

NOVO PARADIGMA EM BIOESTIMULAÇÃO REGENERATIVA: INTEGRAÇÃO ENTRE HIDROXIAPATITA NANOPARTICULADA E CANABIDIOL NANOENCAPSULADO NO PROTOCOLO D.R.E.®

A new paradigm in regenerative biostimulation: integration of nanoparticulate calcium hydroxyapatite and nanoencapsulated cannabidiol in the D.R.E.® protocol

Nuevo paradigma en bioestimulación regenerativa: integración entre hidroxiapatita nanoparticulada y cannabidiol nanoencapsulado en el protocolo D.R.E.®

Edison Reis Pereira Junior¹, Felipe Agostini¹, Roberto Fernandes Pacheco¹, Carolina Lúcia de Oliveira Pacheco¹.

RESUMO

Objetivo: Comparar os mecanismos de ação, as características fisiológicas e as possibilidades clínicas da hidroxiapatita de cálcio nanoparticulada (nCaHA) e do canabidiol nanoencapsulado (CBD-nano) no contexto da estética regenerativa, sugerindo um modelo terapêutico integrativo, baseado na combinação entre bioestimulação estrutural e modulação bioenergética celular. **Métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura científica publicada, entre 2008 e 2024, nas bases PubMed, SciELO e ScienceDirect, com foco em estudos clínicos, revisões sistemáticas e pesquisas experimentais sobre hidroxiapatita de cálcio, sistema endocanabinoide cutâneo, canabidiol, regeneração dérmica e metabolismo mitocondrial. Complementarmente, foram consideradas observações clínicas descritivas obtidas em protocolos de estética regenerativa. **Resultados:** A análise apresentou diferenças fisiológicas relevantes entre os bioativos. A nCaHA atua predominantemente por estímulo inflamatório controlado, com ativação de fibroblastos, neocolagênese e reorganização da matriz extracelular. O CBD, por sua vez, apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e moduladoras do sistema endocanabinoide cutâneo, com potencial influência sobre processos de homeostase celular e bioenergética mitocondrial. A comparação sugere complementaridade terapêutica entre estímulo estrutural e modulação metabólica. **Conclusão:** A integração entre bioestimulação estrutural promovida pela hidroxiapatita de cálcio e modulação bioenergética associada ao canabidiol nanoencapsulado sugere Um novo paradigma na estética regenerativa, baseado na interação entre estrutura tecidual e vitalidade celular.

Palavras-chave: bioestimulação dérmica, canabidiol, estética regenerativa, hidroxiapatita de cálcio, mitocôndria.

¹Instituto Dr. Ellev – Rua Conde de Linhares 112 Bairro: Cidade Jardim, Belo Horizonte, Brazil

ABSTRACT

Objective: To compare the mechanisms of action, physiological characteristics and clinical possibilities of nanoparticulate calcium hydroxyapatite (nCaHA) and nanoencapsulated cannabidiol (CBD-nano) in regenerative aesthetics, proposing an integrative therapeutic model based on the combination of structural biostimulation and cellular bioenergetic modulation. **Methods:** A narrative review of the scientific literature published between 2008 and 2024 was conducted in PubMed, SciELO and ScienceDirect, focusing on clinical studies, systematic reviews and experimental research on calcium hydroxyapatite, the cutaneous endocannabinoid system, cannabidiol, dermal regeneration and mitochondrial metabolism. In addition, descriptive clinical observations obtained in regenerative aesthetic protocols were considered. **Results:** The analysis revealed relevant physiological differences between the bioactives. nCaHA acts predominantly through controlled inflammatory stimulation, with fibroblast activation, neocollagenesis and extracellular matrix reorganization. CBD, in turn, presents anti-inflammatory, antioxidant and modulatory properties related to the cutaneous endocannabinoid system, with potential influence on cellular homeostasis and mitochondrial bioenergetics. The comparison suggests therapeutic complementarity between structural stimulation and metabolic modulation. **Conclusion:** The integration between structural biostimulation promoted by calcium hydroxyapatite and bioenergetic modulation associated with nanoencapsulated cannabidiol suggests a new paradigm in regenerative aesthetics, based on the interaction between tissue structure and cellular vitality.

Key words: calcium hydroxyapatite, cannabidiol, dermal biostimulation, mitochondria, regenerative aesthetics.

RESUMEN

Objetivo: Comparar los mecanismos de acción, las características fisiológicas y las posibilidades clínicas de la hidroxiapatita de calcio nanoparticulada (nCaHA) y del cannabidiol nanoencapsulado (CBD-nano) en el contexto de la estética regenerativa, proponiendo un modelo terapéutico integrador basado en la combinación entre bioestimulación estructural y modulación bioenergética celular. **Métodos:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica publicada entre 2008 y 2024 en las bases PubMed, SciELO y ScienceDirect, con énfasis en estudios clínicos, revisiones sistemáticas e investigaciones experimentales sobre hidroxiapatita de calcio, sistema endocannabinoide cutáneo, cannabidiol, regeneración dérmica y metabolismo mitocondrial. Además, se consideraron observaciones clínicas descriptivas obtenidas en protocolos de estética regenerativa. **Resultados:** El análisis mostró diferencias fisiológicas relevantes entre los bioactivos. La nCaHA actúa principalmente mediante estímulo inflamatorio controlado, con activación de fibroblastos, neocolagénesis y reorganización de la matriz extracelular. El CBD, a su vez, presenta propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y moduladoras del sistema endocannabinoide cutáneo, con posible influencia sobre la homeostasis celular y la bioenergética mitocondrial. La comparación sugiere complementariedad terapéutica entre estímulo estructural y modulación metabólica. **Conclusión:** La integración entre bioestimulación estructural promovida por la hidroxiapatita de calcio y modulación bioenergética asociada al cannabidiol nanoencapsulado sugiere un nuevo paradigma en la estética regenerativa, basado en la interacción entre estructura tisular y vitalidad celular.

Palabras clave: bioestimulación dérmica, cannabidiol, estética regenerativa, hidroxiapatita de calcio, mitocondria.

INTRODUÇÃO

A hidroxiapatita de cálcio (CaHA) consolidou-se como um dos biomateriais mais estudados e utilizados na prática clínica para rejuvenescimento facial e bioestimulação dérmica. Sua relevância não se deve apenas, ao efeito de suporte tecidual inicial, mas principalmente à sua capacidade de induzir resposta inflamatória controlada, ativação fibroblástica e neocolagênese, promovendo remodelação dérmica com resultados clinicamente previsíveis¹⁻⁶.

Mais recentemente, entretanto, a medicina regenerativa passou a valorizar não apenas biomateriais estruturais, mas também compostos capazes de modular o ambiente celular e processos biológicos mais sutis, como inflamação, estresse oxidativo, metabolismo energético e homeostase cutânea. Nesse contexto, o sistema endocanabinoide da pele ganhou destaque, por sua participação na proliferação celular, diferenciação, imunomodulação, produção sebácea e equilíbrio inflamatório⁷⁻¹⁰.

Dentre os fitocanabinoides, o canabidiol (CBD) é o composto que mais despertou interesse na literatura científica. Estudos experimentais e revisões recentes sugerem que o CBD apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e reguladoras do microambiente cutâneo, além de possível influência sobre mecanismos de bioenergética mitocondrial, espécies reativas de oxigênio e sinalização celular associada à regeneração^{9,11-17}.

Essa diferença de fundamento biológico, é central para a discussão contemporânea em estética regenerativa. Enquanto a CaHA atua prioritariamente por estímulo estrutural e inflamatório controlado, o CBD parece atuar por modulação metabólica e celular. Não se trata, portanto, de substituir um bioativo pelo outro, mas de compreender como esses mecanismos podem ser comparados, delimitados e eventualmente integrados dentro de uma lógica clínica, mais coerente.

Nesse contexto, o Protocolo D.R.E.® (Dermal Regenerative Enhancement) pode ser compreendido não apenas como uma técnica isolada, mas como uma plataforma conceitual de estética regenerativa. Sua proposta parte da integração entre biomateriais estruturais e bioativos com potencial de modulação bioenergética, buscando uma regeneração tecidual mais fisiológica, graduada e racional.

No presente artigo, propõe-se comparar os mecanismos de ação, as características fisiológicas e as aplicações clínicas da hidroxiapatita de cálcio nanoparticulada e do canabidiol nanoencapsulado, discutindo seu potencial complementar dentro de um novo paradigma de bioestimulação regenerativa.

MÉTODOS

Foi realizada revisão narrativa da literatura científica com busca nas bases PubMed, SciELO e ScienceDirect. A estratégia de busca considerou publicações entre 2008 e 2024 e utilizou descritores isolados e combinados, tais como: calcium hydroxyapatite, dermal biostimulation, collagen stimulation, cannabidiol, endocannabinoid system, skin homeostasis, skin regeneration, mitochondria e regenerative aesthetics.

Foram incluídos estudos clínicos, revisões sistemáticas, revisões narrativas e pesquisas experimentais que abordassem: a) mecanismos fisiológicos da hidroxiapatita de cálcio em rejuvenescimento facial e bioestimulação dérmica; b) papel do sistema endocanabinoide na pele; c) efeitos do canabidiol sobre homeostase cutânea, inflamação, estresse oxidativo e metabolismo celular; e d) fundamentos biológicos relacionados à regeneração tecidual.

Foram excluídos artigos duplicados, estudos sem relação direta com o tema, publicações sem acesso ao texto completo e materiais opinativos sem base experimental ou clínica mínima. Além da literatura, foram consideradas observações clínicas descritivas de protocolos de estética regenerativa, utilizadas aqui apenas para sustentar a discussão conceitual e a proposição de integração terapêutica, sem pretensão de configurar ensaio clínico.

Os dados foram analisados qualitativamente, com ênfase em quatro eixos: mecanismo de ação, impacto inflamatório, potencial de bioestimulação e relação com modulação metabólica celular. A partir desses eixos, foi construída uma síntese comparativa entre os bioativos.

RESULTADOS

A análise dos estudos selecionados mostra que a hidroxiapatita de cálcio possui base clínica mais consolidada como bioestimulador dérmico. Seu efeito combina suporte inicial e estímulo inflamatório controlado, favorecendo ativação de fibroblastos, produção de colágeno e reorganização progressiva da matriz extracelular¹⁻⁶.

Em contraste, o canabidiol apresenta interesse clínico e científico, mais recente. A literatura disponível aponta elevado potencial ação anti-inflamatória, antioxidante, e reguladora do sistema endocanabinoide cutâneo, com impacto sobre equilíbrio celular, sebastase, estresse oxidativo e possivelmente sobre vias relacionadas à bioenergética mitocondrial⁷⁻¹⁷.

Do ponto de vista comparativo, a principal distinção observada não é apenas de intensidade clínica, mas de natureza fisiológica do estímulo. A CaHA atua como biomaterial bioestimulador estrutural; o CBD, como modulador celular e metabólico. Essa diferença sugere não oposição absoluta, mas possível complementaridade, dentro de protocolos regenerativos mais individualizados.

Tabela 1. Comparação fisiológica entre hidroxiapatita de cálcio nanoparticulada e canabidiol nanoencapsulado.

Característica	nCaHA	CBD-nano
Natureza do bioativo	Biomaterial bioestimulador	Fitocanabinoide com ação moduladora
Mecanismo predominante	Estímulo inflamatório controlado	Modulação celular e metabólica
Efeito principal	Neocolagênese e reorganização da matriz	Homeostase cutânea e regulação inflamatória
Impacto inflamatório	Moderado e intencional	Baixo / modulador
Ação mitocondrial	Indireta	Potencialmente direta ou associada à bioenergética
Vocação clínica	Estrutura, firmeza e suporte dérmico	Regulação do microambiente celular

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, a estética regenerativa tem emergido como uma mudança de paradigma dentro da medicina estética. Diferentemente das abordagens centradas apenas na reposição volumétrica imediata, esse modelo terapêutico busca estimular os próprios mecanismos biológicos de reparo e reorganização tecidual, promovendo a recuperação progressiva da matriz extracelular e da qualidade estrutural da pele. Ao invés de apenas corrigir sulcos e perdas de contorno, essa abordagem procura estimular respostas biológicas mais compatíveis com a fisiologia dos tecidos, favorecendo reparo, reorganização da matriz extracelular e melhora global da qualidade da pele. Nesse cenário, envelhecimento cutâneo, inflamação crônica de baixo grau e declínio metabólico celular passaram a ser compreendidos como processos interligados, e não mais como fenômenos isolados¹⁸⁻²⁰.

Os achados reforçam que comparar nCaHA e CBD exige cautela metodológica. Não se trata de bioativos equivalentes em nível de evidência ou maturidade clínica. A nCaHA possui trajetória consolidada na dermatologia estética e harmonização orofacial, com resultados reproduzíveis e literatura mais robusta. 1-6 O CBD, por outro lado, ainda se encontra em fase de expansão no campo da estética, apesar de já apresentar racional biológico consistente em dermatologia e modulação celular⁷⁻¹⁷.

Essa distinção, porém, não enfraquece a proposta do artigo. Ao contrário: ajuda a posicioná-la com mais honestidade científica. A CaHA representa, hoje, o eixo estrutural clássico da bioestimulação. O CBD desponta como eixo emergente de modulação regenerativa, com interesse crescente justamente por atuar em vias que dialogam com inflamação, estresse oxidativo e homeostase tecidual.

Em uma leitura mais prática, a integração entre essas duas entidades, pode ampliar a qualidade da intervenção regenerativa. Em vez de pensar apenas em 'preencher' ou 'estimular colágeno', passa-se a considerar também o estado metabólico do tecido, a intensidade do processo inflamatório desejado e a necessidade de modular o microambiente celular após ou entre estímulos estruturais.

Esse ponto é especialmente relevante para o conceito do Protocolo D.R.E.®. Em termos práticos, a lógica do Protocolo D.R.E.® pode ser descrita de forma simples: estimular quando for preciso, modular quando for necessário e respeitar o tempo biológico do tecido. Essa lógica aproxima a bioestimulação de uma visão mais fisiológica da regeneração.

É importante reconhecer, no entanto, que ainda faltam estudos clínicos comparativos diretos entre hidroxiapatita nanoparticulada e formulações de CBD aplicadas à estética regenerativa. Portanto, a presente discussão não pretende equiparar níveis de evidência, mas organizar de forma crítica o que já existe e apontar um caminho conceitual plausível para futuras investigações.

Assim, o novo paradigma sugerido por este artigo não está em negar o valor dos bioestimuladores clássicos, mas em ampliar o mapa da regeneração estética: da estrutura para a vitalidade celular, do colágeno para o microambiente, da resposta inflamatória isolada para uma regeneração mais inteligente e integrada.

CONCLUSÃO

A hidroxiapatita de cálcio nanoparticulada mantém relevância como bioestimulador estrutural com base clínica consolidada, enquanto o canabidiol nanoencapsulado emerge como modulador celular promissor, dentro da estética regenerativa. A integração entre ambos, sugere possível novo paradigma terapêutico dentro da estética regenerativa contemporânea, no qual estrutura tecidual e vitalidade celular deixam de ser abordagens concorrentes e passam a ser compreendidas como dimensões complementares da regeneração.

REFERÊNCIAS

1. Busso M, Voigt R. Calcium hydroxylapatite dermal filler for facial rejuvenation. **Dermatol Surg.** 2008;34 Suppl 1:S92-S99.
2. Yutskovskaya Y, Kogan E, Leshunov E. A randomized controlled study of calcium hydroxylapatite dermal filler for facial rejuvenation. **J Cosmet Dermatol.** 2014;13(4):283-289.
3. Lacarrubba F, Pellacani G, Verzi AE, et al. Calcium hydroxylapatite fillers for facial rejuvenation: a systematic review. **Dermatol Ther.** 2020;33(6):e14022.
4. Chandrasekaran P, et al. Mechanotransduction and macrophage activation in biomaterial-induced collagen synthesis. **Biomater Res.** 2020; 24:55.
5. Gold MH. Use of calcium hydroxylapatite for facial rejuvenation. **J Clin Aesthet Dermatol.** 2009;2(1):38-44.
6. Fitzgerald R, Graivier MH, Kane M. Calcium hydroxylapatite dermal fillers: physiology and clinical application. **Dermatol Surg.** 2018;44 Suppl 1:S64-S73.
7. Tóth KF, Ádám D, Bíró T, Oláh A. The endocannabinoid system of the skin in health and disease. **Trends Pharmacol Sci.** 2019;40(12):965-984.
8. Borrelli F, Fasolino I, Romano B, Capasso R. Cannabinoid receptors and skin homeostasis: new therapeutic perspectives. **J Dermatol Sci.** 2022;105(2):112-120.
9. Oláh A, et al. Cannabidiol exerts sebostatic and anti-inflammatory effects on human sebocytes. **J Clin Invest.** 2014;124(9):3713-3724.
10. Bíró T, Tóth BI, Haskó G, et al. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. **Trends Pharmacol Sci.** 2009;30(8):411-420.
11. Pisanti S, et al. Cannabidiol: state of the art and new challenges for therapeutic applications. **Pharmacol Ther.** 2017; 175:133-150.

12. Di Marzo V. New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. **Nat Rev Drug Discov.** 2018;17(9):623-639.
13. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. **Antioxidants (Basel).** 2020;9(1):21.
14. Baswan SM, et al. Therapeutic potential of cannabinoids in dermatology. **Clin Cosmet Investig Dermatol.** 2020;13:927-942.
15. Marsicano G, et al. Cannabinoid receptors in mitochondria regulate cellular bioenergetics. **Nat Neurosci.** 2021.
16. Vallée A, Lecarpentier Y. Cannabidiol and mitochondrial function: an update. **Int J Mol Sci.** 2021;22(23):13298.
17. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **Br J Pharmacol.** 2011;163(7):1344-1364.
18. Rittié L, Fisher GJ. Natural and sun-induced aging of human skin. **Cold Spring Harb Perspect Med.** 2015;5(1):a015370.
19. Makrantonaki E, Zouboulis CC. Molecular mechanisms of skin aging: state of the art. **Dermatoendocrinol.** 2009;1(1):17-26.
20. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, et al. The skin aging exposome. **J Dermatol Sci.** 2017;85(3):152-161.