão na revisão.

Todas essas fases estão representadas por meio de um Diagrama de Fluxo, apresentado na seção de Resultados da Revisão Sistemática, conforme Figura 6.

Ressalta-se que, em cada uma das fases, foram aplicados testes de relevância que direcionaram a exclusão ou inclusão dos artigos na fase de triagem.

### 3.4 FASES DE LEITURA

#### **Fase de leitura dos títulos:**

- O estudo utiliza apenas CaHA, Hidroxiapatita, Radiesse ou termo "preenchedor"?

#### **Fase de leitura dos resumos:**

- O estudo foi realizado na face ou em região facial?
- O estudo tem finalidade estética?
- O estudo é de campo/primário?
- O estudo foi realizado em seres humanos vivos?

#### **Fase de leitura dos textos completos:**

- O estudo apresenta os desfechos desejados (melhoria dos sinais de envelhecimento: flacidez, volume facial, contorno facial)?
- O estudo é quantitativo (observacional e/ou intervenção)?

### 3.5 PROCESSO DE COLETA E ITENS DE DADOS

Após a leitura integral dos artigos, foi constatada a heterogeneidade dos estudos, levando à decisão de não realizar a metanálise. Em vez disso, foi elaborada uma síntese descritiva contendo as seguintes informações: amostra do estudo, área tratada, tempo de avaliação, intervenção e resultados (flacidez, volume e contorno facial).

Os resultados foram descritos de maneira heterogênea, com alguns estudos apresentando médias (M), desvios padrão (SD), escores/ graus e frequências, enquanto outros reportaram valores de p (\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001) para indicar a significância estatística.

### 3.6 RISCO DE VIÉS (*RISK OF BIAS – ROB*)

Para avaliar o risco de viés dos estudos selecionados, foram utilizadas as ferramentas do Instituto Joanna Briggs (JBI) (Anexos B, C e D). Os estudos foram classificados da seguinte forma:

- Estudos que atenderam a 80% ou mais dos critérios foram considerados de alta qualidade e com baixo risco de viés.
- Estudos que atenderam entre 50% e 79% dos critérios foram classificados como média qualidade e com moderado risco de viés.
- Estudos que atenderam a menos de 49% dos critérios foram considerados de baixa qualidade e com alto risco de viés.

### 3.7 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Para a inclusão na revisão sistemática, foram estabelecidos os seguintes

critérios:

- Critérios de inclusão: estudos clínicos realizados em seres humanos; utilização exclusiva de CaHA de forma isolada; aplicação de CaHA com enfoque estético; aplicação da CaHA exclusivamente na região facial.
- Critérios de exclusão: estudos *in vitro* e em animais; uso de CaHA para finalidades que não sejam estéticas na face, como regeneração óssea; aplicação de CaHA em regiões corporais; estudos que combinam CaHA com outros produtos (híbridos); estudos que relatam intercorrências com o uso da CaHA; revisões de literatura; relatos de caso.

Para garantir a inclusão adequada e a exclusão dos artigos durante a fase de triagem, foram aplicados testes de relevância em três fases distintas de leitura, como mencionadas na seção 3.4.

## 4 RESULTADOS

O resultado da busca realizada nas bases de dados está demonstrado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Resultados das buscas dos estudos

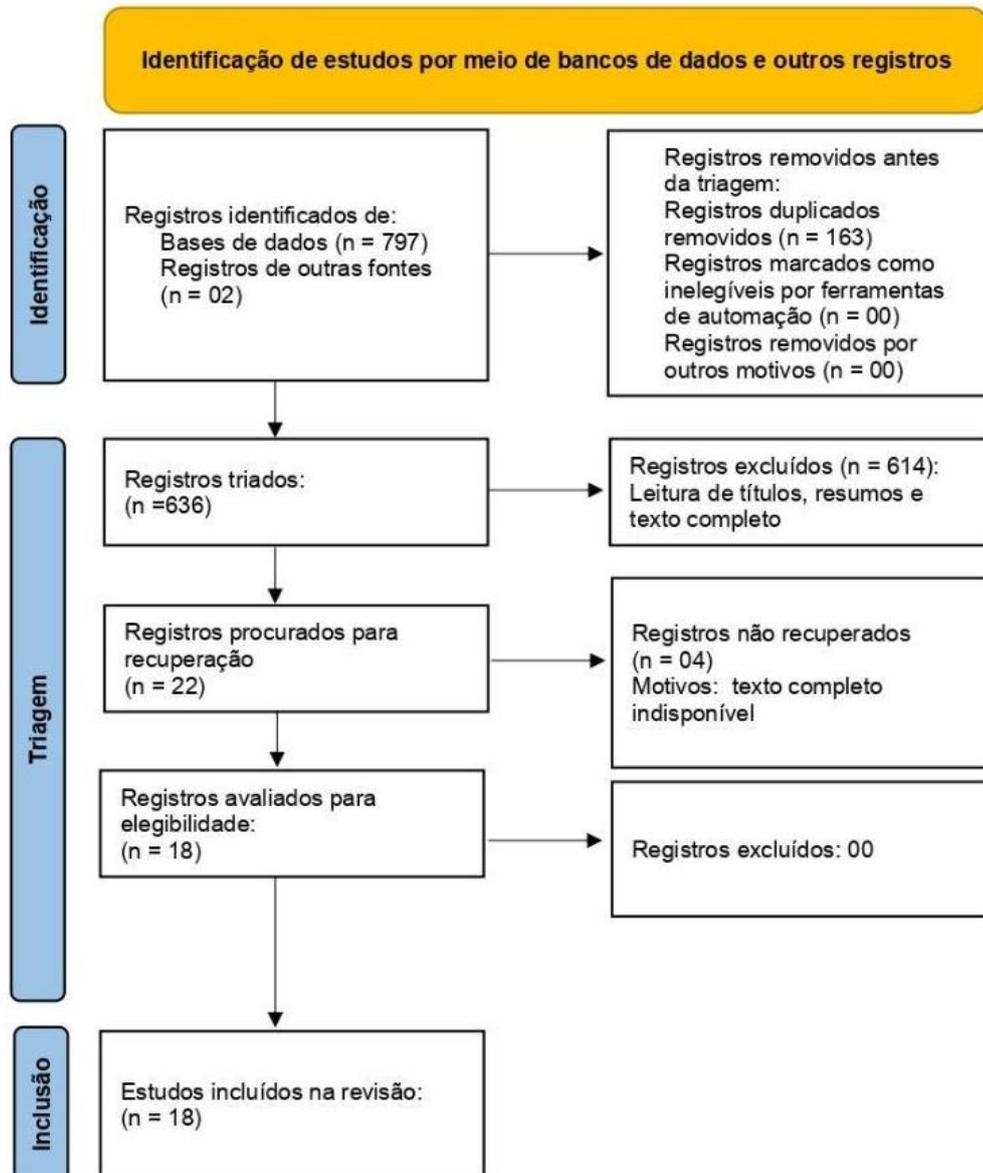
Bases de dados	Estratégia de buscas	Resultados
MEDLINE/Pubmed (via National Library of Medicine)	Search: (((calcium hydroxyapatite[MeSH Terms] OR durapatite[MeSH Terms])) OR (Hidroxiapatita[Title/Abstract])) OR (CaHA[Title/Abstract])) AND (aesthetics[MeSH Terms])	71
Embase	'calcium hydroxyapatite'/exp OR 'calcium hydroxyapatite' OR (('calcium'/exp OR calcium) AND ('hydroxyapatite'/exp OR hydroxyapatite)) OR 'hydroxyapatite'/exp OR durapatite:ti,ab,kw OR caha:ti,ab,kw AND 'aesthetics'/exp OR aesthetics	161
Web of science	calcium hydroxyapatite (Topic) or Hidroxiapatita (Topic) or durapatite (Topic) or CaHA (Topic) AND aesthetics (Topic)	36
Scopus	((TITLE-ABS-KEY ( calcium AND hydroxyapatite ) OR TITLE-ABS-KEY ( hidroxiapatita ) OR TITLE-ABS-KEY ( durapatite ) OR TITLE-ABS-KEY ( caha ))) AND (TITLE-ABS-KEY ( aesthetics ))	527
	Busca manual	02
	<b>Total</b>	<b>797</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

A busca inicial identificou 797 artigos distintos por meio de bases de dados e busca manual. A triagem dos artigos resultou na exclusão de 163 estudos duplicados, 229 estudos pela leitura do título, 371 estudos pela leitura do resumo e 14 estudos após a leitura completa (Figura 6). Dentre os estudos restantes, um total de 22 atenderam aos critérios de inclusão. No entanto, 4 desses estudos foram excluídos devido à sua indisponibilidade e à falta de resposta dos autores aos *e-mails*.

**Figura 6.** Diagrama de fluxo (PRISMA, 2020)



Fonte: Elaborada pela autora.

Assim, 18 estudos publicados entre 2006 e 2024 foram incluídos nesta revisão sistemática. O período de acompanhamento desses estudos variou de 2 semanas a 72 meses. Especificamente, dois estudos (Barbarino, 2021; Bernardini *et al.*, 2014) realizaram acompanhamento de 1 mês; 2 estudos (Alghoul *et al.*, 2021; Amaral *et al.*, 2024) realizaram acompanhamento de 3 meses; e os demais estudos tiveram acompanhamento superior a 3 meses.

Os estudos incluídos foram classificados da seguinte forma:

- Total de 4 Ensaios Clínicos Randomizados (ECR): Green *et al.* (2024); Grunebaum, Elsaie e Kaufman (2010); Moers-Carpi *et al.* (2012); e Moradi *et*

*al.* (2021)

- Total de 13 Estudos de Coorte: Alghoul *et al.* (2021); Barbarino (2021); Baspeyras *et al.* (2017); Bernardini *et al.* (2014); Jacovella *et al.* (2006); Jansen e Graivier (2006); Juhász, Levin e Marmur (2017); Juhász e Marmur (2018); Rovatti, Pellacani e Guida (2020); Sadick, Katz e Roy (2007); Simunovic *et al.* (2017); Somenek (2024); Wollina e Goldman (2020)
- Total de 1 Estudo Qualitativo: Amaral *et al.* (2024).

Um total de 1.545 pacientes participaram dos estudos (Tabela 2), com idades variando de 18 a 95 anos. A amostra foi predominantemente do sexo feminino (n=1394) em comparação com o masculino (n=151). Cinco estudos tiveram uma amostra exclusivamente feminina (Alghoul *et al.*, 2021; Baspeyras *et al.*, 2017; Simunovic *et al.*, 2017; Somenek, 2024; Wollina; Goldman, 2020), e, mesmo nos estudos com amostras de ambos os sexos, a maioria dos participantes eram mulheres.

Os estudos foram realizados em diversos países:

- Brasil: 2 estudos (Amaral *et al.*, 2024; Wollina; Goldman, 2020);
- França: 1 estudo (Baspeyras *et al.*, 2017);
- Itália: 2 estudos (Bernardini *et al.*, 2014; Rovatti; Pellacani; Guida, 2020);
- Argentina: 1 estudo (Jacovella *et al.*, 2006);
- Alemanha: 1 estudo (Simunovic *et al.*, 2017);
- Estados Unidos: 11 estudos (Alghoul *et al.*, 2021; Barbarino, 2021; Green *et al.*, 2024; Grunebaum; Elsaie; Kaufman, 2010; Moers-Carpi *et al.*, 2012; Moradi *et al.*, 2021; Jansen; Graivier, 2006; Juhász; Levin; Marmur, 2017; Juhász; Marmur, 2018; Sadick; Katz; Roy, 2007; Somenek, 2024).

Os principais detalhes referentes a cada estudo, incluindo os desfechos, estão descritos na Tabela 2 e na 3.

**Tabela 2.** Características dos estudos incluídos na revisão

<b>AUTOR</b>	<b>AMOSTRA</b>	<b>ÁREA TRATADA</b>	<b>TEMPO DE AVALIAÇÃO</b>	<b>INTERVENÇÃO</b>	<b>RESULTADOS</b>
Rovatti; Pellacani; Guida, 2020	n=40 37 mulheres 3 homens	Terço médio e inferior da face	4 meses	Radiesse – Merz Microscopia confocal de refletância (MCR), tomografia de coerência (D-OCT), fotografias, escala validada e escala de satisfação	A CaHA reduziu com sucesso os escores de gravidade do envelhecimento nas regiões média e inferior da face. Variações na morfologia do colágeno e aumento da densidade vascular em T1 foram observados por meio de imagens cutâneas não invasivas.
Moradi <i>et al.</i> , 2021	n=180 146 mulheres 34 homens	Região da mandíbula	15 meses	Radiesse – Merz Fotografias, escala validada e escala de satisfação	Na semana 12, a maioria dos pacientes (75,6%) do grupo de tratamento apresentou uma melhora de $\geq 1$ ponto no MJAS.
Baspeyras <i>et al.</i> , 2017	n=35 mulheres	Região da mandíbula	12 meses	Radiesse – Merz Escala validada	As melhorias no contorno da linha do maxilar em comparação com a linha de base foram estatisticamente significativas em todas as visitas, com escores que variaram de 2,42 (flacidez moderada a grave) no início do estudo para 1,02 (leve) ao final.
Alghoul <i>et al.</i> , 2021	n=20 mulheres	"Ângulo C" da face	3 meses	Radiesse – Merz Escala de satisfação e fotografia	Em comparação com o volume de injeção original, os pacientes apresentaram uma retenção de volume de 97% após 2 semanas de acompanhamento e 76% após 3 meses.
Barbarino, 2021	n=10 8 mulheres 2 homens	Região Temporal	1 mês	Radiesse – Merz Escala validada, escala de satisfação e fotografias	Na escala de esvaziamento temporal, 9 dos 10 indivíduos apresentaram uma têmpera sem depressão, e um indivíduo apresentou concavidade rasa com perda mínima de volume.
Bernardini <i>et al.</i> , 2014	n=63 58 mulheres	Região de olheira	1 mês	Radiesse – Merz	As fotografias de antes e depois do tratamento demonstraram melhora. A satisfação dos pacientes chegou a 98%,

	2 homens			Escala de satisfação e fotografias	com uma taxa geral de 92%. No final, apenas 1 paciente relatou piora.
Juhász; Levin; Marmur, 2017	n=20 18 mulheres 2 homens	Região da têmpora	6 semanas, e 3, 6, 9 e 12 meses.	Radiesse – Merz Fotografias, escala validada e escala de satisfação	Houve uma melhora estatisticamente significativa na aparência das fossas temporais ao longo de 12 meses, com os escores reduzindo de 2,7 no início do estudo para 1,5 no final.
Juhász; Marmur, 2018	n=20 18 mulheres 2 homens	Região da mandíbula	6 semanas, e 3, 6, 9 e 12 meses.	Radiesse – Merz Fotografias, escala validada e escala de satisfação	Houve uma melhora estatisticamente significativa na aparência das fossas temporais ao longo de 12 meses, com os escores reduzindo de 2,2 no início do estudo para 1,3 no final.
Wollina; Goldman, 2020	n=40 mulheres	Linha do maxilar e linhas de marionete	12 a 72 meses	Radiesse – Merz Fotografias, escala validada e escala de satisfação	O GAIS foi avaliado tanto pelos médicos quanto pelos pacientes. O GAIS médio dos pacientes foi de 2,7 (melhora), enquanto o dos médicos foi de 2,6 (melhora), indicando uma melhora notável 12 meses após o primeiro procedimento. Aos 3 e 5 anos após o primeiro procedimento, o GAIS médio dos pacientes foi de 2,4 (melhora), e o dos médicos, de 2,5 (melhora).
Simunovic <i>et al.</i> , 2017	n=4 mulheres	Terço médio e inferior da face	2 semanas e 6 meses	Radiesse – Merz Fotografias e escala de satisfação	Em todos os indivíduos, o aumento do volume facial pôde ser quantificado e foi observado após duas semanas e seis meses.
Amaral <i>et al.</i> , 2024	n=36 33 mulheres 3 homens	Terço superior e médio da face	3 meses	Radiesse – Merz Relatos e fotografias	Noventa dias após as injeções, foi possível observar a atenuação dos sulcos e a melhora das queixas faciais globais.
Grunebaum; Elsaie; Kaufman, 2010	n=16 8 mulheres 2 homens	Terço médio da face	6 meses	Radiesse – Merz Foto, escala validada e escala de satisfação	A satisfação foi igualmente alta para os tratamentos com RDF-L e RDF, e esse nível de satisfação persistiu por 6 meses em ambos os casos.

Green <i>et al.</i> , 2024	n= 180 144 mulheres 36 homens	Região da mandíbula	4, 48, e 60 semanas	Radiesse – Merz Escala de satisfação, escala validada e fotografias	Os pacientes ficaram extremamente satisfeitos com o tratamento em ambos os lados do rosto.
Jacovella <i>et al.</i> , 2006	n= 40 35 mulheres 5 homens	Terço superior, média e inferior da face	18 meses	Radiesse – Merz Escala de satisfação e fotografia	A escala de satisfação do paciente apresentou uma classificação média muito boa de 87%.
Jansen; Graivier, 2006	n= 609 565 mulheres 44 homens	Terço médio e inferior da face	6, 12 e 24 meses	Radiesse – Merz Escala de satisfação e fotografia	A pontuação média para satisfação geral com o tratamento foi de 3,94 (em uma escala de 1 a 5, sendo 5 a maior satisfação) após 6 meses.
Moers-Carpi <i>et al.</i> , 2012	n= 116 113 mulheres 3 homens	Terço médio	3, 4, 6, 9 e 12 meses	Radiesse – Merz Ressonância magnética (RM), fotografia, escala validada e escala de satisfação	Houve uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) no volume das bochechas entre os lados esquerdo e direito, conforme avaliado por ressonância magnética. Os médicos relataram uma satisfação de 75% ou mais após 12 meses, enquanto os pacientes relataram uma satisfação de 80% no mesmo período.
Sadick; Katz; Roy, 2007	n= 113 100 mulheres 13 homens	Terço médio	6, 12 e 47 meses	Radiesse – Merz Escala de satisfação e fotografia	A pontuação média da avaliação dos pacientes para a aparência foi de 4,6, enquanto a pontuação média dos médicos foi de 4,5.
Somenek, 2024	n= 12 mulheres	Região perioral	1 e 8 semanas	Radiesse – Merz Fotografia, escala validada e escala de satisfação	Um total de 83% dos pacientes apresentou pelo menos 1 grau de melhora no escore de envelhecimento.

Fonte: Elaborada pela autora.

Os estudos apresentados na Tabela 2 demonstraram que a CaHA foi eficaz na redução dos sinais de envelhecimento facial. Os principais resultados observados incluíram melhora na flacidez, ganho de volume e aprimoramento do contorno facial.

Todos os estudos incluídos utilizaram CaHA da marca Radiesse-Merz. O volume total injetado variou entre os estudos, começando com pelo menos 1,5 ml por paciente. As aplicações foram realizadas utilizando agulha ou cânula, especificamente nas regiões do terço superior, médio e inferior da face, incluindo áreas como sulco nasolabial, linhas de marionete, bochechas, linha do maxilar, sulco pré-jowl, têmpora e orbicular (olheiras). O CaHA foi injetado em diferentes camadas do tecido facial, que variaram entre derme profunda, subcutâneo ou supraperiosteal.

Os estudos incluídos foram: Alghoul *et al.* (2021); Amaral *et al.* (2024); Barbarino (2021); Baspeyras *et al.* (2017); Bernardini *et al.* (2014); Green *et al.* (2024); Grunebaum, Elsaie e Kaufman (2010); Jacovella *et al.* (2006); Jansen e Graivier (2006); Juhász, Levin e Marmur (2017); Juhász, Marmur (2018); Moers-Carpi *et al.* (2012); Moradi *et al.* (2021); Rovatti, Pellacani e Guida (2020); Sadick, Katz e Roy (2007); Simunovic *et al.* (2017); Somenek (2024); Wollina e Goldman (2020).

Para mensurar os resultados, diferentes ferramentas foram utilizadas pelos estudos incluídos:

- Escalas de validação: 10 estudos (Barbarino, 2021; Baspeyras *et al.*, 2017; Green *et al.*, 2024; Grunebaum; Elsaie; Kaufman, 2010; Juhász; Levin; Marmur, 2017; Juhász; Marmur, 2018; Moers-Carpi *et al.*, 2012; Moradi *et al.*, 2021; Rovatti; Pellacani; Guida, 2020; Somenek, 2024) utilizaram escalas de validação, incluindo MJAS, ATHS, LRS, CVSS, MVTSS e WSL, conforme detalhado na Tabela 3.
- Escalas de satisfação: 16 estudos (Alghoul *et al.*, 2021; Barbarino, 2021; Bernardini *et al.*, 2014; Green *et al.*, 2024; Grunebaum; Elsaie; Kaufman, 2010; Jacovella *et al.*, 2006; Juhász; Levin; Marmur, 2017; Juhász; Marmur, 2018; Moers-Carpi *et al.*, 2012; Moradi *et al.*, 2021; Rovatti; Pellacani; Guida, 2020; Sadick; Katz; Roy, 2007; Simunovic *et al.*, 2017; Somenek, 2024; Wollina; Goldman, 2020) empregaram a escala GAIS.
- Fotografias: 17 estudos (Amaral *et al.*, 2024; Alghoul *et al.*, 2021; Barbarino, 2021; Bernardini *et al.*, 2014; Green *et al.*, 2024; Grunebaum; Elsaie; Kaufman, 2010; Jacovella *et al.*, 2006; Juhász; Levin; Marmur, 2017; Juhász; Marmur, 2018; Moers-Carpi *et al.*, 2012; Moradi *et al.*, 2021; Rovatti; Pellacani; Guida,

2020; Sadick; Katz; Roy, 2007; Simunovic *et al.*, 2017; Somenek, 2024; Wollina; Goldman, 2020) incluíram fotos para avaliação dos resultados.

- Métodos complementares: 2 estudos utilizaram métodos complementares para avaliação. O estudo de Rovatti, Pellacani e Guida (2020) utilizou microscopia confocal de reflectância (MCR) e D-OCT, enquanto o estudo de Moers-Carpi *et al.*, 2012 empregou RM.

Com relação aos estudos que utilizaram questionários de satisfação (Alghoul *et al.*, 2021; Barbarino, 2021; Bernardini *et al.*, 2014; Green *et al.*, 2024; Grunebaum; Elsaie; Kaufman, 2010; Jacovella *et al.*, 2006; Juhász; Levin; Marmur, 2017; Juhász; Marmur, 2018; Moers-Carpi *et al.*, 2012; Moradi *et al.*, 2021; Rovatti; Pellacani; Guida, 2020; Sadick; Katz; Roy, 2007; Simunovic *et al.*, 2017; Somenek, 2024; Wollina; Goldman, 2020) o GAIS e IGAIS, todos os pacientes e profissionais que responderam aos mesmos indicaram uma melhoria no resultado após o procedimento, com as respostas variando entre "melhorado" e "melhoria excepcional".

Além disso, 17 estudos (Amaral *et al.*, 2024; Alghoul *et al.*, 2021; Barbarino, 2021; Bernardini *et al.*, 2014; Green *et al.*, 2024; Grunebaum; Elsaie; Kaufman, 2010; Jacovella *et al.*, 2006; Juhász; Levin; Marmur, 2018; Juhász; Marmur, 2018; Moers-Carpi *et al.*, 2012; Moradi *et al.*, 2021; Rovatti; Pellacani; Guida, 2020; Sadick; Katz; Roy, 2007; Simunovic *et al.*, 2017; Somenek, 2024; Wollina; Goldman, 2020), também utilizaram fotos para avaliar a eficácia do tratamento. As imagens comparativas de antes e depois demonstraram uma redução dos sinais de envelhecimento nos pacientes.

O estudo de Rovatti, Pellacani e Guida (2020), que utilizou MCR e D-OCT, evidenciou variações positivas na morfologia do colágeno e aumento na densidade vascular, como ilustrado na Figura 7. Por outro lado, o estudo de Moers-Carpi *et al.* (2012), que empregou RM para avaliar o volume das bochechas, revelou uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre o lado esquerdo e direito, indicando uma assimetria no tratamento.

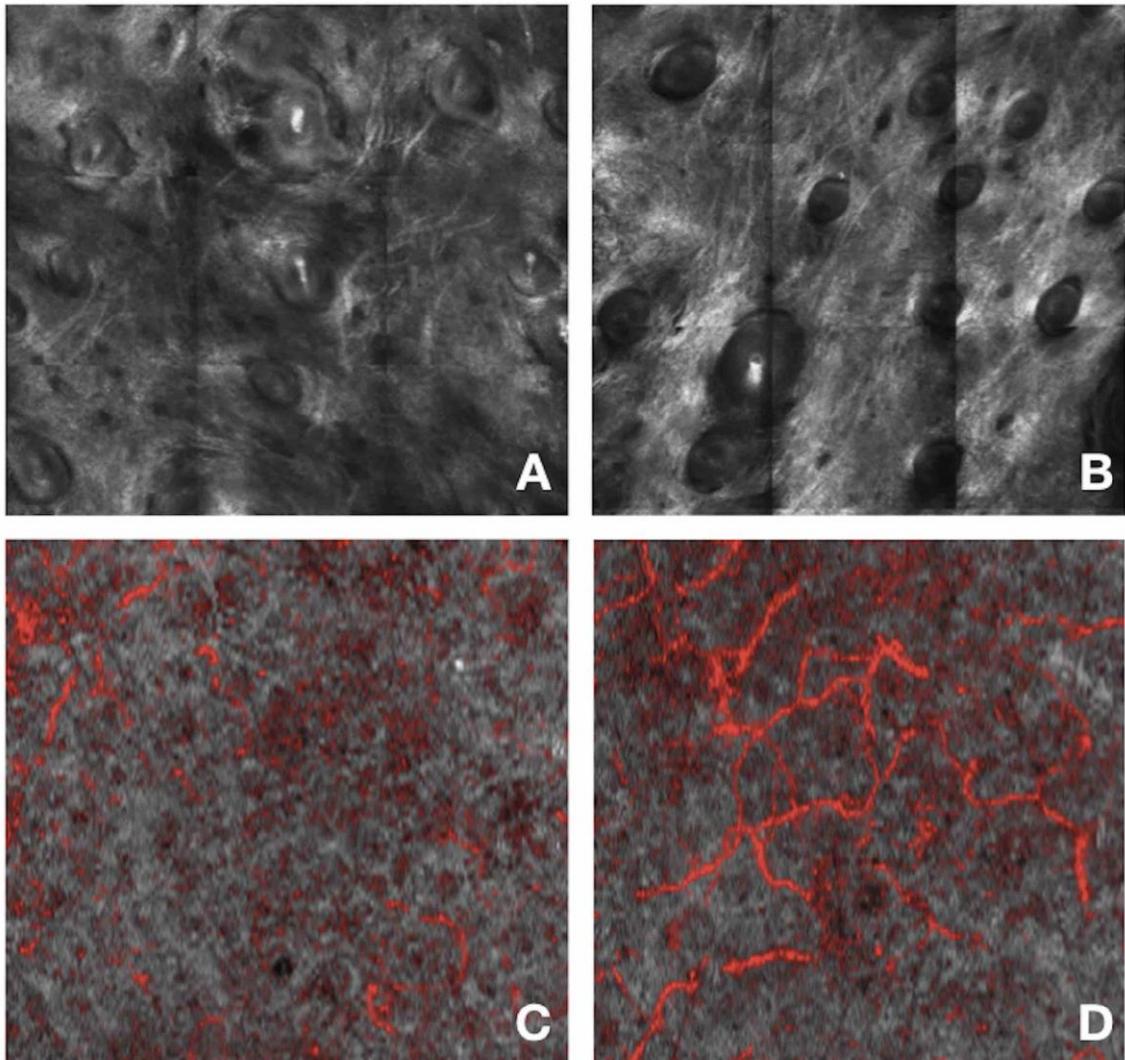
**Tabela 3.** Flacidez, volume e contorno facial

	<b>ANTES</b>	<b>DEPOIS</b>
Barbarino, 2021	Escore Têmpera: 3 indivíduos = grau 2 5 indivíduos = grau 3 2 indivíduos = grau 4	Escala ATHS: 9 indivíduos = grau 1 1 indivíduo = grau 2
Baspeyras <i>et al.</i> , 2017	Escore maxilar: Face completa: 2.42 (1.0 -3.5)  Linha de marionete: Face completa: 2.33 (1.0 – 4.0)	Escala MJAS: Face completa: 1.45 (p=0.0015)  Linha de marionete: Face completa: 1.50 (p=0.0004)
Moradi <i>et al.</i> , 2021	Escore maxilar esquerdo: Escore 2: 65 (52.8) Escore 3: (47.2)  Escore maxilar direito Escore 2: 65 (52.8) Escore 3: 58 (47.2)	Escala MJAS Maxilar esquerdo e direito = ≥1 ponto de melhora
Grunebaum; Elsaie; Kaufman, 2010	Escore sulcos nasolabiais: Escore: 4	Escala LRS: redução de 1 ponto, com melhora significativa (p < 0,05)
Juhász; Levin; Marmur, 2017	Escore têmpera: Escore: 2.7	Escala MVTSS: 14 dias = redução para 1.1 6 semanas: 0.7 (melhora significativa, com p < 0,05) 12 meses: 1.5
Juhász; Marmur, 2018	Escore mandíbula: Escore: 2.2	Escala MJAS: 14 dias = redução para 0.8 6 semanas: 0.3 (melhora significativa, com p < 0,05) 12 meses: 1.3
Moers-Carpi <i>et al.</i> , 2012	Escore bochecha: Informação não encontrada	Escala CVSS: diferença estatisticamente significativa (p < 0,05) no volume da bochecha, nos lados esquerdo e direito
Green <i>et al.</i> , 2024	Escore mandíbula: severa	Escala MJAS: Melhora: 93,7% (n = 74/79) em 12 semanas; 89,0% (n = 65/73) em 24 semanas; e 73,1% (n = 49/67) em 48 semanas.
Rovatti; Pellacani; Guida, 2020	Escore terço médio e inferior: Plenitude da bochecha: 2.7 Região nasolabial: 2.8 Comissura oral: 2.4 Linhas de marionete: 2.4 Linha da mandíbula: 2.1	Escala SLF e CVSS: Plenitude da bochecha: 0.97 Região nasolabial: 0.95 Comissura oral: 0.8 Linhas de marionete: 0.7 Linha da mandíbula: 0.8

Somenek, 2024	Escore ríides periorais: rugas severas	Escala WSL: rugas leves
---------------	---	----------------------------

Fonte: Elaborada pela autora.

**Figura 7.** Imagem (A) fibras de colágeno em TO; e Imagem (B) fibras de colágeno em T1. Imagem (C) densidade dos vasos em TO; e Imagem (D) densidade dos vasos em T1



Variações da morfologia do colágeno observadas por microscopia confocal de reflectância (A e B) e variações na densidade vascular por tomografia de coerência (C e D). Fonte: Rovatti, Pellacani e Guida, 2020.

## 4.2 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS

**Tabela 4.** Instrumentos de avaliação de risco de viés do Instituto Joana Briggs para pesquisa qualitativa, estudo do tipo coorte e ensaio clínico randomizado

Estudos/Questões	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	%	Qualidade do estudo
Barbarino, 2021 Estudo de Coorte	NA	NA	S	N	N	S	S	S	S	NA	S	NA	NA	75	Média
Bernardini <i>et al.</i> , 2014 Estudo de Coorte	NA	NA	S	N	N	NC	S	S	S	NA	S	NA	NA	62	Média
Somenek, 2024 Estudo de Coorte	NA	NA	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	NA	NA	100	Alta
Amaral <i>et al.</i> , 2024 Pesquisa qualitativa	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NA	NA	NA	100	Alta
Alghoul <i>et al.</i> , 2021 Estudo de Coorte	NA	NA	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	NA	NA	100	Alta
Rovatti; Pellacani; Guida, 2020 Coorte	NA	NA	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	NA	NA	100	Alta
Simunovic <i>et al.</i> , 2017 Estudo de Coorte	NA	NA	S	NC	NC	S	S	S	S	NA	S	NA	NA	75	Média
Grunebaum; Elsaie; Kaufman, 2010 Ensaio Clínico Randomizado	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100	Alta
Baspeyras <i>et al.</i> , 2017 Estudo de Coorte	NA	NA	S	NC	NC	S	S	S	S	NA	S	NA	NA	75	Média
Juhász; Levin; Marmur, 2017 Coorte	NA	NA	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	NA	NA	100	Alta
Juhász; Marmur, 2018	NA	NA	S	NC	NC	S	S	S	S	S	S	NA	NA	87	Alta

Estudo de Coorte																
Moers-Carpi <i>et al.</i> , 2012 Ensaio Clínico Randomizado	S	N	NC	N*	N	S	N	S	S	S	S	S	S	61	Média	
Moradi <i>et al.</i> , 2021 Ensaio Clínico Randomizado	S	S	S	N*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	92	Alta	
Green <i>et al.</i> , 2024 Ensaio Clínico Randomizado	S	S	NC	N*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	84	Alta	
Jacovella <i>et al.</i> , 2006 Estudo de Coorte	NA	NA	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	NA	NA	100	Alta	
Jansen; Graivier, 2006 Estudo de Coorte	NA	NA	S	N	N	S	S	S	N	N	S	NA	NA	62	Média	
Sadick; Katz; Roy, 2007 Estudo de Coorte	NA	NA	S	NC	NC	S	S	S	S	NA	S	NA	NA	75	Média	
Wollina; Goldman, 2020 Estudo de Coorte	NA	NA	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	NA	NA	100	Alta	

Legenda: S = Sim; N = Não; NC = Não está claro; NA = Não se aplica.

Fonte: Elaborada pela autora.

Na Tabela 4, observa-se que 11 estudos foram classificados com alta qualidade ou baixo risco de viés, enquanto 7 estudos foram avaliados com média qualidade ou moderado risco de viés.

Para os estudos de coorte, os itens que receberam as menores avaliações estiveram relacionados aos fatores de confusão, especificamente nas questões 4 e 5 do instrumento de avaliação. Além disso, na primeira questão, foi atribuída a avaliação “Não se aplica” para todos os estudos de coorte, uma vez que esses estudos foram realizados com apenas um grupo.

Com relação aos ensaios clínicos randomizados, 2 estudos não esclareceram se havia diferenças nas linhas de base entre os grupos (questão 3). Outros 3 estudos não relataram se o cegamento dos participantes foi implementado (questão 4).

## 5 DISCUSSÃO

Desde a sua aprovação para uso estético, a CaHA tem sido amplamente utilizada para volumização e redefinição dos contornos faciais (Alghoul *et al.*, 2021). Nesse contexto, foi conduzida uma avaliação sistemática do seu uso, com foco no rejuvenescimento facial.

A maioria dos estudos incluídos foi do tipo coorte, o que reflete o objetivo principal de avaliar os resultados do tratamento antes e depois da aplicação da CaHA, sem a necessidade obrigatória de um grupo controle. Exceção a isso foi um ensaio clínico randomizado (Grunebaum; Elsaie; Kaufman, 2010), que dividiu a face do mesmo paciente em duas hemifaces para comparação, e também avaliou a dor associada ao tratamento. Os demais ensaios clínicos incluíram controles retardados (Green *et al.*, 2024; Moers-Carpi *et al.*, 2012; Moradi *et al.*, 2021), em que a CaHA foi injetada apenas após a primeira avaliação, permitindo uma comparação entre o período inicial e os resultados subsequentes.

Embora 2 estudos (Barbarino, 2021; Bernardini *et al.*, 2014) tenham avaliado suas amostras em um curto período de 1 mês, oferecendo principalmente uma visão sobre o volume ganho, a maioria dos estudos proporcionou um acompanhamento mais prolongado, demonstrando a durabilidade e a eficácia do tratamento em longo prazo.

A maioria dos estudos incluídos (Barbarino, 2021; Baspeyras *et al.*, 2017, Green *et al.*, 2024; Grunebaum; Elsaie; Kaufman, 2010; Moers-Carpi *et al.*, 2012; Moradi *et al.*, 2021; Juhász; Levin; Marmur, 2018; Juhász; Marmur, 2018; Rovatti; Pellacani; Guida, 2020; Somenek, 2024) avaliou seus resultados utilizando escalas validadas (Narins *et al.*, 2012), que oferecem uma avaliação prévia e permitem uma análise padronizada dos resultados.

Por outro lado, alguns estudos que não utilizaram escalas validadas, mas apenas questionários de satisfação (Alghoul *et al.*, 2021; Bernardini *et al.*, 2014; Simunovic *et al.*, 2017), apresentaram resultados que podem ser considerados subjetivos. Contudo, esses estudos também utilizaram fotografias, possibilitando uma avaliação visual mais objetiva dos resultados. A percepção de melhoria do paciente é um dado importante. Todavia, as medidas protocoladas e visuais são fundamentais para uma análise crítica dos resultados.

Uma limitação significativa na análise dos resultados foi a falta de questionários

de satisfação padronizados em todos os estudos. A maioria utilizou métodos diferentes para medir a satisfação, alguns com escalas numéricas e outros com relatos verbais, o que dificultou a padronização e a comparação desses dados.

O estudo de Rovatti, Pellacani e Guida (2020), que avaliou a morfologia do colágeno e a densidade dos vasos por meio de MCR e D-OCT, apresentou um resultado mensurável e objetivo quanto ao processo de bioestímulo. Diferentemente dos questionários, que dependem da percepção subjetiva dos avaliadores e pacientes, esses métodos de imagem fornecem dados que não são influenciados por interpretações pessoais, permitindo uma visão mais precisa e independente dos efeitos do tratamento.

Para todos os estudos incluídos, a CaHA demonstrou ser um preenchedor e bioestimulador eficaz, com longa duração e aplicabilidade em diferentes regiões da face. As metodologias aplicadas nos estudos mostraram resultados consistentemente positivos, indicando uma melhora média crescente em todas as semanas avaliadas após o tratamento com a CaHA. Essa melhora positiva foi observada em todas as faixas etárias abordadas. O estudo de Wollina e Goldman (2020) destacou que a melhora foi alcançável independentemente da idade, incluindo pacientes com mais de 70 anos.

Uma observação relevante entre os estudos que monitoraram os indivíduos em diferentes momentos (Baspeyras *et al.*, 2017; Green *et al.*, 2024; Grunebaum; Elsaie; Kaufman, 2010; Juhász; Levin; Marmur, 2017; Juhász; Marmur, 2018; Moradi *et al.*, 2021; Rovatti; Pellacani; Guida, 2020) é que as alterações positivas observadas se mantiveram ao longo de um período mais extenso. Isso pode estar relacionado ao efeito bioestimulador da CaHA e à síntese de novo colágeno que ela promove.

Um ponto importante, especialmente considerando que muitos pacientes temem perder a naturalidade com tratamentos estéticos, é que, de maneira geral, tanto os profissionais quanto os pacientes avaliaram o efeito do tratamento com CaHA como natural (Rovatti; Pellacani; Guida, 2020).

Algumas limitações podem ser pontuadas nesta revisão sistemática. O primeiro fator que restringiu uma análise mais detalhada dos resultados foi a falta de uma escala padronizada aplicada em todos os estudos. A diversidade nas metodologias de avaliação dificultou a comparação direta e a padronização dos dados. Além disso, todos os estudos incluídos focaram em humanos e foram voltados para a estética facial, o que limita a possibilidade de quantificação precisa do ganho de densidade

dérmica. A análise histológica, por exemplo, poderia ter fornecido dados mais específicos, mas não foi empregada nos estudos revisados.

Outro aspecto importante é que a maioria dos pacientes incluídos era composta por mulheres, o que limita a capacidade de comparar os resultados entre homens e mulheres. A predominância feminina nas amostras pode influenciar a generalização dos resultados para a população masculina.

E ainda, muitos estudos avaliaram a CaHA em combinação com outras substâncias, o que pode ter impactado a interpretação dos resultados e a inclusão dos estudos na revisão. Essa combinação de tratamentos dificulta a avaliação isolada da eficácia da CaHA.

Portanto, novos estudos que utilizem escalas validadas uniformes e recursos avançados para medir o aumento da densidade dérmica são necessários para aprofundar a compreensão dos efeitos da CaHA. A padronização das metodologias e a inclusão de amostras mais diversificadas podem contribuir para uma análise mais precisa e generalizável dos resultados.

## 6 CONCLUSÃO

Os estudos revisados confirmam que a CaHA é eficaz na redução dos sinais do envelhecimento, atuando como um preenchedor e bioestimulador que promove a neocolagênese e o aumento da densidade dérmica. Esse efeito não só melhora os contornos faciais ao proporcionar um volume inicial, como também é perceptível tanto para os profissionais quanto para os pacientes, como evidenciado por escalas de avaliação, questionários e registros fotográficos.

No entanto, para aprofundar a compreensão dos mecanismos de ação da CaHA e seu impacto na densidade dérmica, são necessários estudos adicionais. A utilização de ferramentas tecnológicas avançadas, como fotografias tridimensionais padronizadas, microscopia, ressonância magnética e ultrassonografia, de modo a proporcionar uma visão mais precisa e objetiva dos efeitos da CaHA. Embora as escalas de avaliação sejam importantes, a padronização dos métodos permitirá obter resultados mais concretos e comparáveis sobre os efeitos da injeção de CaHA.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Consultas ANVISA**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/genericos/q/?nomeProduto=radiesse>. Acesso em: 10 mar. 2024.

AGUILERA, Shino; MCCARTHY, Alec; KHALIFIAN, Saami; LORENC, Paul; GOLDIE, Kate. The Role of Calcium Hydroxylapatite (Radiesse) as a Regenerative Aesthetic Treatment: A Narrative Review. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 43, n. 10, p. 1063-1090, 2023.

ALBERTS, Bruce; JOHNSON, Alexander; LEWIS, Julian; MORGAN, David; RAFF, Martin. **Biologia Molecular da Célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

ALGHOUL, Mohammed; VACA, Elbert; BRICKER, Jonathan; MIOTON, Lauren. Enhancing the lateral orbital “C-angle” with calcium hydroxylapatite: an anatomic and clinical study. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 41, n. 8, p. 952-966, 2021.

ALVES, Rubina; ESTEVES, Tiago; TRELLES, Mario. Factores intrínsecos y extrínsecos implicados en el envejecimiento cutáneo. **Cirugía Plástica Ibero-latinoamericana**, v. 39, n. 1, p. 89-102, 2013.

AMARAL, Virginia; RAMOS, Helena; CAVALLIERI, Fernanda; MUNIZ, Mariana; MUZY, Guilherme. An Innovative Treatment Using Calcium Hydroxyapatite for Non-Surgical Facial Rejuvenation: The Vectorial-Lift Technique. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 7, p. 1-10, 2024.

ANDRADE, Waldirene M. **Hidroxiapatita de Cálcio: Preenchimento e Bioestimulação de colágeno, uma revisão de literatura**. 2021. 31 f. Monografia (Especialização em Harmonização Orofacial) – Faculdade Sete Lagoas, Barueri, São Paulo, 2021.

BARBARINO, Sheila C. Correction of temporal wasting using calcium hydroxylapatite with integral lidocaine: an underused procedure for enhancing overall facial appearance. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 1, p. 62-66, 2021.

BASPEYRAS, Martine; DALLARA, Jean-Marie; CARTIER, Hugues; CHARAVEL, Marie-Hélène; DUMAS, Laurent. Restoring jawline contour with calcium hydroxylapatite: a prospective, observational study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 16, n. 3, p. 342-347, 2017.

BERNARDINI, Francesco; CETINKAYA, Altug; DEVOTO, Martin; ZAMBELLI, Alessandra. Calcium hydroxyl-apatite (Radiesse) for the correction of periorbital hollows, dark circles, and lower eyelid bags. **Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 30, n. 1, p. 34-39, 2014.

CARRUTHERS, Alastair; LIEBESKIND, Marc; CARRUTHERS, Jean; FORSTER, Bruce. Radiographic and computed tomographic studies of calcium hydroxylapatite for treatment of HIV-associated facial lipoatrophy and correction of nasolabial folds. **Dermatologic Surgery**, v. 34, n. 1, p. S78-S84, 2008.

CARRUTHERS, Jean; FLYNN, Timothy; GEISTER, Thorin; GÖRTELMEYER, Roman; HARDAS, Bhushan; HIMMIRICH, Silvia *et al.* Validated assessment scales for the mid face. **Dermatologic Surgery**, v. 38, n. 2, p. 320-332, 2012.

CARRUTHERS, Jean; JONES, Derek; HARDAS, Bhushan; MURPHY, Diane; DONOFRIO, Lisa; SYKES, Jonathan *et al.* Development and validation of a photonumeric scale for evaluation of volume deficit of the temple. **Dermatologic Surgery**, v. 42, n. 1, p. S203-S210, 2016.

COIMBRA, Daniel D.; URIBE, Natalia C.; OLIVEIRA, Betina S. "Quadralização facial" no processo do envelhecimento. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 6, n. 1, p. 65-71, 2014.

CORDUFF, Niamh. Introducing aesthetic regenerative scaffolds: An immunological perspective. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 22, n. 1, p. 8-14, 2023.

COSTA, Daniel dos Anjos. **Classificação de rugas cutâneas periorbitais em imagens digitais**. 2016. 125 f. Dissertação (Mestrado em Mecatrônica) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2016.

CUNHA, Marisa; ENGRACIA, Marcela; SOUZA, Luciana; MACHADO FILHO, Carlos. Biostimulators and their mechanisms of action. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 12, n. 2, p. 109-117, 2020.

DURKIN, Alan; LACKEY, Alexandra; TRANCHILLA, Alyssa; POLING, Maxwell; GLASSMAN, Gabriella; WOLTJEN, Nick. Single-center, prospective comparison of calcium hydroxylapatite and Vycross-20L in midface rejuvenation: Efficacy and patient-perceived value. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 2, p. 442-450, 2021.

FERRAZ, Isabela; REIS, Luciana; ASSIS, Wagner; RABELO, Lilian. Impactos dos fatores extrínsecos no envelhecimento precoce: uma reflexão teórica. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. e21210615761, 2021.

FLORES, Luis Patricio Ortiz. O envelhecimento da população brasileira. **Redeca, Revista Eletrônica do Departamento de Ciências Contábeis & Departamento de Atuária e Métodos Quantitativos**, v. 2, n. 1, p. 86-100, 2015.

GREEN, Jeremy; CAMPO, Roberta; DURKIN, Alan; FUNT, David; NASRALLAH, Nicole; MARTINEZ, Keith. Long-term duration and safety of Radiesse (+) for the treatment of jawline. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 27, 2024.

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, n. 1, p. 760-765, 2010.

HAYDONT, Valérie; BERNARD, Bruno; FORTUNEL, Nicolas. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 177, p. 150-156, 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Em 2022, expectativa de vida era de 75,5 anos**. 2023. Disponível em:

<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/38455-em-2022-expectativa-de-vida-era-de-75-5-anos>. Acesso em: 25 mar. 2024.

INTERNATIONAL SOCIETY OF AESTHETIC PLASTIC SURGERY (ISAPS). 2020. Disponível em: <https://www.isaps.org/pt/>. Acesso em: 22 mar. 2024.

JACOVELLA, Patricio F.; PEIRETTI, Claudia; CUNILLE, Diego; SALZAMENDI, Mauricio; SCHECHTEL, Sophia. Long-lasting results with hydroxylapatite (Radiesse) facial filler. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 118, n. 3, p. 15S-21S, 2006.

JANSEN, David A.; GRAIVIER, Miles H. Evaluation of a calcium hydroxylapatite-based implant (Radiesse) for facial soft-tissue augmentation. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 118, n. 3, p. 22S-30S, 2006.

JUHÁSZ, Margit L. W.; LEVIN, Melissa K.; MARMUR, Ellen S. Pilot study examining the safety and efficacy of calcium hydroxylapatite filler with integral lidocaine over a 12-month period to correct temporal fossa volume loss. **Dermatologic Surgery**, v. 44, n. 1, p. 93-100, 2017.

JUHÁSZ, Margit L. W.; MARMUR, Ellen S. Examining the efficacy of calcium hydroxylapatite filler with integral lidocaine in correcting volume loss of the jawline – a Pilot Study. **Dermatologic Surgery**, v. 44, n. 8, p. 1084-1093, 2018.

KANASI, Eleni; AYILAVARAPU, Srinivas; JONES, Judith. The aging population: demographics and the biology of aging. **Periodontology 2000**, v. 72, n. 1, p. 13-18, 2016.

LIMA, Natália B.; SOARES, Marília L. S. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. **Clinical and Laboratorial Research in Dentistry**, p. 1-18, 2020.

LORENC, Z. Paul; BASS, Lawrence; FITZGERALD, Rebecca; GOLDBERG, David; GRAIVIER, Miles. Physiochemical characteristics of calcium hydroxylapatite (CaHA). **Aesthetic Surgery Journal**, v. 38, n. 1, p. S8-S12, 2018.

MOERS-CARPI, Marion; STORCK, Ragnar; HOWELL, David; OGILVIE, Patrícia; OGILVIE, Alexandra. Physician and patient satisfaction after use of calcium hydroxylapatite for cheek augmentation. **Dermatologic Surgery**, v. 38, n. 7, p. 1217-1222, 2012.

MORADI, Amir; BLOOM, Jason; VERMA, Amit; CHENG, Nuo; DUNCAN, Ashlee. Development and Validation of a Photometric Scale for Evaluation of Jawline Contour. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 22, n. 2, p. 203-209, 2023.

MORADI, Amir; GREEN, Jeremy; COHEN, Joel; JOSEPH, John; DAKOVIC, Rada; ODENA, Gemma *et al.* Effectiveness and safety of calcium hydroxylapatite with lidocaine for improving jawline contour. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 20, n. 11, p. 1231-1238, 2021.

MUNIR, Muhammad Usman; SALMAN, Sajal; IHSAN, Ayehsa; ELSAMAN, Tilal. Synthesis, characterization, functionalization and bio-applications of hydroxyapatite

nanomaterials: an overview. **International Journal of Nanomedicine**, v. 2, n. 17, p. 1903-1925, 2022.

NARINS, Rhoda; CARRUTHERS, Jean; FLYNN, Timothy; GEISTER, Thorin; GÖRTELMEYER, Roman; HARDAS, Bhushan *et al.* Validated assessment scales for the lower face. **Dermatologic Surgery**, v. 38, n. 2, p. 333-342, 2012.

NEWMAN, Michael; TAKEI, Henry; KLOKKEVOLD, Perry; CARRANZA, Fermin. **Periodontia Clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

ORTOLAN, Morgana; BIONDO-SIMÕES, Maria de Lourdes; BARONI, Eloina; AUERSVALD, André; MONTEMOR NETTO, Mário; BIONDO-SIMÕES, Rachel. Influência do envelhecimento na qualidade da pele de mulheres brancas: o papel do colágeno, da densidade de material elástico e da vascularização. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 28, n. 1, p.41-48, 2013.

PEREIRA, Flávia Fagundes; BRAGA, Clarissa; SOUZA, Mário; SOUZA, Daniela. Camadas da face e mudanças associadas com o envelhecimento facial. **Aesthetic Orofacial Science**, v. 2, n. 2, p. 129-143, 2021.

REIS, Carla; BARBOSA, Larissa; PIMENTEL, Vitor. O desafio do envelhecimento populacional na perspectiva sistêmica da saúde. **BNDES Setorial**, n. 44, p. 87-124, 2016.

RIDENOUR, Brock; KONTIS, Theda C. Injectable calcium hydroxylapatite microspheres (Radiesse). **Facial Plastic Surgery**, v. 25, n. 2, p. 100-105, 2009.

ROVATTI, Pier Paolo; PELLACANI, Giovanni; GUIDA, Stefania. Hyperdiluted calcium hydroxylapatite 1: 2 for mid and lower facial skin rejuvenation: efficacy and safety. **Dermatologic Surgery**, v. 46, n. 12, p. e112-e117, 2020.

RUDNICKA, Ewa; NAPIERALA, Paulina; PODFIGURNA, Agnieszka; MECZEKALSKI, Blazej. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. **Maturitas**, v. 139, p. 6-11, 2020.

SADICK, Neil S.; KATZ, Bruce E.; ROY, Deborshi. 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**, v. 33, n. 2, p. S122-S126, 2007.

SHIN, Sun Hye; LEE, Yoon; RHO, Nark; PARK, Kui. Skin aging from mechanisms to interventions: focusing on dermal aging. **Frontiers in Physiology**, v. 14, p. 1195272, 2023.

SILVEIRA, Cintia Helena; CORDEIRO, Aline Carolina; KRUKOSHI, Daniel; BATAGLIN, Elisa; TIBURSKI JÚNIOR, Dilgênio; PERIOLO, Giulia. Orofacial harmonization: advanced stages and differences between Calcium Hydroxyapatite and Poly-L-lactic acid. **Simmetria Orofacial Harmonization in Science**, v. 3, n. 11, p. 62-72, 2022.

SIMUNOVIC, Filip; SCHLAGER, Stefan; MONTANARI, Michaela; IBLHER, Niklas. Prospective 3D analysis of facial soft tissue augmentation with calcium

hydroxylapatite. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 19, n. 5, p. 283-289, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (SBD). **Notícias**. Disponível em: <https://www.sbdgo.org.br/novo/Home/noticia/315>. Acesso em: 23 mar. 2024.

SOMENEK, Michael. Hyperdilute Calcium Hydroxylapatite for the Treatment of Perioral Rhytids: A Pilot Study. **Aesthetic Surgery Journal Open Forum**, v. 5, n. 6, 2024.

TEIXEIRA, Ilka Nicéia D.; GUARIENTO, Maria Elena. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 6, p. 2845-2857, 2010.

TEIXEIRA, Marcus Zulian. Telomere length: biological marker of cellular vitality, aging, and health-disease process. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, v. 67, n. 2, p. 173-177, 2021.

TRINDADE, Paulo Ricardo. Procedimentos estéticos não cirúrgicos realizados no Brasil entre 2010 e 2020. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 3, n. 4, p. 42-50, 2022.

WOLLINA, Uwe; GOLDMAN, Alberto. Long lasting facial rejuvenation by repeated placement of calcium hydroxylapatite in elderly women. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 6, p. e14183, 2020.

WYLES, Saranya P.; CARRUTHERS, Jean; DASHTI, Parisa; YU, Grace; YAP, Jane; GINGERY, Anne *et al.* Cellular Senescence in Human Skin Aging: Leveraging Senotherapeutics. **Gerontology**, v. 70, n. 1, p. 7-14, 2024.

## ANEXOS

## ANEXO A – PRISMA 2020



## PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	

Público



## PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

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

## ANEXO B – AVALIAÇÃO CRÍTICA DO JBI PARA ESTUDOS DE COORTE



# CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews

**jbi.global**

ORCID iD Provider Number 00123M

Público

## INTRODUCTION

JBI is an international research organisation based in the Faculty of Health and Medical Sciences at the University of Adelaide, South Australia. JBI develops and delivers unique evidence-based information, software, education and training designed to improve healthcare practice and health outcomes. With over 70 Collaborating Entities, servicing over 90 countries, JBI is a recognised global leader in evidence-based healthcare.

### JBI Systematic Reviews

The core of evidence synthesis is the systematic review of literature of a particular intervention, condition or issue. The systematic review is essentially an analysis of the available literature (that is, evidence) and a judgment of the effectiveness or otherwise of a practice, involving a series of complex steps. JBI takes a particular view on what counts as evidence and the methods utilised to synthesise those different types of evidence. In line with this broader view of evidence, JBI has developed theories, methodologies and rigorous processes for the critical appraisal and synthesis of these diverse forms of evidence in order to aid in clinical decision-making in healthcare. There now exists JBI guidance for conducting reviews of effectiveness research, qualitative research, prevalence/incidence, etiology/risk, economic evaluations, text/opinion, diagnostic test accuracy, mixed-methods, umbrella reviews and scoping reviews. Further information regarding JBI systematic reviews can be found in the [JBI Evidence Synthesis Manual](#).

### JBI Critical Appraisal Tools

All systematic reviews incorporate a process of critique or appraisal of the research evidence. The purpose of this appraisal is to assess the methodological quality of a study and to determine the extent to which a study has addressed the possibility of bias in its design, conduct and analysis. All papers selected for inclusion in the systematic review (that is – those that meet the inclusion criteria described in the protocol) need to be subjected to rigorous appraisal by two critical appraisers. The results of this appraisal can then be used to inform synthesis and interpretation of the results of the study. JBI Critical appraisal tools have been developed by the JBI and collaborators and approved by the JBI Scientific Committee following extensive peer review. Although designed for use in systematic reviews, JBI critical appraisal tools can also be used when creating Critically Appraised Topics (CAT), in journal clubs and as an educational tool.

Público

## JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include  Exclude  Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to [jbisynthesis@adelaide.edu.au](mailto:jbisynthesis@adelaide.edu.au).

Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies - 3

Público

## EXPLANATION OF COHORT STUDIES CRITICAL APPRAISAL

How to Cite: Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk . In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIManual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>

### Cohort Studies Critical Appraisal Tool

Answers: Yes, No, Unclear or Not/Applicable

#### 1. Were the two groups similar and recruited from the same population?

Check the paper carefully for descriptions of participants to determine if patients within and across groups have similar characteristics in relation to exposure (e.g. risk factor under investigation). The two groups selected for comparison should be as similar as possible in all characteristics except for their exposure status, relevant to the study in question. The authors should provide clear inclusion and exclusion criteria that they developed prior to recruitment of the study participants.

#### 2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?

A high quality study at the level of cohort design should mention or describe how the exposures were measured. The exposure measures should be clearly defined and described in detail. This will enable reviewers to assess whether or not the participants received the exposure of interest.

#### 3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?

The study should clearly describe the method of measurement of exposure. Assessing validity requires that a 'gold standard' is available to which the measure can be compared. The validity of exposure measurement usually relates to whether a current measure is appropriate or whether a measure of past exposure is needed.

Reliability refers to the processes included in an epidemiological study to check repeatability of measurements of the exposures. These usually include intra-observer reliability and inter-observer reliability.

#### 4. Were confounding factors identified?

Confounding has occurred where the estimated intervention exposure effect is biased by the presence of some difference between the comparison groups (apart from the exposure investigated/of interest). Typical confounders include baseline characteristics, prognostic factors, or concomitant exposures (e.g. smoking). A confounder is a difference between the comparison groups and it influences the direction of the study results. A high quality study at the level of cohort design will identify the potential confounders and measure them (where possible). This is difficult for studies where behavioral, attitudinal or lifestyle factors may impact on the results.

**5. Were strategies to deal with confounding factors stated?**

Strategies to deal with effects of confounding factors may be dealt within the study design or in data analysis. By matching or stratifying sampling of participants, effects of confounding factors can be adjusted for. When dealing with adjustment in data analysis, assess the statistics used in the study. Most will be some form of multivariate regression analysis to account for the confounding factors measured. Look out for a description of statistical methods as regression methods such as logistic regression are usually employed to deal with confounding factors/variables of interest.

**6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?**

The participants should be free of the outcomes of interest at the start of the study. Refer to the 'methods' section in the paper for this information, which is usually found in descriptions of participant/sample recruitment, definitions of variables, and/or inclusion/exclusion criteria.

**7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?**

Read the methods section of the paper. If for e.g. lung cancer is assessed based on existing definitions or diagnostic criteria, then the answer to this question is likely to be yes. If lung cancer is assessed using observer reported, or self-reported scales, the risk of over- or under-reporting is increased, and objectivity is compromised. Importantly, determine if the measurement tools used were validated instruments as this has a significant impact on outcome assessment validity.

Having established the objectivity of the outcome measurement (e.g. lung cancer) instrument, it's important to establish how the measurement was conducted. Were those involved in collecting data trained or educated in the use of the instrument/s? (e.g. radiographers). If there was more than one data collector, were they similar in terms of level of education, clinical or research experience, or level of responsibility in the piece of research being appraised?

**8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?**

The appropriate length of time for follow up will vary with the nature and characteristics of the population of interest and/or the intervention, disease or exposure. To estimate an appropriate duration of follow up, read across multiple papers and take note of the range for duration of follow up. The opinions of experts in clinical practice or clinical research may also assist in determining an appropriate duration of follow up. For example, a longer timeframe may be needed to examine the association between occupational exposure to asbestos and the risk of lung cancer. It is important, particularly in cohort studies that follow up is long enough to enable the outcomes. However, it should be remembered that the research question and outcomes being examined would probably dictate the follow up time.

**9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?**

It is important in a cohort study that a greater percentage of people are followed up. As a general guideline, at least 80% of patients should be followed up. Generally a dropout rate of 5% or less is considered insignificant. A rate of 20% or greater is considered to significantly impact on the validity of the study. However, in observational studies conducted over a lengthy period of time a higher dropout rate is to be expected. A decision on whether to include or exclude a study because of a high dropout rate is a matter of judgement based on the reasons why people dropped out, and whether dropout rates were comparable in the exposed and unexposed groups.

Reporting of efforts to follow up participants that dropped out may be regarded as an indicator of a well conducted study. Look for clear and justifiable description of why people were left out, excluded, dropped out etc. If there is no clear description or a statement in this regards, this will be a 'No'.

**10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?**

Some people may withdraw due to change in employment or some may die; however, it is important that their outcomes are assessed. Selection bias may occur as a result of incomplete follow up. Therefore, participants with unequal follow up periods must be taken into account in the analysis, which should be adjusted to allow for differences in length of follow up periods. This is usually done by calculating rates which use person-years at risk, i.e. considering time in the denominator.

**11. Was appropriate statistical analysis used?**

As with any consideration of statistical analysis, consideration should be given to whether there was a more appropriate alternate statistical method that could have been used. The methods section of cohort studies should be detailed enough for reviewers to identify which analytical techniques were used (in particular, regression or stratification) and how specific confounders were measured.

For studies utilizing regression analysis, it is useful to identify if the study identified which variables were included and how they related to the outcome. If stratification was the analytical approach used, were the strata of analysis defined by the specified variables? Additionally, it is also important to assess the appropriateness of the analytical strategy in terms of the assumptions associated with the approach as differing methods of analysis are based on differing assumptions about the data and how it will respond.

ANEXO C – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS PARA ENSAIOS CONTROLADOS  
RANDOMIZADO



**JBI CRITICAL APPRAISAL TOOL  
FOR ASSESSMENT OF RISK OF  
BIAS FOR RANDOMIZED  
CONTROLLED TRIALS**

2023

**jbi.global**

CRICOS Provider Number 00123M

## INTRODUCTION

**JBI** is a global organisation promoting and supporting evidence-based decisions that improve health and health service delivery.

JBI offers a unique range of solutions to access, appraise and apply the best available evidence.

JBI's approach to evidence-based healthcare is unique. JBI considers evidence-based healthcare as decision making that considers the feasibility, appropriateness, meaningfulness and effectiveness (FAME) of healthcare practice.

### JBI Systematic Reviews

The core of evidence synthesis is the systematic review of literature of a particular intervention, condition or issue. The systematic review is essentially an analysis of the available evidence and a judgment of the effectiveness or otherwise of a practice, involving a series of complex steps. JBI take a particular view on what counts as evidence and the methods utilized to synthesize those different types of evidence. In line with this broader view of evidence, JBI has developed theories, methodologies and rigorous processes for the critical appraisal and synthesis of these diverse forms of evidence in order to aid in clinical decision-making in health care. Guidance now exists for conducting reviews of effectiveness research, qualitative research, prevalence/incidence, etiology/risk, economic evaluations, text/opinion, diagnostic test accuracy, mixed-methods, umbrella reviews and scoping reviews. Further information regarding JBI systematic reviews can be found in the JBI Manual for Evidence Synthesis.

### JBI Critical Appraisal Tools

All systematic reviews incorporate a process of critique or appraisal of the research evidence. The purpose of this appraisal for quantitative evidence is to determine the extent to which a study has addressed the possibility of bias in its design, conduct and analysis. All papers selected for inclusion in the systematic review (that is – those that meet the inclusion criteria described in the protocol) need to be subjected to rigorous appraisal by two critical appraisers. The results of this appraisal can then be used to inform synthesis and interpretation of the results of the study. **Although designed for use in systematic reviews, JBI critical appraisal tools can also be used when creating Critically Appraised Topics (CATs), in journal clubs and as an educational tool.**

#### How were these tools developed?

JBI critical appraisal tools have been developed by JBI and collaborators. The particular iteration of this tool was developed by the JBI Effectiveness Methods Group following oversight by the JBI Scientific Committee.

Like the previous versions of these tools, this version presents signalling questions to prompt reviewers to identify whether certain safeguards of bias have been met, in the primary literature under review. However, unlike previous iterations of this tool, this version has separated questions into whether they provide an answer relating to internal, external or statistical conclusion validity. For questions related to internal validity, these have been further separated to identify what domain of bias they are referring. Finally, this tool has also been structured to facilitate judgments related to bias at different levels (e.g. bias at the outcome level or bias at the result level) where appropriate.

These tools have been approved following extensive peer review by the JBI Scientific Committee.

**How to cite:** Barker TH, Stone JC, Sears K, Klugar M, Tufanaru C, Leonardi-Bee J, Aromataris E, Munn Z. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for randomized controlled trials. *JBI Evidence Synthesis*. 2023;21(3):494-506

Público

Assessor:	Date of Appraisal:	Record Number:
Study Author:	Study Title:	Study Year:

Internal Validity		Choice - Comments/Justification	Yes	No	Unclear	N/A
<b>Bias related to selection and allocation</b>						
1	Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Was allocation to treatment groups concealed?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Were treatment groups similar at the baseline?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Bias related to administration of intervention/exposure</b>						
4	Were participants blind to treatment assignment?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Were those delivering the treatment blind to treatment assignment?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Bias related to assessment, detection and measurement of the outcome</b>						
7	Were outcome assessors blind to treatment assignment?		Yes	No	Unclear	N/A
	Outcome 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Público

	Outcome 4		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 5		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 6		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 7		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>8</b>						
	Were outcomes measured in the same way for treatment groups?		Yes	No	Unclear	N/A
	Outcome 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 4		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 5		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 6		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 7		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>9</b>						
	Were outcomes measured in a reliable way		Yes	No	Unclear	N/A
	Outcome 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 4		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Público

Outcome 5		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outcome 6		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outcome 7		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Bias related to participant retention**

<b>10</b>	Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analysed?				
	<b>Outcome 1</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
	Result 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Outcome 2</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
	Result 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Outcome 3</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
	Result 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Outcome 4</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>

Público

	Result 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Outcome 5</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
	Result 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Outcome 6</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
	Result 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Outcome 7</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
	Result 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Statistical Conclusion Validity**

<b>11</b>	Were participants analysed in the groups to which they were randomized?				
	<b>Outcome 1</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>

Público

Result 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Outcome 2</b>		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
Result 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Outcome 3</b>		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
Result 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Outcome 4</b>		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
Result 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Outcome 5</b>		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
Result 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Outcome 6</b>		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>

Público

Result 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Outcome 7</b>		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
Result 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>12</b>	<b>Was appropriate statistical analysis used?</b>					
	<b>Outcome 1</b>		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
	Result 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Outcome 2</b>		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
	Result 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Outcome 3</b>		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
	Result 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Público

Result 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Outcome 4</b>		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
Result 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Outcome 5</b>		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
Result 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Outcome 6</b>		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
Result 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Outcome 7</b>		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
Result 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>

Público

<b>13</b>	Was the trial design appropriate and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Overall appraisal:    Include: <input type="checkbox"/> Exclude: <input type="checkbox"/>		Seek Further Info: <input type="checkbox"/>			
Comments:					

Table 3 – The JBI Critical Appraisal Tool for RCTs

## QUESTION GUIDANCE

### How to use the JBI Tools for the Assessment of Risk of Bias

Each question presented in a JBI tool for the assessment of risk of bias for quantitative study designs answers a question related to certain *categories of validity* and *domains of bias*. The concept of validity is often used when referring to the soundness or rigour in which a study was conducted, and whether the results of the study are likely to be true and generalizable. At JBI we have broken this down to include three separate categories that constitute *validity*, these include internal validity, external validity, statistical conclusion validity. In addition, we have also included comprehensiveness of reporting.

Questions categorised as “Internal Validity” are then further organised to specific domains of bias in which they relate. The domains of bias that are used as an indicator of internal validity include bias related to selection and allocation, bias related to administration of the intervention/exposure, bias related to assessment, detection and measurement of the outcome, bias related to participant retention, bias related to temporal precedence, bias related to classification of the exposure, bias related to confounding factors and bias related to selective reporting and/or publication bias.

For more information, please see [Barker et al. 2022](#)

#### Question 1: Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?

*Category: Internal validity*

*Domain: Bias related to selection and allocation*

*Appraisal: Study level*

If participants are not allocated to treatment and control groups by random assignment there is a risk that this assignment to groups can be influenced by the known characteristics of the participants themselves. These known characteristics of the participants may distort the comparability of the groups (i.e. does the intervention group contain more people over the age of 65 as compared to the control?). A true random assignment of participants to the groups means that a procedure is used that allocates the participants to groups purely based on chance, not influenced by any known characteristics of the participants. Reviewers should check the details about the randomization procedure used for allocation of the participants to study groups. Was a true chance (random) procedure used? For example, was a list of random numbers used? Was a computer-generated list of random numbers used? Was a statistician, external to the research team consulted for the randomization sequence generation? Additionally, reviewers should check that the authors are not stating they have used random approaches when they have instead used systematic approaches (such as allocating by days of the week).

#### Question 2: Was allocation to groups concealed?

*Category: Internal validity*

*Domain: Bias related to selection and allocation*

*Appraisal: Study level*

If those allocating participants to the compared groups are aware of which group is next in the allocation process, (i.e., the treatment or control group) there is a risk that they may deliberately and purposefully intervene in the allocation of patients. This may result in the preferential allocation of

patients to the treatment group or to the control group. This may directly distort the results of the study, as participants no longer have an equal and random chance to belong to each group compared. Concealment of allocation refers to procedures that prevent those allocating patients from knowing before allocation which treatment or control is next in the allocation process. Reviewers should check the details about the procedure used for allocation concealment. Was an appropriate allocation concealment procedure used? For example, was central randomization used? Were sequentially numbered, opaque and sealed envelopes used? Were coded drug packs used?

**Question 3: Were treatment groups similar at the baseline?**

*Category: Internal validity*

*Domain: Bias related to selection and allocation*

*Appraisal: Study level*

As with question 1, any differences between the known characteristics of participants included in compared groups constitutes a threat to internal validity. If differences in these characteristics do exist, then there is potential that the 'effect' cannot be attributed to the potential 'cause' (the examined intervention or treatment). This is because the 'effect' may be explained by the differences between participant characteristics and not due to the intervention/treatment of interest. Reviewers should check the characteristics reported for participants. Are the participants from the compared groups similar with regards to the characteristics that may explain the effect even in the absence of the 'cause', for example, age, severity of the disease, stage of the disease, co-existing conditions and so on? Reviewers should check the proportions of participants with specific relevant characteristics in the compared groups. [Note: **Do NOT** only consider the P-value for the statistical testing of the differences between groups with regards to the baseline characteristics.]

**Question 4: Were participants blind to treatment assignment?**

*Category: Internal validity*

*Domain: Bias related to administration of intervention/exposure*

*Appraisal: Study level*

Participants that are aware of their allocation to either the treatment or the control may behave, respond, or react differently to their assigned treatment (or control) than compared to participants that remain unaware of their allocation. Blinding of participants is a technique used to minimize this risk. Blinding refers to procedures that prevent participants from knowing which group they are allocated. If blinding has been followed, participants are not aware if they are in the group receiving the treatment of interest or if they are in any other group receiving the control interventions. Reviewers should check the details reported in the article about the blinding of participants with regards to treatment assignment. Was an appropriate blinding procedure used? For example, were identical capsules or syringes used? Were identical devices used? Be aware of different terms used, blinding is sometimes also called masking.

**Question 5: Were those delivering the treatment blind to treatment assignment?**

*Category: Internal validity*

*Domain: Bias related to administration of intervention/exposure*

*Appraisal: Study level*

Like question 4, those delivering the treatment that are aware of participant allocation to either treatment or control, may treat participants differently than compared to those that remain unaware of participant allocation. There is the risk that any potential change in behaviour may influence the implementation of the compared treatments and the results of the study may be distorted. Blinding of those delivering treatment is used to minimize this risk. When this level of blinding has been achieved, those delivering the treatment are not aware if they are treating the group receiving the treatment of interest or if they are treating any other group receiving the control interventions. Reviewers should check the details reported in the article about the blinding of those delivering treatment with regards to treatment assignment. Is there any information in the article about those delivering the treatment? Were those delivering the treatment unaware of the assignments of participants to the compared groups?

**Question 6: Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?**

*Category: Internal validity*

*Domain: Bias related to administration of intervention/exposure*

*Appraisal: Study level*

To attribute the 'effect' to the 'cause', (assuming no bias related to selection and allocation) there should be no other difference between the groups in terms of treatment or care received, other than the treatment or intervention controlled by the researchers. If there are other exposures or treatments occurring at the same time with the 'cause' (the treatment or intervention of interest), then the 'effect' can potentially not be attributed to the examined 'cause' (the investigated treatment). This is because it is plausible that the 'effect' may be explained by these other exposures or treatments that occurred at the same time with the 'cause'. Reviewers should check the reported exposures or interventions received by the compared groups. Are there other exposures or treatments occurring at the same time with the 'cause'? Is it plausible that the 'effect' may be explained by other exposures or treatments occurring at the same time with the 'cause'? Is it clear that there is no other difference between the groups in terms of treatment or care received, other than the treatment or intervention of interest?

**Question 7: Were outcome assessors blind to treatment assignment?**

*Category: Internal validity*

*Domain: Bias related to assessment, detection and measurement of the outcome*

*Appraisal: Outcome level*

Like question 4 and 5, those assessing the outcomes that are aware of participant allocation to either treatment or control, may treat participants differently than compared to those that remain unaware of participant allocation. Therefore, there is a risk that the measurement of the outcomes between groups may be distorted, and the results of the study may themselves be distorted. Blinding of outcomes assessors is used in order to minimize this risk. Reviewers should check the details reported in the article about the blinding of outcomes assessors with regards to treatment assignment. Is there any information in the article about outcomes assessors? Were those assessing the treatment's effects on outcomes unaware of the assignments of participants to the compared groups?

**Question 8: Were outcomes measured in the same way for treatment groups?***Category: Internal validity**Domain: Bias related to assessment, detection and measurement of the outcome**Appraisal: Outcome level*

If the outcome is not measured in the same way in the compared groups, there is a threat to the internal validity of a study. Any differences in outcome measurements may be due to the method of measurement employed between the two groups, and not due to the intervention/treatment of interest. Reviewers should check if the outcomes were measured in the same way. Same instrument or scale used? Same measurement timing? Same measurement procedures and instructions?

**Question 9: Were outcomes measured in a reliable way?***Category: Internal validity**Domain: Bias related to assessment, detection and measurement of the outcome**Appraisal: Outcome level*

Unreliability of outcome measurements is one threat that weakens the validity of inferences about the statistical relationship between the 'cause' and the 'effect' estimated in a study exploring causal effects. Unreliability of outcome measurements is one of the different plausible explanations for errors of statistical inference with regards to the existence and the magnitude of the effect determined by the treatment ('cause'). Reviewers should check the details about the reliability of the measurement used, such as the number of raters, training of raters, the intra-rater and the inter-raters reliability within the study (not as reported in external sources). This question is about the reliability of the measurement performed in the study, it is not about the validity of the measurement instruments/scales used in the study. Finally, some outcomes may not rely on instruments or scales (e.g. death) and reliability of the measurements may need to be assessed in the context of the study being reviewed. [Note: Two other important threats that weaken the validity of inferences about the statistical relationship between the 'cause' and the 'effect' are low statistical power and the violation of the assumptions of statistical tests. These other two threats are explored within Question 12.)]

**Question 10: Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analysed?***Category: Internal validity**Domain: Bias related to participant retention**Appraisal: Result level*

For this question, follow up refers to the period from the moment of randomization to any point in which the groups are compared during the trial. This question asks if there is complete knowledge (measurements, observations etc.) for the entire duration of the trial for all randomly allocated participants. If there is incomplete follow up from all randomly allocated participants, this is known as post-assignment attrition. As RCTs are not perfect, there is almost always post-assignment attrition, and the focus of this question is on the appropriate exploration of post-assignment attrition. If differences do exist with regards to the post-assignment attrition between the compared groups of an RCT, then there is a threat to the internal validity of that study. This is because these differences may provide a plausible alternative explanation for the observed 'effect' even in the absence of the 'cause'

(the treatment or intervention of interest). It is important to note that with regards post-assignment attrition, it is not enough to know the number of participants and the proportions of participants with incomplete data; the reasons for loss to follow up are essential in the analysis of risk of bias.

Reviewers should check if there were differences with regards to the loss to follow up between the compared groups. If follow up was incomplete (incomplete information on all participants), examine the reported details about the strategies used to address incomplete follow up. This can include descriptions of loss to follow up (absolute numbers; proportions; reasons for loss to follow up) and impact analyses (the analyses of the impact of loss to follow up on results). Was there a description of the incomplete follow up including the number of participants and the specific reasons for loss to follow up? Even if follow up was incomplete, but balanced between groups, if the reasons for loss to follow up are different (e.g., side effects caused by the intervention of interest), these may impose a risk of bias if not appropriately explored in the analysis. If there are differences between groups with regards to the loss to follow up (numbers/proportions and reasons), was there an analysis of patterns of loss to follow up? If there are differences between the groups with regards to the loss to follow up, was there an analysis of the impact of the loss to follow up on the results? [Note: Question 10 is NOT about intention-to-treat (ITT) analysis; question 11 is about ITT analysis.]

**Question 11: Were participants analysed in the groups to which they were randomized?**

*Category: Statistical conclusion validity*

*Appraisal: Result level*

This question is about the intention-to-treat (ITT) analysis. There are different statistical analysis strategies available for the analysis of data from RCTs, such as intention-to-treat analysis (known also as intent to treat; abbreviated, ITT), per-protocol analysis, and as-treated analysis. In the ITT analysis the participants are analysed in the groups to which they were randomized. This means that regardless of whether participants received the intervention or control as assigned, were compliant with their planned assignment or participated for the entire study duration, they are still included in the analysis. The ITT analysis compares the outcomes for participants from the initial groups created by the initial random allocation of participants to those groups. Reviewers should check if an ITT analysis was reported; check the details of the ITT. Were participants analysed in the groups to which they were initially randomized, regardless of whether they participated in those groups, and regardless of whether they received the planned interventions?

[Note: The ITT analysis is a type of statistical analysis recommended in the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement on best practices in trials reporting, and it is considered a marker of good methodological quality of the analysis of results of a randomized trial. The ITT is estimating the effect of offering the intervention, that is, the effect of instructing the participants to use or take the intervention; the ITT it is not estimating the effect of receiving the intervention of interest.]

**Question 12: Was appropriate statistical analysis used?**

*Category: Statistical conclusion validity*

*Appraisal: Result level*

Inappropriate statistical analysis may cause errors of statistical inference with regards to the existence and the magnitude of the effect determined by the treatment ('cause'). Low statistical power and the violation of the assumptions of statistical tests are two important threats that weaken the validity of

Público

inferences about the statistical relationship between the 'cause' and the 'effect'. Reviewers should check the following aspects: were the assumptions of the statistical tests were respected; if appropriate statistical power analysis was performed; if appropriate effect sizes were used; if appropriate statistical methods were used given the nature of the data and the objectives of statistical analysis (association between variables; prediction; survival analysis etc.).

**Question 13: Was the trial design appropriate and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?**

*Category: Statistical conclusion validity*

*Appraisal: Study level*

The typical, parallel group RCT may not always be appropriate depending on the nature of the question being asked. Therefore, some additional RCT designs may have been employed that each come with their own additional considerations.

Crossover trials should only be conducted in people with a chronic, stable condition, where the intervention produces a short-term effect (i.e. relief in symptoms). Crossover trials should ensure there is an appropriate period of washout between treatments. This may also be considered under question 6.

Cluster RCTs randomize groups individuals or groups (e.g. communities, wards etc.), forming 'clusters.' When we are assessing outcomes on an individual level in cluster trials, there are unit-of-analysis issues, as individuals within a cluster are correlated. This should be considered by the study authors when conducting analysis, and ideally authors will report the intra-cluster correlation coefficient. This may also be considered under question 12.

Stepped wedge RCTs may be appropriate to establish when and how a beneficial intervention may be best implemented within a defined setting, or due to logistical, practical, or financial considerations in the roll out of a new treatment/intervention. Data analysis in these trials should be conducted appropriately, considering the effects of time. This may also be considered under question 12.

ANEXO D – LISTA DE VERIFICAÇÃO PARA PESQUISA QUALITATIVA



# CHECKLIST FOR QUALITATIVE RESEARCH

Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews

**jbi.global**

CRICOS Provider Number 00123M

Público

## INTRODUCTION

JBI is an international research organisation based in the Faculty of Health and Medical Sciences at the University of Adelaide, South Australia. JBI develops and delivers unique evidence-based information, software, education and training designed to improve healthcare practice and health outcomes. With over 70 Collaborating Entities, servicing over 90 countries, JBI is a recognised global leader in evidence-based healthcare.

### JBI Systematic Reviews

The core of evidence synthesis is the systematic review of literature of a particular intervention, condition or issue. The systematic review is essentially an analysis of the available literature (that is, evidence) and a judgment of the effectiveness or otherwise of a practice, involving a series of complex steps. JBI takes a particular view on what counts as evidence and the methods utilised to synthesise those different types of evidence. In line with this broader view of evidence, JBI has developed theories, methodologies and rigorous processes for the critical appraisal and synthesis of these diverse forms of evidence in order to aid in clinical decision-making in healthcare. There now exists JBI guidance for conducting reviews of effectiveness research, qualitative research, prevalence/incidence, etiology/risk, economic evaluations, text/opinion, diagnostic test accuracy, mixed-methods, umbrella reviews and scoping reviews. Further information regarding JBI systematic reviews can be found in the [JBI Evidence Synthesis Manual](#).

### JBI Critical Appraisal Tools

All systematic reviews incorporate a process of critique or appraisal of the research evidence. The purpose of this appraisal is to assess the methodological quality of a study and to determine the extent to which a study has addressed the possibility of bias in its design, conduct and analysis. All papers selected for inclusion in the systematic review (that is – those that meet the inclusion criteria described in the protocol) need to be subjected to rigorous appraisal by two critical appraisers. The results of this appraisal can then be used to inform synthesis and interpretation of the results of the study. JBI Critical appraisal tools have been developed by the JBI and collaborators and approved by the JBI Scientific Committee following extensive peer review. Although designed for use in systematic reviews, JBI critical appraisal tools can also be used when creating Critically Appraised Topics (CAT), in journal clubs and as an educational tool.

Público

## JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR QUALITATIVE RESEARCH

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Is there congruity between the stated philosophical perspective and the research methodology?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Is there congruity between the research methodology and the research question or objectives?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Is there congruity between the research methodology and the methods used to collect data?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Is there congruity between the research methodology and the representation and analysis of data?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Is there congruity between the research methodology and the interpretation of results?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Is there a statement locating the researcher culturally or theoretically?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Is the influence of the researcher on the research, and vice-versa, addressed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Are participants, and their voices, adequately represented?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Is the research ethical according to current criteria or, for recent studies, and is there evidence of ethical approval by an appropriate body?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Do the conclusions drawn in the research report flow from the analysis, or interpretation, of the data?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include  Exclude  Seek further info 

Comments (Including reason for exclusion)

## DISCUSSION OF CRITICAL APPRAISAL CRITERIA

*How to cite: Lockwood C, Munn Z, Porritt K. Qualitative research synthesis: methodological guidance for systematic reviewers utilizing meta-aggregation. Int J Evid Based Healthc. 2015;13(3):179–187.*

### 1. Congruity between the stated philosophical perspective and the research methodology

Does the report clearly state the philosophical or theoretical premises on which the study is based? Does the report clearly state the methodological approach adopted on which the study is based? Is there congruence between the two? For example:

A report may state that the study adopted a critical perspective and participatory action research methodology was followed. Here there is congruence between a critical view (focusing on knowledge arising out of critique, action and reflection) and action research (an approach that focuses on firstly working with groups to reflect on issues or practices, then considering how they could be different; then acting to create a change; and finally identifying new knowledge arising out of the action taken). However, a report may state that the study adopted an interpretive perspective and used survey methodology. Here there is incongruence between an interpretive view (focusing on knowledge arising out of studying what phenomena mean to individuals or groups) and surveys (an approach that focuses on asking standard questions to a defined study population); a report may state that the study was qualitative or used qualitative methodology (such statements do not demonstrate rigour in design) or make no statement on philosophical orientation or methodology.

### 2. Congruity between the research methodology and the research question or objectives

Is the study methodology appropriate for addressing the research question? For example: A report may state that the research question was to seek understandings of the meaning of pain in a group of people with rheumatoid arthritis and that a phenomenological approach was taken. Here, there is congruity between this question and the methodology. A report may state that the research question was to establish the effects of counselling on the severity of pain experience and that an ethnographic approach was pursued. A question that tries to establish cause-and effect cannot be addressed by using an ethnographic approach (as ethnography sets out to develop understandings of cultural practices) and thus, this would be incongruent.

**3. Congruity between the research methodology and the methods used to collect data**

Are the data collection methods appropriate to the methodology? For example:

A report may state that the study pursued a phenomenological approach and data was collected through phenomenological interviews. There is congruence between the methodology and data collection; a report may state that the study pursued a phenomenological approach and data was collected through a postal questionnaire. There is incongruence between the methodology and data collection here as phenomenology seeks to elicit rich descriptions of the experience of a phenomena that cannot be achieved through seeking written responses to standardized questions.

**4. Congruity between the research methodology and the representation and analysis of data**

Are the data analyzed and represented in ways that are congruent with the stated methodological position? For example:

A report may state that the study pursued a phenomenological approach to explore people's experience of grief by asking participants to describe their experiences of grief. If the text generated from asking these questions is searched to establish the meaning of grief to participants, and the meanings of all participants are included in the report findings, then this represents congruity; the same report may, however, focus only on those meanings that were common to all participants and discard single reported meanings. This would not be appropriate in phenomenological work.

**5. There is congruence between the research methodology and the interpretation of results**

Are the results interpreted in ways that are appropriate to the methodology? For example:

A report may state that the study pursued a phenomenological approach to explore people's experience of facial disfigurement and the results are used to inform practitioners about accommodating individual differences in care. There is congruence between the methodology and this approach to interpretation; a report may state that the study pursued a phenomenological approach to explore people's experience of facial disfigurement and the results are used to generate practice checklists for assessment. There is incongruence between the methodology and this approach to interpretation as phenomenology seeks to understand the meaning of a phenomenon for the study participants and cannot be interpreted to suggest that this can be generalized to total populations to a degree where standardized assessments will have relevance across a population.

**6. Locating the researcher culturally or theoretically**

Are the beliefs and values, and their potential influence on the study declared? For example:

The researcher plays a substantial role in the qualitative research process and it is important, in appraising evidence that is generated in this way, to know the researcher's cultural and theoretical orientation. A high quality report will include a statement that clarifies this.

**7. Influence of the researcher on the research, and vice-versa, is addressed**

Is the potential for the researcher to influence the study and for the potential of the research process itself to influence the researcher and her/his interpretations acknowledged and addressed? For example:

Is the relationship between the researcher and the study participants addressed? Does the researcher critically examine her/his own role and potential influence during data collection? Is it reported how the researcher responded to events that arose during the study?

**8. Representation of participants and their voices**

Generally, reports should provide illustrations from the data to show the basis of their conclusions and to ensure that participants are represented in the report.

**9. Ethical approval by an appropriate body**

A statement on the ethical approval process followed should be in the report.

**10. Relationship of conclusions to analysis, or interpretation of the data**

This criterion concerns the relationship between the findings reported and the views or words of study participants. In appraising a paper, appraisers seek to satisfy themselves that the conclusions drawn by the research are based on the data collected; data being the text generated through observation, interviews or other processes.