



INGRID RAMOS DE SOUZA SILVA

HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO BIOESTIMULADOR DE COLÁGENO

São Paulo

2021



INGRID RAMOS DE SOUZA SILVA

HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO BIOESTIMULADOR DE COLÁGENO

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

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Marcia Maria Altavista Romão

Área de concentração: Odontologia

São Paulo

2021



Ingrid Ramos de Souza Silva

HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO BIOESTIMULADOR DE COLÁGENO

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Odontologia

Aprovada em 29/10/2021 pela banca constituída dos seguintes professores:

Professora Doutora Marcia Maria Altavista Romão - FACSETE

Professora Doutora Oga Maria Altavista - UNINOVE

Professora Doutora Maria Lucia Zarvos Varellis - UNINOVE

São Paulo, 29 de outubro de 2021

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Regiane Ramos e Paulo Roberto, que muito se dedicaram e se esforçaram para que eu chegasse ao final dessa caminhada com sucesso.

À minha orientadora, mentora e amiga, Profa. Dra. Marcia Romão, que me apoiou e disponibilizou seu tempo para me ensinar tudo que eu sei. Uma pessoa dedicada, compreensiva e extremamente competente. Aprendi muito com nosso convívio e a admirar ainda mais essa linda profissão. O mais importante nesse processo é que entendi e aprendi a respeitar os meus limites. Obrigada, professora!

À instituição de ensino Facsete e TWM Odontologia, essencial no meu processo de formação profissional, pela dedicação, e por tudo o que aprendi ao longo dos anos do curso.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

O Brasil é o país com maior consumo de produtos e realização de procedimentos estéticos em todo o mundo. Dentre os procedimentos existentes, está a realização de preenchimentos cutâneos, para a melhora da aparência e redução de rugas e sulcos. O preenchimento é realizado, em geral, com bioestimuladores da produção de colágeno. Entre os diferentes bioestimuladores existentes, a hidroxiapatita de cálcio tem sido indicada pela literatura científica como dotada de um potencial significativo de estímulo à produção de colágeno. Sendo assim, o objetivo desse estudo, é por meio de revisão da literatura entender a eficácia real da hidroxiapatita de cálcio na produção de colágeno e melhora da aparência cutânea. Os resultados indicam que as pesquisas relacionadas à eficácia do uso de hidroxiapatita de cálcio na produção de colágeno são incipientes. Os resultados clínicos da maioria dos trabalhos são satisfatórios analisando a pele do paciente antes e depois do tratamento, mas ainda faltam estudos longitudinais e pesquisas histológicas, onde se estudaria realmente a reparação e bioestimulação tecidual.

Palavras-chave: hidroxiapatita de cálcio; preenchedores dérmicos; colágeno; envelhecimento.

ABSTRACT

Brazil is the country with the highest consumption of products and the performance of aesthetic procedures worldwide. Among the existing procedures is the performance of dermal fillers, for the improvement of the appearance and reduction of wrinkles and folds. Filling is performed, in general, with bio stimulators of collagen production. Among the different bio stimulators available, calcium hydroxyapatite has been indicated by scientific literature as having a significant potential to stimulate collagen production. Therefore, through literature review, the objective of this study is to understand the real efficacy of calcium hydroxyapatite in collagen production and improvement of skin appearance. The results indicate that research related to the efficacy of the use of calcium hydroxyapatite in collagen production is incipient. The clinical results of most studies are satisfactory by analyzing the patient's skin before and after treatment but longitudinal studies and histological research are still lacking, where tissue repair and bio stimulation would actually be studied.

Keywords: calcium hydroxyapatite; dermal fillers; collagen; aging.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fotos de antes (A) e depois (B) da aplicação de CaHA	19
Figura 2 - Pacientes apresentam melhora na qualidade da pele	20
Figura 3 - Fotos de antes (A) de uma única aplicação de CaHA na região cervical	21
Figura 4 - Fotos de depois de 5 meses de uma única aplicação de CaHA na região cervical	21
Figura 5 - Fotos comparativas de antes (1) e depois do tratamento (2) em hematoxilina-eosina (A) e Weigert (B) .10x	22
Figura 6 - Foto do pré-operatório do paciente	23
Figura 7 - Resultado no 10º. dia após a injeção de hidroxiapatita de cálcio	23
Figura 8 - O inchaço apareceu no 21º. dia após a injeção	23
Figura 9 - Após mais 2 semanas, o inchaço desapareceu gradualmente	24
Figura 10 - paciente do sexo feminino taiwanesa de 55 anos antes do tratamento	25
Figura 11 - Pós- imediato do tratamento com 1,3 mL de hidroxiapatita de cálcio misturada com lidocaína	25
Figura 12 - Uma semana após o tratamento	25
Figura 13 - Dois meses após o tratamento	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABB	Osso bovino anorgânico
AH	Ácido hialurônico
β -TCP	Beta fosfato tricálcico
BC	Bioapatita colágeno
Bireme	Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
Ca/P	<i>Calcium to phosphorus</i> (Cálcio/Fósforo)
CaHA	<i>Calcium hydroxylapatite</i> (Hidroxiapatita de cálcio)
EB	Osso derivado de equino
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDBA	Aloenxerto de osso mineralizado liofilizado
HA	Hidroxiapatita
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
Lilacs	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MCBA	Aloenxerto de osso desidratado por solvente mineralizado
mg	miligrama
ml	mililitro
NLM	<i>National Library of Medicine</i>
PCL	Policaprolactona
PEG	Polietilenoglicol
PLLA	<i>Poly-L-Lactic Acid</i> (Ácido Poli-L-Láctico)
μ m	micrômetro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVO	12
3 REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 A composição da hidroxiapatita	13
3.2 Pele: o maior órgão do corpo humano	14
3.3 Envelhecimento facial	14
3.4 Bioestimuladores de colágeno	15
3.5 Eficácia da hidroxiapatita na harmonização facial	18
4 METODOLOGIA	28
5 DISCUSSÃO	29
6 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

Sendo o maior órgão do corpo humano, a pele é responsável por diversas funções no nosso organismo, como regulação térmica, regulação orgânica, controle sanguíneo, proteção e funções sensoriais.¹ Naturalmente, o envelhecimento desse grande órgão ocorre, devendo ser sem traumas e com o máximo de cuidados possíveis, evitando assim, as marcas da idade. Junto com o envelhecimento, a pele começa a diminuir sua produção e renovação de colágeno e elastina, devido à diminuição progressiva das funções celulares e, conseqüentemente, perdendo elasticidade, firmeza e tônus muscular. Logo, começa o aparecimento de rugas e manchas na pele, sendo esse processo natural e fisiológico.²

Atualmente existem procedimentos que diminuem e retardam o processo de senescência, como a aplicação de substâncias que influenciam diretamente na circulação superficial local, melhorando a nutrição e tônus muscular, o que gera uma melhora na aparência geral da pele, ajudando a retardar o envelhecimento cutâneo.³

A longevidade dos efeitos dos preenchimentos dérmicos varia e, geralmente, estes efeitos são baseados na composição e nível de biodegradabilidade nos tecidos. É fato que outros fatores, como a área tratada, quantidade de produto injetado, profundidade da injeção, idade do paciente, sua capacidade de sintetizar novos colágenos, e sua taxa de metabolismo também desempenham um papel importante na longevidade dos efeitos.⁴

Com essa demanda, foi criado um procedimento estético, chamado de bioestimulador de colágeno, que tem como objetivo o estímulo de produção de colágeno, funcionando da seguinte maneira: através da aplicação de um material, este vai causar uma resposta inflamatória na derme, ativando os fibroblastos.⁵ Existem, hoje, três tipos de bioestimuladores de colágeno, e todos apresentam características semelhantes, no que diz respeito à biocompatibilidade: atóxicos, não irritantes e com microesferas (de 25 a 66 micrômetros) suspensas em um veículo aquoso. Quando aplicado na pele, começa o processo de absorção do veículo aquoso e o princípio ativo de cada produto permanece, para começar a produzir uma resposta inflamatória na derme e ativar os fibroblastos na produção de colágeno.⁶

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi discutir os resultados do uso da hidroxiapatita de cálcio como Bioestimulador de colágeno. Os objetivos específicos foram apresentar as definições científicas de pele, bem como sua importância para a proteção do corpo humano, caracterizar o envelhecimento e seus efeitos sobre a pele e discutir os efeitos dos bioestimuladores no rejuvenescimento da pele.

A pesquisa é importante na medida em que reúne evidências que contribuem com a melhor tomada de decisão na prática clínica, bem como orienta a sociedade a respeito da eficácia de determinados tratamentos estéticos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A COMPOSIÇÃO DA HIDROXIAPATITA

Em termos científicos, a hidroxiapatita de cálcio (CaHa) é um produto sintético que mistura um gel aquoso e microesferas. Essas micropartículas são compostas de cálcio e fosfato, dois elementos presentes naturalmente no corpo.⁷⁻⁹

Os fosfatos de cálcio constituem a parte mineral do tecido ósseo nos mamíferos. Existem diferentes tipos de fosfato de cálcio:¹⁰

Apatita;

Hidroxiapatita;

Cloroapatita;

Fluoroapatita;

Fosfato tricálcico (a e b).

As propriedades químicas dos fosfatos de cálcio e, portanto, seu comportamento em solução, são uma função direta de sua composição, ou seja, sua razão molar Ca/P.¹¹⁻¹⁵ Os fosfatos de cálcio mais comumente usados são a hidroxiapatita e o fosfato tricálcico. A hidroxiapatita de cálcio utilizada como bioestimulador é composta por 30% de microesferas de hidroxiapatita de cálcio com espessura de 25 e 45 μm de diâmetro e 70% de um gel carreador formado por carboximetilcelulose de sódio, água e glicerina, formando um gel transportador que é injetado na derme e é dissipado gradualmente, durante um período que varia entre 30 e 90 dias. Esse material estimula a formação de colágeno.¹⁶

A CaHa é uma substância biocompatível com o corpo humano, que após a injeção é absorvida (biodegradável) ao longo do tempo. Graças à sua composição, as injeções de bioestimuladores estimulam a produção de novo colágeno e promovem a infiltração do tecido cutâneo (derme).¹⁷

Assim como o ácido hialurônico, as injeções de hidroxiapatita de cálcio são usadas na medicina antienvhecimento para preencher rugas, sulcos e perda de volume facial. No entanto, sua composição e ação diferem do ácido hialurônico.¹⁸

A hidroxiapatita de cálcio das injeções causa um efeito corretivo que preenche rugas, corrige volumes e redefine os contornos faciais.²⁰⁻²⁵ Ela também pode criar uma rede que atua como vetores, estruturando uma rede de malha que sustenta e estica a pele. Esta estrutura permite obter uma pele alisada, rugas reduzidas e volumes restaurados.¹⁹

3.2 PELE: O MAIOR ORGÃO DO CORPO HUMANO

A pele é constituída por três camadas: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é a camada mais externa da pele, e sua principal função é a proteção contra os agentes externos.¹⁹

A camada rica em fibras de colágeno e elastina é a derme, e é a segunda camada da pele. A derme promove a sustentação da epiderme e participa dos processos fisiológicos e patológicos. Os gânglios sebáceos, pelos e unhas também estão presentes nessa camada. Entre as duas primeiras camadas da pele está presente a lâmina-epidérmica, que é sintetizada pela camada basal e atua como filtro de nutrientes.¹⁹

Por fim, a hipoderme, mais conhecida como tecido celular subcutâneo, é um órgão endócrino, e fazem parte dele os adipócitos, que têm a função de armazenamento de reservas energéticas, modelamento do corpo e proteção contra choque.¹⁶⁻¹⁹

3.3 ENVELHECIMENTO FACIAL

A senescência facial é resultado de múltiplos fatores intrínsecos e extrínsecos, que estão interligados e que contribuem de forma drástica para o aparecimento de rugas, manchas, flacidez e alterações de textura, sulcos ou queda da pálpebra superior.⁵

Temos o fotoenvelhecimento que é dado a excessivas e repetidas exposições aos raios ultravioletas, e outros fatores extrínsecos, como tabagismo, poluição, álcool e má alimentação. Já o envelhecimento intrínseco é causado por fatores genéticos, ou seja, a forma natural de envelhecimento, com o declínio das funções

vitais do corpo, redução das renovações celulares, déficits hormonais, e redução da síntese de colágeno nos dando uma pele mais fina e com rugas.⁶

Quando jovem, o rosto do ser humano apresenta uma forma de trapézio invertido, ou seja, o terço médio da face é bem definido e, com o passar dos anos, percebe-se uma “quadralização” da face; por isso podemos afirmar que o processo de senescência facial resulta em modificações nas proporções das estruturas da face.⁵

3.4 BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO

Os preenchedores dérmicos aumentaram a sua concepção para não apenas tratar das linhas faciais, mas começaram a incluir a reparação da perda de volume e do processo de envelhecimento facial.⁹ Os bioestimuladores de colágeno ganharam vez no mercado dermatológico, pois têm, como principal objetivo melhorar a feição cutânea, atuando de forma enérgica nas camadas mais profundas da derme e devolvendo o volume da face perdido, por meio do estímulo da formação do colágeno dérmico.⁶

Os principais tipos dos bioestimuladores de colágeno são apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Comparativa dos principais tipos de bioestimuladores de colágeno.

Produto	Classificação	Mecanismo de ação	Indicações	Contra indicações
Ácido-L- Láctico	Semipermanente	As microesferas que compõem o produto, estimulam a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada, resultando no	- Lipoatrofia facial associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana; - Região temporal, malar, sulcos nasolabiais, ângulo mandibular, linha do queixo e correção de linhas de marionetes; - Correção de cicatrizes de acne.	- Lábios; - Região perioral; - Região periorbitária; - Região frontal; - Combinação com preenchedor permanente.
Hidroxiapatita de Cálcio	Semipermanente	aumento de fibras colágenas pelos fibroblastos, além disso também servem como arcabouço para os novos	- Lipoatrofia facial associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana; - Área nasal, comissura labial, rugas peribucais, malar/zigomático, contorno mandibular;	- Glabella; - Área periorbicular; - Lábios; - Combinação com preenchedor permanente.

		tecidos.	- Região temporal, terço médio da face, prega mentoniana, mento; - Correção de cicatrizes de acne.	
Policaprolactona	Semipermanente		-Correção de dobras nasolabiais; - Áreas superior, média e inferior da face.	- Região periórbita (pálpebras, olheiras e "pés de galinha"); - Glabella; - Lábios.

Fonte: de Lima (2020).

Existem os bioestimuladores biodegradáveis, que têm sua absorção pelo organismo, e possuem duração de 18 meses a 5 anos. Existem também os bioestimuladores não biodegradáveis, que permanecem indefinidamente no organismo. Dentro da categoria dos biodegradáveis, temos o ácido poli-L-láctico (PLLA), hidroxiapatita de cálcio (CaHA), e a policaprolactona (PCL).⁷

A hidroxiapatita de cálcio (durapatita), conhecida comercialmente como Radiese/Renova Diamond tem, em sua composição, o CaHA – um elemento da composição dos ossos e dentes humanos. Como suas propriedades são parecidas, são biocompatíveis, agindo, assim, de forma natural no corpo, atóxica e não irritante.⁶

Dentro das suas principais características físicas, que foram ressaltadas pelos autores, temos: a viscosidade, elasticidade e a coesividade. A viscosidade mede a capacidade de preenchimento que é submetido dentro de um tecido, após a injeção da substância, a elasticidade mede a rigidez do preenchimento e o quanto ela é capaz de resistir a uma pressão externa ao preenchimento, enquanto a coesividade é a capacidade de levantamento do preenchimento dérmico. Assim sendo, a alta viscoelasticidade desse produto, após a sua aplicação e, devido o material continuar neste local, não ocorrem deformidades.⁶

Quando a hidroxiapatita de cálcio é injetada, ela começa a ser dissipada no local e a correção é imediata, o gel vai se espalhando de forma gradual durante três meses após a aplicação. As microesferas que ficam induzem uma resposta fibroelástica, estimulando a formação de novo colágeno, e atuando como um arcabouço de sustentação para os novos tecidos formados. Além dessas

características, é um produto biodegradável que é eliminado pelo organismo através da fagocitose, pelos macrófagos que decompõem as microesferas em íons de cálcio e fosfato, sendo eliminados pela urina.⁶ Ela é classificada como um preenchedor semipermanente, com duração média de 12 a 18 meses, podendo ser observado até 24 meses depois, porém, isso depende de outros fatores, que têm a ver com a idade, movimento da área injetada e o metabolismo do paciente.⁸

Para tornar a experiência mais agradável ao paciente, foi criado um protocolo, pelo FDA (*Food and Drug Administration*) que é uma agência federal do departamento de saúde dos Estados Unidos. Esse protocolo possibilita a diluição de lidocaína junto com CaHA, diminuindo a distorção local, causada pela aplicação prévia do anestésico.⁹

Quando se fala em plano de tratamento, o ideal é alcançar o resultado em várias sessões, não sendo indicado o uso excessivo do material em um único dia. A CaHA deve ser injetada na derme média ou profunda, para evitar o risco de surgir nódulos visíveis na derme superficial e, assim, o estímulo do colágeno ser eficiente.¹⁰

É comum também o uso de lidocaína pré-misturada com adrenalina, uma vez que a vasoconstrição ocasionada pela adrenalina, diminui o edema após o tratamento, sendo essa a principal vantagem do uso da adrenalina.¹¹

As principais indicações para preenchimento com CaHA são os sulcos moderados a graves na área da face, área nasal, comissura labial, rugas peribucais, malar/zigomático, contorno mandibular, região temporal, prega mentoniana, mento, mãos e terço médio da face.⁹ Outra boa indicação para CaHA é a correção de cicatrizes da acne.⁶

O foco dos tratamentos estéticos faciais concentra-se na remoção de ritides faciais, na melhoria da coloração e textura da pele, através de uma abordagem tridimensional, uma vez que é abordado também a perda de volume facial, que ocorre devido à uma frouxidão do tecido (colágeno e ruptura do tecido elástico), da reabsorção óssea e lipoatrofia –, características importantes no envelhecimento.¹¹

Radiesse® é apropriado pela sua viscosidade e alta elasticidade, pois os resultados não dependem somente do volume injetado mas também de uma estimulação do colágeno a longo prazo, levando, assim, a uma maior duração do efeito.¹¹ A hidroxiapatita de cálcio, segundo os autores é contra indicado na região

de glabella, lábios e área periorbicular, por possuírem uma tendência de se moverem em regiões com mobilidade, sendo comum a formação de nódulos na região do músculo orbicular da boca e os orbiculares dos olhos. Hematoma, edema, eritema e dor são efeitos adversos comuns e leves. Já os efeitos adversos graves podem ser evitados com um bom plano de tratamento; sendo eles: nódulos inflamatórios, granulomas, celulite e necrose.¹¹

3.5 EFICÁCIA DA HIDROXIAPATITA NA HARMONIZAÇÃO FACIAL

Um estudo realizado em 2013 na PRIME International Magazine procurou estabelecer a eficácia e o perfil de segurança dos preenchedores dérmicos, especialmente a hidroxiapatita de cálcio Radiesse no tratamento de cicatrizes atróficas de acne. Este estudo comparou o uso do ácido hialurônico (AH) no tratamento de 40 pacientes com diferentes graus de atrofia da acne. Após 1 ano do início do tratamento os resultados obtidos com a CaHA, 22% apresentaram uma melhora de 75%, enquanto 48% mostraram uma melhora de 50%. Em relação a coorte do HA, 85% do total dos pacientes tratados com o mesmo, apresentaram uma melhora de 0 a 25%, tratadas em 12 meses enquanto a CaHA permanece intacta por cerca de 12 a 18 meses ou mais, demonstrando assim a eficácia no tratamento de cicatrizes atróficas de acne.¹³

Figura 1 - Fotos de antes (A) e depois (B) da aplicação de CaHA



Fonte: https://www-linkedin-com.translate.goog/pulse/calcium-hydroxylapatite-treatment-acne-scarring-dr-patrick-j-treacy?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=nui,sc,elem

Outro estudo realizado na Universidade Federal do Piauí, onde 430 indivíduos foram selecionados por amostra aleatória, de ambos os sexos e com idade acima de 30 anos, buscou analisar os efeitos da hidroxiapatita porosa misturada com colágeno microfibrilar no aumento das "maçãs do rosto".¹⁴ Foi identificada uma prevalência de complicações em 1,56% da amostra. Não foram identificadas diferenças relevantes entre os pacientes, e no decorrer de dois anos após o procedimento houve indicação de um processo de formação óssea. Houve satisfação geral entre 99% dos pacientes, em relação ao resultado estético do procedimento, de modo que foi possível concluir pela eficácia do uso de hidroxiapatita na produção de colágeno. No entanto, os autores observam que o material carece de maior tempo de acompanhamento pós procedimento em comparação com outros biomateriais.¹⁴

Pesquisadores norte-americanos da Cosmetic Refinement Clinic desenvolveram um método de preenchimento para a área do sulco nasojugal ou do canal lacrimal, que substitui o uso do ácido hialurônico (AH), tendo em vista a imprevisibilidade dos resultados desse material. Os pesquisadores selecionaram doze pacientes, com idade entre 25 e 52 anos. Estes candidatos tinham significativa pigmentação da área do canal lacrimal visível ou haviam sido submetidos à remoção de HA devido a complicações, necessitando de correções persistentes de deformidades lacrimais. Foram submetidos a um tratamento com uso de CaHA diluída com lidocaína, que é injetada na origem do ligamento retentor orbicular e sob a gordura suborbicular do olho. Os resultados foram considerados positivos, na

medida em que houve melhora imediata em relação a hiperpigmentação da região e da descoloração periorbital associada à deformidade lacrimal, uma vez que as propriedades bioestimulantes do CaHa, colocado em pequenas quantidades sobre um canal lacrimal, efetivamente, causa um levantamento e apoio sem adicionar volume em excesso. Os edemas foram recuperados em menos de uma semana após a aplicação e a hiperpigmentação, bem como a espessura da pele tiveram melhora significativa em até seis meses após o procedimento. 5% da amostra precisou realizar um segundo tratamento e alguns pacientes tiveram vermelhidão estendida por 3 meses após o procedimento.²⁰

Figura 2 - Pacientes apresentam melhora na qualidade da pele



Nota: **A:** Antes do tratamento; **B:** 3 a 4 meses; **C:** 18 meses.
Fonte: Corduff (2020).

Um estudo publicado no *Jornal de Ciências Médicas*, buscou avaliar se o produto Neauvia Stimulate, formado por uma mistura de HA injetável (26 mg/ml) polietilenoglicol (PEG) reticulado com 1% de CaHA é eficaz no aumento de tecidos faciais, de modo a obter uma melhora da aparência cutânea. O estudo se limitou a avaliar as características de biossegurança do produto, por meio da análise *in vitro* de sua aplicação em queratinócitos humanos.²¹

O experimento foi realizado por meio da aplicação do produto em queratinócitos humanos pelo período de 24 horas, com seleção de um grupo

controle de células que não foram submetidas ao tratamento. Os resultados indicaram que o produto Neuvia Stimulate® é seguro, sem efeitos nocivos à morfologia das células.²¹

Uma pesquisa realizada no Brasil acompanhou a aplicação de CaHA em 5 pacientes adultos, na região cervical, como tratamento dos efeitos do envelhecimento na pele. Fotografias e biópsias foram realizadas antes do tratamento e 5 meses depois. Embora os especialistas tenham identificado melhora na aparência da pele ($p = 0,001$), os pacientes não apresentaram satisfação em relação ao resultado do procedimento. A avaliação histológica apresentou presença maior de fibras de colágeno espessas e irregulares, antes e depois do procedimento. No entanto, o colágeno se tornou mais compacto após a sua realização, indicando que o colágeno apresentou efeitos positivos na bioestimulação.²²

Figura 3 - Fotos de antes (A) de uma única aplicação de CaHA na região cervical



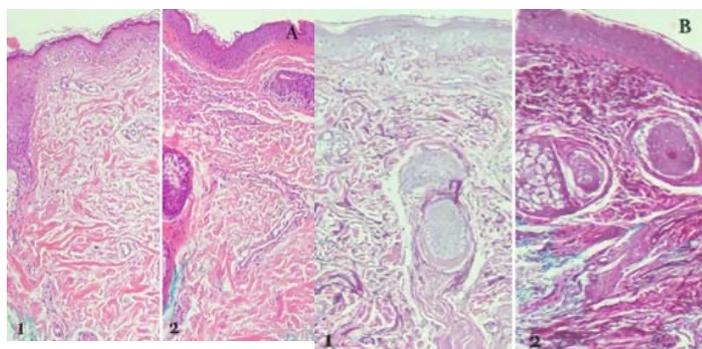
Fonte: Rebellato (2020).

Figura 4 - Fotos de depois de 5 meses de uma única aplicação de CaHA na região cervical



Fonte: Rebellato (2020).

Figura 5 - Fotos comparativas de antes (1) e depois do tratamento (2) em hematoxilina-eosina (A) e Weigert (B) .10x

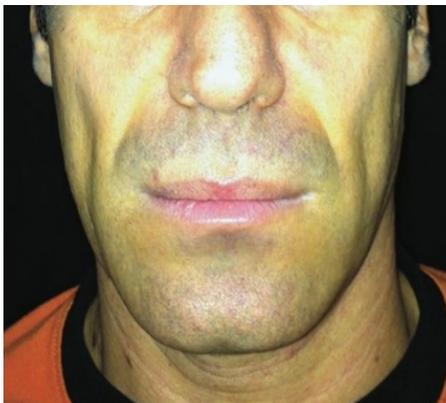


Fonte: Rebellato (2020).

A hidroxiapatita de cálcio oferece resultados positivos também no tratamento da lipoatrofia causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em pacientes infectados. Em um estudo realizado com 26 pacientes infectados com HIV em terapia antirretroviral, foram realizadas aplicações de preenchimento com hidroxiapatita de cálcio associada aos anestésicos locais e adrenalina com o objetivo de neutralizar os efeitos da lipoatrofia. Foi observada melhora significativa em 100% dos pacientes submetidos ao tratamento. O anestésico e a adrenalina foram utilizados somente com a função de neutralizar a dor, com resultados também positivos.¹⁶

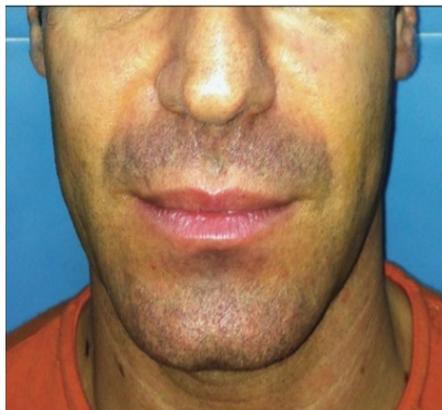
O uso do CaHA para aumento de volume facial em pacientes HIV, também se demonstrou seguro, não ocorrendo formação de granulomas devido ao produto, tendo sido observado a presença de nódulos cutâneos, relacionados principalmente à injeção superficial do CaHA ou ao seu uso inadequado. Foi descrito, nesse estudo, uma única complicação relacionada ao uso do CaHA para reabilitação da lipoatrofia facial. Realizou-se, conforme o protocolo dos autores, a reabilitação facial com o bioestimulador de hidroxiapatita de cálcio, ocorrendo durante o seguimento, inchaço, hematoma e edema de partes moles, envolvendo as áreas onde o procedimento foi realizado. Esse edema foi tratado à base de bromelina, que tem ação anti-inflamatória natural, com resolução completa do caso em questão.²³

Figura 6 - Foto do pré-operatório do paciente



Fonte: Rauso (2013).

Figura 7 - Resultado no 10º. dia após a injeção de hidroxiapatita de cálcio



Fonte: Rauso (2013).

Figura 8 - O inchaço apareceu no 21º. dia após a injeção



Fonte: Rauso (2013).

Figura 9 - Após mais 2 semanas, o inchaço desapareceu gradualmente



Fonte: Rauso (2013).

Em 2014 foi realizado, pela Universidade Maurício de Nassau, no Recife, um estudo com o objetivo de comparar a neocolagênese e a produção de elastina, pela aplicação de CaHA (Radiesse®) e pelo ácido hialurônico (HA; Juvéderm® VOLUMA®). Nesse estudo foram realizadas biópsias por punção no período de 4 a 9 meses após a aplicação, sendo feito uma avaliação histomorfológico randomizado em 24 mulheres tratadas com doses únicas desses produtos. Os resultados obtidos evidenciaram uma remodelação tecidual mais ativa pelo CaHA, sugerindo que ela tem características mais desejáveis, para um preenchimento dérmico do que o HA.²⁴

Os autores descrevem uma técnica simples e eficaz, utilizando CaHA diluído para as linhas horizontais do pescoço. Os critérios se basearam em pacientes com o pescoço sem queda excessiva de gordura ou bandas platismais. Descrevem um caso considerado elegível, utilizando a técnica e procedimento adequados para injeção da CaHA com a aplicação imediata de bolsa de gelo de 5 a 10 minutos, seguido de massagem pela própria paciente por 24h após a aplicação, se ocorrerem caroços na região. A paciente foi seguida com intervalos de 7 dias, 1 mês e 2 meses e, após 7 dias, o inchaço e o hematoma praticamente desapareceram e, dentro do período de 1 mês a 2 meses manteve-se a eficácia clínica.²⁵

Figura 10 - paciente do sexo feminino taiwanesa de 55 anos antes do tratamento



Fonte: Chao (2011).

Figura 11 - Pós- imediato do tratamento com 1,3 mL de hidroxiapatita de cálcio misturada com lidocaína



Fonte: Chao (2011).

Figura 12 - Uma semana após o tratamento



Fonte: Chao (2011).

Figura 13 - Dois meses após o tratamento



Fonte: Chao (2011).

Os autores salientam as características físicas do CaHA além da importância do uso associado à lidocaína e à prilocaína, melhorando as características do produto na obtenção de bons resultados.²⁵

4 METODOLOGIA

O desenho desta pesquisa é um estudo comparativo dividido. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos, publicados nos últimos 10 anos, utilizando as bibliotecas virtuais: literatura latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), na PubMed - literatura biomédica e de ciências; Medline - Biblioteca da National Library of Medicine (NLM) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para a pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras-chave, de acordo com a categorização dos Descritores em Ciências e Saúde (DECS/ MeSDH): “Hidroxiapatita de cálcio” (AND) “colágeno”, “colágeno” (AND) “estimulador”, “hidroxiapatita de cálcio” (AND) “estímulo” (AND) “produção de colágeno”.

Como critérios de inclusão, foram definidos: artigos em idioma português, inglês ou espanhol, publicados entre os anos de 2011 e 2021, com amostras realizadas com humanos de ambos os sexos, estudos realizados em indivíduos adultos com idade acima de 18 anos, estudos realizados em indivíduos sem doenças dermatológicas identificadas e estudos publicados integralmente nas bases de dados utilizadas.

Foram excluídos resumos de teses, dissertações e monografias, resenhas, capítulos de livros ou livros completos, revisões de literatura, pesquisas realizadas em animais não humanos e estudos publicados antes de 2011.

5 DISCUSSÃO

Os resultados indicam que a pesquisa a respeito dos efeitos da hidroxiapatita de cálcio no estímulo à produção de colágeno ainda é incipiente. Ainda há escassez de estudos randomizados e com grupos controle que permitam construir evidências relacionadas à temática. Considerando as diferentes características metodológicas e amostrais dos resultados, foram encontradas dificuldades na comparação entre os dados.^{13,14,16,20-23}

Um estudo, realizado no Brasil com 430 indivíduos selecionados por amostra aleatória, de ambos os sexos e com idade acima de 30 anos, publicado em 2016 na Revista Cerâmica, buscou analisar os efeitos da hidroxiapatita porosa misturada com colágeno microfibrilar no aumento das maçãs do rosto.¹⁴ Foi identificada uma prevalência de complicações em 1,56% da amostra. Não foram identificadas diferenças relevantes entre os pacientes e no decorrer de dois anos após o procedimento houve indicação de um processo de formação óssea. Houve satisfação geral entre 99% dos pacientes, em relação ao resultado estético do procedimento, de modo que foi possível concluir pela eficácia do uso de hidroxiapatita na produção de colágeno. No entanto, os autores observam que o material carece de maior tempo de acompanhamento pós procedimento em comparação com outros biomateriais.¹⁴

Os resultados da referida pesquisa¹⁴ concordam com aqueles encontrados por pesquisadores norte-americanos que relataram, em uma publicação na *Cosmetic Refinement Clinic*, uma pesquisa na qual desenvolveram um método de preenchimento para a área do sulco nasojugal que substitui o uso do ácido hialurônico (AH), tendo em vista a imprevisibilidade dos resultados desse material. Os pesquisadores selecionaram doze pacientes, com idade entre 25 e 52 anos, que foram submetidos a um tratamento com uso de hidroxiapatita de cálcio diluída com lidocaína (CaHA), que é injetada na origem do ligamento retentor orbicular e sob a gordura suborbicular do olho.¹⁵ Os resultados foram considerados positivos, na medida em que houve melhora imediata em relação a hiperpigmentação da região. Os edemas foram recuperados em menos de uma semana após a aplicação e a hiperpigmentação, bem como a espessura da pele tiveram melhora significativa em até seis meses após o procedimento. 5% da amostra precisou realizar um segundo tratamento e alguns pacientes tiveram vermelhidão estendida por 3 meses após o procedimento.¹⁵

Um estudo realizado nos Estados Unidos e publicado na *Clinic Cosmetic Investigation Dermatology*, que buscou avaliar se o produto *Neauvia Stimulate*, formado por uma mistura de ácido hialurônico (HA) injetável (26 mg / ml) PEG reticulado com 1% de hidroxiapatita de cálcio (CaHA) é eficaz no aumento de tecidos faciais, de modo a obter uma melhora da aparência cutânea. O estudo se limitou a avaliar as características de biossegurança do produto, por meio da análise in vitro de sua aplicação em queratinócitos humanos.¹⁶

O experimento foi realizado por meio da aplicação do produto em queratinócitos humanos pelo período de 24 horas, com seleção de um grupo controle de células que não foram submetidas ao tratamento. Os resultados indicaram que o produto *Neauvia Stimulate®* é seguro, sem efeitos nocivos à morfologia das células.¹⁶

Tais achados, em relação aos efeitos positivos da hidroxiapatita de cálcio no rejuvenescimento da pele, corroboram os resultados de uma pesquisa realizada no Brasil, que acompanhou a aplicação de hidroxiapatita de cálcio (CaHA) em 5 pacientes adultos, na região cervical, como tratamento dos efeitos do envelhecimento na pele. Fotografias e biópsias foram realizadas antes do tratamento e 5 meses depois. Embora os especialistas tenham identificado melhora na aparência da pele ($p = 0,001$), os pacientes não apresentaram satisfação em relação ao resultado do procedimento. A avaliação histológica apresentou presença maior de fibras de colágeno espessas e irregulares, antes e depois do procedimento. No entanto, o colágeno se tornou mais compacto após a sua realização, indicando que o colágeno apresentou efeitos positivos na bioestimulação.¹⁷

A hidroxiapatita de cálcio oferece resultados positivos também no tratamento da lipoatrofia causada pelo vírus HIV em pacientes infectados. Em um estudo realizado com 26 pacientes infectados com HIV em terapia antirretroviral, foram realizadas aplicações de preenchimento com hidroxiapatita de cálcio associada a anestésicos locais e adrenalina com o objetivo de neutralizar os efeitos da lipoatrofia. Foi observada melhora significativa em 100% dos pacientes submetidos ao tratamento. O anestésico e a adrenalina foram utilizados somente com a função de neutralizar a dor, com resultados também positivos.¹⁸

Embora os estudos indiquem a eficácia do uso do produto como bioestimulador, o seu uso é recente, de modo que são necessários estudos longitudinais que permitam a elaboração de conclusões mais assertivas a respeito da sua eficácia.

6 CONCLUSÃO

Analisados os artigos e as patentes encontradas percebe-se que os bioestimuladores de colágeno são materiais com capacidade de prevenir e reverter os efeitos do processo de senescência facial, devido à capacidade que têm de estimular a produção de novo colágeno. É muito importante conscientizar os pacientes dos riscos e benefícios do uso desses materiais, e a orientação para se utilizar pouco material em cada sessão é indispensável, cabendo ao profissional usá-lo com cautela e acompanhar de forma contínua seus pacientes.

Existem diferentes opções de bioestimuladores com características únicas, que devem ser escolhidos de acordo com a individualidade de cada paciente, levando alguns fatos em consideração, como a experiência do profissional com o produto, o local da aplicação, região da face, a expectativa do paciente com relação aos resultados.

Apesar de ainda serem poucos os estudos que utilizem amostras populacionais significativas, os resultados indicam que os efeitos da Hidroxiapatita de cálcio no estímulo de colágeno têm sido eficazes, apesar do pouco tempo de uso do mesmo, bem como a necessidade de estudos longitudinais que avaliem possíveis complicações tardias associadas ao seu uso.

REFERÊNCIAS

1. de Melo F, Nicolau P, Piovano L, Lin SL, Baptista-Fernandes T, King MI, et al. Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator (Ellansé®). *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017 Nov 8;10:431-40.
2. Ahn MS. Calcium Hydroxylapatite: Radiesse. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2007;15(1):85-90.
3. Bernardo A, Santos K, Silva DP. Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. *Rev Saúde em Foco*. 2019; 11:1221-33.
4. Friedmann DP, Fabi SG, Goldman MP. Combination of intense pulsed light, Sculptra, and Ultherapy for treatment of the aging face. *J Cosmet Dermatol*. 2014 Jun;13(2):109-18.
5. Franzen JM, Santos JMSR, Zancanaro V. Colágeno: uma abordagem para a estética. *Rev Interdiscip Estud Saúde*. 2013 Sept;2(2):49-61.
6. Miranda LHS. Ácido poli-L-lático e hidroxiapatita de cálcio: melhores indicações. In: Lyon S, Silva RC. *Dermatologia estética: medicina e cirurgia estética*. Rio de Janeiro: MedBook; 2015. p. 267-80.
7. Avelar LE, Cazerta CE. The improvement of the skin quality with the use of PLLA. *J Dermat Cosmetol*. 2018;2(2):101-2.
8. Jacovella PF. Use of calcium hydroxylapatite (Radiesse) for facial augmentation. *Clin Interv Aging*. 2008;3(1):161-74.
9. Flores IC, González JLM. Materiales de relleno en dermatología. *Dermatología CMQ*. 2011 oct;9(4):275-83.
10. Attenello NH, Maas CS. Injectable fillers: review of material and properties. *Facial Plast Surg*. 2015;31(1):29-34.
11. Loghem JV, Yutskovskaya YA, Werschler P. Calcium hydroxylapatite: over a decade of clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015 Jan;8(1):38-49.
12. Rother ET. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paul Enferm*. 2007;20(2): v-vi.

13. de Amorim MO, Meazza K, Oliveira AA, Sales Júnior JCC, Ruiz YL, Andrade JCS. Síntese e caracterização de hidroxiapatita natural extraída de escamas de pirarucu (*Arapaima gigas*). Rev Matéria. 2020;25(1): e12591.
 14. dos Santos MVB, Osajima JA, da Silva Filho EC. Hidroxiapatita: suporte para liberação de fármacos e propriedades antimicrobianas. Cerâmica. 2016;62(363):256-65.
 15. Guastaldi AC, Aparecida AH. Fosfatos de cálcio de interesse biológico: importância como biomateriais, propriedades e métodos de obtenção de recobrimentos. Quím Nova. 2010;33(6):1352-8.
 16. de Lima NB, Soares M de L. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. Clin Lab Res Den. 2020:1-18.
 17. La Monaca G, Iezzi G, Cristalli MP, Pranno N, Sfasciotti GL, Vozza I. Comparative histological and histomorphometric results of six biomaterials used in two-stage maxillary sinus augmentation model after 6-month healing. Biomed Res Int. 2018 Jun 27; 2018:9430989.
 18. Zerbinati N, Calligaro A. Calcium hydroxylapatite treatment of human skin: evidence of collagen turnover through picosirius red staining and circularly polarized microscopy. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2018 Jan 15; 11:29-35.
 19. D'Agostino A, Trevisiol L, Favero V, Gunson MJ, Pedica F, Nocini PF, Arnett GW. Hydroxyapatite/Collagen Composite Is a Reliable Material for Malar Augmentation. J Oral Maxillofac Surg. 2016 Jun;74(6): 1238.e1-1238.e15.
 20. Corduff N. An alternative periorbital treatment option using calcium hydroxyapatite for hyperpigmentation associated with the tear trough deformity. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2020 Feb 6;8(2): e2633.
 21. Zerbinati N, Lotti T, Monticelli D, Rauso R, González-Isaza P, D'Este E, et al. *In vitro* evaluation of the biosafety of hyaluronic acid peg cross-linked with micromolecules of calcium hydroxyapatite in low concentration. Open Access Maced J Med Sci. 2018 Jan 7;6(1):15-19.
 22. Rebellato, PRO, De Torre DS, Rastelli GJC, Schmitt JV, Medaglia CR. Calcium hydroxylapatite for collagen biostimulation in the neck. Int J Dermatol Venereol Lepr Sci. 2020;3(1):27-31.
 23. Rauso R, Curinga G, Rusciani A, Colella G, Amore R, Tartaro G. Safety and efficacy of one-step rehabilitation of human immunodeficiency virus-related facial lipoatrophy using an injectable calcium hydroxylapatite dermal filler. Dermatol Surg. 2013 Dec;39(12):1887-94.
- Yutskovskay Y, Kogan E, Leshunov E. A randomized. Split-face, histomorphologic study comparing a volumetric calcium hydroxylapatite and a hyaluronic acid-based dermal filler. J Drugs Dermatol. 2014;13(9):47-52.

Chao YY, Chiu HH, Howell DJ. A novel injection technique for horizontal neck lines correction using calcium hydroxylapatite. *Dermatol Surg.* 2011; 37:1542-45.