

Análise

Uma revisão sistemática de Radiesse/hidroxiapatita de cálcio e carboximetilcelulose: evidências e recomendações para o tratamento da face

Stefania Guida,¹Doutor em Medicina^{1,2}  e Hassan Galadari,³Doutor, FAAD³ 

¹Faculdade de Medicina, Universidade Vita-Salute San Raffaele, Milão, Itália,
²Clínica de Dermatologia, Instituto Científico IRCCS San Raffaele, Milão, Itália; ³Faculdade de Medicina e Ciências da Saúde, Universidade dos Emirados Árabes Unidos, Al Ain, Emirados Árabes Unidos

Correspondência

Hassan Galadari,³Doutor em Medicina,FAAD
Faculdade de Medicina e Ciências da Saúde
Universidade dos Emirados Árabes Unidos
Al-Ain
Emirados Árabes Unidos
E-mail:hgaladari@uaeu.ac.ae

Conflito de interesses: A Dra. Stefania Guida recebeu honorários por consultorias científicas da Merz Pharma Italia Srl.

Fonte de financiamento: O financiamento para a preparação deste manuscrito foi fornecido pela Merz Pharma Italia Srl à Dra. Stefania Guida.

doi: 10.1111/ijd.16888

Introdução

Os procedimentos de rejuvenescimento da pele têm se tornado cada vez mais populares no campo da dermatologia cosmética.¹⁻⁴Uma forma de atingir o rejuvenescimento da pele é por meio da injeção de hidroxiapatita de cálcio (CaHA). O CaHA pode estimular a atividade dos fibroblastos, o que leva à produção de colágeno.⁴Radiesse (Merz, Frankfurt, Alemanha) foi aprovado em 2006 para tratar dobras e rugas faciais e atrofia facial associada ao HIV. O produto foi então empregado para o tratamento de dobras nasolabiais, bochechas medial e lateral, face média, linhas de marionete, ângulo mandibular, linha do maxilar, queixo e rejuvenescimento do aspecto dorsal das mãos.^{5,6}

Mais de 100 publicações relacionadas à eficácia e ao perfil de segurança do Radiesse foram publicadas. O material é um preenchimento bioestimulatório biocompatível, biodegradável e reabsorvível composto de 30% de microesferas sintéticas regulares lisas de CaHA

Resumo

Radiesse é um preenchedor composto de microesferas de hidroxiapatita de cálcio suspensas em um gel de carboximetilcelulose (CaHA/CMC). Ele tem propriedades reológicas robustas que têm sido associadas à sua versatilidade. O CaHA/CMC é empregado tanto para indicações on-label de preenchimento de rugas ou linhas, volume e contorno de áreas, quanto para indicações off-label visando bioestimulação e endurecimento da pele. No entanto, apesar do uso crescente do CaHA/CMC, evidências gerais e recomendações para tratamento estão atualmente ausentes. Este artigo tem como objetivo fornecer uma visão geral atualizada das aplicações clínicas do CaHA/CMC, juntamente com um nível de evidência de literatura de apoio, com foco no rosto. Com base nos dados, o CaHA/CMC pode ser considerado uma opção de tratamento segura e eficaz para bochechas, linha do maxilar, lipoatrofia facial relacionada ao HIV e sulcos nasolabiais. O tratamento de linhas de marionete, queixo, pré-papada e canto da boca também tende a responder com um alto grau de eficácia. Apesar da tendência recente, das diretrizes e do perfil de segurança do Radiesse diluído e hiperdiluído, nenhum ensaio clínico randomizado foi publicado.

(variando de 25 a 45 µm de diâmetro) e 70% de gel carreador de carboximetilcelulose (CMC) (CaHA/CMC).⁷

Em comparação com preenchimentos de ácido hialurônico, o CaHA/CMC demonstrou maior viscosidade e elasticidade, além de provocar um efeito bioestimulatório nos fibroblastos, resultando na síntese de colágeno e levando à melhora da flacidez da pele.^{8,9}Devido aos efeitos naturais e duradouros relatados, o CaHA/CMC parece se encaixar perfeitamente na era da medicina personalizada e na tendência à beleza natural.^{10,11}

Outra característica importante do CaHA/CMC é sua versatilidade quando injetado em sua forma inalterada ou diluído/hiperdiluído. O CaHA/CMC diluído/hiperdiluído representa um uso off-label do produto, embora seu uso seja apoiado por um consenso global de especialistas.^{12,13}

O nível de evidência e recomendações para o uso de CaHA/CMC está atualmente ausente. Portanto, pretendemos fornecer uma revisão sistemática e analisar criticamente a literatura disponível sobre

Aplicações de CaHA/CMC e avaliar o nível de evidência e oferecer recomendações para otimizar seu uso na prática diária.

Materiais e métodos

Uma busca bibliográfica abrangente nos bancos de dados MEDLINE (PubMed), Scopus e Cochrane Library sobre aplicações CaHA/CMC foi realizada até janeiro de 2022. A estratégia de busca adotada foi semelhante em todos os bancos de dados e desenvolvida usando as seguintes palavras-chave: "Radiessse" e "hidroxiapatita de cálcio". Truncamento e sinônimos foram incluídos no processo de busca.

Os critérios de inclusão foram quaisquer estudos clínicos primários, incluindo revisões retrospectivas, ensaios prospectivos abertos, ensaios clínicos comparativos, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas sobre o uso do Radiessse no rejuvenescimento da pele.

Os critérios de exclusão foram artigos de revisão não sistemática, estudos não humanos, estudos não clínicos, estudos em outros idiomas, relatos de caso e CaHA diferentes de Radiessse., tratamentos combinados.

Resultados duplicados e critérios de inclusão e exclusão foram então aplicados manualmente às citações restantes. Além disso, resultados para lábios, área perioral, linhas glabellares, área frontal, área infraorbital do sulco lacrimal, área periocular, nariz e têmporas foram excluídos.¹⁴

Os estudos foram classificados de acordo com sites específicos para indicações estéticas e colocados em ordem cronológica. O nível de evidência para cada indicação foi então avaliado de acordo com critérios modificados publicados pelo Oxford Center of Evidence-Based Medicine.¹⁵

É proposto um "Bottom Line" prático, contendo um resumo clínico e recomendações, levando em consideração a abordagem baseada em evidências em combinação com a experiência clínica coletiva dos autores com CaHA/CMC.

Resultados

Seleção de estudo

Um total de 1.515 registros foram identificados por meio da busca inicial, dos quais 92 textos completos foram avaliados para elegibilidade e 20 estudos foram incluídos na síntese qualitativa, referentes ao tratamento facial (Figura 1).^{10,16-38}

CaHA/CMC tem eficácia e perfil de segurança comprovados no rejuvenescimento facial. Cinco ensaios clínicos randomizados (RCT), 10 estudos prospectivos, quatro estudos retrospectivos, uma revisão sistemática e uma meta-análise foram incluídos no estudo atual.

Diferentes áreas de aplicação foram distinguidas: lipoatrofia facial associada ao HIV (FLA), sulcos nasolabiais, perda de volume na região média da bochecha, linha do maxilar, indicações mistas no rosto e Radiessse diluído/hiperdiluído. Alguns artigos relataram informações sobre o tratamento de mais de uma área. No geral, um nível resumido de evidências é relatado na Tabela 1.

Lipoatrofia facial associada ao HIV

Um resumo dos estudos incluídos sobre HIV-FLA é relatado na Tabela 2.¹⁶⁻¹⁹ As injeções foram realizadas subdermicamente ou supraperiostealmente com agulhas ou cânulas. As variáveis avaliadas incluíram a determinação da melhora em todos os pacientes tratados, avaliados de acordo com o grau FLA de Fontdevila ou a escala de melhora da avaliação global (GAIS), sem quaisquer eventos adversos. Vallejo et al.¹⁹ realizaram um estudo comparativo de CaHA/CMC, ácido poli-L-láctico (PLLA), poliacrilamida e gordura autóloga, mostrando diferenças estatisticamente significativas entre as notas inicial e final de FLA para todos os produtos, embora os resultados de desempenho relacionados ao tratamento com CaHA/CMC sozinho não sejam especificados. Vale ressaltar que um nódulo foi relatado no grupo PLLA.

Sulcos nasolabiais

Mesa 3 relata um resumo de estudos relacionados aos NLFs.^{10,20-25} Um RCT comparou o uso de CaHA/CMC com colágeno, HA e NASHA, revelando a superioridade de CaHA/CMC em termos de eficácia (correção de NLF) ao longo de 6-12 meses. Paralelamente, a satisfação dos pacientes pontuou 4 de 5, em 3 meses pós-tratamento e permaneceu assim por até 12 meses, de acordo com uma meta-análise de Fakhre et al.²⁵

Um bom perfil de segurança foi relatado com eventos adversos locais e autolimitados prevalentes em pacientes de fototipo I-III. Marmur et al.²¹ relataram o perfil de segurança em 100 pacientes com fototipo IV-VI, exibindo apenas eventos adversos locais e autolimitados, enquanto nenhum queleide, cicatriz hipertrófica ou hipo ou hiperpigmentação foram observados. Além disso, níveis mais baixos de dor durante o procedimento de injeção foram relatados com Radiessse- + (com lidocaína 0,3% integrada) injetado com uma agulha, em comparação com CaHA/CMC sem lidocaína ou usando uma cânula ($P < 0,0001$).^{23,24}

Linha do maxilar e linhas de marionete

Mesa 4 resume estudos sobre a linha do maxilar e as linhas de marionete.²⁶⁻²⁸ Moradi e outros.²⁶ provou ser significativo ≥ Melhoria de 1 ponto na escala de avaliação da linha da mandíbula de Merz em pacientes tratados com CaHA/CMC em RCT versus não tratados. Em 70% dos pacientes que apresentaram melhoras em 12 semanas, os resultados foram persistentes em 48 semanas. Apenas eventos adversos locais e autolimitados foram relatados. Os outros dois estudos prospectivos apoiaram resultados semelhantes de eficácia e segurança.^{27,28} (Figura 2).

Perda de volume nas bochechas

Um foco específico no CaHA/CMC empregado para tratar a perda de volume da bochecha foi realizado em 116 pacientes, dos quais 86 foram randomizados para um braço tratado e 30 não tratados.²⁹ (Mesa 5). Moers-Carpi et al.²⁹ apresentaram que o aumento do volume da face média com CaHA resultou em alta satisfação do médico e do paciente até 12 meses após o tratamento e uma diferença significativa em termos de volume da bochecha no lado tratado, em comparação ao não tratado ($P < 0,05$). Para o perfil de segurança nesta área, foram descritos eventos adversos locais e autolimitados.

²⁰²³Sociedade Internacional de Dermatologia.

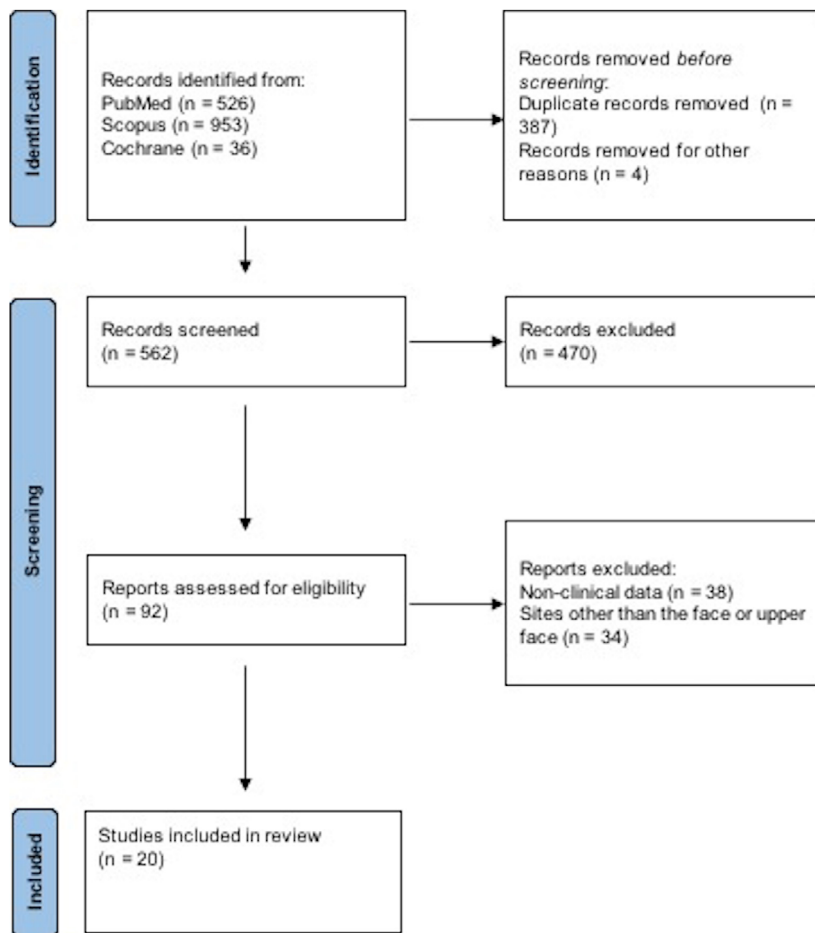


Figura 1 Diagrama de fluxo PRISMA

Tabela 1 Nível de evidência para uso de Radiesse

Nível de recomendação: Um forte
Linha do maxilar: nível 1a
Sulcos nasolabiais: nível 1a Perda de volume da bochecha: nível 1b Lipoatrofia facial relacionada ao HIV: nível 1b
Nível de evidência e recomendação: B Evidência moderada
Linhas de marionete, canto da boca, pré-papada: nível 2b
Queixo, vinco mental: nível 2b
Nível de evidência e recomendação: C Evidência fraca
Diluição 1:1 face média e inferior: nível 3b
Hiperdiluição 1:2 face média e inferior: nível 3c

Embora sete indivíduos (6,5%) tenham relatado caroços ou inchaços, e três (2,8%) nódulos tenham sido relatados, nenhuma sequela de longo prazo desses eventos adversos é mencionada no estudo, nem a necessidade de um tratamento específico. Vale ressaltar que as áreas tratadas por Moers-Carpi et al.²⁹ incluiu a área infraorbitária, que foi excluída do estudo atual, e o artigo não especifica onde ocorreu a complicação. Além disso, as injeções foram realizadas usando uma agulha 27G, empregando uma considerável

quantidade de produto, até 10 ml por bochecha, com volume médio de 4,7 ml, o que pode ter contribuído para o desenvolvimento dos eventos adversos acima.

Indicações mistas no rosto

Os locais de injeção preferidos foram NLFs (38%, n = 1.930 de 5.081 injeções), linhas de marionete (16%, n = 815), e queixo e pré-papada (Tabela S1).³⁰⁻³⁸ Os índices gerais de satisfação dos pacientes foram altos, independentemente da área tratada (87-89%).³⁶ Por mais de 4 anos, evidências revelaram que o CaHA teve um perfil de segurança favorável, alta satisfação do paciente e boa durabilidade.³³ Isso foi ainda apoiado por uma revisão sistemática realizada por Kadouch.³⁶ Nessa revisão, dados de 5.081 tratamentos registraram um total de 3% de eventos adversos, principalmente na forma de nódulos. Essas complicações ocorreram ao tratar áreas dinâmicas como a região periorbital e lábios, que foram excluídas do nosso estudo.

Produto diluído/hiperdiluído

A tendência para o uso de CaHA/CMC diluído e hiperdiluído surgiu. Essas técnicas foram descritas para o rosto^{37,38} (Mesa S1). O CaHA/CMC diluído é composto por

Tabela 2Resumo das características dos estudos incluídos para FLA-HIV

Autor, data	Indicação	Fêmeas, Não n (%)	Idade, média - DP (faixa)	Tipo de pele/etnia	Estudar tipo	Produto	Agulha/cânula	Técnica/profundidade	Eficiência	Segurança
Pratas, 2006 ¹⁶	Bochechas, associadas ao HIV FLA	100 6 (6%)	Significar 48,2 - 7,2 anos (intervalo: 34-69)	Asiático (1,0%), Negro (18,0%), caucasiano (56,0%), hispânico (25,0%)	Pró	Puro	25-G agulha	Subdérmico	7% melhoraram muito, 86% melhoraram muito e sete pacientes 7% melhoraram	Principalmente local e autolimitado eventos adversos
Carruthers, 2008 ¹⁸	FLA associada ao HIV - linha de base facial Gravidade da lipoatrofia Escala (grau 2 ou 3)	30 1 (3)	Média 51	10% eu, 73% II, 17% III; 97% caucasianos, 3% asiático	Pró	Puro	-	Subdérmico e suprarmuscular avôes	Todos os indivíduos foram classificados como melhorados ou melhor no GAIS em 3, 6 e 12 meses. Em 3 meses, 80% dos indivíduos tiveram classificações GAIS de muito melhorado, e 20% foram classificados como muito melhorado. Em 6 meses, antes do retoque, 59% foram classificados como muito melhorado, 31% como muito melhorado, e 10% como melhorado. Em 12 meses, antes do retoque, 6,9% foram classificados como muito melhorou, 45% melhorou muito e 48% melhorou.	Efeitos adversos locais e autolimitados eventos.
Carruthers, 2008 ¹⁷	NLFs pronunciados; HIV-LPA relacionado	58 -	-	-	Pró	Puro	25 ou 27 G agulha	Derme profunda e subcutâneo tecido ou mais profundo	Radiografias simples mostraram inconsistências na detecção de CaHA em filmes de raios-x: massa estranha de material foi detectada apenas em subconjuntos variados de indivíduos em cada grupo de tratamento. Em 10% dos indivíduos NLF, uma massa estranha era visível antes da injeção de CaHA. As tomografias computadorizadas, por outro lado, mostraram visualização consistente em quase todos os casos em indivíduos que foram submetidos a exames de imagem imediatamente após o tratamento.	-
Valejo, 2018 ¹⁹	FLA relacionada ao HIV Notas FLA da Fontdevila: n=84 II (moderado), n=63 III (grave). Injeção de NLF (n=137), região malar (n=136), região zigomática (n=14), bula de Bichat (n=5), região temporal (n=4) e região supraorbital (n=1)	147 120 (81,6)	Significar 48 - 6,9 anos (intervalo: 29-71)	-	Pró	Puro/ outro <small>eventos</small>	25-G agulha ou cânula	Ventilação radial técnica	A avaliação do cirurgião revelou melhora considerável nos meses 1 e 2, e um certo grau de deterioração em 12 meses, que permaneceu estável depois. Em 24 meses, 53% dos indivíduos foram classificados como melhorados (com nenhuma ou leve FLA na escala de Fontdevila). Diferenças estatisticamente significativas entre as notas iniciais e finais de FLA para cada indivíduo foram encontradas para todos os produtos. A autoavaliação do indivíduo mostrou uma melhora geral melhorada, satisfação com o tratamento e redução do impacto da FLA na qualidade de vida.	No geral, para todos os produtos, o Os seguintes eventos adversos foram relatados: dor (n=41), síncope (n=4), inchaço (n=2), hematoma (n=2) e infecção (n=2). Um total de cinco indivíduos tratados com PLLA desenvolveram nódulos. A reabsorção do produto foi confirmada em 31 indivíduos, especialmente após o primeiro ano. Um total de 26 desses 31 indivíduos foram tratados com Implante Injetável Radlesse.

CaHA, hidroxipatita de cálcio; TC, tomografia computadorizada; FLA, lipoatrofia facial.

Tabela 3 Resumo das características dos estudos incluídos para sulcos nasolabiais (NLFs)

Autor, data	Indicação	Fêmeas, Não n (%)	Idade, média - DP (faixa)	Tipo de pele/etnia	Tipo de estudo	Produto	Agulha/câmbula	Técnica/profundidade	Eficácia	Segurança
Moers-Carpi, 2007 ¹⁰	NLFs (3-4) (WSRS)	205 185 (90)	52 (27-80)	-	RCT profissional	Puro vs AH (2 tipos) vs não tratado	Agulha 27-G	Derme média a profunda	Mais pacientes com gel CaHA foram satisfeitos ou extremamente satisfeitos do que cada HA testado. Em 8 meses, significativamente mais NLFs tratados com gel de CaHA foram melhorados no GMS do que qualquer HA com significativamente menos produto. No entanto, os resultados das classificações do WSRS ao longo do tempo não mostraram nenhuma estatística	Não há eventos adversos graves que intervenção necessária foi relatada em qualquer momento para quaisquer materiais injetados.
Moers-Carpi, 2008 ²⁰	NLFs (3-4) (WSRS)	60 52 (87)	50,5 anos (intervalo: 34 - 67 anos)	-	Divisão Pro RCT face	Puro vs NASSA	Agulha 27-G	Derme média a profunda	Importância de qualquer produto em relação a qualquer outro. Classificações GMS Em resumo, em 12 meses, as classificações GMS mostraram que 79% das dobras tratadas com CaHA melhoraram muito, melhoraram muito ou melhoraram, em comparação com 43% das dobras tratadas com NASHA (P 0,001). Aos 12 meses, as classificações do WSRS mostraram que 31% das dobras tratadas com CaHA	Ambs os produtos eram seguros e bem tolerado, sem eventos adversos graves relatados para CaHA ou NASHA tratamento. Quatro eventos adversos foram relatados neste estudo. Estes incluíram dois hematomas, um nóculo e uma extrusão, de 118 dobras injetadas duas vezes cada durante o curso do estudo. Os hematomas e o nóculo apareceram na dobra tratada com CaHA. Os dois hematomas foram resolvidos em 4 a 5 dias, sem maiores complicações; o nóculo foi tratado com 0,2 ml de triancinolona acetônica e foi eliminada em 14 dias. A extrusão apareceu na dobra tratada com NASHA; foi tratada com antibióticos e resolvida sem complicações.
Mármore, 2009 ²¹	NLFs	100 94 (94)	52 - 11 (25 - 78)	n = 24 IV, n = 35 V, n = 41 VI; 85% afro-americano, 12% hispânicos, 2% Asiáticos e 1% como outros.	Pró	Puro	25 a 27-G agulha	Enfiamento e abrandando, substancialmente	mostrou maior melhora do que o tratado com NASHA dobras; apenas 7% das dobras tratadas com NASHA foram classificadas como maiores (P(0,001)	Não há relatos de formação de quelóide, cicatriz hipertrofica, hipo ou hiperpigmentação. Eventos adversos locais e autolimitados.

Tabela 3Continuação

Autor, data	Indicação	Fêmeas, Não n (%)	Idade, média - DP (faixa)	Tipo de pele/etnia	Tipo de estudo	Produto	Agulha/cânula	Técnica/profundidade	Eficácia	Segurança
Baixo, 2010 ²²	NLFs	102	54,7 (31-76)	87% caucasianos, 9% hispânico, 2% negro, o resto outro	Pro (divisão RCT face)	Puro vs colágeno	Agulha 27-G CaHA vs 30-ou Agulha 31-G para colágeno	CaHA dérmico/subcutâneo junção vs meio-a-derme profunda para colágeno	Cerca de 50% do grupo CaHA exigiu apenas uma injeção para atingir a correção ideal em comparação com 32,5% das dobras tratadas com colágeno. Para atingir a correção ideal, as dobras tratadas com CaHA exigiu, em média, metade do material necessário para os NLFs tratados com colágeno (P < 0,0001). Aos 3 e 6 meses, cerca de 80% dos tratados com CaHA apresentaram melhora de 1 ponto em relação à linha de base em comparação com 27,4% do grupo de colágeno (P < 0,0001). No mês 1, ambos os grupos mostraram 1 ponto melhor, que foi estável em 95% dos pacientes tratados com cânula e 85% dos tratados com agulha.	Não houve relatos de nódulo, granuloma, necrose, erosão, infecção ou qualquer outro EA.
Cerveja, 2014 ³	NLFs (grau 2-4 de acordo com Escala Merz)	20	57 (45-72)	II (55%), III (40%), V (5%)	Pro-face dividida agulha vs cânula	Puro (+0,02 ml lido)	Agulha vs cânula	-	Um total de 97% dos sujeitos relataram que o tratamento foi menos doloroso no RADIESSE (+ Lidocaina Lado do implante injetável, e essa diferença foi significativa. As avaliações cegas mostraram resultados estéticos significativos melhor para ambos os NLFs nas semanas 1, 2 e 4 (P < 0,0001). A satisfação do paciente foi de 4,16% em 3 a 6 meses e 4,15 em 86 pacientes em 1 ano.	Nenhum evento adverso grave para ambos os lados, além de reações locais autolimitantes. Um pouco mais doloroso o lado tratado com cânula em comparação ao lado com agulha. EAs eram geralmente esperados, relacionado à injeção, leve e transitório. No entanto, dois casos de vascular comprometido e um erosão associada foi relatada.
Schachter, 2016 ²⁴	NLFs (não muito grave não deve ser corrigido em um sessão)	102	48,85 (30 - 77)	Eu (6%), II (18%), III (58%), IV (8%), V (5%), VI (5%); Caucásiano (86%), afro-americano (8%), e Outros (6%)	Pro Multierquerda duplo-cego RCT (dividido desenho de rosto)	Puro vs +	-	Subdérmico	relacionado à injeção, leve e transitório. No entanto, dois casos de vascular comprometido e um erosão associada foi relatada.	
Fakhre, 2009 ²⁵	NLFs	410	-	-	Meta-análise	-	-	-	-	-

CaHA, hidroxipatita de cálcio; GAIS, escala global de avaliação de melhora; NASHA, ácido hialurônico estabilizado não animal; NLF, sulco nasolabial; RCT, ensaio clínico randomizado; WSRS, Escala de Avaliação de Gravidade de Rugas.

Tabela 4 Resumo das características dos estudos incluídos para linhas de mandíbula e marionete

Autor, data	Indicação	Não	Fêmeas, n (%)	Idade, média - DP (faixa)	Faixa	57 (42-76)	-	Tipo de pele/etnia	Pró	Pro (tratado com RCT vs. não tratado/atrasada)	Produto	Agulha/cânula	Técnica/profundidade	Eficácia	Segurança
Bespeyras, 2017 ²⁸	Linhas do maxilar e marionete linhas	35	100	55,3 - 71	(22-65)	I-III = 61%, IV-VI = 39%, Caucasiano 81%, Asiáticos 6%, Africanos Americano 13%	-	Pró	Puro + lido 0,29 ml	+	Intradérmico ou subdérmico com base em escolha do injetor	-	Uma melhoria significativa em mandíbula e marionete para ambos os lados esquerdo e direito do rosto, em 6 meses, 12 meses e uma melhoria de 1 ponto nas pontuações de mandíbula em relação à linha de base de cerca de 90% em 6 meses e cerca de 60% em 12 meses. O PGALS foi melhorado e muito melhorou em todos os casos em 6 meses, enquanto foi de 81% no mês 12, enquanto SGALS revelou 89% de melhoria e melhorou muito em todos os acompanhamentos. Curiosamente, ≥97% relataram que recomendariam o uso de CaHA para a linha do maxilar contornando para um amigo e 93% repetiriam o tratamento com CaHA.	Local e autolimitado eventos adversos.	
Moradi, 2021 ²⁷	Linhas do maxilar	180	146 (81)	55,3 - 71	(22-65)	I-III = 61%, IV-VI = 39%, Caucasiano 81%, Asiáticos 6%, Africanos Americano 13%	-	Pro (tratado com RCT vs. não tratado/atrasada)	+	+	Subdérmico ou supraperiosteal	Agulha 27-G ou 27-G (?) cânula	Taxa de resposta ao tratamento (≥1 melhoria pontual do MJAS) foi de 76% para o grupo de tratamento e 9% para o grupo de controle (P < 0,0001) na semana 12. Cerca de 70% dos pacientes que responderam ao tratamento em 12 semanas demonstrou melhoria persistente em 48 semanas. Melhoria significativa como comparado ao lado tratado e não tratado, com melhoria de 1 ponto na pontuação da linha da mandíbula em 1 e 6 meses.	Local e autolimitado eventos adversos.	
Bom, 2022 ²⁹	Linhas do maxilar aumento	10	10 (100)	61,2 (44-69)	-	II-IV	-	Pro (RCT face dividida)	+	+	Subdérmico e supraperiosteal localização para correção de rugas e dobras ao longo da linha do maxilar usando ambas as cânulas e método da agulha de forma padronizada maneiras	Agulha e cânula	Melhoria significativa como comparado ao lado tratado e não tratado, com melhoria de 1 ponto na pontuação da linha da mandíbula em 1 e 6 meses.	Melhoria significativa como comparado ao lado tratado e não tratado, com melhoria de 1 ponto na pontuação da linha da mandíbula em 1 e 6 meses.	

CaHA, hidroxipatita de cálcio; GAIS, escala de melhoria da avaliação global; MJAS, escala de melhoria da linha do maxilar de Merz; PGALS, escala de melhoria da avaliação global do médico; RCT, ensaio clínico randomizado; SGALS, escala de melhoria da avaliação global do sujeito.

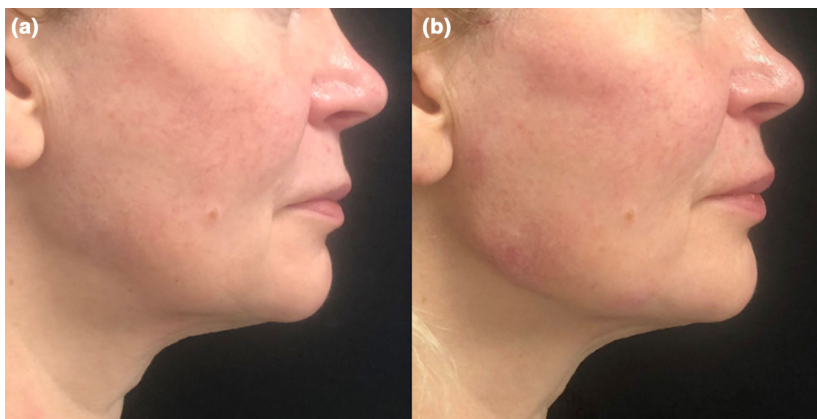


Figura 2 Uma mulher de 57 anos (a) antes do tratamento e (b) imediatamente após 1,5 ml de tratamento com Radiesse- + injetado na área do arco zigomático e linha do maxilar. Um efeito geral de contorno, bem como uma melhora da linha do maxilar, pode ser observado

quantidades iguais de produto e diluente (proporção 1:1), enquanto o CaHA/CMC hiperdiluído é preparado com pelo menos o dobro da quantidade de diluente (\geq Proporção 1:2). Roy et al.³⁷ relataram sua experiência retrospectiva com Radiesse 1:1, bem como com Radiesse 1:2 em 75 pacientes, revelando pontuações muito boas e excelentes para a avaliação do sujeito e do injetor quanto à aparência e sensação do implante, 3 e 6 meses após o tratamento (Figura 3). No entanto, os resultados não foram divididos em áreas de tratamento, portanto, não é possível relacionar os resultados de desempenho às diferentes áreas de tratamento.

Em um estudo envolvendo 40 pacientes, com idades entre 38 e 72 anos, Rovatti et al.³⁸ relatou um \geq Redução de 1 ponto em cada uma das escalas de 5 pontos (preenchimento da bochecha superior, sulco nasolabial em repouso, linhas de marionete em repouso, comissuras orais em repouso e linha da mandíbula em repouso) usando a técnica hiperdiluída 1:2, conforme avaliada por pesquisadores cegos, mostrando efeitos naturais, conforme relatado pelos pacientes (Figura 4). De acordo com a resposta, todos os pacientes ficaram satisfeitos e muito satisfeitos com o procedimento e o perfil de segurança estava de acordo com estudos anteriores.

Conclusão

Radiesse- é atualmente liberado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de rugas e dobras do rosto e tratamento da linha do maxilar. Isso é apoiado pelos resultados de vários estudos RCT split-face.^{10,20,22}

As evidências acumuladas sugerem que CaHA/CMC é um tratamento seguro e eficaz com várias indicações para o rosto, tanto por suas características de volume quanto para melhoria da qualidade da pele. Estudos comparativos utilizando dados clínicos sugerem que CaHA/CMC pode ser mais eficaz com menos produto do que HA, com classificações GAIS potencialmente mais altas.^{10,20}

Dados histológicos comprovam ainda um aumento significativo do colágeno I, angiogênese e elastina com CaHA/CMC, em comparação com HA, apoiando a atividade bioestimulatória do preenchimento.³⁹ O contato direto do CaHA com fibroblastos é um fator chave para induzir a neocolagênese.⁴⁰ É importante destacar que o conhecimento atual e as observações científicas relativas aos efeitos do CaHA/CMC na restauração das propriedades mecânicas da pele levaram à



Figura 3 Uma mulher de 55 anos (a) antes do tratamento e (b) 4 meses após 2 sessões de 1,5 ml de Radiesse- 1 : 1 tratamento diluído para terço médio e inferior do rosto. Uma melhora geral da qualidade da pele pode ser detectada



Figura 4 Uma mulher de 62 anos (a) antes do tratamento e (b) 4 meses após 2 sessões de 1,5 ml de Radiesse- 1 : 2 hiperdiluído para o terço médio e inferior do rosto. Uma melhora geral na qualidade da pele pode ser detectada

conceito de que esse preenchimento tem propriedades “regenerativas” e pode ser incluído entre outros tratamentos regenerativos.⁴¹

As recomendações para o uso de CaHA/CMC abrangem a injeção do produto por meio de uma cânula com tamanho preferencial de 22G, ou 25G, para evitar injeções vasculares. Beer et al.²³ comparou a eficácia de CaHA/CMC injetado com uma cânula ou agulha em um estudo RCT split-face. As injeções de cânula forneceram resultados mais estáveis, mas foram ligeiramente mais dolorosas, em comparação com agulhas.

Com base no conhecimento atual da anatomia e da incidência de eventos adversos vasculares, os autores ressaltam que a injeção de NLFs com uma agulha deve ser evitada por questões de segurança.^{42,43}

Injetar com agulhas em áreas seguras, como o arco zigomático e o ângulo da mandíbula, pode ser necessário. Cuidados adicionais devem ser tomados ao injetar CaHA/CMC. Isso inclui: limitar a quantidade de preenchimento e escolher o local e a camada adequados para o implante, para evitar possíveis caroços, saliências e nódulos. Como regra geral, quando nódulos não inflamatórios ocorrem nas primeiras 2 semanas após a injeção, eles podem ser controlados com injeções de solução salina/água estéril e massagem mecânica da área. Nódulos tardios podem ser abordados com injeções de corticosteroides em água estéril. A excisão deve ser considerada como último recurso.^{36,44} No caso de nódulos inflamatórios, antibióticos orais devem ser considerados.³⁶ É importante ressaltar que, na maioria dos casos, os nódulos de CaHA não são visíveis e desaparecem sem qualquer intervenção.⁶

Estudos de consenso recentes apoiaram o uso da diluição 1:1 para o rosto, empregando 1,5–3 ml de CaHA/CMC para cada sessão, programando pelo menos 2 ou 3 sessões a cada 1–2 meses.^{12,13} Entretanto, dados clínicos comparativos mais robustos no contexto de ECRs com foco em diluição/hiperdiluição ainda são necessários para dar maior suporte ao uso do material na prática clínica, na melhoria da qualidade da pele.

Recomendação

O Radiesse pode ser considerado uma opção de tratamento segura e eficaz para FLA, NLFs, linhas do maxilar/marionete e bochechas relacionadas ao HIV.

O tratamento de linhas de marionete, queixo, pré-papada e canto da boca também tende a responder com alto grau de segurança e eficácia.

Com base em diretrizes publicadas, o uso de Radiesse diluído e hiperdiluído para endurecimento da pele por meio de bioestimulação pode ser usado.

Os médicos devem ter treinamento adequado em anatomia, indicação de tratamento, seleção de pacientes e planos de tratamento para realizar tratamentos eficazes e garantir os melhores resultados.

Conclusões

O CaHA/CMC provou ser eficaz e seguro na correção de rugas e dobras da face média e inferior, proporcionando resultados naturais e de longo prazo. Apesar da tendência recente, diretrizes e perfil de segurança do Radiesse diluído e hiperdiluído, nenhum RCT foi realizado, sugerindo que o papel do CaHA/CMC na medicina regenerativa precisa de mais investigação.

Referências

- Guida S, Pellacani G, Bencini PL. Tratamento com laser de picossegundos de Cicatrizes cirúrgicas atroficas e hipertroficas: monitoramento in vivo dos resultados por meio de imagens 3D e microscopia confocal de reflectância. *Tecnologia de Res. da Pele*. 2019;25:896–902.
- Galimberti MG, Guida S, Pellacani G, Bencini PL. Hialurônico preenchimento ácido para rejuvenescimento da pele: o papel da dieta nos resultados. *Um estudo piloto. Dermatol Ther*. 2018;31:e12646. 3 Guida S, Nístico SP, Farnetani F, Del Duca E, De Carvalho N, Persechino F, et al. Resurfacing com técnica de ablação de pele periorbital: indicações, eficácia, segurança e avaliação 3D de um estudo piloto. *Cirurgia a Laser Photomed*. 2018;36:541–7.
- Haddad S, Galadari H, Patil A, Goldust M, Al Salam S, Guida S. Avaliação dos efeitos bioestimulatórios e do nível de neocolagênese dos preenchimentos dérmicos: uma revisão. *Português Int J Dermatol*. 2022;61:1284–8.
- Broder KW, Cohen SR. Uma visão geral de permanentes e preenchimentos semipermanentes. *Cirurgia de reconstrução plast*. 2006; 118:7S–14S. 6 Goldberg DJ, Bass LM, Fitzgerald R, Graivier MH, Lorenc ZP. Ampliando as opções de tratamento para agentes injetáveis. *Esteta Surg J*. 2018;38:S1–7.

- 7 Courderot-Masuyer C, Robin S, Tauzin H, Humbert P. Avaliação dos efeitos lifting e antirrugos do preenchedor de hidroxiapatita de cálcio. Quantificação in vitro das forças contráteis de fibroblastos humanos enrugados e envelhecidos normais tratados com hidroxiapatita de cálcio. *J Cosmet Dermatol*.2016;15:260-8. 8 Yutskovskaya YA, Kogan EA. Melhor neocolagênese e propriedades mecânicas da pele após injeção de hidroxiapatita de cálcio diluída no pescoço e de - coletânea: um estudo piloto. *Eu Medicamentos Dermatol*.2017;16:68-74.
- 9 Meland M, Groppi C, Lorenc ZP. Propriedades reológicas de hidroxiapatita de cálcio com lidocaína integral. *J Drogas Dermatol*.2016;15:1107-10.
- 10 Moers-Carpi M, Vogt S, Santos BM, Planas J, Vallve SR, Howell DJ. Um estudo multicêntrico e randomizado comparando hidroxiapatita de cálcio a dois ácidos hialurônicos para tratamento de sulcos nasolabiais. *Cirurgia Dermatol*.2007;33:S144-51. 11 Juha - sz MLW, Levin MK, Marmur ES. Estudo piloto examinando o segurança e eficácia do preenchimento de hidroxiapatita de cálcio com lidocaína integral durante um período de 12 meses para corrigir a perda de volume da fossa temporal. *Cirurgia Dermatol*.2018;44:93-100.
- 12 Goldie K, Peeters W, Alghoul M, Butterwick K, Casabona G, Chao YYY, et al. Diretrizes de consenso global para a injeção de hidroxiapatita de cálcio diluída e hiperdiluída para endurecimento da pele. *Cirurgia Dermatol*.2018;44:S32-41.
- 13 de Almeida AT, Figueredo V, da Cunha ALG, Casabona G, Costa de Faria JR, Alves EV, et al. Recomendações de consenso para o uso de hidroxiapatita de cálcio hiperdiluída (Radiesse) como agente bioestimulatório facial e corporal. *Plast Reconstr Surg Glob Aberto*.2019;7:e2160. 14 Loghem JV, Yutskovskaya YA, Werschler WP. Cálcio hidroxiapatita: mais de uma década de experiência clínica. *J Clin Aesthet Dermatol*.2015;8:38-49.
- 15 Wu DC, Goldman MP, Wat H, Chan HHL. Uma revisão sistemática do laser de picossegundos em dermatologia: evidências e recomendações. *Lasers Cirúrgicos Med*.2021;53:9-49.
- 16 Silvers SL, Eviatar JA, Echavez MI, Pappas AL. Prospectivo, ensaio clínico aberto de 18 meses de hidroxiapatita de cálcio (Radiesse) para aumento de tecido mole facial em pacientes com lipoatrofia associada ao vírus da imunodeficiência humana: durabilidade de um ano. *Cirurgia de reconstrução plast*.2006;118:34S-45S. 17 Carruthers A, Liebeskind M, Carruthers J, Forster BB. Estudos radiográficos e tomográficos computadorizados de hidroxiapatita de cálcio para tratamento de lipoatrofia facial associada ao HIV e correção de sulcos nasolabiais. *Cirurgia Dermatol*. 2008;34:S78-84.
- 18 Carruthers A, Carruthers J. Avaliação de cálcio injetável hidroxiapatita para o tratamento da lipoatrofia facial associada ao vírus da imunodeficiência humana. *Cirurgia Dermatol*. 2008;34:1486-99.
- 19 Vallejo A, Garcia-Ruano AA, Pinilla C, Castellano M, Deleyto E, Perez-Cano R. Comparação da eficácia e dos custos de quatro preenchimentos faciais na lipodistrofia associada ao vírus da imunodeficiência humana: um ensaio clínico. *Cirurgia de reconstrução plast*. 2018;141:613-23.
- 20 Moers-Carpi MM, Tufet JO. Hidroxiapatita de cálcio versus ácido hialurônico estabilizado não animal para correção de sulcos nasolabiais: um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, controlado e de face dividida, com duração de 12 meses. *Cirurgia Dermatol*. 2008;34:210-5.
- 21 Marmur ES, Taylor SC, Grimes PE, Boyd CM, Porter JP, Yoo JY. Resultados de segurança de seis meses de hidroxiapatita de cálcio para tratamento de sulcos nasolabiais em tipos de pele IV a VI de Fitzpatrick. *Cirurgia Dermatol*.2009;35:1641-5.
- 22 Bass LS, Smith S, Busso M, McClaren M. Cálcio hidroxiapatita (Radiesse) para tratamento de sulcos nasolabiais: resultados de segurança e eficácia a longo prazo. *Esteta Surg J*.2010;30:235-8. 23 Beer KR. Segurança e eficácia da injeção de cálcio hidroxiapatita via cânula romba em comparação com injeção por agulha para correção de sulcos nasolabiais. *J Cosmet Dermatol*. 2014;13:288-96.
- 24 Schachter D, Bertucci V, Solish N. Hidroxiapatita de cálcio com A lidocaína integral proporciona melhor controle da dor na correção dos sulcos nasolabiais. *J Drogas Dermatol*.2016;15:1005-10.
- 25 Fakhre GP, Perdakis G, Shaddix KK, Terkonda SP, Waldorf JC. Uma avaliação da hidroxiapatita de cálcio (Radiesse) para correção cosmética do sulco nasolabial: uma meta-análise e estudo de resultados centrado no paciente. *Cirurgia Plástica Ann Plast*.2009;63:486-9. 26 Moradi A, Green J, Cohen J, Joseph J, Dakovic R, Odena G, et al. Eficácia e segurança da hidroxiapatita de cálcio com lidocaína para melhorar o contorno da mandíbula. *J Drogas Dermatol*. 2021;20:1231-8.
- 27 Baspeyras M, Dallara JM, Cartier H, Charavel MH, Dumas L. Restauração do contorno da mandíbula com hidroxiapatita de cálcio: um estudo prospectivo e observacional. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16:342-7.
- 28 Boen M, Alhaddad M, Goldman MP, Kollipara R, Hoss E, Wu DC. Um estudo randomizado, cego para avaliadores, de face dividida, avaliando a segurança e a eficácia da hidroxiapatita de cálcio para aumento da linha do maxilar. *Cirurgia Dermatol*.2022;48:76-81.
- 29 Moers-Carpi M, Storck R, Howell DJ, Ogilvie P, Ogilvie A. Satisfação do médico e do paciente após o uso de hidroxiapatita de cálcio para aumento das bochechas. *Cirurgia Dermatol*. 2012;38:1217-22.
- 30 Jansen DA, Graivier MH. Avaliação de um cálcio implante à base de hidroxiapatita (Radiesse) para aumento de tecido mole facial. *Cirurgia de reconstrução plast*.2006;118:225-33S. 31 Jacovella PF, Peiretti CB, Cunille D, Salzamendi M, Schechtel SA. Resultados duradouros com preenchimento facial de hidroxiapatita (Radiesse). *Cirurgia de reconstrução plast*.2006;118:155-215.
- 32 Sadick NS, Katz BE, Roy D. Um estudo multicêntrico de 47 meses de segurança e eficácia da hidroxiapatita de cálcio para aumento de tecido mole de sulcos nasolabiais e outras áreas do rosto. *Cirurgia Dermatol*.2007;33:S122-7.
- 33 Tzikas TL. Um resumo de 52 meses de resultados usando cálcio hidroxiapatita para aumento do tecido mole facial. *Cirurgia Dermatol*.2008;34:S9-S15.
- 34 Muti GF. Estudo aberto, pós-comercialização para avaliar a desempenho e segurança da hidroxiapatita de cálcio com lidocaína integral para corrigir perda de volume facial. *J Drogas Dermatol*. 2019;18:86-91.
- 35 Wollina U, Goldman A. Rejuvenescimento facial duradouro por colocação repetida de hidroxiapatita de cálcio em mulheres idosas. *Dermatol Ther*.2020;33:e14183.
- 36 Kadouch JA. Hidroxiapatita de cálcio: uma revisão sobre segurança e complicações. *J Cosmet Dermatol*.2017;16:152-61. 37 Roy D, Sadick N, Mangat D. Ensaio clínico de um novo preenchedor material para aumento de tecido mole do rosto contendo microesferas sintéticas de hidroxiapatita de cálcio. *Cirurgia Dermatol*. 2006;32:1134-9.
- 38 Rovatti PP, Pellacani G, Guida S. Cálcio hiperdiluído hidroxiapatita 1:2 para rejuvenescimento da pele facial média e inferior: eficácia e segurança. *Cirurgia Dermatol*.2020;46:e112-7.
- 39 Yutskovskaya Y, Kogan E, Leshunov E. Um estudo randomizado, dividido face, estudo histomorfológico comparando uma hidroxiapatita de cálcio volumétrica e um preenchimento dérmico à base de ácido hialurônico. *J Drogas Dermatol*.2014;13:1047-52.

- 40 Nowag B, Casabona G, Kippenberger S, Zöller N, Hengl T. Microesferas de hidroxiapatita de cálcio ativam fibroblastos por meio de contato direto para estimular a neocolagênese. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22:426–32.
- 41 Aguilera SB, McCarthy A, Khalifian S, Lorenc ZP, Goldie K, Chernoff WG. O papel da hidroxiapatita de cálcio (Radiesse) como tratamento estético regenerativo: uma revisão narrativa. *Esteta Surg J.* 2023;43:1063–90. <https://doi.org/10.1093/asj/sjad173>
- 42 Nishikawa A, Aikawa Y, Kono T. Situação atual dos primeiros complicações causadas por preenchimentos de ácido hialurônico: insights de um estudo descritivo e observacional de 41.775 casos. *Esteta Surg J.* 2023;43:893–904.
- 43 van Loghem J, Funt D, Pavicic T, Goldie K, Yutskovskaya Y, Fabi S, et al. Gerenciando complicações intravasculares após

- tratamento com hidroxiapatita de cálcio: consenso de especialistas. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19:2845–58.
- 44 Casabona G. Radiesse Treine o Treinador Treinamento. Online, 4º Março de 2021.

Informações de suporte

Informações adicionais de suporte podem ser encontradas na versão online deste artigo:
Tabela S1. Resumo das características dos estudos incluídos relacionados a indicações mistas para o rosto, perda de volume das bochechas e Radiesse diluído/hiperdiluído.