



FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO *LATO SENSU* EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Daniel Resende Meneses

**O USO DO β -TCP NA MELHORIA DÉRMICA EM REGIÃO PERIORBITAL
INFERIOR: relato de caso**

São Luís

2022

Daniel Resende Meneses

**O USO DO β -TCP NA MELHORIA DÉRMICA EM REGIÃO PERIORBITAL
INFERIOR: relato de caso**

Artigo científico apresentado ao Programa de pós-graduação em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial à obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial.

Orientador: Prof. Dr. Diogo Souza Ferreira Rubim de Assis

São Luís

2022



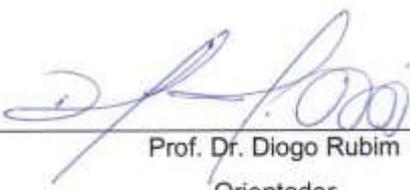
Daniel Resende Meneses

O uso do β -tcp na melhoria dérmica em região periorbital inferior: relato de caso

Trabalho de conclusão de curso de especialização *Lato sensu* da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em harmonização orofacial.

Área de concentração: odontologia.

Aprovada em 13 / 06 / 2022 pela banca constituída dos seguintes professores:



Prof. Dr. Diogo Rubim
Orientador



1º Examinador



2º Examinador

Sete Lagoas 13 de junho 2022.

O USO DO β -TCP NA MELHORIA DÉRMICA EM REGIÃO PERIORBITAL INFERIOR: RELATO DE CASO

Dermal improvement with β -TCP in Lower Periorbital Region: A Case Report

Daniel Resende Meneses¹

Resumo

Regiões periorbitais inferiores são algumas das áreas faciais mais delicadas, frequentemente abordadas com receio e limitações em relação a procedimentos de estéticos não cirúrgicos. O beta trifosfato de cálcio (β -TCP - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) é um tipo de material bioativo cerâmico com propriedades biológicas semelhantes às da hidroxiapatita sintética, amplamente utilizada em procedimentos de indução de estímulo dérmico. Nesse relato de caso foi apresentado um método de implante subcutâneo de β -TCP em paciente com queixa de caráter estético em regiões periorbitais inferiores. O procedimento provocou nos primeiros dias, quadro pós-operatório com sinais e sintomas leves e controlados e baixo efeito inflamatório inicial, sem efeitos adversos de curto ou médio prazo. Quatro meses após o estímulo mecânico com implante de β -TCP, as regiões das olheiras demonstraram boa resposta biológica. Pôde-se observar o clareamento geral das áreas trabalhadas, melhora na textura superficial da pele e redução da profundidade do sulco lacrimal. Embora o procedimento tenha sido executado de maneira segura e alcançado um bom resultado estético, o mesmo é potencialmente passível de efeitos adversos por sua sensibilidade técnica associada à singularidade da estrutura anatômica das regiões de olheiras. Diante da satisfação da paciente com o aspecto geral do caso, a conduta clínica é elegível na lista de procedimentos estéticos possíveis de serem realizados nas delicadas regiões periorbitais inferiores.

Palavras-chave: biocerâmica, β -TCP, beta trifosfato de cálcio, olheiras, estímulo dérmico.

¹Especialista em implantodontia – UNESP- Araraquara.

Abstract

Lower periorbital regions are some of the most sensitive facial areas, often approached with care and limitations related to non-surgical aesthetic procedures. Beta tricalcium phosphate (β -TCP - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) is a type of bioactive ceramic material with biological properties similar to those of synthetic hydroxyapatite, widely used in dermal biostimulation procedures. In this case report, a method of subcutaneous implantation of β -TCP was presented in a patient with an aesthetic complaint in lower periorbital regions. The procedure caused, in the first days, postoperative mild and controlled signs and symptoms and low initial inflammatory effect, without any adverse effect in short or mid term. Four months after mechanical stimulation followed by β -TCP, dark circles regions showed a good biological response. It was possible to observe a general whitening of the addressed areas, as well as an improvement in skin texture and depth reduction of the tear trough. Although the procedure was performed safely and achieved a good aesthetic result, it is potentially susceptible in causing adverse effects due to its technical sensitivity associated with the unique anatomical structure of the under eye regions. Given the patient's level of satisfaction with the general clinical appearance caused by the procedure, the clinical management presented is eligible for the list of aesthetic procedures liable to be performed in the gentle lower periorbital regions.

Key words: Bioceramics, β -TCP, beta tricalcium phosphate, tear trough, dermal stimulus.

Introdução

As olheiras, conhecidas por essa nomenclatura inclusive no meio acadêmico, compreendem áreas da face localizadas inferiormente às pálpebras inferiores e podem apresentar aspectos clínicos que variam fortemente por múltiplos fatores etários, genéticos, estruturais e habituais¹. As regiões periorbitais inferiores são algumas das áreas faciais mais delicadas, abordadas com receios e limitações em relação a procedimentos de harmonização orofacial, mesmo pelos profissionais mais

experientes. O restrito rol de procedimentos estéticos utilizados na abordagem das regiões periorbitais inferiores, costuma visar a redução da aparente sensação de cansaço que a modificação estrutural das olheiras provoca no paciente, e estão entre as principais queixas dos pacientes que buscam procedimentos estéticos.²

Do ponto de vista técnico, os procedimentos visam: a estruturação dérmica superficial das áreas periorbitais inferiores; a redução de linhas finas e da sensação de bolsas que são visíveis clinicamente pelo prolapso de coxins gordurosos provenientes da porção inferior do globo ocular; a redução da sensação de sombra formada pela perda de estrutura dérmica e adiposa superficial na margem do músculo orbicular dos olhos, bem como, ainda como exemplo, a redução da profundidade na região do sulco pálpebro malar.^{3, 4}

A região periorbital inferior tem, anatomicamente, pouca espessura dérmica, rica vascularização e possui drenagem linfática facilmente alterável por diversos fatores. Tais características, associadas à ausência de tecido adiposo entre a pele e o músculo orbicular, podem causar alterações leves a severas de coloração e deformidades estruturais que costumam ser clinicamente indesejadas. Uma das alterações de maior desafio para o melhoramento estético é a formação de uma depressão caracterizada por uma deformação sem suporte de tecido hipodérmico entre o ligamento do músculo orbicular e o coxim adiposo nasogeniano. Essa concavidade delimita o contorno inferior do músculo ao longo do ligamento de retenção orbital, sendo conhecida como sulco pálpebro-malar ou calha ou sulco lacrimal.^{2, 3, 4}

No processo de envelhecimento de alguns indivíduos, o sulco lacrimal pode ter sua aparência ainda mais evidenciada por um prolapso do coxim adiposo suborbitário pela laxidão do septo orbital. A perda estrutural desse septo culmina na projeção anterior da faixa palpebral do músculo orbicular dos olhos e aparência de bolsas nas pálpebras inferiores (figura 01).^{1, 4}



Figura 01: Perda avançada de estrutura em olheiras, com prolapso de coxins adiposos e sulco lacrimal acentuado. Fonte: CANNON, Paul S.; LEATHERBARROW, Brian. Lower eyelid transconjunctival blepharoplasty with fat repositioning: outcomes and complications. **European Journal of Plastic Surgery**, v. 43, n. 6, p. 719-726, 16 maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00238-020-01671-7>.

A combinação de tais alterações morfológicas, somadas à natural falta de espessura dérmica das áreas periorbitais e uma tendência à descompartimentalização com deslocamento caudal do coxim adiposo nasogeniano durante o envelhecimento, torna o sulco lacrimal ainda mais evidente.^{2, 3}

Procedimentos estéticos não-cirúrgicos utilizados na melhoria da aparência clínica e da qualidade dérmica nas regiões periorbitais costumam ser individualizados para cada caso clínico e vão desde técnicas básicas de preenchimento com gel de ácido hialurônico, passando por procedimentos de ablação epidérmica superficial com laser, implantes dérmicos de fios lisos de polidioxanona, até implantes injetáveis de blends para estímulo dérmico contendo partículas sólidas de biocerâmica com gel de carboximetilcelulose (CMC) hiperdiluído em soro fisiológico estéril.^{2, 5}

No entanto, o uso de veículo em gel associado às cerâmicas de fosfato de cálcio pode gerar volumizações indesejáveis nas regiões periorbitais inferiores, com consequente acúmulo de líquido por dificuldade de drenagem linfática, resultando em quadros clínicos inestéticos.^{5, 6} Em contrapartida, a diluição do veículo pode criar uma suspensão com concentrações tão baixas, que poderiam prolongar o tempo e o número de sessões para obtenção de resultados estéticos satisfatórios na região desejada.⁷



Gel à base de hidroxiapatita em olheiras. Fonte: (VRCEK; MALOUF; GILLILAND, 2012a)

Modificações na técnica, veículo e concentração de diferentes biomateriais de partículas sólidas podem otimizar os resultados estéticos em regiões periorbitais inferiores, minimizando resultados inestéticos e intercorrências devidas ao uso desses materiais em regiões periorbitais.^{7, 8, 9}

Biocerâmicas

Biocerâmicas, ou cerâmicas biológicas, são um grupo de biomateriais sintéticos atóxicos, reabsorvíveis, com alto grau de compatibilidade biológica e imunologicamente inertes^{8, 9}. Cerâmicas de fosfato de cálcio têm sido amplamente empregadas em diversos ramos da medicina associadas a implantes metálicos, próteses ortopédicas, em procedimentos de reconstrução óssea e no estímulo biológico em tecido mole, por apresentarem importantes características relacionadas ao contato direto desses biomateriais com o tecido vivo.¹⁰

Inúmeros trabalhos demonstraram que ocorre a indução de um processo inflamatório agudo e crônico pelo trauma mecânico e implante de partículas sólidas em tecido vivo.^{11, 12} À princípio, proteínas do hospedeiro entram em contato com a superfície do implante e são desnaturadas. A camada desnaturada de proteínas atrai um grande número de células que migram imediatamente para o sítio de implantação, aderindo-se à superfície das partículas. Em uma fase crônica do processo,

macrófagos e fibroblastos móveis imaturos migram ao sítio do implante e passam a produzir camadas de tecido fibroso com o intuito de encapsular as partículas do biomaterial. O espessamento dessa matriz fibrosa, ao longo do tempo, fornece uma interface direta com o tecido do hospedeiro. Uma das grandes vantagens no uso das biocerâmicas é a dispensabilidade de remoção do material pela tendência à absorção pelo organismo vivo, sem nenhum efeito deletério.^{13, 14, 15, 16, 17}

O conjunto de respostas teciduais agudas e crônicas pela implantação das biocerâmicas, parece ser responsável pela aceleração da renovação ou *turn over* celular, refletida no plano epidérmico, com conseqüente melhoria na qualidade geral da pele, contribuindo com o sucesso de procedimentos estéticos e rejuvenescimento da pele.^{8, 9}

Por serem materiais com tendência à alta resistência mecânica, a indústria costuma fazer alterações na apresentação, porosidade e tamanho das partículas, com o intuito de adequar o emprego dos biomateriais a diferentes situações clínicas. Em reconstruções e enxertos em defeitos ósseos, por exemplo, biocerâmicas com partículas grandes de 0,7 a 1,5mm, por exemplo, tendem a ser utilizadas com frequência, a fim de produzir arcabouços estáveis e com o volume adequado para a proliferação tecidual adequada ao sítio receptor.¹⁰

No que tange à engenharia tecidual e estímulo biológico em tecido mole, produtos biocerâmicos com partículas entre 25 μ m e 0,5mm, permitem que o material seja injetado de maneira minimamente invasiva sob a pele em veículo líquido ou gel, minimizando o desconforto à palpação por atrito, além de evitar alterações clinicamente visíveis na superfície da região que recebeu o implante.⁷

Hidroxiapatita

A hidroxiapatita sintética ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), é uma das cerâmicas de fosfato de cálcio mais comuns do mercado, utilizados na reconstrução de tecidos biológicos e tem sido amplamente empregada com finalidade estética no rejuvenescimento da pele.¹⁸

A hidroxiapatita com finalidade de estímulo dérmico, costuma ser comercializada associada a géis densos reabsorvíveis para uso como volumizadores, em concentrações que giram em torno de 30% de biomaterial de partículas sólidas.¹⁹ Os mesmos preenchedores à base de hidroxiapatita têm sido utilizados *off label* como suspensão diluída em veículo líquido para aumentar a fluidez do produto, facilitando sua distribuição sob a pele em procedimentos estéticos, com o objetivo de estimular e reestruturar o plano dérmico, evitando alterações volumétricas indesejadas nos pacientes. Entretanto, a diluição do veículo reduz drasticamente a concentração do biomaterial, o que pode refletir no potencial de estímulo biológico. Não tão populares no mercado da estética, existem outros produtos em veículo aquoso à base de hidroxiapatita com partículas pequenas e variadas, com baixas concentrações de biomaterial.⁷

Beta trifosfato de cálcio

O beta trifosfato de cálcio, ou β -TCP ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) é um tipo de material bioativo cerâmico de origem sintética obtido industrialmente no mesmo processo da hidroxiapatita, variando o PH durante as fases de sinterização. A discreta diferença no processo de produção confere às partículas do β -TCP maior leveza, porosidade e solubilidade do que as partículas da hidroxiapatita.^{10, 18}

As biocerâmicas vem sendo testadas e largamente utilizadas em tecido vivo há décadas, em diversas situações *in vivo*. Embora o beta trifosfato de cálcio seja, em tese, mais rapidamente reabsorvido pelo organismo do que a hidroxiapatita, resultados de estudos mostraram que a hidroxiapatita e o β -TCP apresentam comportamentos biológicos semelhantes: não ocorre, de fato, reabsorção massiva dos materiais implantados em subcutâneo e a neocolagênese, oriunda da resposta inflamatória controlada e reparo tecidual, são muito semelhantes entre as duas cerâmicas de fosfato de cálcio.^{11, 12, 18}

Neste trabalho, apresentou-se uma técnica de estímulo dérmico mecânico em regiões periorbitais inferiores, associado com beta trifosfato de cálcio suspenso em veículo aquoso,^{8, 9} como alternativa ao uso dos produtos à base de gel de CMC e hidroxiapatita sintética hiperdiluídos, tradicionalmente empregados na harmonização orofacial.²

Relato do caso clínico

Materiais e métodos

Paciente M.C.R.M., 63 anos, sexo feminino, fototipo II de Fitzpatrick, apresentou queixa de rugas finas, escurecimento da pele e flacidez nas olheiras (figura 3). A paciente foi selecionada para ser submetida ao procedimento de estímulo dérmico em regiões periorbitais com suspensão aquosa de beta-trifosfato de cálcio. A técnica foi executada seguindo o mesmo protocolo em ambas as regiões periorbiculares dos olhos.

Preparação prévia ao implante

A antisepsia da pele da paciente foi executada com gaze embebida em álcool a 70% em toda a pele da face. Foi executada anestesia extra oral com lidocaína a 2%, associada à epinefrina 1:100.000 (Alphacaine, DFL). O anestésico foi injetado utilizando seringa de 1ml estéril e agulha hipodérmica 32G de 6mm de comprimento em um só ponto sob a pele, localizado lateralmente à região mais flácida das olheiras, próximo à direção central do osso zigomático.

Técnica de Injeção

Após teste de sensibilidade no local da anestesia, uma agulha hipodérmica de calibre 18G foi introduzida no local previamente anestesiado, confeccionando um pertuito até a interface entre a pele e o músculo orbicular dos olhos. Cerca de 0,2ml de anestésico foi utilizado para anestésiar o restante da pele das regiões periorbitares inferiores. A anestesia foi realizada com o auxílio de uma seringa de 1ml e microcânula 18G introduzida sob a pele através do pertuito.

A superfície da pele da região foi demarcada com caneta de gel branca a fim de guiar e delimitar o campo de trabalho. A microcânula 18G foi reintroduzida sob a pele criando uma divulsão entre a derme e o músculo orbicular dos olhos, variando a direção de inserção desde o pertuito tendo, como limite, a margem medial do sulco lacrimal. O procedimento de subcisão com a microcânula teve o intuito de promover um rompimento difuso da aderência dérmica ao músculo, com resposta tecidual aguda ao trauma mecânico e consequente liberação de fatores de crescimento autógenos.

Foram adicionados 6ml de soro fisiológico estéril a uma ampola de 500mg de beta trifosfato de cálcio puro, contendo partículas de 0,1 a 0,5mm (β -TCP - Bionnovation Biomedical, Bauru - SP). A suspensão aquosa foi agitada manualmente para homogeneização e hidratação do biomaterial. Foi aspirado, aproximadamente, 0,4ml da solução com uma microcânula 18G montada em uma seringa hipodérmica do tipo *Luer Lock* de 1ml. A suspensão foi implantada em retroinjeções difusas sob a derme, seguindo as referências dos trajetos previamente delimitados na superfície da pele.

A paciente foi orientada a não executar nenhum tipo de massagem ou qualquer tipo de compressa quente ou fria sobre a região durante a primeira semana após o procedimento. Foram prescritos 500mg de dipirona sódica como auxílio contra eventuais episódios de dor espontânea no pós-operatório.

Resultados

A partir do primeiro dia até aproximadamente o quinto dia seguido da execução do procedimento, a paciente relatou um pequeno acúmulo de líquido com discreta elevação da pele das regiões das olheiras. Essa reação era esperada devido à dificuldade de drenagem linfática da região, somada ao trauma criado pela utilização da microcânula entre a pele e o músculo. O acúmulo de líquido foi, natural e gradualmente, sendo drenado em cerca de seis dias. Não houve relato de formação de equimose, embora fosse algo esperado para o procedimento nessa região da face. A paciente não relatou desconforto importante ou sensação dolorosa nas áreas trabalhadas. Todas as queixas da paciente foram restritas ao aspecto estético das regiões periorbitares durante os primeiros dias de pós-operatório.

A paciente retornou 120 dias depois do procedimento para avaliação clínica dos resultados, quando o clareamento da pele das olheiras pôde ser notado. Também

foi observada redução na flacidez dérmica na área, evidenciada pela sensível atenuação de finas rugas superficiais presentes antes da execução do estímulo dérmico. Além disso, a paciente obteve uma sensível redução na profundidade do sulco pálpebro-malar, provavelmente pelo espessamento dérmico obtido na região⁸ (figura 4).



Figura 3: Aspecto das regiões periorbitais inferiores antes do procedimento



Figura 4: Aspecto clínico da paciente após 120 dias da execução do procedimento

Discussão

Apesar da frequente aplicação clínica da hidroxiapatita sintética no melhoramento dérmico, o uso do material pode apresentar limitações por sua lenta reabsorção *in vivo*, que pode levar de 4 a 6 anos, ou mesmo permanecer no local do implante indefinidamente, o que pode variar com o tamanho das partículas²². Tais itens, isoladamente ou em conjunto, podem implicar na ocorrência de nódulos inestéticos quando o biomaterial é injetado em derme ou acumulado próximo à superfície da pele,^{22, 23} dependendo do veículo utilizado, do dispositivo e do plano anatômico de implantação.⁷

Dentre os biomateriais cerâmicos que apresentam padrão de reabsorção interessante para procedimentos de engenharia tecidual, um dos mais estudados é o beta trifosfato de cálcio. O material tende a ser parcialmente reabsorvido entre 6 e 15 semanas após o implante, variando de acordo com o tamanho e a densidade dos grânulos.^{7,18}

O β -TCP, utilizado na técnica relatada no presente trabalho, possui partículas com dimensões entre 0,1mm e 0,5mm, que são sensivelmente maiores do que as partículas de hidroxiapatita tradicionalmente com finalidade estética, que costuma ter partículas entre 25 μ m e 45 μ m.²³ O uso de biomateriais com grânulos maiores pode oferecer um tempo mais elevado para reabsorção do material, possibilitando maior potencial de estímulo biológico na área implantada.⁷

Dispositivos utilizados na implantação dos produtos podem eventualmente romper pequenos vasos sanguíneos. O uso de uma suspensão contendo partículas relativamente grandes pode apresentar, como vantagem, a diminuição do risco de injeção intravascular acidental por pressão para o interior daqueles vasos, evitando uma eventual intercorrência por obstrução vascular.⁷

O β -TCP é produzido na forma de partículas cerâmicas mais leves e porosas do que a hidroxiapatita, o que aumenta a adsorção de fluidos pelos fragmentos do material.⁸ Ativos como, por exemplo, fatores de crescimento, poderiam ser adicionados ao veículo, contribuindo para o aumento da velocidade de desenvolvimento tecidual e melhoramento geral do estímulo biológico. Portanto, partículas porosas de biomateriais teriam o potencial de funcionar como carreador de substâncias ativas que, caso estivessem livres no meio aquoso, poderiam ser completa e rapidamente absorvidas na região do implante.^{7, 22, 25}

Apesar das vantagens no uso do beta trifosfato de cálcio no estímulo dérmico de regiões periorbitais inferiores, a velocidade e o volume de injeção do material

precisam ser bem controlados. Por causa da frouxidão e pouca espessura dérmica nas regiões das olheiras, injeções em excesso poderiam ocasionar elevações nodulares inestéticas na superfície da pele ou tornar-se visível através do tecido, por transparência e contraste de cor entre a pele e as partículas do implante. Além disso, injeções com volume inadequado poderiam impedir a movimentação normal da porção inferior do músculo orbicular dos olhos pela deficiência na drenagem linfática e acúmulo de líquido intersticial na forma de bolsas.⁶

Conclusão

O procedimento de estímulo dérmico mecânico com implante de beta trifosfato de cálcio apresentou bom desempenho no resultado estético em regiões periorbitais inferiores. A presença do biomaterial cerâmico demonstrou baixo efeito inflamatório agudo e boa compatibilidade biológica sem efeitos adversos de curto ou médio prazo pela execução da técnica.

O implante de β -TCP pareceu oferecer um equilíbrio entre o tempo de reabsorção e estímulo biológico de fibras colágenas e outros componentes da matriz de tecido mole, visto que o resultado do procedimento pôde ser observado depois de 4 meses da execução da técnica.

Embora o procedimento tenha sido executado de maneira segura, a técnica envolve detalhes sensíveis dependentes da destreza do profissional, com risco de intercorrências ou efeitos adversos. Diante do resultado e satisfação da paciente com o aspecto geral das olheiras, a conduta clínica poderia ser elegível na lista de procedimentos estéticos possíveis de serem realizados nas delicadas regiões periorbitais inferiores.

Conflitos de interesse

Eu, Daniel Resende Meneses, autor responsável pela produção desse relato de caso, declaro não haver nenhum conflito de interesse que possa influenciar o resultado do trabalho e que o material utilizado na execução da técnica realizada em consultório particular, foi adquirido com recursos próprios.

REFERÊNCIAS

- 1 TRINH, Lily N.; GROND, Sarah E.; GUPTA, Amar. Dermal Fillers for Tear Trough Rejuvenation: A Systematic Review. **Facial Plastic Surgery**, 30 jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731348>.
- 2 CORDUFF, Niamh. An Alternative Periorbital Treatment Option Using Calcium Hydroxyapatite for Hyperpigmentation Associated with the Tear Trough Deformity. **Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open**, v. 8, n. 2, p. e2633, fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000002633>.
- 3 LIPP, Michael; WEISS, Eduardo. Nonsurgical Treatments for Infraorbital Rejuvenation. **Dermatologic Surgery**, v. 45, n. 5, p. 700-710, maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/dss.0000000000001897>.
- 4 SECONDI, Roberto *et al.* Subconjunctival Orbital Fat Prolapse: An Update on Diagnosis and Management. **Seminars in Ophthalmology**, v. 34, n. 2, p. 69-73, 9 fev. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/08820538.2019.1576743>.
- 5 CORDUFF, Niamh. An Alternative Periorbital Treatment Option Using Calcium Hydroxyapatite for Hyperpigmentation Associated with the Tear Trough Deformity. **Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open**, v. 8, n. 2, p. e2633, fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000002633>.
- 6 VRCEK, Ivan M.; MALOUF, Peter; GILLILAND, Grant D. A Novel Solution for Superficially Placed Calcium Hydroxylapatite (Radiesse) in the Inferior Eyelid. **Orbit**, v. 31, n. 6, p. 431-432, 25 jun. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/01676830.2012.694557>.

7 ALAM, Murad *et al.* Large-particle calcium hydroxylapatite injection for correction of facial wrinkles and depressions. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 65, n. 1, p. 92-96, jul. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.12.018>.

8 SCARANO, Antonio *et al.* Soft Tissue Augmentation with Autologous Platelet Gel and β -TCP: A Histologic and Histometric Study in Mice. **BioMed Research International**, v. 2016, p. 1-7, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2016/2078104>.

9 SCARANO, Antonio *et al.* Soft Tissue Augmentation of the Face With Autologous Platelet-Derived Growth Factors and Tricalcium Phosphate. Microtomography Evaluation of Mice. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 27, n. 5, p. 1212-1214, jul. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/scs.0000000000002712>.

10 KAWACHI, Elizabete Y. *et al.* Biocerâmicas: tendências e perspectivas de uma área interdisciplinar. **Química Nova**, v. 23, n. 4, p. 518-522, ago. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0100-40422000000400015>.

11 BUTLER, Kenneth R.; BENGHUZZI, Hamed A.; PUCKETT, Aaron. Morphometric Evaluation of Tissue-Implant Reaction Associated With ALCAP and TCP Bioceramics In Vivo. **Journal of Investigative Surgery**, v. 14, n. 3, p. 139-152, jan. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/089419301300343291>.

12 BUTLER, Kenneth; BENGHUZZI, Hamed; PUCKETT, Aaron. Cytological Evaluation of the Tissue-Implant Reaction Associated with S/C and I/P Implantation of ALCAP and HA Bioceramics in vivo. **Pathology - Research and Practice**, v. 197, n. 1, p. 29-39, jan. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1078/0344-0338-00005>.

13 COLEMAN, D. L.; KING, R. N.; ANDRADE, J. D. The foreign body reaction: A chronic inflammatory response. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 8, n. 5, p. 199-211, set. 1974. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.820080503>.

14 COLEMAN, D. L.; KING, R. N.; ANDRADE, J. D. The foreign body reaction-an experimental protocol. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 8, n. 3, p. 65-76, 1974. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.820080308>.

15 TANG, L.; EATON, J. W. Fibrin(ogen) mediates acute inflammatory responses to biomaterials. **Journal of Experimental Medicine**, v. 178, n. 6, p. 2147-2156, 1 dez. 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1084/jem.178.6.2147>.

16 BOUET, T. *et al.* Evaluation of biocompatibility, based on quantitative determination of the vascular response induced by material implantation. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 25, n. 12, p. 1507-1521, dez. 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.820251208>.

17 TANG, Liping; EATON, John W. Inflammatory Responses to Biomaterials. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 103, n. 4, p. 466-471, 1 abr. 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcp/103.4.466>.

18 YU, Qingqing; CHANG, Jiang; WU, Chengtie. Silicate bioceramics: from soft tissue regeneration to tumor therapy. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 7, n. 36, p. 5449-5460, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c9tb01467e>.

19 SEPÚLVEDA, Rodrigo Viana *et al.* Composite synthetic hydroxyapatite 30%, in two physical states, as dermal filler. **Revista Ceres**, v. 60, n. 4, p. 458-464, ago. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0034-737x2013000400003>.

20 NILFOROUSHZADEH, Mohammad Ali *et al.* Comparing cannula-based subcision with the common needle method: A clinical trial. **Skin Research and Technology**, v. 26, n. 1, p. 39-44, ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/srt.12761>.

21 GHEISARI, Mehdi; IRANMANESH, Behzad; SAGHI, Bitá. Blunt cannula subcision is more effective than Nokor needle subcision for acne scars treatment. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 18, n. 1, p. 192-196, 9 mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12523>.

22 SHUMAKER, Peter R. *et al.* Calcium Hydroxylapatite Tissue Filler Discovered 6 Years after Implantation into the Nasolabial Fold. **Dermatologic Surgery**, v. 35, n. Sup 1, p. 375-379, fev. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.01050.x>.

23 EVIATAR, Joseph; LO, Christopher; KIRSZROT, James. Radiesse. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 136, p. 164-170, nov. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000001825>.

24 CHIEN, Yie W.; LAU, Edward P. K. Controlled drug release from polymeric delivery devices IV: in vitro-in vivo correlation of subcutaneous release of norgestomet from hydrophilic implants. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 65, n. 4, p. 488-492, abr. 1976. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jps.2600650404>.

25 ZOU, C. *et al.* Preparation and characterization of porous -tricalcium phosphate/collagen composites with an integrated structure. **Biomaterials**, v. 26, n. 26, p. 5276-5284, set. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.01.064>.