

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 06/03/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

AMANDA REIS GRECA

**CARACTERIZAÇÃO DE BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO
ATRAVÉS DE ANÁLISE DE TEXTURA EM EXAMES DE
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TIPO FEIXE CÔNICO**

AMANDA REIS GRECA

**CARACTERIZAÇÃO DE BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO ATRAVÉS DE
ANÁLISE DE TEXTURA EM EXAMES DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA
DO TIPO FEIXE CÔNICO**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos do Exame Geral de Qualificação no Mestrado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Biomateriais. Linha de pesquisa: Estudos sobre bioatividade dos materiais, novas tecnologias aplicadas a odontologia, harmonização facial.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Máximo de Araújo

São José dos Campos

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2025]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Greca, Amanda

CARACTERIZAÇÃO DE BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO ATRAVÉS DE ANÁLISE DE TEXTURA EM EXAMES DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TIPO FEIXE CÔNICO / Amanda Greca. – São José dos Campos : [s.n.], 2025.
65 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Aplicada à Odontologia – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2025.

Orientador: Rodrigo Araújo

Coorientadora: Paula Komori

1. Diagnóstico por imagem. 2. Preenchimento dérmico. 3. Tomografia computadorizada de feixe cônico. 4. Colágeno. 5. Ácido Hialurônico. I. Araújo, Rodrigo, orient. II. Komori, Paula, coorient. III. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. IV. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' – UNESP. V. Universidade Estadual Paulista (UNESP). VI. Título.

2025

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

O presente trabalho possui impacto científico relevante visto que achados tomográficos e radiológicos são um desafio para o diagnóstico diferencial de lesões. Além disso, achados de imagem incidentais dos bioestimuladores de colágeno são relatados na literatura, podendo ser considerados fatores confundidores de diagnóstico diferencial de patologia na região.

O impacto social e econômico está atrelado à possibilidade de identificação precisa através caracterização quantitativa dos bioestimuladores. É inovador, pois além de poucos trabalhos terem sido publicados sobre este tema na odontologia, será uma ferramenta importante para o auxílio dos profissionais.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The present work has a relevant scientific impact since tomographic and radiological findings are a challenge for the differential diagnosis of injuries. Furthermore, incidental imaging findings of collagen biostimulators are reported in the literature and may be considered confounding factors in the differential diagnosis of pathology in the region.

The social and economic impact is linked to the possibility of precise identification through quantitative characterization of biostimulators. It is innovative, as not only have few studies been published on this topic in dentistry, but it will be an important tool to help professionals.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rodrigo Máximo de Araújo

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus São José dos Campos

Prof^a. Dra. Jéssica Dias dos Santos

Universidade São Francisco (USF)

Campus Bragança Paulista

Prof. Dr. Tarcísio José de Arruda Paes Junior

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus São José dos Campos

São José dos Campos, 06 de março de 2025.

RESUMO

Greca, AR. Caracterização de bioestimuladores de colágeno através de análise de textura em exames de tomografia computadorizada do tipo feixe cônico [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2024.

Apesar de seguros, biomateriais empregados nos procedimentos estéticos de bioestímulo de colágeno podem apresentar efeitos adversos, como também reações com procedimentos prévios na mesma região, sendo um desafio para o profissional e potencial risco ao paciente. Achados de imagem incidentais destes materiais são relatados na literatura, podendo ser considerados fatores confundidores de diagnóstico diferencial de patologia na região. Deste modo, o objetivo do presente estudo é caracterizar materiais bioestimuladores de colágeno faciais. Com a finalidade de agregar a literatura existente, promovendo procedimentos mais seguros para profissionais e pacientes e facilitando o diagnóstico diferencial de patologias verdadeiras da região bucomaxilofacial. 15 pacientes com queixa flacidez facial foram divididos em 3 grupos: HCA – Hidroxiapatita de cálcio (n= 5): Bioestimulador a base hidroxiapatita de cálcio da marca RennovaDiamond®; PLAA – Ácido Poli-L-láctico (n= 5): bioestimulador a base ácido poli-L-láctico (PLLA) da marca Rennova® (Elleva); e HACA – Harmonyca (n= 5): material preenchedor bioestimulador a base de ácido hialurônico (AH) e hidroxiapatita de cálcio da marca Allergan® (Harmonyca), sendo que todas as aplicações foram feitas em retroinjeção subdérmica com cânula. Por meio de exame de imagem utilizando a Tomografia computadorizada de feixe-cônico (TCFC), foram avaliadas as características dos biomateriais utilizados por meio do estudo de 11 fatores de análise de textura, sendo coletadas imagens após o procedimento. Os dados foram tabulados e submetidos ao teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*. Posteriormente, foi realizada análise de variância (ANOVA) *one way* com Teste de *Kruskal-Wallis*, com nível de significância de 5%, para comparação entre os dados obtidos na análise de textura das três imagens axiais ($P<0,05$). Os resultados mostraram diferença estatística significativa para entropia, soma das médias, soma das variâncias, correlação, soma dos quadrados, momento da diferença inversa, e contraste. Sendo que a HCA apresentou maiores valores em: Contraste, Soma dos quadrados e Soma das variâncias e menores valores em momento de diferença inversa e correlação. Já o PLLA apresentou menores valores para soma das médias.

Palavras-chave: Diagnóstico por imagem. Tomografia computadorizada de feixe cônico. Colágeno. Ácido hialurônico. Preenchimentos Dérmicos.

ABSTRACT

Greca, AR. Characterization of collagen biostimulators through texture analysis in cone beam computadorized tomography exams [dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2024.

Despite being considered safe, biomaterials used in aesthetic collagen biostimulation procedures can have adverse effects and may interact with previous procedures in the same area, presenting challenges for professionals and potential risks for patients. The literature reports incidental imaging findings of these materials, which may be considered confounding factors in the differential diagnosis of pathology in the region. Therefore, the objective of this study is to characterize facial collagen biostimulating materials, with the goal of contributing to the existing literature, promoting safer procedures for both professionals and patients, and facilitating the differential diagnosis of true pathologies in the oral and maxillofacial region.

Fifteen patients complaining of facial sagging were divided into three groups: the first group used calcium hydroxyapatite (HCA), specifically the Rennova® brand; the second group used poly-L-lactic acid (PLLA), from the Rennova® (Elleva) brand; and the third group used Harmonyca (HACA), a biostimulating filler material based on hyaluronic acid and calcium hydroxyapatite from the Allergan® (Harmonyca) brand. All applications were performed via subdermal retroinjection with a cannula.

Through imaging examination using Cone Beam Computed Tomography (CBCT), the study evaluated the characteristics of the biomaterials using 11 texture analysis factors, with images collected after the procedure. The data were tabulated and subjected to the Shapiro-Wilk normality test. Subsequently, one-way analysis of variance (ANOVA) was performed with Tukey's post hoc test or the Kruskal-Wallis test, using a significance level of 5%, to compare the data obtained in the texture analysis of the three axial images ($P < 0.05$).

The results showed significant statistical differences for entropy, sum of variances, correlation, sum of squares, moment of inverse difference, sum of means, and contrast. The HCA group exhibited higher values for contrast, sum of squares, and sum of variances, but lower values for the moment of inverse difference and correlation. The PLLA group presented lower values for the sum of means.

Keywords: Diagnostic Imaging. Cone-Beam Computed Tomography. Collagen. Hyaluronic Acid. Dermal Fillers.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Bioestimuladores	13
2.1.1 Ácido Poli – L - Lático	14
2.1.2 HarmonyCa	17
2.1.3 Hidroxiapatita de cálcio	18
2.2 Tomografia	20
2.3 Análise de textura.....	24
3 PROPOSIÇÃO	28
4 MATERIAL E MÉTODO	29
4.1 Estudo Clínico	29
4.2 População de Estudo	29
4.3 Tamanho da Amostra	30
4.4 Critérios de Inclusão	30
4.5 Critérios de não inclusão.....	30
4.6 Aspectos éticos da pesquisa	31
4.7 Delineamento do Estudo	31
4.8 Plano de pesquisa	33
4.8.1 Grupos:.....	33
4.8.2 Tratamento	33
4.8.2.1 Materiais Bioestimuladores.....	33
4.8.2.1.1 Hidroxiapatita de cálcio (HA).....	34
4.8.2.1.2 Ácido Poli – L – Lático (PLLA)	34
4.8.2.1.3 HarmonyCa (HACA).....	35
4.8.2.2 Cuidados Pós – Procedimento.....	36

4.8.3 Aquisição de Imagem.....	36
4.8.4 Análise e Processamento da Imagem	37
4.8.5 Análise de Textura.....	38
4.8.6 Análise Estatística	39
5 RESULTADO	40
5.1 Análise de textura.....	40
5.1.1 AngScMom (Momento angular secundário)	43
5.1.2 Contrast (Constraste).....	43
5.1.3 Correlat (Correlação).....	45
5.1.4 SumOfSqs (Soma dos Quadrados).....	46
5.1.5 InvDfMom (Momento da diferença inversa)	47
5.1.6 SumAverg (Soma das médias).....	48
5.1.7 SumVarnc (Soma das Variâncias)	49
5.1.8 SumEntrp (Soma das entropias).....	50
5.1.9 Entropy (Entropia)	51
5.1.10 DifVarnc (Diferença de variância)	52
5.1.11 DifEntrp (Diferença de Entropia).....	53
6 DISCUSSÃO	54
7 CONCLUSÃO	54
REFERÊNCIAS	59
ANEXO	63

REFERÊNCIAS

Bachmann, F., Erdmann, R., Hartmann, V., Becker-Wegerich, P., Wiest, L., & Rzany, B. (2010). Adverse reactions caused by consecutive injections of different fillers in the same facial region: risk assessment based on the results from the Injectable Filler Safety study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25(8), 902–912. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03878.x ;

BARROS, M.C.S.; CRAL, W.G.; RUBIRA-BULLEN, I.R.F.; CAPELOZZA, A.L.A. Utilização e vantagens da Tomografia Computadorizada por Feixe Cônico em Universidade Pública REV ASSOC PAUL CIR DENT 2015;69(3):212-6.

BARROS, R.C.S. et. al. Utilização e vantagens da Tomografia Computadorizada por Feixe Cônico. *Rev Assoc Paul Cir Dent.*, v.69, n.4, p.336-339, 2015.

Bravo BSF, de Almeida TSC, Carvalho RM, Machado CJ, Bravo LG, Elias MC. Aumento da Espessura Dérmica e Melhoria Estética com Produto Híbrido Combinando Ácido Hialurônico e Hidroxiapatite de Cálcio: Uma Análise Clínica e Sonográfica. *Plast Reconstr Surg Glob Aberto*. 2023 Jun 15;11(6):e5055. doi: 10.1097/GOX.00000000000005055. PMID: 37334389; PMCID: PMC10270556.

Busso, Mariano MD*; Voigts, Robert MSt†. 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* 34():p S16-S23, June 2008.

de Souza C. B., Fardim K. A. , Nussi A. D., da Silva V. C. L, Miguel M. M (2021). Texture analysis of cone beam computed tomography images reveals dental implant stability. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2021; 50: 1609-16;

Derek H. Jones, Semipermanent and Permanent Injectable Fillers, *Dermatologic Clinics*, Volume 27, Issue 4, 2009, Pages 433-444, ISSN 0733-8635, <https://doi.org/10.1016/j.det.2009.08.003>.

dos Santos M. V. B., Osajima J.A., da Silva Filho E.C.. Hidroxiapatita: suporte para liberação de fármacos e propriedades antimicrobianas <https://doi.org/10.1590/0366-69132016623631980>

Feeney, J. N., Fox, J. J., & Akhurst, T. (2009). Radiological impact of the use of calcium hydroxylapatite dermal fillers. *Clinical Radiology*, 64(9), 897–902. doi:10.1016/j.crad.2009.05.004;

Fitzgerald, R, Carqueville J, Yang PT. An approach to structural facial rejuvenation with fillers in women. ***Intern journal of women's dermatology***. 2018;5(1):52-67.

Ginat, D. T., & Schatz, C. J. (2012). Imaging Features of Midface Injectable Fillers and Associated Complications. *American Journal of Neuroradiology*, 34(8), 1488–1495. doi:10.3174/ajnr.a3161 ;

Gontijo, B. et al. (2020). Inflammatory response to injectable calcium hydroxylapatite in soft tissue augmentation: histological findings. *Dermatologic Surgery*.

Herrmann JL, Hoffmann RK, Ward CE, Schulman JM, Grekin RC. Bioquímica, fisiologia e interações teciduais de preenchedores dérmicos injetáveis biodegradáveis contemporâneos. *Dermatol Surg*. 2018;44 S19–3.

Instruções de Uso. HArmonyCa® com Lidocaína - Allergan Aesthetics. Acessado em 22 de maio de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351900117202179/?nomeProduto=harmonyca>.

Kim, J.-E., & Sykes, J. (2011). Hyaluronic Acid Fillers: History and Overview. *Facial Plastic Surgery*, 27(06), 523–528. doi:10.1055/s-0031-1298785;

Kim, T. et al. (2021). Radiologic findings of cosmetic fillers: A pictorial review of various materials. *Clinical Radiology*.

Kontis, T., & Rivkin, A. (2009). The History of Injectable Facial Fillers. *Facial Plastic Surgery*, 25(02), 067–072. doi:10.1055/s-0029-1220645;

Kwon YE, An CH, Choi KS, Lee DH, An SY. Radiographic study of dermal fillers in the facial area: A series of 3 cases. *Imaging Sci Dent*. 2018 Sep;48(3):227-231. doi: 10.5624/isd.2018.48.3.227. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30276160; PMCID: PMC6148037.

Kwon, Y.-E., An, C.-H., Choi, K.-S., Lee, D.-H., & An, S.-Y. (2018). Radiographic study of dermal fillers in the facial area: A series of 3 cases. *Imaging Science in Dentistry*, 48(3), 227. doi:10.5624/isd.2018.48.3.227;

Landau . M, Fagien. S. (2015). Science of hyluronic acid beyond filling: fibroblasts an theis response to the extracellular matrix. *Plast and Reonstrutive Surgery*, 136, 188S-195S. doi:10.1097/PRS.0000000000001823;

Lee C., Choi Y.J., Jeon K.J., Choi S.H., Han S. S. (2022). Imaging feature of cosmetic fillers in cone-beam computed tomography and its dental consideration. *Head & Face Medicine*, 18(1):24. doi:10.1186/s13005-022-00327-0;

Mazzola, I. et al. (2019). Safety and efficacy of injectable biomaterials in aesthetic medicine: A review of the literature. *Journal of Cosmetic Dermatology*.

Narins, R. S. (2008). Minimizing adverse events associated with poly-L- lactic acid injection. *Dermatologic surgery*, 34, S100-S104.

Nussi, A. D., Lopes, S. L. P. C., De Rosa, C. S., Gomes J. P. P., Ogawa C. M., Braz-Silva P. H., Andre Costa A. L. F., (2022). In vivo study of cone beam computed tomography texture analysis of mandibular condyle and its correlation with gender and age. *Oral Radiology*, 39, 191-197. doi:10.1007/s11282-022-00620-3;

Palma, A. L. do R.; Espinha, M. N.; de Carvalho, S. P. A. Bioestimuladores de colágeno: aplicações na estética. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 6, n. 6, p. 29628–29645, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n6-235. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/65124>.

Qiao, J., Jia, Q.-N., Jin, H.-Z., Li, F., He, C.-X., Yang, J., ... Fu, L.-Q. (2019). Long-Term Follow-Up of Longevity and Diffusion Pattern of Hyaluronic Acid in Nasolabial Fold Correction through High-Frequency Ultrasound. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 144(2), 189e–196e. doi:10.1097/prs.0000000000005848;

Quan T, Wang F, Shao Y, Rittié L, Xia W, Orringer JS, et al. O aumento do suporte estrutural do microambiente dérmico ativa fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos na pele humana envelhecida in vivo. *J Invest Dermatol*.2013;133:658–667.

Queiroz P. M., Karolina Castilho Fardim K. C., Costa A. L. F., Matheus R. A., Lopes S. L. C.(2023). Texture analysis in cone-beam computed tomographic images of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Imaging Science in Dentistry*. V53. doi:10.5624/isd.20220202;

Ray, S., & Ta, H. T. (2020). Investigating the Effect of Biomaterials Such as Poly-(l-Lactic Acid) Particles on Collagen Synthesis In Vitro: Method Is Matter. *Journal of Functional Biomaterials*, 11(3), 51.

Rendon MI. Resultados estéticos de longo prazo com ácido poli-l-láctico injetável: observações e recomendações práticas com base na experiência clínica ao longo de 5 anos. *J Cosmet Dermatol*. 2012 Jun;11(2):93-100. doi: 10.1111/j.1473-2165.2012.00609.x. PMID: 22672273.

Rodrigues MGS, Alarcón OMV, Carraro E, Rocha JF, Capellozza, ANA. Tomografia computadorizada por feixe cônico: formação da imagem, indicações e critérios para prescrição. *Odontol. Clín.-Cient* 2010; 9(2):115-18.

S. Smith, M. Busso, M. McClaren, *et al*. Uma comparação aleatória, bilateral e prospectiva de microesferas de hidroxilapatita de cálcio versus colágeno de base humana para a correção de dobras nasolabiais. *Dermatol Surg*, 33 (2007), pp. S112-S121

Sanchez-Carpintero I et al. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(5):381–93.

Santini RM, Silva F, Cardoso GF. Uso do ácido poli – L- Láctico como restaurador de volume facial. *Rev Bras Cir Plást.* 2013;28(2):223-6.
<https://doi.org/10.1590/S1983-51752013000200009>

Schatz, C. J., & Ginat, D. T. (2012). Imaging of Cosmetic Facial Implants and Grafts. *American Journal of Neuroradiology*, 34(9), 1674–1681.
 doi:10.3174/ajnr.a3214;

Sclafani, A. P., & Cohen, J. L. (2018). Comparative Safety and Efficacy of Injectable Polylactic Acid: A Comprehensive Review of the Literature. *Aesthetic Surgery Journal*.

Silva, R. M. S. F. D., & Cardoso, G. F. (2013). Facial volume replacement with poly-L-lactic acid. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, 28(2), 223- 226.
 Swift A, Liew S, Weinkle S, Garcia JK, Silberberg MB. The Facial Aging Process From the "Inside Out". *Aesthet Surg J.* 2021 Sep 14;41(10):1107-1119. doi: 10.1093/asj/sjaa339. PMID: 33325497; PMCID: PMC8438644.

Urdiales-Gálvez F, Braz A, Cavallini M. Facial rejuvenation with the new hybrid filler HArmonyCa™: Clinical and aesthetic outcomes assessed by 2D and 3D photographs, ultrasound, and elastography. *J Cosmet Dermatol.* 2023 Aug;22(8):2186-2197. doi: 10.1111/jocd.15706. Epub 2023 Apr 18. PMID: 37073433.

Williams D (2008) On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials* 29:2941-2953.

Wu, T. G., Kam. J. Bloom, J. D. (2022). Hyaluronic acid basics and rheology. *Facial Plastic Surgery Clinics North America*, V30, Issue 3, 301-308.
<https://doi.org/10.1016/j.fsc.2022.03.004>;

Zielke, H., Wolber, L., Wiest, L., & Rzany, B. (2008). Risk Profiles of Different Injectable Fillers: Results from the Injectable Filler Safety Study (IFS Study). *Dermatologic Surgery*, 34(3), 326–335. doi:10.1111/j.1524-4725.2007.34066.x