



FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETTE
ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Marcela Marçal Thebit

**INJETÁVEIS HÍBRIDOS,
o futuro da Harmonização Orofacial**

BELO HORIZONTE-MG

2022

MARCELA MARÇAL THEBIT

**INJETÁVEIS HÍBRIDOS,
o futuro da Harmonização Orofacial**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Harmonização Orofacial da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientador: Prof. Dr. Allyson Henrique Andrade Fonseca

BELO HORIZONTE-MG

2022

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE
ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Monografia intitulada " Injetáveis Híbridos, o futuro da Harmonização Orofacial " de autoria do aluno Marcela Marçal Thebit, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr. Allyson Henrique Andrade Fonseca
CETRO-BH

Prof. Dr. Pedro Henrique Rocha Carvalho
CETRO-BH

BELO HORIZONTE-MG

15 de setembro de 2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu companheiro de tantas empreitadas. Allyson obrigada por fazer dos meus sonhos seus sonhos, por me dar casa, colo e bronca. Obrigada por todas as noites mal dormidas montando aula, palestra e escrevendo trabalhos (isto me fez mais forte e resiliente). Sigamos juntos ... tem muito chão pela frente!

EPÍGRAFE

“Só se vê bem com o coração, o essencial é invisível aos olhos”. (Saint-Exupéry)

INJETÁVEIS HÍBRIDOS, o futuro da Harmonização Orofacial

RESUMO

Lidar com o envelhecimento é lidar com alterações que acontecem simultaneamente nas diversas camadas da face. Camadas estas que se sobrepõem do arcabouço óssea ao envelope cutâneo passando por ligamentos, músculos e coxins de gordura. É focada na avaliação tridimensional da face que a indústria da beleza caminha em busca de produtos que performem além da consagrada, porém limitada, volumização. O surgimento dos chamados injetáveis híbridos, seja com formulações empíricas ou industrializadas, configura-se como uma proposta de produto ideal que apresente a volumização inicial do Ácido Hialurônico associada ao bioestímulo sustentado da Hidroxiapatita de cálcio. O presente trabalho tem o intuito de trazer luz sobre as vantagens, desvantagens e limitações desta associação, fazendo um contraponto entre a formulação manipulada em ambiente ambulatorial e a formulação industrializada.

Palavras-chave: Preenchedor de Ácido Hialurônico, Hidroxiapatita de Cálcio, Preenchedor Híbrido, Envelhecimento Facial

**HYBRID FILLER,
the future of Orofacial Harmonization**

ABSTRACT

Dealing with aging is dealing with changes that happen simultaneously in the various layers of the face. These layers overlap from the bony framework to the skin envelope to ligaments, muscles, and fat pads. It is with a focus on the three-dimensional evaluation of the face that the beauty industry is seeking products that perform beyond the traditional, but limited, volumization. The emergence of the so-called hybrid injectables, either with empirical or industrialized formulations, is configured as a proposal of an ideal product that presents the initial volumization of Hyaluronic Acid fillers associated with the sustained biostimulation of Calcium Hydroxyapatite. This study aims to shed light on the advantages, disadvantages, and limitations of this association, making a comparison between the formulation manipulated in an out-patient setting and the industrialized formulation.

Key words: Hyaluronic Acid Filler, Calcium Hydroxyapatite, Hybrid Filler, Facial Aging

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: modelo virtual da face mostrando os principais ligamentos faciais. Retirado de: DOI: 10.1111/ddg.13737.....	11
Figura 2: Unidade monomérica de Ácido Hialurônico. Retirado de: DOI: 10.1080/14764170701774901.....	13
Figura 3: desenho esquemático da expectativa acerca da premixagem de Ácido Hialurônico com Hidroxiapatita de Cálcio Retirado de: DOI 101177/07488068211016135.....	14

SUMÁRIO

1	<i>INTRODUÇÃO</i>	10
2	<i>REVISÃO DE LITERATURA</i>	11
2.1	Envelhecimento	11
2.2	Ácido Hialurônico	12
2.3	Hidróxiapatita de Cálcio	13
2.4	Injetáveis Híbridos	14
3	<i>OBJETIVOS</i>	16
4	<i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>	16
5	<i>MÉTODO</i>	17
6	<i>DISCUSSÃO</i>	18
7	<i>CONCLUSÕES</i>	21
8	<i>REFERÊNCIAS</i>	22

1 INTRODUÇÃO

Estamos envelhecendo. Esta constatação vai na contramão do desejo eterno de paralisarmos o tempo. Na impossibilidade de tal feito, focamos em ao menos parecermos mais jovens que nossa idade cronológica. Cirurgias plásticas de face são realizadas a mais de 100 anos. No entanto, o interesse por técnicas minimamente invasivas é que vem crescendo substancialmente nos últimos anos(LI et al., 2022).

O envelhecimento facial como observamos clinicamente é um processo multifatorial que envolve diferentes estruturas anatômicas tanto no âmbito micro quanto macroestrutural e que até os dias de hoje não foram completamente elucidados(FREYTAG et al., 2022). Fato é que, o envelhecimento facial é um processo contínuo e interlaçado de alterações que acometem dès das estruturas ósseas a epiderme, passando por músculos, fásCIAS e coxins de gordura(COTOFANA et al., 2016; FARKAS et al., 2013; FREYTAG et al., 2022; SARIGUL GUDUK et al., 2022).

As intervenções minimamente invasivas, até o momento, focam principalmente na neuromodulação e na reposição de volume, ignorando a natureza multifatorial do processo. É neste interim que a indústria cosmética tem evoluído com foco principalmente no bioestímulo de colágeno(DA CUNHA et al., 2020). A performance esperada de um produto é que ele seja biocompatível, não mutagênico, de fácil injeção, com reologia favorável e efeito duradouro e sustentado(CASSUTO; BELLIA; SCHIRALDI, 2021). O ácido hialurônico (padrão ouro em volumização) peca pelo seu baixo poder de bioestímulo, enquanto a hidroxiapatita de cálcio peca pela volumização perene do gel de carboximetilcelulose. Foi tentando unir o melhor destes dois mundos que surgiu o injetável híbrido, produto discutido neste texto.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Envelhecimento

O envelhecimento da face é resultado de inúmeras alterações nas diversas camadas que a constitui. É um evento multifatorial acionado por fatores extrínsecos e intrínsecos. Fatores intrínsecos como etnia sexo e predisposição genética e fatores extrínsecos como consumo de tabaco e exposição solar.

Didaticamente dividimos a face em 5 camadas. Este arranjo pode se alterar de região para região, apresentando um número maior ou menor de estratos. Da parte interna para a externa observamos: arcabouço ósseo, ligamentos, músculo, gordura e pele.

Os ossos sofrem o que chamamos de remodelação óssea. Basicamente observamos uma diminuição do volume ósseo dês do neurocranio passando pela projeção zigomática até a mandíbula. Esta diminuição volumétrica contribui para a ocorrência da ptose tecidual(COTOFANA et al., 2021).

Não existe um consenso quanto ao papel dos ligamentos no processo de envelhecimento. O seu reposicionamento pode ser atribuído a uma maior frouxidão ou a sua inserção que se altera com o remodelamento ósseo (FREYTAG et al., 2022). Apesar da sua controversa participação no processo de ptose tecidual, a disposição dos ligamentos verdadeiros da face funciona como bússola no planejamento de intervenções dividindo a face em medial e lateral(COTOFANA; LACHMAN, 2019).

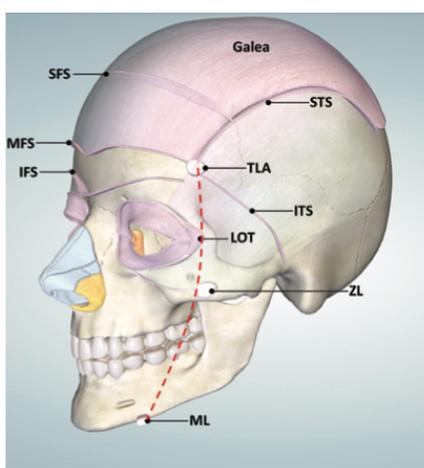


Figura 1: modelo virtual da face mostrando os principais ligamentos faciais. Retirado de: DOI: 10.1111/ddg.13737

A camada de gordura da face pode ser dividida em superficial e profunda. Tanto a gordura superficial quanto a profunda são organizadas em compartimentos específicos delimitados por septos, fásCIAS, ligamentos ou músculos. A gordura dentro de cada compartimento fornece volume e estabilidade contribuindo para o volume tridimensional da face(COTOFANA et al., 2016).Quanto aos coxins de gordura, tanto superficial quanto profundo, Cotofana e Lachman, em 2019 descreveram

anatomicamente suas posições e concluíram que a injeção de preenchedores deve ser realizada com cautela e que é de suma importância conhecer a anatomia precisa dos compartimentos de gordura facial(COTOFANA; LACHMAN, 2019). O efeito desejado está diretamente ligado a capacidade de atingir um compartimento de gordura específico. A aplicação do produto no compartimento de gordura errado pode produzir um resultado esteticamente indesejável(COTOFANA et al., 2019; COTOFANA; LACHMAN, 2019). Não existe um consenso sobre como esta camada de gordura se comporta com o passar do tempo. Avaliações por imagem destacam que coxins do terço superior da face tendem a diminuir enquanto os inferiores tendem a aumentar, como no caso do jaws(SARIGUL GUDUK et al., 2022).

A pele é a camada mais superficial da anatomia da face. É um componente da nossa resposta imune inata, primeira barreira de defesa do organismo. Suas células apresentam atividade não só estrutural como sensorial e de defesa. É um sistema complexo e dinâmico, extremamente susceptível a danos externos(LUCAS, 2004). O envelhecimento cutâneo se dá por fatores externos (uso de tabaco e exposição solar)(YIN; MORITA; TSUJI, 2003) e por fatores internos (envelhecimento cronológico). No entanto, molecularmente, a resposta final observada conflui em um desbalanço nas reações de stress oxidativo com maior ocorrência do mesmo(PERES et al., 2011).

A pele didaticamente é dividida em epiderme, derme e tecido subcutâneo. A derme é um tecido conjuntivo composto de células (fibroblastos, macrófagos, mastócitos) e matriz extracelular (colágeno, elastina e substância amorfa). É na derme que observamos a maior parte das alterações referentes ao envelhecimento.

Além das alterações celulares, a derme apresenta pronunciada alteração de volume e constituição em sua matriz extracelular. Esta alteração se dá não só pelo aumento da degradação do colágeno com o tempo, mas também porque observamos uma diminuição do número de fibroblastos e da sua capacidade de sintetizar os componentes da matriz extracelular(ZORINA et al., 2022). O resultado é uma pele mais delgada, com baixo turnover e com menor elasticidade.

2.2 Ácido Hialurônico

O Ácido Hialurônico é o que chamamos de padrão ouro em volumização tecidual. Ele é um biopolímero de ocorrência natural, mais especificamente uma cadeia composta de dissacarídeos com o arranjo químico $C_{14}H_{21}NO_{11}$ Por subunidade. Ele tem a vantagem de não possuir sulfato em sua fórmula, de ter baixo risco de reação adversa e ter ocorrência natural na pele(TEZEL; FREDRICKSON, 2008) .É um polímero bastante versátil, com alta capacidade de atrair e reter água, e com inúmeras aplicações em biomedicina(DOVEDYTIS; LIU; BARTLETT, 2020).

O Ácido Hialurônico pode ser manufaturado com o emprego de tecnologias e composições variadas, para que o gel resultante apresente características físico-químicas variadas e conseqüentemente diferentes comportamentos reológicos; o que guiará suas indicações. A depender de suas características, o ácido hialurônico pode ser injetado e terá excelente desempenho, em nível supraperiosteal, subcutâneo e, também intradérmico (FAGIEN et al., 2019; FAIVRE et al., 2021). Sendo assim, uma excelente escolha quando o objetivo do injetor for reestabelecer as projeções ósseas

ou volume dos compartimentos de gordura profundos e/ou superficiais, perdidos durante o envelhecimento.

A literatura discute há anos o potencial de bioestímulo inerente ao ácido hialurônico. Fato é que, além de preencher, o ácido hialurônico em contato com a derme cria pontos de tensão intra-tecidual ativando mecanismos capazes de estimular a produção de colágeno pelos fibroblastos. Para estes casos específicos, o emprego de géis com alto poder higroscópico é desejável, aumentando assim as forças mecânicas no interior da derme atuando na já conhecida mecanossensibilidade dos fibroblastos. A expansão do gel promove o estiramento das fibras colágenas existentes, que é percebido por fibroblastos próximos por meio de receptores de superfície, como as integrinas. Em resposta, os fibroblastos tornam-se morfologicamente “estirados” e ativados para produção de colágeno novo (Figura 04)(CUI et al., 2021; WANG et al., 2007).

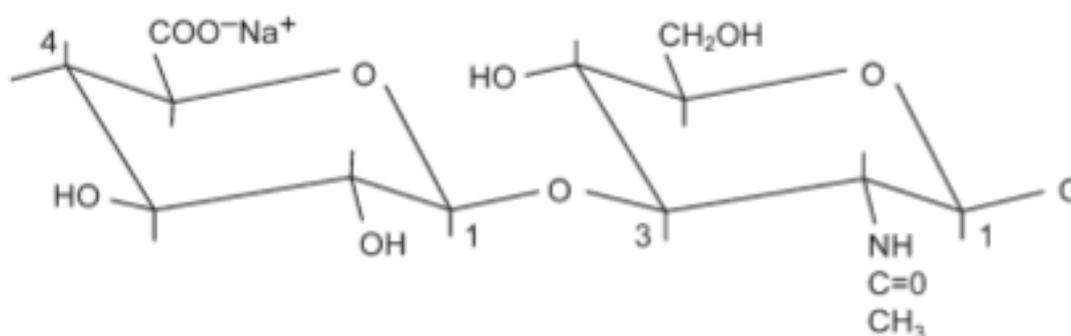


Figura 2: Unidade monomérica de Ácido Hialurônico. Retirado de: DOI: 10.1080/14764170701774901

2.3 Hidroxiapatita de Cálcio

A hidroxiapatita de cálcio é um mineral encontrado nos ossos e dentes. A sua forma sintética, em microesferas, é utilizada em formulações com foco na neocolagênese. Para que este processo aconteça as microesferas em contato com o tecido se organizam formando um arcabouço propício ao desenvolvimento de novas fibras de colágenas e elásticas. Este processo se estende até que as microesferas sejam completamente metabolizadas e fagocitadas, processo que leva em média de 9 a 12 meses (KADOUCH, J. A., 2017). Inicialmente os injetáveis desta natureza disponíveis no mercado eram compostos por 30% de CaHA e, 70% pelo gel carreador, carboximetilcelulose, que é degradado em até 90 dias. A Hidroxiapatita de Cálcio é o segundo preenchedor mais comercializado no mundo, tendo como principais características a coloração branca, firmeza e a capacidade de projeção tecidual. Estes injetáveis geram volume imediato e produção de colágeno, através de um processo inflamatório subclínico a longo prazo (GOLDIE et al., 2018; JACOVELLA, 2006; JANSEN; GRAIVIER, 2006). É esta resposta tardia a responsável pela melhora clínica

observada na qualidade da pele. Apesar dos inúmeros benefícios elencados, existem limitações relacionadas a ausência de um agente que promova uma degradação satisfatória que possa ser empregado em casos de acidentes e complicações como a obstrução vascular (DANYSZ et al., 2020). Outro ponto de discussão é a perda acentuada de volume inicial, pela degradação do gel carreador, antes da efetiva estimulação de neocolagênese responsável pelo ganho de espessura dérmica.

2.4 Injetáveis Híbridos

Apesar da escassez de dados e ausência de estudo robusto acerca do produto, os injetáveis híbridos configuram-se como uma formulação promissora no campo da harmonização orofacial. Acredita-se que a união entre Ácido Hialurônico reticulado e Hidroxiapatita de cálcio, em uma apresentação única, possa oferecer a volumização inicial do primeiro, acompanhada do bioestímulo sustentado do segundo em um universo ideal. No entanto pouco se sabe acerca de sua reologia e da resposta do tecido a sua presença, sendo a maior parte dos artigos apresentados a partir de formulações off label realizadas em ambiente ambulatorial sem o devido controle (CHANG et al., 2020; FAKIH-GOMEZ; KADOUC, 2022; YAG-HOWARD; DENIGRIS, 2021). Esta ausência de parâmetros avaliativos e de controle tem sido ponto fundamental de questionamento quanto a aplicabilidade destas “misturas” feitas sem controle laboratorial (CASABONA; KAYE, 2022).

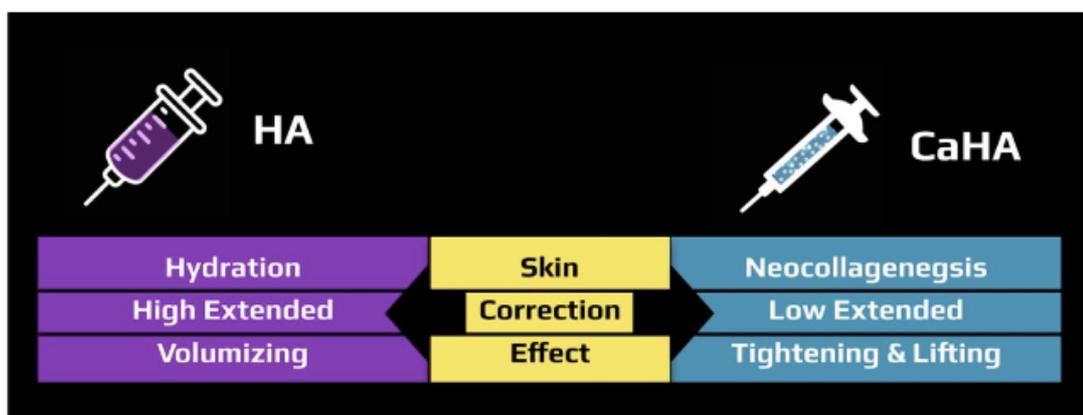


Figura 3: desenho esquemático da expectativa acerca da premixagem de Ácido Hialurônico com Hidroxiapatita de Cálcio Retirado de: DOI 101177/07488068211016135

A única formulação comercializada oficialmente no Brasil, com controle de produção, é o HarmonyCa da empresa Allergan Aesthetics. O produto recém incorporado ao portfólio da multinacional promete ser seu carro chefe nas próximas campanhas mundiais (URDIALES-GÁLVEZ et al., 2022). Com apresentação em seringa única, pronta para o uso, HarmonyCa, realmente abre a herança dos novos injetáveis híbridos. Como o AH reticulado é degradado mais lentamente, quando comparado a carboximetilcelulose e a deposição do novo colágeno ocorre de maneira gradual, sustentada e contínua no local da injeção, destaca-se ainda a manutenção do resultado clínico relacionada ao volume. Fato que também justifica não ser comum a necessidade de repetição do procedimento em intervalos curtos.

Acredita-se que as microesferas de CaHA induzam ativação e subsequente produção de colágeno independente do plano de aplicação, uma vez que os fibroblastos são

encontrados em todos os tecidos conjuntivos. Como as células progenitoras para osteogênese não existem em tecidos moles, nenhuma calcificação ou osteogênese foi relatada na extensa literatura descrevendo o uso da CaHA em uma variedade de aplicações em tecidos moles (JANI VAN LOGHEM *et al.*, 2015).

Com o tempo, as microesferas de CaHA são decompostas em íons de cálcio e fosfato pelos fagócitos (VAN LOGHEM, JANI; *et al.*, 2010). Já o AH sofre uma degradação inicial pela enzima hialuronidase, que irá fragmentar as cadeias de AH, após esta primeira degradação, tanto o agente reticulador (BDDE) quanto o dissacarídeo se decompõem em substâncias e subprodutos inofensivos ou de ocorrência natural (FAIVRE *et al.*, 2021; TEZEL; FREDRICKSON, 2008)

3 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é apresentar as vantagens e desvantagens dos novos Injetáveis Híbridos, com foco na sua aplicação em Harmonização Orofacial.

4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Apresentar as vantagens da formulação híbrida

Apresentar as desvantagens da formulação híbrida

Apresentar suas indicações e contraindicações

Traçar um paralelo entre a utilização do Ácido Hialurônico e da Hidroxiapatita de Cálcio individualmente com a utilização do injetável híbrido.

5 MÉTODO

O presente trabalho trata-se de um Revisão de Literatura. Para sua realização foi feita uma busca direcionada na plataforma periódicos da CAPES utilizando as seguintes expressões em inglês: Calcium Hydroxylapatite, Hyaluronic Acid Filler, Hybrid Filler. Devido a escassez de trabalhos sobre o assunto específico, foram incluídos na discussão artigos relacionados a apresentação e reologia do Ácido Hialurônico e da Hidroxiapatita de Cálcio individualmente.

6 DISCUSSÃO

O termo “INJETÁVEL HÍBRIDO” vem ganhando destaque na literatura nos últimos anos e se refere a materiais que oferecem duplo benefício com a sua utilização. Surgem com o objetivo de tornar a prática clínica mais objetiva e efetiva atuando na reposição do volume e no estímulo de colágeno com consequente melhora da arquitetura facial.

O primeiro estudo identificado foi feito por Chang e publicado em 2020 no *The Journal of Craniofacial Surgery*. A ideia nesta associação, passa pela intenção de reunir em um só produto os benefícios de ambos, oferecendo o preenchimento inicial e sustentado gerado pela presença do AH, associado ao estímulo prolongado de colágeno, proporcionado pela Hidroxiapatita de Cálcio. O estudo destaca a alta satisfação do paciente com o resultado inicial que se sustenta sem a perda volumétrica abrupta que observamos no emprego dos injetáveis de Hidroxiapatita com Carboximetilcelulose. Análise histológica, após 6 meses, de região que recebeu o produto aponta a presença de fibras colágenas sem presença de inflamação local, o que reforça o posicionamento dos autores quanto a segurança do procedimento (CHANG et al., 2020).

Estudos com metodologias diversas e que mais se assemelham a um relato da prática clínica começam a surgir a partir de então. Existem relatos de satisfação absoluta dos pacientes e ausência de reações adversas em mais de 175 casos tratados sem que seja esclarecido: Qual a área tratada? Como foi avaliada a satisfação dos pacientes? Por quanto tempo estes pacientes foram acompanhados? O método de manufatura é relatado de maneira vaga e fala em utilizar um conector luer-lock e pré-mixar os conteúdos das seringas por pelo menos 20 vezes. Não existe uma explicação sobre qual a reticulação do Ácido Hialurônico escolhido para o preparo e nem do motivo de ter de ser feito exatamente nos minutos que antecedem a aplicação. Não existe qualquer avaliação quanto ao padrão de dispersão das partículas de hidroxiapatita de Cálcio no gel formado. E principalmente, não existe qualquer relato sobre os padrões de biossegurança adotados durante a manipulação (YAG-HOWARD; DENIGRIS, 2021).

Kadouch et. al, apresentou os estudos mais próximos de uma metodologia concisa. Seus dois estudos apontam a alta satisfação e a baixa incidência de efeitos adversos. Em um estudo com 134 pacientes submetidos a acompanhamento (1-3 meses, 5-7 meses e >12 meses) apenas dois casos de sobrecorreção foram relatados. Os dois casos em questão foram solucionados com o uso de hialuronidase. No entanto se trata de um estudo retrospectivo, com análise de prontuários sem aplicação de questionários ou métricas de avaliação apropriados. O próprio autor identifica as limitações quanto a não padronização de volume aplicado, área tratada, proporção utilizada. Em um segundo estudo retrospectivo, o mesmo limita a área de atuação para o terço médio e inferior da face aplicando como método avaliativo a escala Merzr Aesthetics para linha do jaw. No entanto as mesmas inconsistências quanto a formulação, volume e área aplicada se mantém neste trabalho (FAKIH-GOMEZ; KADOUCH, 2022; KADOUCH, J.; FAKIH-GOMEZ, 2022).

Casabona brilhantemente pontua que, apesar de promissor, a formulação sugerida não deveria ser tratada da forma com que vem sendo (CASABONA; KAYE, 2022). Trabalhos retrospectivos escancaram uma atuação off-label sem controle dos órgãos responsáveis e sem o consentimento dos pacientes para que sejam submetidos a um tratamento, em duras palavras, experimental. Uma vez em que se utiliza uma mistura empírica, não padronizada, é impossível observar padrões de dispersão ou reologia, sendo assim não podemos precisar a performance esperada seja de estruturação ou bioestímulo (CASABONA; KAYE, 2022). Exposto isto, fica claro que trabalhar com homogeneização realizadas em ambiente ambulatorial expõe o paciente a riscos de quebra da barreira séptica, e a falta de previsibilidade dos resultados.

A entrada do HarmonyCa no mercado configura-se como o pontapé inicial para estudos controlados, padronizados e robustos. A formulação passa a ser única e com processo de manufatura controlado. É este processo que proporciona a distribuição uniforme/homogênea das microesferas na matriz de gel de ácido hialurônico reticulado, permitindo uma distribuição uniforme dos dois componentes do produto durante a injeção na face dos pacientes, característica fundamental para performance, segurança e simetria.

Os primeiros estudos apresentados por Braz e Urdiales avaliam de maneira objetiva a segurança e os padrões reológicos da formulação. Para melhor caracterização do produto, foram observadas *in vitro* as propriedades de elasticidade, coesividade e potencial hidrofílico. Elasticidade é capacidade de um produto retornar a sua forma original quando cessada uma força sobre ele. Coesividade é a capacidade de se manter intacto, sem se dissociar. Ou seja, é a força entre as partículas de um produto que as mantem unidas. Potencial hidrofílico é a capacidade do gel de absorver fluidos enquanto se encontra em uma única fase (FAGIEN et al., 2019; FAIVRE et al., 2021). Os resultados de HARmonyCa[®] foram avaliados seguindo aos mesmos parâmetros avaliativos dos produtos a base de ácido hialurônico reticulado do portfólio da indústria e utilizando a mesma metodologia para cada fator avaliado. Estes dados podem auxiliar o profissional injetor na seleção do produto mais adequado para alcançar a performance esperada, uma vez que, as diferentes regiões da face estão expostas a compressões, tensões e cisalhamentos distintos.

Quanto a coesividade, HARmonyCa[®] apresenta comportamento similar a Juvéderm Voluma[®] e Juvéderm Volux[®], os dois preenchedores mais coesos da linha Juvéderm Vycross[®]. A coesividade está relacionada a capacidade de esculpir e massagear um produto e sua capacidade de manter sua integridade depois de submetido a forças compressivas., pontos fundamentais para que o gel se adapte ao local de injeção e contribua para alcançar o objetivo almejado. Quanto a elasticidade, HARmonyCa[®] apresenta-se muito similar ao que se observa para Juvéderm Volux[®]. Dado justificado pela presença da CaHA na composição deste gel híbrido. Em relação a absorção de água, HARmonyCa[®] se assemelha a linha Juvéderm HYLACROSS[®], com alta capacidade de hidratação e expansão do gel, atributo este que acarretará na complementação do volume após a injeção.

Estudo em roedores conduzido por Braz e associados demonstrou alto poder de sustentação tecidual de HarmonyCa frente a seus principais concorrentes e alto grau de integração tecidual desde a semana 1. Outra avaliação importante para cancelar um dos objetivos desse injetável híbrido é referente a sua performance como biostimulador. A associação entre os materiais gera a frequente dúvida, se o AH envolvendo a CaHA não traria uma diminuição no processo inflamatório e consequente depleção do bioestímulo. O mesmo estudo demonstrou que o HarmonyCa mantém o padrão, de expressão genética e presença proteica relacionada a colágeno do tipo 1, dos principais bioestimuladores/preenchedores do mercado (Ellanse e Radiesse) deixando claro que, a associação de ácido hialurônico com hidroxiapatita de cálcio não alterou seu poder de bioestímulo seja em uma avaliação incipiente (01 semana) ou tardia (08 semanas)(BRAZ et al., 2022).

Um estudo retrospectivo com 104 pacientes visou avaliar HarmonyCa quanto a sua segurança. Nenhum evento adverso de longo prazo foi relatado pelos participantes e nenhuma anormalidade cutânea relacionada ao tratamento, reações alérgicas, granulomas ou infecções foram detectados por dermatoscópio ou ultrassom. Ao fim do acompanhamento foi observada a completa degradação do produto. Esta degradação foi confirmada em imagens de ultrassom realizadas 18 meses após a injeção de HarmonyCa®, quando não foi possível visualizar um padrão de imagem compatível com nenhum dos dois produtos (Ácido Hialurônico ou Hidroxiapatita de Cálcio) (URDIALES-GÁLVEZ et al., 2022).

7 CONCLUSÕES

Os injetáveis Híbridos a base de Ácido Hialurônico e Hidroxiapatita de Cálcio apresentam-se como uma resposta necessária a demanda por tratamentos que contemplem a tridimensionalidade do envelhecimento facial.

O uso de formulações empíricas realizadas em âmbito ambulatorial é contraindicado uma vez que não possuímos qualquer controle sobre biossegurança, previsibilidade clínica e amparo jurídico frente aos órgãos de controle responsáveis.

Apesar de promissor, HarmonyCa ainda conta com poucos estudos robustos publicados, lapso que deve ser corrigido pela comunidade acadêmica no decorrer de 2023.

8 REFERÊNCIAS

- BRAZ, A. et al. Biological Response of the Combination Filler , HARmonyCa™ , in a Rodent Model. 2022.
- CASABONA, G.; KAYE, K. O. Invited Discussion on: Combining Calcium Hydroxylapatite and Hyaluronic Acid Fillers for Aesthetic Indications: Efficacy of an Innovative Hybrid Filler. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 46, n. 1, p. 382–384, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00266-021-02548-1>>.
- CASSUTO, D.; BELLIA, G.; SCHIRALDI, C. An Overview of Soft Tissue Fillers for Cosmetic Dermatology: From Filling to Regenerative Medicine. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. Volume 14, p. 1857–1866, 2021.
- CHANG, J. W. et al. Facial Rejuvenation Using a Mixture of Calcium Hydroxylapatite Filler and Hyaluronic Acid Filler. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 31, n. 1, p. e18–e21, 2020.
- COTOFANA, S. et al. The Anatomy of the Aging Face: A Review. **Facial Plastic Surgery**, v. 32, n. 3, p. 253–260, 2016.
- _____. The Surface-Volume Coefficient of the Superficial and Deep Facial Fat Compartments: A Cadaveric Three-Dimensional Volumetric Analysis. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 143, n. 6, p. 1605–1613, 2019.
- _____. Understanding Facial Muscle Aging: A Surface Electromyography Study. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 41, n. 9, p. NP1208–NP1217, 2021.
- COTOFANA, S.; LACHMAN, N. Anatomy of the Facial Fat Compartments and their Relevance in Aesthetic Surgery. **JDDG - Journal of the German Society of Dermatology**, v. 17, n. 4, p. 399–413, 2019.
- CUI, Y. et al. Rejuvenation of Aged Human Skin by Injection of Cross-linked Hyaluronic Acid. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 147, n. 1 2, p. 43S-49S, 2021.
- DA CUNHA, M. G. et al. Biostimulators and their mechanisms of action. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 12, n. 2, p. 109–117, 2020.
- DANYSZ, W. et al. Can sodium thiosulfate act as a reversal agent for calcium hydroxylapatite filler? Results of a preclinical study. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 13, p. 1059–1073, 2020.
- DOVEDYTIS, M.; LIU, Z. J.; BARTLETT, S. Hyaluronic acid and its biomedical applications: A review. **Engineered Regeneration**, v. 1, n. October, p. 102–113, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.engreg.2020.10.001>>.
- FAGIEN, S. et al. Rheologic and Physicochemical Properties Used to Differentiate Injectable Hyaluronic Acid Filler Products. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 143, n. 4, p. 707E-720E, 2019.
- FAIVRE, J. et al. Advanced Concepts in Rheology for the Evaluation of Hyaluronic Acid-Based Soft Tissue Fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 47, n. 5, p. E159–E167, 2021.
- FAKIH-GOMEZ, N.; KADOUCHE, J. Combining Calcium Hydroxylapatite and Hyaluronic Acid Fillers for Aesthetic Indications: Efficacy of an Innovative Hybrid Filler. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 46, n. 1, p. 373–381, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00266-021-02479-x>>.
- FARKAS, J. P. et al. The science and theory behind facial aging. **Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open**, v. 1, n. 1, p. 1–8, 2013.
- FREYTAG, L. et al. Understanding Facial Aging Through Facial Biomechanics: A Clinically Applicable Guide for Improved Outcomes. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 30, n. 2, p. 125–133, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.fsc.2022.01.001>>.

- GOLDIE, K. et al. **Global Consensus Guidelines for the Injection of Diluted and Hyperdiluted Calcium Hydroxylapatite for Skin Tightening. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**. [S.l.]: NLM (Medline). , 1 nov. 2018
- JACOVELLA, P. F. **Calcium Hydroxylapatite Facial Filler (Radiesse™): Indications, Technique, and Results. Clinics in Plastic Surgery**. [S.l: s.n.]. , out. 2006
- JANSEN, D. A.; GRAIVIER, M. H. Evaluation of a calcium hydroxylapatite-based implant (Radiesse) for facial soft-tissue augmentation. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 118, n. 3 SUPPL., set. 2006.
- KADOUCH, J. A. Calcium hydroxylapatite: A review on safety and complications. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 16, n. 2, p. 152–161, 2017.
- KADOUCH, J.; FAKIH-GOMEZ, N. A Hybrid Filler: Combining Calcium Hydroxylapatite and Hyaluronic Acid Fillers for Aesthetic Indications. **The American Journal of Cosmetic Surgery**, v. 39, n. 3, p. 182–189, 2022.
- LI, K. et al. Application of Nonsurgical Modalities in Improving Facial Aging. **International Journal of Dentistry**, v. 2022, 2022.
- LUCAS, R. Semiologia da Pele. **Semiologia Veterinária: A Arte do Diagnóstico**, p. 641–676, 2004.
- PERES, P. S. et al. Photoaging and chronological aging profile: Understanding oxidation of the skin. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 103, n. 2, p. 93–97, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2011.01.019>>.
- SARIGUL GUDUK, S. et al. Evaluation of aging changes of the superficial fat compartments of the midface over time: A computed tomography study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 21, n. 4, p. 1430–1435, 2022.
- TEZEL, A.; FREDRICKSON, G. H. The science of hyaluronic acid dermal fillers. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 10, n. 1, p. 35–42, 2008.
- URDIALES-GÁLVEZ, F. et al. Long-term Safety With a Hyaluronic Acid and Calcium Hydroxyapatite Combination Filler in Facial Aesthetic Rejuvenation. p. 2022, 2022.
- VAN LOGHEM, JANI; ALEXANDROVNA YUTSKOVSKAYA, Y. W. P. Calcium hydroxylapatite. **Reactions Weekly**, v. NA;, n. 1295–1296, p. 11, 2010.
- WANG, F. et al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. **Archives of Dermatology**, v. 143, n. 2, p. 155–163, 2007.
- YAG-HOWARD, C.; DENIGRIS, J. Novel Filler Technique: Hyaluronic acid and Calcium hydroxylappetite mixture resulting in favorable esthetic and longevity outcomes. **International Journal of Women's Dermatology**, v. 7, n. 5, p. 817–819, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2021.09.008>>.
- YIN, L.; MORITA, A.; TSUJI, T. Tobacco smoke extract induces age-related changes due to modulation of TGF-β. **Experimental Dermatology, Supplement**, v. 12, n. 2, p. 51–56, 2003.
- ZORINA, A. et al. Age-Related Changes in the Fibroblastic Differon of the Dermis: Role in Skin Aging. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 11, 2022.