

## NANO-HIDROXIAPATITA ASSOCIADA AO MICROAGULHAMENTO E ATIVOS BIOESTIMULADORES: RESULTADOS CLÍNICOS VISÍVEIS EM 12 DIAS EM PELE MADURA

*Nano-hydroxyapatite associated with microneedling and biostimulant actives: visible clinical results in 12 days in mature skin*

Ana Paula da Cunha BARBOSA<sup>1</sup>, Rafaela Jacob Marrafão TAVARES<sup>2</sup>, Tatiana Rodrigues Gomes AGUILAR<sup>3</sup>, Alexandra RODRIGUES<sup>4</sup>, Henry OKIGAMI<sup>5</sup>, Flavianny Silva Artiaga Andrade GOMES<sup>6</sup>, Nelson MAURÍCIO JÚNIOR<sup>7</sup>

### RESUMO

A hidroxiapatita de cálcio nanoestruturada (nHA) tem se destacado como agente bioestimulador na estética facial devido à sua biocompatibilidade e capacidade de induzir regeneração tecidual. Quando associada a tecnologias como o microagulhamento, sua permeação e eficácia podem ser potencializadas. O objetivo da pesquisa, é relatar a melhora da qualidade cutânea em paciente submetida à aplicação tópica de nHA após microagulhamento. Trata-se de paciente do sexo feminino, 62 anos, foi submetida a microagulhamento com agulhas de 0,5 mm em toda a face, seguido da aplicação de um sérum contendo nHA 3%, Recol Skin 2%, exossomas 2% e estradiol 0,01%. O produto foi aplicado topicamente imediatamente após o procedimento. Após 12 dias, observou-se melhora da textura cutânea, redução de poros dilatados, aumento do viço e uniformidade do relevo da pele, sem intercorrências. A combinação de hidroxiapatita nanoestruturada com microagulhamento demonstrou resultados clínicos promissores em curto prazo, sugerindo um protocolo eficaz e seguro para rejuvenescimento facial, especialmente em pacientes na menopausa.

**Palavras-chave:** Hidroxiapatita de Cálcio; Microagulhamento; Rejuvenescimento Facial; Bioestimulação Dérmica; Estética Orofacial.

### ABSTRACT

Nano-hydroxyapatite (nHA) has emerged as a promising biostimulatory agent in facial aesthetics due to its biocompatibility and ability to promote tissue regeneration. When combined with delivery-enhancing technologies such as microneedling, its therapeutic efficacy is significantly enhanced. To report the clinical improvement in skin quality of a patient treated with topical nHA following microneedling. This is a 62-year-old female patient underwent full-face microneedling with 0.5 mm needles, immediately followed by topical application of a serum containing 3% nHA, 2% Recol Skin, 2% exosomes, and 0.01% estradiol. The product was applied post-procedure to enhance dermal absorption. After 12 days, clinical and photographic evaluations revealed noticeable improvements in skin texture, pore size, radiance, and overall facial appearance, without adverse effects. The combination of nano-hydroxyapatite and microneedling demonstrated safe and effective results in a short period, suggesting a valuable therapeutic approach for non-surgical facial rejuvenation in menopausal skin.

**Keywords:** Nano-hydroxyapatite; Microneedling; Facial Rejuvenation; Dermal Biostimulation; Aesthetic Dermatology.

<sup>1</sup> Professora Doutora da POG UNIC – Universidade de Cuiabá – Especialista em Cirurgia Buco Maxilo Facial e Harmonização Orofacial

<sup>2</sup> Professora da Pós-Graduação em Harmonização Orofacial da UNIC

<sup>3</sup> Professora e Coordenadora Clínica dos Curso NEOSKIN ATA C® / Consultora Científica Neofarma

<sup>4</sup> Professora NEOSKIN ATA C® / Consultora Científica Neofarma

<sup>5</sup> Farmacêutico e Bioquímico idealizador da utilização da nHA na pele

<sup>6</sup> Especialização em Harmonização Orofacial. Graduada em Odontologia pela Universidade Federal de Goiás

<sup>7</sup> Farmacêutico e Bioquímico Responsável Técnico pelas fórmulas apresentadas neste trabalho

## INTRODUÇÃO

A busca por alternativas bioativas e seguras para o rejuvenescimento e a regeneração facial tem impulsionado o uso de biomateriais na estética médica e orofacial. Entre esses, a hidroxiapatita nanoestruturada (nHA) vem se destacando por sua alta biocompatibilidade, bioatividade e capacidade de modular a resposta celular, características que a tornam uma candidata promissora para aplicação em procedimentos estéticos como bioestimulação dérmica, indução de colágeno e cicatrização tecidual<sup>1-2</sup>.

Estudos recentes demonstram que a nHA, quando incorporada a sistemas de liberação como hidrogéis, microgéis de colágeno ou suportes funcionalizados com ácido tânico, pode atuar como um indutor local da regeneração cutânea ao promover diferenciação celular, migração de fibroblastos e aumento da vascularização tecidual, especialmente quando associada a tecnologias como eletroporação, microagulhamento e lasers fracionados<sup>2</sup>. Além disso, a liberação sustentada de íons cálcio tem efeito positivo na sinalização celular envolvida na angiogênese e no remodelamento da matriz extracelular<sup>1</sup>.

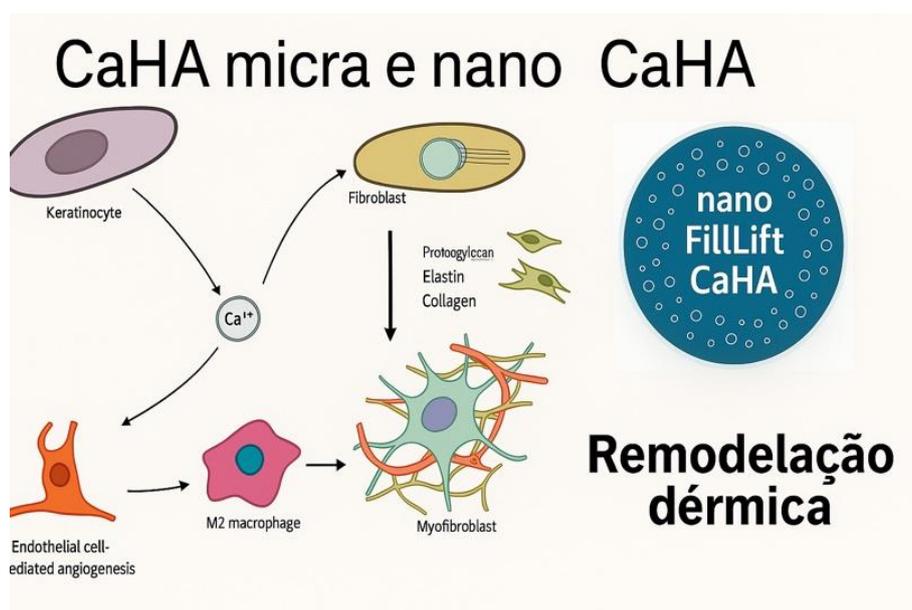
Entretanto, os efeitos da nHA dependem fortemente de fatores como dose, tempo de exposição e tipo celular envolvido. Dados obtidos por Rakshit et al. revelaram que partículas de nHA internalizadas por fibroblastos dérmicos humanos modulam a secreção de colágeno tipo I, podendo exercer efeito regulador ou inibitório dependendo das condições experimentais<sup>4</sup>. Tais achados ressaltam a importância da padronização das concentrações e da combinação com tecnologias adjacentes, a fim de potencializar seus efeitos benéficos e evitar possíveis efeitos colaterais ou respostas inflamatórias indesejadas.

O uso combinado de nHA com outras substâncias bioativas vem ganhando destaque na prática clínica. Dentre essas, destacam-se os exossomos, os peptídeos bioestimuladores e o estradiol tópico em baixas concentrações, especialmente em peles maduras. A sinergia entre esses componentes permite potencializar os efeitos da bioestimulação dérmica, promover a reorganização da matriz extracelular e otimizar o rejuvenescimento facial com intervenções minimamente invasivas<sup>3,5</sup>.

Com base nesse panorama, o presente artigo tem como objetivo revisar os avanços no uso da hidroxiapatita nanoestruturada na estética facial, destacando suas associações com tecnologias de penetração cutânea e suas implicações no estímulo de colágeno e na regeneração dérmica.

## REVISÃO DE LITERATURA

A hidroxiapatita de cálcio nanoestruturada (nHA) é um fosfato de cálcio que mimetiza o componente inorgânico do tecido ósseo e dentário, sendo amplamente utilizado em odontologia e medicina regenerativa. Em aplicações estéticas, estudos demonstram sua ação na indução da angiogênese, diferenciação de fibroblastos e proliferação celular<sup>1-2</sup>. A presença de nHA em contato com fibroblastos estimula vias bioquímicas associadas à produção de colágeno, como a ativação da via eNOS/AKT e aumento da expressão de VEGF-A<sup>1</sup> (Figura 1).



**Figura 1** - Representação esquemática do papel da hidroxiapatita de cálcio (CaHA) nanoestruturada e micrométrica na regeneração tecidual. A liberação de íons  $Ca^{2+}$  atua como sinal biológico para ativação de fibroblastos, diferenciação em miofibroblastos, produção de colágeno, elastina e proteoglicanos, além de estimular a angiogênese endotelial e a modulação por macrófagos M2, favorecendo a remodelação dérmica.

Estudo recente publicado por van Loghem<sup>7</sup> oferece uma revisão aprofundada dos mecanismos regenerativos da hidroxiapatita de cálcio (CaHA), com foco em sua interação com fibroblastos, macrófagos e íons cálcio. O artigo destaca que, além do efeito volumizador inicial conferido pela matriz de carboximetilcelulose (CMC), a CaHA atua como arcabouço bioativo que estimula a produção de colágeno tipo I e III, elastina e proteoglicanos. A liberação gradual de íons  $Ca^{2+}$  ativa vias intracelulares em fibroblastos, incluindo canais TRP, induzindo sua diferenciação em miofibroblastos e promovendo remodelação dérmica. A resposta fagocítica mediada por macrófagos M2 e células gigantes do tipo corpo estranho também contribui para o processo de biodegradação

e regeneração, sem gerar resposta granulomatosa crônica. O artigo ainda destaca que diferentes diluições de CaHA-CMC modulam suas propriedades reológicas e influenciam diretamente a biocompatibilidade, espalhabilidade e eficácia clínica, reforçando sua aplicabilidade em protocolos personalizados de rejuvenescimento facial.

A hidroxiapatita de cálcio (HA), amplamente reconhecida por sua aplicação no reparo de tecidos duros, tem demonstrado eficácia também na regeneração cutânea, devido à sua elevada biocompatibilidade, bioatividade e capacidade de modular a resposta inflamatória. Estudos indicam que sua forma nanoparticulada favorece a proliferação de fibroblastos, angiogênese e síntese de colágeno, resultando em cicatrização mais rápida e com menor formação de cicatrizes. A maioria das pesquisas analisadas associa a HA a biomateriais como quitosana, colágeno ou antibióticos, otimizando seus efeitos regenerativos e antimicrobianos. Esses achados reforçam o potencial da HA em formulações tópicas, injetáveis e scaffolds para o tratamento de lesões cutâneas, queimaduras e úlceras crônicas, evidenciando sua aplicabilidade clínica na dermatologia e medicina regenerativa<sup>8</sup>.

Estudo recente publicado por Gomes et al.<sup>9</sup> avaliou a associação do laser de CO<sub>2</sub> fracionado com a aplicação tópica imediata de hidroxiapatita de cálcio em nanopartículas (nHA), demonstrando melhora precoce e sustentada da textura, firmeza e luminosidade da pele. O protocolo consistiu em uma única sessão de laser seguida da aplicação de nHA, promovendo estímulo sinérgico à regeneração cutânea e alta satisfação dos pacientes, com mínima ocorrência de efeitos adversos. Esses achados corroboram a eficácia da nHA em protocolos integrativos de rejuvenescimento facial, especialmente quando associada a tecnologias de drug delivery, como também proposto no presente estudo<sup>9</sup>.

Os exossomos, por sua vez, são vesículas extracelulares derivadas de células-tronco que carregam proteínas, RNAs mensageiros e microRNAs com alto potencial regenerativo. Sua aplicação tópica ou intradérmica tem demonstrado capacidade de modular a resposta inflamatória, induzir a proliferação celular e estimular a produção de colágeno e elastina<sup>3</sup>.

O uso de estradiol tópico em concentrações fisiológicas tem sido estudado com bons resultados em peles maduras e na menopausa. O estrogênio atua diretamente sobre os fibroblastos dérmicos, promovendo aumento da espessura da pele, melhora da elasticidade e estímulo à produção de colágeno tipo I<sup>4</sup>. Estudos indicam que mesmo baixas concentrações (como 0,01%) podem ser eficazes, desde que aplicadas em regiões específicas, com segurança e sem efeitos sistêmicos relevantes<sup>4</sup>.

Por fim, os peptídeos bioestimuladores, como os presentes em formulações como ReCol

Skin®, atuam na reorganização da matriz extracelular, promovendo a reativação de vias celulares envolvidas na produção de colágeno, elastina e glicosaminoglicanos. Essas moléculas mimetizam os sinais biológicos naturais da pele e têm sido amplamente utilizados em protocolos de rejuvenescimento facial com bons resultados clínicos<sup>5</sup>.

A eficácia do protocolo adotado neste estudo está relacionada à ação sinérgica entre a tecnologia de microagulhamento e os ativos aplicados, que atuam em diferentes vias da regeneração cutânea. O Quadro 1 resume os principais mecanismos envolvidos na interação entre esses elementos, reforçando a base científica para a melhora clínica observada.

Quadro 1 – Benefícios sinérgicos da associação entre ativos e tecnologias

Tecnologia ou Substância	Mecanismo/Justificativa	Referência
<b>Microagulhamento</b>	Criação de microcanais que facilitam a permeação dérmica	2
<b>Hidroxiapatita nano (nHA)</b>	Estímulo ao colágeno e à angiogênese	1
<b>Exossomos</b>	Estímulo à regeneração e modulação da inflamação	3
<b>Estradiol Tópico</b>	Aumento da espessura da derme e síntese de colágeno	4
<b>Peptídeos bioestimuladores</b>	Ativação de vias celulares para reestruturação da matriz	5

## RELATO DE CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 64 anos, identificada pelas iniciais I.R.B., procurou atendimento com queixa de perda da qualidade da pele, incluindo textura irregular, poros dilatados, linhas finas e aparência opaca. Foi proposto um protocolo baseado na aplicação de hidroxiapatita nanoestruturada associada ao microagulhamento, com o objetivo de estimular a produção de colágeno, melhorar a textura cutânea e promover a bioestimulação dérmica.

O microagulhamento foi realizado com dispositivo de agulhas de 0,5 mm, em toda a face. Imediatamente após o procedimento, foi aplicado topicamente um sérum enzimático contendo os seguintes ativos (Tabela 1):

- Hidroxiapatita de cálcio nanoestruturada (CaHA Nano FillLift®): 3%
- Reol Skin: 2%
- Exossomas: 2%
- Estradiol: 0,01%

Base: sérum enzimático qsp 20 mL, acondicionado em frasco gotejador (laboratório Ática).

Tabela 1 – Composição do s erum aplicado ap os o microagulhamento

COMPONENTE ATIVO	CONCENTRAÇÃO	FUNÇÃO CLÍNICA PRINCIPAL
HIDROXIAPATITA DE C�ALCIO (NHA)	3%	Bioestimulação d�ermica, indução de colágeno, estímulo angiog�nico
RECOL SKIN® (PEPTÍDEOS)	2%	Reorganização da matriz extracelular, estímulo de fibroblastos
EXOSSOMOS	2%	Regeneração celular, sinalização intercelular, modulação inflamatória
ESTRADIOL	0,01%	Melhora da espessura e elasticidade da pele em mulheres menopausadas

Fonte: Fórmula manipulada aplicada na paciente I.R.B. no protocolo clínico do presente estudo.

A associação com o microagulhamento favoreceu a permeação dos ativos através dos microcanais d ermicos. O produto foi aplicado conforme orientação do fabricante, com cinco gotas por região cosmética. A paciente recebeu orientações pós-procedimento e foi reavaliada após 12 dias.

Na análise clínica e fotográfica, observou-se melhora evidente na textura e luminosidade da pele, redução de poros e linhas finas, além de um aspecto global de rejuvenescimento. Não foram relatadas intercorrências. A paciente demonstrou alto grau de satisfação com os resultados obtidos.



**Figura 2** - (A) Vista oblíqua direita da paciente I.R.B. antes (esquerda) e 12 dias após (direita) aplicação de hidroxiapatita nano associada ao microagulhamento de 0,5 mm. Nota-se melhora na textura da pele, suavização de linhas finas e aumento do viço cutâneo. (B) Vista frontal antes (esquerda) e após (direita) o tratamento. Observa-se maior luminosidade da pele e aparência mais homog nea. (C) Vista oblíqua esquerda da paciente antes (esquerda) e após (direita) o protocolo. Destacam-se a redução de poros dilatados e a uniformização do relevo cutâneo.

## DISCUSSÃO

A utilização de hidroxiapatita nanoestruturada (nHA) associada ao microagulhamento representa uma estratégia promissora na indução de colágeno e melhora da qualidade cutânea. No presente caso, os efeitos observados após 12 dias incluem melhora significativa da textura da pele, redução de poros dilatados, uniformização do relevo cutâneo e aumento da luminosidade, sem intercorrências ou efeitos adversos.

A literatura tem demonstrado que a nHA, por sua biocompatibilidade e capacidade de liberar íons cálcio de forma controlada, estimula vias de sinalização celular relacionadas à regeneração tecidual, angiogênese e diferenciação de fibroblastos<sup>1-2</sup>. Quando utilizada em associação ao microagulhamento, que induz microlesões controladas na epiderme e na derme papilar, potencializa-se sua permeação e eficácia biológica. Essa sinergia entre mecanismo físico e ativo bioestimulador tem sido descrita como altamente eficaz para o rejuvenescimento cutâneo.

Além da nHA, o sêrum utilizado continha outros componentes relevantes: ReCol Skin®, um peptídeo biomimético associado à reorganização da matriz extracelular; exossomas, que carregam RNAs mensageiros e fatores de crescimento com potencial de regeneração dérmica e imunomodulação; e estradiol 0,01%, um estrogênio tópico que atua na melhora da espessura dérmica, elasticidade e síntese de colágeno, especialmente em pacientes no período da perimenopausa e menopausa — como é o caso da paciente relatada.

A exposição prolongada de fibroblastos a partículas de hidroxiapatita modula a produção de colágeno tipo I, indicando que a dosagem e o tempo de exposição são fatores críticos para a eficácia terapêutica. No presente protocolo, a aplicação única após microagulhamento permitiu uma ação localizada e pontual, com resultados perceptíveis em curto prazo.

A presença dos exossomas pode ter contribuído para a comunicação intercelular e para a ativação de vias regenerativas, como já sugerido em estudos recentes de terapias bioestimuladoras. Já o estradiol tópico tem sua ação justificada pela queda fisiológica dos hormônios sexuais na menopausa, sendo descrito como um aliado importante na melhora da qualidade cutânea quando aplicado de forma localizada e em baixas concentrações.

Portanto, os resultados observados são consistentes com os dados presentes na literatura, e reforçam o potencial da associação entre tecnologias de drug delivery, como o microagulhamento, e compostos bioativos como a hidroxiapatita nanoestruturada, os exossomas e o estradiol, especialmente em pacientes com pele madura.

## **CONCLUSÃO**

O presente relato de caso demonstrou que a aplicação de hidroxiapatita nanoestruturada associada ao microagulhamento é uma abordagem segura e eficaz para a melhora da qualidade cutânea em pacientes na faixa etária da menopausa. Os resultados observados em apenas 12 dias incluíram melhora da textura, viço e uniformidade da pele, evidenciando a resposta biológica rápida promovida pelo protocolo adotado.

A sinergia entre o microagulhamento e o s erum enzimático, composto por CaHA nano (3%), exossomas (2%), peptídeos reestruturantes (2%) e estradiol (0,01%), favorece a regenera o dérmica e o estímulo de colágeno, oferecendo uma alternativa promissora para o rejuvenescimento facial não cirúrgico, especialmente em peles maduras.

Diante dos resultados obtidos e do suporte crescente da literatura científica, sugere-se que novos estudos, com maior número de pacientes e seguimento em médio e longo prazo, sejam realizados a fim de validar e padronizar esse protocolo no contexto da est tica médica e orofacial.

## REFERÊNCIAS

1. Gao J, Hao LS, Ning BB, Zhu YK, Guan JB, Ren HW, et al. Biopaper based on ultralong hydroxyapatite nanowires and cellulose fibers promotes skin wound healing by inducing angiogenesis. *Coatings*. 2022;12(4):479. doi:10.3390/coatings12040479.
2. Zhang Y, Quindoza GM III, Mizuno HL, Nakagawa Y, Tanaka T, Anraku Y, et al. Preparation of hydroxyapatite-aligned collagen sheets and their evaluation for fibroblast adhesion and collagen secretion. *ACS Biomater Sci Eng*. 2025;11(2):1072–83. doi:10.1021/acsbiomaterials.4c01617.
3. Bhogal RK, Bona CA. Regulatory effect of extracellular signal-regulated kinases (ERK) on type I collagen synthesis in human dermal fibroblasts stimulated by IL-4 and IL-13. *Int Rev Immunol*. 2008;27(6):472–96. doi:10.1080/08830180802430974.
4. Navarro-Requena C, Perez-Amodio S, Castano O, Engel E. Wound healing-promoting effects stimulated by extracellular calcium and calcium-releasing nanoparticles on dermal fibroblasts. *Nanotechnology*. 2018;29(39):395102. doi:10.1088/1361-6528/aad79f.
5. Fan Y, Choi TH, Chung JH, Jeon YK, Kim S. Hyaluronic acid-cross-linked filler stimulates collagen type 1 and elastic fiber synthesis in skin through the TGF-beta/Smad signaling pathway in a nude mouse model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019;72(8):1355–62.
6. Gharaee-Kermani M, Denholm EM, Phan SH. Costimulation of fibroblast collagen and transforming growth factor beta1 gene expression by monocyte chemoattractant protein-1 via specific receptors. *J Biol Chem*. 1996;271(30):17779–84. doi:10.1074/jbc.271.30.17779.
7. van Loghem JAJ. Calcium hydroxylapatite in regenerative aesthetics: mechanistic insights and mode of action. *J Cosmet Dermatol*. 2025;24(1):45–52. doi:10.1111/jocd.16278.
8. Cruel PTE, dos Santos CPC, Cueto TM, Avila LPV, Buchaim DV, Buchaim RL. Calcium hydroxyapatite in its different forms in skin tissue repair: a literature review. *Surgeries*. 2024;5(3):640–59. doi:10.3390/surgeries5030051.
9. Gomes FSAA, Barbosa APC, Tavares RJM, Okigami H, Maurício Júnior N, Aguil r TRG. Técnica de overlap com CO<sub>2</sub> fracionado e hidroxiapatita nano: uma nova fronteira na regenera o cutânea. *Revista Faipe*. 2024;14(2):10–21. doi:10.5281/zenodo.15392571.