



Gabrielly Cristina de Oliveira Sousa
Maria Eloiza Michels da Cunha

**O USO DA HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO NA REESTRUTURAÇÃO FACIAL E
ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.**

Jaraguá do Sul
2023

O USO DA HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO NA REESTRUTURAÇÃO FACIAL E ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Sociedade Educacional de Santa Catarina (Unisociese) como parte dos requisitos para obtenção do grau de bacharel em Biomedicina

Orientadores: Prof^a Dra. Lara Almida Zimmermann

Jaraguá do Sul
2023

O uso da Hidroxiapatita de Cálcio na reestruturação facial e envelhecimento cutâneo: Uma revisão bibliográfica

The use of Calcium Hydroxyapatite in facial treatment and skin aging: A bibliographical review

El uso de la Hidroxiapatita de Calcio en el tratamiento facial y el envejecimiento cutâneo: Una revisión bibliográfica

RESUMO

Introdução: O processo de envelhecimento tem início com a diminuição da produção de colágeno que ocorre por fatores intrínsecos e extrínsecos. Cada dia mais há uma busca constante pela beleza jovial associada aos procedimentos estéticos, com o intuito de restaurar e gerenciar esse processo.

Objetivo: Relatar a ação, eficácia e benefícios do uso da hidroxiapatita de cálcio como bioestimulador de colágeno na reestruturação facial e gerenciamento do envelhecimento.

Revisão Bibliográfica: O processo de envelhecimento facial é atualmente um tema de grande busca. Com isso, a procura pelos procedimentos que amenizam e retardam esse processo vem sendo de grande interesse. Assim, a hidroxiapatita de cálcio vem ganhando grande destaque, pois devolve o que vem sendo perdido ao longo do tempo: estímulo de colágeno, melhora do aspecto da pele e volume imediato. **Conclusão:** A hidroxiapatita de cálcio é eficaz no tratamento do envelhecimento contribuindo com um depósito de novas fibras de colágeno, possui baixa rejeição, pois é biocompatível e possui o poder de volumização em regiões onde ocorrem lipoatrofia e perda óssea.

Palavras chave: hidroxiapatita de cálcio, colágeno, rejuvenescimento facial e bioestimulador de colágeno.

ABSTRACT

Introduction: The aging process begins with a decrease in collagen production that occurs due to intrinsic and extrinsic factors. Every day there is a constant search for youthful beauty associated with aesthetic procedures, with the intuitive aim of restoring and managing this process

Objective: To report the action, efficacy and benefits of using calcium hydroxyapatite as a collagen biostimulator in facial restructuring and aging management.

Bibliographic Review: The facial aging process is currently a topic of great research. Therefore, the search for procedures that ease and delay this process has been of great interest. Thus, calcium hydroxyapatite has gained great prominence, as it restores what has been lost over time: collagen stimulation, improved skin appearance and immediate volume. **Conclusion:** Calcium hydroxyapatite is effective in the treatment of aging, contributing to the deposit of new collagen fibers, has low rejection, as it is biocompatible and has the power to volumize regions where lipoatrophy and bone loss occur.

Keywords: calcium hydroxyapatite, collagen, facial rejuvenation and collagen biostimulator.

RESUMEN

Introducción: El proceso de envejecimiento comienza con una disminución en la producción de colágeno iniciada por factores intrínsecos y extrínsecos. Todos los días hay una búsqueda constante de la belleza juvenil asociada a los procedimientos estéticos, con el objetivo de restaurar y gestionar

este proceso. **Objetivo:** Reportar la acción, eficacia y beneficios del uso de la hidroxiapatita de calcio como bioestimulador del colágeno en la reestructuración facial y manejo del envejecimiento. **Reseña bibliográfica:** El proceso de envejecimiento facial es actualmente un tema de gran investigación. Por ello, la búsqueda de procedimientos que faciliten y retrasen este proceso ha sido de gran interés. Así, la hidroxiapatita cálcica ha cobrado gran protagonismo, ya que restaura lo perdido con el tiempo: estimulación del colágeno, mejora del aspecto de la piel y volumen inmediato. **Conclusión:** La hidroxiapatita de calcio es eficaz en el tratamiento del envejecimiento, contribuyendo al depósito de nuevas fibras de colágeno, tiene bajo rechazo, ya que es biocompatible y tiene el poder de dar volumen a las regiones donde se produce la lipoatrofia y la pérdida ósea.

Palabras clave: hidroxiapatita de calcio, colágeno, rejuvenecimiento facial y bioestimulador de colágeno.

INTRODUÇÃO

O processo do envelhecimento facial é caracterizado principalmente pela degeneração das camadas de gordura subcutâneas, chamadas de coxins adiposos, reabsorção óssea, afinamento da pele (epiderme), perda das fibras de colágeno e elastina que são responsáveis pela firmeza da pele e o enfraquecimento dos músculos. O principal tratamento está baseado na prevenção e reestruturação facial contando com o relaxamento muscular, para a prevenção de novas linhas estáticas e paralisação das linhas dinâmicas, reestruturação esquelética, refinamento do contorno facial e tratamento da flacidez obtida nesse processo¹.

Essa ação promove a alteração das proporções faciais, aumentando significativamente a busca pelos procedimentos estéticos para a restauração dessas estruturas e o retorno da aparência jovial².

A restauração do volume é indispensável para procedimentos de rejuvenescimento facial moderno. Nisso se destaca os preenchedores dérmicos, principalmente aqueles com a capacidade de estimulação de colágeno, por fornecer resultados imediatos e duradouros³.

A utilização dos bioestimuladores de colágeno, dentre esses a hidroxiapatita de cálcio (CaHa), vem ganhando destaque por ser um material biocompatível, não tóxico, não irritante e não antigênico. Possui componentes que existem naturalmente no corpo e foi aprovado pelo FDA em 2006 para a correção de rugas de moderadas a graves na face ou como medida de correção no tratamento da perda de gordura facial de indivíduos infectados pelo HIV. É um preenchedor injetável que possui uma composição idêntica à porção mineral de ossos e dentes humanos, sendo assim um preenchedor ideal já que é biocompatível, possui resultados satisfatórios, uma alternativa menos invasiva para o tratamento de rejuvenescimento facial¹⁻²⁻⁴.

Analisando todos os seus benefícios em diferentes pontos de aplicação e sua ação nos diversos compartimentos faciais, são poucas as pesquisas que tratam sobre o uso da hidroxiapatita no tratamento do processo de envelhecimento, enfatizando sua eficácia no processo da perda de estrutura facial, bem como na reabsorção óssea e flacidez tecidual.

Neste contexto, o objetivo do artigo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso da hidroxiapatita de cálcio no tratamento do processo de envelhecimento, enfatizando sua eficácia no processo da perda de estrutura facial.

MÉTODOS

O presente trabalho caracteriza-se como pesquisa bibliográfica, do tipo revisão narrativa. Foram analisados artigos publicados, sendo tais artigos utilizados extraídos da base de dados indexadas em saúde como Scielo, Google Acadêmico, Pubmed e Repositório Universitário da Ânima (RUNA). Foram utilizados como termo de busca em português e inglês: “Hidroxiapatita de cálcio”, “colágeno”, “rejuvenescimento facial” e “bioestimulador de colágeno”.

Os critérios de inclusão dos artigos selecionados foram estudos que contemplam o assunto em pesquisa nos idiomas português e inglês, assim como estudos descritivos envolvendo a aplicação de hidroxiapatita de cálcio em como bioestimulador de colágeno na reestruturação facial e gerenciamento do envelhecimento. Os critérios de exclusão são artigos que não contemplam o objetivo do estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O processo de envelhecimento cutâneo

O processo de envelhecimento cutâneo pode ser dividido em intrínseco (determinações genéticas e idade) e extrínseco que está envolvido com fatores como a radiação UV, poluição, alimentação e hábitos¹⁹. Esse processo leva a graus variados de perda da espessura dérmica, flacidez cutânea, atrofia do volume dos compartimentos de gordura faciais, perda de sustentação óssea e formação de linhas estáticas e dinâmicas¹.

Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia, a partir dos 25 anos de idade temos a diminuição da produção de colágeno, iniciando assim os primeiros sinais de flacidez na pele. A flacidez facial é mais notória no terço inferior da face, formando o sulco labiomentoniano e a famosa ruga de marionete. Deixando o rosto com um aspecto de como estivesse derretendo⁵.

A gordura da face está dividida em diferentes compartimentos independentes que estão presentes nas regiões periorbicular, temporal, perioral, terço médio da face (onde ocorre a maior perda de gordura) e mandíbula².

De acordo com os processos de envelhecimento citados acima, incluindo ações musculares e perda de sustentação ligadas a região óssea, a face começa a sofrer alterações, levando a uma migração da gordura facial para regiões inferiores da face, alterando assim o contorno facial e pescoço².

A busca pela beleza jovial e por procedimentos estéticos minimamente invasivos e rejuvenecedores têm aumentado significativamente nos últimos anos e mais soluções têm sido estudadas tendo como principal objetivo a prevenção e retardação desse processo de envelhecimento¹.

Os tratamentos ideais utilizados para esses pontos expostos são aqueles que irão preservar e sinalizar formações de estruturas que estão sendo perdidas e danificadas com o tempo: os bioestimuladores de colágeno. Nesse contexto, destaca-se a Hidroxiapatita de Cálcio (CaHa), que traz resultados satisfatórios quando aplicados em diferentes compartimentos faciais¹.

Descrição da hidroxiapatita de cálcio

Inicialmente a hidroxiapatita de cálcio foi aprovada em 2001 pela US Food and Drug Administration (FDA), como implante injetável para ser um marcador radiográfico em tecido mole. Em 2006, a FDA aprovou Radiesse® (Merz Aesthetics) como um preenchedor à base de hidroxiapatita de cálcio para uso em sulcos nasolabiais e em pacientes com vírus HIV associados com lipoatrofia facial⁶.

A hidroxiapatita de cálcio é um preenchedor dérmico e de longa duração, consiste em osso sintético não imunogênico, composto por 30% de microesferas sintéticas de CaHa e 70% de gel transportador aquoso, no qual possui a carboximetilcelulose que é absorvida e trás um volume neutro líquido que é substituída por colágeno entre 2 e 3 meses . O produto se degrada em íons de cálcio e fosfato, sendo excretado lentamente pelo corpo, propiciando um efeito de volume duradouro por volta de 12 a 18 meses⁷.

Também é utilizada de forma segura e eficaz, sendo biodegradável e possui a mesma via metabólica que os detritos ósseos resultantes de fraturas ósseas comuns³. O componente tem sido usado como implante ou material de revestimento em medicina dentária e outras áreas terapêuticas há mais de 30 anos e na forma injetável tem grandes utilidades em tratamentos faciais⁸.

A CaHA quando utilizada como um preenchedor pode oferecer volume por até 12 meses, e, posteriormente, necessitar de correção a longo prazo, por conta da bioestimulação, resultando em colagênese⁹.

Neocolagênese

Em função da diminuição da quantidade de colágeno ao passar dos anos, a interação dos mesmos com os fibroblastos é reduzida, culminando assim com a redução da espessura da pele. A neocolagênese vai oferecer a manutenção da elasticidade, resistência e contratilidade da pele¹⁰.

É de extrema importância a atividade plena dos fibroblastos: ao se ligarem com as fibras de colágeno, os mesmos sofrem um alongamento, aumentando assim a produção de novas fibras de colágeno e reduzindo as metaloproteínas que são responsáveis pela degradação do colágeno tipo I. Logo depois de aplicada, leva entre 3 a 6 meses para o gel carreador de carboximetilcelulose ser absorvido. As microesferas de hidroxiapatita continuam em seu estado inicial, ocorre a migração dos fibroblastos e histiócitos, que irão produzir novas fibras de colágeno, que irão envolver as microesferas de hidroxiapatita¹⁰.

De acordo com a literatura existe uma diferença significativa nas forças contráteis de fibroblastos da pele normal e nos presentes nas rugas e ambos, quando tratados com a Hidroxiapatita de cálcio, apresentaram melhora. Dessa forma o produto é indicado para efeito lifting (se origina do verbo lift (levantar), ou seja, reposicionamento das camadas da pele) e também para rejuvenescimento. Como já citado neste artigo o colágeno tipo III neoformado, é substituído ao longo do tempo pelo colágeno tipo I.¹³

A ação da hidroxiapatita de cálcio como preenchedor.

Como analisado, o processo de envelhecimento inclui a perda de volume facial. Essa perda pode ser ocasionada pela diminuição do suporte ósseo ou perda de tecido mole, e ela deve ser corrigida para a restauração da aparência jovial e esse é o papel da hidroxiapatita de cálcio nessa aplicação¹¹.

O terço médio da face é onde ocorre a maior perda de volume, demonstrando mais rapidamente a aparência de envelhecimento. O tratamento superficial de refinamento não é o suficiente para tratar o problema, deixando a correção incompleta, já que ele está ocorrendo principalmente em tecidos mais profundos da face. Com isso o uso da hidroxiapatita de cálcio como preenchedor restaura volumes perdidos imediatamente³.

A utilização do preenchedor no plano supraperiosteal também é segura, pois o plano é em grande parte desprovido de vasos sanguíneos, contudo é necessário o cuidado com os forames e nervos faciais. Sua viscosidade também evita que o produto migre para outros planos¹¹.

Segundo Jacovella PF (2008), após a aplicação do produto, o gel contido nele é dissipado e substituído por tecido mole, pois a hidroxiapatita de cálcio promove a formação de novos tecidos semelhantes ao seu ambiente circundante, ou seja, as suas propriedades imitam o ambiente no qual ele é colocado⁷.

A ação da hidroxiapatita de cálcio na flacidez tecidual.

Toda a avaliação é feita pelo profissional de acordo com cada paciente para identificar as principais indicações de procedimentos. A hidroxiapatita de cálcio pode ser utilizada em mais indicações, como por exemplo a flacidez tecidual, sendo também necessário em alguns casos, a

combinação de outros procedimentos, como já citado nesse artigo, procedimentos que promovam “relaxamento muscular, para a prevenção de novas linhas estáticas e paralisação das linhas dinâmicas...” alguns sinais do envelhecimento serão atenuados, mas não desaparecerão, dependendo do aspecto da pele⁷.

Podem-se destacar dois estudos realizados. No primeiro estudo, cinco pacientes com idades entre 55 e 73 anos (média de 63,4 anos) com rítes nasolabiais proeminentes receberam injeções subdérmicas de enchimento CaHA (Radiesse) em suas dobras nasolabiais bilaterais e 0,1 a 0,2 mL do material injetado na região retroauricular direita para posterior biópsia. O estudo mostrou que além de todos os indivíduos finalizarem o estudo sem complicações, as espécimes da biópsia que foram realizada após 6 meses do tratamento, revelaram que o aumento de tecidos moles com o preenchimento levou a um aumento da deposição de colágeno a longo prazo com uma resposta de tecido fibroblástico e histiocítico leve (localizado na Figura 1 e 2)¹².

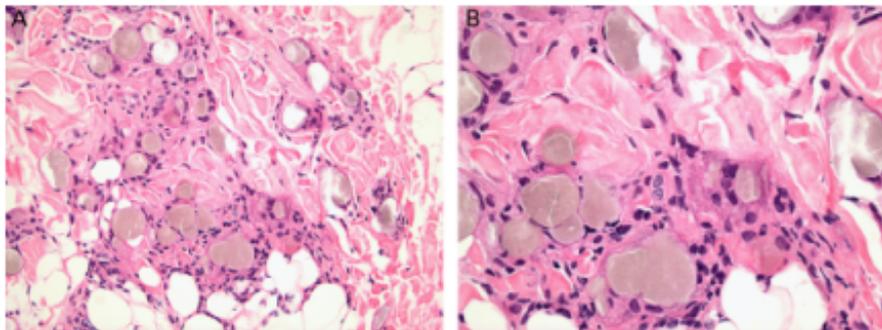


Figura 1 - mostra a deposição de colágeno e infiltração ao redor do preenchedor de microesferas com reação fibroblástica (hematoxilina e eosina)¹².

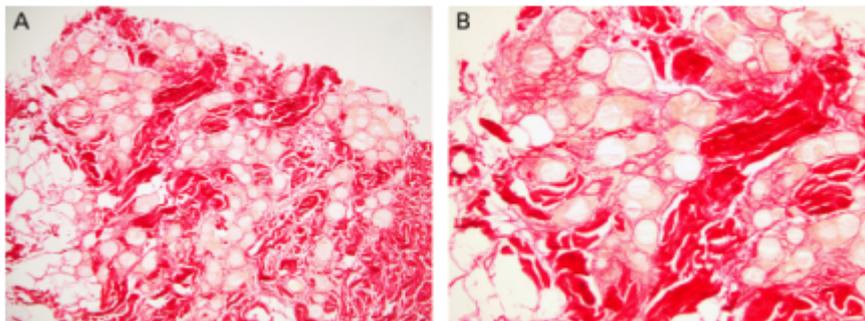


Figura 2- Fotomicrografias de menor (A) e maior potência (B) confirmando a deposição de colágeno¹².

O estudo também descreveu que na biópsia foram encontrados em maior quantidade o colágeno tipo I, que representa o colágeno mais abundante no organismo, presente em tendões, derme da pele, nos ossos e até mesmo na córnea¹³. Por outro lado, o colágeno tipo III (encontrado na artéria aorta do coração, nos pulmões, nos músculos dos intestinos, fígado, no útero) foi encontrado em menor quantidade dentro das espécimes de biópsia, consistentes com sua substituição gradual por colágeno Tipo I no processo de remodelação⁵.

No segundo estudo, vinte e uma mulheres com idades entre 35 a 45 anos, apresentando flacidez da pele do pescoço e do colo receberam múltiplas injeções lineares, subdérmicas de CaHA diluída com solução salina na visita 1 (período basal) e na visita 2 (4 meses). Para o tratamento de flacidez, a diluição utilizada pode variar de acordo com a espessura da pele: 1:2 em pele normal, 1:4 em pele fina e 1:6 em pele atrófica.¹⁴

Foram realizadas também biópsias cutâneas para avaliação de colágeno e elastina na região periauricular, ultrassom (DUB® SkinScanner 45 MHz) para medida da espessura da pele e cutometria para elasticidade e a pliability foram realizados no período basal (visita 1), 4 meses (visita 2) e 7 meses (visita 3). A satisfação do paciente e do investigador foi medida pela escala GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale). Segurança e tolerabilidade foram avaliadas através do relato espontâneo do paciente e pela observação dos investigadores.¹⁴

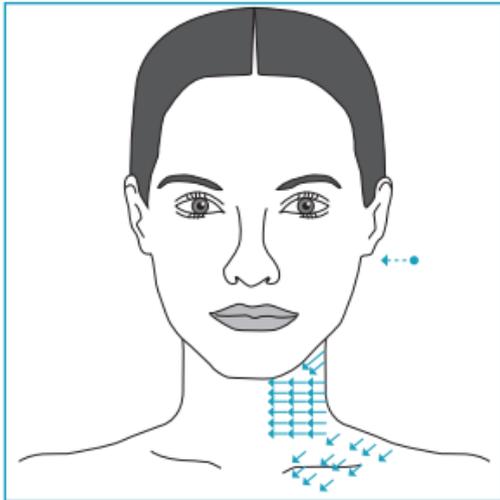


Figura 3 - Esquema de injeção. As injeções lineares de hidroxiapatita de cálcio diluída foram feitas no plano subdérmico utilizando-se agulha 27G de 19 mm.¹⁴

Os resultados histomorfológicos dos estudos mostraram que a expressão de colágeno tipo III aumentou significativamente 4 meses após o tratamento com hidroxiapatita de cálcio e diminuiu aos 7 meses. A expressão de colágeno tipo I elevou-se significativamente aos 4 meses e continuou a aumentar após a segunda injeção, apresentando um aumento significativo aos 7 meses. A elastina seguiu um padrão semelhante ao do colágeno tipo I (Figura 4) aumentando significadamente em 4 meses e pico em 7 meses. A expressão de CD34, marcador de angiogênese, aumentou de forma significativa aos 4 meses e aos 7 meses.¹⁴

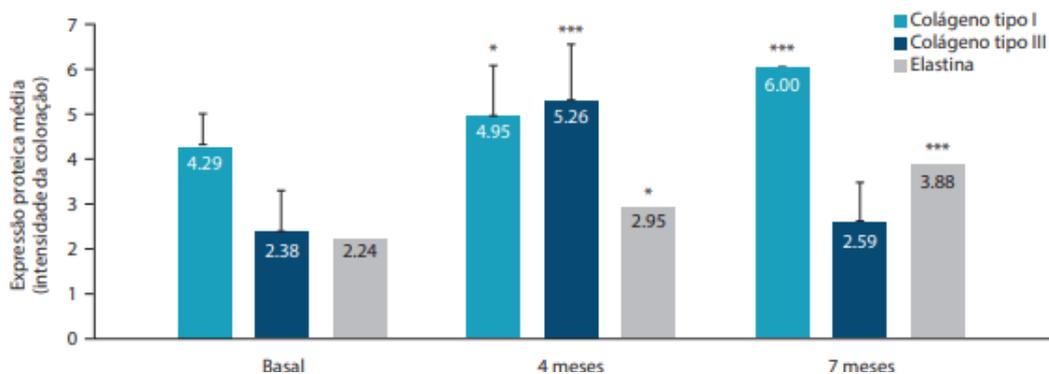


Figura 4 - Alterações nos níveis de expressão de colágeno (tipos I e III) e elastina no período basal e após tratamento com hidroxiapatita de cálcio diluída. Os dados apresentados correspondem à média ± desvio padrão.¹⁴

O ultrassom revelou aumentos na espessura dérmica em 4 meses e em 7 meses. Em contrapartida, a espessura epidérmica permaneceu sem alterações após o tratamento com hidroxiapatita de cálcio (Figura 5).¹⁴

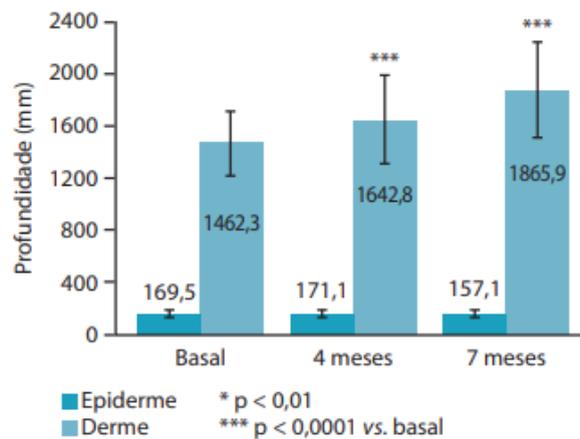


Figura 5 - 4. Espessura dérmica no período basal e após tratamento com hidroxiapatita de cálcio diluída, conforme demonstrado por ultrassom¹⁴.

O estudo concluiu que a neocolagênese após o tratamento com CaHA ocorreu em um processo de duas etapas, no qual o colágeno tipo I gradualmente substituiu o colágeno tipo III. Isso é consistente com o remodelamento da matriz extracelular em condições fisiológicas. A expressão de elastina também aumentou após o tratamento, seguindo um padrão semelhante ao da regulação ascendente de colágeno tipo I.¹⁴

A hidroxiapatita de cálcio diluída induziu uma neoangiogênese significativa, sugerindo que o tratamento com esta substância pode melhorar o fluxo sanguíneo e, portanto, o fornecimento de nutrientes para as áreas da pele tratadas. Na espessura dérmica e melhora das propriedades mecânicas da pele, incluindo elasticidade e pliability, estiveram associados à injeção de hidroxiapatita de cálcio diluída.¹⁴

A satisfação dos sujeitos e do investigador com os resultados estéticos foi alta, e o tratamento foi bem tolerado. Esses dados contribuem para os achados anteriores de que a injeção de hidroxiapatita de cálcio é um procedimento eficaz para melhora a longo prazo da qualidade da pele.³

A aplicação para flacidez é feita em plano subdérmico. De acordo com a figura 6 os pontos são feitos com cânula em retroinjeção em leques ou asteriscos com 2 ou 4 pontos de entradas em cada hemiface.¹⁴

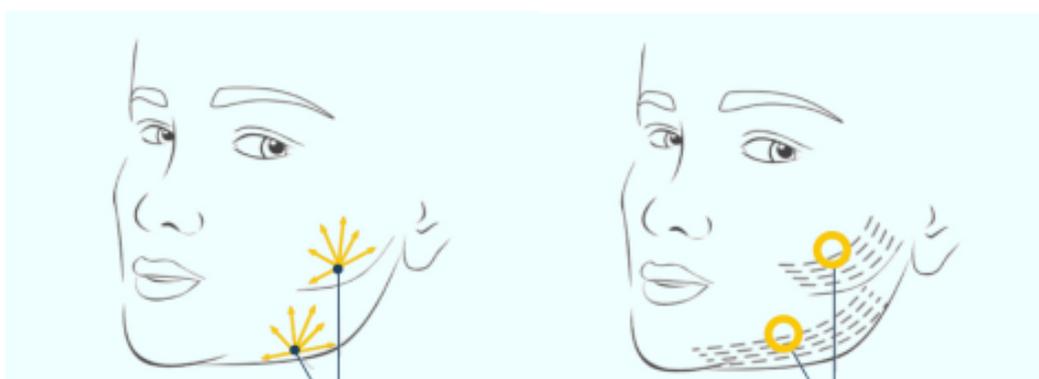


Figura 6- A figura 6 mostra a técnica de traves que é realizada com agulha para também a realização do tratamento de flacidez.¹⁵

Ácido hialurônico e hidroxiapatita de cálcio

De acordo com Fakh GN e Kadouch J. (2021), muitos medicamentos ou dispositivos são utilizados off-label (não possui indicação em sua bula) e o uso da hidroxiapatita de cálcio juntamente com o ácido hialurônico é um desses casos.

Os médicos estão aproveitando o complementar mecanismos de ação dos preenchedores HA e CaHA combinados de modo que os sujeitos recebam ambos os preenchedores em uma única sessão de injeção. Nesse formato, o HarmonyCa tem ganhado grande destaque, unindo as propriedades benéficas dos dois produtos.¹⁶

Em um estudo de caso Luciana Diaz *et. al.*, (2022) relataram o efeito de lifting facial através do injetável híbrido HarmonyCa que possui os dois compostos. O relato de uma paciente de 51 anos com queixa de flacidez facial foi monitorado por avaliações clínicas e ultrassonografias periódicas. O composto híbrido HarmonyCa foi aplicado nas regiões temporal, zigomático e ângulo mandibular. Imediatamente, após a aplicação, notou-se uma importante volumização nas áreas tratadas. Após 30 dias de aplicação do HarmonyCa, a paciente passou por uma reavaliação no qual foram constatados resultados satisfatórios. A conclusão foi que já no mapeamento ultrassonográfico facial padronizado foi observado espessamento da camada dérmica, notando mudanças significativas no aspecto clínico. A figura 7 contém os resultados de antes e depois do caso clínico¹.



Figura 7 - Fotos do antes e depois da paciente. ¹

CONCLUSÃO

Levando em consideração o que foi exposto, a hidroxiapatita de cálcio demonstrou ser eficaz atuando dentro da reestruturação facial como um preenchedor de efeito imediato, melhorando a morfologia e agindo como um sinalizador para os fibroblastos atuando na produção de novas células imitando o local onde foi aplicado, melhorando significativamente a flacidez cutânea gerada e devolvendo o volume perdido ao longo do tempo pelo processo de envelhecimento, cumprindo assim seu papel como bioestimulador de colágeno.

REFERÊNCIAS

1. Diaz L, Santos VBP, Cavalcante A, Huffenbaecher PSR, Queiroz TP, dos Santos PL, Rocha T. HARMONYCA®: Uma nova geração de injetáveis híbridos. *Aesthetic Orofacial Science*. 16 de novembro de 2022.
2. Coimbra DD, Uribe NC, Oliveira BS. “Facial squaring” in the aging process. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v. 6, n. 1, p. 65-71, 2014.
3. Graivier MH, Bass LS, Busso M, Jasin ME, Narins RS, Tzikas TL. Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for correction of the mid-and lower face: consensus recommendations. *Plastic and reconstructive surgery*, v. 120, n. 6S, p. 55S-66S, 2007.
4. Pavicic T. Complete biodegradable nature of calcium hydroxylapatite after injection for malar enhancement: an MRI study. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, p. 19-25, 2015.
5. Gabriel W; protocolos Minimamente Invasivos: Resultados Efetivos e segurança em Harmonização Orofacial: São Paulo-Nova Odessa, Napoleão Quintessense publishing Brasil; 2020. 1ª Edição; 59p
6. Oliveira CSFP de, Almeida TJ da S, Martins L de O, Sorpreso LATM, Finck NS. Hidroxiapatita de cálcio: uma revisão de eficácia, segurança e imagem quando usada como preenchedor e como bioestimulador. *RSD*, 2021Out.23 ;10(14):e05101421689.
7. Jacovella PF. Use of calcium hydroxylapatite (Radiesse®) for facial augmentation. *Clinical interventions in aging*, v. 3, n. 1, p. 161-174, 2008.
8. Bass LS, Smith S, Busso M, McClaren M. Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for treatment of nasolabial folds: long-term safety and efficacy results. *Aesthetic Surgery Journal*. 2010 v. 30, n. 2, p. 235-238.
9. Emer J, Sundaram H. Aesthetic applications of calcium hydroxylapatite volumizing filler: an evidence-based review and discussion of current concepts: (part 1 of 2). *J Drugs Dermatol*. 2013 Dec;12(12):1345-54. PMID: 24301235.
10. Steiner D, Addor F. Envelhecimento Cutâneo; Grupo GEN; 2014. 246p
11. Goldberg DJ, Bass LM, Fitzgerald R, Graivier MH, Lorenc ZP. Expanding treatment options for injectable agents. *Aesthetic Surgery Journal*, v. 38, n. suppl_1, p. S1-S7, 2018
12. Berlin AL, Hussain M, Goldberg DJ. Calcium hydroxylapatite filler for facial rejuvenation: a histologic and immunohistochemical analysis. *Dermatol Surg*. 2008 Jun;34 Suppl 1:S64-7. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34245.x. PMID: 18547184.
13. Merz Aesthetics Radiesse® restaura a contratilidade de fibroblastos das rugas e da pele normal. Janeiro de 2019.
14. Castro RG. Neocolagênese e propriedades mecânicas da pele melhoradas após injeção de hidroxiapatita de cálcio diluída no pescoço e colo: um estudo piloto. (Separata) Mar 2019.
15. Merz Aesthetics, Radiesse® Duo: Principais indicações e áreas de tratamento. Fevereiro de 2022.

16. Fakh-Gomez, N., Kadouch, J. Combinando Hidroxilapatita de Cálcio e Preenchimentos de Ácido Hialurônico para Indicações Estéticas: Eficácia de um Preenchimento Híbrido Inovador. *Aesth Plast Surg.*