



FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE
Especialização em Harmonização Orofacial

Gabriella Girardi

**PREENCHEDOR HÍBRIDO DE HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO E ÁCIDO
HIALURÔNICO: Uso clínico na harmonização facial**

São Paulo
2022



Gabriella Girardi

**PREENCHEDOR HÍBRIDO DE HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO E ÁCIDO
HIALURÔNICO: Uso clínico na harmonização facial**

Monografia apresentada ao curso de especialização *latu sensu* da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Estética Orofacial

Orientador: Rogério Albuquerque Marques

São Paulo

2022



Gabriella Girardi

**PREENCHEDOR HÍBRIDO DE HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO E ÁCIDO
HIALURÔNICO: Uso clínico na harmonização facial**

Monografia apresentada ao curso de especialização *latu sensu* da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Estética Orofacial

Aprovada em __/__/____ pela banca constituída dos seguintes professores:

Prof.

Prof.

Prof.

Prof.

São Paulo, 24 de junho de 2022

RESUMO

O processo de envelhecimento facial, inerente a qualquer ser humano, fez com que a procura por procedimentos estéticos faciais não invasivos crescesse muito ao longo dos últimos anos. Desta forma, os preenchedores faciais vêm sendo cada vez mais utilizados e aprimorados para atender a esta demanda. A hidroxiapatita de cálcio é um preenchedor considerado semi-permanente, um composto químico sintético idêntico ao encontrado nos nossos ossos. Além de preenchedor, ela também atua como um bioestimulador de colágeno onde, após injetado nos tecidos moles, promove neocolagênese. Apesar dos excelentes resultados, foi observado que às vezes o preenchedor de hidroxiapatita de cálcio perde seu efeito volumizador inicial de forma inesperada, devido à absorção gradativa do gel de carboximetilcelulose presente em sua composição, antes do início da neocolagênese. Para compensar esse fenômeno, a hidroxiapatita de cálcio foi pré-mixada com ácido hialurônico e injetada como uma mistura. De forma clínica e histológica a mistura mostrou-se muito eficiente, garantindo não só o volume desejado como também a formação de novo colágeno. Foi possível observar um resultado mais duradouro sem a necessidade de retoques. Apesar de alguns autores terem ressalvas quanto à interação entre os dois produtos sem a aprovação de um órgão regulamentador, a mistura mostrou-se segura e eficaz. Histologicamente observou-se a formação de novo colágeno sem inflamação e clinicamente a satisfação dos pacientes foi alta, com resultados de volume constante por até um ano. Eventos isolados como de necrose tecidual foram relatados, porém os casos descritos mostram que edema ou equimose são as intercorrências mais comuns.

Palavras-chave: hidroxiapatita de cálcio, ácido hialurônico, mistura, híbrido.

ABSTRACT

The facial aging process, inherent to any human being, has made the demand for non-invasive facial aesthetic procedures grow a lot over the last few years. Thus, facial fillers have been increasingly used and improved to meet this demand. Calcium hydroxyapatite is a semi-permanent filler, a synthetic chemical compound identical to the one found in our bones. In addition to filling, it also acts as a collagen biostimulator where, after injected into soft tissues, it promotes neocollagenesis. Despite the excellent results, it was observed that sometimes the calcium hydroxyapatite filler unexpectedly loses its initial volumizing effect, due to the gradual absorption of the carboxymethylcellulose gel present in its composition, before the onset of neocollagenesis. To compensate this phenomenon, calcium hydroxyapatite was premixed with hyaluronic acid and injected as a mixture. Clinically and histologically, the mixture proved to be very efficient, ensuring not only the desired volume but also the formation of new collagen. It was possible to observe a more lasting result without the need for retouching. Although some authors have reservations about the interaction between the two products without the approval of a regulatory body, the mixture proved to be safe and effective. Histologically, new collagen formation was observed without inflammation and clinically, patient satisfaction was high, with constant volume results for up to one year. Isolated events such as tissue necrosis have been reported, but the cases described show that edema or ecchymosis are the most common intercurrents.

Keywords: calcium hydroxyapatite, hyaluronic acid, mixture, hybrid.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CaHA – Hidroxiapatita de Cálcio

AH – Ácido Hialurônico

FDA – Food and Drug Administration

H&E – Hematoxilina e Eosina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	PROPOSIÇÃO	10
3	REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1	Preenchedor de hidroxiapatita de cálcio	11
3.2	Utilização da hidroxiapatita de cálcio misturada com ácido hialurônico	12
3.3	Eficácia	13
3.4	Satisfação	15
3.5	Riscos e Complicações	17
3.6	Lançamento no mercado	18
4	DISCUSSÃO	20
5	CONCLUSÃO	23
	REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento facial deixa a epiderme mais fina, promove atrofia dos coxins de gordura e reabsorção óssea, além da perda de colágeno e elastina. (GRAIVIER *et al.* 2007).

Os procedimentos minimamente invasivos para rejuvenescimento facial vêm ganhando cada vez mais popularidade ao longo dos últimos anos. Hoje entende-se que a perda do volume da face desempenha um papel importante no envelhecimento. Desta forma procura-se tratar a face como um todo ao invés de pontos isolados, para alcançar resultados de uma face mais natural e harmoniosa. (PAVICIC, 2013).

Com a popularização dos preenchedores injetáveis em 1980, muitos materiais começaram a ser inseridos com esse propósito. Hoje a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) é aprovada para utilização em tratamentos estéticos de rugas profundas e também para estimular a formação de colágeno. (BERLIN, HUSSAIN, GOLDBERG, 2008).

Segundo Cassuto e Sundaram (2013), o ácido hialurônico (AH) se tornou o produto mais popular para volumização de tecidos moles. Além dele, a hidroxiapatita de cálcio também ganhou notoriedade e muitas vezes tem sido combinada com os preenchedores de ácido hialurônico.

Idêntica ao encontrado em nossos ossos, a hidroxiapatita de cálcio é um composto químico sintético que consiste em microesferas de 25 a 45 micrômetros de diâmetro combinadas num veículo de gel de carboximetilcelulose. (RIDENOUR, KONTIS, 2009).

Além de preenchedor, a hidroxiapatita de cálcio também é considerada um bioestimulador de colágeno. Após injetado no organismo, o gel de carboximetilcelulose é rapidamente quebrado e as microesferas funcionam como um arcabouço para o colágeno tipo III que é sintetizado. Desta forma, o preenchedor vai sendo absorvido lentamente e sendo substituído por neocolágeno. (KADOUCH, 2017).

A prática de pré-mixar produtos é comum para alguns profissionais. De acordo com Libby *et al.* (2018), misturar preenchedores como o ácido hialurônico ou a hidroxiapatita de cálcio com soluções salinas antes da injeção tem se tornado corriqueiro. Ela é realizada para melhorar a viscosidade do produto e facilitar na hora da injeção. Além disso, prolonga a anestesia, diminui o edema e aumenta o volume. Por definição, as propriedades químicas individuais de cada produto se mantêm

quando duas substâncias são misturadas, porém, acredita-se que misturar os preenchedores com outras soluções pode alterar as propriedades reológicas do material, fazendo com que sua eficácia seja afetada.

De acordo com Chang *et al.* (2019), a área de aplicação, idade do paciente ou técnica utilizada no preenchimento de CaHA podem fazer com que o gel de carboximetilcelulose seja absorvido antes das microesferas induzirem a neocolagênese, fazendo com que haja uma perda de volume na área injetada, o que causaria insatisfação do paciente.

A combinação do ácido hialurônico com a hidroxiapatita de cálcio pré-mixado antes da injeção pode compensar essa perda precoce de volume, o que acaba prolongando o efeito preenchedor. (KADOUCH, FAKIH-GOMEZ, 2021).

2 PROPOSIÇÃO

A proposta deste trabalho é avaliar a utilização dos preenchedores de hidroxiapatita de cálcio e ácido hialurônico pré-mixados na harmonização facial, observando os riscos e benefícios de tal combinação, a fim de garantir resultados com maior duração e conseqüente satisfação do paciente.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Preenchedor de hidroxiapatita de cálcio

A hidroxiapatita de cálcio (CaHA, Radiesse; Merz Pharmaceuticals) vem sendo utilizada há mais de uma década para tratar rugas e áreas com perda de volume na face. Sua composição compreende microesferas onde partículas biodegradáveis ficam envoltas por um gel carreador de carboximetilcelulose. Após injetada, suas partículas agem como um arcabouço, induzindo resposta fibroblástica, a fim de promover um novo tecido e estimular a formação de colágeno e elastina ao redor das microesferas. (GOLDIE *et.al.*, 2018).

O preenchedor de hidroxiapatita de cálcio é composto de 70% de gel carreador e os 30% restantes são as microesferas de CaHA. O gel se dissipa após várias semanas da aplicação, enquanto as microesferas permanecem no local até serem degradadas em íons de cálcio e fosfato. Em estudos humanos foi observada neocolagênese em seis meses após a aplicação, estendendo-se para 18 meses em estudos histológicos em cães. (RIDENOUR, KONTIS, 2009).

Inicialmente, a hidroxiapatita de cálcio foi aprovada para fins cirúrgicos e de reconstrução, considerada um implante injetável sintético de longa duração. Devido a sua capacidade de gerar elasticidade, biocompatibilidade, longevidade e baixa incidência de alergia tornou-se popular quando o assunto é rejuvenescimento facial. Em 2006, a CaHA foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de rugas moderadas a severas na face e também para tratar pacientes com HIV em casos de lipoatrofia facial. (EVIATAR, LO, KIRSZROT, 2015).

Utilizada como preenchedor, a CaHA é indicada para tratar linhas e rugas mais profundas, além de áreas com perda de volume e contornos faciais. Pode ser injetada na derme profunda, subdérmica ou supraperiosteal. Devido a sua capacidade de sintetizar colágeno Tipo III após injetada, também é considerada um preenchedor bioestimulador. Os efeitos da aplicação de CaHa podem ser vistos em média de 12 a 18 meses após o procedimento. (KADOUCHE, 2017).

Berlin, Hussain e Goldberg (2008) realizaram um estudo onde avaliaram-se cinco pacientes com idade entre 55 e 73 anos com rugas proeminentes no sulco nasolabial. Foi realizado o preenchimento com CaHa (Radiesse) na região de sulco nasolabial bilateral e aplicado de 0,1 a 0,2 ml do produto na região retroauricular direita

para subsequente biópsia. Após seis meses do procedimento foi realizada a biópsia através da coloração de hematoxilina e eosina (H&E). Foi possível observar a deposição de novo colágeno em torno das microesferas, além de resposta fibroblástica e algumas células de defesa. Notou-se ainda maior quantidade de colágeno Tipo I e menor quantidade de colágeno Tipo III ao redor das microesferas, devido ao fato de a biópsia ter sido realizada após seis meses do procedimento, onde observou-se o processo de remodelação do colágeno Tipo III para o Tipo I. Caso a biópsia tivesse sido realizada antes seria observado mais colágeno do Tipo III. Esta análise nos mostra a capacidade da CaHA de estimular a deposição de colágeno e, conseqüentemente, auxiliar no tratamento clínico das rugas.

3.2 Utilização da hidroxiapatita de cálcio misturada com ácido hialurônico

Segundo Chang *et al.* (2019) o processo de neocolagênese estimulado pela CaHA geralmente inicia-se após quatro meses da injeção, o que torna o procedimento de longa duração. Porém, alguns fatores podem interferir na rápida absorção do gel de carboximetilcelulose, presente na composição do preenchedor, e que garante o poder de volumização. A técnica de aplicação, área injetada e/ou idade do paciente podem fazer com que haja rápida absorção do gel, antes da indução da neocolagênese, provocando perda de volume na região desejada antes do previsto. Desta forma, avaliou-se a utilização do ácido hialurônico, que promove volumização facial e apresenta duração de seis a nove meses, sendo injetado juntamente com o preenchedor de hidroxiapatita de cálcio para compensar a perda de volume e garantir também o estímulo de colágeno.

De acordo com Moradi, Shirazi e David (2019), os preenchedores dérmicos permitem opções não cirúrgicas para rejuvenescimento da face, principalmente no terço inferior. A linha da mandíbula quando bem definida promove uma aparência mais jovem e rejuvenescida. Preenchedores biocompatíveis, como o ácido hialurônico e hidroxiapatita de cálcio - que permitam um volume adequado para suportar os tecidos moles, com um módulo de elasticidade (G prime) alto - podem garantir bons resultados para definição da linha mandibular. Os autores observaram que a mistura entre os preenchedores de CaHA e ácido hialurônico garantem um preenchedor não tão macio quanto o ácido hialurônico e nem tão rígido quanto a CaHA, além da vantagem de estímulo de colágeno promovido pela CaHA, garantindo um resultado mais duradouro.

Em um estudo realizado com 134 pacientes, Kadouch e Fakh-Gomez (2021) realizaram a mistura do CaHA e AH através de um conector Luer-lock onde os dois produtos foram misturados em uma seringa vazia de 10 ml. Para cada 1,5 ml de CaHA também foi adicionado lidocaína 2%, sendo 0,5 ml para o tratamento facial e 1,5 ml para o tratamento do pescoço. Para garantir a homogeneidade do produto, foi utilizada mais uma seringa vazia de 10 ml, onde foi feita a transferência dos géis de uma seringa para outra por pelo menos dez vezes. A variação de proporção dos dois produtos depende da indicação do tratamento e severidade apresentada. A relação da hidroxiapatita de cálcio e do ácido hialurônico pode variar de 1:1 a 1:3 para correções leves, de 1:4 a 2:4 para correções moderadas e de 2:6 a 3:8 para correções severas (os números se referem a quantidade de seringas, e não ao volume).

Para realizar a mistura dos preenchedores de hidroxiapatita de cálcio e ácido hialurônico, Chang *et al.* (2019) adicionaram inicialmente 0,5 ml de lidocaína em uma seringa estéril de 3 ml. Foi conectado um dispositivo de transferência onde adicionou-se 1,5 ml de hidroxiapatita de cálcio (Radiesse) e foi feita a mixagem de uma seringa para a outra por pelo menos dez vezes. Em seguida, foi removida a seringa de 1,5 ml vazia e acoplada a uma seringa de 1 ml de preenchedor de ácido hialurônico. Foi realizada a mistura de uma seringa para outra por pelo menos dez vezes até formar uma mistura homogênea, tendo um resultado final de 3 ml, distribuídos em duas seringas estéreis de 1,5 ml e aplicadas com cânula de 27G na região de sulco nasolabial e linha mandibular.

Moradi, Shirazi, David (2019) publicaram o primeiro estudo pré-mixando hidroxiapatita de cálcio e um ácido hialurônico com G prime alto para volumização de mento e linha de mandíbula. Os autores introduziram novas zonas anatômicas e nomenclatura e dividiram a linha estética da mandíbula em três partes anatômicas diferentes: massetéica, bucal e mental. Em seu estudo utilizaram uma combinação de agulha 29 a 27 G, ou cânula 27 G, para melhor definir o ângulo da mandíbula e volumizar a região de pré e pós jowls. Como resultado da sua abordagem, a linha da mandíbula mostrou-se visivelmente mais reta.

3.3 Eficácia

Para garantir efetividade na restauração de volume da face ou suporte dos tecidos moles, qualquer preenchedor depende de sua reologia, ou seja, de suas

características físicas, assim como a capacidade de estimular a formação de novo colágeno depende da relação de difusão e diluição e número de partículas em contato com os fibroblastos. Isso significa que se a coesividade e a reologia dos produtos são alteradas, o módulo de elasticidade G prime de qualquer preenchedor de ácido hialurônico pode ser reduzido, assim como uma alteração nas características de difusão e diluição do preenchedor de CaHA pode alterar a capacidade de induzir colágeno e elastina. (CASABONA, KAYE, 2021).

Em um estudo realizado por Kadouch e Fakh-Gomez (2021) foi possível observar a eficácia e segurança da utilização de ácido hialurônico e hidroxiapatita de cálcio combinados. Foram avaliados 134 pacientes que receberam tratamento da mistura de CaHA com AH em vários locais da face. O procedimento foi realizado com a utilização de cânulas 25G 38 ou 50 mm. A quantidade de produto utilizada foi de acordo com as áreas tratadas e severidade de defeitos estéticos. Os pacientes foram avaliados entre um a três meses, cinco a sete meses e após doze meses. Houve apenas dois casos de eventos adversos de hipercorreção, e que foram resolvidos com a aplicação de hialuronidase. Os efeitos do procedimento ainda eram vistos após 12 meses. Com essa análise não se levantaram preocupações quanto a combinação da CaHA e AH (híbridos) para o tratamento de diversas indicações estéticas faciais.

O contorno da linha da mandíbula é um aspecto muito importante a ser considerado nos procedimentos de rejuvenescimento facial. Moradi, Shirazi, David (2019) descreveram que o preenchimento para demarcar a linha de mandíbula e a moção do seu ângulo para posterior propicia um aspecto mais jovem ao paciente, restaurando a demarcação da linha mandibular e do pescoço. Para pacientes com ângulo de mandíbula moderado e espessura de pele moderada a combinação de CaHA (1,5 ml) com AH com alto G prime (1 ml) é excelente. O CaHA ajuda a definir a base óssea, enquanto a alta elasticidade do AH permite o aumento dos tecidos moles nesta região.

De acordo com a literatura, observa-se que a utilização da CaHA e AH injetados juntos pode ser aplicada em diversas áreas do rosto, geralmente na região malar, de zigomático e pré-maxila, linha e ângulo de mandíbula, sulco nasolabial e linha de marionete. Estes são os locais ideais para injeção subcutânea do produto pré-mixado, onde as microesferas de CaHA podem se dissipar e criar um arcabouço para o infiltrado de fibroblastos e subsequente neocolagênese. Assim, o ácido hialurônico pode suportar as microesferas quando o gel carreador de CaHA for reabsorvido e

promover conseqüentemente um tecido integrado homogêneo. Semelhante a utilização da CaHA sozinha, a mistura dos dois produtos não é indicada para áreas de músculos que atuam com movimentos concêntricos, como regiões de músculos periorais e periorbitais, onde a atividade repetitiva do músculo pode fazer com que o produto se aglomere e forme nódulos palpáveis ou até mesmo visíveis. (KADOUCH, FAKIH-GOMEZ, 2021).

Em estudo realizado por Casabona e Kaye (2021) foi avaliada a utilização de ácido hialurônico (Restylane) e hidroxiapatita de cálcio (Radiesse) atuando sozinhos e pré-mixados. Um ultrassom de alta frequência foi utilizado durante a injeção para visualizar a capacidade de elevação e ganho de altura utilizando a técnica de bólus e também a profundidade de difusão do produto, observando a sua capacidade vertical de disseminação. As injeções foram realizadas com cânula 25G e bólus e traços de 0,2 ml. Os produtos avaliados foram Belotero Volume (Merz Pharma, Germany) sozinho, Radiesse (Merz Pharma, Germany) diluído 1:1 (1,5 ml da Radiesse + 1,5 ml de lidocaína 2% sem vasoconstritor) sozinho e a pré-mistura dos dois produtos em uma relação de 1:1. O resultado do exame demonstrou que Belotero Volume injetado sozinho apresenta o bólus com maior altura, sugerindo maior capacidade de lifting que Radiesse sozinho ou híbrido. Por outro lado, Radiesse diluído sozinho mostra uma maior capacidade de difusão que Belotero Volume sozinho e misturado com Radiesse. Ainda assim, a mistura de ambos os produtos antes da injeção pode resultar em que as propriedades de cada um deles não funcionem como previsto na utilização deles separados. Os autores observaram um resultado satisfatório na utilização do híbrido, porém acreditam que se usarem os produtos combinados e não pré-mixados podem alcançar resultados semelhantes usando menos produto.

3.4 Satisfação

Chang *et al.* (2020) avaliaram a satisfação geral dos pacientes como boa na utilização do híbrido de CaHA e AH nas regiões de sulco nasolabial e linha de mandíbula. Os pacientes foram acompanhados por um, três, seis e nove meses após o procedimento. Houve uma diminuição proporcional ao longo dos meses, porém a satisfação geral sempre esteve acima do regular e não houve perda rápida de volume no curto prazo. Desta forma, os autores sugerem que a mistura de CaHA e AH tenha proporcionado um volume constante e satisfação em curto e longo prazo ao paciente.

Isso se deve à absorção natural do ácido hialurônico em nove meses até a finalização da neocolagênese da hidroxiapatita de cálcio. Esse equilíbrio fornece volume constante por, pelo menos, um ano.

A utilização do híbrido de CaHA e AH mostrou-se efetiva no quesito volumização e lifting para o tratamento da região malar e de mandíbula. Fakh-Gomez e Kadouch (2022) observaram que a combinação dos produtos apresentou um resultado que gerou maior satisfação do que utilizando apenas CaHA, num período de três meses após aplicação. Essa vantagem é perdida com 12 meses do procedimento, que pode correlacionar-se com o fim do efeito do AH.

A inovação neste preenchedor híbrido nos permite ter um produto com propriedades diferentes num único tratamento. Uma característica importante da hidroxiapatita de cálcio, é que ela alcança resultados estéticos pelo seu efeito volumizador imediato e a longo prazo pela estimulação de colágeno. Desta forma, é importante não corrigir demais a área de interesse - para isso uma relação de 1:1 deve ser usada. Os preenchedores de ácido hialurônico são higroscópicos e quando a água é puxada para dentro da matriz do ácido hialurônico, cria um turgor que permite que o ácido resista às forças de compressão. De acordo com Kadouch e Fakh-Gomez (2021), quando um efeito de volumização é desejado, devem-se utilizar técnicas como se preenchesse com ácido hialurônico, e quando um efeito lifting é desejado devem-se preencher como se estivesse tratando com CaHA sozinha.

O preenchimento na região de ângulo e linha mandibular é muito importante para tratar o envelhecimento facial, pois sua definição traz um aspecto mais jovem ao paciente. Moradi, Shirazi e David (2019) observaram que as características de cada paciente influenciam na escolha do produto adequado para o procedimento. Quando o paciente apresenta pele fina e uma mandíbula já proeminente, e necessita apenas de uma leve volumização, a escolha é um preenchedor de AH de média reticulação. Nos casos em que a pele do paciente é grossa e apresenta pouca estrutura mandibular definida e necessita de maior suporte ósseo para sustentar os tecidos é indicado um preenchedor mais rígido como a hidroxiapatita de cálcio. Em casos de pele grossa e uma mandíbula já bem definida pode-se usar tanto o ácido hialurônico e a hidroxiapatita de cálcio sozinhos quanto os dois produtos mixados. Isso deve-se ao fato de que o ácido hialurônico de modo geral se apresenta mais macio na sua textura física e a hidroxiapatita de cálcio é mais dura, comportando-se melhor para definir a estrutura óssea.

3.5 Riscos e Complicações

Todo procedimento estético apresenta riscos, por isso é importante o conhecimento da anatomia, principais áreas de risco da face e técnicas adequadas para cada procedimento. Apesar das intercorrências não serem tão frequentes, mesmo com muito cuidado durante o procedimento elas podem ocorrer. Quando uma intercorrência grave é identificada, como uma necrose, é imprescindível que um protocolo para reverter a situação seja iniciado o quanto antes.

Um cuidado maior deve ser tomado na associação da hidroxiapatita de cálcio com o ácido hialurônico, pois para reverter um caso de injeção intravascular temos hoje apenas a hialuronidase, que age somente no ácido hialurônico. Existem evidências mostrando a utilização de tiosulfato de sódio para reversão de compressão ou injeção intravascular da CaHA, porém ainda não existem estudos suficientes. Dessa forma sempre existirá um risco maior na utilização da CaHA. (WEBSTER e CAMERON, 2020).

Um caso reportado por Webster e Cameron (2020) apresentou um paciente masculino de 32 anos que realizou preenchimento na região de pré-maxila. O preenchedor utilizado foi o híbrido de hidroxiapatita de cálcio e ácido hialurônico, 1,25 ml na proporção 50:50. Após dois dias o paciente apresentou dor e sensação latejante, além de mudança de coloração da pele. Descreveu estar sentindo a região de forma diferente, dura e dolorida ao toque. Após o diagnóstico de necrose tecidual ser confirmado foi realizada aplicação de hialuronidase no local acompanhada de massagem, compressas mornas e pomada à base de nitroglicerina para induzir vasodilatação. Também foi administrado 6,6 mg de dexametasona via oral e demarcação da área lesionada para saber se a lesão iria regredir ou progredir. Após 24 horas os sintomas melhoraram e o paciente foi acompanhado por mais duas semanas até a resolução completa do caso.

Em um estudo realizado por Chang *et al.* (2021) 25 pacientes receberam tratamento para o sulco nasolabial e linha de mandíbula com aplicação do híbrido de hidroxiapatita de cálcio de ácido hialurônico. Todos os pacientes ficaram satisfeitos com a correção das rugas em todas as visitas pós-procedimentos. Não houve complicações como inflamação, problemas de pele, formação de nódulos ou granulomas durante o período de acompanhamento, que foi de nove meses. Além disso foi realizada aplicação do híbrido na região retroauricular para posterior biópsia,

onde foi encontrado colágeno abundante sem nenhuma inflamação grave seis meses após a injeção. Isto mostra que usar a hidroxiapatita de cálcio e o ácido hialurônico como uma mistura é um procedimento seguro.

Os preenchedores de hidroxiapatita de cálcio e ácido hialurônico já vêm sendo utilizados por muitos anos e apresentam-se com um perfil seguro e eficaz nos tratamentos estéticos. A combinação dos dois produtos também se apresenta segura e tornou-se inevitável sua mistura para aplicação em injeção única. Em um estudo realizado com 134 pacientes foram aplicados os produtos pré-mixados. Houve apenas dois casos de hipercorreção, em que foram facilmente tratados com hialuronidase. Esses pacientes foram acompanhados durante nove meses, e a mistura dos produtos mostrou-se estável a longo prazo, sem evidências de depressões ou irregularidades. (KADOUCH e FAKIH-GOMEZ, 2021).

Segundo Moradi, Shirazi e David (2019), quando injetamos CaHA devemos cuidar para não sobrecarregar a região a ser tratada. Na região de ângulo e linha de mandíbula volumes menores devem ser injetados, como 0,05 a 0,1 ml de CaHA por ponto de injeção e um volume total de 1,5 a 2,25 ml de cada lado. Desta forma o risco de embolia de um vaso sanguíneo ou compressão vascular é reduzido. Após cada injeção é feita uma massagem na área tratada para acomodação do produto. A utilização de CaHA na linha de mandíbula apresenta uma melhora significativa no contorno facial. Promove uma mandíbula mais demarcada e deixa o terço inferior da face mais definido reduzindo a aparência dos jowls. Os autores acreditam que estas técnicas devem ser levadas em consideração trabalhando tanto com CaHA sozinho, quanto pré-mixado com ácido hialurônico.

3.6 Lançamento no mercado

A procura por um produto que tenha tanto função volumizadora quanto de bioestimulação de colágeno mostrou-se evidente no mercado. Desta forma o laboratório Allergan Aesthetics desenvolveu um produto com ambas funções.

Hoje encontra-se no mercado o HArmonyCa®, que tem em sua composição 55,7% de microesferas de hidroxiapatita de cálcio sintético, 20 mg/ml de hialuronato de sódio reticulado, tampão de fosfato, pH 7.3 e 3 mg/ml de hidrocloreto de lidocaína.

De acordo com a bula, HArmonyCa® é esteril, apirogênica, viscosa, opaca, injetável, semissólida, sem látex e biodegradável para preenchimento dérmico e

subdérmico. É indicado para o tratamento facial no aumento de volume e correção de rugas moderadas a graves. Indicado para o preenchimento em regiões de sulco nasolabial, linhas de marionete, linha da mandíbula, bochechas e nariz. O produto é contraindicado nas regiões de glabella, periocular, lábio e perioral.

HArmonyCa® com Lidocaína apresenta duplo efeito, com estímulo de colágeno sustentado e com o lifting imediato do ácido hialurônico. Apresenta-se em 2 seringas de 1,5 ml cada sem necessidade de reconstituição.

Para cada local de tratamento é recomendado o volume de 1,25 ml, sendo aplicado no máximo 5 seringas por sessão. Para a aplicação é recomendado a utilização de agulhas 25G ou 27G. A degradação e absorção do produto ocorre em média com 9 meses, podendo chegar a 18 meses, podendo variar de acordo com cada paciente.

Lançado em 2022 no Brasil, o produto é o único no mercado que une ácido hialurônico e hidroxapatita de cálcio em apenas um tratamento.

4 DISCUSSÃO

Apesar de ainda não ter tanta literatura sobre o tema, a mistura de hidroxiapatita de cálcio com ácido hialurônico tem se mostrado como um tratamento seguro e eficaz para o tratamento estético da perda de volume da face. A mistura dos dois produtos proporciona um preenchedor facial com propriedades distintas em um só tratamento.

Ainda não existe nenhuma orientação ou regulamentação referente à utilização do híbrido, tanto por parte dos fabricantes, tanto por órgãos regulamentadores, como a FDA.

Chang *et al.* (2019) acreditam que a mistura de CaHA com ácido hialurônico garante um volume constante de, pelo menos, um ano nos procedimentos estéticos para rejuvenescimento facial e satisfação no curto e longo prazo ao paciente. Essa mistura pode compensar a perda precoce de volume que pode acontecer nos preenchimentos com hidroxiapatita de cálcio sozinha. Além disso, mesmo após a perda de volumização, ainda permanece o efeito de bioestimulação de colágeno na região tratada, que pode durar até 18 meses.

De acordo com Casabona e Kaye (2021) a efetividade dos preenchedores faciais para restaurar o volume ou suporte dos tecidos moles depende de sua reologia, assim como a capacidade de induzir neocolagênese vai depender da proporção de difusão e diluição do número de partículas em contato com fibroblastos. Isso significa que ao se alterar a reologia dos produtos, misturando-os entre si, a capacidade de lifting do preenchedor à base de ácido hialurônico pode ser reduzida, assim como a capacidade de estimular a produção de colágeno e elastina da CaHA pode ser modificada.

A procura de procedimentos estéticos para rejuvenescimento facial cresceu muito na pandemia, tornando o ácido hialurônico e a hidroxiapatita de cálcio os produtos mais utilizados para a volumização e lifting dos tecidos moles da face. De acordo com Fakh-Gomez e Kadouch (2022) a utilização do híbrido de CaHA e AH apresentou-se de forma efetiva tanto para garantir volumização, quanto para lifting na região de malar e mandíbula. Os autores concluíram em estudo que a mistura dos produtos gera mais satisfação num período de três meses após a aplicação, sendo que esta vantagem é perdida com 12 meses.

Na junção da hidroxiapatita de cálcio com o ácido hialurônico é percebido um material que não é nem tão duro como a CaHA sozinha, nem tão macio quanto o ácido

hialurônico. Assim, ele se comporta melhor para definir a estrutura óssea. Moradi, Shirazi e David (2019) acreditam que para preenchimento de linha mandibular quando o paciente apresenta uma pele mais grossa e mandíbula já bem definida, indica-se usar a mistura dos produtos para melhor resultado.

Em estudo realizado por Chang *et al.* (2019) foi demonstrado que a estimulação de colágeno ocorre após a injeção do híbrido de CaHA e AH. Porém, sua análise não demonstra valores quantitativos de produção de colágeno e elastina, o que torna impossível comparar a efetividade dos produtos juntos ou separados.

Resultados com alto nível de satisfação são esperados, porém levanta-se a questão se talvez usando os produtos de forma separada faria com que menos material fosse utilizado. Casabona e Kaye (2021) avaliaram a utilização de 9 ml do híbrido de CaHA e AH para corrigir uma face com perda de volume leve. Além disso, foi observado que AH sozinho fornece um efeito lifting melhor que a mistura de AH e CaHA, e CaHA sozinha apresenta uma difusão em profundidade maior do que quando os produtos são pré-mixados.

A proporção ideal para se trabalhar a mistura de CaHA com AH ainda não é certa. Acredita-se que pode variar de paciente para paciente e de acordo com suas necessidades. Observa-se que a quantidade de hidroxapatita de cálcio é sempre igual ou menor que a de ácido hialurônico. Kadouch e Fakh-Gomez (2021) utilizaram CaHa e AH, respectivamente, sendo 1:1 para leves correções, de 1:4 a 2:4 para correções moderadas e de 2:6 a 3:8 para correções severas.

Chang *et al.* (2019) também não souberam encontrar uma proporção ideal da mistura para ter um melhor resultado. Os autores utilizaram a proporção de 1:1 no estudo que realizaram para tratar sulco nasolabial e região de linha mandibular. Eles acreditam que esta é a maior limitação na utilização desse híbrido.

Na maioria dos casos deve-se utilizar 1,5 ml de hidroxapatita de cálcio misturado com 1 ml de ácido hialurônico com alto módulo de elasticidade (Moradi, Shirazi e David, 2019).

Todo procedimento estético apresenta riscos. Os principais eventos adversos são eritema, edema ou equimose. O conhecimento e experiência do profissional influencia muito na possibilidade de intercorrências, porém mesmo assim elas podem ocorrer.

Quando se trabalha com hidroxapatita de cálcio deve-se sempre cuidar para não sobrecarregar a região a ser tratada. Kadouch e Fakh-Gomez (2021) relataram

dois casos de hipercorreção no tratamento de 134 pacientes, facilmente corrigidos com a aplicação de hialuronidase. Além disso, os autores não notaram depressões ou irregularidades a longo prazo no local das aplicações.

Chang *et al.* (2021) não observaram intercorrências importantes como inflamação, problemas de pele, formação de nódulos ou granulomas durante os períodos de acompanhamento após procedimentos. Os autores realizaram um estudo com 25 pacientes que receberam tratamento com a mistura de CaHA e AH na região de sulco nasolabial e linha mandibular e que relataram grande satisfação.

Apesar de não frequente, intercorrências como necrose tecidual podem ocorrer. Webster e Cameron (2020) apresentaram um caso de preenchimento na região de pré-maxila com a mistura de CaHA e AH. O paciente relatou dor latejante e alteração da coloração da pele após dois dias do procedimento. Confirmado o diagnóstico de necrose tecidual, o paciente foi tratado com hialuronidase local acompanhada de massagem, compressa morna, pomada à base de nitroglicerina para estimular vasodilatação e dexametasona 6,6 mg via oral. Após 24 horas o paciente já apresentava melhora e em duas semanas o caso teve sua resolução final.

Os casos listados na literatura, de forma geral, mostram-se efetivos para o tratamento da perda de estruturas da face inerentes ao envelhecimento facial, porém ainda há muitas dúvidas quanto à sua aplicação. A mistura de dois produtos diferentes sem ser indicada pelas instruções do fabricante pode não estar de acordo com as regras de aprovação da FDA, por exemplo. Se fazem necessários mais estudos para não comprometer o profissional, muito menos o paciente.

Ainda recente no mercado, a Allergan Aesthetics desenvolveu o produto ideal para aqueles que procuravam a volumização e bioestimulação de colágeno numa injeção só. HARmonyCa® é composto por hidroxapatita de cálcio 55,7% e 20 mg/ml de hialuronato de sódio reticulado. Ele promove volumização e lifting facial associado a bioestimulação de colágeno que pode durar até 18 meses. Apesar dos resultados esperados serem excelentes ainda não existe muita literatura sobre sua efetividade e acredita-se que a mixagem de produtos, como citado nesse trabalho, tenha melhor custo benefício.

5 CONCLUSÃO

Com o crescimento da procura por procedimentos estéticos minimamente invasivos na face, os preenchedores faciais ganharam muito destaque na última década. Durante a pandemia, o ácido hialurônico tornou-se o preenchedor mais utilizado, seguido da hidroxiapatita de cálcio.

A hidroxiapatita de cálcio é um preenchedor facial e bioestimulador colágeno. Sua capacidade de volumização se deve a presença do gel carreador de carboximetilcelulose. Após a degradação do gel, as partículas de CaHA formam um arcabouço que gera uma resposta fibroblástica estimulando a formação de colágeno novo que pode durar até 18 meses.

Em alguns casos pode acontecer a reabsorção do gel de carboximetilcelulose antes do esperado, fazendo com que haja perda de volume antes do previsto. Desta forma, alguns autores resolveram unir a capacidade de volumização do AH de alta reticulação - que dura de seis a nove meses - com a ação de bioestimulação de colágeno da CaHA para ter um produto com propriedades diferentes numa única injeção.

As principais regiões a serem tratadas com o híbrido de CaHA e AH são sulco nasolabial, ângulo e linha mandibular, região malar e linha de marionete. Regiões periorais e periorbitares são evitadas devido a ação muscular repetitiva que pode concentrar as microesferas da hidroxiapatita de cálcio formando nódulos.

A mistura dos dois produtos apresentou-se de forma eficaz e gerou mais satisfação do que a utilização dos produtos separados no período de três meses. A longo prazo o procedimento gera uma volumização constante por até um ano. Além disso, histologicamente foi observada a ação de bioestimulação de colágeno da CaHA.

Apesar da comprovação de que há estímulo de colágeno após a aplicação do híbrido, não se sabe ao certo a quantidade e nem se o fato de misturar os produtos pode prejudicar a quantidade absoluta que CaHA sozinha poderia induzir no organismo.

A proporção ideal da mistura não foi identificada. De acordo com os estudos apresentados observa-se que: ou há uma proporção igual entre as partes, ou adiciona-se mais ácido hialurônico do que hidroxiapatita de cálcio. Essas proporções podem variar de acordo com a quantidade de áreas tratadas e severidade.

O fato de a hidroxiapatita de cálcio não ter um antídoto reversível - como o ácido hialurônico tem com a hialuronidase - faz com que haja um pouco mais de atenção durante as injeções da mistura. Em casos de hipercorreção da região tratada o uso da hialuronidase mostra-se eficaz. Em casos mais graves de necrose tecidual, além da hialuronidase, se faz necessário o uso de vasodilatadores e corticoides.

Os autores sugerem que para ter mais segurança deve-se trabalhar com pequenas quantidades de produto por injeção, como 0,05 a 0,1 ml. Desta forma evita-se a compressão ou embolia vascular.

Mesmo sendo uma utilização que não consta na bula, a mistura de CaHA com o AH tem se mostrado interessante. A satisfação geral dos pacientes foi alta, até mesmo quando comparada à utilização dos produtos sozinhos. Ainda assim, outros estudos sugerem que combinar os produtos, ao invés de mixá-los, pode ser mais vantajoso. Com o lançamento do HArmonyCa® que promove volumização facial e bioestimulação de colágeno ao mesmo tempo, essa técnica de pré-mixagem pode ser deixada de lado com o tempo. Contudo, ainda se observa o custo benefício de ambas as práticas e estudos se fazem necessários para esclarecer melhor a eficácia desses procedimentos.

REFERÊNCIAS

BERLIN, L. Alexander; HUSSAIN, Mussarratt; GOLDBERG, J. David. **CALCIUM Hydroxylapatite Filler for Facial Rejuvenation: A Histologic and Immunohistochemical Analysis.** *Dermatol Surg*, New York, v. 34, n. 1, p. S64 - S67, 2008.

CASABONA Gabriela; KAYE O. Kai. **INVITED Discussion on: Combining Calcium Hydroxylapatite and Hyaluronic Acid Fillers for Aesthetic Indications: Efficacy of an Innovative Hybrid Filler.** *Aesth Plast Surg*, Marbella, v. 46, n. 1, p. 382-384, 2022.

CASSUTO, Daniel; SUNDARAM, Hema. **A Problem-Oriented Approach to Nodular Complications from Hyaluronic Acid and Calcium Hydroxylapatite Fillers: Classification and Recommendations for Treatments.** *Plastic and Reconstructive Surgery Journal*, Milan, v. 132, n. 4S-2, p. 48S - 58S, 2013.

CHANG W. Jung *et al.* **FACIAL Rejuvenation Using a Mixture of Calcium Hydroxylapatite Filler and Hyaluronic Acid Filler.** *The Journal of Craniofacial Surgery*, Hanyang, v. 31, n.1, p. e18-e21, 2019.

EVIATAR Joseph; LO Christopher; KIRSZROT James. **RADIESSE: Advanced Techniques and Applications for a Unique and Versatile Implant.** *Plastic and Reconstructive Surgery Journal*, New York, v. 136, n. 5S, p. 164S-170S.

FAKIH-GOMEZ Nabil; KADOUCHE Jonathan. **COMBINING Calcium Hydroxylapatite and Hyaluronic Acid Fillers for Aesthetic Indications: Efficacy of an Innovative Hybrid Filler.** *Aesth Plast Surg*, Lebanon, v. 46, n. 1, p. 373-381, 2022.

GOLDIE Kate *et al.* **GLOBAL Consensus Guidelines for the Injection of Diluted and Hyperdiluted Calcium Hydroxylapatite for Skin Tightening.** *Dermatol Surg*, London, v. 44, n. 1, p. S32-S41, 2018.

GRAIVIER, H. Miles *et al.* **CALCIUM Hidroxylapatite (Radiesse) for Correction of the Mid- and Lower Face:** Consensus Recommendations. Plastic and Reconstructive Surgery Journal, New York, v. 120, n. 6S, p. 55S - 66S, 2007.

HARMONYCA LIDOCAÍNA: Gel. Responsável técnico Alexandre Eguti Terada. Israel: Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda, 2022. Bula de remédio.

KADOUCH J. A. **CALCIUM hydroxylapatite:** A review on safety and complications. Journal of Cosmetic Dermatology, Amsterdam, v. 16, n. 2, p. 152-161, 2017.

KADOUCH Jonathan; FAKIH-GOMEZ Nabil. **A Hybrid Filler: Combining Calcium Hydroxylapatite and Hyaluronic Acid Fillers for Aesthetic Indications.** The American Journal of Cosmetic Surgery, Amsterdam. 2021;00(0):1-8.

LIBBY J. Tiffany *et al.* **MIXING of Injectable Fillers:** A National Survey. Dermatol Surg, New York, v. 45, n. 1, p. 117-123, 2019.

MORADI Amir; SHIRAZI Azadeh; DAVID Roy. **NONSURGICAL Chin and Chin Jawline and Augmentation Using Calcium Hydroxylapatite and Hyaluronic Acid Fillers.** Facial Plastic Surgery, New York, v. 35, n. 2, p. 140-148, 2019.

RIDENOUR, Brock; KONTIS, C. Theda. **INJECTABLE Calcium Hydroxylapatite Microspheres (Radiesse).** Facial Plastic Surgery, St. Louis, v. 25, n. 2, p. 100-105, 2009.

TRANSAVATDI Kristina; MANGAT S. Devinder. **CALCIUM Hydroxyapatite Fillers.** Facial Plastic Surgery, Cincinnati, v. 27, n. 6, p. 510-516, 2011.

WEBSTER James; CAMERON Alice. **MIXING Fillers - The Reversal Problem.** J Dent Probl Solut, England, v. 7, n. 1, p. 007-009, 2020.