

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
HOSPITAL DE CLÍNICAS
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
SERVIÇO DE DERMATOLOGIA**

**AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DE PREENCHIMENTO CUTÂNEO
COM HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO PARA CORREÇÃO
VOLUMÉTRICA DA FACE.**

MIKELI ARFELLI CABRERA

Monografia apresentada ao Programa de pós-graduação
em Dermatologia, como parte dos requisitos para obtenção do
certificado de conclusão da Especialização em Dermatologia.

Orientadora: Dra. Fabiane Mulinari-Brenner

Curitiba
2010

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 O ENVELHECIMENTO DO TERÇO MÉDIO DA FACE	10
2.2 RADIESSE® (HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO)	14
2.2.1 Histórico e características	14
2.2.2 Técnica de aplicação	16
2.2.3 Complicações	18
2.2.4 Durabilidade	19
2.2.5 Aspectos Radiológicos	20
2.2.6 Aspectos Histológicos	21
2.3 INFLAMAÇÃO GRANULOMATOSA	23
3 OBJETIVOS	25
4 MATERIAL E MÉTODO	26
4.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES	26
4.2 TÉCNICA DE APLICAÇÃO DO RADIESSE®	27
4.3 AVALIAÇÃO SUBJETIVA E CLÍNICA	28
4.4 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA	29
4.5 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA	29
4.6 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA	30
5 RESULTADOS	31
5.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	31
5.2 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA	36
5.3 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA	37
5.3.1 Microscopia Óptica	37
5.3.2 Microscopia de Polarização	41
6 DISCUSSÃO	47
6.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	47
6.2 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA	49
6.3 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA	50
6.3.1 Microscopia Óptica	50
6.3.2 Microscopia de Polarização	54
7 CONCLUSÕES	56

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
9 ANEXOS	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação do grau de lipoatrofia facial segundo Ascher et al. 2006.

Tabela 2: Idade das pacientes. Distribuição por faixa etária.

Tabela 3: Grau de lipoatrofia facial das pacientes. Classificação segundo Ascher et al. 2006.

Tabela 4: Classificação do padrão de redução volumétrica da região malar proposto por Bender et al.

Tabela 5: Avaliação da dor relatada durante o procedimento.

Tabela 6: Complicações observadas após 1 semana do preenchimento com Radiesse®. * múltiplas respostas.

Tabela 7: Grau de satisfação das pacientes avaliado com a escala de melhora estética global.

Tabela 8: Avaliação médica do resultado global do preenchimento.

Tabela 9: Comparação entre a avaliação médica e a avaliação subjetiva das pacientes.

Tabela 10: Avaliação médica apontando os sítios faciais com evidência de melhora.

Tabela 11: Sumário da avaliação histológica com 24 semanas. Localização* localização do preenchedor na amostra: DM=derme média, DP=derme profunda, HP=hipoderme.

Tabela 12: Quantidade de colágeno tipo III, comparação da média de pixels entre o local com Radiesse® e o controle.

Tabela 13: Quantidade de colágeno tipo III, comparação da média de pixels entre o local com Radiesse® e o controle.

Tabela 14: Porcentagem de área de colágeno tipo III, comparação da média de porcentagem de área de pixels entre o local com Radiesse® e o controle.

Tabela 15: Proporção de colágeno tipo III, comparação da proporção de média de pixels entre o local com Radiesse® e o controle.

Tabela 16: Quantidade de colágeno tipo III e tipo I no local com Radiesse®, comparação da média de pixels dos tipos de colágeno.

Tabela 17: Quantidade de colágeno tipo III e tipo I no controle, comparação da média de pixels dos tipos de colágeno.

Tabela 18: Aplicação do teste de Mann-Whitney para verificar a associação entre as variáveis: quantidade de colágeno, infiltrado linfocitário e histiocitário e aspecto das microesferas.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1: Regiões malares com maior redução volumétrica.

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

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

Figura 4: Radiesse® em tecidos moles de face detectados em exames de imagem. A - Radiografia, Fonte: FEENEY et al., 2009; B- Tomografia computadorizada, Fonte: CARRUTHERS, A. et al., 2008; C- Ressonância magnética, Fonte: COLEMAN, K. M. et al., 2008; D- PET/CT, Fonte: COLEMAN, K. M. et al., 2008. Setas mostrando a área contendo o preenchedor.

Figura 5: Marcação facial antes do preenchimento. Foram traçadas duas linhas paralelas, uma na altura do bordo orbicular inferior e outra na columela nasal. Uma linha adicional partindo do canto interno do olho com disposição paralela ao sulco nasogeniano delimitou a região malar lateral que seria preenchida.

Figura 6: Posição para obter a incidência axial de Hirtz.

Figura 7: Imagem de paciente que desenvolveu hematoma malar logo após o procedimento.

Figura 8: Exemplos de radiografia com incidência axial de Hirtz mostrando Radiesse® em região de tecidos moles sobre o arco zigomático com aspecto radiopaco de densidade intermediária entre o osso e tecido mole adjacente. A- Imagem radiológica panorâmica. B- Detalhe de área supra-zigomática direita.

Figura 9: Comparação das microesferas de CaHA *in natura* e em tecido humano após 24 semanas. A- Esfregaço em lâmina e lamínula com Radiesse® *in natura*, microesferas com formas e tamanhos

regulares. B- Histologia em HE após 24 semanas da injeção de Radiesse®, microesferas com formas e tamanhos irregulares.

Figura 10: Histologia em HE após 24 semanas de preenchimento com Radiesse®. A e B- Observam-se microesferas de CaHA rodeadas por infiltrado linfohistiocitário de intensidade variável e células gigantes.

Figura 11: Histologia em HE mostrando microesferas de CaHA e o infiltrado linfohistiocitário com irregularidade das microesferas no interior de células gigantes e os histiócitos ao redor com citoplasma abarrotado de material cinza-azulado que corresponde a fragmentos de CaHA. A- Células gigantes do tipo Langhans. B- Células gigantes tipo corpo estranho.

Figura 12: Aspecto microscópico do gel carreador. A- Histologia em HE da área que recebeu Radiesse com material arroxeadado amorfo em meio às microesferas, cercado por histiócitos e linfócitos. B- Esfregaço de Radiesse® corado com HE mostrando o gel em meio à microesferas com coloração arroxeadada.

Figura 13: Microscopia em HE com eosinófilos perivasculares e intersticiais em derme média e superficial. HE com aumento de 40x.

Figura 14: Microscopia em HE realizada após 2 semanas de preenchimento com Radiesse®. A- Derme superficial com infiltrado linfohistiocitário perivascular e intersticial; B- Microesferas de CaHA vistas em maior aumento, cercadas por infiltrado linfohistiocitário e fibrina; C e D- Histiócitos em septo de hipoderme e derme profunda, contendo material arroxeadado em seu citoplasma.

Figura 15: Microscopia de polarização de derme profunda para avaliação do colágeno, coloração de picrossírios em aumento de 40 x. Colágeno tipo III aparece com cor verde e colágeno tipo I aparece com cor laranja. A Biópsia pré-preenchimento. B- Biópsia após 24 semanas de preenchimento.

Figura 16: Histopatologia do polimetilmetacrilato (PMMA) que se apresenta em microesferas e desencadeia resposta histiocitária semelhante ao Radiesse®. HE aumento de 40x. Imagem fornecida pela Dra Betina Werner.

Gráfico 1: Aumento do colágeno induzido pelo Radiesse® em modelo canino. Modificado de Coleman, K. M. et al., 2008.

Gráfico 2: Distribuição das pacientes por faixa etária.

Gráfico 3: Avaliação da dor relatada durante o procedimento.

Gráfico 4: Grau de satisfação das pacientes avaliado com a escala de melhora estética global.

Gráfico 5: Avaliação médica do resultado global do preenchimento.

Gráfico 6: Quantidade global de colágeno, comparação da média de pixels entre a área preenchida por Radiesse® e área controle.

Gráfico 7: Quantidade de colágeno tipo III e tipo I no local com Radiesse®, comparação da média de pixels dos tipos de colágeno.

Gráfico 8: Quantidade de colágeno tipo III e tipo I no controle, comparação da média de pixels dos tipos de colágeno.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Preenchimentos cutâneos para restauração do volume malar e o Radiesse®, um preenchedor de hidroxapatita de cálcio indicado para este fim, ganharam destaque nos últimos anos entre os procedimentos de rejuvenescimento facial.

OBJETIVO: Avaliação sob aspectos clínicos, radiológicos e histológicos de pacientes submetidas a preenchimento malar com Radiesse®.

MÉTODO: Doze pacientes submetidas a preenchimento malar por via trans-oral com 0,6 ml de Radiesse® e acompanhadas com avaliações clínicas e fotografias por 24 semanas. Foram submetidas a exame radiológico facial e histológico retroauricular, este último com as colorações de hematoxilina-eosina e picrossírios após 24 semanas do preenchimento do local.

RESULTADOS: O preenchimento cursou com dor moderada e complicações leves e transitórias principalmente hematoma e sensibilidade local. No seguimento clínico, os resultados foram discretos na avaliação de pacientes e médicos, sem mudanças estatisticamente significantes em 24 semanas. Na avaliação radiológica, às cegas ou não, a incidência axial de Hirtz identificou o Radiesse® em posição supra-zigomática apresentando-se com radiopacidade menor que o tecido ósseo. Nas incidências frontal, perfil e Waters o preenchedor não foi identificado. O estudo histológico mostrou linfócitos, histiócitos e células gigantes constituindo um infiltrado granulomatoso do tipo corpo estranho e as microesferas de hidroxapatita de cálcio cercadas por este infiltrado apresentavam graus variados de degradação. Na coloração de picrossírios avaliada com luz polarizada, determinou-se produção de colágeno tipo I e III entre as microesferas, com predomínio deste último, porém na comparação do colágeno global entre a área com preenchedor e a região controle correspondente sem preenchedor havia uma quantidade menor na área com preenchedor.

CONCLUSÃO: O procedimento mostrou-se seguro e moderadamente doloroso. Proporcionou melhora discreta segundo avaliação de pacientes e médicos. O raio X com incidência axial de Hirtz foi útil para detectar o Radiesse® em tecidos moles da região malar, sem interferência no diagnóstico de fraturas ósseas, porém sem definir com exatidão a posição do preenchedor. A resposta tecidual ao Radiesse® promoveu inflamação granulomatosa do tipo corpo estranho e produção de colágeno, com predomínio do tipo III.

Descritores: preenchedor cutâneo, hidroxapatita de cálcio, Radiesse®, rejuvenescimento facial.

1 INTRODUÇÃO

O dermatologista que trabalha com cirurgia cosmiátrica deparou-se nos últimos anos com uma diversificação no arsenal terapêutico sem precedentes. Frente a este cenário, uma atuação com cautela, rigor técnico, lisura ética e embasamento científico se faz necessário ao dermatologista criterioso.

Dentre os procedimentos que ganham destaque nesse cenário está o restabelecimento de volume facial, cada vez mais valorizado como componente importante para atingir resultados ideais nas intervenções para rejuvenescimento. Inúmeros preenchedores foram lançados no mercado nos últimos anos para este fim. Entre eles, o Radiesse® tem se destacado e apenas quatro anos após sua aprovação para uso cosmiátrico nos Estados Unidos ganhou a preferência de inúmeros profissionais e pacientes. Um crescente número de artigos científicos trata do assunto, porém várias lacunas no conhecimento sobre a interação entre o Radiesse® e os tecidos humanos aguardam esclarecimentos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O ENVELHECIMENTO DO TERÇO MÉDIO DA FACE

Os processos que levam ao envelhecimento facial envolvem redução de volume, redução de elasticidade e ptose dos tecidos moles. Têm início na terceira década de vida e torna-se aparente a partir da quarta década.

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

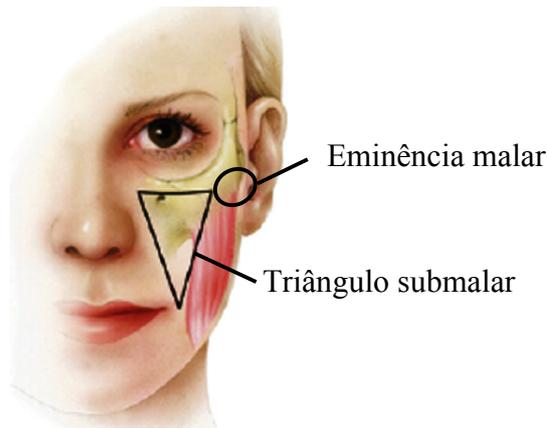


Figura 1: Regiões malares com maior redução volumétrica.

Três padrões de redução volumétrica da eminência malar foram propostas por Bender em 1993 e seu conhecimento propicia melhores decisões terapêuticas na restauração de volume da região. A hipoplasia malar primária ou tipo 1 se caracteriza por hipoplasia óssea com quantidade adequada de tecido mole, o tratamento deverá projetar lateralmente e promover arqueamento da bochecha. A deficiência submalar ou tipo 2, que é o padrão mais associado ao envelhecimento, ocorre por deficiência de tecido mole em área submalar associada a uma estrutura óssea adequada, como resultado a região malar fica com aspecto achatado. Neste caso, o tratamento visa preencher a área deprimida e promover projeção anterior da região. Na forma combinada ou tipo 3 a paciente tem deficiência concomitante de tecidos ósseo e mole, neste padrão os efeitos do envelhecimento são mais precoces e marcantes e no tratamento deve-se associar o aumento volumétrico malar e submalar (BENDER, 2008).

A gordura da região malar dispõe-se em formato triangular com base voltada para o sulco nasogeniano e ápice voltado para a proeminência do arco zigomático. A redução volumétrica e redistribuição deste tecido têm um dos papéis mais significativos na atrofia malar da face envelhecida. Define-se lipoatrofia como “perda de gordura facial devido idade, trauma ou doença, manifestando-se por aplainamento e entalhe dos contornos convexos normais.” Uma forma prática e acessível de quantificar a lipoatrofia de qualquer etiologia é por meio de um sistema de graduação da lipoatrofia facial, proposto pelo Painel de Lipoatrofia em 2006 (Tabela 1). Esta tabela classifica a atrofia facial em 5 graus, de acordo com três critérios: contorno, proeminência óssea e visibilidade da musculatura subjacente das regiões malares, temporais, pré-auriculares, periorais e periorbitais (ASCHER et al., 2006).

Tabela 1: Classificação do grau de lipoatrofia facial modificado de Ascher et al. 2006.

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

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

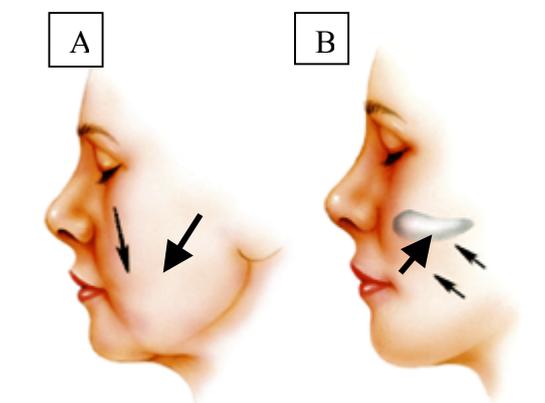


Figura 2: A- Vetores do envelhecimento facial; B- Ação oposta aos vetores do envelhecimento promovida pelo aumento de volume malar.

Na derme, observa-se redução da síntese de colágeno tipo I e aumento da degradação como resposta a exposição ultravioleta. As fibras elásticas ficam mais tortuosas, tornam-se

distorcidas e com menos elasticidade. Essas alterações comprometem a força tênsil e a resiliência cutânea (FRIEDMAN, 2005).

Observa-se uma evolução no manejo da face envelhecida. As terapias mais praticadas por dermatologistas e cirurgiões plásticos priorizavam a correção de rugas, sulcos, discromias e flacidez. Procedimentos com alvo no aumento volumétrico eram menos praticados e havia poucas opções disponíveis para este fim. Nos últimos anos, ocorreram avanços na compreensão da fisiologia do envelhecimento facial, com maior destaque para o papel da perda de volume e valorização de procedimentos que visam sua correção (DEFATTA et al., 2010).

O aumento da região malar promove resultados significativos por restituir a convexidade desta área, característica própria da mulher jovem. Adicionalmente promove reposição tecidual do tecido mole adjacente do terço médio e inferior da face, com efeitos secundários atenuando o sulco nasogeniano e melhorando o contorno mandibular (figura 2 B).

Para aumento do volume região malar dispõem-se de opções cirúrgicas e não cirúrgicas. Os procedimentos cirúrgicos envolvem implantes aloplásticos de silicone e politetrafluoroetileno com apresentações de formatos distintos de acordo com o defeito apresentado. Algumas são indicadas para aumento submalar, outras para aumento de arco zigomático ou uma combinação das alternativas anteriores. Oferecem bons resultados, porém associados aos riscos da intervenção cirúrgica e suas complicações, não sendo raros os casos que evoluem com infecção do sítio receptor obrigando a retirada do implante (BINDER et al. 2008). A opção não-cirúrgica envolve preenchimento de partes moles, que pode ser feito com gordura autóloga ou preenchedores sintéticos como hidroxapatita de cálcio (Radiesse®), ácido polilático (Sculptra®), polimetacrilatos (Artefill® e Metacrill®), ácido hialurônico e polímeros de hidrogel. O Radiesse® tem ganhado a preferência de vários médicos e pacientes devido à maior durabilidade quando comparado a gordura e ácido hialurônico, porém não definitivo como o polimetacrilato, junto à proposta de maior segurança e intensa publicidade. Preconiza-se o uso de volumes de 2 a 4 ml para restauração de volume malar com Radiesse®, embora resultados satisfatórios sejam notados com uso de 1 ml do produto (JACOVELLA, 2006).

2.2 HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO (RADIESSE®)

2.2.1 Histórico e características

Os preenchedores cutâneos tornaram-se uma opção não-cirúrgica versátil para correção de contorno e volume facial, com múltiplas aplicações estéticas potenciais. A história dos preenchedores remonta a 1893, quando Neuber usou blocos de gordura autólogos para correção de depressões faciais, material ainda com aplicações nos dias atuais. Brunings, em 1911, descreveu a técnica de livre transferência de gordura empregando seringa. Em 1899 empregou-se parafina em região escrotal como prótese em paciente com tuberculose avançada, prática abandonada pelos altos índices de complicações associadas às reações teciduais a parafina. Baronders, em 1953, introduziu o uso do silicone líquido na medicina, atualmente em desuso para fins de preenchimento pelas altas taxas de migração e formação de granuloma. Na década de 80 passou-se a utilizar colágeno bovino, que exigia realização de testes de sensibilidade e possuía baixa durabilidade. Grandes avanços ocorreram na última década, com o advento do colágeno derivado de fibroblastos humanos e, logo em seguida, do ácido hialurônico. Este se tornou muito popular, devido segurança e bons resultados, disseminou a prática de preenchimento cutâneo e estimulou o desenvolvimento de novos materiais para este fim. Produtos sintéticos como hidroxapatita de cálcio (Radiesse®), ácido poli-L-lático (Sculptra®), polimetilmetacrilato (Metacrill®), com maior durabilidade, foram colocados no mercado nos últimos anos, ampliando o leque de opções e tornando a escolha do melhor produto para cada situação uma tarefa cada vez mais complexa (TZIKAS, 2008).

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

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



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

A CaHA é conhecida por dentistas e por diversas especialidades médicas, como radiologistas, otorrinolaringologistas, urologistas, cirurgiões bucomaxilares há duas décadas. É usado como contraste radiológico, para correção de defeitos em cordas vocais, no tratamento da incontinência urinária de esforço, refluxo vesicoureteral e implantado em defeitos ósseos.

Em 2003 surgiram as primeiras publicações sobre do emprego estético da CaHA. Dois anos mais tarde, em 2006, foi aprovado pelo US FDA para implantação subdérmica na correção de rugas e sulcos faciais moderados a importantes e na correção da lipodistrofia relacionada ao vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Desde então, é crescente o número de publicações com usos distintos de sua indicação inicial e disseminam-se opções de emprego *off-label* do produto na prática dermatológica (JACOVELLA, 2006, BUSSO; APPLEBAUM, 2007, LIZZUL; NARURKAR, 2010). Entre os empregos *off-label* do Radiesse®, destacam-se pelo maior número de publicações o aumento volumétrico da região malar e submalar, correção de linhas de marionete, defeitos da comissura oral, restabelecimento de volume da mão envelhecida, correção de defeitos nasais, linhas glabellares, correção de cicatrizes de acne (JACOVELLA, 2006, ROKHSAR; CIOCON, 2008). Há relatos anedóticos sobre o uso de Radiesse® sobre pericôndrio com

excelentes resultados para correção de cicatrizes nasais ou auriculares, incluídos aquelas geradas pela retirada de tumores cutâneos (BERLIN, A. et al., 2006).

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

2.2.2 Técnica de aplicação

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

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

Um estudo mostrou que não há alterações nas propriedades físicas do Radiesse® com a adição de 0.23ml de lidocaína a 2% com ou sem vasoconstritor. Na concentração avaliada não ocorreram alterações de pH ou elasticidade da mistura comparado ao Radiesse® isolado. A viscosidade e a força de extrusão da mistura diminuem quando se aumenta a concentração de lidocaína (BUSSO; VOIGTS, 2008). A adição de anestésico a seringa do preenchedor é efetuada com o conector do tipo fêmea-fêmea Luer-lok, não disponível no Brasil ou com a torneira de três vias da marca Embramed produzida no Brasil. (HAMMERSCHMIDT, SATO, 2010).

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

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

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

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

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

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

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

2.2.3 Complicações

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

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

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

Apenas um relato de caso reportou migração, com ocorrência de nódulo à distância do sítio de aplicação. Trata-se de uma paciente que após duas semanas da injeção de Radiesse® em

sulco nasogeniano e linhas de marionete desenvolveu nódulo em lábio inferior (BEER 2007). As opções disponíveis para tratar os nódulos são infiltrações seriadas de corticóides, excisão cirúrgica, massagem ou observação (LIZZUL; NARURKAR, 2010).

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

2.2.4 Durabilidade

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

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

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

2.2.5 Aspectos Radiológicos

A CaHA tem comportamento radiopaco e é usado como contraste radiológico há cerca de duas décadas. Ocasionalmente o Radiesse® injetado em tecido mole perioral pode ser detectado em exame radiológico da arcada dentária (figura 4 A). Nessa localização deve ser diferenciado de algumas entidades como calcificações distróficas ou heterotópicas, ostomas miliares de pele, miosite ossificante e corpo estranho (VALIYAPARAMBIL et al., 2009)(FEENEY et al., 2009). Apresenta-se com densidade maior que os tecidos moles, porém menor que o osso cortical e medular. A densidade da imagem do Radiesse® diminui com o passar dos meses, porém isso não é acompanhado por redução no resultado clínico (VAZQUEZ; ROSENTHAL, 2010).

O Radiesse® nem sempre é visto em radiografias convencionais, geralmente só é detectado quando são aplicados grandes volumes, como na correção da lipodistrofia associada ao HIV. Porém, pode ser nitidamente observado em tomografias computadorizadas (TAC) mostrando hiperatenuação, mesmo quando em pequenos volumes (figura 4 B). Nas tomografias repetidas após 12 meses do preenchimento não se observa qualquer evidência do material. A CaHA não compromete a avaliação de estruturas adjacentes. Sua presença bilateral e simétrica auxilia na distinção com achados patológicos que habitualmente não exibem essas características (CARRUTHERS, A. et al., 2008).

O Radiesse® também pode ser detectado em ressonância magnética (figura 4 C), apresentando-se com sinal de intensidade intermediária. Mais recentemente, foi detectado através de tomografia com emissão de pósitrons (PET/CT), exame cada vez mais usado no seguimento de pacientes oncológicos. A área preenchida pelo Radiesse® apresenta captação de 2-fluoro 2-dioxi-D-glicose (FDG) no PET/CT (figura 4 D). Esta captação tem potencial de causar resultados falso-positivos, especialmente em pacientes com tumores primários de cabeça e pescoço, com matriz calcificada ou osteóide na apresentação inicial. Acredita-se que o mecanismo de marcação pelo FDG da área preenchida esteja relacionado à glicólise em células histiocitárias e fibroblastos que se depositam ao redor do preenchedor (FEENEY et al., 2009).

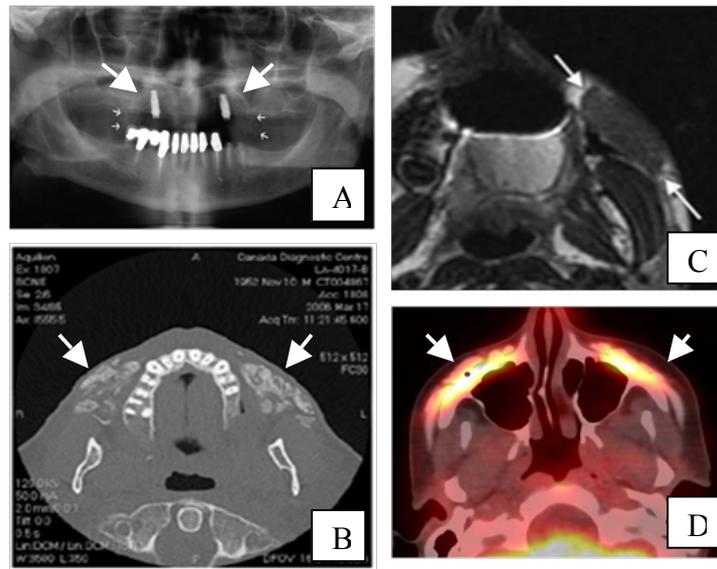


Figura 4: Radiess® em tecidos moles de face detectados em exames de imagem. A - Radiografia, Fonte: FEENEY et al., 2009; B- Tomografia computadorizada, Fonte: CARRUTHERS, A. et al., 2008; C- Ressonância magnética, Fonte: COLEMAN, K. M. et al., 2008; D- PET/CT, Fonte: COLEMAN, K. M. et al., 2008. Setas mostrando a área contendo o preenchedor.

2.2.6 Aspectos Histológicos

Poucos estudos com reduzido número de pacientes avaliam o comportamento histológico da pele humana em resposta ao Radiess®. Em um dos primeiros estudos sobre o assunto, três biópsias feitas após 1 mês de preenchimento não mostraram reação inflamatória ou deposição de colágeno. O exame foi repetido após seis meses, mostrando células gigantes multinucleadas ao redor das microesferas associadas com resposta fibroelástica. As microesferas apresentavam leve irregularidade em sua superfície ao contrário da uniformidade vista na primeira amostra. Apesar destas descrições o autor concluiu que não havia granuloma ou reação de corpo estranho (MARMUR et al., 2004).

Um estudo em modelo canino avaliou o conteúdo de colágeno usando coloração de picrossírios sob luz polarizada com análise fotométrica e concluiu que o Radiess® é capaz de induzir neocolagênese partir da 18ª semana de aplicação (Gráfico 1). A administração intradérmica determinou maior deposição de colágeno comparada à subcutânea. Esse estudo apresentou as limitações de avaliar apenas 6 animais e não contar com a avaliação do conteúdo basal de colágeno, antes do preenchimento. O mecanismo da indução de síntese de colágeno permanece indefinido, hipóteses apontam para distensão dos fibroblastos por efeito mecânico ou produção de citocinas

como o TGF-beta (Fator Transformador do Crescimento beta). O estudo não determinou se a neocolagênese poderia melhorar o resultado clínico alcançado, porém sugere que promova aumento da durabilidade deste resultado. A capacidade de um preenchedor induzir neocolagênese emerge como efeito interessante já que a atrofia tecidual causada pelo envelhecimento, que resulta nos sulcos e distrofias alvos do tratamento com esses materiais, é causada parcialmente por redução da densidade de colágenos e aumento em sua fragmentação (COLEMAN, K. M. et al., 2008).

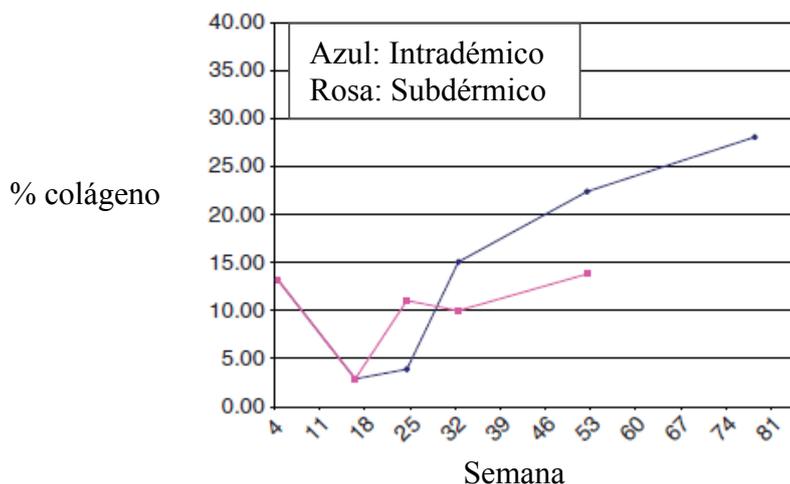


Gráfico 1: Aumento do colágeno induzido pelo Radiesse® em modelo canino. Modificado de Coleman, K. M. et al., 2008.

Em outro estudo, realizado com o apoio da BioForm Medical Inc., efetuou-se biópsias retroauriculares em seis pacientes após 6 meses de preenchimento. Foram encontradas respostas histiocitária leve e fibroblástica, com produção de colágeno tipo I e em menor quantidade, colágeno tipo III, que se depositaram ao redor das microesferas. Em adição, notou-se discreta irregularidade na superfície das microesferas (BERLIN, A. L. et al., 2008). Este estudo deteve-se mais a caracterização da neocolagênese e não valorizou a reação histiocitária.

Mais tarde, outro estudo avaliou biópsias 2, 6 e 18 meses pós-preenchimento com coloração de hematoxilina-eosina e picrossírios. Neste estudo encontrou-se infiltrado linfocitário e múltiplas células gigantes de corpo estranho ao redor das microesferas de CaHA, sem nenhuma deposição de colágeno. Concluiu-se que o Radiesse® desencadeou uma agressiva reação de corpo estranho, associada à degradação das partículas, explicando o comportamento não definitivo do preenchedor. Como até então se acreditava que a CaHA seria imunologicamente inerte, levantou-se a hipótese de que essa reação fosse promovida pelo gel carreador ou pela distensão do tecido. Esse artigo levantou dúvidas sobre a propriedade inerte da CaHA e a sua capacidade de induzir

neocolagênese. Os autores reforçaram a necessidade de novos estudos para sanar essas contradições (HOLZAPFEL et al., 2008).

2.3 INFLAMAÇÃO GRANULOMATOSA

A inflamação granulomatosa é um padrão de reação inflamatória crônica que tem o macrófago ativado como célula predominante, com uma aparência modificada e recebe o nome de macrófago epitelióide. Este se caracteriza por agrupar-se e formar pregas interdigitais com outros macrófagos, com diferenciação de áreas de adesão mais íntimas, semelhante a células epiteliais. Como consequência desse processo de diferenciação ocorre perda da nitidez entre os limites dessas células.

O granuloma é definido como área focal com inflamação granulomatosa, consiste em uma agregação microscópica de macrófagos epitelióides circundados por leucócitos mononucleares, principalmente linfócitos e às vezes plasmócitos. O termo reação granulomatosa pode ser empregado como sinônimo de inflamação granulomatosa. Sua formação depende de estímulos recebidos dos linfócitos T ou são gerados pelo contato do agente inflamatório com o tecido. O interferon gama (IFN gama), fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa) e interleucina 1 (IL-1) desempenham um importante papel na transformação dos macrófagos em células epitelióides e na formação das células gigantes.

Há dois tipos de granulomas: o granuloma de corpo estranho e o granuloma imune. Os granulomas de corpo estranho são incitados por corpos estranhos imunologicamente inertes. Como exemplos são citados talco e fios de sutura, que não suscitam uma resposta imunológica e são grandes demais para permitir a fagocitose por um único macrófago. Em geral é possível identificar o material estranho no centro do granuloma. Já o granuloma imune é formado em resposta a partículas capazes de ativar linfócitos T.

Com frequência as células epitelióides se fundem formando células gigantes que podem atingir diâmetros de 40 a 50 micrômetros e compreendem uma grande massa de citoplasma contendo 20 ou mais núcleos arranjados perifericamente, na célula gigante do tipo Langhans, ou aleatoriamente, na célula gigante do tipo corpo estranho. Essa reorganização dos núcleos na periferia depende da ocorrência de mudanças no citoesqueleto que ocorrem no granuloma

imunogênico. Essa distinção nem sempre será nítida e não é incomum a coexistência dos dois tipos de células gigantes num granuloma.

Os granulomas epitelióides evoluem para cura por fibrose. Suas células produzem citocinas que induzem síntese dos componentes da matriz extracelular, promovendo deposição de colágeno, algumas fibras elásticas e componentes amorfos da matriz extracelular de forma centrípeta, produzindo cicatrizes que, algumas vezes, tomam aspecto de bulbo de cebola. A fibrose concêntrica avança progressivamente para o centro do granuloma, à medida que as células epitelióides vão desaparecendo por apoptose. Se o agente inflamatório e a necrose não são completamente reabsorvidos, a fibrose se estabiliza, encapsulando-os. Se ao contrário, ocorre reabsorção completa do agente indutor do granuloma, a fibrose será removida por ação de collagenases e a cicatriz tende a desaparecer.

3 OBJETIVOS

- 1- Avaliar segurança e eficácia da técnica do preenchimento trans-oral com Radiesse® para aumento do volume da eminência malar em pacientes com distrofia facial associada ao envelhecimento e acompanhar os resultados clínicos por 24 semanas.
- 2- Avaliar as características radiológicas da CaHA aplicada em tecidos moles da face, a capacidade de interferência da CaHA na análise radiográfica convencional e o uso deste exame para diagnosticar a presença e a posição do preenchedor.
- 3- Determinar as repercussões histopatológicas ao Radiesse® e a morfologia das microesferas de Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) após 24 semanas de permanência na pele humana.

4 MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo prospectivo, longitudinal, não controlado e não cego que avaliou sob aspectos clínicos, radiológicos e histopatológicos, pacientes submetidas a preenchimento facial com hidroxapatita de cálcio (Radiesse®) com a finalidade de restabelecer volume e contorno facial deteriorado pelo envelhecimento. O trabalho recebeu aprovação do Comitê de Ética da instituição e foi realizado no período de janeiro a novembro de 2010. Não existiram conflitos de interesse durante a realização do estudo.

4.1. SELEÇÃO DE PACIENTE

Foram selecionadas 12 pacientes femininas oriundas do Ambulatório de Cosmiatria do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Como critério de inclusão a paciente deveria ter acima de 40 anos de idade e apresentar redução volumétrica da região malar conseqüente ao envelhecimento.

Foram excluídas gestantes, portadoras de colagenoses, imunodeficiências, doenças cutâneas oncológicas, disfunções orgânicas, história pregressa ou atual de transtornos psiquiátricos. Descartou-se a presença de doença inflamatória cutânea, infecção ou uso prévio de outro preenchedor na região malar e retroauricular. Após serem informadas dos riscos, benefício, potenciais complicações, assinaram um termo de consentimento. Todas permaneceram no estudo até seu término. As voluntárias tinham entre 41 e 73 anos e idade com uma média de 55 anos e 7 meses. As faixas etárias mais representadas no estudo são de 41 a 50 anos e 61 a 70 anos, cada uma delas com 41,67% (Tabela 2 e Gráfico 2).

Tabela 2: Idade das pacientes. Distribuição por faixa etária.

Idade (anos)	f	%
41 a 50	5	41,67
51 a 60	1	8,33
61 a 70	5	41,67
71 a 80	1	8,33

TOTAL	12	100
-------	----	-----

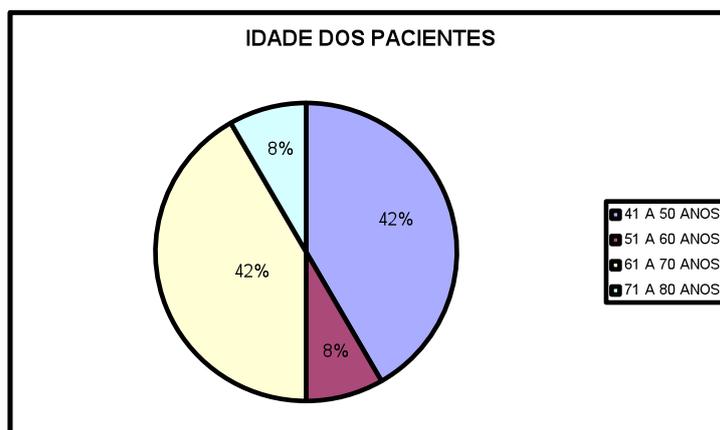


Gráfico 2: Distribuição das pacientes por faixa etária.

4.2 TÉCNICA DE APLICAÇÃO DO RADIESSE®

O preenchimento com Radiesse® foi realizado no período de janeiro a março de 2010, pela pesquisadora e a orientadora do estudo, residente em dermatologia e médica dermatologista, respectivamente.

A região malar lateral foi previamente marcada com a paciente em posição sentada, conforme apresentado na figura 5. As pacientes efetuaram bochecho com solução anti-séptica bucal, em seguida era realizado o bloqueio do nervo infra-orbital por via trans-oral com dois mililitros de lidocaína 2% com epinefrina. Para complementar a analgesia, o preenchedor foi misturado a 0.2 ml de lidocaína 2% com epinefrina, com o intermédio de um conector fêmea-fêmea Luer-lok, através de 10 movimentos de transferência entre a seringa pré-carregada com o 1.3 ml de Radiesse® e uma seringa de 5 ml com 0.2 ml do anestésico, resultando num conteúdo de 1.5 ml.

O Radiesse® foi implantado na derme profunda e subcutâneo da região malar lateral com agulha 23 G x 1” (25mm x 0.6mm), com técnica de bolus por via trans-oral, a partir do sulco gengivo-labial, tomando como referência o espaço entre o canino e o primeiro molar superiores. Nesse trajeto do recesso jugal superior até a hipoderme da região malar lateral não se espera contato com nervos ou vasos de maiores calibres e nem com outras estruturas nobres que pudessem ser comprometidas durante o procedimento. Cada região malar recebeu um volume de 0.6 ml do preenchedor. Em seguida a área foi massageada para moldar o produto.

Nesta ocasião, um volume de 0.3 ml de Radiesse® foi aplicado na derme profunda e hipoderme da região retroauricular direita, com técnica de retroinjeção linear com 2 cm de extensão, com início 1 cm abaixo da inserção superior da orelha. Esse local foi alvo de biópsia após 24 semanas.



Figura 5: Marcação facial para o preenchimento. Foram traçadas duas linhas paralelas, uma na altura do bordo orbicular inferior e outra na columela nasal. Uma linha adicional partindo do canto interno do olho com disposição paralela ao sulco nasogeniano delimitou a região malar lateral que seria preenchida.

4.3 AVALIAÇÃO SUBJETIVA E MÉDICA

As pacientes foram classificadas de acordo com o grau de lipoatrofia com o sistema de graduação de lipodistrofia facial proposto por Ascher et al. e de acordo com o padrão de redução volumétrica da eminência malar conforme proposto por Bender et al. Graduou-se de 0 a 10 a dor sentida durante o procedimento em uma escala visual analógica. Foram reavaliadas após uma semana com o objetivo de reconhecer complicações agudas e responderam um questionário sobre satisfação com o resultado após 4, 12 e 24 semanas, usando a escala de melhora estética global.

Efetou-se registro fotográfico padronizado antes do procedimento, após 1 hora e posteriormente após 12 e 24 semanas. Para isso foi usada a câmera fotográfica Sony Cybershot DSC-W30, 7.2 MP. Foram obtidas 18 imagens de cada paciente por sessão, em dispositivo para obtenção de fotografias padronizadas. Este dispositivo permite a captura de imagens faciais anteriores e laterais a cada 5 graus por uma extensão de 90 graus.

As fotos foram avaliadas por três dermatologistas com experiência em preenchimento cutâneo, através de um questionário sobre grau de melhora clínica e assinalando as alterações detectadas entre as imagens obtidas antes e após 12 e 24 semanas do procedimento.

4.4 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

As pacientes foram submetidas à radiografia de face nas incidências frontal, perfil, mento-naso-placa (Waters) e axial de Hirtz (Figura 6). Na incidência axial de Hirtz utilizaram-se duas intensidades de penetração do raio X. O exame foi realizado no intervalo de 1 a 8 semanas após o preenchimento. Essas radiografias foram avaliadas em momentos distintos por dois radiologistas gerais, um deles desconhecia o antecedente de preenchimento e o outro estava ciente.



Figura 6: Posição para obter a incidência axial de Hirtz.

4.5 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

Foram obtidas duas biópsias cutâneas com punch de 4 milímetros da região retroauricular. A primeira foi efetuada em pele normal, 1 centímetro abaixo da área que recebeu o preenchedor e seria usada para comparação com a biópsia seguinte, realizada após 24 semanas, 1.5 cm acima da primeira amostra, em área contendo o preenchedor. As amostras foram preservadas em formol e em seguida fixadas em blocos de parafina. Foram todas microtomizadas com 4 micrômetros e coradas num mesmo momento pelo mesmo técnico, para garantir homogeneidade entre as lâminas. As amostras receberam coloração com hematoxilina-eosina (HE) e picrossírios.

Foram observadas sob microscopia óptica e luz polarizada por dois médicos, que compararam os achados das amostras pré-preenchimento com as amostras colhidas a 24 semanas de permanência tecidual do Radiesse®.

As lâminas foram avaliadas com ênfase na descrição dos achados resultantes da interação entre o preenchedor e o tecido com caráter qualitativo e semi-quantitativo, os achados foram classificados em leves, moderados e intensos. Os alvos principais foram às características do infiltrado inflamatório, a neocolagênese e as características morfológicas do Radiesse®.

Para colaborar na interpretação dos resultados histológicos, foram feitos esfregaços com o preenchedor em lâmina e lamínula que foram avaliados *in natura* e após a coloração HE. Para avaliar as características do gel e das microesferas logo após sua aplicação e a resposta aguda do organismo ao Radiesse® foram realizadas duas biópsias retroauriculares após uma e duas semanas de preenchimento em voluntário que não fazia parte do grupo de pacientes do estudo

A coloração de picrossírios, realizada com o objetivo de quantificar e qualificar o colágeno ao redor das microesferas, comparando com os valores obtidos antes do preenchimento, foi avaliada sob luz polarizada e as imagens foram submetidas à análise com o programa *Image Pro Plus*. Fotografaram-se três campos aleatórios dentro de uma área previamente estipulada de cada lâmina. Essas imagens sob polarização evidenciavam 2 cores, o laranja que representa o colágeno maduro ou tipo I, e o verde que representa o colágeno imaturo ou tipo III. A imagem do colágeno foi manualmente colorida com cores estipuladas para cada tipo. O programa *Image Pro Plus* interpreta a quantidade de pixels de cada cor e fornece dados numéricos sobre a quantidade e área ocupada.

4.6 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Inicialmente, para descrição do conjunto de dados, foram construídas tabelas de frequência e gráficos de barras. Para comparação das semanas de avaliação e das avaliações dos médicos e pacientes, aplicou-se o Teste de Friedman. Para medir a associação entre as variáveis de interesse, calculou-se o Coeficiente de Spearman. Os testes foram feitos nos casos em que o tamanho de amostra permitia.

5 RESULTADOS

5.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Na classificação do grau de atrofia facial com o sistema de graduação de lipoatrofia facial proposto por Ascher et al. encontrou-se valores entre 1 e 4, sendo que as 6 pacientes mais velhas tinham uma média de 3 e as 6 pacientes mais novas tinham uma média de 2,3. A maioria das pacientes (41,67%) apresentava grau 3 de atrofia facial. O coeficiente de Spearman entre o grau de lipoatrofia e a idade foi de 0,53 ($p=0,07$), entre o grau de lipoatrofia e a satisfação foi de -0,34 ($p=0,27$), não foi possível identificar associação com significância entre essas variáveis (Tabela 3). O volume de 0.6 ml de Radiesse® que foi usado não causou mudança na classificação do grau de atrofia.

Quando ao padrão de atrofia da eminência malar, 6 pacientes tinham o tipo 2 e 6 pacientes tinham o tipo 3. O coeficiente de Spearman entre o padrão de redução volumétrica e a idade foi de -0,17 ($p=0,60$), entre o padrão de redução volumétrica e a satisfação foi de 0,30 ($p=0,35$), não foi possível identificar associação com significância entre essas variáveis (Tabela 4).

Tabela 3: Grau de lipoatrofia facial das pacientes. Classificação segundo Ascher et al. 2006.

Grau de Atrofia Facial	f	%
1	2	16,67
2	4	33,33
3	5	41,67
4	1	8,33
TOTAL	12	100

Tabela 4: Classificação do padrão de redução volumétrica da região malar proposto por Bender et al.

Padrão de Redução volumétrica da região malar	f	%
Padrão 2 (submalar)	6	50
Padrão 3 (combinado: submalar e zigomático)	6	50

TOTAL	12	100
-------	----	-----

A dor durante o procedimento, graduada de 0 a 10 na escala de dor, recebeu uma nota média de 3.25 pontos, com valores variando entre 1 e 6 pontos. A nota mais freqüente foi a de grau 3, com 25% (Tabela 5 e Gráfico 3).

Tabela 5: Avaliação da dor relatada durante o procedimento.

Escala de Dor	f	%
1	2	16,67
2	2	16,67
3	3	25,00
4	2	16,67
5	2	16,67
6	1	8,33
TOTAL	12	100

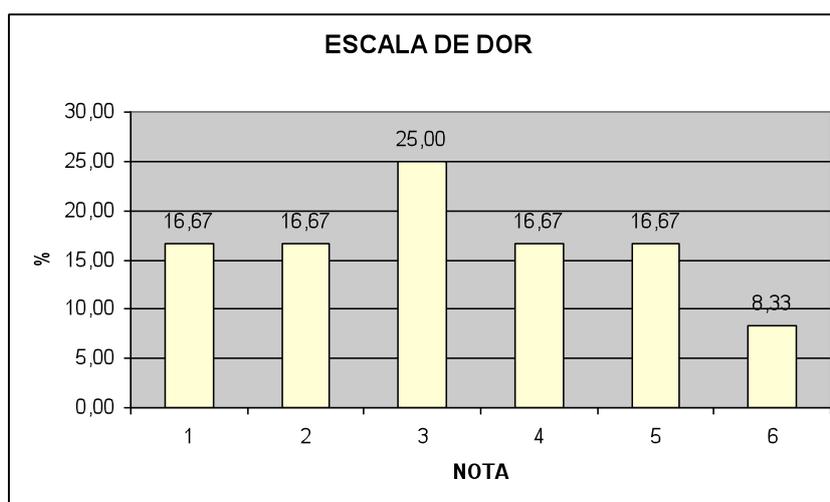


Gráfico 3: Avaliação da dor relatada durante o procedimento.

As complicações mais freqüentes foram hematoma (75%) e sensibilidade local (42%). Não foram relatados eritema, edema, febre e dor no pós-operatório (Figura 7). Duas pacientes queixaram-se de assimetria. O hematoma foi unilateral em 8 (89%) pacientes e bilateral em 1(11%) paciente. O tempo para resolução desta complicação foi de 1 semana em 7 pacientes e em duas pacientes foi de 10 e 21 dias respectivamente. Não foram observadas complicações mais sérias como infecção, necrose, nódulos ou migração (Tabela 6).

Tabela 6: Complicações observadas após 1 semana do preenchimento com Radiesse. * múltiplas respostas.

Complicações pós-procedimento	f	%
Hematoma	9	75,00
Sensibilidade local	5	41,67
Assimetria	2	16,67
Ausência de complicações	1	8,33
Eritema	0	0,00
Dor	0	0,00
Edema	0	0,00
Febre	0	0,00
TOTAL*	17	141,67



Figura 7: Imagem de paciente que desenvolveu hematoma malar logo após o procedimento.

A avaliação subjetiva com a escala de melhora estética global mostrou que na quarta semana a maioria das pacientes (66%) relatava satisfação, com melhora discreta a importante da região tratada. Duas pacientes (17%) relataram piora, com queixa de assimetria entre a região malar direita e esquerda, insatisfação com o resultado e permaneceram insatisfeitas até o final do estudo. Outras duas (17%) não notaram diferença, referindo que a região permaneceu inalterada. Na 12ª semana, houve redução do número de pacientes que notaram melhora (50%), aumento do número de pacientes que relatavam resultados inalterados (33%). Na 24ª semana, houve queda adicional do número de pacientes que relatavam melhora (41%) e aumento do número das que relatavam

resultados inalterados (42%). Porém não houve diferença significativa, para a avaliação das pacientes ao longo das semanas segundo o Teste de Friedman ($p=0,645$) (Tabela 7 e Gráfico 4).

Tabela 7: Grau de satisfação das pacientes avaliado com a escala de melhora estética global.

AVALIAÇÃO	SEMANAS		
	4	12	24
Melhora Muito Importante	1 (8%)	1 (8%)	1 (8%)
Melhora Importante	3 (25%)	3 (25%)	3 (25%)
Melhora	4 (33%)	2 (17%)	1 (8%)
Inalterado	2 (17%)	4 (33%)	5 (42%)
Pior	2 (17%)	2 (17%)	2 (17%)
TOTAL	12 (100%)	12(100%)	12 (100%)

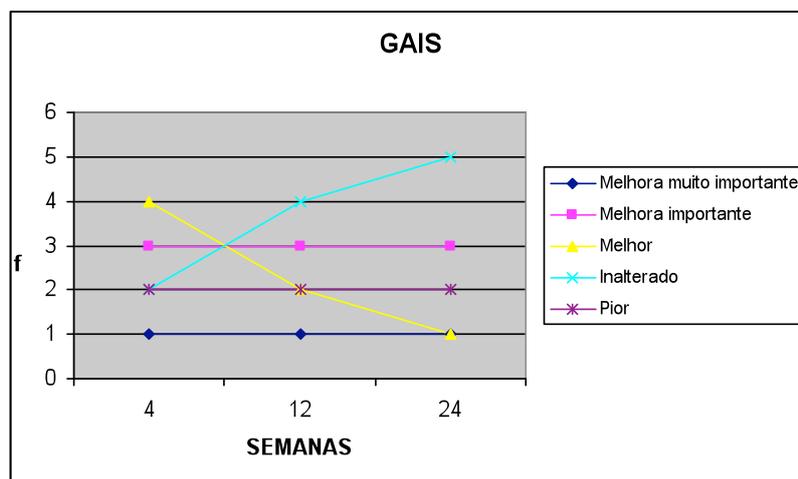


Gráfico 4: Grau de satisfação das pacientes avaliado com a escala de melhora estética global.

Apesar de algumas diferenças nas avaliações realizadas pelos médicos, parece haver uma concordância de que, de modo geral, a melhora foi discreta (Tabela 8 e Gráfico 5). Não houve mudança nos resultados entre 12 e 24 semanas na avaliação feita por médicos. Pelo Teste de Friedman, não houve diferença significativa entre as avaliações dos médicos e das pacientes ($p=0,28$) (Tabela 9).

Na avaliação médica, as regiões citadas por apresentarem melhora após o procedimento foram a região malar medial, a região malar lateral, o sulco nasogeniano, as rugas de marionete e o contorno mandibular. Apesar de algumas diferenças nos resultados das avaliações, parece haver

uma concordância de que, de modo geral, houve maior evidência de melhora na região malar lateral e no sulco nasogeniano (Tabela 10).

Tabela 8: Avaliação médica do resultado global do preenchimento.

Grau de melhora	Avaliador		
	1	2	3
Melhora muito importante	-	-	-
Melhora importante	1 (8,3%)	-	-
Melhora	9 (75%)	6 (50%)	12 (100%)
Inalterado	2 (16,7%)	6 (50%)	-
Piora após o procedimento	-	-	-
TOTAL	12	12	12

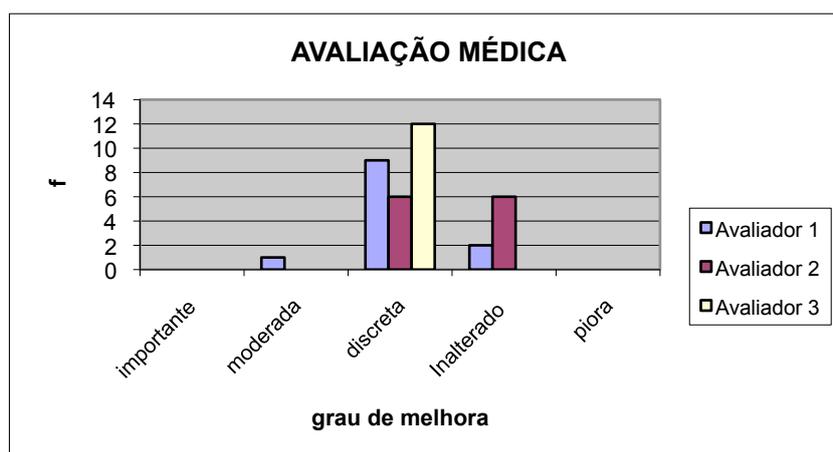


Gráfico 5: Avaliação médica do resultado global do preenchimento.

Tabela 9: Comparação entre a avaliação médica e a avaliação subjetiva das pacientes.

Grau de melhora	Avaliador 1	Avaliador 2	Avaliador 3	Pacientes
Melhora muito importante	-	-	-	1 (8,3%)
Melhora importante	1 (8,3%)	-	-	3 (25%)
Melhora	9 (75%)	6 (50%)	12 (100%)	4 (33,3%)
Inalterado	2 (16,6%)	6 (50%)	-	2 (16,6%)
Piora após o procedimento	-	-	-	2 (16,6%)

TOTAL	12	12	12	12
-------	----	----	----	----

Tabela 10: Avaliação médica apontando os sítios faciais com evidência de melhora.

Região	Avaliador		
	1	2	3
Malar medial	4 (33,3%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)
Malar lateral	8 (66,7%)	9 (75%)	12 (100%)
Sulco nasogeniano	8 (66,7%)	10 (83,3%)	4 (33,3%)
Rugas de marionete	-	-	3 (25%)
Contorno mandibular	3 (25%)	6 (50%)	-
TOTAL	23	26	20

5.2 ASPECTOS RADIOLÓGICOS

Na incidência axial de Hirtz havia imagens radiopacas amorfas projetadas em partes moles de cada região paramediana da face, em posição supra-zigomática (Figura 8). Este achado estava presente em todas as 12 imagens obtidas com menor penetração e em 11 de 12 das imagens com maior penetração, avaliadas sob luz forte. Nas radiografias com menor penetração o material era visto com mais nitidez. Os mesmos resultados foram obtidos na avaliação do radiologista que desconhecia a presença do preenchedor, que forneceu um laudo descritivo do achado, sem sugerir etiologia. O Radiesse® não foi detectado nas radiografias com incidências de perfil, frontal da face e Waters (ou mento-naso-placa).

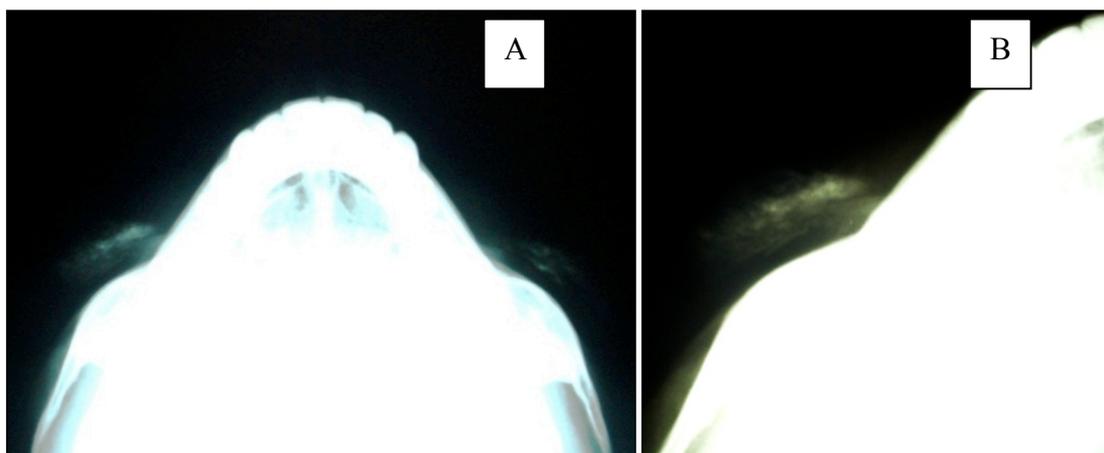


Figura 8: Exemplos de radiografia com incidência axial de Hirtz mostrando Radiesse® em região de tecidos moles sobre o arco zigomático com aspecto radiopaco de densidade intermediária entre o osso e tecido mole adjacente. A- Imagem radiológica panorâmica. B- Detalhe da área supra-zigomática direita.

5.3 ASPECTOS HISTOLÓGICOS

No exame clínico da área retroauricular submetida à biópsia não havia evidencia de inflamação ou nódulo no momento da coleta.

De 12 biópsias obtidas entre 24 e 26 semanas, 10 mostraram presença do preenchedor. As duas pacientes com amostras negativas foram submetidas à nova biópsia, destas novas biópsias uma foi positiva e outra persistiu negativa.

Encontrou-se dificuldade técnica durante a microtomia. A presença do Radiesse®, devido sua consistência endurecida, causou dano à navalha e resultou em fraturas do tecido durante o preparo das lâminas.

5.3.1 Microscopia Óptica

A epiderme estava normal em todas as amostras. Em 8 de 11 amostras havia um discreto infiltrado linfohistiocitário perivascular e intersticial em derme superficial e média. Em todas as amostras o preenchedor estava envolvido por um infiltrado inflamatório constituído por histiócitos epitelióides, células gigantes, linfócitos (Figura 9 B e 10). O grau do infiltrado histiocitário variou de moderado a intenso e do infiltrado linfocitário variou de leve a intenso.

As microesferas de CaHA apresentavam-se com cor azul acinzentado no HE. As células gigantes englobavam as microesferas que mostravam graus variados de irregularidades em sua superfície. Algumas estavam fragmentadas e havia granulações azuis acinzentadas no citoplasma de histiócitos que se dispunham ao redor das células gigantes (Figura 9 B). A maioria das células gigantes era do tipo corpo estranho e algumas eram do tipo Langhans (Figura 11).

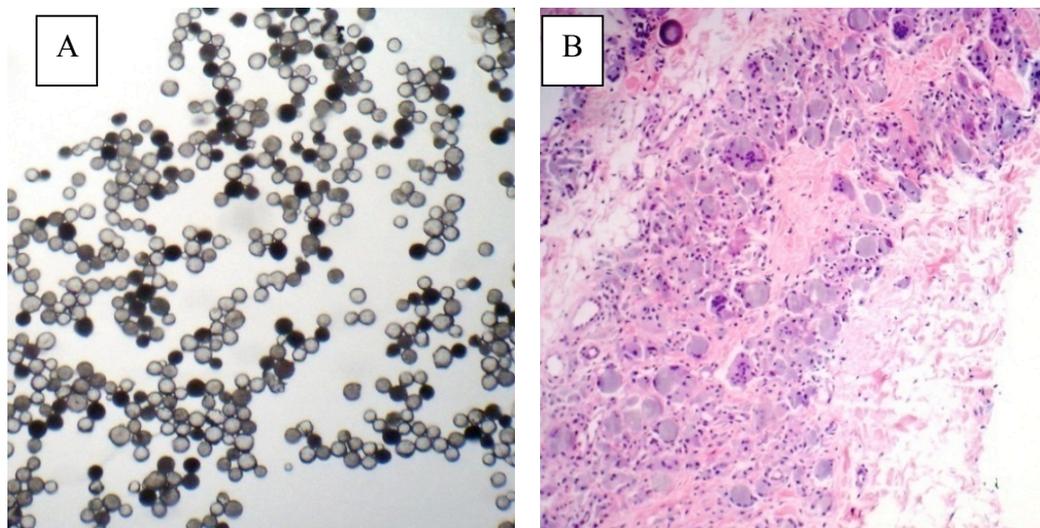


Figura 9: Comparação das microesferas de CaHA in natura e em tecido humano após 24 semanas. A- Esfregaço em lâmina e lamínula com Radiesse® *in natura*, microesferas com formas e tamanhos regulares. B- Histologia em HE após 24 semanas da injeção de Radiesse®, microesferas com formas e tamanhos irregulares.

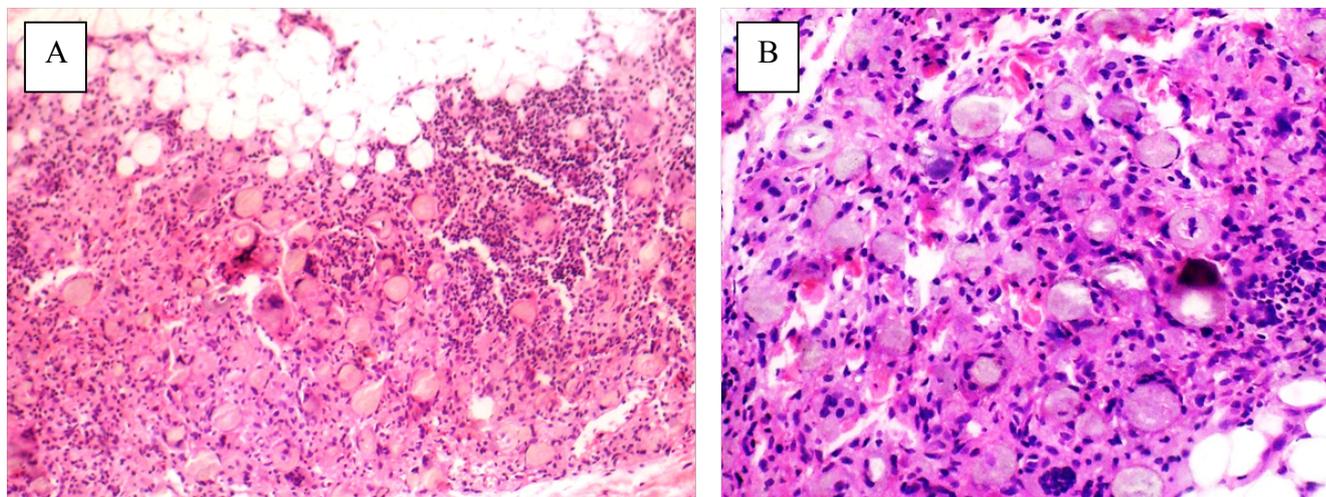


Figura 10: Histologia em HE após 24 semanas de preenchimento com Radiesse®. A e B- Observam-se microesferas de CaHA rodeadas por infiltrado linfohistiocitário de intensidade variável e células gigantes.

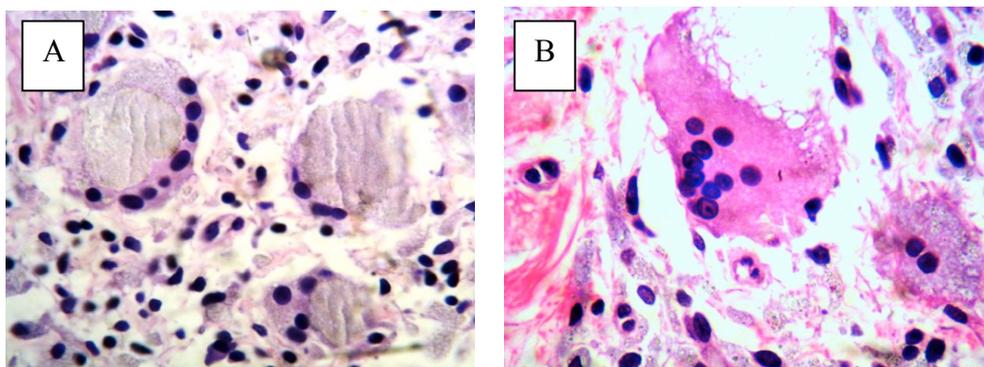


Figura 11: Histologia em HE mostrando microesferas de CaHA e o infiltrado linfocitário com irregularidade das microesferas no interior de células gigantes e os histiócitos ao redor com citoplasma abarrotado de material cinza-azulado que corresponde a fragmentos de CaHA. A- Células gigantes do tipo Langhans. B- Células gigantes tipo corpo estranho.

Tabela 11: Sumário da avaliação histológica com 24 semanas. Localização do preenchedor na amostra: DM=derme média, DP=derme profunda, HP=hipoderme.

Paciente	DM	DP	HP	Infiltrado histiocitário	Infiltrado linfocitário	Microesferas de CaHA	Idade (anos)
1	Ausente	Presente	Presente	Moderado	Moderado	Mais fragmentadas	44
2	Presente	Presente	Presente	Importante	Importante	Mais íntegras	67
3	Presente	Presente	Presente	Moderado	Moderado	Mais íntegras	73
4	Presente	Presente	Presente	Importante	Moderado	Mais íntegras	54
5	Ausente	Presente	Presente	Moderado	Leve	Íntegras e fragmentadas	61
6	Ausente	Ausente	Presente	Moderado	Leve	Mais fragmentadas	44
7	Ausente	Presente	Ausente	Importante	Leve	Mais íntegras	62
8	Presente	Presente	Presente	Moderado	Leve	Mais íntegras	50
9	Ausente	Presente	Ausente	Moderado	Moderado	Mais fragmentadas	63
10	Ausente	Ausente	Presente	Moderado	Moderado	Mais fragmentadas	41
11	Ausente	Presente	Presente	Moderado	Leve	Mais íntegras	46

As variáveis apresentadas na Tabela 11 foram analisadas usando o coeficiente de Spearman para determinar a existência de associações entre elas. Desse modo determinou-se que não existe relação significativa entre o aspecto das microesferas e o infiltrado histiocitário ($p=0,82$) e linfocitário ($p=0,58$). Também não existe relação significativa entre a idade e o grau de infiltrado histiocitário ($p=0,11$) e linfocitário ($p=0,46$) ou o aspecto das microesferas ($p=0,45$). Quanto à localização do preenchedor e o aspecto das microesferas, não existe diferença significativa quando em derme média ($p=0,43$), derme profunda ($p=0,68$) e hipoderme ($p=0,23$). Relacionando o grau de infiltrado linfocitário e a localização do preenchedor, não existe diferença significativa quando em derme média ($p=0,16$), derme profunda ($p=0,18$) e hipoderme ($p=0,18$). Quanto ao grau de

infiltrado histiocitário e a localização do preenchedor, não existe diferença significativa quando em derme média ($p=0,057$) e hipoderme ($p=0.27$), porém houve relação significativa entre o grau de infiltrado e a localização do preenchedor em derme profunda ($p=0.047$).

Em 5 amostras (42%) havia um material arroxeadado, amorfo, disposto entre as microesferas e rodeado por infiltrado linfocitário. Este material tem aspecto semelhante ao gel carreador avaliado no esfregaço com coloração HE (Figura 12).

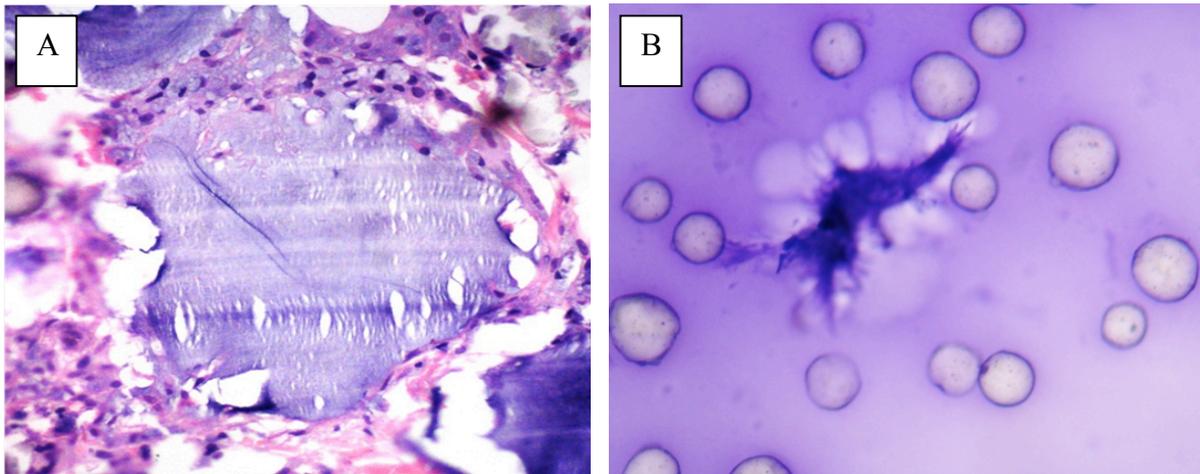


Figura 12: Aspecto microscópico do gel carreador. A- Histologia em HE da área que recebeu Radiesse com material arroxeadado amorfo em meio às microesferas, cercado por histiócitos e linfócitos. B- Esfregaço de Radiesse® corado com HE mostrando o gel em meio à microesferas com coloração arroxeadada.

Em um dos exames havia eosinófilos perivasculares e intersticiais em derme média e superficial, com 14 dessas células por campo de grande aumento, associado a um infiltrado linfocitário (figura 13). Nesta amostra o preenchedor estava em hipoderme e ao redor do preenchedor não havia eosinófilos. Também não havia eosinófilos na biopsia que foi coletada antes do preenchimento.

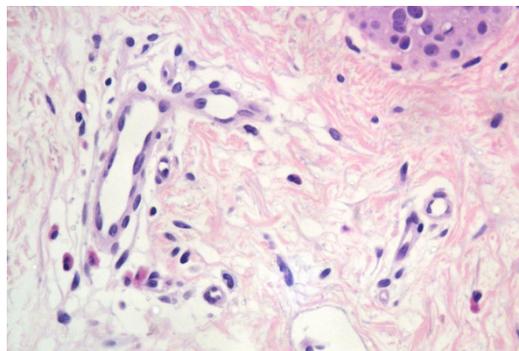


Figura 13: Microscopia em HE com eosinófilos perivasculares e intersticiais em derme média e superficial.

As biópsias de controle realizadas após 1 e 2 semanas de preenchimento mostraram infiltrado perivascular intersticial linfocitário moderado em derme superficial e média. O Radiesse® estava presente em hipoderme, associado a um material eosinofílico denso e histiócitos com citoplasma arroxeadado granular, sem presença de células gigantes. As microesferas estavam íntegras, com paredes regulares (Figura 14). A diferença entre a amostra coletada após 1 semana de preenchimento e a coletada após 2 semanas estava apenas na maior quantidade de histiócitos nesta última.

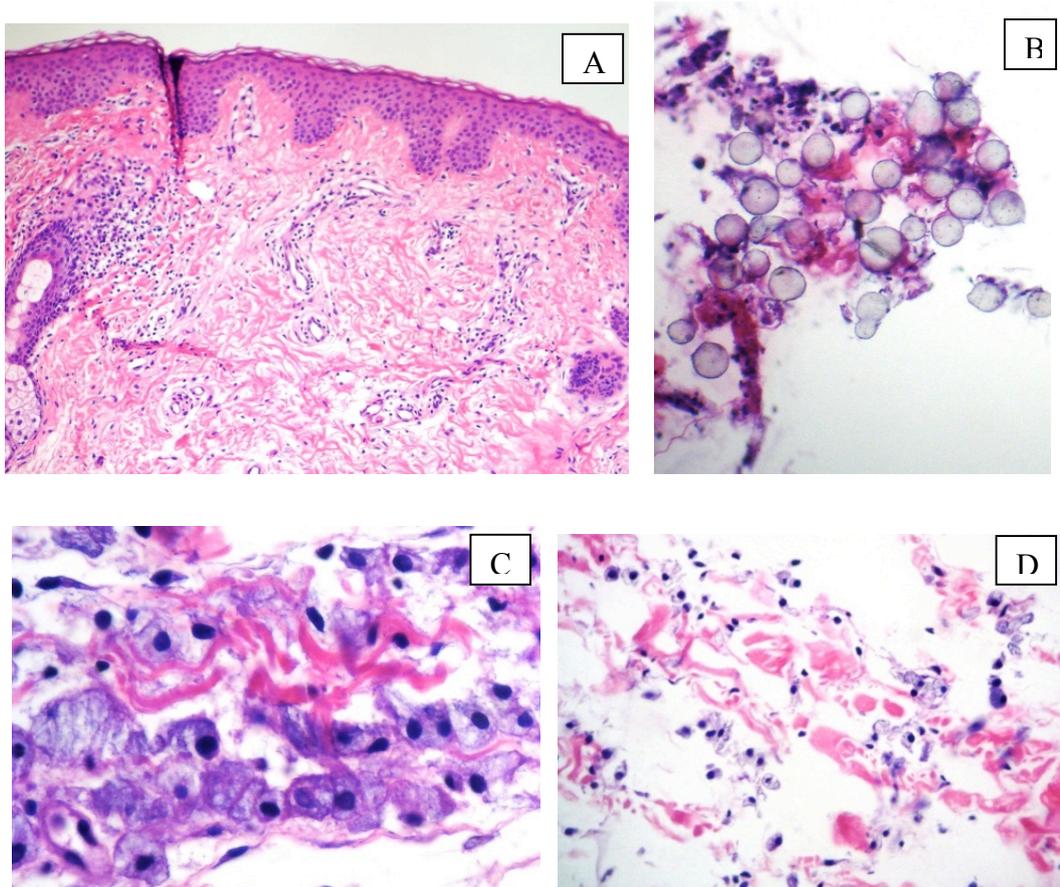


Figura 14: Microscopia em HE realizada após 2 semanas de preenchimento com Radiesse®. A- Derme superficial com infiltrado linfocitário perivascular e intersticial; B- Microesferas de CaHA vistas em maior aumento, cercadas por infiltrado linfocitário e fibrina; C e D- Histiócitos em septo de hipoderme e derme profunda, contendo material arroxeadado em seu citoplasma.

5.3.2 Microscopia de polarização

Na coloração com picrossírios em luz polarizada evidenciou-se presença de colágeno tipo III que apresenta cor verde e colágeno tipo I, de cor laranja (Figura 15). Na avaliação da média

de colágeno total a partir da quantidade de pixels, obteve-se uma média de 384,27 no local contendo o preenchedor e 602,72 na região correspondente da lâmina controle pré-preenchimento, a média foi superior nas lâminas controle, com significância ($p= 0.039$) (Tabela 12 e Gráfico 6). Quando avaliado apenas o colágeno tipo III a partir das médias de pixels obteve-se uma média de 278,9091 nos locais com preenchimento e 350,7879 em áreas correspondentes da lâmina controle, com diferença não significativa entre esses valores ($p= 0,106$) (Tabela 13). A comparação da porcentagem de área do colágeno tipo III no local com Radiesse® e no controle mostrou porcentagem de 70,53% de colágeno tipo III no controle e 69,65% no Radiesse®, sem diferença significativa nessa comparação ($p=0,866$) (Tabela 14).

Do colágeno total presente no controle 58,92% corresponde a colágeno tipo III, nas áreas com Radiesse® esse valor foi de 65%, porém essa diferença não teve significância ($p=0,176$) (Tabela 15). Comparando os tipos de colágeno no local preenchido com Radiesse®, avaliando a quantidade de pixel, encontrou-se uma média de 248,90 de colágeno tipo III e 135,3636 de colágeno tipo I. A média obtida no colágeno tipo III foi significativamente superior ao colágeno tipo I ($p= 0.0006$) (Tabela 16 e Gráfico 7). Essa mesma comparação foi feita em áreas correspondentes das lâminas controle e encontrou-se uma média de 350,7879 de colágeno tipo I e 251,9394 de colágeno tipo III, com média obtida no colágeno tipo I significativamente superior ao colágeno tipo III ($p=0,0045$) (Tabela 17 e Gráfico 8).

Não se encontrou relação entre o grau de resposta inflamatória, a localização e aspecto do preenchedor e a quantidade de colágeno depositado entre as microesferas (Tabela 18).

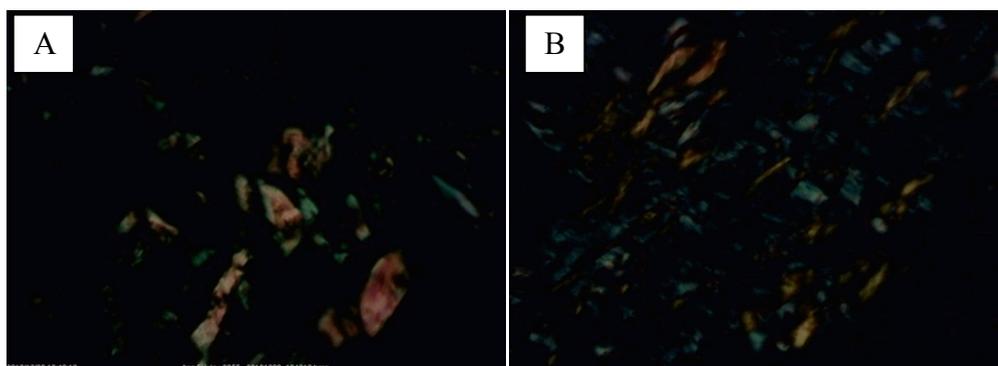


Figura 15: Microscopia de polarização de derme profunda para avaliação do colágeno, coloração de picrossírios em aumento de 40 x. Colágeno tipo III aparece com cor verde e colágeno tipo I aparece com cor laranja. A Biópsia pré-preenchimento. B- Biópsia após 24 semanas de preenchimento.

Tabela 12: Quantidade global de colágeno, comparação da média de pixels entre o local com Radiesse® e o controle.

	<i>CONTROLE</i>	<i>RADIESSE®</i>
Média	602,7273	384,2727
Variância	113.956,1	18.285,64
Observações	11	11
Estatística t	2,372918	
p-valor	0,039082	

Tabela 13: Quantidade de colágeno tipo III, comparação da média de pixels entre o local com Radiesse® e o controle.

	<i>CONTROLE</i>	<i>RADIESSE</i>
Média	350,7879	248,9091
Variância	35.954,96	7928,246
Observações	11	11
Estatística t	1,770903	
p-valor	0,106996	

Tabela 14: Porcentagem de área de colágeno tipo III, comparação da média de porcentagem de área de pixels entre o local com Radiesse® e o controle.

	<i>CONTROLE</i>	<i>RADIESSE</i>
Média	70,53005	69,65832
Variância	168,8062	61,27012
Observações	11	11
Estatística t	0,172826	
p-valor	0,866236	

Tabela 15: Proporção de colágeno tipo III, comparação da proporção de média de pixels entre o local com Radiesse® e o controle.

	<i>CONTROLE</i>	<i>RADIESSE</i>
Média	58,92105	65,01327
Variância	68,85142	76,0235
Observações	11	11
Estatística t	-1,45	
p-valor	0,176	

Tabela 16: Quantidade de colágeno tipo III e tipo I no local com Radiesse, comparação da média de pixels dos tipos de colágeno.

	<i>Verde</i>	<i>Laranja</i>
Média	248,9091	135,3636
Variância	7928,246	4173,232
Observações	11	11
Estatística t	4,895575	
p-valor	0,000627	

Tabela 17: Quantidade de colágeno tipo III e tipo I no controle, comparação da média de pixels dos tipos de colágeno.

	<i>Laranja</i>	<i>Verde</i>
Média	350,7879	251,9394
Variância	35954,96	25080,73
Observações	11	11
Estatística t	3,639274	
p-valor	0,004542	

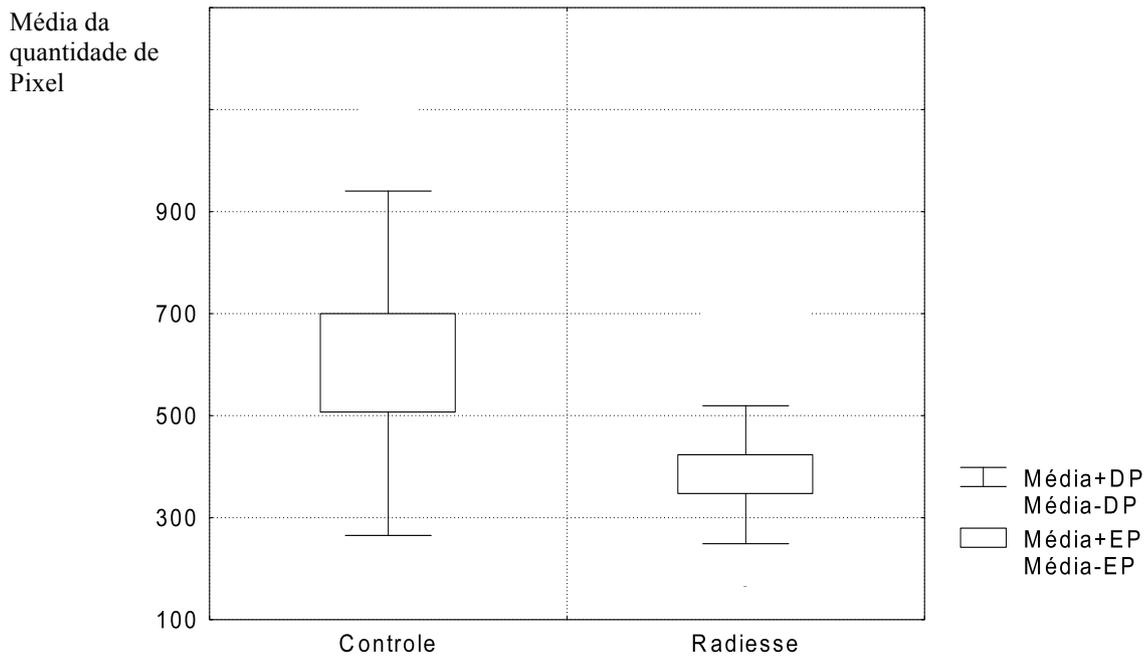


Gráfico 6: Quantidade global de colágeno, comparação da média de pixels entre área preenchida por Radiesse® e área controle.

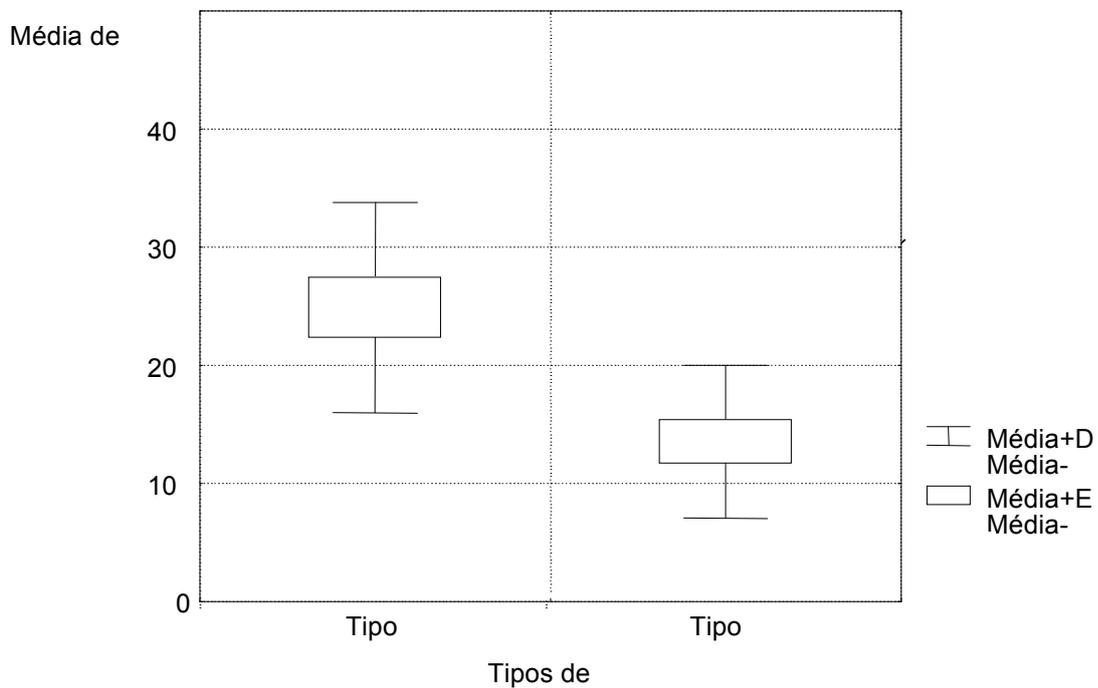


Gráfico 7: Quantidade de colágeno tipo III e tipo I no local com Radiesse, comparação da média de pixels dos tipos de colágeno.

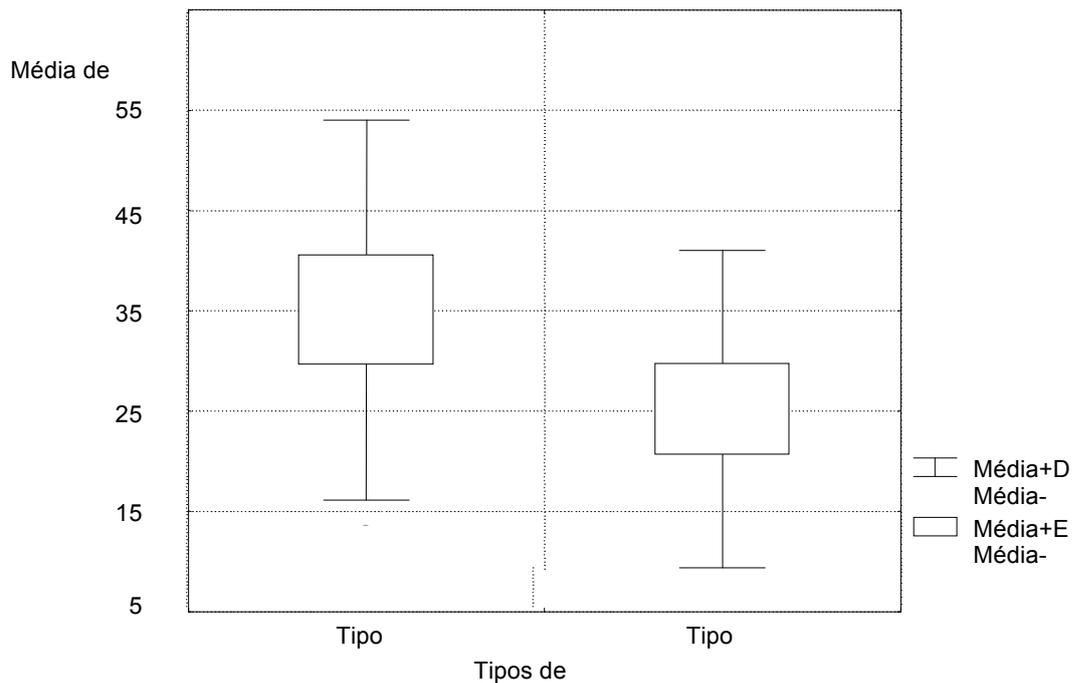


Gráfico 8: Quantidade de colágeno tipo III e tipo I no controle, comparação da média de pixels dos tipos de colágeno.

Tabela 18: Aplicação do teste de Mann-Whitney para verificar a associação entre as variáveis: quantidade de colágeno, infiltrado linfocitário e histiocitário e aspecto das microesferas.

Teste	estatística U	U Tabelado	p-valor
Colágeno versus infiltrado histiocitário	15	2	> 0,05
Colágeno versus infiltrado linfocitário	13	3	> 0,05
Colágeno versus aspecto das microesferas	13	3	> 0,05

6 DISCUSSÃO

Pacientes que buscam tratamento para a correção dos efeitos do envelhecimento facial dispõem de grandes avanços, com aprimoramento e aumento no arsenal de opções eficazes, seguras e menos invasivas. Dados da *American Society for Aesthetic Plastic Surgery* reportam nove milhões de procedimentos estéticos não-cirúrgicos em 2006 nos Estados Unidos, comparado a 1997 houve um aumento de 747%, enquanto observa-se aumento de 98% nos procedimentos cirúrgicos neste mesmo período. Entre os procedimentos não cirúrgicos, cerca da metade corresponde a aplicação de toxina botulínica e preenchedores cutâneos (COLEMAN, 2009, BUCK et al., 2009).

Fomentam novas opções terapêuticas para atender a essa demanda crescente. Entre elas destaca-se o Radiesse, destinado a correção de sulcos, rugas e aumento volumétrico da face. Esse produto foi lançado com a promessa de possuir muitas das características ideais para um preenchedor como comportamento imunologicamente inerte, elevada durabilidade, fácil aplicação, maleabilidade, sem efeitos carcinogênicos ou teratogênicos. Nos últimos 4 anos recebeu aprovação dos órgãos oficiais de controle de insumos médicos de diversos países e conta com 2 milhões de usuários com altas taxas de satisfação.

A experiência acumulada neste período corroborou algumas das informações inicialmente apresentadas pelo fabricante, porém algumas questões permanecem controversas, seja por dados conflitantes seja pelas pequenas amostras de alguns estudos que abordam aspectos relevantes. Definir com precisão a durabilidade, elucidar as consequências práticas de sua radiopacidade, detalhar a resposta tecidual inflamatória e indução de neocolagênese são temas importantes merecedores de investigação.

6.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

A segurança do procedimento foi avaliada através da dor e complicações apresentadas. A dor relatada foi tolerável, com média de 3.25 pontos numa escala de 0 a 10. As complicações descritas são idênticas as observadas na literatura para o Radiesse® e outros preenchedores, corroborando tratar-se de procedimento seguro sem descrição de complicações sérias e irreversíveis (TZIKAS, 2008, AHN, 2007, BERLIN et al, 2006, JACOVELLA,2006).

A frequência de hematoma foi de 75%, maior que a apresentada na literatura, de 5% em média. Porém estes dados em sua maioria foram obtidos de pacientes que realizaram correção do sulco nasogeniano (JACOVELLA,2006) no qual há menor risco de atingir vasos mais calibrosos comparado a região malar que envolve uma área maior e aplicação mais profunda. Índices de hematomas de 83% foram relatados no preenchimento de 30 pacientes com lipoatrofia associada ao HIV, nessas situações sabe-se que são usados grandes volumes, em média 9,5 ml por paciente em áreas extensas do terço médio da face (CARRUTHERS, 2008).

A aplicação intra-oral pode ter influência nesta frequência de hematoma. Seria necessária a comparação entre as taxas de hematoma nas técnicas trans-oral e trans-cutânea para determinar se o procedimento trans-oral oferece maiores índices de hematoma, o que poderia ser explicado pela possibilidade da transfixação de vasos mais profundos, portanto de maior calibre, com esta técnica. Outra causa possível foi o uso de uma agulha mais calibrosa, de 23 G (0.6x25mm) com maior ação traumática sobre os tecidos comparado as agulhas proposta pela literatura para esse procedimento que são de 25 a 27 G. A escolha da agulha de 23 G, padronizada no serviço levou em conta seu comprimento de 25mm. A opção de 27G disponível no mercado local apresenta comprimento curto, de 20mm, dificultando a colocação do produto no plano subcutâneo da região malar a partir da mucosa oral.

A taxa de satisfação da paciente, de 66% com 4 semanas, foi reduzindo gradualmente para 50% com 12 semanas e 41% com 24 semanas de preenchimento, porém esses resultados não foram estatisticamente significantes. Na literatura as taxas de satisfação mantêm-se nos mesmos patamares por 12 meses em média, nenhuma referência mostrou tendência à redução da satisfação tão prematura como no presente estudo. Esses resultados podem ser atribuídos a amostra pequena e ao volume do produto injetado. A redução de resultado observada na avaliação subjetiva não se refletiu na avaliação médica, que mostrou resultados duradouros durante as 24 semanas.

De acordo com a avaliação médica, os resultados, embora discretos, não se limitaram a área tratada. Foram observadas melhoras em regiões adjacentes como sulco nasogeniano e nasojugal, região malar medial e contorno mandibular. Essa melhora da área não tratada deve-se ao efeito de reposicionamento de tecidos moles causado pelo preenchimento malar, semelhante, porém em menor escala, ao observado na cirurgia de *lifting* da região.

Justificam-se os resultados clínicos discretos pelos pequenos volumes usados no estudo. A literatura preconiza que o aumento malar seja feito com um volume de Radiesse® de 2 a 4ml (JACOVELLA, 2006). O grau de satisfação poderia alcançar índices maiores se a técnica e volumes usados fossem individualizados para cada paciente. Alguns casos se beneficiariam de volumes maiores, outros de associação com preenchimento concomitante de outras áreas. Porém, mesmo os pequenos volumes produziram resultados discretos, entretanto não estatisticamente significantes.

As pacientes que se queixaram de assimetria foram reavaliadas, suas fotos pré e pós-procedimento foram comparadas e a não se detectou assimetria decorrente do preenchimento, mas uma pequena assimetria facial entre sulcos nasogenianos e em região malar medial prévias que foram notadas e valorizadas pelas pacientes e seus familiares apenas após o tratamento. Por isso não foram submetidas a retoques do preenchimento ou outros procedimentos. A exposição das imagens fotográficas foi fundamental para análise comparativa, alertando para a importância das fotos pré e pós-procedimento e de tornar a paciente ciente da existência prévia de alguma assimetria antes de efetuar um preenchimento, para enfatizar que o procedimento busca amenizar essas imperfeições e não corrigi-las por completo.

6.2 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

A crescente procura por múltiplos procedimentos cosmiátricos, faz com que o dermatologista depare-se com pacientes que realizaram preenchimentos e desconhece o material usado. Em alguns casos, especialmente quando há complicações ou para planejar novos tratamentos, o reconhecimento do preenchedor torna-se fundamental. O exame histopatológico permanece o padrão ouro nesta investigação. Entretanto, caso uma das hipóteses seja a presença do Radiesse®, o raio X pode ser um instrumento válido, já que este preenchedor distingue-se dos demais por sua radiopacidade.

Segundo a literatura, a TAC tem maior sensibilidade para detectar o Radiesse® e o raio X mostra resultados positivos apenas quando são feitos volumes grandes. Porém esse estudo sugere que quando usado a incidência correta, o Radiesse® pode ser detectado no raio X mesmo quando usados volumes pequenos. A melhor incidência é variável e depende da anatomia da região investigada, das opções de incidências disponíveis para avaliá-la e o modo como essas imagens são

obtidas. Para isso pode-se contar com o parecer de um radiologista. O Radiesse® é menos radiopaco que o tecido ósseo, por isso não costuma ficar visível quando está sobreposto a um osso, como aconteceu nas imagens em perfil, frontal da face e Waters (ou mento-naso-placa).

A incidência de Hirtz é obtida com a paciente em decúbito dorsal, com a cabeça em extensão máxima e os raios incidindo perpendicularmente sobre sua face na direção ínfero-superior. Neste caso, o tecido mole da região malar pode ser avaliado sem sobreposição óssea. Na prática radiológica essa incidência é usada para diagnóstico de fraturas de arco zigomático. A inexistência de sobreposição entre osso e preenchedor torna improvável a interferência no diagnóstico de uma fratura.

Quando se solicitou hipóteses a um radiologista que desconhecia a presença do preenchedor, ele questionou processos com espessamento cutâneo, por uma doença de depósito, trauma de partes moles ou presença de algum material exógeno como aqueles usados em preenchimento. A paciente que recebeu Radiesse® deve ser alertada para comunicar o médico caso realize um exame radiológico, para evitar investigações adicionais desnecessários.

Não foi possível avaliar posição e simetria do preenchimento nas imagens radiológicas. Essas informações poderiam ser obtidas caso o preenchedor fosse identificado em incidências ortogonais, que façam entre si ângulo de noventa graus, o que permitiria avaliar sua relação com as estruturas adjacentes em duas dimensões e inferir sobre sua altura e profundidade. A TAC estaria mais indicada para essa finalidade.

6.3 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

6.3.1 Microscopia Óptica

Apesar da realização de todas as biópsias conforme planejado, em uma das 12 pacientes não foi identificado o preenchedor em 2 amostras histológicas. A ausência do preenchedor pode ser atribuída a um erro técnico durante o preenchimento e coleta da amostra ou a uma absorção mais rápida do material. Não foi observado aumento de colágeno, infiltrado inflamatório ou qualquer outra alteração quando comparado com a amostra coletada antes do preenchimento nesta paciente o

que torna a última hipótese menos provável. Caso o material fosse totalmente reabsorvido em período mais breve que o esperado deixaria alterações no tecido onde esteve. O preenchedor pode ainda ter sido depositado em um plano muito profundo, justa ósseo, não alcançado pela biópsia.

Nas 11 biópsias observadas, o preenchedor estava envolvido por um infiltrado inflamatório granulomatoso do tipo corpo estranho. Os resultados apresentados foram similares aos descritos por Holzapfel em 6 biópsias. Quando em derme profunda o preenchedor induziu resposta histiocitária significativamente maior ($p=0,047$) comparado a hipoderme ($p=0,27$) e derme média ($p=0,057$). Não foram encontradas relações significantes entre idade da paciente e o grau da inflamação ou o aspecto das microesferas e entre o aspecto das microesferas e sua posição. As células inflamatórias encontradas foram linfócitos T CD4 e T CD8, histiócitos epitelióides, células gigantes e eosinófilos.

A causa do infiltrado eosinofílico dérmico observado em uma paciente não foi elucidada. Não se encontrou relatos de reação semelhante contra o Radiesse® ou outros preenchedores. Como esse infiltrado estava ausente antes do preenchimento e não havia doenças subjacentes é provável que o preenchedor tenha suscitado este achado.

Comparado ao esfregaço em lâmina, em que as microesferas apresentam superfície regular, formato e tamanho homogêneos, com 24 semanas elas encontram-se em processo de degradação, com superfície irregular, formatos e tamanhos muito variados. Os histiócitos ao redor apresentam-se com citoplasma repleto de material cinza-azulado oriundo da fragmentação das microesferas, sugerindo reação histiocitária como importante papel na degradação do Radiesse®.

O gel carreador (constituído por carboximetilcelulose, glicerina e água destilada) é identificado no HE por sua coloração roxo escuro e seu aspecto amorfo. Ele estava presente em 5 amostras (42%) colhidas com 24 semanas. Segundo a literatura, esse gel é metabolizado e eliminado do local do preenchimento num período de 2 a 3 meses, portanto sua observação não era esperada. A sua presença nessas amostras não se relacionou com a idade da paciente, o grau da reação inflamatória ou a profundidade do preenchimento.

Baseado nas definições de inflamação granulomatosa, pode-se afirmar que os achados descritos e as imagens apresentadas por Manur et al. ao avaliar 3 pacientes também mostram uma

típica inflamação granulomatosa do tipo corpo estranho, ao contrário do que foi concluído por ele naquele artigo (MARMUR et al., 2004). Mais tarde esta referência foi profusamente citada nos principais artigos sobre o Radiesse® (GRAIVIER et al., 2007, JACOVELLA, 2006, TZIKAS, 2008, LIZZUL; NARURKAR, 2010), perpetuando idéia de tratar-se de material inerte que não promoveria inflamação granulomatosa. Ao contrário do que foi preconizado por Manur et al. e pelo fabricante, o Radiesse® não se comportou de modo imunologicamente inerte nos casos observados neste estudo, pois induziu uma vultosa inflamação granulomatosa do tipo corpo estranho em todos os casos.

A hipótese aventada por Holzapfel de que a resposta macrofágica seria promovida pelo gel carreador não se sustenta quando se leva em conta a grande quantidade de células gigantes englobando as microesferas de CaHA, e a presença desta reação nas amostras em que não havia a presença do gel, tornado mais provável que o alvo da reação granulomatosa de corpo estranho seja a CaHA, pelo menos nesta fase do processo.

A inflamação granulomatosa observada faz parte dos mecanismos homeostáticos normais que participam da remoção de elementos estranhos a um tecido. Não significa que está ocorrendo rejeição ao preenchedor e não é necessário tratamento já que não há expressão clínica desse processo. Cita-se de forma recorrente nos artigos que, por ser um componente do tecido ósseo, a CAHA seria biocompatível e inerte, porém sabe-se que mesmo um tecido autólogo quando fora de sua localização habitual torna-se capaz de desencadear reação inflamatória, com influxo de monócitos. Como exemplo é possível citar o que se observa nos cistos epidérmicos rotos, em que a queratina do cisto em contato com a derme desencadeia uma reação granulomatosa do tipo corpo estranho. Esse processo inflamatório participa da eliminação do preenchedor e durante sua involução possivelmente promove neocolagênese local, trata-se de um fenômeno reparativo observado nas fases tardias da maioria dos processos inflamatórios crônicos.

Qualquer preenchedor promove respostas inflamatórias semelhantes. Algumas características do material usado podem desencadear uma resposta inflamatória mais exuberante, por exemplo, partículas com superfície mais rugosas, como o ácido poli-L-lático, induzem maior produção de prostaglandinas e fator de necrose tumoral. Sabe-se que a extensão da superfície de contato do preenchedor também está diretamente ligada a reação histiocitária, isso pode ser observado nos implantes de silicone em que há desprendimento de porções de silicone da massa

principal resultando em reativações intermitentes do processo inflamatório. A carga elétrica do preenchedor também tem seu papel, moléculas carregadas positivamente atraem e ativam mais macrófagos, de forma semelhante moléculas com grupos hidrofóbicos favorecem a adesão de células inflamatórias.

O polimetilmetacrilato (PMMA) apresenta muitas semelhanças histopatológicas com o Radiesse® (Figura 16). O PMMA é composto de microesferas de 20 a 40 micrômetros, tamanho semelhante à CaHA, dispersas em gel inerte que tem carboximetilcelulose em sua composição, elemento que também participa da composição do gel do Radiesse®. Assim como o Radiesse®, desencadeia inflamação histiocitária e induz formação de colágeno. O diagnóstico diferencial histopatológico entre esses dois preenchedores é realizado através de colorações próprias para cálcio como o Von Kossa, que irão ressaltar o cálcio presente nas microesferas do Radiesse® (MERCER et al., 2010).

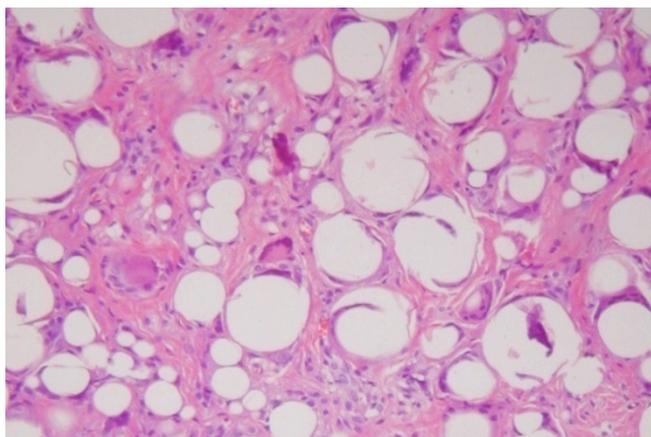


Figura 16: Histopatologia do polimetilmetacrilato (PMMA) que se apresenta em microesferas e desencadeia resposta histiocitária semelhante ao Radiesse®. HE aumento de 40x. Imagem fornecida pela Dra Betina Werner.

Há diversos relatos na literatura de granulomas por preenchedores, até o momento nenhuma descrição envolvendo o Radiesse®. Trata-se de uma complicação que se manifesta com nódulos inflamatórios, edema, abscessos estéreis, com possibilidade de evolução com fibrose exuberante. A incidência com os diversos preenchedores varia de 0,01% a 1%, sua fisiopatologia não foi devidamente elucidada e pode manifestar-se após anos do procedimento. Processos infecciosos sistêmicos de etiologia viral e bacteriana assim como o uso de interferon alfa poderiam atuar como gatilho para sua formação. O termo gera confusão e deve ser diferenciado do processo inflamatório em resposta ao preenchedor nos casos do presente estudo com ocorrência universal.

Os achados da biópsia realizadas após 1 e 2 semanas são compatíveis com fases iniciais de uma inflamação granulomatosa. O material arroxeadado presente no interior do citoplasma dos histiócitos que se dispunham ao redor do preenchedor parece corresponder ao gel carreador fagocitado, pois possui aspecto semelhante ao gel no esfregaço do Radiesse® corado em HE. Não foram visualizadas células gigantes, numerosas na biópsia tardia. Há necessidade de um período de 3 a 4 semanas para formação dessas células após um insulto com resposta inflamatória granulomatosa. Houve dificuldades técnicas ainda maiores para preparação dessas lâminas, com fragmentação do material o que dificultou a interpretação dos resultados.

6.3.2 Microscopia de Polarização

Até o momento a hipótese de indução de neocolagênese pelo Radiesse® foi avaliada apenas em dois estudo patrocinados pela Bioform Medical Inc., um deles avaliou 6 modelos caninos e outro 6 pacientes que receberam 0,1 a 0,2 ml de Radiesse® em região retroauricular e submeteram-se a biópsia com punch 3 aos 6 meses.

Coleman et al., em avaliação de modelo canino com uso de picrossírios e luz polarizada, observou neocolagênese apenas a partir da 18ª semana, sendo que entre a 4ª e 18ª ocorreu diminuição do colágeno (COLEMAN et al., 2008). Isso sugere que a avaliação de neocolagênese requer um seguimento de longo prazo e seriado.

Berlin et al., avaliando com picrossírios em luz polarizada, concluiu que o Radiesse® induziu neocolagênese ao redor e eventualmente dentro das microesferas. Houve predomínio de colágeno tipo I e deposição em menor proporção de colágeno tipo III (BERLIN et al, 2008). Naquela metodologia não há definição de como foi realizada a aferição do colágeno, é provável que tenha sido uma análise subjetiva, além disso, não houve comparação com o colágeno do tecido basal, deixando dúvidas sobre os resultados encontrados.

O colágeno presente entre as microesferas indica produção local de colágeno após o preenchimento, porém no trabalho não foi possível determinar se o estímulo para sua deposição seria o próprio preenchedor ou a resposta inflamatória suscitada por ele. Apesar da menor quantidade de colágeno total no local contendo o preenchedor comparado ao controle, havia uma

quantidade maior de colágeno tipo III ($p=0.0006$) comparado ao tipo I, indicando maior produção de colágeno. No grupo controle observou-se ao contrário, uma quantidade maior de colágeno tipo I ($p=0,0045$) comparado ao tipo III.

A quantidade menor de colágeno total nos locais contendo Radiesse® comparado ao controle pode corresponder a neoformação de colágeno ainda em curso, não completa da 24ª semana, que poderá estar mais evidente em biópsias posteriores. Como ainda havia quantidades grandes do preenchedor, sua própria ação ocupando o espaço do colágeno preexistente neste momento certamente reduziu a aferição do colágeno, já que dois corpos não ocupam o mesmo espaço, tornando inadequada a comparação entre o local com preenchedor e a amostra correspondente antes do preenchimento. O processo inflamatório em resposta ao preenchedor pode ter algum papel por efeitos deletérios da reação inflamatória que pode degradar o colágeno, embora não tenha se encontrado relação entre a quantidade de colágeno e o grau da resposta inflamatória.

Ao contrário de Coleman et al., que encontrou maior deposição de colágeno quando o preenchedor foi injetado em derme profunda comparado a hipoderme (COLEMAN et al., 2008), essa relação entre localização e intensidade da neocolagênese não foi observada nesse estudo.

Uma nova avaliação histológica seqüencial será realizada para melhor compreensão do comportamento do tecido e do preenchedor em longo prazo. Idealmente a interação entre Radiesse® e tecido humano seria mais bem avaliada em outras áreas anatômicas, onde o produto é usado na prática, entretanto a possibilidade de cicatrizes inestéticas geradas pela biópsia em áreas cosmeticamente valorizadas da face é um empecilho.

7 CONCLUSÃO

- 1- A aplicação de 0,5 ml de Radiesse® por via trans-oral na região do arco zigomático foi um procedimento moderadamente doloroso e mostrou-se seguro, com complicações leves e transitórias. Não alterou o grau de atrofia malar, mas causou melhora discreta na maioria dos casos segundo avaliação de pacientes e médicos, sem mudanças estatisticamente significantes em 24 semanas.

- 2- O Radiesse® aplicado na região malar pode ser reconhecido no exame de raio X convencional com uso da incidência axial de Hirtz. Sua presença não prejudica o diagnóstico de fraturas ósseas de face, que é a finalidade desta incidência. Esta incidência mostrou-se ineficaz para determinar posição e simetria do preenchedor.

- 3- Observou-se inflamação granulomatosa do tipo corpo estranho em resposta ao Radiesse® na avaliação histológica feita após 24 semanas da aplicação em região retroauricular. O infiltrado histiocitário foi mais exuberante quando o preenchedor estava em derme profunda comparado à hipoderme. Em 42% dos casos identificou-se o gel carreador junto à microesferas de CaHA e em 8,3% dos casos havia eosinófilos no infiltrado inflamatório. Após o preenchimento foi observado uma quantidade menor de colágeno tipo I e III no local ocupado pelo Radiesse®. Havia mais colágeno tipo III em detrimento do tipo I entre as microesferas de CaHA indicando produção de colágeno no período avaliado.

- 4- Reavaliações histológicas futuras permitirão melhor compreensão da interação entre tecido e preenchedor. A comparação dos resultados gerados nas biópsias sucessivas será decisiva para caracterizar a neocolagênese. O tempo de permanência do Radiesse® na pele humana permanece controverso e poderá ser definido nesse seguimento.

8 REFERÊNCIAS

- AHN, M. S. Calcium hydroxylapatite: Radiesse. **Facial plastic surgery clinics of North America**, v. 15, n. 1, p. 85-90, vii. doi: 10.1016/j.fsc.2006.11.003, 2007.
- ASCHER, B.; COLEMAN, SYDNEY; ALSTER, T., et al. Full scope of effect of facial lipoatrophy: a framework of disease understanding. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 32, n. 8, p. 1058-69. doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32230.x, 2006.
- BEER K. R. Radiesse nodule of the lips from a distant injection site: report of a case and consideration of etiology and management. **Journal of drugs in dermatology**, p. 846-847, 2007.
- BERLIN, A. L.; HUSSAIN, M.; GOLDBERG, D. J. Calcium hydroxylapatite filler for facial rejuvenation: a histologic and immunohistochemical analysis. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 34 Suppl 1, p. S64-7. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34245.x, 2008.
- BERLIN, A.; COHEN, J. L.; GOLDBERG, D. J. Calcium hydroxylapatite for facial rejuvenation. **Seminars in cutaneous medicine and surgery**, v. 25, n. 3, p. 132-7. doi: 10.1016/j.sder.2006.06.005, 2006.
- BINDER, W. J.; AZIZZADEH, B. Malar and submalar augmentation. **Facial plastic surgery clinics of North America**, v. 16, n. 1, p. 11-32, v. doi: 10.1016/j.fsc.2007.09.008, 2008.
- BUSSO, M.; VOIGTS, R. An investigation of changes in physical properties of injectable calcium hydroxylapatite in a carrier gel when mixed with lidocaine and with lidocaine/epinephrine. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 34 Suppl 1, p. S16-23; discussion S24. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34238.x, 2008.
- BUCK, D. W.; ALAM, M.; KIM, J. Y. S. Injectable fillers for facial rejuvenation: a review. **Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS**, v. 62, n. 1, p. 11-8. doi: 10.1016/j.bjps.2008.06.036, 2009.
- BUSSO, M.; APPLEBAUM, D. Hand augmentation with Radiesse (Calcium hydroxylapatite). **Dermatologic therapy**, v. 20, n. 6, p. 385-7. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00153.x, 2007.
- CARRUTHERS, A.; CARRUTHERS, J. Evaluation of injectable calcium hydroxylapatite for the treatment of facial lipoatrophy associated with human immunodeficiency virus. **Dermatologic**

surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.], v. 34, n. 11, p. 1486-99. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34323.x, 2008.

CARRUTHERS, A.; LIEBESKIND, M.; CARRUTHERS, J.; FORSTER, B. B. Radiographic and computed tomographic studies of calcium hydroxylapatite for treatment of HIV-associated facial lipoatrophy and correction of nasolabial folds. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 34 Suppl 1, p. S78-84. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34247.x, 2008.

COLEMAN, K. M.; VOIGTS, R.; DEVORE, D. P.; TERMIN, P.; COLEMAN, W. P. Neocollagenesis after injection of calcium hydroxylapatite composition in a canine model. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 34 Suppl 1, p. S53-5. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34243.x, 2008.

COLEMAN, S; SABOEIRO, A; SENNELMANN, R. A comparison of lipoatrophy and aging: volume deficits in the face. **Aesthetic plastic surgery**, v. 33, n. 1, p. 14-21. doi: 10.1007/s00266-008-9258-z, 2009.

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

FAKHRE, G. P.; PERDIKIS, G.; SHADDIX, K. K.; TERKONDA, S. P.; WALDORF, J. C. An evaluation of calcium hydroxylapatite (Radiesse) for cosmetic nasolabial fold correction: a meta-analysis and patient centric outcomes study. **Annals of plastic surgery**, v. 63, n. 5, p. 486-9. doi: 10.1097/SAP.0b013e31819516ec, 2009.

FEDOK, F. G. Advances in minimally invasive facial rejuvenation. **Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery**, v. 16, n. 4, p. 359-68. doi: 10.1097/MOO.0b013e3283031c7d, 2008.

FEENEY, J. N.; FOX, J. J.; AKHURST, T. Radiological impact of the use of calcium hydroxylapatite dermal fillers. **Clinical radiology**, v. 64, n. 9, p. 897-902. doi: 10.1016/j.crad.2009.05.004, 2009.

FRIEDMAN, O. Changes associated with the aging face. **Facial plastic surgery clinics of North America**, v. 13, n. 3, p. 371-80. doi: 10.1016/j.fsc.2005.04.004, 2005.

GODIN, M. S.; MAJMUNDAR, M. V.; CHRZANOWSKI, D. S.; DODSON, K. M. Use of radiesse in combination with restylane for facial augmentation. **Archives of facial plastic surgery : official publication for the American Academy of Facial Plastic and Reconstructive Surgery, Inc. and**

the International Federation of Facial Plastic Surgery Societies, v. 8, n. 2, p. 92-7. doi: 10.1001/archfaci.8.2.92, 2006.

GOLDBERG, D. J. Legal ramifications of off-label filler use. **Clinics in plastic surgery**, v. 33, n. 4, p. 597-601. doi: 10.1016/j.cps.2006.08.003, 2006.

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

HABBEMA, L. Facial esthetics and patient selection. **Clinics in dermatology**, v. 22, n. 1, p. 14-7. doi: 10.1016/j.clindermatol.2003.12.032, 2003.

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

HEFFELFINGER, R. N.; BLACKWELL, K. E.; RAWNSLEY, J.; KELLER, G. S. A simplified approach to midface aging. **Archives of facial plastic surgery : official publication for the American Academy of Facial Plastic and Reconstructive Surgery, Inc. and the International Federation of Facial Plastic Surgery Societies**, v. 9, n. 1, p. 48-55. doi: 10.1001/archfaci.9.1.48, 2007.

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

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

KANCHWALA, S. K.; HOLLOWAY, L.; BUCKY, L. P. Reliable Soft Tissue Augmentation. **Annals of Plastic Surgery**, v. 55, n. 1, p. 30-35. doi: 10.1097/01.sap.0000168292.69753.73, 2005.

LIZZUL PF, N. V. The role of calcium hydroxylapatite (Radiesse) in nonsurgical aesthetic rejuvenation. **JOURNAL OF DRUGS IN DERMATOLOGY**, v. 9, n. 5, p. 446-450, 2010.

MARMUR, E. S.; PHELPS, R.; GOLDBERG, D. J. Clinical, histologic and electron microscopic findings after injection of a calcium hydroxylapatite filler. **Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology**, v. 6, n. 4, p. 223-6. doi: 10.1080/147641704100003048, 2004.

MERCER, S.E.; KLEINERMAN, R.; GOLDENBERG, G. E. P. Histopathologic identification of dermal filler agents. **Journal of drugs in dermatology**, v. 9, n. 9, p. 1072-1077. *Journal of drugs in dermatology*, 2010.

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

MOERS-CARPI, M.; VOGT, S.; SANTOS, B. M., et al. A multicenter, randomized trial comparing calcium hydroxylapatite to two hyaluronic acids for treatment of nasolabial folds. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 33 Suppl 2, p. S144-51. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33354.x, 2007.

NIAMTU, J. Accurate and anatomic midface filler injection by using cheek implants as an injection template. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 34, n. 1, p. 93-5; discussion 96. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.34018.x, 2008.

REISMAN, N. R. Ethics, legal issues, and consent for fillers. **Clinics in plastic surgery**, v. 33, n. 4, p. 505-10. doi: 10.1016/j.cps.2006.08.004, 2006.

ROKHSAR, C.; CIOCON, D. H. Nonsurgical rhinoplasty: an evaluation of injectable calcium hydroxylapatite filler for nasal contouring. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 34, n. 7, p. 944-6. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34182.x, 2008.

ROY, D.; SADICK, N.; MANGAT, D. Clinical trial of a novel filler material for soft tissue augmentation of the face containing synthetic calcium hydroxylapatite microspheres. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 32, n. 9, p. 1134-9. doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32256.x, 2006.

STUPAK, H. D.; MOULTHROP, T. H. M.; WHEATLEY, P.; TAUMAN, A. V.; JOHNSON, C. M. Calcium hydroxylapatite gel (Radiesse) injection for the correction of postrhinoplasty contour deficiencies and asymmetries. **Archives of facial plastic surgery : official publication for the American Academy of Facial Plastic and Reconstructive Surgery, Inc. and the International Federation of Facial Plastic Surgery Societies**, v. 9, n. 2, p. 130-6. doi: 10.1001/archfaci.9.2.130, 2007.

TERINO, E. O. Three-dimensional facial contouring: alloplastic augmentation of the lateral mandible. **Facial plastic surgery clinics of North America**, v. 10, n. 3, p. 249-64. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15062307>, 2002.

TOPIC, S. Appropriate Products and Techniques. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 28, n. 3, 2008.

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

VALIYAPARAMBIL, J.; RENGASAMY, K.; MALLYA, S. M. An unusual soft tissue radiopacity-radiographic appearance of a dermal filler. **British dental journal**, v. 207, n. 5, p. 211-2. doi: 10.1038/sj.bdj.2009.764, 2009.

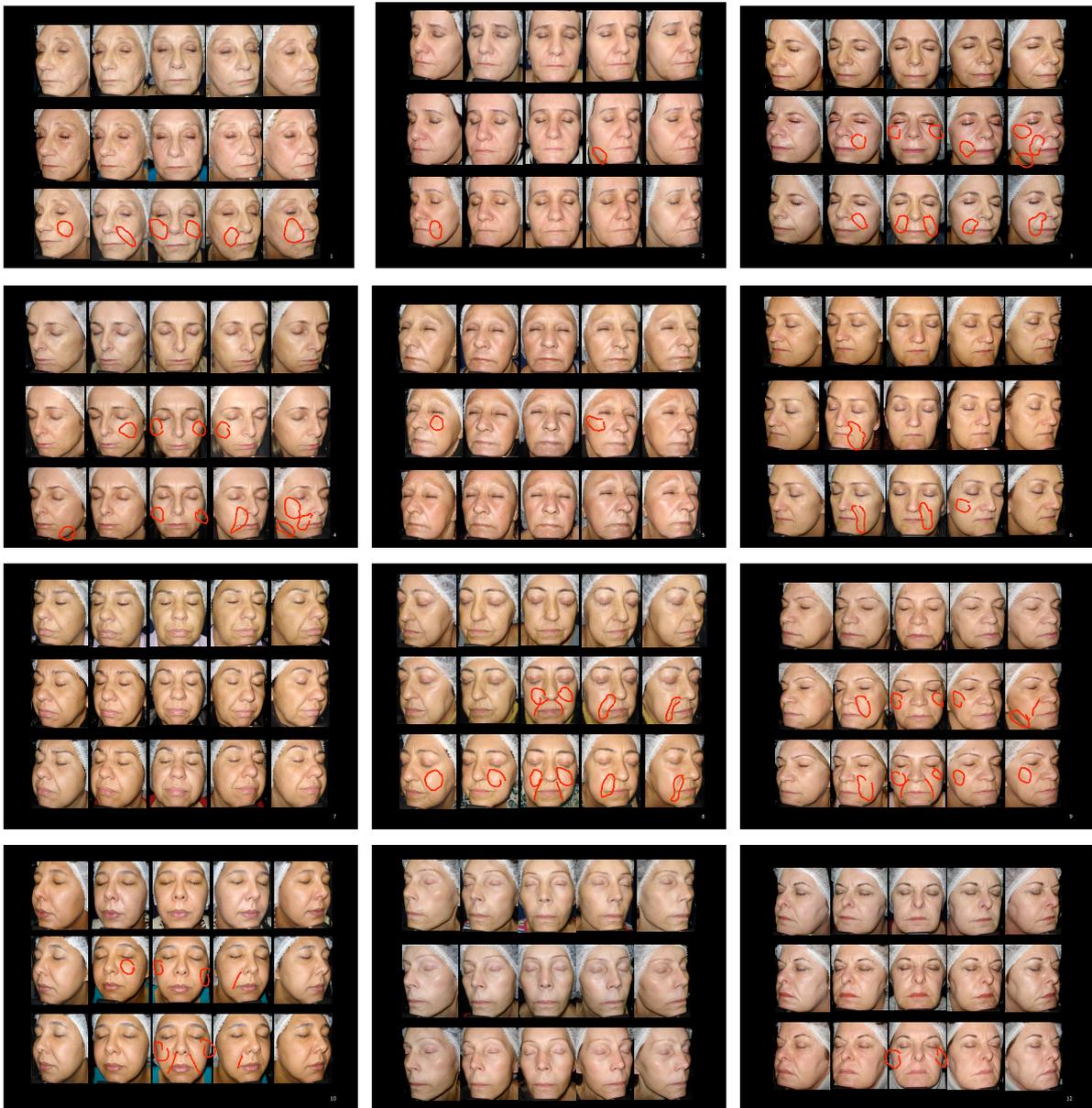
VAZQUEZ, J.; ROSENTHAL, D. I. Bilateral, symmetrical soft tissue calcifications in the face. **Skeletal radiology**, v. 39, n. 4, p. 387-9. doi: 10.1007/s00256-009-0853-0, 2010.

BRASILEIRO FILHO, G. *Bogliolo Patologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan , 2006.

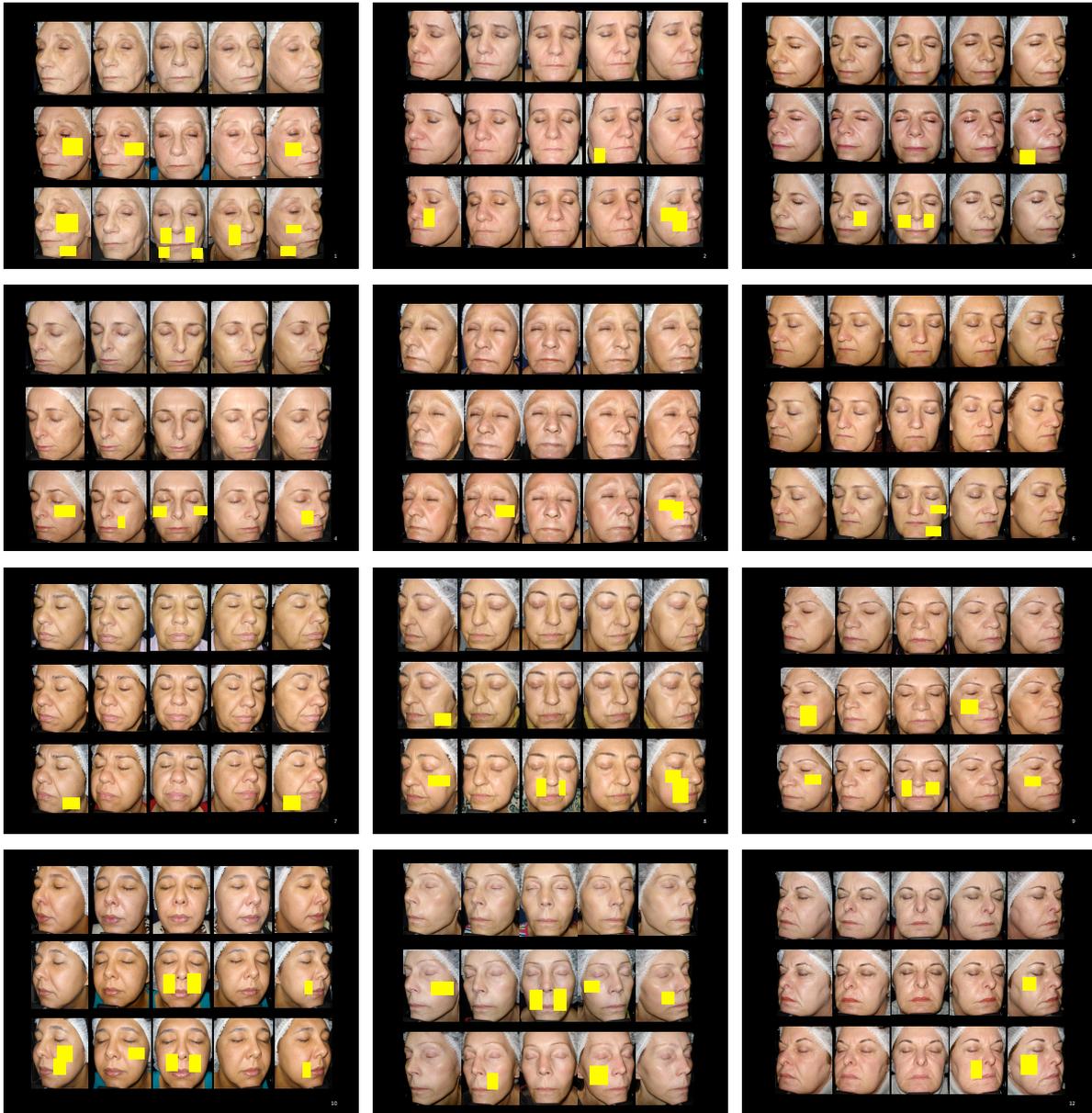
ABBAS, A.K.; KUMAR, V.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R.N. *Robbins Patologia Básica* 8a ed. São Paulo: Elsevier, 2008.

9 ANEXOS

ANEXO 1: AVALIAÇÃO MÉDICA - AVALIADOR 1



ANEXO 2: AVALIAÇÃO MÉDICA - AVALIADOR 2



ANEXO 3: AVALIAÇÃO MÉDICA - AVALIADOR 3

