FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

Especialização em Harmonização Orofacial

Elaine Hayashida Settanni

UTILIZAÇÃO DE HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO PARA VOLUMIZAÇÃO E BIOESTÍMULO DE COLÁGENO:

Relato de caso

Sete lagoas

2022

Elaine Hayashida Settanni

UTILIZAÇÃO DE HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO PARA VOLUMIZAÇÃO E BIOESTÍMULO DE COLÁGENO:

Relato de caso

Monografia apresentada ao curso de Harmonização Oro Facial da faculdade de Sete Lagoas – FACSETE, como requisito para obtenção do Título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Prof. Cristiane Caram Borgas Alves

Área de concentração: Odontologia

Elaine Hayashida Settanni

UTILIZAÇÃO DE HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO PARA VOLUMIZAÇÃO E BIOESTÍMULO DE COLÁGENO:

Relato de caso

Monografia apresentada ao curso de Harmonização Oro Facial da faculdade de Sete Lagoas – FACSETE, como requisito para obtenção do Título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Odontologia

Dedicatória

Para os meus filhos Bruno e Isabela, que são os motivos para eu querer ser um pouco melhor a cada dia.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por todas as oportunidades conquistadas ao longo da minha carreira.

Agradeço à minha amada avó e ao meu pai, que mesmo estando a uma distância infinita, sempre torceram para que eu me tornasse uma boa profissional.

Agradeço aos meus pais Tieko e Atumu por estarem sempre ao meu lado, apoiando e dando suporte em absolutamente tudo na minha vida.

Agradeço ao Eduardo, meu melhor amigo e amor da minha vida, por ser a minha inspiração e porto seguro.

Agradeço ao meu irmão Ernesto, ao meu afilhado Gustavo e à minha querida Claudia por fazerem parte desta nossa maravilhosa equipe.

Por fim agradeço à minha orientadora e amiga Cristiane Caram, que através de seu brilhante ensinamento me fez ficar mais apaixonada pela harmonização orofacial.

Hayashida Settanni, **Elaine**
Utilização de hidroxiapatita de cálcio para bioestímulo de colágeno/ Elaine Hayashida Settanni – de 2022
26 f.;i
Orientadora:
Monografia (especialização) – Faculdade Sete Lagoas – Facsete, 2022.
1. Utilização de hidroxiapatita de cálcio para bioestímulo de colágeno. 2. Envelhecimento facial. 3. Hidroxiapatita de Cálcio. 4. Radiesse®
I. Título

UTILIZAÇÃO DE HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO PARA VOLUMIZAÇÃO E BIOESTÍMULO DE COLÁGENO:

Elaine Hayashida Settanni

RESUMO

Nos últimos anos a procura por intervenções estéticas vem aumentando significativamente em busca de um rejuvenescimento facial natural e harmonioso, visando melhorar a qualidade de vida e a autoestima do paciente. Para que possamos atuar na prevenção do envelhecimento e auxiliar no rejuvenescimento facial, o uso da hidroxiapatita de Cálcio é considerado muito eficaz, pois possui efeito bioestimulador de colágeno, atua como preenchedor - restaurando o volume perdido e melhorando rugas e linhas de expressão -, apresenta um alto perfil de segurança e possui uma baixa taxa de efeitos adversos e complicações. Nesse contexto, com o intuito de bioestimular o colágeno e buscando uma volumização imediata, foram utilizadas seringas de Radiesse®, na forma hiperdiluída e não diluída, aplicadas em retroinjeção linear retrógrada com a utilização de uma cânula 22G em camada profunda no tecido dérmico. Obteve-se com isso, o conhecimento de que a hidroxiapatita, ao ser utilizada dessa maneira, pode resultar em uma grande satisfação dos pacientes, graças ao seu efeito bioestimulador e volumizador.

Palavras-chaves: Bioestimulador de colágeno. Estética facial. Radiesse®

USE OF CALCIUM HYDROXYAPATITE FOR COLLAGEN VOLUMIZATION AND BIOSTIMULUS:

Elaine Hayashida Settanni

Abstrat

In recent years, the demand for aesthetic interventions has increased significantly in search of a natural and harmonious facial rejuvenation, aiming to improve the patient's quality of life and self-esteem. In order to act in the prevention of aging and assist in facial rejuvenation, the use of Calcium hydroxyapatite is considered very effective, as it has a collagen biostimulator effect, acts as a filler - restoring lost volume and improving wrinkles and expression lines -,has a high safety profile and a low rate of adverse effects and complications. In this context, with the aim of biostimulating collagen and seeking immediate volumization, Radiesse® syringes were used, in hyper diluted and undiluted form, applied in retrograde linear retro injection using a 22G cannula in a deep layer in the dermal tissue. This led to the knowledge that hydroxyapatite, when used in this way, can result in great patient satisfaction, thanks to its biostimulating and volumizing effect.

Keyword: Collagen biostimulador. Facial aesthetics. Radiesse®

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....10
2. REVISÃO DA LITERATURA.....11
3. HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO.....12
4. CASOS CLÍNICOS.....15
    4.1 CASO CLÍNICO 1.....15
    4.2 CASO CLÍNICO 2.....18
    4.3 CASO CLÍNICO 3.....20
5. DISCUSSÃO 22
6. CONCLUSÃO 24
7. BIBLIOGRAFIA.....25

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento cutâneo facial é um processo complexo, inevitável e progressivo. Dependendo da qualidade de vida do indivíduo, ele pode ser mais rápido e severo, ou até mesmo, de uma maneira mais lenta e não expressiva. Tal acontecimento é caracterizado pelo afinamento da epiderme, atrofia das camadas de gordura subcutânea, reabsorção óssea, e da perda progressiva da organização das fibras elásticas e de colágeno na pele. O envelhecimento diminui a resistência à tração quanto a elasticidade e suporte estrutural, o que contribui para o desenvolvimento de rítides (GONZÁLEZ; GOLDBERG, 2019).

No processo de envelhecimento facial, além do aparecimento de linhas, rugas, sulcos profundos e perda de volume, ocorre também a reabsorção óssea e a lipoatrofia. Com esse conhecimento, o foco dos tratamentos estéticos faciais mudou de uma abordagem bidimensional, concentrada na remoção de linhas faciais e na melhoria do tônus e textura da pele, para uma abordagem tridimensional, que aborda também o volume perdido (JACOVELLA, 2008).

Os bioestimuladores de colágeno, como a hidroxiapatita de cálcio, são uma ótima opção de tratamento para casos de envelhecimento cutâneo, perda de volume e flacidez, pois são materiais biocompatíveis e reabsorvíveis que estimulam a neocolagênese através de uma resposta inflamatória local (ZEBINATI, 2018).

O presente trabalho relata uma série de casos de pacientes que apresentam perdas volumétricas significativas na face além da perda de elasticidade e hidratação, as quais foram tratadas com Radiesse® (Merz North América, Raleigh, NC) na forma hiperdiluída (1,5 ml de produto mais 1,5 ml de diluente) ou na não diluída, servindo como bioestimulador de colágeno - gerando apenas remodelação tecidual a longo prazo – ou resultando em um efeito volumizador imediato, respectivamente.

2- REVISÃO DA LITERATURA

O envelhecimento facial é um processo biológico complexo e contínuo o qual é influenciado por dois fatores: os extrínsecos e os intrínsecos (PUIZINA, 2008).

Os fatores intrínsecos refletem nossa genética e a idade de cada indivíduo. Neles estão presentes os efeitos naturais da gravidade ao longo dos anos, remodelação esquelética, redistribuição e perda de gordura subcutânea, a diminuição da espessura da pele e o ressecamento cutâneo, por exemplo (PUIZINA, 2008).

Já os fatores extrínsecos têm como principal agravante a exposição intensa a radiação UV e outros fatores como a poluição e também estão relacionados com o estilo de vida, tabagismo, etilismo, má alimentação e estresse, trazendo como consequência as rugas, lesões pigmentadas, queratoses actínicas, flacidez da pele, dentre outras (PUIZINA, 2008).

Além disso, existem vários fatores sobre o envelhecimento, sendo que o mais aceito está relacionado ao dano oxidativo causado pelos radicais livres (PUIZINA, 2008).

O envelhecimento facial está associado aos efeitos combinados de perda dos tecidos moles em certas áreas como periorbital, malar, fronte, temporal, mandibular, glabelar e perioral; e também à hipertrofia de gordura em áreas como submentoniano, sulco nasolabial lateral e sulco labiomentual, papada, bolsas de gordura infraorbital e coxim de gordura malar (COLEMAN; GROVER, 2005).

A fim de restaurar uma aparência mais jovem e natural, normalmente são usadas uma combinação de tecnologias não cirúrgicas tais como preenchimentos dérmicos e subcutâneos, a fim de” levantar e preencher” os tecidos moles faciais (COLEMAN; GROVER, 2005).

A hidroxiapatita de cálcio, por ser um preenchedor não permanente biocompatível que apresenta um grande potencial para aumento de tecidos moles a

longo prazo -corrigindo volumes, preenchendo rugas e redefinindo contornos, além de bioestimular o colágeno -, é uma ótima opção de tratamento em casos de envelhecimento cutâneo, perda de volume e flacidez (BERLIN *et al*, 2008).

3- HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO

O preenchedor a base de hidroxiapatita de cálcio (CaHA) é um produto bioestimulatório biocompatível eficaz de longa duração que contém microesferas de hidroxiapatita de cálcio suspensas em um gel de carboximetilcelulose, as quais podem estimular a produção endógena de colágeno (WOLLINA; GOLDMAN, 2020). É também extremamente seguro por ser não tóxico, não mutagênico, não irritante e não antigênico (GRAIVIER *et al*, 2007).

Por ser um produto altamente viscoelástico, quando usado não diluído ou levemente diluído, fornece correção imediata que é gradualmente seguida pela formação de um novo colágeno, produção de elastina, angiogênese e proliferação de células dérmicas. É considerado um material preenchedor semipermanente e quando diluído é eficaz como um bioestimulador de colágeno (OLIVBEIRA *et al*, 2021).

O Radiesse® (hidroxiapatita de cálcio; CaHA, Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt, Alemanha) promove um processo inflamatório controlado na pele. Ao mesmo tempo em que a substância é absorvida, ela atrai também células de defesa, que vão estimular a produção de novo colágeno por parte dos fibroblastos. É por isso que chamamos de bioestimulador. A estimulação do colágeno promove benefícios para a pele, tais como:

- Diminuição da flacidez
- Maior qualidade e firmeza
- Elasticidade
- Melhora de textura

O Radiesse® é composto por 30% de microesferas de hidroxiapatita de cálcio e 70% de carboximetilcelulose de sódio. As microesferas radiopacas possuem a

mesma composição química do constituinte inorgânico dos dentes e do osso e são uniformes em tamanho e forma funcionando como um andaime para o crescimento do colágeno natural (SILVERS *et* al, 2021) e (SKLAR *et* al, 2004).

O material pode ser injetado por via subcutânea ou intramuscular, não devendo ser injetado por via intradérmica, pois pode resultar na formação de granulomas, também não deve ser injetado justaperiósteo, para não ocorrer formação óssea no local, pois as microesferas de hidroxiapatita de cálcio quando injetadas promovem a formação de tecidos semelhantes ao ambiente circundante (JANSEN; GRAIVIER, 2006) e (SKLAR *et* al, 2004).

A Hidroxiapatita de cálcio é biodegradável e segue a mesma via metabólica que os resíduos ósseos resultantes de fraturas ósseas comuns (JACOVELLA, 2008). Após 2 a 3 meses, a carboximetilcelulose é reabsorvida e substituída por colágeno; finalmente ocorre uma degradação dos íons de cálcio e fosfato que serão excretados lentamente pelo corpo. Em razão disto, os resultados dos procedimentos em relação à bioestimulação de colágeno não são imediatos, com efeitos visíveis que podem iniciar após 30 dias de aplicação, com pico de produção de colágeno após 90 dias, e perduração dos resultados de acordo com algumas experiências é de um ano ou mais na maioria dos pacientes (GRAIVIER *et al*, 2007).

O objetivo do tratamento à base de hidroxiapatita de cálcio é estabelecer uma simetria, melhorar o tônus da pele, devolver o volume facial perdido e restaurar os contornos faciais, respeitando fatores como sexo, etnia e expectativa de cada indivíduo (BERLIN *et al*, 2008).

Apesar desta terapia ser considerada segura, devemos evitar a aplicação em áreas dinâmicas como orbicular dos lábios e olhos, assim como glabela e nariz, que são áreas de maior risco. É também contraindicado para linhas e rugas finas, sendo adequado para dobras e rugas mais profundas. Experiência com CaHA mostrou que também é excelente para contornos angulados (JANSEN; GRAIVIER, 2006).

Na literatura clínica, os efeitos adversos estão confinados a edema, equimose e eritema. É importante ressaltar que, atualmente não existe agente de reversão

disponível para a hidroxiapatita de cálcio e sim, formas satisfatórias de tratamento de hipercorreções e nódulos de CaHA que podem ser amenizados com massagens, injeção de soro fisiológico e injeção de água estéril. Porém, relatórios recentes também apresentam o uso de uma combinação de dexametasona, triancinolona e 5-fluorouracil (LOGHEM *et al*, 2015).

4. CASOS CLÍNICOS

4.1 CASO CLÍNICO 1:

O caso clínico apresentado relata o caso de uma paciente do sexo feminino de 65 anos de idade, que compareceu ao consultório com queixa de “flacidez e afundamento na face”. Após uma avaliação, a conduta escolhida foi a aplicação de hidroxiapatita de cálcio como bioestimulador e também como volumizador.

Foram utilizadas duas seringas de Radiesse®, sendo que uma foi diluída (1,5ml do produto e 1,5ml de soro fisiológico) e outra usada sem diluição aplicada no terço médio e inferior da face, com auxílio de uma cânula 22G.

Antes de iniciar o tratamento, foi realizado antissepsia extraoral com Riohex® 2% (Digliconato de clorexidina, Rioquímica). Iniciamos o procedimento com uma demarcação das regiões a serem tratadas. Foi aplicado anestesia local na região do pertuito com pequena dose de lidocaína 2% e depois disso a paciente foi submetida às aplicações de injeções de hidroxiapatita de cálcio (Radiesse®) em retroinjeção linear de 0,2 ml por vetor usando uma técnica padrão leque. A seringa de Radiesse® usada não diluída foi injetado em um nível mais profundo afim de repor o volume perdido.

Encerrado o tratamento a paciente foi informada sobre os cuidados pós-operatórios, tais como aplicar gelo ou compressas frias na região nas primeiras horas, evitar sol ou calor excessivo e caso haja surgimento de nódulos palpáveis, informar o dentista, pois poderá ser necessário massagear a região.



Figura 1: Foto inicial.



Figura 2: Foto final após 30 dias.



Figura 3: Demarcação das áreas a serem tratadas.

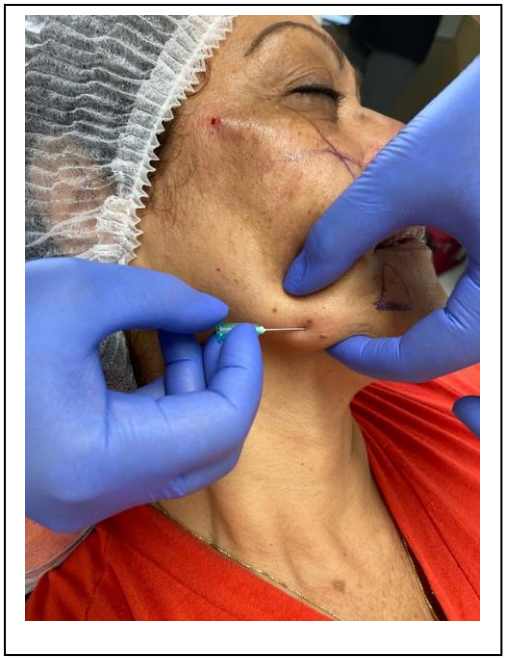


Figura 4: Local do pertuito.

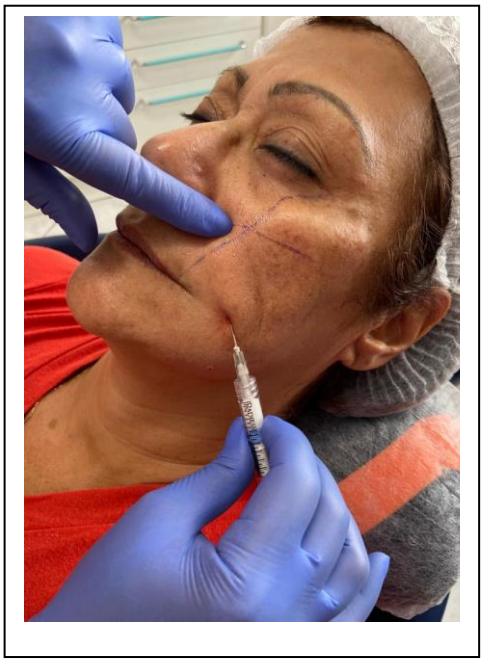


Figura 5: Injeção do material Hidroxiapatita de Cálcio.

4. 2 CASO CLÍNICO 2:

Paciente do sexo feminino, 60 anos, relatou como queixa principal “um afundamento na bochecha e na região ao lado do queixo”. Após avaliação, foi proposto um preenchimento com hidroxiapatita de cálcio como volumizador utilizando apenas 1 seringa de Radiesse® sem diluição, com auxílio de uma cânula 22G.

Antes de iniciar o tratamento foi realizado antissepsia extraoral com Riohex® 2% (Digliconato de clorexidina, Rioquímica). Iniciamos o procedimento com uma demarcação das regiões a serem tratadas. Foi aplicado anestesia local na região do pertuito com pequena dose de lidocaína 2% e depois disso a paciente foi submetida às aplicações de injeções de hidroxiapatita de cálcio (Radiesse®) distribuído na escavação submalar (área afundada embaixo da maçã do rosto) e nas linhas de marionete, utilizando o padrão leque, injetada de forma retrógrada de 0,2 ml por vetor.

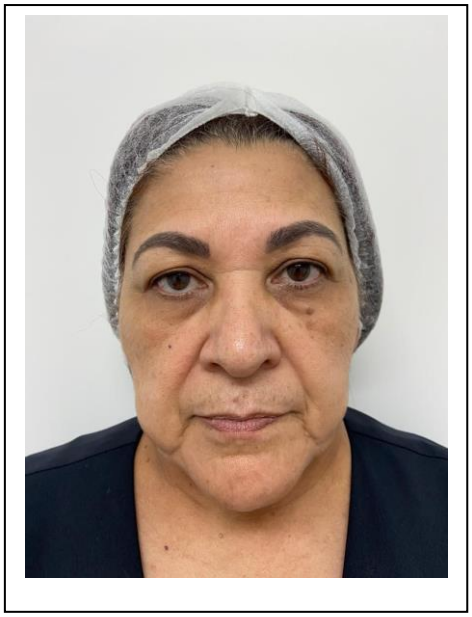


Figura 6: Foto inicial.



Figura 7: Foto final após 60 dias.



Figura 8: Foto inicial de perfil.



Figura 9: Foto final de perfil.



Figura 10: Foto inicial de perfil.

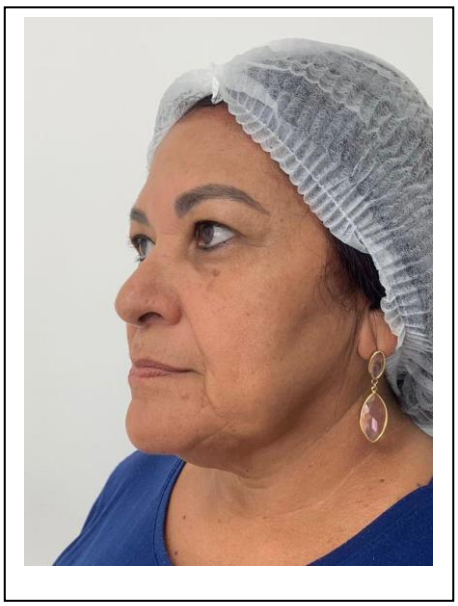


Figura 11: Foto final de perfil.

Encerrado o tratamento a paciente foi informada sobre os cuidados pós-operatórios, tais como aplicar gelo ou compressas frias na região nas primeiras horas, evitar sol ou calor excessivo e caso haja surgimento de nódulos palpáveis, informar o dentista, pois poderá ser necessário massagear a região.

4.3 CASO CLÍNICO 3:

Esse caso clínico relata o caso de uma paciente de 50 anos de idade, sexo feminino com queixa de flacidez na face, foi sugerido tratamento com uma seringa de hidroxiapatita de cálcio como bioestimulador de colágeno. O tratamento se realizou com apenas uma seringa de Radiesse® diluído em 1,5ml de soro fisiológico, com auxílio de uma cânula 22G.

Antes de iniciar o tratamento foi realizado antissepsia extraoral com Riohex® 2% (Digliconato de clorexidina, Rioquímica). Iniciamos o procedimento com uma demarcação das regiões a serem tratadas servindo como guia trans-operatório. Foi aplicado anestesia local na região do pertuito com pequena dose de lidocaína 2% e depois disso a paciente foi submetida às aplicações de injeções de hidroxiapatita de cálcio (Radiesse®) de 0.2 ml por vetor de forma retrógrada usando uma técnica padrão leque, distribuídas nas regiões média e inferior da face.

Encerrado o tratamento a paciente foi informada sobre os cuidados pós-operatórios, tais como aplicar gelo ou compressas frias na região nas primeiras horas, evitar sol ou calor excessivo e caso haja surgimento de nódulos palpáveis, informar o dentista, pois poderá ser necessário massagear a região.

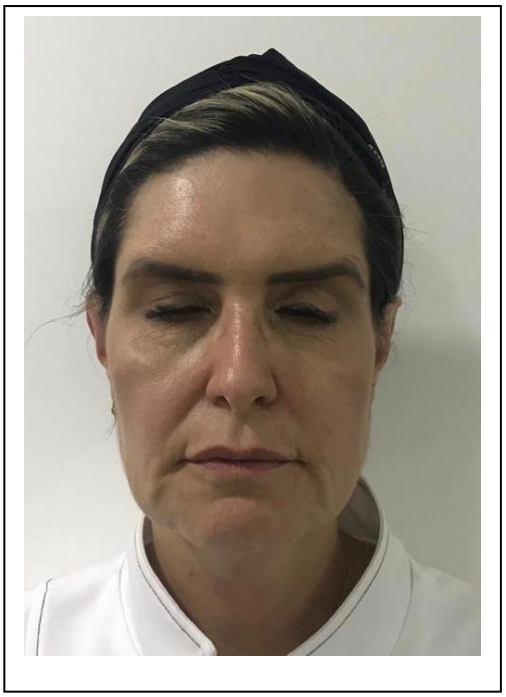


Figura 12: Foto inicial.



Figura 13: Foto final após 90 dias.



Figura 14: Demarcação da área a ser tratada.

5. DISCUSSÃO

A Hidroxiapatita é um preenchedor bioestimulador que com apenas uma injeção apresenta eficácia de longa duração (WOLLINA; GOLDMAN, 2020). Devido as características da hidroxiapatita de cálcio, este preenchedor é uma escolha cada vez mais procurada na busca do aumento de tecidos moles a longo prazo, o que leva à deposição de um novo colágeno, contribuindo também para uma melhora das rítides tratadas (BERLIN *et* al, 2008). Além disso, segundo Graivier *et al* (2007), o uso de um preenchedor volumizador como o CaHA pode restaurar imediatamente o volume perdido, preenchendo e corrigindo vincos e defeitos específicos, tanto na correção da região média da face (região malar e áreas submalares) quanto na região da face inferior, tais como sulcos nasolabiais, linhas de marionete, comissura oral, sulco pré mandíbula.

Os componentes da hidroxiapatita de cálcio estão presentes no corpo humano, portanto, são inerentemente biocompatíveis e, de acordo com resultados de extensos estudos de segurança in vitro e in vivo, demonstrou-se que a CaHA injetável não é irritante, não é tóxica e não apresenta necessidade de se realizar testes de sensibilidade no paciente antes do seu uso. Também segundo Graivier e Ridenour (2009), esse preenchimento é bastante seguro, não apresentando evidências de granulomas e osteogênese quando aplicado em tecidos moles. Além disso, não se observou nenhuma migração do material dos locais onde foi realizado as injeções (CUNHA *et al,* 2016), porém se deve evitar o uso em áreas dinâmicas como região orbicular e olhos, assim como glabela, lábios e nariz também (LOGHEM *et* al, 2015).

Com o tempo, as partículas de CaHA são decompostas em íons de cálcio e fosfato e metabolizados através de mecanismos homeostáticos normais, seguindo a mesma via que os resíduos ósseos resultantes de fraturas ósseas comuns (MAMUR *et* al, 2004) e (SADICK *et* al, 2007).

Em 2006 o Radiesse® foi aprovado pela FDA e indicado para correções de rugas e dobras faciais moderadas e graves, bem como para atrofia facial associada

às pessoas com vírus da imunodeficiência humana; posteriormente em 2009, recebeu aprovação para utilização em mais aplicações cosméticas (ATTENELLO; MAAS, 2015).

Os efeitos adversos mais comuns apresentados foram eritema, dor, edema e equimose associados à técnica de aplicação ao invés do produto e foram de natureza transitória, muitas vezes resolvendo com massagem manual e corticóide. Não houve achados clinicamente significativos que indicassem que Radiesse® exibiu qualquer efeito sistêmico (KADOUCH, 2017).

Segundo Moers-Carpi *et al* (2007), o tratamento realizado com hidroxiapatita de cálcio demonstrou um nível de satisfação maior que os realizados com ácidos hialurônicos testados, tanto em relação à duração do efeito, quanto ao volume necessário da aplicação do produto, portanto oferecendo vantagens também em relação ao custo do tratamento.

6. CONCLUSÃO

Em busca de uma melhora na aparência e na qualidade de vida, diante do inevitável envelhecimento facial, cada vez mais buscamos por tratamentos que possam restaurar o aspecto mais natural e harmonioso da face. Para isso, a correção do volume facial e o bioestímulo de colágeno são os primeiros passos para o rejuvenescimento facial e correção global da face.

A hidroxiapatita de cálcio pode ser considerada um material preenchedor, volumizador que fornece uma correção imediata se usada não diluída ou levemente diluída, ou pode ser considerada um bioestimulador de colágeno quando usada na forma hiperdiluída (1,5ml de produto mais 1,5ml ,ou mais, de diluente), resultando em uma melhora no aspecto da pele em relação à firmeza, sustentação e volume e, consequentemente, trazendo satisfação para o paciente.

7. Bibliografia

ATTENELLO, Natalie H & MAAS, Corey S. " **Injectable Fillers: Review of Material and Properties**". Facial Plast Surg 2015;31:29–34. DOI: 10.1055/s-0035-1544924. Epub 2015 Mar 12.

BERLIN, Alexander L; HUSSAIN Mussarratt; GOLDBERG David J. "**Calcium Hydroxylapatite Filler for Facial Rejuvenation: A Histologic and Immunohistochemical Analysis**". Dermatol Surg 2008;34:S64–S67 DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34245.x

COLEMAN, Sydney R & GROVER, Rajiv (Plast). "**The Anatomy of the Aging Face: Volume Loss and Changes in 3-Dimensional Topography**". Aesthetic Surg J 2006;26(suppl):S4-S9. PMID: 19338976 DOI: 10.1016/j.asj.2005.09.012

CUNHA MG; DAZA F; REZENDE FC; MACHADO Filho CDA. "**Aplicação de ácido poli-l-láctico para tratamento da flacidez cororal**". Surg Cosmeti Dermatol. 2016; 8(4) 322-7

GONZÁLEZ, Noelani ; GOLDBERG, David J. "**Evaluating the Effects of Injected Calcium Hydroxylapatite on Changes in Human Skin Elastin and Proteoglycan Formation**". Dermatol Surg 2019;45:547–551 · DOI: 10.1097/DSS.0000000000001809.

GRAIVIER, Miles H; BASS, Lawrence S; BUSSO, Mariano; JASIN, Michael E; NARINS, Rhoda S; TZIKAS, Thomas L. "**Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for correction of the mid- and lower face: consensus recommendations**". Plast Reconstr Surg. 2007 Nov:120(6 Suppl) :55S-66S. DOI: 10.1097/01.rps.0000285109.34527.b9.

JACOVELLA, Patricio F. "**Use of calcium hydroxylapatite (Radiesse®) for facial augmentation".** Clinical Interventions Aging 2008:3(1) 161–174. PMID:18488886 PMCID:PMC2544361 DOI:10.2147/cia.s2065 .

JANSEN, David A ; GRAIVIER, Miles H. "**Evaluation of a Calcium Hydroxylapatite–Based Implant (Radiesse) for Facial Soft-Tissue Augmentation**". Plast Reconstr Surg. 118 (Suppl.): 22S, 2006. DOI: 10.1097/01.prs.0000234903.55310.6a

KADOUCH, J.A. "**Calcium hydroxylapatite: A review on safety and complications**". J Cosmet Dermatol. 2017;16:152–161. DOI: 10.1111/jocd.12326

LOGHEM, Jani V; YUTSKOVSKAYA, Yana A; WETSCHLER, Philip. "**Calcium Hydroxylapatite Over a Decade of Clinical Experience**". J Clin Aesthet Dermatol. 2015;8(1):38–49. PMID: 25610523 PMCID: PMC4295857 .

MACHADO FILHO CDS; SANTOS TC; RODRIGUES APLJM; CUNHA MG. "**Ácido Poli-L-Láctico: um agente bioestimulador**". Surg Cosmet Dermatol. 2013,.5(4): 34550

MARMUR, Ellen S; PHELPS, Robert; GOLDBERG, David J. “**Clinical, histologic and electron microscopic findings after injection of a calcium hydroxylapatite filler**”. J Cosmet Laser Ther 2004; 6: 223–226. DOI: 10.1080/14764170410003048

MOERS-CARPI, Marion; VOGT, Stephan; SANTOS, Bergonia M; PLANAS, Jorge; VALLVE, Sonia R; HOWELL, David J. “**A Multicenter, Randomized Trial Comparing Calcium Hydroxylapatite to Two Hyaluronic Acids for Treatment of Nasolabial Folds**”. Dermatol Surg 2007;33:S144–S151 DOI: 10.1111/j.1524-4725.2007.33354.x

GONZÁLEZ, Noelani; Goldberg, David J. “**Evaluating the Effects of Injected Calcium Hydroxylapatite on Changes in Human Skin Elastin and Proteoglycan Formation**”. ISSN: 1076-0512 · Dermatol Surg 2019;45:547–551 · DOI: 10.1097/DSS.0000000000001809.

OLIVEIRA, CSFP; ALMEIDA, TJS; MARTINS, LO; SORPRESO, LATM, FINK, NS. “**Hidroxiapatita de cálcio: uma revisão quanto à eficacia, segurança e imaginologia quando usado como preenchedor e como bioestimulador**”. Research, Society and Development, v. 10, n. 14, e05101421689, 2021. DOI: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i14.21689

PUIZINA, Ivié N. “**Skin aging**”. Acta Dermatoven APA vol. 17, 2008, Nº 2.

RIDENOUR, B; KONTIS, Theda C. “**Injectable Calcium Hydroxylapatite Microspheres (Radiesse®)**”. Facial Plast Surg 2009;25:100–105 DOI 10.1055/s-0029-1220649.

SADICK, Neil S; KATZ, Bruce E; ROY, Deborshi. “**A Multicenter, 47-Month Study of Safety and Efficacy of Calcium Hydroxylapatite for Soft Tissue Augmentation of Nasolabial Folds and Other Areas of the Face**”. Dermatol Surg 2007;33:S122–S127. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2007.33351.x

SILVERS, Stacy L; EVIATAR, Joseph A; ECHAVEZ, Michael I; PAPPAS, Alexandra L. “**Prospective, Open-Label, 18-Month Trial of Calcium Hydroxylapatite (Radiesse) for Facial Soft-Tissue Augmentation in Patients with Human Immunodeficiency Virus–Associated Lipoatrophy: One-Year Durability**”. Plast Reconstr Surg.118 (Suppl.): 34S, 2006. DOI: 10.1097/01.prs.0000234847.36020.52

SKLAR, Jeffrey A; WHITE, Soren M. “**Radiance FN: A New Soft Tissue Filler**”. Dermatol Surg 2004;30:764–768. DOI: 10.1111/j.1524.2004.30214.x

WOLLINA, Uwe; GOLDMAN, Alberto. “**Rejuvenescimento facial de longa duração pela colocação repetida de hidroxiapatita de cálcio em mulheres idosas**”. Terapia Dermatológica. 2020; e14183. Doi.org/10.1111/dth.14

ZEBINATI, N; CALLIGARO, A. “**Calcium hydroxylapatite treayment of human skin: evidence of collagen turnover through oicrosirius red staining and circularly polarized microscopy**”. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2018:11 29-35.