

Introduzione

Dario Bertossi, Riccardo Nocini,
Ali Pirayesh, Salvatore Chirumbolo

LA NUOVA ERA DEI TRATTAMENTI ESTETICI NASALI

Dario Bertossi, Riccardo Nocini, Ali Pirayesh

L'estetica del viso è diventata un fattore trainante per la comunicazione sociale, poiché il volto umano può essere considerato la prima linea di qualsiasi abilità relazionale, guidando decisioni cruciali e muovendo l'atteggiamento di ogni individuo nelle dinamiche relazionali. Avere un "aspetto accattivante" ha acquisito la massima importanza nella vita moderna, poiché l'attrattiva del volto umano influisce su un numero enorme di aspetti della vita quotidiana [1]. Il volto influenza anche diversi tratti distintivi delle varie abitudini e credenze culturali dell'umanità [2], come riconosciuto in molte teorie sulla socializzazione e sull'evoluzione antropologica, recentemente esaminate da Langlois et al., come segue: "gli effetti dell'attrattiva facciale sono potenti e pandemici, che si estendono oltre le impressioni iniziali sugli estranei fino alle interazioni effettive con coloro che le persone conoscono e osservano" [3, pagina 404]. A oggi, il ruolo del volto nel mondo globalizzato ha raggiunto un primato nelle capacità comunicative, spostando così la nostra percezione concettuale della "bellezza del volto" attraverso la rapida evoluzione delle mode e dei costumi causata dai frequenti dialoghi con culture e stati d'animo diversi, anche a livello neurofisiologico [4-11]. Ciò ha portato, a oggi, a un'enorme quantità di interessi e richieste di modificare il proprio volto per meglio indirizzarlo a modelli estetici, solitamente presi in prestito da leader e persone attraenti nel mercato della comunicazione [12,13].

Il concetto di bellezza, dal punto di vista neurologico, si affianca al concetto di simmetria. La stessa attrattiva di un volto è profondamente influenzata dalla sua simmetria, una proporzione armoniosa di parti anatomiche che condividono collettivamente il concetto di ciò che rappresenta un volto "ideale" [14-19]. In questo contesto, alcune regioni anatomiche facciali risultano particolarmente cruciali; un ruolo di primo piano è esercitato, per esempio, dal naso con il suo rapporto con l'insieme del viso e con il profilo.

Le richieste di adattare il naso a una simmetria ideale o di regolare, perfezionare o correggere le imperfezioni stanno aumentando enormemente nel mondo reale fino a oggi, in particolare con la rinoplastica non chirurgica [20,21].

Qualsiasi strategia individualizzata di rinoplastica, settoplastica o profiloplastica facciale, o altri approcci riuniti collettivamente nel termine "lifting", può essere fondamentale per ottenere una visione estetica dell'intero viso, in particolare se si affronta un processo di ringiovanimento. L'enorme disponibilità e convenienza delle pratiche non chirurgiche nell'estetica del viso in tutto il mondo ha generato un enorme mercato di trattamenti estetici nasali, potenziato dalla contemporanea richiesta, piuttosto parossistica, di avere un aspetto attraente.

Studi di ricerche di mercato globali hanno previsto che il mercato della rinoplastica varrà oltre 2 miliardi di dollari nel 2027, la maggior parte dei quali riguarderà la rinoplastica non chirurgica. La dimensione del mercato degli impianti di rinoplastica è stata valutata a 700 milioni di dollari nel 2020 e si prevede che crescerà a un tasso di crescita annuo composto (Compound Annual Growth Rate, CAGR) del 15,9% tra il 2021 e il 2027, nonostante le complesse reti di richieste/offerte in tutto il mondo, a causa di background motivazionali e culturali [22-24].

Una consapevolezza individuale della bellezza sta crescendo tra le persone, sia adolescenti sia adulti, in tutto il mondo. Questo è essenzialmente uno dei principali fattori causali che fanno avanzare il valore di mercato. Ovviamente, un crescente atteggiamento multiculturale, in particolare nei Paesi occidentali, ha rivisto alcune norme di bellezza ortodosse, aumentando così la domanda di impianti di rinoplastica non chirurgici, come i filler, per la plastica del naso. Inoltre, la pervasiva cultura della celebrità che sta inflazionando il nostro mondo reale esercita un fascino significativo sul concetto ideale di bellezza e sulla sua autocoscienza, in particolare se accompagnata dall'ammissione pubblica di utilizzare queste procedure con successo.

Infine, è degno di nota rafforzare il concetto che alcuni approcci di rinoplastica migliorano notevolmente la propria considerazione psicologica, portando a benefici emotivi e

sociali. Il mercato della rinoplastica riflette quindi ampiamente le complesse dinamiche delle aspettative di un mondo in continua evoluzione e sviluppo.

FILLER DI ACIDO IALURONICO

Dario Bertossi, Riccardo Nocini, Ali Pirayesh

I filler di acido ialuronico (Hyaluronic Acid, HA) utilizzati nelle indicazioni estetiche sono tipicamente costituiti da molecole di HA reticolate chimicamente, con la consistenza di un idrogel che è meno suscettibile alla degradazione enzimatica (cioè ha una durata più lunga) e con proprietà reologiche migliorate rispetto all'HA non reticolato [25,26]. Le variazioni nei processi di produzione, come il grado di reticolazione, le condizioni di reticolazione (temperatura, pH), il peso molecolare dell'HA iniziale e le modifiche post-reticolazione (separazione/omogeneizzazione, aggiunta di lidocaina ecc.) possono influire sulle caratteristiche del filler. [27–31]. Comprendere la gamma dei prodotti riempitivi HA dal punto di vista delle loro caratteristiche reologiche e fisico-chimiche, può fornire un quadro iniziale per prevedere i risultati del trattamento [32] e assistere i medici nella selezione degli attributi appropriati per ciascuna area del viso trattata [33,34]. Le proprietà reologiche e fisico-chimiche dei filler di HA influiscono sulle caratteristiche prestazionali (ovvero, capacità di sollevamento, resistenza alla deformazione e integrazione dei tessuti), che, insieme alla tecnica di iniezione (ovvero, piano di iniezione, posizione, volume) e all'interazione del filler con i tessuti circostanti, possono influenzare i risultati clinici [34].

Una volta iniettati, i filler di HA incontrano varie forze, come il movimento relativo (taglio) tra gli strati di tessuto (cute, muscoli, cuscinetti adiposi, ossa), gravità e/o compressione (da parte dei tessuti sovrastanti o pressione esterna) [34]. Pertanto, la valutazione del comportamento dei riempitivi in risposta allo stress meccanico fornisce informazioni clinicamente rilevanti [35]. La reologia, lo studio del modo in cui un materiale si deforma e reagisce sotto stress meccanico, consente questa valutazione [36]. Quattro parametri reologici possono essere utilizzati come misure primarie delle proprietà viscoelastiche di un gel: G^* (una misura delle proprietà viscoelastiche complessive), G' (una misura delle proprietà elastiche), G'' (una misura delle proprietà viscosse) e $\tan \delta$ (tan delta, una misura del rapporto tra le proprietà elastiche e viscosse) [36–38].

Le caratteristiche reologiche e fisico-chimiche precedentemente descritte sono importanti per lo sviluppo di una comprensione delle caratteristiche dei filler di HA, consentendo la selezione dei filler più adatti a ciascuna indicazione

e area del viso. Tuttavia, affinché i valori siano significativi per un confronto diretto, gli studi delle proprietà reologiche e fisico-chimiche devono essere condotti utilizzando una metodologia coerente.

Per ottenere informazioni sulle proprietà reologiche e fisico-chimiche dei prodotti riempitivi HA tra i produttori, sono stati testati diversi prodotti relativamente a G' , G'' , $\tan \delta$, coesione e assorbimento di acqua utilizzando i metodi standardizzati descritti da Hee et al. [34]. In breve, i filler sono stati testati utilizzando un reometro a 5 Hz con una deformazione dello 0,8%; la resistenza alla compressione per valutare la coesività è stata misurata utilizzando la forza normale massima a 0,8 mm/min per 2 minuti e l'assorbimento di acqua è stato misurato tingendo qualsiasi tampone che non fosse stato assorbito dal gel di riempimento e calcolando il rapporto massimo di assorbimento come la differenza percentuale tra la percentuale di gel iniziale e finale [34].

Per esempio, nelle aree del terzo superiore dove sono richiesti riempimento e ripristino del volume, come nella fossa temporale [39–41], il filler di HA dovrebbe avere elevata elasticità o resistenza alla deformazione (G') e coesione da media ad alta. Per affrontare il contorno della fronte, il filler scelto dovrebbe avere un G' da medio ad alto e una coesività da bassa a media [42], che consentirebbe di plasmare e di ottenere così un certo grado di diffusione dopo l'iniezione.

Nel caso del terzo medio, l'area infraorbitaria è caratterizzata da un tessuto molto sottile sovrastante l'osso con una cute spessa solo pochi millimetri. Pertanto, un filler per quest'area dovrebbe avere un'elasticità o una resistenza alla deformazione da bassa a media (G') e una bassa coesione per facilitare la spalmabilità e per prevenire correzioni eccessive, grumi e protuberanze [43–45]. Poiché l'aspetto estetico della regione periorbitale è particolarmente sensibile alle lievi revisioni del volume, i chirurghi dovrebbero utilizzare tipi di filler con basso assorbimento di acqua per ridurre il rischio di tumefazione e gonfiore sotto gli occhi [46–48].

Le aree zigomatica e sottomalare sono soggette alle forze di contrazione dinamica degli elevatori delle labbra e delle guance. Pertanto i filler utilizzati in queste zone necessitano di un modulo elastico medio-alto (G') per resistere alla compressione e alla

coesività medio-alta per contrastare le forze di compressione del tessuto sovrastante e mantenere la proiezione [49].

Questo grado di coesione è essenziale per garantire una separazione minima ed evitare lo spostamento del prodotto che può verificarsi dopo la contrazione ripetitiva della muscolatura sovrastante [50]. Per dar luogo a una proiezione, qualsiasi filler impiegato nel terzo mediano del volto deve essere dotato di elevata capacità di sollevamento. Molti riempitivi a base di HA, dei quali le caratteristiche reologiche erano state descritte come adatte alla sede, si sono rivelati efficaci nel trattamento del terzo mediano del viso.

Per il trattamento del terzo inferiore del viso il metodo è completamente diverso. Il terzo inferiore del viso è caratterizzato da un significativo grado di dinamica, con riduzione del volume e del supporto strutturale nella regione, spesso risultante in linee a fisarmonica, linee a marionetta o pieghe naso-labiali. Ciò richiede un'ulteriore considerazione delle caratteristiche reologiche distinte, come la media elasticità (G') e coesione da bassa a media [51,52], con una capacità di sollevamento moderata. Il filler ideale per questa regione dovrebbe essere facilmente modellabile, non essere palpabile e integrarsi bene con i movimenti facciali, poiché sarà per lo più soggetto a forze di taglio e di lieve compressione. Tuttavia, per correggere pieghe gravi, si consiglia un riempitivo con maggiore coesione, anche se potrebbe essere più difficile da modellare dopo l'iniezione.

Le labbra sono trattate con HA a media elasticità. Per valorizzare le labbra, i filler sono solitamente descritti come morbidi, cioè con elasticità da bassa a media (G') e una coesione da bassa a media, poiché la sfida in quest'area è evitare bordi e irregolarità. Inoltre, di solito si raccomanda un basso fattore di assorbimento dell'acqua per evitare risultati dall'aspetto innaturale [53,54]. Per un effetto levigante, i filler per labbra richiedono un G prime intermedio che contribuirà alla proiezione e alla volumizzazione [55,56]. Aumentare la coesione

da bassa a media o addirittura ad alta contribuirà alla proiezione e alla volumizzazione [56]. Esistono numerosi riempitivi HA con la combinazione appropriata di elasticità, coesione, morbidezza e assorbimento di acqua che hanno dimostrato di essere efficaci per il trattamento delle labbra.

Aree come la mascella, il mento o il dorso del naso sono caratterizzate da un basso stress di taglio, ma con un'elevata compressione, con cute e muscolatura tese sulle strutture ossee. Pertanto, il riempitivo scelto per migliorare il rimodellamento e fornire struttura dovrebbe avere un'elevata elasticità (G') e coesività da media ad alta e fornire elevata capacità di portanza e resistenza alla deformazione. Un riempitivo con queste caratteristiche dovrebbe rendere minima l'eventuale diffusione laterale, mantenendo così nel tempo una forte proiezione verticale. Numerosi prodotti che mostrano un corretto equilibrio delle numerose caratteristiche reologiche hanno dimostrato una buona efficacia per queste aree cutanee in molti studi clinici.

I filler di HA sono in grado di migliorare le rughe sulla superficie del viso attraverso il processo di riempimento in linee superficiali, con conseguente levigatezza della cute e portando a un risultato che appare come un miglioramento della qualità della cute. Filler con bassa concentrazione di HA che presenta un'elasticità da bassa a media (G') combinati con una bassa coesione sono più adatti per trattare le linee sottili superficiali, come quelle nelle aree periorbitali e periorali [57–59]. Come accennato in precedenza, i riempitivi HA con bassa coesività sono generalmente più facili da modellare e hanno una maggiore diffusione nei tessuti. Poiché tutti questi riempitivi vengono spesso iniettati in aree superficiali, necessitano di una ridotta capacità di sollevamento, di una bassa resistenza a qualsiasi deformabilità e di un'efficiente integrabilità dei tessuti. Questo tipo di riempitivo può integrarsi meglio con il tessuto circostante, può mostrare buone prestazioni insieme a un movimento dinamico e ha meno probabilità di provocare bordi evidenti con protuberanze o palpabilità.

TOSSINA BOTULINICA

Dario Bertossi, Riccardo Nocini, Ali Pirayesh

La tossina botulinica, costituita da una proteina un G prime intermedio che contribuirà alla proiezione e alla volumizzazione prodotta dal batterio anaerobio *Clostridium botulinum*, adattata per essere iniettata in modo sicuro nei pazienti, viene utilizzata in medicina estetica per colpire aree del viso come la fronte, le zampe di gallina, le sopracciglia mediali (muscolo corrugatore), le guance e le fasce per il collo del platisma [60]. Statistiche recenti hanno stimato che

il trattamento con tossina botulinica è probabilmente il più eseguito in medicina estetica, seguito solo dai filler con HA [61,62]. In Italia sono state approvate per uso estetico tre diverse formulazioni di tossina botulinica con caratteristiche molecolari, biochimiche e fisiologiche distinte. Le formulazioni hanno diversi profili di efficacia e sicurezza e le unità di potenza di ciascuna formulazione non sono intercambiabili con altre preparazioni di tossina botulinica [63].

La tossina botulinica A è stata la prima formulazione di tossina botulinica disponibile in tutto il mondo ed è ora approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) nei pazienti adulti per il miglioramento temporaneo dell'aspetto delle a) rughe glabellari da moderate a gravi associate all'attività dei muscoli corrugatori e/o ai proceri, b) linee cantali laterali da moderate a gravi associate all'attività dell'orbicularis oculi e c) rughe da moderate a gravi sulla fronte associate all'attività del muscolo frontale.

In Italia il Botox è attualmente autorizzato per il miglioramento temporaneo delle linee glabellari e delle linee cantali laterali nei pazienti adulti quando vi è un impatto psicologico significativo [64]. Sia la sicurezza sia l'efficacia di qualsiasi tossina botulinica approvata sono state studiate approfonditamente e recentemente riviste [65]. La precisione del trattamento in termini di valutazione del paziente, identificazione e numero di siti di iniezione, dosi, volumi iniettati e raccomandazioni al paziente è essenziale per ottenere buoni risultati estetici e replicare il successo. Negli ultimi anni sono state riportate molte linee guida di consenso, raccomandazioni e linee guida. Sundaram et al. hanno recentemente pubblicato due articoli, tra cui il trattamento con tossina botulinica e la gestione delle complicanze e il trattamento combinato con tossina botulinica e filler, sottolineando come ottimizzare il trattamento in popolazioni di pazienti differenti. Le raccomandazioni di consenso pubblicate da Carruthers et al. si concentrano anche sui trattamenti combinati e coinvolgono non solo la tossina botulinica e i filler ma anche i dispositivi medicali che erogano energie di vario tipo [66]. Le linee guida o le raccomandazioni internazionali potrebbero talvolta essere difficili da applicare nella vita reale a causa dei diversi standard di bellezza, delle esigenze dei pazienti e della cultura. Questo fenomeno ha portato, nel corso degli anni, alla pubblicazione di diverse raccomandazioni di consenso in diversi Paesi [67-69].

Bunny lines, o linee del dorso nasale

Le linee del dorso nasale sono generate prevalentemente dalla porzione paramediale del muscolo trasverso del naso, che provoca rughe oblique in direzione laterale-mediale dall'alto verso il basso. La dose per il sito di iniezione è di 2 U per lato.

L'iniezione viene effettuata con un'inclinazione di 45° rispetto al piano cutaneo, con direzione dal basso verso l'alto. Per il trattamento delle linee del dorso nasale si consiglia l'utilizzo di due siti di iniezione superficiali al centro della zona interessata, con una profondità pari solo alla punta dell'ago. Il muscolo, infatti, si trova immediatamente sotto la cute della parete nasale. Si raccomanda di non effettuare l'inoculo in posizione troppo laterale per non interferire con la funzione dell'elevatore del labbro superiore e dell'ala nasale. Sebbene l'elevazione del labbro superiore e dell'ala nasale sia associata alla formazione delle linee del dorso nasale il trattamento non è raccomandato, per evitare la ptosi del labbro superiore. Può invece essere abbinato al trattamento del muscolo procerico, responsabile delle rughe orizzontali alla radice del naso (per il trattamento specifico consultare il paragrafo relativo alla glabella).

Punta nasale cadente

Il muscolo bersaglio per il trattamento della punta nasale cadente è il depressore del setto nasale. In presenza di ipertonnia, il depressore del setto nasale genera l'abbassamento della punta del naso, e tale abbassamento può essere ulteriormente accentuato quando si sorride. Per la punta nasale cadente, si consiglia di effettuare il trattamento con un'iniezione in un unico sito, con una dose di 2-4 U, sia negli uomini sia nelle donne. L'ago da 12 mm e da 30 G deve essere inserito a metà della sua lunghezza alla base della columella, con un orientamento lungo rispetto alla bisettrice dell'angolo nasolabiale. I pazienti sottoposti a questo trattamento si ritrovano con una piacevole rotazione verso il grado alto variabile della punta nasale, con ampliamento dell'angolo nasolabiale e, soprattutto, viene eliminata la rotazione dello stesso verso il basso durante la conversazione e il sorriso. Durante la valutazione clinica, è necessario prestare attenzione alla selezione dei pazienti. È consigliabile evitare il trattamento della punta nasale cadente nei pazienti con labbro superiore già eccessivamente lungo. È inoltre necessario verificare che la posizione abbassata della punta abbia una componente muscolare e non sia, invece, sorretta esclusivamente dal setto nasale. In quest'ultimo caso il trattamento non porterebbe ad alcun risultato positivo.

DISPOSITIVI COMBINATI

Dario Bertossi, Salvatore Chirumbolo

La medicina estetica e la rinoplastica non chirurgica possono spesso fare affidamento anche su approcci e dispositivi combinati, che possono includere, oltre ai filler di HA e alla

BoNTA (tossina botulinica), e alle tecniche fisiche adattate per ottenere il miglior risultato estetico e di ringiovanimento [70]. Unire diversi interventi estetici in una sapiente combinazione

di tecniche di perfezionamento è un'abitudine diffusa nella pratica clinica che si occupa di rinoplastica ed estetica non chirurgica, nonostante la controversa considerazione che i risultati ottimali derivanti da questo approccio sono raramente riportati nella letteratura medica e nei congressi scientifici a causa della difficoltà di standardizzare ed eseguire lo studio. La maggior parte degli studi effettuati finora, che riguardano l'uso di interventi estetici combinati, si basa su soggetti caucasici, mentre vi è una notevole variabilità interetnica in merito sia all'anatomia sia all'aspetto facciale, generando questioni fondamentali da considerare quando si pianifica una pratica estetica combinata [71-73].

Per ottenere il risultato ottimale, è di fondamentale importanza la scelta delle tecniche e dei dispositivi più appropriati, nonché l'esperienza del medico, che ne deve garantire il corretto utilizzo. Sono state pianificate diverse consensus conference per raccomandare la combinazione ottimale di diverse tecniche, almeno due delle quali per valutare la sequenza ideale di botulino, filler di HA, idrossiapatite di calcio e dispositivi basati sull'energia [74-77].

L'uso dei laser può essere perfezionato in funzione del tipo di tessuto e della profondità cutanea, a seconda del profilo di diffusione e di assorbimento del tessuto specifico [78]. In quest'ottica, l'eventuale effetto estetico desiderato dipende dalla capacità dei tessuti e dal grado di assorbimento dell'energia luminosa, oltre che dall'esperta bravura del chirurgo, considerando anche che i cromogeni endogeni (emoglobina, melanina e la stessa acqua con le proteine disciolte) determinano i diversi livelli di assorbimento e di riflesso della lunghezza d'onda, un modello da considerare in modo cruciale in un approccio estetico combinato. Per esempio, in caso di danni solari, tensione cutanea, ustioni

e rughe profonde, si consiglia il laser CO₂ (10.000 nm), per gli emangiomi profondi si consiglia un laser Nd:YAG (1064 nm, 1320 nm o 1540 nm) e per l'acne, le lesioni vascolari e la rosacea si suggerisce un laser a luce pulsata intensa (400-1200 nm) [78].

Il ruolo dell'HA nei dispositivi combinati per la medicina estetica è caratterizzato dalla sua capacità di raccogliere molecole d'acqua. Per esempio, la tecnologia VYCROSS, conferisce ai filler di HA una reticolazione molto più efficace, influenzando così la reologia del prodotto e le sue proprietà idrofile [79]. I filler di HA presentano quindi una quantità significativa di assorbimento della luce da lunghezze d'onda superiori a 1000 nm. Inoltre, per i laser e i dispositivi a luce intensa, il sistema di riferimento è sui diversi tempi di emissione, che possono essere misurati da picosecondi (ps) a secondi (s), dove quanto più lungo è l'impulso luminoso, tanto maggiore è il raggio di penetrazione nei tessuti [78]. Rapporti recenti hanno esaminato la pratica di dispositivi combinati a luce pulsata e laser con filler di HA [79-83].

Recentemente è cresciuto il numero di pubblicazioni sull'uso dell'ecografia in dermatologia e medicina estetica [84]. I loro autori hanno sottolineato l'utilità sia degli scanner classici dotati di trasduttori lineari sia degli scanner ad alta frequenza con trasduttori meccanici [84,85]. L'ecografia con opzioni Doppler crea nuove possibilità diagnostiche nella valutazione sia della cute sana sia di quella patologica [86,87]. È possibile utilizzare un gran numero di modalità per la valutazione della microcircolazione cutanea, come Color Power Angio (CPA), color Doppler (CD), imaging a microflusso (MFI) e Doppler a onde pulsate (PWD). È interessante notare che l'MFI è disponibile solo negli scanner dotati di dispositivi a ultrasuoni standard di alta classe.

IL MERCATO DEI FILLER DI HA

Dario Bertossi, Riccardo Nocini, Ali Pirayesh

Le iniezioni di filler di HA per l'aumento dei tessuti molli e per il ringiovanimento del viso possono essere considerate la seconda pratica estetica non chirurgica più comune dal 2019 a oggi e rappresentano circa 4,3 milioni di procedure cliniche in tutto il mondo con un aumento del 16% rispetto all'anno precedente [88]. L'HA, noto anche come acido ialuronico nella sua forma salina, è un polimero disaccaridico composto da acido D-glucuronico e da N-acetil-D-glucosamina, che viene utilizzato commercialmente come filler in diverse pratiche mediche estetiche in varie formulazioni [89-95]. L'estrema biocompatibilità e biodegradabilità

sono caratteristiche eccezionali del successo di qualsiasi riempitivo HA, oltre alla sua biotollerabilità complessiva, sicurezza, convenienza, capacità di somministrazione, caratteristiche idrofile e incidenza trascurabile di possibili effetti collaterali [96-100].

Qualsiasi filler di HA impiegato in medicina estetica è tipicamente costituito da molecole di acido ialuronico reticolate biochimicamente, spesso risultanti in una sorta di idrogel, che può prevenire un'ulteriore degradazione enzimatica, con una durata più lunga e dotato di una proprietà reologica migliorata rispetto all'HA non reticolato [101,102]. Nei processi di

produzione dell'HA esistono diverse formule, per esempio i diversi gradi di reticolazione, le condizioni fisico-chimiche con le quali viene effettuata la reticolazione (pH, temperatura, viscosità ecc.), il peso molecolare del composto di partenza, ovvero l'acido ialuronico, e anche qualsiasi modifica chimica o fisica post-reticolazione, come l'omogeneizzazione o la setacciatura, l'aggiunta di lidocaina e così via, potrebbero avere un impatto importante sulle caratteristiche del filler HA [103–107].

Qualsiasi proprietà fisico-chimica e reologica dei filler di HA può influenzare le loro caratteristiche prestazionali, tra cui il targeting e l'integrazione dei tessuti, la capacità di sollevamento, la resistenza e la deformabilità, che insieme alle diverse tecniche di iniezione e alla stessa natura dei filler, dovrebbero influenzare qualsiasi risultato in ambito clinico [108]. Poiché qualsiasi riempitivo HA consiste in un materiale viscoelastico, quando viene iniettato incontra molte forze, che rappresentano parametri fondamentali per valutare la qualità complessiva di un filler di HA. In questa circostanza al fine di valutare e misurare le proprietà viscoelastiche della formula del gel HA, alcuni indicatori come il G^* , che misura le caratteristiche viscoelastiche complessive, il G' , che valuta l'elasticità, il G'' , che misura la viscosità, e δ , che indica il rapporto elastico/viscoso, sono ampiamente utilizzati nel marketing dei filler di HA [109–111].

Il mercato dell'HA è stato valutato in 8,5 miliardi di dollari nel 2020 e si prevede che raggiungerà un CAGR del 7,19% entro il 2028, a partire dal 2021. Nel 2021 il valore delle dimensioni del mercato era di oltre 8,87 miliardi di dollari, e le previsioni di fatturato per il 2028 sono stimate a 14,42 miliardi di dollari. Nel panorama mondiale, gli Stati Uniti occupano il ruolo di primo piano nella ripartizione dei ricavi e nel 2020 rappresentano oltre il 43% del mercato, con la previsione di un CAGR in aumento costante nei prossimi sette anni, mantenendo così la pole position; la crescente domanda di approcci estetici minimamente invasivi in chirurgia plastica deve essere considerata come un motore fondamentale di questo tasso di crescita negli Stati Uniti. Grandi sono le aspettative per l'area dell'Asia-Pacifico, in particolare per Cina, Taiwan, Corea del Sud e Giappone, che si presuppone saranno i nuovi mercati in crescita per l'HA.

In Europa, il mercato dei filler di HA dovrebbe crescere a un CAGR del 6,7% nel periodo dal 2021 al 2026, con la previsione quindi di raggiungere 1466,81 milioni di dollari nel 2026, partendo da un tasso di 1060,60 milioni di dollari nel 2021. Questa tendenza, che denota una crescita molto rapida, può essere causata da un rapido aumento dell'invecchiamento della popolazione europea, che porta così all'aumento del volume della domanda di lifting e di impianti di ringiovanimento [112,113]. Si prevede infatti che le persone di età pari o superiore a 80

anni nella Comunità Europea (Unione Europea [UE]) aumenteranno, passando dal 5,9% al 14,6% nel lasso di tempo che va dal 2020 al 2100.

In generale, il concetto di “filler” deve essere considerato come un termine generico, comunemente riferito ai filler per il viso, che comprende sostanze chimiche simili al gel, solitamente rappresentate dall'HA, che vengono iniettate nel tessuto sottocutaneo in aree specifiche del viso. Esistono numerosi produttori che combinano diverse proprietà fisico-chimiche nei filler di HA, per esempio aumentando la reticolazione per ottimizzare l'elasticità (aumentando quindi il G') o per ridurre la distanza tra le diverse reticolazioni per ottenere un filler HA più morbido o meno elastico (diminuendo il G'). Altrimenti, i produttori che utilizzano la stessa tecnologia e un grado simile di reticolazione possono ottenere un filler di HA più solido semplicemente aumentando la concentrazione di ialuronato [114].

Il mercato dei filler di HA è particolarmente affollato in termini di novità e specialità, anche per piccole richieste estetiche. I costi variano da Paese a Paese; per esempio, un filler per le labbra varia da 550 a 2000 USD per trattamento, un filler per le guance da 600 a 1200 USD, un filler per il mento da 750 a 1500 USD, un filler per la mascella circa 3000 USD e un filler per il contorno occhi 1200 USD [92,93,95,115].

Sebbene questi dati siano discutibili, in attesa dei valori di mercato danno un'idea generale della spesa relativa ai diversi approcci estetici del viso non chirurgici a un livello di costo minimo.

L'uso dei filler nella rinoplastica nell'UE rappresenta una percentuale significativa (23,7%) del valore del mercato (mercato globale dei filler), che nel 2020 valeva oltre 1,09 miliardi di dollari, e si prevede raggiunga 1,4 miliardi di dollari nel 2026 [116–118]. I filler di HA nella rinoplastica hanno un tasso complessivo di eventi avversi (EA) del 7,6% su un sondaggio globale di 2488 procedure, di cui solo lo 0,20% (5 casi) è considerato grave (reazioni ischemiche e necrosi) [119]. Inoltre, la maggiore richiesta nella rinoplastica non chirurgica riguarda il gibbo dorsale (44%) [120]. Se si considera questa prospettiva, le valutazioni sulla sicurezza dei filler HA per la rinoplastica sono cruciali.

Nonostante la considerazione che non si debba escludere qualsiasi omissione di eventi trascurabili o minori, i tre anni di indagine post-marketing e di esperienza sui filler a base di HA per la rinoplastica non chirurgica dimostrano la sicurezza di questi prodotti [121].

Infine, le diverse proprietà reologiche, meccaniche e fisico-chimiche dei filler a base di HA hanno importanti implicazioni nelle diverse prestazioni ottenute nelle cliniche. Si prevede che i filler di HA siano stabili, sembrino naturali e si adattino alle diverse esigenze delle aree del viso in cui vengono applicati.

Per esempio, i filler di HA devono avere un'elevata resistenza alle sollecitazioni deformanti ed elevata elasticità nel terzo superiore, mentre le regioni indicate per il riempimento e per il ripristino del volume, come l'area infraorbitaria, richiedono filler di HA con elasticità da bassa a media, mentre è necessaria un'elasticità da media a elevata per le aree zigomatica e sottomalare [122].

Fondamentalmente, il volto umano è una struttura altamente complessa e dinamica, una circostanza da considerare quando si sceglie un filler di HA. Un allineamento delle diverse caratteristiche reologiche e fisico-chimiche nei diversi filler a base di HA dovrebbe aiutare i medici e i chirurghi a ottenere le migliori prestazioni in termini di risultati e soddisfazione del cliente e/o del paziente.

IL MERCATO DELLA TOSSINA BOTULINICA

Dario Bertossi, Riccardo Nocini, Ali Pirayesh

Statistiche recenti indicano che il trattamento con tossina botulinica è probabilmente il più eseguito in medicina estetica, seguito solo dai filler con HA [124,125].

La richiesta crescente di migliorare il proprio aspetto estetico ha favorito un vero e proprio boom di iniezioni di botulino in tutto il mondo. Le numerose preoccupazioni e il crescente interesse che le persone nutrono riguardo al proprio aspetto, dovuti al concetto globalizzato della ricerca di un aspetto sano, giovane e attraente, hanno fatto sì che l'uso del botulino aumentasse rapidamente sia nei Paesi sviluppati sia in quelli in via di sviluppo. Se si considera un totale di 2.630.832 procedure cosmetiche non chirurgiche minimamente invasive effettuate negli Stati Uniti, il botulino è in cima alla lista con 1.301.823 trattamenti di Botox. Il mercato del Botox ammonta a 5,5 miliardi di dollari, con una previsione di espansione che riporta un CAGR del 6,9% (2021–2031) e una tendenza che prevede di raggiungere 10,7 miliardi di dollari nel 2031; inoltre, il botulino di tipo A rappresenta almeno il 99% del mercato mondiale del botulino e la sua vendita rappresenta il 3% della spesa totale per i cosmetici. In particolare, dal 2016 al 2020, il mercato del botulino ha ottenuto un sorprendente CAGR dell'8,2%.

L'aumento dell'aspettativa di vita ha mosso la consapevolezza che la medicina estetica può effettivamente aiutare le persone a ritrovare il proprio aspetto giovanile; inoltre, il dato statistico che indica come in tutto il mondo la popolazione anziana sia in crescita, rappresenta un'ulteriore circostanza che favorisce l'incremento della domanda di mercato per il botulino. Anche la ricerca scientifica si concentra sempre più sull'applicazione del botulino. Il registro US National Clinical Trial statunitense, al 18 giugno 2021, riportava più di 312 studi randomizzati controllati pianificati e in corso nell'ambito della ricerca sul botulino. Nel marzo 2021, inoltre, un marchio di prodotti botulinici ha annunciato che una nuova formulazione di botulino, ovvero il Daxibotulinumtossina A iniettabile (DAXI) è in fase di approvazione da parte della

Food and Drug Administration (FDA) [126]. Il DAXI è una nuova tossina botulinica di tipo A (BoNTA), che contiene un nucleo altamente purificato di neurotossina 150-kDa con il peptide RTP004 al posto dell'albumina sierica, che conferisce al prodotto maggiore stabilità, effetti più duraturi e ridotti effetti collaterali [127-129].

Nell'UE il mercato del botulino è stato valutato in 4,9 miliardi di dollari nel 2020; una stima delle previsioni rivela che il mercato del botulino raggiungerà 9360,2 milioni di dollari entro il 2029, con un aumento caratterizzato da un CAGR del 7,56% (2021-2029). Il segmento BoNTA potrebbe fornire il principale contributo a questo trend positivo, con 3393,8 milioni di dollari nel 2020 e una tendenza fino a 6480 milioni di dollari nel 2029 (CAGR = 7,56%), mentre il segmento della tossina botulinica B potrebbe raggiungere 2880,2 milioni di dollari ma con un CAGR leggermente superiore (7,58%).

L'uso del botulino deve essere ben documentato da dati fotografici [124]. Nel caso delle rughe glabellari, solitamente la tossina A dell'onabotulinum (BoNTa) prende di mira i muscoli corrugatori e il procerico. In questo caso, il dosaggio suggerito della tossina A dell'onabotulino è solitamente di 4 unità (U) per le sommità mediali del muscolo corrugatore superciliare e per il procerico, mentre 2-4 U sono utilizzate per i settori laterali del muscolo corrugatore superciliare, adottando una dose intera di 12-20 U per i soggetti di sesso femminile, un dosaggio che potrebbe aumentare fino a 25 U (per gli uomini) e 30 U (per le donne) in caso di forte massa muscolare [124]. Inoltre, per le zampe di gallina, la dose totale raccomandata di BoNTA dovrebbe essere di 12-24 U per le donne e di 18-36 U per gli uomini. Nel caso di zampe di gallina che si estendono molto lateralmente, o in presenza di un muscolo orbicolare particolarmente forte, si suggerisce di iniettare 1-2 U in due ulteriori aree bilaterali, posizionate lateralmente ai tre siti precedenti, raggiungendo un totale fino a 44 U nei maschi e 32 U nelle femmine [124]. Le linee

guida o le raccomandazioni internazionali potrebbero talvolta essere difficili da applicare nella vita reale a causa dei diversi standard di bellezza, delle esigenze dei pazienti e della

cultura del Paese. Questo fenomeno ha portato nel corso degli anni alla pubblicazione di diverse raccomandazioni di consenso in numerosi Paesi [125-132].

L'IMPATTO DEI SOCIAL NETWORK

Dario Bertossi, Riccardo Nocini, Ali Pirayesh

Oggi, l'importanza della presenza sui social media, per quanto riguarda la figura professionale di un medico, varia ovviamente e ampiamente in base agli obiettivi che ci si pone, proprio come per qualsiasi altra categoria o per chiunque altro sia presente su una piattaforma online. Alcuni cercano di affermarsi con i loro tutorial su YouTube, altri decidono di mostrare il loro talento comico su TikTok, mentre altri ancora di giorno sono dei professionisti impeccabili nel loro ufficio, per poi trasformarsi di notte in influencer su Instagram con migliaia di follower. In quest'epoca di comunicazione senza precedenti, in cui un accessorio come lo smartphone è più un elemento essenziale che un lusso, la costante in aumento è la connessione e, insieme all'aumento della connessione, cresce anche il pubblico. Per coloro che prestano il giuramento di Ippocrate, in un mondo sempre più complicato, che apparentemente richiede una presenza sui social media, sosteniamo che esistono nuove interpretazioni di vecchi dilemmi etici.

Tenendo presente l'ubiquità della connettività, per quanto riguarda i medici che commercializzano le proprie competenze, la propria personalità e/o i loro prodotti online le domande cruciali sono le seguenti: con chi ci stiamo connettendo? Perché ci connettiamo con loro? Quali sono le conseguenze del connettersi con loro? In questo paragrafo, ci poniamo l'obiettivo di esplorare proprio questo ambito per giungere ad alcune delle potenziali risposte a questi quesiti sulla base della letteratura attuale, ricordando ai colleghi le responsabilità etiche in rapida evoluzione e proponendo potenziali aree future di ricerca su questo argomento.

Quindi, tanto per cominciare, chi sono coloro che attualmente sono più spesso presi di mira e raggiunti dai nostri contenuti digitali? Si sono verificati cambiamenti osservabili e misurabili nelle tendenze di età e di sesso per chi è alla ricerca di una consulenza sul proprio aspetto. Per esempio i giovani adulti, qui definiti come quelli di età compresa tra i 18 e i 25 anni, costituiscono un numero sempre più elevato di pazienti, soprattutto dal 2008 [133].

Nello stesso periodo di tempo, si verificava inoltre un aumento lento, ma statisticamente significativo, di uomini di questa fascia di età che richiedevano filler di HA e iniezioni di botulino [134]. Sebbene questi risultati siano probabilmente

più intuitivi che basati su dati oggettivi, oggi non si può fare altro che confermare che si è verificato un cambiamento concreto dimostrato sul campo.

Dal punto di vista dei social media in questo settore, tale tendenza sta a dimostrare che sia i professionisti sia i pazienti vedono sempre più volti di questo gruppo demografico diventare virali. Il medesimo gruppo, pur essendo più alfabetizzato in materia di salute rispetto alle generazioni precedenti, consuma anche i social media a un ritmo più elevato e per ragioni diverse. È interessante notare, infatti, come statisticamente gli appartenenti a questo gruppo passino con grande facilità da siti di vario genere e app online all'educazione sanitaria, praticamente sovrapponendoli [135].

Questo atteggiamento fornisce la risposta a uno dei principali "perché" dell'utilizzo dei social media da parte dei produttori di cosmetici per il viso: i social media sono infatti il canale perfetto per fare educazione e, allo stesso tempo, pubblicare una dimostrazione del prodotto. Inserendo sui motori di ricerca online termini di ricerca come "botox", "iniezioni di filler" o "rinoplastica liquida" si generano molti più annunci, indirizzi di centri benessere e clip multimediali virali rispetto ad articoli su indicazioni d'uso, procedure da applicare ed eventuali complicazioni. Tuttavia, non si ottiene sempre lo stesso tipo di risposta su tutte le piattaforme e questo ha consentito ai media alternativi di colmare il vuoto creato dalla mancanza di materiale informativo scritto. Se, per esempio, su YouTube si fa una ricerca inserendo "trattamento botox" la prima dozzina di video che compaiono tra gli upload sarà costituita quasi esclusivamente da materiale didattico, che include tutorial, dimostrazioni e background su qualsiasi procedura cosmetica specifica che può essere ricercata, con tutti i contenuti, comprese le fonti per i creatori, ricollocando la prospettiva aziendale per la quale il canale espositivo è stato scelto.

Inoltre, queste piattaforme online alternative rappresentano il mezzo con la crescita più rapida e più accessibile per poter attuare le più grandi procedure di ricerca demografica. Pur assumendo forme diverse in un ampio spettro, oggi l'utilizzo dei social media per promuovere una pratica medica è diventato quasi una necessità. Se si considera inoltre il fatto che i professionisti più giovani hanno maggiori probabilità di

utilizzare i social media e sono più propensi a cercare nuovi pazienti, questo diventa lo spazio logico dove essere presenti. Anche le piattaforme dei social media rappresentano piattaforme di marketing ottimali, poiché gli interventi cosmetici si basano prevalentemente sulle immagini per dimostrare la propria efficacia. Pertanto, i contenuti pubblicati sui siti dei social media fatti apparire in concomitanza alla ricerca di un determinato fornitore su un motore di ricerca hanno la funzione di dimostrare un determinato livello di abilità e il raggiungimento di risultati positivi.

Riassumendo, si può affermare che la presenza sulle piattaforme digitali, se implementata astutamente, può essere simile al conferimento di una certa autorità. Per un potenziale paziente un contenuto curato, una volta pubblicato su un sito, può da solo funzionare come una rappresentazione delle credenziali di un medico, con una risonanza superiore rispetto a quella che potrebbero avere un curriculum vitae e una lunga lista di credenziali. La pubblicazione di tali contenuti sui social media può quindi generare un considerevole volume di pazienti, data la correlazione tra l'interesse dei pazienti per le consultazioni cosmetiche e la loro crescente frequenza sui social media. Detto questo, è anche ampiamente dimostrato che l'aumento del volume procedurale determina un miglioramento degli esiti ottenuti dai pazienti. Convenzionalmente si ritiene che ciò sia grazie all'aumento dell'abilità dell'operatore, influenzando positivamente sulla diminuzione delle complicanze e migliorando il livello di soddisfazione del cliente.

Detto ancora più chiaramente, i medici sono soggetti agli stessi vani desideri di fama di chiunque abbia accesso a una macchina fotografica. In modo più innocente, questo può quindi essere visto come il desiderio di apparire accessibile e umanamente personalizzabile, con foto di vacanze, di momenti conviviali e famigliari inserite in *reels* di Botox e filler. L'estremo di questa motivazione è più spesso visto, però, come spudorata autopromozione e mancanza di autocensura, come costruzione di un'immagine glamour al punto in cui la finzione ha priorità sul contenuto completato dalla realtà. Questo tipo di attenzione al marketing attraverso l'abbellimento potrebbe anche portare a caricare immagini elaborate da software di fotoritocco. Sebbene non esistano ricerche o dati attuali sui caricamenti di modifiche prima e dopo effettuati da professionisti, è disponibile un'abbondante libreria di immagini che, anche superficialmente, non passano come inedite.

Ciò porta infine ad affrontare il seguente quesito: quali sono le conseguenze di un consenso crescente raggiunto tramite i social media? Ci auguriamo che i nostri colleghi siano motivati sempre allo stesso modo, ovvero che siano motivati dal desiderio di aiutare, guarire e migliorare le persone che si rivolgono a loro. Detto questo, è importante non dimenticare mai

che chiunque può pubblicare qualsiasi cosa su Internet e che non tutti i contenuti sono uguali.

Esistono poche, se non addirittura nessuna linea guida ufficiale da parte degli organismi dermatologici professionali su ciò che è appropriato pubblicare sulle piattaforme online in termini di promozione. Gli organi direttivi della chirurgia plastica, per esempio, richiedono un certo grado di onestà nella pubblicità, vietando “fotografie prima e dopo che utilizzano luci, pose o tecniche fotografiche diverse che possano far travisare i risultati” e “dichiarazioni esagerate intese a creare aspettative false o ingiustificate di risultati chirurgici con esiti favorevoli” [6].

Ovviamente, le masse esperte di tecnologia e con un certo grado di celebrità, o anche coloro che semplicemente la cercano, non sono obbligate a seguire tali raccomandazioni o restrizioni. Le foto in cui gli standard di bellezza e i selfie vengono migliorati dalla normalizzazione dei filtri – come le interazioni tra la tecnologia, l'occhio inesperto e i crescenti tassi di dismorfismo corporeo – stanno contribuendo a una cultura del comportamento di ricerca cosmetica. Da un lato, ciò favorisce una cultura dell'accettazione: in alcuni casi, infatti, ci è stata offerta l'opportunità di intervenire precocemente nei giovani adulti, che ora vedono le procedure cosmetiche come sane e normali. In effetti, alcune ricerche suggeriscono che i più giovani preferiscono che gli interventi cosmetici a cui si sottopongono siano evidenti. Data la natura pro-sociale della promozione della bellezza, del benessere e della fiducia in se stessi, possiamo affermare che può essere naturalmente anche il caso nostro quando cerchiamo di evidenziare i migliori attributi di base di una persona.

D'altra parte, questa cultura non ancora testata porta a un atteggiamento di desensibilizzazione verso standard di bellezza innaturali e anormali che diventano la nuova normalità. Ciò consente a quei professionisti che cercano principalmente il profitto, anziché il miglioramento dei pazienti, di deprecare letteralmente coloro che hanno una dipendenza estetica in giovane età. In futuro si può facilmente immaginare che ciò porterà a un crescente numero di pazienti con *pillow faces*, ovvero volti sui quali è stato effettuato un numero eccessivo di filler. In quest'epoca in cui figure come Kylie Jenner affermano di aver ottenuto il suo aspetto esclusivamente attraverso il rossetto che pubblicizzano, dobbiamo semplicemente dire “no” ai pazienti che cercano di assomigliare specificamente a una qualsiasi icona con un nome famoso.

Le migliori pratiche impongono che ci sforziamo di ottimizzare la bellezza naturale di una persona, per renderla la migliore versione di se stessa, non di scolpirla al fine di farla assomigliare a qualcun altro. In questo modo, manteniamo il nostro status di custodi della bellezza etica, evitando che ciò che è pro-sociale si trasformi in antisociale. Avere una

conversazione allo scopo di dissuadere coloro che hanno aspettative non realistiche non solo è etico, ma migliora la soddisfazione sia del paziente sia del professionista. I contenuti sui social media e le consulenze effettuate di persona devono avere lo scopo di individuare il punto di equilibrio tra ciò che è un trattamento fattibile, rispetto a un trattamento eccessivo e la necessità di un accordo tra paziente e professionista su entrambi i punti prima del trattamento.

Cosa dovrebbe accadere quando è chiaro che un paziente sta cercando una consulenza cosmetica a causa di un dismorfismo corporeo? Questi pazienti possono ottenere benefici estetici dalle procedure e tecniche attuali, ma se sia il caso di fornire o no tali trattamenti quando l'impeto è patologico è un dilemma etico sempre più pervasivo. Sebbene non sia possibile affermare che i social media siano una delle cause del dismorfismo corporeo, è stato però dimostrato che lo aggravano [10]. Chiaramente, non esiste alcun consenso informato anche se dettagliato, nessuna consulenza anche se lunga e approfondita, che possano giustificare eticamente o moralmente l'inizio del trattamento in pazienti con questa patologia.

Tutto ciò presuppone che, a parte le trappole morali, i professionisti che somministrano cure cosmetiche abbiano una formazione adeguata in base agli anni di studio e all'esperienza maturata. Ampie ricerche condotte sui social media per i trattamenti facciali non chirurgici più comuni restituiscono contenuti che difficilmente indicheranno chiaramente le credenziali di un professionista descritto come dermatologo, chirurgo plastico, infermiere o estetista. Si trovano, però, molti dati che dimostrano che, insieme alla crescita sostanziale della popolazione che desidera sottoporsi a trattamenti cosmetici non chirurgici, è in aumento proporzionale anche il numero di professionisti senza un'adeguata formazione e supervisione. È possibile imbattersi in operatori inesperti anche in ambulatori, ma i tassi più alti di operatori privi di una qualifica medica, che però somministrano trattamenti, viene riscontrato nei centri benessere.

Sebbene non si registrino ancora complicanze a dei tassi crescenti, i dati indicano chiaramente che tali complicanze sono più comuni quando il trattamento viene effettuato da parte di personale non medico, che, come accennato, ha maggiori probabilità di poter praticare nei centri benessere rispetto che negli ambulatori o nelle cliniche ed è più probabile che passi inosservato in questi centri. Ustioni e scolorimenti dovuti a un uso non accorto di laser e a iniezioni sono le complicazioni più comuni riscontrate dopo il trattamento di soggetti, che si sono affidati a un operatore a seguito di una consulenza ambulatoriale in un centro estetico. La mancanza di comprensione dell'anatomia o della tecnica manuale è stata più volte citata come la causa più comune di queste complicanze.

Bibliografia

1. Pandeirada JNS, Fernandes NL, Vasconcelos M. Attractiveness of human faces: norms by sex, sexual orientation, age, relationship stability, and own attractiveness judgements. *Front Psychol.* 2020 Mar 13;11:419.
2. Coetzee V, Greeff JM, Stephen ID, Perrett DI. Cross-cultural agreement in facial attractiveness preferences: the role of ethnicity and gender. *PLoS One.* 2014 Jul 2;9(7):e99629.
3. Langlois JH, Kalakanis L, Rubenstein AJ, Larson A, Hallam M, Smoot M. Maxims or myths of beauty? A meta-analytic and theoretical review. *Psychol Bull.* 2000 May;126(3):390–423.
4. Isik AI, Vessel EA. From visual perception to aesthetic appeal: brain responses to aesthetically appealing natural landscape movies. *Front Hum Neurosci.* 2021 Jul 21;15:676032.
5. Vessel EA, Isik AI, Belfi AM, Stahl JL, Starr GG. The default-mode network represents aesthetic appeal that generalizes across visual domains. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019 Sep 17;116(38):19155–19164.
6. Zhao X, Wang J, Li J, Luo G, Li T, Chatterjee A, Zhang W, He X. The neural mechanism of aesthetic judgments of dynamic landscapes: an fMRI study. *Sci Rep.* 2020 Nov 27;10(1):20774.
7. Leder H, Mitrovic A, Goller J. How beauty determines gaze! Facial attractiveness and gaze duration in images of real world scenes. *Iperception.* 2016 Aug 23;7(4):2041669516664355.
8. Mitrovic A, Goller J, Tinio PPL, Leder H. How relationship status and sociosexual orientation influence the link between facial attractiveness and visual attention. *PLoS One.* 2018 Nov 14;13(11):e0207477.
9. Mitrovic A, Tinio PP, Leder H. Consequences of beauty: effects of rater sex and sexual orientation on the visual exploration and evaluation of attractiveness in real world scenes. *Front Hum Neurosci.* 2016 Mar 21;10:122.
10. Luo Q, Yu M, Li Y, Mo L. The neural correlates of integrated aesthetics between moral and facial beauty. *Sci Rep.* 2019 Feb 13;9(1):1980.
11. Chatterjee A, Thomas A, Smith SE, Aguirre GK. The neural response to facial attractiveness. *Neuropsychology.* 2009 Mar;23(2):135–143.
12. Eggerstedt M, Rhee J, Urban MJ, Mangahas A, Smith RM, Revenaugh PC. Beauty is in the eye of the follower: facial aesthetics in the age of social media. *Am J Otolaryngol.* 2020 Nov–Dec;41(6):102643.
13. Bueller H. Ideal facial relationships and goals. *Facial Plast Surg.* 2018 Oct;34(5):458–465.

14. Hönn M, Göz G. The ideal of facial beauty: a review. *J Orolfac Orthop*. 2007 Jan;68(1):6–16.
15. Cellerino A. Psychobiology of facial attractiveness. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(3 Suppl):45–48.
16. Kiekens RM, Kuijpers-Jagtman AM, van 't Hof MA, van 't Hof BE, Straatman H, Maltha JC. Facial esthetics in adolescents and its relationship to “ideal” ratios and angles. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008 Feb;133(2):188.e1–8.
17. Rhodes G. The evolutionary psychology of facial beauty. *Annu Rev Psychol*. 2006;57:199–226.
18. Naini FB, Moss JP, Gill DS. The enigma of facial beauty: esthetics, proportions, deformity, and controversy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006 Sep;130(3):277–282.
19. Baudouin JY, Tiberghien G. Symmetry, averageness, and feature size in the facial attractiveness of women. *Acta Psychol (Amst)*. 2004 Nov;117(3):313–332.
20. Bayat M, Bahrami N, Mesgari H. Rhinoplasty with fillers and fat grafting. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2021 Feb;33(1):83–110.
21. Balai E, Jolly K, Bhamra N, Osborne MS, Barraclough J. The changing face of rhinology in the NHS: a study of septoplasty, septorhinoplasty and rhinoplasty hospital episode statistics. *Ann R Coll Surg Engl*. 2021 Apr;103(4):291–295.
22. Alotaibi AS. Demographic and cultural differences in the acceptance and pursuit of cosmetic surgery: a systematic literature review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Mar 24;9(3):e3501.
23. Al Ghadeer HA, Al Alwan MA, Al Amer MA, Alali FJ, Alkhars GA, Alabdrabulrida SA, Al Shabaan HR, Buhlaigah AM, Al Hewishel MA, Alabdrabalnabi HA. Impact of self-esteem and self-perceived body image on the acceptance of cosmetic surgery. *Cureus*. 2021 Oct 16;13(10):e18825.
24. Marinozzi S, Sanese G, Messineo D, Raposio E, Codolini L, Carbonaro R, Cervelli V. The art of rhinoplasty: researching technical and cultural foundations of Western world rhinosurgery, from the middle ages to the renaissance. *Aesthetic Plast Surg*. 2021 Dec;45(6):2886–2895.
25. Kablik J, Monheit GD, Yu L, Chang G, Gershkovich J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2009 Feb;35 Suppl 1:302–12.
26. Bacos JT, Dayan SH. Superficial dermal fillers with hyaluronic acid. *Facial Plast Surg*. 2019 Jun;35(3):219–223.
27. Philipp-Dormston WG, Bergfeld D, Sommer BM, Sattler G, Cotofana S, Snozzi P, Wollina U, Hoffmann KPJ, Salavastru C, Fritz K. Consensus statement on prevention and management of adverse effects following rejuvenation procedures with hyaluronic acid-based fillers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jul;31(7):1088–1095.
28. Faivre J, Gallet M, Tremblais E, Trévidic P, Bourdon F. Advanced concepts in rheology for the evaluation of hyaluronic acid-based soft tissue fillers. *Dermatol Surg*. 2021 May 1;47(5):e159–e167.
29. Edsman K, Nord LI, Ohrlund A, Lärkner H, Kenne AH. Gel properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2012 Jul;38(7 Pt 2):1170–1179.
30. Fagien S, Bertucci V, von Grote E, Mashburn JH. Rheologic and physicochemical properties used to differentiate injectable hyaluronic acid filler products. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Apr;143(4):707e–720e.
31. Sundaram H, Cassuto D. Biophysical characteristics of hyaluronic acid soft-tissue fillers and their relevance to aesthetic applications. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Oct;132(4 Suppl 2):5S–21S.
32. Fagien S, Bertucci V, von Grote E, Mashburn JH. Rheologic and physicochemical properties used to differentiate injectable hyaluronic acid filler products. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Apr;143(4):707e–720e.
33. Kapoor KM, Saputra DI, Porter CE, Colucci L, Stone C, Brenninkmeijer EEA, Sloane J, Sayed K, Winaya KK, Bertossi D. Treating aging changes of facial anatomical layers with hyaluronic acid fillers. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021 Aug 26;14:1105–1118.
34. Michaud T. Rheology of hyaluronic acid and dynamic facial rejuvenation: topographical specificities. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Oct;17(5):736–743.
35. Hee CK, Shumate GT, Narurkar V, Bernardin A, Messina DJ. Rheological properties and in vivo performance characteristics of soft tissue fillers. *Dermatol Surg*. 2015 Dec;41 Suppl 1:S373–S381.
36. Heitmiller K, Ring C, Saedi N. Rheologic properties of soft tissue fillers and implications for clinical use. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Jan;20(1):28–34.
37. Choi MS. Basic rheology of dermal filler. *Arch Plast Surg*. 2020 Jul;47(4):301–304.
38. Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid dermal fillers. *J Cosmet Laser Ther*. 2008 Mar;10(1):35–42.
39. Baumann LS, Weisberg EM, Mayans M, Arcuri E. Open label study evaluating efficacy, safety, and effects on perception of age after injectable 20 mg/mL hyaluronic acid gel for volumization of facial temples. *J Drugs Dermatol*. 2019 Jan 1;18(1):67–74.
40. Wollina U, Goldman A. Correction of tear trough deformity by hyaluronic acid soft tissue filler placement inferior to the lateral orbital thickening. *Dermatol Ther*. 2021 Sep;34(5):e15045.
41. Hevia O, Cohen BH, Howell DJ. Safety and efficacy of a cohesive polydensified matrix hyaluronic acid for the correction of infraorbital hollow: an observational

- study with results at 40 weeks. *J Drugs Dermatol*. 2014 Sep;13(9):1030–1036.
42. Bertossi D, Lanaro L, Dell'Acqua I, Albanese M, Malchiodi L, Nocini PF. Injectable profiloplasty: forehead, nose, lips, and chin filler treatment. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Aug;18(4):976–984.
43. Lorenc ZP, Öhrlund Å, Edsman K. Factors affecting the rheological measurement of hyaluronic acid gel fillers. *J Drugs Dermatol*. 2017 Sep 1;16(9):876–882.
44. Fallacara A, Manfredini S, Durini E, Vertuani S. Hyaluronic acid fillers in soft tissue regeneration. *Facial Plast Surg*. 2017 Feb;33(1):87–96. doi: 10.1055/s-0036-1597685. Epub 2017 Feb 22. Erratum in: *Facial Plast Surg*. 2017 Apr;33(2):244.
45. Ho D, Jagdeo J. Safety and efficacy of a volumizing hyaluronic acid filler for treatment of HIV-associated facial lipoatrophy. *JAMA Dermatol*. 2017 Jan 1;153(1):61–65.
46. Niforos F, Acquilla R, Ogilvie P, Safa M, Signorini M, Creutz L, Kerson G, Silberberg M. A prospective, open-label study of hyaluronic acid-based filler with lidocaine (VYC-15L) treatment for the correction of infraorbital skin depressions. *Dermatol Surg*. 2017 Oct;43(10):1271–1280.
47. Sharad J. Dermal fillers for the treatment of tear trough deformity: a review of anatomy, treatment techniques, and their outcomes. *J Cutan Aesthet Surg*. 2012 Oct;5(4):229–238.
48. Trinh LN, Grond SE, Gupta A. Dermal fillers for tear trough rejuvenation: a systematic review. *Facial Plast Surg*. 2021 Jun 30. doi: 10.1055/s-0041-1731348.
49. Jones D, Murphy DK. Volumizing hyaluronic acid filler for midface volume deficit: 2-year results from a pivotal single-blind randomized controlled study. *Dermatol Surg*. 2013 Nov;39(11):1602–1612.
50. Wilson AJ, Taglienti AJ, Chang CS, Low DW, Percec I. Current applications of facial volumization with fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2016 May;137(5):872e–889e.
51. Monheit G, Beer K, Hardas B, Grimes PE, Weichman BM, Lin V, Murphy DK. Safety and effectiveness of the hyaluronic acid dermal filler VYC-17.5L for nasolabial folds: results of a randomized, controlled study. *Dermatol Surg*. 2018 May;44(5):670–678.
52. Monheit G, Kaufman-Janette J, Joseph JH, Shamban A, Dover JS, Smith S. Efficacy and safety of two resilient hyaluronic acid fillers in the treatment of moderate-to-severe nasolabial folds: a 64-week, prospective, multicenter, controlled, randomized, double-blinded, and within-subject study. *Dermatol Surg*. 2020 Dec;46(12):1521–1529.
53. Eccleston D, Murphy DK. Juvéderm® Volbella™ in the perioral area: a 12-month prospective, multicenter, open-label study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2012;5:167–172.
54. Dayan S, Bruce S, Kilmer S, Dover JS, Downie JB, Taylor SC, Skorupa A, Murphy DK. Safety and effectiveness of the hyaluronic acid filler, HYC-24L, for lip and perioral augmentation. *Dermatol Surg*. 2015 Dec;41 Suppl 1:S293–301.
55. Fischer TC, Sattler G, Gauglitz GG. Hyaluron filler containing lidocaine on a CPM basis for lip augmentation: reports from practical experience. *Facial Plast Surg*. 2016 Jun;32(3):283–288.
56. Wende FJ, Gohil S, Nord LI, Helander Kenne A, Sandström C. 1D NMR methods for determination of degree of cross-linking and BDDE substitution positions in HA hydrogels. *Carbohydr Polym*. 2017 Feb 10;157:1525–1530.
57. Niforos F, Ogilvie P, Cavallini M, Leys C, Chantrey J, Safa M, Abrams S, Hopfinger R, Marx A. VYC-12 injectable gel is safe and effective for improvement of facial skin topography: a prospective study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019 Oct 24;12:791–798.
58. Black JM, Gross TM, Murcia CL, Jones DH. Cohesive polydensified matrix hyaluronic acid for the treatment of etched-in fine facial lines: a 6-month, open-label clinical trial. *Dermatol Surg*. 2018 Jul;44(7):1002–1011.
59. Sundaram H, Fagien S. Cohesive polydensified matrix hyaluronic acid for fine lines. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Nov;136(5 Suppl):149S–163S.
60. Mendez-Eastman SK. BOTOX: a review. *Plast Surg Nurs*. 2003 Summer;23(2):64–69. doi: 10.1097/00006527-200323020-00006.
61. Bertossi D, Cavallini M, Cirillo P, Piero Fundarò S, Quartucci S, Sciuto C, Tonini D, Trocchi G, Signorini M. Italian consensus report on the aesthetic use of onabotulinum toxin A. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Oct;17(5):719–730.
62. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery (ASAPS). Cosmetic surgery national data bank. Statistics, 2016. Available at: www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2016.pdf. Accessed March 1, 2017.
63. Raspaldo H, Baspeyras M, Bellity P, Dallara JM, Gassia V, Niforos FR, Belhaouari L, Consensus Group. Upper and mid-face anti-aging treatment and prevention using onabotulinumtoxin A: the 2010 multidisciplinary French consensus—part 1. *J Cosmet Dermatol*. 2011 Mar;10(1):36–50.
64. Bertossi D, Cavallini M, Cirillo P, Piero Fundarò S, Quartucci S, Sciuto C, Tonini D, Trocchi G, Signorini M. Italian consensus report on the aesthetic use of onabotulinum toxin A. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Oct;17(5):719–730.

65. Cohen JL, Scuderi N. Safety and patient satisfaction of abobotulinumtoxin a for aesthetic use: a systematic review. *Aesthet Surg J*. 2017 May 1;37(suppl_1):S32–S44.
66. Carruthers J, Burgess C, Day D, Fabi SG, Goldie K, Kerscher M, Nikolis A, Pavicic T, Rho NK, Rzany B, Sattler G, Sattler S, Seo K, Werschler WP, Carruthers A. Consensus recommendations for combined aesthetic interventions in the face using botulinum toxin, fillers, and energy-based devices. *Dermatol Surg*. 2016 May;42(5):586–597.
67. Kane M, Donofrio L, Ascher B, Hexsel D, Monheit G, Rzany B, Weiss R. Expanding the use of neurotoxins in facial aesthetics: a consensus panel's assessment and recommendations. *J Drugs Dermatol*. 2010 Jan;9(1 Suppl):s7–22.
68. Raspaldo H, Baspeyras M, Bellity P, Dallara JM, Gassia V, Niforos FR, Belhaouari L, Consensus Group. Upper and mid-face anti-aging treatment and prevention using onabotulinumtoxin A: the 2010 multidisciplinary French consensus—part 1. *J Cosmet Dermatol*. 2011 Mar;10(1):36–50.
69. Raspaldo H, Niforos FR, Gassia V, Dallara JM, Bellity P, Baspeyras M, Belhaouari L, Consensus Group. Lower face and neck antiaging treatment and prevention using onabotulinumtoxin A: the 2010 multidisciplinary French consensus—part 2. *J Cosmet Dermatol*. 2011 Jun;10(2):131–149.
70. Fabi S, Pavicic T, Braz A, Green JB, Seo K, van Loghem JA. Combined aesthetic interventions for prevention of facial ageing, and restoration and beautification of face and body. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017 Oct 30;10:423–429.
71. Rho NK, Chang YY, Chao YY, Furuyama N, Huang PYC, Kerscher M, Kim HJ, Park JY, Peng HLP, Rummanethorn P, Rzany B, Sundaram H, Wong CH, Yang Y, Prasetyo AD. Consensus recommendations for optimal augmentation of the Asian face with hyaluronic acid and calcium hydroxylapatite fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Nov;136(5):940–956.
72. Sundaram H, Huang PH, Hsu NJ, Huh CH, Wu WT, Wu Y, Cassuto D, Kerscher MJ, Seo KK, Pan-Asian Aesthetics Toxin Consensus Group. Aesthetic applications of botulinum toxin a in Asians: an international, multidisciplinary, pan-Asian consensus. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Dec 7;4(12):e872.
73. Brissett AE, Naylor MC. The aging African-American face. *Facial Plast Surg*. 2010 May;26(2):154–163.
74. Carruthers J, Burgess C, Day D, Fabi SG, Goldie K, Kerscher M, Nikolis A, Pavicic T, Rho NK, Rzany B, Sattler G, Sattler S, Seo K, Werschler WP, Carruthers A. Consensus recommendations for combined aesthetic interventions in the face using botulinum toxin, fillers, and energy-based devices.
75. Fabi SG, Burgess C, Carruthers A, Carruthers J, Day D, Goldie K, Kerscher M, Nikolis A, Pavicic T, Rho NK, Rzany B, Sattler S, Seo K, Werschler WP, Sattler G. Consensus recommendations for combined aesthetic interventions using botulinum toxin, fillers, and micro-focused ultrasound in the neck, décolletage, hands, and other areas of the body. *Dermatol Surg*. 2016 Oct;42(10):1199–1208.
76. de Almeida AT, Figueredo V, da Cunha ALG, Casabona G, Costa de Faria JR, Alves EV, Sato M, Branco A, Guarnieri C, Palermo E. Consensus recommendations for the use of hyperdiluted calcium hydroxyapatite (radiesse) as a face and body biostimulatory agent. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019 Mar 14;7(3):e2160.
77. Chao YYY, Chhabra C, Corduff N, Fabi SG, Kerscher M, Lam SCK, Pavicic T, Rzany B, Peng PHL, Suwanchinda A, Tseng FW, Seo KK. Pan-Asian consensus-key recommendations for adapting the world congress of dermatology consensus on combination treatment with injectable fillers, toxins, and ultrasound devices in Asian patients. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017 Aug;10(8):16–27.
78. Urdiales-Gálvez F, Martín-Sánchez S, Maíz-Jiménez M, Castellano-Miralla A, Lionetti-Leone L. Concomitant use of hyaluronic acid and laser in facial rejuvenation. *Aesthetic Plast Surg*. 2019 Aug;43(4):1061–1070.
79. Philipp-Dormston WG, Hilton S, Nathan M. A prospective, open-label, multicenter, observational, postmarket study of the use of a 15 mg/mL hyaluronic acid dermal filler in the lips. *J Cosmet Dermatol*. 2014 Jun;13(2):125–134.
80. Cuerda-Galindo E, Palomar-Gallego MA, Linares-Garciavaldecasas R. Are combined same-day treatments the future for photorejuvenation? Review of the literature on combined treatments with lasers, intense pulsed light, radiofrequency, botulinum toxin, and fillers for rejuvenation. *J Cosmet Laser Ther*. 2015 Feb;17(1):49–54.
81. Langelier N, Beleznyay K, Woodward J. Rejuvenation of the upper face and periocular region: combining neuromodulator, facial filler, laser, light, and energy-based therapies for optimal results. *Dermatol Surg*. 2016 May;42 Suppl 2:S77–S82.
82. Vanaman M, Fabi SG, Cox SE. Neck rejuvenation using a combination approach: our experience and a review of the literature. *Dermatol Surg*. 2016 May;42 Suppl 2:S94–S100.
83. Chan CS, Saedi N, Mickle C, Dover JS. Combined treatment for facial rejuvenation using an optimized pulsed light source followed by a fractional non-ablative laser. *Lasers Surg Med*. 2013 Sep;45(7):405–409.

84. Polańska A, Dańczak-Pazdrowska A, Jałowska M, Żaba R, Adamski Z. Current applications of high-frequency ultrasonography in dermatology. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017 Dec;34(6):535–542.
85. Polańska A, Dańczak-Pazdrowska A, Jałowska M, Żaba R, Adamski Z. Current applications of high-frequency ultrasonography in dermatology. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017 Dec;34(6):535–542.
86. Scotto di Santolo M, Sagnelli M, Mancini M, Scalvenzi M, Delfino M, Schonauer F, Molea G, Ayala F, Salvatore M. High-resolution color-Doppler ultrasound for the study of skin growths. *Arch Dermatol Res*. 2015 Sep;307(7):559–566.
87. Barcaui Ede O, Carvalho AC, Lopes FP, Piñeiro-Maceira J, Barcaui CB. High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2016 May–Jun;91(3):262–273.
88. International Society of Aesthetic Plastic Surgery. ISAPS international survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2019, 2020. Available at: www.isaps.org/wp-content/uploads/2020/12/Global-Survey-2019.pdf. Accessed October 14, 2021.
89. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, Sohail M, Ramli NA, Thu HE, Hussain Z. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: a review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biol Macromol*. 2018 Dec;120(Pt B):1682–1695.
90. Gutowski KA. Hyaluronic acid fillers: science and clinical uses. *Clin Plast Surg*. 2016 Jul;43(3):489–496.
91. Moradi A, Watson J. Current concepts in filler injection. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2015 Nov;23(4):489–494.
92. Cassuto D, Bellia G, Schiraldi C. An overview of soft tissue fillers for cosmetic dermatology: from filling to regenerative medicine. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021 Dec 22;14:1857–1866.
93. Galadari H, Weinkle SH. Injection techniques for mid-face volumization using soft tissue hyaluronic acid fillers designed for dynamic facial movement. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Dec 28. doi: 10.1111/jocd.14700.
94. Cohen JL, Hicks J, Nogueira A, Lane V, Andriopoulos B. Postmarket safety surveillance of delayed complications for recent FDA-approved hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2021 Dec 20. doi: 10.1097/DSS.0000000000003350.
95. Basta SL. Cosmetic fillers: perspectives on the industry. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2015 Nov;23(4):417–421.
96. Humphrey S, Carruthers J, Carruthers A. Clinical experience with 11,460 mL of a 20-mg/mL, smooth, highly cohesive, viscous hyaluronic acid filler. *Dermatol Surg*. 2015;41(9):1060–1067.
97. Philipp-Dormston WG, Bergfeld D, Sommer BM, et al. Consensus statement on prevention and management of adverse effects following rejuvenation procedures with hyaluronic acid based fillers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(7):1088–1095.
98. Snozzi P, van Loghem JAJ. Complication management following rejuvenation procedures with hyaluronic acid fillers-an algorithm-based approach. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018;6(12):e2061.
99. Matarasso SL. Understanding and using hyaluronic acid. *Aesthet Surg J*. 2004;24(4):361–364.
100. Salwowska NM, Bebenek KA, Żądło DA, Wcisło-Dziadecka DL. Physicochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(4):520–526.
101. Kablik J, Monheit GD, Yu L, Chang G, Gershkovich J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2009;35 Suppl 1:302–312.
102. Bacos JT, Dayan SH. Superficial dermal fillers with hyaluronic acid. *Facial Plast Surg*. 2019;35(3):219–223.
103. Philipp-Dormston WG, Bergfeld D, Sommer BM, et al. Consensus statement on prevention and management of adverse effects following rejuvenation procedures with hyaluronic acid based fillers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(7):1088–1095.
104. Faivre J, Gallet M, Tremblais E, Trévidic P, Bourdon F. Advanced concepts in rheology for the evaluation of hyaluronic acid-based soft tissue fillers. *Dermatol Surg*. 2021;47(5):e159–e167.
105. Edsman K, Nord LI, Ohrlund A, Larkner H, Kenne AH. Gel properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2012;38(7 Pt 2):1170–1179.
106. Fagien S, Bertucci V, von Grote E, Mashburn JH. Rheologic and physicochemical properties used to differentiate injectable hyaluronic acid filler products. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(4):707e–720e.
107. Sundaram H, Cassuto D. Biophysical characteristics of hyaluronic acid soft-tissue fillers and their relevance to aesthetic applications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(4 Suppl 2):5S–21S.
108. Michaud T. Rheology of hyaluronic acid and dynamic facial rejuvenation: topographical specificities. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(5):736–743.
109. Pierre S, Liew S, Bernardin A. Basics of dermal filler rheology. *Dermatol Surg*. 2015;41(suppl 1):S120–S126.
110. Goldman MP, Few J, Binauld S, Nuñez I, Hee CK, Bernardin A. Evaluation of physicochemical properties following syringe-to-syringe mixing of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2020;46(12):1606–1612.

111. Lorenc ZP, Ohrlund A, Edsman K. Factors affecting the rheological measurement of hyaluronic acid gel fillers. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(9):876–882.
112. Marois G, Bélanger A, Lutz W. Population aging, migration, and productivity in Europe. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Apr 7;117(14):7690–7695.
113. Bray D, Hopkins C, Roberts DN. A review of dermal fillers in facial plastic surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Aug;18(4):295–302.
114. Lundgren B, Sandkvist U, Bordier N, Gauthier B. Using a new photo scale to compare product integration of different hyaluronan-based fillers after injection in human ex vivo skin. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(9):982–986.
115. Marois G, Bélanger A, Lutz W. Population aging, migration, and productivity in Europe. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Apr 7;117(14):7690–7695.
116. Hedén P. Nasal reshaping with hyaluronic acid: an alternative or complement to surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Nov 28;4(11):e1120.
117. Bayat M, Bahrami N, Mesgari H. Rhinoplasty with fillers and fat grafting. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2021 Feb;33(1):83–110.
118. Hopkins ZH, Moreno C, Secret AM. Influence of social media on cosmetic procedure interest. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020 Jan;13(1):28–31.
119. Rivkin A. Nonsurgical rhinoplasty using injectable fillers: a safety review of 2488 procedures. *Facial Plast Surg Aesthet Med*. 2021 Jan–Feb;23(1):6–11.
120. Harb A, Brewster CT. The nonsurgical rhinoplasty: a retrospective review of 5000 treatments. *Plast Reconstr Surg*. 2020 Mar;145(3):661–667.
121. Cassuto D, Delledonne M, Zaccaria G, Illiano I, Giori AM, Bellia G. Safety assessment of high- and low-molecular-weight hyaluronans (Profilo®) as derived from worldwide postmarketing data. *Biomed Res Int*. 2020 Jun 20;2020:8159047.
122. Bertossi D, Lanaro L, Dell'Acqua I, Albanese M, Malchiodi L, Nocini PF. Injectable profiloplasty: forehead, nose, lips, and chin filler treatment. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(4):976–984.
123. Mendez-Eastman SK. BOTOX: a review. *Plast Surg Nurs*. 2003 Summer;23(2):64–69. doi: 10.1097/00006527-200323020-00006.
124. Bertossi D, Cavallini M, Cirillo P, Piero Fundarò S, Quartucci S, Sciuto C, Tonini D, Trocchi G, Signorini M. Italian consensus report on the aesthetic use of onabotulinum toxin A. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Oct;17(5):719–730.
125. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery (ASAPS). Cosmetic surgery national data bank. Statistics, 2016. Available at: www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2016.pdf. Accessed March 1, 2017.
126. Raspaldo H, Baspeyras M, Bellity P, Dallara JM, Gassia V, Niforos FR, Belhaouari L, Consensus Group. Upper- and mid-face anti-aging treatment and prevention using onabotulinumtoxin A: the 2010 multidisciplinary French consensus—part 1. *J Cosmet Dermatol*. 2011 Mar;10(1):36–50.
127. Bertossi D, Cavallini M, Cirillo P, Piero Fundarò S, Quartucci S, Sciuto C, Tonini D, Trocchi G, Signorini M. Italian consensus report on the aesthetic use of onabotulinum toxin A. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Oct;17(5):719–730.
128. Cohen JL, Scuderi N. Safety and patient satisfaction of abobotulinumtoxin A for aesthetic use: a systematic review. *Aesthet Surg J*. 2017 May 1;37(suppl_1):S32–S44.
129. Carruthers J, Burgess C, Day D, Fabi SG, Goldie K, Kerscher M, Nikolis A, Pavicic T, Rho NK, Rzany B, Sattler G, Sattler S, Seo K, Werschler WP, Carruthers A. Consensus recommendations for combined aesthetic interventions in the face using botulinum toxin, fillers, and energy-based devices. *Dermatol Surg*. 2016 May;42(5):586–597.
130. Kane M, Donofrio L, Ascher B, Hexsel D, Monheit G, Rzany B, Weiss R. Expanding the use of neurotoxins in facial aesthetics: a consensus panel's assessment and recommendations. *J Drugs Dermatol*. 2010 Jan;9(1 Suppl):s7–22.
131. Raspaldo H, Baspeyras M, Bellity P, Dallara JM, Gassia V, Niforos FR, Belhaouari L, Consensus Group. Upper- and mid-face anti-aging treatment and prevention using onabotulinumtoxin A: the 2010 multidisciplinary French consensus—part 1. *J Cosmet Dermatol*. 2011 Mar;10(1):36–50.
132. Raspaldo H, Niforos FR, Gassia V, Dallara JM, Bellity P, Baspeyras M, Belhaouari L, Consensus Group. Lower-face and neck antiaging treatment and prevention using onabotulinumtoxin A: the 2010 multidisciplinary French consensus—part 2. *J Cosmet Dermatol*. 2011 Jun;10(2):131–149.
133. Zarringam D, Decates T, Slijper HP, Velthuis P. Increased usage of botulinum toxin and hyaluronic acid fillers in young adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Oct;34(10):e602–e604.
134. American Society for Aesthetic Plastic Surgery. Cosmetic (Aesthetic) surgery. National Data Bank STATISTICS. [Online]. Available at: www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2018_0.pdf.
135. Vance K, Howe W, Dellavalle RP. Social internet sites as a source of public health information. *Dermatol Clin*. 2009 Apr;27(2):133–136.