



Faculdade Sete Lagoas

Waldirene Mendes Andrade – CRO – MG 17963

Hidroxiapatita de Cálcio: Preenchimento e Bioestimulação de colágeno, uma revisão de literatura

Barueri

2021

Faculdade Sete Lagoas
Waldirene Mendes Andrade CRO – MG 17963

Hidroxiapatita de Cálcio: Preenchimento e Bioestimulação de colágeno, uma revisão de literatura

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - Facsete, como requisito parcial para conclusão do Curso de Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Estética Orofacial

Orientador: Profa. Dra. Cristiane Caram

Barueri

2021

Faculdade Sete Lagoas
Waldirene Mendes Andrade CRO – MG 17963

**Hidroxiapatita de Cálcio: Preenchimento e Bioestimulação, uma
revisão de literatura**

Monografia apresentada ao curso de pós-graduação em Harmonização Orofacial da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial.

Área de Concentração: Harmonização Orofacial

Aprovada em ___/___/___ pela banca constituída dos seguintes professores:

Cristiane Caram Borgas Alves

Barueri

2021

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, teço meus agradecimentos a Deus, que me sustentou durante todo esse percurso de aprendizado e crescimento. Sem Ele, nada seria possível.

Agradeço à minha família, que sempre me apoia e incentiva na continuidade do estudo, não me deixando esmorecer ou desistir. Agradeço à minha orientadora Profa. Dra. Cristiane Caram, que com carinho e paciência me guiou, rumo à conclusão deste trabalho, que também significa a conclusão de uma etapa de estudos em minha vida. Minha gratidão Ihe será eterna.

Para finalizar, agradeço a todos os amigos e colegas de sala, pessoas especiais que pude conhecer e conviver. Pude também dividir felicidades e angústias, vocês serão sempre levados em meu coração.

Obrigada a todos que participaram de forma direta ou indireta nessa conquista.

LISTA DE ABREVIATURAS

CaHA - hidroxiapatita de cálcio

Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ - composição mineral do osso

AH - ácido hialurônico

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação do grau de lipoatrofia facial modificado de Ascher et al. (2006).

LISTA DE IMAGENS

Figura 1: Regiões malares com maior redução volumétrica:

Figura 2: Lado A- Vetores do envelhecimento facial; Lado B- Ação oposta aos vetores do envelhecimento promovida pelo aumento de volume malar.

RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo precípua abordar aspectos inerentes à Hidroxiapatita de cálcio, utilizada para preenchimento e bioestimulação de colágeno, através da revisão de literatura existente. A partir do presente objeto, analisar-se-á assuntos ligados ao tema e através da pesquisa bibliográfica, discorreremos sobre aspectos históricos do objeto de pesquisa, bem como fatores importantes ao tratarmos do assunto, como envelhecimento, técnicas de aplicação, complicação e durabilidade. Debruçamos nossos estudos primeiramente no que é envelhecimento e seus desdobramentos, buscando compreender e analisar as questões sobre a hidroxiapatita de cálcio e como tem sido amplamente utilizada nos tratamentos estéticos na atualidade.

Palavras- chave: Hidroxiapatita de cálcio. Preenchimento. Bioestimulação de Colágeno. Rejuvenescimento.

ABSTRACT

The present work has as its main objective to approach aspects inherent to the Calcium Hydroxyapatite, used for collagen filling and biostimulation, through the existing literature review. Based on the present object, we will analyze subjects related to the theme and through bibliographical research, we will discuss the historical aspects of the research object, as well as important factors when dealing with the subject, such as aging, application techniques, complications and durability. We firstly focus our studies on what is aging and its unfoldings, trying to understand and analyze the issues about calcium hydroxyapatite and how it has been widely used in aesthetic treatments nowadays.

Keywords: Calcium hydroxyapatite. Prefilling. Collagen biostimulation. Rejuvenation.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	11
2 – MATERIAIS E MÉTODOS	12
3- REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 - Sobre o envelhecimento	13
3.2 - Hidroxiapatita de Cálcio - Radiesse® - Histórico e características	16
3.3 - Bioestimulação de colágeno	19
3.4 - Preenchedor	22
3.5 - Técnica de aplicação	23
3.6 - Complicações	25
3.7 - Durabilidade.....	26
4 - CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
5 - REFERÊNCIAS	29

1 – INTRODUÇÃO

Com o aumento da longevidade das populações, a intenção de controlar o envelhecimento através de resultados naturais e harmoniosos aumentou a busca por tratamentos estéticos e funcionais. A busca incessante pelo rejuvenescimento e manutenção da juventude, faz com que muitos pacientes busquem ajuda no sentido de correção de características que os agradem. Para que seja possível ajudar o paciente e ir ao encontro da sua perspectiva de embelezamento, são necessárias intervenções em planos faciais diferentes, uma vez que, segundo De Almeida et al. (2019) e Wolina et. al (2020), o envelhecimento é o resultado de mudanças nas cinco camadas anatômicas da face: ossos, ligamentos, músculos, tecido adiposo e pele.

É imprescindível notar também, que a busca por procedimentos não cirúrgicos que visam tratar o rejuvenescimento do rosto e corpo tem aumentado significativamente, isso por que é reduzido o tempo de inatividade do paciente e é menor também, a chance de complicações (GUIDA, et al., 2020).

Um dos materiais mais utilizados para atingir os objetivos supracitados, de rejuvenescimento é a hidroxiapatita de cálcio. Inicialmente, o produto foi aprovado pela *US Food and Drug Administration* (FDA), no ano de 2001, até então o produto era utilizado como um implante injetável a fim de marcar radiograficamente tecidos moles. No ano de 2006, porém, a FDA aprovou *Radiesse®* (*Merz Aesthetics, Raleigh, NC*), desta vez, como produto preenchedor à base de hidroxiapatita de cálcio para uso em sulcos naso-labiais e em pacientes com vírus HIV associados com lipoatrofia facial (GOLDBERG, et al., 2018).

A Hidroxiapatita de Cálcio é considerada um material preenchedor semi-permanente e quando diluído é essencialmente um bioestimulador de colágeno (GOLDBEG, et al., 2018; LORENC, et al., 2018).

Semanas após o material ser injetado, o gel de carboximetilcelulose é absorvido e um volume neutro líquido aparece através da neocolagênese. A hidroxiapatita de cálcio se degrada em íons cálcio e fosfato, sendo excretado lentamente pelo corpo, propiciando um efeito de volume duradouro por volta de 12 a 18 meses (LOGHEM, et al., 2015; GOLDBERG, et al., 2018).

Com o aumento significativo das percepções das pessoas sobre o gerenciamento do envelhecimento, no sentido de tratar uniformemente, ao invés do preenchimento das rugas de forma isolada e também devido ao aumento de preenchedores no mercado, é necessário entender as características e propriedades de cada preenchedor, “verificando seu desempenho, imunogenicidade, aplicações, resultados estéticos, entregabilidade e longevidade para que o profissional tenha como decidir qual material será melhor aplicado em cada situação clínica” (LIU, et al., 2018).

O presente artigo tem como objetivo precípuo, apresentar através da revisão bibliográfica, a eficácia, segurança, riscos e possibilidades aos pacientes com o uso de hidroxiapatita de cálcio como preenchedor e como bioestimulador de colágeno.

2 – MATERIAIS E MÉTODOS

Conforme explicitam Goldberg, et al., (2018); Lee & Lorenc, (2016); Courderot-Masuyer, et al., (2016); Wollina, et al., (2020); Loghem, et al., (2015), Radiesse® consiste em osso sintético não imunogênico, composto em 30% por microesferas de hidroxiapatita de cálcio de 25 a 45 um de diâmetro, que se encontram mergulhadas na abundante matriz, equivalente a 70% do produto, do gel de carboxi-metilcelulose de sódio.

A presente revisão bibliográfica reuniu artigos selecionados, entre os anos 2006 e 2021, disponíveis nas bases de dados da Scielo e Pubmed. Foram utilizadas nas buscas as palavras-chave: “Radiese”, “Hidroxiapatita de Cálcio”, “preenchedores” e “Bioestimuladores de Colágeno”. Tal pesquisa possibilitou contato com materiais em Língua Portuguesa e inglesa, que apontam, de forma aprofundada, diferentes estudos sobre o objeto de pesquisa.

Os critérios utilizados para exclusão na busca foram: materiais encontrados em sites como “Google”, “Wikipédia” e demais sites que não apresentam estudos comprovados ou são sites para propagandas.

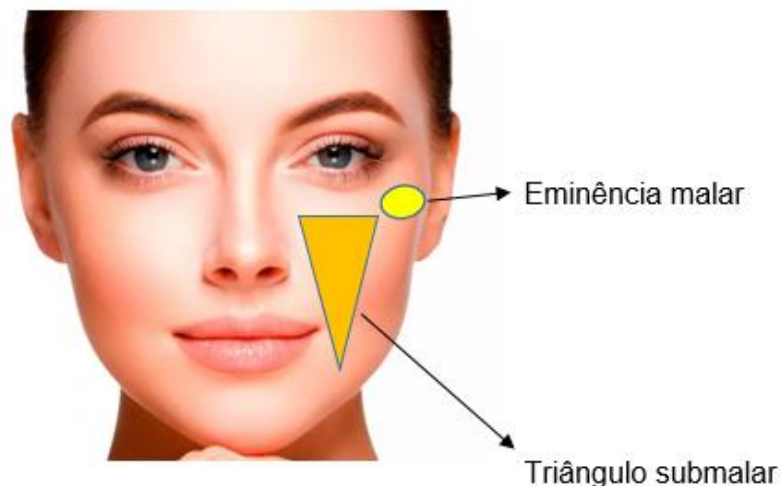
3- REVISÃO DE LITERATURA

3.1 - Sobre o envelhecimento

Segundo Cabrera (2010), alguns processos levam, com o tempo, ao envelhecimento facial. Esses processos têm início na terceira década de vida do ser humano e vai se tornando mais aparente a partir da quarta década de vida. São eles: redução de volume, redução da elasticidade e ptose dos tecidos moles.

Ainda segundo o autor, a redução envolve a atrofia de tecido ósseo, cujo remodelamento passa a predominar o processo de reabsorção em detrimento da formação e atrofia de partes moles, constituída por músculos, gordura e pele. Na região malar esse processo tem predileção por duas regiões anatômicas, conforme consta na figura 1, onde se vê: a eminência malar, que fica na região do terço anterior do arco zigomático, e o triângulo submalar, que tem em seus limites a proeminência zigomática, o sulco nasogeniano e o músculo masseter.

Figura 1: Regiões malares com maior redução volumétrica:



Fonte: desenvolvido pelo autor

Binder (1993) propõe três padrões de redução volumétrica da eminência malar e seu conhecimento propicia melhores decisões terapêuticas na restauração de volume da região. Onde destaca-se, segundo o autor;

A hipoplasia malar primária ou tipo 1 se caracteriza por hipoplasia óssea com quantidade adequada de tecido mole, o tratamento deverá projetar lateralmente e promover arqueamento da bochecha. A deficiência submalar ou tipo 2, que é o padrão mais associado ao envelhecimento, ocorre por deficiência de tecido mole em área submalar associada a uma estrutura óssea adequada, como resultado a região malar fica com aspecto achatado. Neste caso, o tratamento visa preencher a área deprimida e promover projeção anterior da região. Na forma combinada ou tipo 3 a paciente tem deficiência concomitante de tecidos ósseo e mole, neste padrão os efeitos do envelhecimento são mais precoces e marcantes e no tratamento deve-se associar o aumento volumétrico malar e submalar (BINDER, 2008).

A gordura da região malar dispõe-se em formato triangular com base voltada para o sulco nasogeniano e ápice voltado para a proeminência do arco zigomático. A redução volumétrica e redistribuição deste tecido têm um dos papéis mais significativos na atrofia malar da face envelhecida. Define-se lipoatrofia como “perda de gordura facial devido idade, trauma ou doença, manifestando-se por aplainamento e entalhe dos contornos convexos normais” (ASCHER et al., 2006).

Uma forma prática e acessível de quantificar a lipoatrofia de qualquer etiologia é por meio de um sistema de graduação da lipoatrofia facial, proposto pelo Painel de Lipoatrofia em 2006, como é possível verificar na tabela 1. Esta tabela classifica a atrofia facial em 5 graus, de acordo com três critérios: contorno, proeminência óssea e visibilidade da musculatura subjacente das regiões malares, temporais, pré-auriculares, periorais e periorbitais (ASCHER et al., 2006).

Quadro 1: Classificação do grau de lipoatrofia facial modificado de Ascher et al. (2006).

SISTEMA DE GRADUAÇÃO DA LIPOATROFIA FACIAL	
Grau 1	Leve aplainamento e sombreamento de uma ou mais regiões faciais. Sem marcos ósseos proeminentes e musculatura subjacente não-visível.
Grau 2	Achados intermediários entre 1 e 3.
Grau 3	Concavidade moderada de uma ou mais regiões faciais. Marcos ósseos proeminentes e musculares subjacente podem estar visíveis.
Grau 4	Achados intermediários entre 3 e 4.
Grau 5	Entalhes importantes de uma ou mais regiões faciais. Importante proeminência dos marcos ósseos e musculatura subjacente claramente visível.

Fonte: Desenvolvido pelo autor.

Ascher et al., (2006) descreve que o enfraquecimento das estruturas de suporte e dos ligamentos malar e orbital, associado aos efeitos da gravidade, resultam em migração ínfero-medial do tecido mole malar, como é possível verificar na figura 2. Como consequência o sulco nasogeniano torna-se mais profundo, ocorre exposição da borda infra orbital e aplainamento da região malar tornando a estrutura óssea subjacente mais evidente. No terço inferior da face esse processo de redistribuição causará perda dos limites do contorno mandibular, acúmulo de pele e gordura excedente ptótica (ASCHER et al., 2006).

Figura 2: A- Vetores do envelhecimento facial; B- Ação oposta aos vetores do envelhecimento promovida pelo aumento de volume malar.



Fonte: Desenvolvido pelo autor

Nos últimos anos, ocorreram avanços na compreensão da fisiologia do envelhecimento facial, com maior destaque para o papel da perda de volume e valorização de procedimentos que visam sua correção (DEFATTA et al., 2010). O aumento da região malar promove resultados significativos por restituir a convexidade desta área, característica própria da mulher jovem. Adicionalmente promove reposição tecidual do tecido mole adjacente do terço médio e inferior da face, com efeitos secundários atenuando o sulco nasogeniano e melhorando o contorno mandibular (figura 2, lado B) (DEFATTA et al., 2010).

Para aumento do volume região malar dispõem-se de opções cirúrgicas e não cirúrgicas. Os procedimentos cirúrgicos envolvem implantes aloplásticos de silicone e politetrafluoroetileno com apresentações de formatos distintos de acordo com o defeito apresentado. Algumas são indicadas para aumento submalar, outras para aumento de arco zigomático ou uma combinação das alternativas anteriores. Oferecem bons resultados, porém associados aos riscos da intervenção cirúrgica e suas complicações, não sendo raros os casos que evoluem com infecção do sítio receptor obrigando a retirada do implante (BINDER et al. 2008).

A opção não-cirúrgica envolve preenchimento de partes moles, que pode ser feito com gordura autóloga ou preenchedores sintéticos como hidroxapatita de cálcio (Radiesse®), ácido polilático (Sculptra®), polimetacrilatos (Artefill® e Metacrill®), ácido hialurônico e polímeros de hidrogel. O Radiesse® tem ganhado a preferência de vários médicos e pacientes devido à maior durabilidade quando comparado a gordura e ácido hialurônico, porém não definitivo como o polimetacrilato, junto à proposta de maior segurança e intensa publicidade. Preconiza-se o uso de volumes de 2 (dois) a 4 (quatro) ml para restauração de volume malar com Radiesse®, embora resultados satisfatórios sejam notados com uso de 1 (um) ml do produto (JACOVELLA, 2006).

3.2 - Hidroxapatita de Cálcio - Radiesse® - Histórico e características

Os preenchedores cutâneos tornaram-se uma opção não-cirúrgica versátil para correção de contorno e volume facial, com múltiplas aplicações estéticas potenciais. A história dos preenchedores remonta a 1893, quando Neuber usou blocos de gordura autólogos para correção de depressões faciais, material ainda com aplicações nos dias atuais. Brunings, em 1911, descreveu a técnica de livre transferência de gordura empregando seringa. Em 1899 empregou-se parafina em região escrotal como prótese em paciente com tuberculose avançada, prática abandonada pelos altos índices de complicações associadas às reações teciduais a parafina. Baronders, em 1953, introduziu o uso do silicone líquido na medicina, atualmente em desuso para fins de preenchimento pelas altas taxas de migração e formação de granuloma (CABRERA, 2010).

Na década de 80 passou-se a utilizar colágeno bovino, que exigia realização de testes de sensibilidade e possuía baixa durabilidade. Grandes avanços ocorreram na última década, com o advento do colágeno derivado de fibroblastos humanos e, logo em seguida, do ácido hialurônico. Este se tornou muito popular, devido segurança e bons resultados, disseminou a prática de preenchimento cutâneo e estimulou o desenvolvimento de novos materiais para este fim. Produtos sintéticos como hidroxapatita de cálcio (Radiesse®), ácido poli-L-lático (Sculptra®), polimetilmetacrilato (Metacrill®), com maior durabilidade, foram colocados no mercado nos últimos anos, ampliando o leque de opções e tornando a escolha do melhor produto para cada situação uma tarefa cada vez mais complexa (TZIKAS, 2008).

Espera-se de um preenchedor ideal que ele seja fácil de aplicar, durável, maleável, não palpável, tenha uma sensação tátil similar ao tecido ao redor, não sofra migração, não seja imunogênico, carcinogênico ou teratogênico e tenha razão de custo e benefício razoável (JACOVELLA, 2006, HOLZAPFEL et al., 2008). O Radiesse®, um preenchedor sintético constituído por microesferas de hidroxapatita de cálcio (CaHA), é apresentado pelo fabricante como possuindo muitas dessas características desejáveis como comportamento imunologicamente inerte, elevada durabilidade, fácil aplicação, maleabilidade, ausência de efeitos carcinogênicos ou teratogênicos, além da capacidade de induzir neocolagênese no sítio de aplicação (JACOVELLA, 2006, HOLZAPFEL et al., 2008).

Esse preenchedor é composto de 30% de CaHA suspensa em 70% de gel carreador aquoso. Este é constituído por carboximetilcelulose (1.3%), glicerina (6.4%) e água purificada. Os componentes do gel são classificados como “geralmente conhecidos como seguros” pela *US Food and Drug Administration* (US FDA). A CaHA possui a fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ que é idêntica a composição mineral do osso e apresenta-se em microesferas com diâmetro variando entre 25 e 45 micrômetros. É apresentado em seringas pré-carregadas com 1.3 ml do produto (BERLIN, A. et al., 2006) (Figura 3).

Figura 3: Embalagem e seringa pré-carregada de Radiesse®:



Fonte: <https://institutovelasco.com.br>

A CaHA é conhecida por dentistas e por diversas especialidades médicas, como radiologistas, otorrinolaringologistas, urologistas, cirurgiões bucomaxilares há duas décadas. É usado como contraste radiológico, para correção de defeitos em cordas vocais, no tratamento da incontinência urinária de esforço, refluxo vesicoureteral e implantado em defeitos ósseos (JACOVELLA, 2006, BUSSO; APPLEBAUM, 2007, LIZZUL; NARURKAR, 2010).

Em 2003 surgiram as primeiras publicações sobre o emprego estético da CaHA. Dois anos mais tarde, em 2006, foi aprovado pelo US FDA para implantação subdérmica na correção de rugas e sulcos faciais moderados a importantes e na correção da lipodistrofia relacionada ao vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Desde então, é crescente o número de publicações com usos distintos de sua indicação inicial e disseminam-se opções

de emprego *off-label* do produto na prática dermatológica (JACOVELLA, 2006, BUSSO; APPLEBAUM, 2007, LIZZUL; NARURKAR, 2010).

Entre os empregos *off-label* do Radiesse®, destacam-se pelo maior número de publicações o aumento volumétrico da região malar e submalar, correção de linhas de marionete, defeitos da comissura oral, restabelecimento de volume da mão envelhecida, correção de defeitos nasais, linhas glabellares, correção de cicatrizes de acne (JACOVELLA, 2006, ROKHSAR; CIOCON, 2008). Há relatos anedóticos sobre o uso de Radiesse® sobre pericôndrio com excelentes resultados para correção de cicatrizes nasais ou auriculares, incluídos aquelas geradas pela retirada de tumores cutâneos (BERLIN, A. et al., 2006).

O Radiesse® está patenteado pela *Bioform Medical* de San Mateo, Califórnia, esta empresa foi comprada em 2010 pela *Merz Pharma*, de Frankfurt, Alemanha. Foi aprovado para uso dermatológico no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em março de 2008 e é comercializado nesse país pela Biolab Farmacêutica.

3.3 - Bioestimulação de colágeno

A hidroxiapatita de cálcio (CaHA) tem sido usada como bioestimulador de colágeno, ou seja, é um material biocompatível e indicado para estimular a produção de colágeno. Com o objetivo de examinar o efeito da CaHA na produção de colágeno (CASABONA, et al., 2017).

A hidroxiapatita de cálcio é utilizada em tratamentos faciais, mas também em tratamentos corporais. Casabona et al. (2017) pesquisaram o uso da hidroxiapatita de cálcio diluída 1:1 associada com microagulhamento e ácido ascorbico tópico 20% em estrias brancas e vermelhas. Nesta pesquisa o número foi de 35, sendo 25 de estrias vermelhas e 10 de estrias brancas. O tratamento consistiu de 3 sessões, sendo que na primeira foi feita a aplicação de CaHA diluída 1:1 seguida de vigorosa massagem e em seguida foi feito microagulhamento (agulha de 2mm) com *Dermapen (Dermapen Fractional Micro Needle System; DermapenWorld Fort Lauderdale, Fla.)* e aplicação tópica de

ácido ascórbico 20%. Na segunda sessão (1 mês após a primeira) e na terceira sessão (2 meses após a primeira) foi feito apenas o microagulhamento e aplicação tópica do ácido ascórbico.

A avaliação foi feita 1 mês após a última sessão do tratamento. Uma das pacientes que foi submetida ao tratamento ia fazer uma abdominoplastia e concordou em fazer biópsia de tecido para análise histológica. Com o intuito de comparação, ela recebeu o tratamento proposto numa área e em outra área foi feito apenas microagulhamento e ácido ascórbico tópico. Foram removidas 3 amostras: uma da área tratada com CaHA, microagulhamento e ácido ascórbico tópico, outra da área onde foi feita apenas microagulhamento e ácido ascórbico tópico e outra de uma área que não recebeu tratamento (CASABONA, et al., 2017).

Histologicamente observou-se que a área que recebeu CaHA, microagulhamento e ácido ascórbico tópico teve uma melhora na qualidade e na quantidade de colágeno e fibras elásticas na derme, quando comparada com a área que foi submetida apenas ao microagulhamento e ácido ascórbico tópico e à área que não recebeu tratamento. Nas papilas dérmicas (subepiderme) também se observou aumento da quantidade de colágeno na área que recebeu microagulhamento e ácido ascórbico tópico quando comparada com a área não tratada. Com estes resultados, a autora concluiu que esta associação pode produzir aumento de colágeno na pele (CASABONA, et al., 2017).

Guida, et al., (2020) estudaram o uso da hidroxiapatita diluída de 1:4 em 20 joelhos (de 20 mulheres), no tratamento de flacidez de pele e celulite na região acima dos joelhos. Os resultados demonstraram uma melhora significativa na aparência estética da região estudada. Em 2021, Guida, et al., avaliaram a eficácia e segurança do uso de hidroxiapatita diluída de 1:2 em 20 pescoços, no tratamento de flacidez de pele. Foram feitas fotografias antes do procedimento e após 3 meses. A classificação foi feita segundo a escala NSL (*neck skin laxity*) e o teste *T-student* foi aplicado. Este estudo suportou a eficácia e a segurança do tratamento feito com hidroxiapatita diluída 1:2 para flacidez da pele de pescoço, segundo a escala NSL.

Fabi, et al., (2017) relataram em sua publicação, um sumário das apresentações feitas num meeting que aconteceu em Praga em novembro de 2016 e reuniu mais de 400 profissionais da medicina estética, dermatologia e

cirurgia plástica. O objetivo deste encontro foi compartilhar com os profissionais sobre os avanços recentes da medicina estética com o foco em intervenções combinadas para a prevenção, rejuvenescimento da pele envelhecida, aspectos multiculturais e expectativa dos pacientes. Entre as intervenções associadas, o uso da hidroxiapatita de cálcio foi considerado um efetivo tratamento para melhorar contorno e firmeza em braços superiores, além do uso em face, pescoço, colo e mãos.

Concluíram dizendo que a hidroxiapatita de cálcio diluída melhora as propriedades mecânicas da pele. Ainda considerando a eficácia, Courderot-Masuyer, et al., (2016), em seu estudo, tiveram como objetivo ver a diferença entre a força contrátil dos fibroblastos naturais e envelhecidos e dos fibroblastos de sulcos e rugas, na presença ou não da hidroxiapatita de cálcio, e para isto propôs uma pesquisa in vitro. Ele percebeu que na ausência do bioestimulador, a força contrátil dos fibroblastos naturais, porém envelhecidos é significativamente maior que os fibroblastos presentes em rugas e sulcos.

Quando utilizada a hidroxiapatita de cálcio, os fibroblastos naturais e envelhecidos que sofreram a ação do bioestimulador apresentaram força contrátil maior que na ausência deles. O mesmo acontecendo com os fibroblastos presentes em rugas e sulcos que também apresentaram uma força contrátil maior quando submetidos aos efeitos da hidroxiapatita de cálcio. Desta forma, ele concluiu dizendo que seu estudo mostrou um efeito positivo da hidroxiapatita de cálcio no envelhecimento pois observou-se que na presença deste estimulador houve um aumento das forças de contração dos fibroblastos presente em rugas e sulcos (COURDEROT-MASUYER, et al., 2016).

Em 2019, De Almeida, et al., propuseram um estudo feito a partir de um questionário entregue e respondido por 10 especialistas que atuam nas áreas de dermatologia e cirurgia plástica, que estavam reunidos num Meeting que aconteceu em São Paulo (Brasil) em novembro de 2017. O objetivo deste estudo foi desenvolver Recomendações que fossem consenso entre a maioria deles quanto à segurança e eficácia da CaHA hiperdiluída, ou seja, como bioestimulador.

Este estudo concluiu que Radiesse (CaHA) é associada a um alto perfil de segurança e efetividade para aumento da qualidade e firmeza da pele, sendo

um produto recomendado para esta busca cada vez mais crescente de soluções rejuvenescedoras e minimamente invasivas (DE ALMEIDA, 2019).

3.4 – Preenchedor

Lee e Lorenc (2016), em seu artigo, relataram que o Radiesse® (hidroxiapatita de cálcio) tem um alto módulo de elasticidade. Considerando que módulo de elasticidade é a habilidade que um material tem de resistir deformação quando uma pressão é aplicada sobre ele, quanto maior o módulo de elasticidade, maior sua resistência, e menor sua capacidade de deformar quando submetido à pressão. Esta propriedade confere à hidroxiapatita de cálcio um melhor efeito *lift* quando injetado sob a pele como preenchedor.

Além do módulo de elasticidade, Lorenc, et al., (2018) também estudaram outras características físico-químicas do preenchedor CaHA, como a sua viscosidade, sua reologia e o seu efeito bioestimulador. Baseado em seus estudos, ele declara que em seu perfil reológico, a CaHA apresenta um módulo de elasticidade e viscosidade maior que o preenchedor à base de ácido hialurônico. Esta conclusão oferece bases científicas para considerar a CaHA um preenchedor que serve como um implante líquido e um excepcional tecido de suporte para revolumização facial.

Da mesma forma, Goldberg, et al., (2018) reconheceram que a CaHA é uma valiosa ferramenta quando as características de um implante líquido são desejadas. Os autores concluem que o alto módulo de elasticidade da CaHA, lhe confere esta característica de implante líquido, especialmente em áreas de difícil tratamento como queixo e testa. Eles também concluem que considerando as abordagens em camadas para restauração de volume, o uso da CaHA contribuiu para resultados melhores; pois provê um suporte que serve de “andaime” para outros tratamentos complementares como outros preenchedores ou outras intervenções como os fios de sustentação, podendo levar a ótimos resultados.

Segundo Fakin-Gomez e Kaudoch, (2021) muitos medicamentos são usados *off-label* e o uso do ácido hialurônico (AH) e da hidroxiapatita de cálcio (CaHA) na mesma sessão é um caso desses. Eles podem ser injetados

separadamente ou misturados previamente à injeção. Quando usados no mesmo plano porém com injeções diferentes, eles mantem suas propriedades reológicas. Quando misturados previamente e aplicados na mesma injeção, suas propriedades reológicas são alteradas e ainda não foram definidas. O presente estudo avaliou se o resultado foi mais eficaz e qual foi a duração do resultado obtido. Eles concluíram que a mistura do ácido hialurônico e da hidroxiapatita de cálcio foi eficaz para volumizar e dar um efeito lifting na mandíbula e no queixo.

Os resultados sugerem que a satisfação com 3 meses após o tratamento, foi maior com o uso da mistura de AH e da CaHA do que quando o AH foi usado sozinho. Com 12 meses, esta maior satisfação desaparece, talvez pelo efeito final do AH (FAKIN- GOMEZ E KAUDOCH, 2021).

3.5 - Técnica de aplicação

É recomendada a suspensão de medicações que possam aumentar o risco de sangramento com 1 (uma) semana de antecedência, realizar documentação fotográfica antes e após o procedimento e assinatura de termo de consentimento esclarecido. O local tratado deve ser marcado previamente com a paciente em posição sentada. Dispensa-se a realização de testes cutâneos de sensibilidade (LIZZUL, NARURKAR, 2010).

Por tratar-se de um procedimento doloroso deve ser realizado sob anestesia do local. Pode-se utilizar anestesia tópica, bloqueios de nervos periféricos, infiltrações, adição de anestésico à seringa pré-carregada do preenchedor ou uma associação dessas técnicas. Sabe-se que a anestesia tópica isolada não garante o conforto do paciente e as infiltrações podem distorcer a área tratada e dessa forma comprometer o resultado final. Sendo assim a maioria dos autores tem optado por bloqueios anestésicos, mais eficazes e com manutenção da integridade anatômica da região (AHN, 2007; JACOVELLA, 2006; LIZZUL, NARURKAR, 2010).

Um estudo mostrou que não há alterações nas propriedades físicas do Radiesse® com a adição de 0.23ml de lidocaína a 2% com ou sem vasoconstritor. Na concentração avaliada não ocorreram alterações de pH ou

elasticidade da mistura comparado ao Radiesse® isolado. A viscosidade e a força de extrusão da mistura diminuem quando se aumenta a concentração de lidocaína (BUSSO; VOIGTS, 2008). A adição de anestésico a seringa do preenchedor é efetuada com o conector do tipo fêmea-fêmea Luer-lok, não disponível no Brasil ou com a torneira de três vias da marca Embramed produzida no Brasil (HAMMERSCHMIDT, SATO, 2010).

Para a aplicação do Radiesse® empregam-se agulhas de 25, 26 ou 27 gauges (BERLIN, A. et al., 2006), sendo esta última a mais citada pelas publicações (LIZZUL; NARURKAR, 2010). Indica-se a região de derme profunda e hipoderme como plano ideal para injetar este produto. Durante o procedimento a paciente deve permanecer em posição sentada ou semi-sentada para observar os efeitos da gravidade na região tratada (JACOVELLA, 2006).

Recomenda-se não esticar ou tracionar a região durante a aplicação e evitar reposicionar a agulha com muita frequência. Deve-se reduzir o número de pontos da entrada da agulha e injetar o produto de forma lenta, respeitando o nível apropriado de aplicação. Quando é aplicado em plano muito superficial o material se torna visível através da pele e pode gerar nódulo esbranquiçado, se aplicado profundo demais irá demandar maior volume para correção adequada e aumento do risco de injeções intravasculares e equimoses (AHN, 2007).

As técnicas de aplicação descritas são a injeção linear retrógrada ou anterógrada, em leque, em cruzamento, punctura seriada e bolus. Quando optar pela técnica retrógrada, o aplicador deve ter cautela para que ao final da aplicação o material não seja depositado em derme média ou superficial, onde se torna visível (JACOVELLA, 2006, LIZZUL; NARURKAR, 2010).

Como o produto é maleável, após a aplicação recomenda-se massagear a região com objetivo de moldar o preenchedor e assim obter melhores resultados. Em especial quando se trata de aplicadores inexperientes recomenda-se que o preenchimento seja feito em duas etapas, com retoque após 2 (duas) semanas, a fim de evitar uma supercorreção (AHN, 2007). Segundo o autor, recomenda-se o uso de compressas geladas após o procedimento para reduzir o edema e o risco de equimoses.

Acredita-se que um menor volume de Radiesse® é necessário para promover uma correção ideal comparado ao colágeno e ao ácido hialurônico. Quando se comparou o volume necessário para correção do sulco nasogeniano,

foi usado um volume em média duas vezes maior de colágeno comparado ao Radiesse®. De modo similar, 30% a mais de ácido hialurônico foi necessário para um resultado equivalente. Vários estudos concluíram que o Radiesse® é mais eficaz e durável que o ácido hialurônico e o colágeno para correção de sulco nasogeniano, com custo por unidade corrigida menor ou igual (MOERS-CARPI, M. M.; TUFET, 2008, ROKHSAR; CIOCON, 2008, LIZZUL; NARURKAR, 2010).

A associação de Radiesse® com ácido hialurônico aumenta os níveis dos escores de satisfação, comparado ao seu uso isolado. Aconselha-se o uso do ácido hialurônico em áreas onde se contra-indica o Radiesse®, como em lábios, ou associado em planos mais superficiais da área tratada com Radiesse®, resultando num rejuvenescimento global superior (GODIN et al., 2006).

A combinação de preenchimento com Radiesse® e laser fracionado não ablativo ou luz intensa pulsada é considerada segura, não interfere na durabilidade do preenchedor e pode trazer grandes ganhos no resultado global de rejuvenescimento. A associação de radiofrequência não promoveu migração ou dano ao preenchedor (LIZZUL; NARURKAR, 2010).

3.6 – Complicações

Os efeitos colaterais mais relatados após o procedimento são equimose, edema e eritema locais por um período máximo de 2 (duas) semanas, são complicações discretas, compartilhadas com outros preenchedores. Dois a 3 (três) meses após o procedimento a paciente ainda poderá palpar o material no sítio de aplicação (JACOVELLA, 2006).

Seu uso para aumento de lábios está em desuso devido formação de nódulos como em 2 a 36% dos casos, dependendo da experiência do dermatologista (TZIKAS, 2008, BERLIN, A. et al., 2006, BEER, 2007). Acredita-se que os nódulos que se desenvolvem no lábio decorram de particularidades anatômicas locais, em especial do efeito esfíncteriano promovido pelo músculo orbicular oral durante a mastigação e fala, produzindo migração do produto para planos mais superficiais onde formam grumos. Isto raramente foi observado em

outras áreas em que se aplicou o produto. Alguns autores desencorajam seu uso em região de glabella e periocular devido possibilidade de necrose e embolia (TZIKAS, 2008).

Os nódulos visíveis são aglomerados do produto, por falha na técnica de aplicação ou injeção em local não recomendado e não são granulomas verdadeiros. Os estudos preconizam que não de formação de granuloma (LIZZUL; NARURKAR, 2010, JACOVELLA, 2006, GRAIVIER et al., 2007, TZIKAS, 2008).

Apenas um relato de caso reportou migração, com ocorrência de nódulo à distância do sítio de aplicação. Trata-se de uma paciente que após duas semanas da injeção de Radiesse® em sulco nasogeniano e linhas de marionete desenvolveu nódulo em lábio inferior (BEER 2007). As opções disponíveis para tratar os nódulos são infiltrações seriadas de corticóides, excisão cirúrgica, massagem ou observação (LIZZUL; NARURKAR, 2010).

Apesar de a CaHA induzir osteogênese se aplicado em tecido ósseo, estudos em animais e humanos não demonstram tendência a calcificação ou ossificação quando injetado fora do periósteo (BERLIN, A. et al., 2006; DAYAN; BASSICHIS, 2008).

3.7 – Durabilidade

A durabilidade dos resultados clínicos depende de vários fatores, incluindo técnica de aplicação, sítio tratado, idade e metabolismo do paciente (GRAIVIER et al., 2007). Não se encontram disponíveis na literatura explicações ou hipóteses sobre o mecanismo pelo qual esses fatores atuariam alterando a durabilidade do produto. O Radiesse® é uma opção de preenchedor de longa duração, porém não definitivo. Estudos sobre durabilidade do resultado clínico mostram resultados variáveis, a maioria com uma média de 12 (doze) meses. Entre 12 (doze) e 18 (dezoito) meses ocorre redução gradual do volume, mas algum resultado ainda pode ser observado ao final de 24 meses (JACOVELLA, 2006, LIZZUL; NARURKAR, 2010).

O tempo de persistência do material no sítio injetado permanece indeterminado. Estudo em bexiga humana mostrou permanência do material por sete anos. Estudo em bexiga de ratos encontrou partículas de CaHA intactas ao final de 3 anos. Não há dados disponíveis sobre o tempo de permanência do Radiesse® em tecido humano quando usado com finalidades estéticas (LIZZUL; NARURKAR, 2010).

No período de 2 (dois) a 3 (três) meses após a aplicação o gel dissipa-se, enquanto as microesferas de CaHA permanecem no tecido onde desempenha papel de arcabouço para deposição de colágeno, produzido pela reação fibroblástica ao preenchedor. Posteriormente as microesferas também são degradadas em um período indefinido de meses a anos por macrófagos, gerando cálcio e fósforo que se são eliminados do organismo pelas vias metabólicas usuais desses elementos (GRAIVIER et al., 2007, BERLIN, A. et al., 2006).

4 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do construto teórico apresentado neste artigo, é possível destacar que a hidroxiapatita de cálcio, quando diluída apresenta eficácia enquanto bioestimulador de colágeno e elastina, pois através das bases científicas, foram constatadas melhorias nas propriedades mecânicas da pele, sendo eficaz também quanto à elasticidade e firmeza faciais. Quando utilizada com funções de preenchimento, a hidroxiapatita de cálcio apresentou melhores efeitos lift (exceto em sobancelhas), isso em decorrência de seu alto módulo de elasticidade, sugerindo inclusive seu uso como suporte para preenchimentos como outros preenchedores e fios de sustentação.

A partir dos estudos destacados, foi possível perceber também que o nível de satisfação dos pacientes é alto, considerando que o mesmo é considerado um produto com perfil de segurança satisfatório, desde que as técnicas sejam aplicadas de forma correta.

5 - REFERÊNCIAS

AHN, M. S. Calcium hydroxylapatite: Radiesse. **Facial plastic surgery clinics of North America**, v. 15, n. 1, p. 85-90, vii. doi: 10.1016/j.fsc.2006.11.003, 2007.

ASCHER, B.; COLEMAN, SYDNEY; ALSTER, T., et al. Full scope of effect of facial lipoatrophy: a framework of disease understanding. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al.], v. 32, n. 8, p. 1058-69. doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32230.x, 2006.

BEER K. R. Radiesse nodule of the lips from a distant injection site: report of a case and consideration of etiology and management. **Journal of drugs in dermatology**, p. 846-847, 2007.

BERLIN, A.; COHEN, J. L.; GOLDBERG, D. J. Calcium hydroxylapatite for facial rejuvenation. **Seminars in cutaneous medicine and surgery**, v. 25, n. 3, p. 132-7. doi: 10.1016/j.sder.2006.06.005, 2006.

BINDER, W. J.; AZIZADEH, B. Malar and submalar augmentation. **Facial plastic surgery clinics of North America**, v. 16, n. 1, p. 11-32, v. doi: 10.1016/j.fsc.2007.09.008, 1993, 2008.

BUSSO, M.; APPLEBAUM, D. Hand augmentation with Radiesse (Calcium hydroxylapatite). **Dermatologic therapy**, v. 20, n. 6, p. 385-7. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00153.x, 2007

BUSSO, M.; VOIGTS, R. An investigation of changes in physical properties of injectable calcium hydroxylapatite in a carrier gel when mixed with lidocaine and with lidocaine/epinephrine. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al.], v. 34 Suppl 1, p. S16-23; discussion S24. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34238.x, 2008.

CABRERA, MIKELI ARFELLI. **Avaliação prospectiva de preenchimento cutâneo com Hidroxiapatita de cálcio para correção volumétrica da face**. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2010.

COURDEROT-MASUYER, C., et al (2016). **Evaluation of lifting and antiwrinkle effects of calcium hydroxylapatite filler. In vitro quantification of contractile forces of human wrinkle and normal aged fibroblasts treated with calcium hydroxylapatite**. *J Cosmetic Dermatol*.15(3). 260-268.

DAYAN, S. H.; BASSICHIS, B. A. Facial dermal fillers: selection of appropriate products and techniques. **Aesthet Surgery Journal**, New York, v. 28, n. 3, p. 335-347, may/june 2008.

DE ALMEIDA, A. T., et al (2019). Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxyapatite (Radiesse) as a Face and Body Biostimulatory Agent. **PRS Global Open**.7(3).1-9.

FAKIH-GOMEZ, N., & KADOUCH, J. (2021). Combining calcium hydroxylapatite and hyaluronic acid fillers for aesthetic indications: efficacy of an innovative hybrid filler. **Aesthetic plastic surgery**. 1-9.

DEFATTA, R. J.; WILLIAMS, E. F. Evolution of midface rejuvenation. Archives of facial plastic surgery: official publication for the American Academy of Facial Plastic and Reconstructive Surgery, Inc. and the International Federation of **Facial Plastic Surgery Societies**, v. 11, n. 1, p. 6-12. doi: 10.1001/archfaci.11.1.6, 2009.

HAMMERSCHMIDT, M.; SATO, M. Conector alternativo para diluição de anestésico e hidroxapatita de cálcio para preenchimento cutâneo. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 2, n. 2, p. 137-138, 2010

GRAIVIER, M. H.; BASS, L. S.; BUSSO, M., et al. Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for correction of the mid- and lower face: consensus recommendations. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 120, n. 6 Suppl, p. 55S-66S. doi: 10.1097/01.prs.0000285109.34527.b9, 2007

GODIN, M. S.; MAJMUNDAR, M. V.; CHRZANOWSKI, D. S.; DODSON, K. M. Use of radiesse in combination with restylane for facial augmentation. Archives of facial plastic surgery: official publication for the American Academy of Facial Plastic and Reconstructive Surgery, Inc. and the **International Federation of Facial Plastic Surgery Societies**, v. 8, n. 2, p. 92-7. doi: 10.1001/archfaci.8.2.92, 2006.

GOLDBERG, D. J. ET AL (2018). Expanding Treatment Options for Injectable Agents. **Aesthetic Surg J**. 38(S1): S1-S7.

GUIDA, S., LONGHITANO, S., SHANIKO, K., GALADARI, H., CHESTER, J., CIARDO, S., & FARNETANI, F. (2020). Hyperdiluted calcium hydroxylapatite for skin laxity and cellulite of the skin above the knee: A pilot study. **Dermatologic Therapy**. 33(6).e14076.

HOLZAPFEL, A. M.; MANGAT, D. S.; BARRON, D. S. Soft-tissue augmentation with calcium hydroxylapatite: histological analysis. Archives of facial plastic surgery : official publication for the American Academy of Facial Plastic and Reconstructive Surgery, Inc. and the **International Federation of Facial Plastic Surgery Societies**, v. 10, n. 5, p. 335-8. doi: 10.1001/archfaci.10.5.335, 2008.

JACOVELLA, P. F. Calcium hydroxylapatite facial filler (Radiesse): indications, technique, and results. **Clinics in plastic surgery**, v. 33, n. 4, p. 511-23. doi: 10.1016/j.cps.2006.08.002, 2006

LEE, J. C., & LORENC, Z. P (2016). Synthetic Fillers for Facial Rejuvenation. **Clin Plastic Surg**.43(3).497-503.

LIZZUL PF, NARURKAR. V. The role of calcium hydroxylapatite (Radiesse) in nonsurgical aesthetic rejuvenation. **Journal of drugs in dermatology**. 9, n. 5, p. 446-450, 2010.

LIU, R., et al (2018). Alopecia with foreign body granulomas induced by Radiesse injection: A case report. **J Cosmetic Laser Therapy**. 20 (7-8).462-464

LORENC, Z. P., et al (2018). Physiochemical Characteristics of Calcium Hydroxylapatite (CaHA).201 **Aesthetic Surg J**. 38(S1). S8-S12.

MOERS-CARPI, M. M.; TUFET, J. O. Calcium hydroxylapatite versus nonanimal stabilized hyaluronic acid for the correction of nasolabial folds: a 12-month, multicenter, prospective, randomized, controlled, split-face trial. *Dermatologic surgery* : official publication for **American Society for Dermatologic Surgery** [et al.], v. 34, n. 2, p. 210-5. doi: 10.1111/j.1524- 4725.2007.34039.x, 2008.

ROKHSAR, C.; CIOCON, D. H. Nonsurgical rhinoplasty: an evaluation of injectable calcium hydroxylapatite filler for nasal contouring. *Dermatologic surgery* : official publication for **American Society for Dermatologic Surgery** [et al.],. doi: 10.1111/j.1524- 4725.2008.34182.x, 2008

TZIKAS, T. L. A 52-month summary of results using calcium hydroxylapatite for facial soft tissue augmentation. *Dermatologic surgery*: official publication for **American Society for Dermatologic Surgery** [et al.], v. 34 Suppl 1, p. S9-15. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34237.x, 2008

VAN LOGHEM, J., YUTSKOVSKAYA, Y. A., & WERSCHLER, W. P. (2015). Calcium hydroxylapatite: over a decade of clinical experience. **The Journal of clinical and aesthetic dermatology**.

WOLLINA, U., & GOLDMAN, A. (2020). Long lasting facial rejuvenation by repeated placement of calcium hydroxylapatite in elderly women. **Dermatologic Therapy**.