

## RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/02/2027.



**UNESP - Universidade Estadual Paulista**  
**“Júlio de Mesquita Filho”**  
**Faculdade de Odontologia de Araraquara**



**Barbara Leite Machado**

**Análise comparativo entre bioestimulador hidroxiapatita com  
carboximetilcelulose e bioestimulador hidroxiapatita com ácido hialurônico**

**Araraquara**

**2025**



**UNESP - Universidade Estadual Paulista**  
**“Júlio de Mesquita Filho”**  
**Faculdade de Odontologia de Araraquara**



**Barbara Leite Machado**

**Análise comparativo entre bioestimulador hidroxiapatita com  
carboximetilcelulose e bioestimulador hidroxiapatita com ácido hialurônico**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara, para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas, na Área de Dentística Restauradora.

**Orientador: Prof. Dr. Hermes Pretel**

**Araraquara**

**2025**

M149a

Machado, Barbara Leite

Análise comparativo entre bioestimulador hidroxiapatita com carboximetilcelulose e bioestimulador hidroxiapatita com ácido hialurônico /Barbara Leite Machado. -- Araraquara, 2025

80 f. : il., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientador: Hermes Pretel

1. Durapatita 2. Ácido hialurônico 3. Colágeno I. Título.

**Barbara Leite Machado**

**Análise comparativo entre bioestimulador hidroxiapatita com carboximetilcelulose e bioestimulador hidroxiapatita com ácido hialurônico**

**Comissão julgadora**

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Odontológicas**

Presidente e orientador Prof. Dr. Hermes Pretel

2º Examinador Prof. Dr. Osmir Oliveira

3º Examinador Prof. Dra. Thallita Queiroz

Araraquara, 28 de Fevereiro de 2025

## **DADOS CURRICULARES**

**Barbara Leite Machado**

**NASCIMENTO:** 05 de março de 1998 – São Carlos – São Paulo

**FILIAÇÃO:** Cleber Richard Machado e Aline de Freitas Leite Machado

**2018-2021:** Graduação em Odontologia – Universidade de Araraquara

**2020-2021:** Extensão Universitária em Odontologia Estética – Associação Paulista de Cirurgiões-Dentistas Regional de Araraquara, APCD, Brasil.

**2021-2021:** Extensão Universitária em Odontologia Restauradora Contemporânea – Oral Studio Instituto, São Carlos, SP, Brasil.

**2022-2022:** Capacitação no uso da Toxina Botulínica e Preenchimento com Ácido Hialurônico – Associação Paulista de Cirurgiões-Dentistas Regional de Araraquara, APCD, Brasil.

**2023-2025:** Mestrado em Ciências Odontológicas, área de Dentística Restauradora. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Araraquara, SP.

Aos meus pais que estiveram e estão presentes diariamente em cada passo percorrido em minha trajetória.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais Aline e Cleber, minha irmã Gabrielly e minha família, por terem me apoiado e vibrado comigo cada conquista e aprendizado novo, porque terem me dado forças e me incentivarem.

Ao Gabriel, pessoa fundamental que esteve do meu lado me dando força e incentivo ao longo desses anos.

A minha ávo Célia, seja neste plano ou além desta vida, por sempre ter acreditado em mim e se fazer presente em cada etapa.

Aos meus amigos de graduação, em especial Gabriela Oliveira e Sofia Furlanetto, que me ajudaram nessa caminhada e me fizeram ver que eu não estava sozinha.

A todo corpo docente do programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas, por todo e qualquer ensinamento.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Hermes Pretel, pela oportunidade de trabalhar numa área de pesquisa inovadora, por todo o conhecimento compartilhado para o meu aprendizado, pela paciência e maestria em transmitir seu vasto conhecimento e pelas oportunidades oferecidas a mim.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara, representados pelo Diretor Profa. Dr. Edson Alves de Campos e Vice-Diretora Profa. Dra. Patrícia Petromilli Nordi Sasso Garcia.

Agradeço a todo o corpo docente da disciplina de Dentística Restauradora, Profa Dra Alessandra Nara de Souza Rastelli, Profa Dra Andréa Abi Rached Dantas, Prof. Dr. Edson Alves de Campos, Prof. Dr. José Roberto Cury Saad, Prof. Dr. Marcelo Ferrarezi Andrade e Prof. Dr. Osmir Batista de Oliveira Júnior por todo e qualquer ensinamento ao longo do meu Mestrado.

“O mistério da vida me causa a mais forte emoção. É o sentimento que suscita a beleza e a verdade, cria a arte e a ciência. Se alguém não conhece esta sensação ou não pode mais experimentar espanto ou surpresa, já é um morto-vivo e seus olhos se cegaram.”  
Albert Einstein\*

---

\* Einstein A. Como vejo o mundo. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1981.

Machado BL. Análise comparativo entre bioestimulador hidroxiapatita com carboximetilcelulose e bioestimulador hidroxiapatita com ácido hialurônico [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2025.

## **RESUMO**

Este estudo explora a eficácia dos bioestimuladores de colágeno, destacando a hidroxiapatita de cálcio (CaHA), em tratamentos estéticos para retardar o envelhecimento cutâneo. A pesquisa compara duas formulações distintas: CaHA combinada com ácido hialurônico e CaHA com carboximetilcelulose, além de investigar a influência da concentração de CaHA na estimulação do colágeno. A pesquisa aconteceu em duas fases, sendo a primeira para caracterização dos produtos, e a segunda uma análise *in vivo* da biocompatibilidade e síntese de colágeno em ratos. Em primeiro momento as amostras de HA1, HA2 e HA3 foram submetidas a análise de microscopia e eletrônica de varredura (MEV) descrevendo a morfologia e característica estrutural da superfície externa e interna. Além desta análise, também foi obtido as propriedades visco elásticas através de reometria dinâmica oscilatória por meio de reômetro RH-20 (TA Instruments – USA) analisando módulo de elasticidade ( $G'$ ); módulo de viscosidade ( $G''$ ); módulo de viscosidade complexa ( $n^*$ ); módulo de elasticidade complexa ( $G^*$ ); Tangente de ângulo de fase ( $\tan\Delta$ ). A segunda parte desse trabalho foi realizada *in vivo*, em animais, afim de avaliar a resposta tecidual ao implante HA1, HA2 e HA3 no plano subcutâneo do dorso dos ratos, analisando sua biocompatibilidade, síntese de colágeno, e degradação do biomaterial. Os resultados revelam que variações na composição e concentração de CaHA impactam significativamente a bioestimulação do colágeno e a biocompatibilidade dos materiais. CaHA com ácido hialurônico demonstrou maior capacidade de regeneração tecidual e adesão celular, enquanto a combinação com carboximetilcelulose foi mais densa, beneficiando preenchimentos volumétricos. Além disso, concentrações mais elevadas de CaHA promovem melhor coesão estrutural e eficácia na indução de neocolagênese. Este estudo enfatiza a necessidade de selecionar biomateriais com base nas propriedades específicas necessárias para cada intervenção estética, avançando em tratamentos de rejuvenescimento e regeneração tecidual, e destaca a importância de investigações futuras sobre a durabilidade dos resultados.

**Palavras-chave:** Durapatita. Ácido hialurônico. Colágeno.

Machado BL. Comparative analysis between hydroxyapatite biostimulator with carboxymethylcellulose and hydroxyapatite biostimulator with hyaluronic acid [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2025.

## **ABSTRACT**

This study explores the effectiveness of collagen biostimulators, highlighting calcium hydroxyapatite (CaHA), in aesthetic treatments to slow down skin aging. The research compares two distinct formulations: CaHA combined with hyaluronic acid and CaHA with carboxymethylcellulose, as well as investigates the influence of CaHA concentration on collagen stimulation. The research took place in two phases: the first for product characterization, and the second for an in vivo analysis of biocompatibility and collagen synthesis in rats. Initially, the HA1, HA2 and HA3 samples were subjected to optical microscopy and scanning electron microscopy (SEM) to describe the morphology and structural characteristics of the external and internal surfaces. In addition to this analysis, viscoelastic properties were obtained through oscillatory dynamic rheometry using the RH-20 rheometer (TA Instruments – USA), analyzing the elastic modulus ( $G'$ ); viscosity modulus ( $G''$ ); complex viscosity modulus ( $n^*$ ); complex elasticity modulus ( $G^*$ ); Phase angle tangent ( $\tan\Delta$ ). The second part of this study was conducted in vivo on animals to assess the tissue response to the HA1, HA2 and HA3 implants in the subcutaneous plane of the rats' backs, analyzing their biocompatibility, collagen synthesis, and biomaterial degradation. The results reveal that variations in the composition and concentration of CaHA significantly impact collagen biostimulation and material biocompatibility. CaHA with hyaluronic acid demonstrated a greater capacity for tissue regeneration and cell adhesion, while the combination with carboxymethylcellulose was denser, benefiting volumetric fillers. Additionally, higher concentrations of CaHA promote better structural cohesion and efficacy in inducing neocollagenesis. This study emphasizes the need to select biomaterials based on the specific properties required for each aesthetic intervention, advancing in skin rejuvenation and tissue regeneration treatments, and highlights the importance of future investigations into the durability of the results.

**Keywords:** Durapatite. Hyaluronic acid. Collagen.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2 PROPOSIÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>3 PUBLICAÇÕES .....</b>	<b>14</b>
<b>3.1 Publicação 1 .....</b>	<b>14</b>
<b>3.2 Publicação 2 .....</b>	<b>44</b>
<b>4 CONCLUSÃO .....</b>	<b>75</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>76</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Ao longo da história registrada, mulheres e homens têm tentado alcançar e preservar uma aparência jovem e muitas técnicas foram desenvolvidas para rejuvenescer o rosto<sup>1</sup>. Embora a ordem das mudanças relacionadas ao envelhecimento seja previsível, a velocidade dessas alterações pode variar entre os indivíduos. Sabe-se que essa variação no envelhecimento das estruturas humanas está associada a fatores genéticos, cronológicos, designados como intrínseco e ambientais, entre os quais o fotoenvelhecimento, sendo este fator extrínseco, incluindo também a gravidade, a maturação dos tecidos moles, a remodelação esquelética, a atividade muscular facial e as alterações solares<sup>2-4</sup>.

Dentre as alterações, a diminuição do colágeno fibrilar (tipos I e III) é uma característica da pele envelhecida e é potencializada no fotodano<sup>5</sup>. O colágeno constitui o componente mais prevalente da matriz extracelular (MEC) da derme, sendo uma proteína essencial que define a fisiologia da pele<sup>6</sup>. O colágeno tipo I é o mais abundante no organismo, estando presente principalmente na pele, tendões, ossos e ligamentos e desempenha um papel crucial na cicatrização. Já o colágeno tipo III é frequentemente encontrado em tecidos que requerem flexibilidade, como a pele, vasos sanguíneos e órgãos internos, importante para fase inicial de cicatrização, proporcionando matriz provisória que é posteriormente substituída pelo colágeno tipo I<sup>7,8</sup>. Compreende que a produção de colágeno diminui e sua deterioração aumenta, o que leva a uma redução geral na quantidade dessa proteína<sup>9</sup>. Considerando que a inconformidade entre a produção e a degradação de colágeno com a idade seja uma das principais causas do envelhecimento da pele, as características evidenciadas por consequência desta diminuição são o destino de aplicação de produtos ou tratamentos com o intuito de agilizar o ciclo celular, na intenção de que uma taxa de renovação mais rápida produzirá uma melhoria no aspecto da pele<sup>10-12</sup>.

Para complementar a fabricação da proteína de colágeno no corpo, os bioestimuladores, como a hidroxiapatita, tem sido utilizado na medicina há muitos anos. Por oferecer excelente biocompatibilidade, baixa densidade, estabilidade química, alta resistência ao desgaste e composição análoga à fase mineral do osso.<sup>13,14</sup>. Os bioestimuladores de colágeno atuam induzindo uma inflamação controlada, que induz aos fibroblastos a produzirem novas fibras de colágeno. Dentre

os principais estimuladores utilizados destacam-se o ácido poli-L-láctico (PLLA), a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e a policaprolactona (PCL)<sup>7,15</sup>.

A hidroxiapatita de cálcio (CaHA) é um material biocompatível abundantemente aproveitado em diversas áreas e sua estrutura cristalina é similar à da fase mineral existente em ossos e dentes, o que favorece a osteointegração e biocompatibilidade<sup>16</sup>. Assim, a hidroxiapatita de cálcio tornou-se um dos preenchedores dérmicos mais bem investigados globalmente, sendo amplamente utilizado para corrigir linhas e rugas faciais de intensidade de moderadas a graves e para repor o volume perdido. Estudos clínicos demonstraram que a injeção do preenchedor biodegradável hidroxiapatita de cálcio (CaHA; Radiesse, Merz North America) é único entre os preenchedores, pois restaura imediatamente o volume e subsequentemente estimula a produção de colágeno e elastina, o que pode levar a uma melhora na qualidade da pele<sup>17</sup>. A CaHA tem sido gradativamente mais utilizado em uma forma altamente diluída, como um agente bioestimulador, consiste em 30% de microesferas de hidroxiapatita de cálcio e 70% de gel de carboximetilcelulose de sódio (CMC)<sup>18,19</sup>.

Atuando principalmente na camada hipodérmica estimulando a síntese de colágeno reparativo, o preenchedor a base de hidroxiapatita de cálcio não somente estabelece volume e suporte ao tecido conjuntivo alcançando um resultado estético, como também apresenta um efeito benéfico de estimular fibroblastos a produzir nova matriz, promovendo uma renovação eficaz do tecido conjuntivo da derme<sup>20</sup>. O resultado do preenchimento após injeções de CaHA conserva-se durante 12 a 18 meses, em média. Portanto, é considerado um preenchimento de tecidos moles completamente biodegradável<sup>21,22</sup>.

O bioestimulador de colágeno a base de CaHA apresenta seu efeito estético em um processo de duas etapas. Em primeira instância o volume é reestabelecido pelo gel carreador prontamente após a injeção. E segundo em relação as partículas bioestimuladoras de CaHA que se mantem fornecendo correção de volume e firmeza da pele, mesmo depois que o gel transportador se dissipou, incentivando a produção de colágeno pelo proprio tecido conjuntivo e adiposo, antes que as próprias partículas de CaHA sejam reabsorvidas. Assim, a correção a longo prazo proporcionada pela hidroxiapatita de cálcio não se deve à presença contínua das microesferas, mas sim à produção de colágeno<sup>23</sup>. No Brasil as hidroxiapatitas de cálcio disponível para tratamento bioestimulador são (RADIESSE - Merz Biolab), (RENOVA DIAMOND - Rennova), e (HarmonyCA - Allergan) e possuem aprovação pela Agência Nacional de

Vigilância Sanitária (Anvisa). O Radiesse consiste numa mistura de CaHA em 30% de microesferas de hidroxiapatita de cálcio e 70% de gel de carboximetilcelulose de sódio (CMC)<sup>23,24</sup>.

Sabe-se que os produtos comercialmente usados têm por função de atuar como preenchedor dérmico, sendo inexistentes os estudos que associem tais produtos, ou que os estude de forma hiperdiluída. Diante da literatura ainda há buscas para melhorar conhecimento a respeito do Radiesse como um bioestimulador em sua totalidade, sendo esse comercialmente vendido como um preenchedor. Insuficiente os estudos em que trate o mesmo com função única de estimular colágeno, sem necessidade de hiperdiluição ou se em conjunto de outro produto de forma hiperdiluída. Apontada como um material preenchedor, a hidroxiapatita de cálcio é considerada semipermanente, que quando hiperdiluído passa a ter um efeito essencialmente bioestimulador de colágeno<sup>25</sup>.

Considerando o conhecimento explicitado acima a respeito do envelhecimento, das precauções para com a diminuição da visibilidade dos sinais da idade e recuperação de colágeno afetado, nota-se diversos preenchedores capazes de suprir esta demanda, porém, mimetizando apenas o tecido e não sendo compatíveis com a estimulação das fibras colágenas. A hidroxiapatita de cálcio é o principal bioestimulador, contudo, com uma carência de estudos bem documentados que suportam o mesmo com função de bioestimular colágeno sem que este seja hiperdiluído. Portanto o presente estudo tem como finalidade analisar, comparar e avaliar as funções físico químicas da CaHa como bioestimulador e assim avaliar um novo produto com hidroxiapatita de cálcio hiperdiluído pronto para uso, bem como o seu comportamento junto a outros biomateriais e sua relevância estética e de custo benefício.

## 4 CONCLUSÃO

O presente estudo conclui a importância das propriedades dos biomateriais, especificamente à base de hidroxiapatita de cálcio, na escolha do material adequado para diferentes procedimentos estéticos. Ambas as publicações destacam como a composição e as características físicas influenciam diretamente a bioestimulação do colágeno, a biocompatibilidade e o desempenho clínico.

Na publicação 1, uma análise entre os biomateriais HA1 e HA2 revela que o HA1, com ácido hialurônico, se destaca pela maior capacidade de regeneração tecidual e adesão celular, tornando-se mais indicado para tratamentos de rejuvenescimento e melhoria da qualidade da pele. Já o HA2, formulado com carboximetilcelulose, é mais denso e menos bioativo, sendo mais adequado para preenchimentos. A publicação 2 por sua vez, se concentra nas diferentes concentrações de hidroxiapatita de cálcio, destacando que a concentração maior, no caso do CaHA1, oferece melhor coesão estrutural e eficácia na indução de neocolagênese, sendo ideal para aplicações que exigem maior estabilidade. Já o CaHA2, com menos desconforto.

Ambos os textos convergem para a ideia de que a escolha do biomaterial deve ser fundamentada nas propriedades específicas que atendem às necessidades de cada tipo de intervenção estética, seja para bioestimulação, regeneração tecidual ou suporte estrutural. Além disso, destaca-se a necessidade de mais pesquisas para explorar a durabilidade dos resultados e a combinação de diferentes materiais, visando otimizar os efeitos clínicos e a personalização dos tratamentos.

## REFERÊNCIAS

1. Jacovella PF. Calcium hydroxylapatite facial filler (radiessetm): indications, technique, and results. *Clin Plast Surg*. 2006; 33(4): 511–23.
2. Friedman O. Changes associated with the aging face. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2005; 13(3): 371-80.
3. Zimblor MS, Kokoska MS, Thomas JR. Anatomy and pathophysiology of facial aging. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2001; 9(2): 179-87.
4. Bagatin, Edileia. Envelhecimento cutâneo e o papel dos cosmeceuticos. *Boletim dermatológico UNIFESP*. 2008; 5: 1-4.
5. Varani J, Dame MK, Rittie L, Fligiel SE, Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am J Pathol*. 2006; 168(6): 1861-8.
6. Akemy Miyashiro R, Hansen Costa D, Deuschle VCKN. suplementação de colágeno para envelhecimento cutâneo: uma revisão . *biomotriz [internet]*. 2022; 16(1): 22-35.
7. Vilera Silva Malys del Carmen, Guedez Nelson, Correnti María. Evaluación de telopéptido c del colágeno tipo I en pacientes con cáncer de mama. *Rev. venez. oncol. [Internet]*. 2009; 21( 2 ): 61-69.
8. Lucena S, Piñango CLA, Guerrero B. Fibronectina. Estructura y funciones asociadas a la hemostasia. *Invest Clin*. 2007;48(2): 249 – 262.
9. Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, Voorhees JJ, Fisher GJ. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2009; 14(1): 20-4.
10. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, Park KC. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(9): 2126.
11. Elsner P, Fluhr JW, Gehring W, Kerscher MJ, Krutmann J, Lademann J, Makrantonaki E, Wilhelm KP, Zouboulis CC. Anti-aging data and support claims--consensus statement. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011; 9 Suppl 3: S1-32.
12. Zouboulis CC, Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Elewa R, Makrantonaki E. Aesthetic aspects of skin aging, prevention, and local treatment. *Clin Dermatol*. 2019; 37(4): 365-372.
13. Magalhães LGF, produção de hidroxapatita de cálcio para uso em volumização facial e bioestimulação de colágeno. Em: *Anais do XL Congresso Brasileiro de Sistemas Particulados; Uberlândia.MG.BR. Campinas : Galoá; 2022.*

14. Sherman VR, Yang W, Meyers, Meyers AM. The materials science of collagen. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2015; vol. 52: 22–50
15. Guerrero Belsy, López Mercedes. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. *Invest. clín [Internet]*. 2015; 56(4): 432-454.
16. Riveiro JA, Fetter G, Bosch P. Efecto del pH en la síntesis de hidroxiapatita en presencia de microondas: Hydroxyapatite synthesis using microwave irradiation during the crystallization step. *Revista Matéria (Rio J.)* 2010; 15 (4).
17. Loghem JV, Yutskovskaya YA, Philip Werschler W. Calcium hydroxylapatite: over a decade of clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015 ;8(1): 38-49.
18. Tzikas TL. A 52-month summary of results using calcium hydroxylapatite for facial soft tissue augmentation. *Dermatol Surg*. 2008;34 Suppl 1:S9-15.
19. Havlik RJ; PSEF DATA Committee. Hydroxyapatite. *Plast Reconstr Surg*. 2002; 110(4): 1176-9.
20. Zerbinati N, D'Este E, Parodi PC, Calligaro A. Microscopic and ultrastructural evidences in human skin following calcium hydroxylapatite filler treatment. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(5):389-396.
21. Kadouch JA. Calcium hydroxylapatite: A review on safety and complications. *J Cosmet Dermatol*. 2017; 16(2): 152-161.
22. Bentkover SH. The biology of facial fillers. *Facial Plast Surg*. 2009; 25(2): 73-85.
23. Pavicic T. Complete biodegradable nature of calcium hydroxylapatite after injection for malar enhancement: an MRI study. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2015; (8): 19
24. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária Disponível em: [legis.anvisa.gov.br/leisref/public](https://legis.anvisa.gov.br/leisref/public) >. Acesso em: 14 de outubro de 2023. <https://consultas.anvisa.gov.br>.
25. Goldberg DJ, Bass LM, Fitzgerald R, Graivier MH, Lorenc ZP. Expanding Treatment Options for Injectable Agents. *Aesthet Surg J*. 2018; 38(suppl\_1): S1-S7.