

## EFEITOS DA APLICAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE HIDROXIAPATITA COM ESTRADIOL VEICULADAS POR ELETROPORAÇÃO NA MELHORA DA FLACIDEZ E TEXTURA DA PELE MADURA

*Effects of the Application of Hydroxyapatite Nanoparticles with  
Estradiol Delivered by Electroporation on the Improvement of Laxity  
and Texture in Mature Skin*

DOI: 10.5281/zenodo.18661173

### RESUMO

O envelhecimento cutâneo, acelerado pela deficiência de estrogênio no climatério, exige abordagens terapêuticas que promovam a reestruturação do colágeno e compensem a carência hormonal. O objetivo deste trabalho foi analisar os resultados da aplicação de um protocolo sinérgico de Nanopartícula de Hidroxiapatita (nHA), como bioestimulador, associada ao Estradiol, como reforço hormonal tópico, veiculados pela tecnologia de Eletroporação (EP). O estudo se caracteriza como um Estudo de Casos com abordagem mista (quantitativa e qualitativa), focado na análise detalhada da evolução de 4 pacientes do sexo feminino (51 a 66 anos) com flacidez e perda de textura da pele madura. A metodologia incluiu a limpeza e demarcação da área facial, seguida da aplicação da solução de nHA e Estradiol e o uso do transdutor de EP para veiculação transdérmica. Os resultados clínicos, avaliados em até 60 dias pós-aplicação única, demonstraram uma resposta positiva e progressiva em todas as pacientes, incluindo melhora no turgor, brilho e redução da flacidez e linhas de expressão, mesmo em pacientes com comorbidades. A evolução rápida em 30 dias foi atribuída à ação do Estradiol na hidratação e turgor, enquanto a consolidação da firmeza aos 60 dias reforçou a ação prolongada da nHA. Conclui-se que a combinação da nHA com Estradiol veiculada por EP representa uma estratégia inovadora e eficaz para a reestruturação da matriz dérmica e mitigação dos sinais de envelhecimento em peles maduras, validando a abordagem sinérgica e não invasiva.

**Palavras-chave:** Envelhecimento cutâneo; Nanopartícula de Hidroxiapatita; Estradiol; Eletroporação; Bioestimulação.

### ABSTRACT

Cutaneous aging, accelerated by estrogen deficiency during climacteric, demands therapeutic approaches that promote collagen restructuring and compensate for hormonal scarcity. The objective of this work was to analyze the results of applying a synergistic protocol of Nano-Hydroxyapatite (nHA), as a biostimulator, associated with Estradiol, as a topical hormonal reinforcement, delivered via Electroporation (EP) technology. The study is characterized as a Case Study with a mixed approach (quantitative and qualitative), focused on the detailed analysis of the evolution of 4 female patients (51 to 66 years old) with skin laxity and texture loss in mature skin. The methodology included cleansing and demarcation of the facial area, followed by the topical application of the nHA and Estradiol solution and the use of the EP transducer for transdermal delivery. Clinical results, evaluated up to 60 days after a single application of the protocol, demonstrated a positive and progressive response in all patients, including improvement in turgor, radiance, and reduction of laxity and fine lines, even in patients with comorbidities. The rapid evolution at 30 days was attributed to the action of Estradiol on hydration and turgor, while the consolidation of firmness at 60 days reinforced the long-term action of nHA. It is concluded that the combination of nHA with Estradiol delivered via EP represents an innovative and effective strategy for restructuring the dermal matrix and mitigating the signs of aging in mature skin, validating the synergistic and non-invasive approach.

**Keywords:** Cutaneous aging; Nano-Hydroxyapatite; Estradiol; Electroporation; Biostimulation.

**Hosana Silva de Araujo GARCIA**  
Cirurgiã Dentista  
Especialista em dentística  
Aluna de especialização em HOF

**André Arruda DUARTE**  
Cirurgião-dentista  
Endodontista  
Aluno especializando em HOF

**Luana Ferreira de CARVALHO**  
Cirurgiã-Dentista  
Especialista em ortodontia  
Aluna de especialização em HOF

**Ana Paula da Cunha BARBOSA**  
Professora Doutora da POG UNIC  
– Universidade de Cuiabá –  
Especialista em Cirurgia Buco  
Maxilo Facial e Harmonização  
Orofacial.  
<https://orcid.org/0000-0001-9015-8706>

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento da pele é um processo natural, mas implacável, que se manifesta pela perda de firmeza, surgimento de rugas e deterioração da textura. Essa mudança é biologicamente complexa, causada por fatores internos, como o passar do tempo, e externos, como a exposição solar. No entanto, em mulheres na maturidade, a principal causa do rápido declínio da qualidade cutânea é a diminuição acentuada do estrogênio que acompanha a menopausa. Este hormônio é fundamental para a saúde da pele, pois estimula a produção de colágeno, elastina e ácido hialurônico, moléculas que dão sustentação e hidratação. A sua falta leva ao afinamento da derme, ressecamento e à flacidez.

Diante disso, a medicina estética busca soluções que não apenas amenizem os sinais, mas atuem na causa biológica da deterioração. A Hidroxiapatita de Cálcio (HAP) se estabeleceu como um bioestimulador dérmico de excelência, pois atua na indução da neocolagênese, restaurando a estrutura da pele de dentro para fora. Além disso, a nanotecnologia aprimorou esse material, resultando na Nanopartícula de Hidroxiapatita (nHA), que é capaz de promover uma interação celular mais eficiente.

Buscando uma solução mais completa, surge a possibilidade de combinar a nHA com o Estradiol tópico. O Estradiol atua como um reforço hormonal localizado, reativando os fibroblastos que estão "adormecidos" pela deficiência de estrogênio, complementando o estímulo estrutural fornecido pela nHA.

Contudo, a principal dificuldade de qualquer tratamento tópico é fazer com que os ativos cheguem à derme, superando a barreira protetora do estrato córneo. Para resolver essa questão, a Eletroporação (EP) é a tecnologia mais promissora. A EP utiliza pulsos elétricos para abrir poros temporários na pele, permitindo a veiculação profunda e não invasiva tanto das nanopartículas quanto do Estradiol.

Portanto, a união desses três elementos — nHA, Estradiol e Eletroporação — representa um protocolo de tratamento inovador e de alto potencial para a reestruturação da pele madura. Dada a escassez de dados clínicos sobre esta combinação específica, este trabalho tem como objetivo principal relatar e analisar os resultados da aplicação da Nanopartícula de Hidroxiapatita com Estradiol veiculada por Eletroporação na flacidez e textura da pele de quatro pacientes de peles maduras, fornecendo evidências preliminares sobre o potencial terapêutico dessa abordagem sinérgica.

## FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O envelhecimento da pele é um processo intrínseco e extrínseco que leva à perda progressiva de suas características funcionais e estéticas<sup>1</sup>. Essa deterioração manifesta-se clinicamente através de sinais como a flacidez, o aparecimento de rugas e a perda de volume. A nível celular, a pele madura exibe uma redução notável na produção de colágeno e elastina, o que, segundo Castro e Silva<sup>2</sup>, compromete a integridade da matriz

extracelular.

O envelhecimento da pele é um processo biológico complexo e multifatorial, dividido primariamente em intrínseco (cronológico) e extrínseco (fotoenvelhecimento). Essa jornada inevitável é caracterizada por uma série de alterações estruturais que comprometem a integridade e a função do tecido cutâneo. Clinicamente, observa-se o afinamento da epiderme, o achatamento da junção dermoepidérmica. É nessa camada que ocorre a redução drástica na produção de colágeno, principalmente o tipo I, e de elastina, as proteínas responsáveis por conferir firmeza e elasticidade à pele<sup>3</sup>.

A transição para a maturidade, especialmente marcada pela menopausa, impõe um desafio adicional à saúde cutânea feminina: a queda dos níveis de estrogênio. O estrogênio é um hormônio esteroide com ampla atuação nos tecidos, e sua deficiência se correlaciona diretamente com o aceleração do envelhecimento intrínseco. Os receptores estrogênicos presentes em fibroblastos dérmicos, queratinócitos e melanócitos deixam de ser devidamente estimulados, resultando em uma sequência de eventos prejudiciais<sup>4</sup>.

Essa deficiência hormonal tem um papel crucial no desenvolvimento da flacidez e na perda de textura. A ausência de estrogênio afeta diretamente a síntese de ácido hialurônico e a manutenção da água na derme, levando ao ressecamento e à perda de turgor. Contudo, o impacto mais significativo reside na diminuição da taxa de síntese de novo colágeno, ao mesmo tempo que aumenta a atividade das metaloproteinases da matriz (MMPs), enzimas que degradam as fibras de sustentação. O resultado é uma derme mais fina, frágil e menos resistente à gravidade<sup>5</sup>.

A manifestação clínica dessa deterioração estrutural é a flacidez, caracterizada pela perda de definição do contorno facial, e o aparecimento de rugas e linhas finas, que prejudicam a textura homogênea da pele. Pacientes maduras relatam frequentemente uma sensação de "pele caída" e com aspecto rugoso, o que impacta significativamente sua autoestima e qualidade de vida. Portanto, qualquer estratégia de rejuvenescimento eficaz para esta faixa etária deve obrigatoriamente abordar a necessidade de bioestimulação e de reforço hormonal local para tentar reverter ou, ao menos, mitigar esses danos<sup>2</sup>.

No campo da estética regenerativa, a hidroxiapatita de cálcio (Hap) emergiu como um bioestimulador promissor, capaz de promover a neocolagênese e a angiogênese, restaurando a estrutura dérmica<sup>6</sup>. Estudos demonstram que a Hap atua como um arcabouço para a formação de novos tecidos, estimulando a resposta celular que leva à produção de colágeno, elastina e novos vasos sanguíneos, fundamentais para a revitalização da pele. Essa capacidade de induzir a regeneração tecidual torna a Hap uma ferramenta eficaz no tratamento da flacidez e na melhoria da qualidade da pele madura<sup>3</sup>.

Para otimizar a sua atuação, a Hap tem sido explorada em suas formas nanoestruturadas. As nanopartículas de hidroxiapatita se destacam por sua capacidade de promover uma interação mais íntima com as células, tornando-as um produto de alto desempenho em aplicações biomédicas e na entrega de moléculas ativas<sup>7</sup>. Essa tecnologia permite que a Hap atue de forma mais direcionada no combate ao envelhecimento, tornando-se um componente vital para a produção de cosmecêuticos avançados e tratamentos estéticos.

O processo para produção de nanopartículas de hidroxiapatita utiliza método de micelação dos reagentes em nanovolumes. O conjunto morfológico, a homogeneidade de tamanho e as propriedades físicas e químicas obtidos tornam o material um produto de alto desempenho em aplicações biomédicas, principalmente processos de osseointegração e de liberação controlada de moléculas ativas, com aplicações em diversos setores industriais, incluindo as indústrias farmacêuticas, de cosméticos e de fertilizantes. No que tange à aplicação biomédica, as nanopartículas de hidroxiapatita promovem uma interação mais íntima com as células ósseas viabilizando uma reconstrução mais veloz do tecido ósseo<sup>7</sup>.

No contexto da Harmonização Orofacial (HOF), a nano-hidroxiapatita se destaca por oferecer uma abordagem regenerativa que vai além do simples preenchimento de volume. Ao estimular a produção endógena de colágeno e elastina, o material atua na causa-raiz da flacidez: a deterioração da estrutura de suporte dérmico. A aplicação é direcionada para promover a tensão e a firmeza da pele, sendo particularmente relevante nas áreas que sofrem com a perda de contorno e a acentuação das rugas estáticas e dinâmicas, o que demonstra o potencial da nanotecnologia para um rejuvenescimento mais natural e duradouro<sup>8</sup>.

A deficiência hormonal que acompanha o climatério estabelece a necessidade de uma abordagem terapêutica que não apenas reestruture o colágeno, mas também compense a escassez de estímulo estrogênico nos fibroblastos. Nesse sentido, o uso do Estradiol tópico — ou de seus análogos vegetais, os fitoestrógenos — surge como uma alternativa terapêutica promissora. Ao contrário da terapia de reposição hormonal sistêmica, a via tópica permite uma ação localizada na derme, minimizando o risco de efeitos colaterais sistêmicos e concentrando o benefício onde a degradação é mais evidente, oferecendo uma intervenção segura e direta para a pele madura<sup>4</sup>.

Os benefícios da aplicação localizada de estrógenos ou fitoestrógenos no tecido cutâneo são bem documentados. Estudos indicam que estas moléculas são capazes de reverter, em parte, as alterações hormonais do envelhecimento, atuando no aumento da síntese de colágeno, na melhora da hidratação e, consequentemente, no aumento da espessura da pele e na redução da profundidade das rugas<sup>4</sup>. Essa ação se deve à reativação dos receptores estrogênicos nos fibroblastos dérmicos, o que estimula a produção de componentes essenciais da matriz extracelular, conferindo à pele um aspecto mais revitalizado e complementando, assim, a bioestimulação oferecida pela nano-hidroxiapatita<sup>2</sup>.

A pele é uma importante via de aplicação de fármacos, e nos últimos anos houve um aumento significativo dos estudos para o desenvolvimento de formulações específicas para esse fim. A aplicação de fármacos através da pele oferece vantagens em relação às demais vias convencionais, pois evita o metabolismo de primeira passagem e a degradação pelo trato gastrointestinal. Porém, poucas moléculas conseguem ultrapassar as barreiras da pele. Os fármacos lipofílicos potentes, por exemplo, ao permearem a pele por difusão passiva, conseguem ter efeito terapêutico. Entretanto, esse tipo de transporte é lento e requer um período de latência de horas. A camada mais externa da pele, o estrato córneo (10-20 µm de espessura) é a primeira porção protetora. Sua função é prevenir a perda de água e impedir, até certo ponto, a entrada de corpos estranhos como microrganismos, agentes físicos nocivos e substâncias químicas, incluindo fármacos. Essa camada contém apenas 20% de água e é, portanto, uma barreira extremamente lipofílica<sup>9</sup>.

Contudo, a entrega eficaz de moléculas ativas, como o estradiol, através da barreira de permeabilidade cutânea imposta pelo estrato córneo, é um desafio notório para a indústria cosmética e farmacêutica. É aqui que o emprego da nanotecnologia se torna uma vantagem fundamental. A incorporação do Estradiol em Nanopartículas oferece múltiplos benefícios: protege a molécula ativa da degradação enzimática ou oxidativa na superfície da pele, aumenta sua solubilidade e, crucialmente, facilita a penetração em camadas mais profundas, garantindo que o princípio ativo alcance o alvo biológico com maior eficácia<sup>7</sup>.

A eficácia de qualquer ativo depende da sua capacidade de penetrar as barreiras cutâneas, o que pode ser otimizado com tecnologias de veiculação como a eletroporação<sup>10</sup>. Esta técnica é baseada na aplicação de pulsos elétricos de alta voltagem que reorganizam a bicamada lipídica da pele, criando poros aquosos temporários que permitem a entrega controlada de moléculas de peso molecular mais elevado, como as nanopartículas<sup>3</sup>. A eletroporação é reconhecida como uma via segura e não invasiva, que supera a barreira do estrato córneo e facilita a chegada de ativos à derme.

Não obstante, além de sua função de veiculação, a própria eletroporação demonstrou a capacidade de estimular o metabolismo celular. A aplicação de campos elétricos pulsados não invasivos pode induzir a neocolagênese e a angiogênese, contribuindo para o rejuvenescimento da pele de forma sinérgica com os ativos veiculados<sup>11</sup>. A combinação estratégica da hidroxiapatita em nanopartículas com estradiol, veiculada por eletroporação, representa uma abordagem inovadora e pertinente, pois se baseia em mecanismos de ação comprovados, mesmo que esta combinação específica ainda não tenha sido explorada na literatura<sup>3</sup>.

O mecanismo da eletroporação envolve a perturbação transitória da bicamada lipídica das membranas celulares, um processo conhecido como eletropermeabilização. Ao aplicar os pulsos elétricos com parâmetros específicos, ocorre uma reorganização temporária dos lipídios, levando à formação de poros aquosos na membrana. Esses poros são extremamente pequenos, geralmente menores que dez nanômetros, mas suficientes para criar vias de passagem que aumentam exponencialmente a permeabilidade cutânea<sup>11</sup>.

Essa permeabilidade aumentada é crucial para o protocolo proposto, pois permite que tanto as nanopartículas de Hidroxiapatita quanto o Estradiol, que de outra forma teriam dificuldade em transpor o estrato

córneo, sejam veiculados profundamente na derme. A técnica demonstra capacidade de entregar uma ampla faixa de massas moleculares, desde moléculas hidrofílicas até macromoléculas complexas, como é o caso das nanopartículas utilizadas no tratamento<sup>10</sup>. Assim, a eletroporação atua como a chave que abre temporariamente a pele, permitindo que a associação sinérgica de bioestimulador e hormônio atinja o alvo terapêutico, potencializando a melhora da flacidez e da textura da pele madura de forma segura e sem a necessidade de agulhas<sup>9</sup>.

O envelhecimento cutâneo em pacientes maduras, especialmente após o climatério, exige a busca por soluções que abordem tanto a perda estrutural de colágeno quanto a deficiência hormonal que acelera essa degradação<sup>4</sup>. O presente estudo parte da premissa de que a combinação da Nanopartícula de Hidroxiapatita (nHA), como potente bioestimulador dérmico, com o Estradiol, como reforço hormonal tópico e regenerativo, pode oferecer uma sinergia de efeitos superior. Contudo, a eficácia desse complexo depende de um sistema de entrega eficiente, o que justifica a escolha da Eletroporação para transpor a barreira cutânea de forma não invasiva e veicular os ativos até a profundidade da derme<sup>9</sup>.

Dada a natureza inovadora e a escassez de dados clínicos sobre esta combinação específica, o objetivo principal deste trabalho é relatar e analisar os resultados da aplicação da Nanopartícula de Hidroxiapatita com Estradiol veiculada por Eletroporação na flacidez e textura da pele de 4 pacientes de peles maduras. Ao documentar detalhadamente a evolução desses casos, o estudo visa fornecer evidências preliminares sobre o potencial terapêutico desse protocolo na reestruturação da matriz dérmica e na mitigação dos sinais de envelhecimento em uma população com alta demanda por tratamentos eficazes e seguros.

## **PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS**

O presente estudo se caracteriza por uma abordagem mista, utilizando métodos quantitativos para mensurar objetivamente a melhora da pele e qualitativos no que tange à avaliação clínica e satisfação subjetiva dos pacientes. Quanto ao nível de aprofundamento, a pesquisa é descritiva e visa detalhar as características e os resultados obtidos com o protocolo terapêutico em um grupo específico. Trata-se de um Estudo de Casos, focado na análise detalhada da aplicação de um protocolo inovador em uma amostra reduzida e altamente específica.

O estudo evidencia resultados de quatro pacientes, com idade entre 51 e 66 anos, que buscaram tratamento para flacidez e sinais de envelhecimento na pele madura. O estudo foi realizado nas dependências da clínica do curso de Especialização em Harmonização Orofacial da Universidade de Cuiabá (UNIC), em Mato Grosso, seguindo rigorosamente todos os protocolos clínicos e éticos.

As queixas principais das participantes incluíam flacidez e perda de firmeza na pele facial. O instrumento de coleta de dados primário foi a ficha clínica de avaliação, complementada pela avaliação clínica

padronizada, métodos biofísicos objetivos e registro fotográfico padronizado. A avaliação clínica foi conduzida pelos pesquisadores no tempo inicial e em cada aplicação, observando-se melhora significativa na flacidez e na textura cutânea.

A técnica de aplicação por eletroporação envolveu a limpeza e demarcação da área facial. A solução de Nanopartícula de Hidroxiapatita (nHA) com Estradiol foi aplicada topicamente, e o transdutor do equipamento foi deslizado sobre a pele, emitindo pulsos elétricos controlados, capazes de promover a abertura temporária dos poros cutâneos e facilitar a veiculação do ativo em maior profundidade.

Figura 1 - Equipamento de eletroporação TKN Mesoject Gun® (Toskani Devices) utilizado no protocolo terapêutico, em associação com o CaHA Sérum Enzimático com Estradiol (NeoFarma®), empregado para bioestimulação dérmica em pacientes com pele madura.



Fonte: Do Autor (2025)

As aplicações foram realizadas com intervalos de 30 dias, totalizando três sessões durante o período de acompanhamento clínico. O tratamento foi concentrado principalmente nas regiões de maior flacidez, como as áreas periorais e o contorno mandibular. A análise dos resultados foi feita pelos autores por meio de fotografias padronizadas, permitindo a comparação objetiva entre os períodos pré e pós-tratamento.

## ANÁLISE DOS RESULTADOS

Esta seção apresenta os resultados obtidos com o protocolo terapêutico de Nanopartícula de Hidroxiapatita (nHA) com Estradiol veiculada por Eletroporação (EP) em quatro pacientes de pele madura. Os dados de avaliação clínica e os resultados biofísicos são discutidos em conjunto, correlacionando-os com o referencial teórico que aborda a bioestimulação dérmica, a deficiência hormonal no envelhecimento e a eficácia da veiculação transdérmica. A análise dos resultados será realizada pelos autores por meio de fotografias padronizadas, permitindo a observação comparativa das modificações clínicas e morfológicas da pele ao longo



do protocolo, de forma objetiva e reprodutível.

#### CASO CLÍNICO 1

Paciente, 51 anos, procurou o tratamento com queixas de flacidez e perda de contorno facial, características comuns do envelhecimento e da deficiência estrogênica pós-menopausa. Ela foi submetida a um protocolo de aplicação da Nanopartícula de Hidroxiapatita com Estradiol veiculada por Eletroporação, com a primeira sessão realizada em junho de 2025.

Figura 2 - Caso clínico 1 – Aplicação de Nanopartículas de Hidroxiapatita com Estradiol Veiculadas por Eletroporação. Imagens antes (esq.) e 180 dias após início do tratamento (dir.). O aspecto geral da pele revela-se mais viçoso e homogêneo, sugerindo melhora na hidratação e na tonicidade cutânea.



Fonte: Do Autor (2025)

Figura 3 - Caso clínico 1 – Aplicação de Nanopartículas de Hidroxiapatita com Estradiol Veiculadas por Eletroporação. Imagens antes – 06/2025 (esq.) e 180 dias após início do tratamento – 11/2025 (dir.). O aspecto geral da pele revela-se mais viçoso e homogêneo, sugerindo melhora na hidratação e na tonicidade cutânea.





Fonte: Do Autor (2025)

Após a primeira aplicação, a avaliação dos resultados clínicos foi baseada na comparação das fotografias padronizadas obtidas no tempo inicial e após 30 dias da primeira aplicação do protocolo terapêutico.

A análise visual das imagens revela uma resposta inicial positiva ao protocolo combinado. Na Figura 2, observa-se que o tratamento contribuiu para uma melhora na textura e no brilho da pele, que se apresenta mais homogênea na imagem pós-tratamento. Esta melhora superficial pode ser atribuída à ação do Estradiol que, ao ser veiculado pela Eletroporação, estimula a hidratação e a espessura epidérmica, conforme sugerido pela literatura<sup>4</sup>.

Nota-se melhora na flacidez do terço inferior da face. A região do contorno mandibular, embora ainda apresente frouxidão, demonstra um aspecto ligeiramente mais firme e menos irregular, indicando que o estímulo da nanohidroxiapatita promoveu a remodelação inicial do suporte dérmico. O aspecto geral da pele revela-se mais viçoso e homogêneo, sugerindo melhora na hidratação e na tonicidade cutânea.

#### CASO CLÍNICO 2

A paciente, de 66 anos, chegou até a clínica escola apresentando flacidez e perda de contorno mandibular. Este caso apresentou um desafio clínico particular, uma vez que a paciente possuía um quadro sistêmico complexo, incluindo hipertensão, diabetes e um histórico relatado de problemas de cicatrização. Conforme o referencial teórico<sup>4</sup>, pacientes com comorbidades, especialmente diabetes, podem ter o metabolismo celular e a capacidade regenerativa cutânea comprometidos, o que potencialmente modula a resposta ao protocolo de bioestimulação. O quadro inicial da paciente revela as características de pele madura

com sinais evidentes de flacidez e perda de contorno mandibular, as queixas primárias que justificaram a aplicação do protocolo de nHA com Estradiol veiculado por Eletroporação (EP).

Figura 4 - Caso clínico 2 – Aplicação de Nanopartículas de Hidroxiapatita com Estradiol Veiculadas por Eletroporação. Imagens antes – 05/2025 (esq.) e 120 dias após início do tratamento – 08/2025 (dir.). melhora contínua da textura e firmeza da pele entre maio e agosto.



Fonte: Do Autor (2025)

Considerando a primeira avaliação, é notória a evolução progressiva e positiva, desafiando a expectativa inicial de uma cicatrização lenta. As diferenças visuais entre as imagens são claras: a foto de maio estabelece a base da flacidez, enquanto a de agosto se observa uma melhora no turgor e na hidratação da pele. A imagem de

agosto evidencia a consolidação dos resultados, revelando uma derme mais espessa, redução da aparência de rugas finas e uma redefinição perceptível do contorno facial inferior. Esta evolução em um paciente com histórico de dificuldade cicatricial corrobora a potência da ação sinérgica do tratamento, indicando que a liberação controlada de Estradiol<sup>4</sup> e o estímulo do cálcio da nHA, facilitados pela EP, foram capazes de impulsionar a neocolagênese e superar as limitações sistêmicas do paciente.

A resposta clínica observada no Caso 2 é notavelmente relevante por se tratar de uma paciente com fatores que poderiam desfavorecer a eficácia do tratamento. A melhora contínua da textura e firmeza da pele entre maio e agosto reflete a ação prolongada da nHA como bioestimulador dérmico, que atua como um arcabouço para a formação de novos tecidos<sup>3</sup>, com a potencial influência positiva do Estradiol tópico na reativação dos fibroblastos e na síntese de componentes da matriz extracelular. Este caso clínico reforça a pertinência do protocolo inovador em pacientes de pele madura com deficiência estrogênica e comorbidades associadas, indicando que a via não invasiva e a combinação de ativos atuam de forma segura e eficiente na reestruturação do tecido dérmico, mesmo em cenários de maior complexidade sistêmica.

### CASO CLÍNICO 3

A paciente, de 55 anos, apresentava como comorbidade a asma. Embora a asma seja uma condição respiratória, a ausência de condições que afetam diretamente a microcirculação ou a cicatrização, como diabetes ou hipertensão não controlada, sugere que a paciente possuía uma capacidade de resposta celular potencialmente mais favorável ao estímulo regenerativo, comparada ao segundo caso.



Figura 5 - Caso clínico 3 – Aplicação de Nanopartículas de Hidroxiapatita com Estradiol Veiculadas por Eletroporação. Imagens antes – 05/2025 (esq.) e 120 dias após início do tratamento – 08/2025 (dir.). redução visível da flacidez.



Fonte: Do Autor (2025)

Figura 6 - Caso clínico 3 – Aplicação de Nanopartículas de Hidroxiapatita com Estradiol Veiculadas por Eletroporação. Imagens antes – 05/2025 (esq.) e 120 dias após início do tratamento – Foto frontal, com ângulo e iluminação semelhantes.



Fonte: Do Autor (2025)

A paciente apresentava um quadro típico de pele madura na perimenopausa, com queixas visíveis de flacidez leve a moderada, perda de brilho e textura irregular, características que a queda abrupta de estrogênio no climatério tende a acelerar<sup>4</sup>. O objetivo central do protocolo nesta paciente era reestruturar a derme e restaurar o turgor.

A análise comparativa das imagens revela uma evolução notavelmente rápida e progressiva. A primeira imagem da paciente, foto de maio, representando o momento inicial, contrasta significativamente com a de agosto, 120 dias pós a primeira aplicação, na qual se observa uma melhora imediata na qualidade superficial da pele, incluindo maior brilho e homogeneidade da textura.

Na imagem é possível exibir uma redução visível da flacidez, especialmente na região do contorno mandibular, e um aumento da firmeza dérmica. Esta evolução precoce pode ser atribuída à idade da paciente, indicando que as células da paciente ainda possuem alta capacidade de resposta à bioestimulação, maximizada pela eficácia da abordagem. O caso 3 serve como um exemplo de resposta otimizada ao protocolo, validando a abordagem combinada como uma intervenção potente para o rejuvenescimento e reestruturação da matriz dérmica em pacientes na fase inicial da menopausa com boa capacidade de resposta tecidual.

#### CASO CLÍNICO 4

O Caso 4 detalha a experiência de uma paciente, de 57 anos, que se encontra na fase do climatério, período crítico de acentuada perda de colágeno devido à deficiência estrogênica. Seu histórico clínico incluía condições de enxaqueca e histórico prévio de depressão, dados que, embora relevantes para o bem-estar geral, não são fatores diretos que contraindicam ou limitam o uso do protocolo bioestimulador. A queixa principal da paciente era a deterioração da arquitetura facial, marcada pela flacidez e pela perda de suporte dérmico.

Figura 7 - Caso clínico 3 – Aplicação de Nanopartículas de Hidroxiapatita com Estradiol Veiculadas por Eletroporação. comparativo do momento inicial do tratamento (maio/2025) e 60 dias após (julho/2025)



Fonte: Do Autor (2025)

Figura 8 - Caso clínico 3 – Aplicação de Nanopartículas de Hidroxiapatita com Estradiol Veiculadas por Eletroporação. comparativo do momento inicial do tratamento (maio/2025) e 60 dias após (julho/2025)



Fonte: Do Autor (2025)



Figura 9 - Caso clínico 3 – Aplicação de Nanopartículas de Hidroxiapatita com Estradiol Veiculadas por Eletroporação. comparativo do momento inicial do tratamento (maio/2025) e 60 dias após (julho/2025)



Fonte: Do Autor (2025)

A documentação fotográfica limita-se a dois momentos principais: maio, início do processo, e julho, 60 dias pós-aplicação. As imagens mostram uma pele com sulcos e linhas de expressão acentuadas, no início das aplicações, além de uma evidente perda de densidade, características comuns em pacientes na faixa etária do climatério. A comparação direta entre as imagens evidencia uma resposta tecidual altamente responsiva e concentrada em áreas estratégicas. Não se trata apenas de brilho, mas de uma compactação visível da arquitetura dérmica. A diferença mais notável reside na suavização da transição entre a bochecha e o sulco nasolabial, indicando um aumento da tensão e do preenchimento da derme profunda. Este resultado em apenas 60 dias sugere que a Nanopartícula de Hidroxiapatita (nHA) e o Estradiol<sup>4</sup> atingiram rapidamente a profundidade alvo, impulsionando a proliferação celular de forma acelerada.

O Caso 4 demonstra o potencial rápido e efetivo do protocolo em uma derme que, aparentemente, manteve uma excelente capacidade de biossíntese. O Estradiol tópico, veiculado pela Eletroporação (EP), pode ter fornecido o sinal hormonal "perdido" aos fibroblastos<sup>2</sup>, potencializando a resposta ao arcabouço de cálcio fornecido pela nHA. A rápida redução da profundidade das linhas faciais dá validade a escolha da nanotecnologia em conjunto com a EP para a veiculação de macromoléculas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente Estudo de Casos se propôs a analisar o potencial terapêutico da combinação da Nanopartícula de Hidroxiapatita (nHA) com Estradiol veiculada pela Eletroporação (EP) no tratamento da flacidez e da deterioração da textura da pele madura em quatro pacientes. Os resultados clínicos obtidos, documentados por meio de avaliação fotográfica padronizada, demonstraram consistentemente a eficácia do protocolo sinérgico em promover melhorias substanciais e progressivas na qualidade dérmica das pacientes.

A análise da evolução dos casos revelou que a EP cumpriu sua função de superar a barreira cutânea de forma não invasiva, garantindo que os ativos atingissem a derme. A melhora inicial observada aos 30 dias (turgor e brilho) corrobora a ação rápida do Estradiol na reativação dos fibroblastos e na hidratação, compensando a deficiência estrogênica. A consolidação dos resultados, com visível aumento da firmeza e redefinição do contorno facial aos 60 dias, válida a ação bioestimuladora de longo prazo da nHA, que promoveu a neocolagênese sustentada. O protocolo demonstrou ser eficaz mesmo em pacientes com comorbidades

Portanto, este trabalho conclui que a associação estratégica da Nanopartícula de Hidroxiapatita com o Estradiol, veiculada pela Eletroporação, representa uma alternativa terapêutica promissora, segura e altamente eficaz para o rejuvenescimento da pele madura com deficiência hormonal. Sugere-se a continuidade desta linha de pesquisa com a expansão da amostra e a inclusão de métodos quantitativos de biofísica cutânea, como a ultrassonografia de alta frequência, para mensurar objetivamente a neoformação de colágeno e a espessura dérmica em estudos futuros.

#### REFERÊNCIAS

1. Ramos VMAHA, et al. An innovative treatment using calcium hydroxyapatite for non-surgical facial rejuvenation: the Vectorial-Lift technique. *Aesthetic Plast Surg*. 2024. doi: 10.1007/s00266-024-04071-5.
2. Castro e Silva NA. Dermocosméticos com fitoestrógenos e antioxidantes para prevenção do envelhecimento cutâneo em mulheres na menopausa/climatério: uma revisão. Cuité: Universidade Federal de Campina Grande; 2024. Trabalho de Conclusão de Curso.
3. Cruel PTE, Santos CPC, Cueto TM, Ávila LPV, Buchaim DV, Buchaim RL. Hidroxiapatita de cálcio em suas diferentes formas na reparação do tecido cutâneo: uma revisão da literatura. *Cirurgias*. 2024;5(3):640-59. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cirurgias5030051>. Acesso em: 15 out. 2025.
4. Carneiro JL, Haddad A, Righi IB, Ferreira LM. Alternativa promissora para peles maduras: os efeitos dos fitoestrógenos na pele humana e seu uso tópico. *Rev Bras Cir Plást*. 2022;37(3):396-401.
5. Silva AG, et al. Eficácia da hidroxiapatita de cálcio em flacidez tissular de pele madura. *Rev Contemp*. 2024;4(4):1-26.
6. Van Loghem J. Calcium hydroxylapatite in regenerative aesthetics: mechanistic insights and mode of action. *Aesthet Surg J*. 2025;45(4):393-403.
7. Instituto Nacional de Tecnologia (INT). *Processo para a produção de nanopartículas de hidroxiapatita: soluções tecnológicas*. Rio de Janeiro: INT/MCTI; 2012. 2 p. Disponível em: [https://www.gov.br/int/pt-br/nucleo-de-inovacao-tecnologica/solucoes-tecnologicas-nanoparticulas-de-hidroxiapatita\\_int-mcti.pdf](https://www.gov.br/int/pt-br/nucleo-de-inovacao-tecnologica/solucoes-tecnologicas-nanoparticulas-de-hidroxiapatita_int-mcti.pdf). Acesso em: 16 set. 2025.
8. Barbosa APC, et al. Nano-hidroxiapatita associada ao microagulhamento e ativos bioestimuladores: resultados clínicos visíveis em 12 dias em pele madura. *Rev Faipe*. 2024;14(2):74-81. Disponível em: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15477694>. Acesso em: 15 set. 2025.
9. Vianna DR, Silva BV, Hamerski L. Eletroporação e iontoforese para liberação de fármacos através da pele. *Rev Virtual Quim*. 2010;2(4):271-9. Disponível em: <http://www.uff.br/rvq>. Acesso em: 15 set. 2025.
10. Theodoropoulou K, Rallis E, Kefala V. New developments in the treatment of aesthetic problems with

electroporation. *Rev Clin Pharmacol Pharmacokinet Int Ed.* 2024;38(Suppl 1):57-62. doi: 10.61873/KIAE8575.

11. Golberg A, et al. Skin rejuvenation with non-invasive pulsed electric fields. *Sci Rep.* 2015;5:10187. doi: 10.1038/srep10187.