FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

Especialização em Harmonização Orofacial

Camila Antoniaci Vieira

A REVOLUÇÃO DA ESTÉTICA REGENERATIVA:

Uma revisão da literatura sobre exossomos e suas aplicabilidades para o rejuvenescimento facial

Santo André

2024

Camila Antoniaci Vieira

A REVOLUÇÃO DA ESTÉTICA REGENERATIVA:

Uma revisão da literatura sobre exossomos e suas aplicabilidades para o rejuvenescimento facial

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Mônica Rodrigues

Santo André

2024

Camila Antoniaci Vieira

A REVOLUÇÃO DA ESTÉTICA REGENERATIVA:

Uma revisão da literatura sobre exossomos e suas aplicabilidades para o rejuvenescimento facial

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Mônica Rodrigues

Aprovada em ___/___/___ pela banca constituída dos seguintes professores:

FACSETE
Faculdade Sete Lagoas

CAMILA ANTONIACI VIEIRA

A REVOLUÇÃO DA ESTETICA REGENERATIVA: UMA REVISÃO DA LITERATURA SOBRE EXOSSOMOS E SUAS APLICIDADES PARA O RJUVENESCIMENTO FACIAL

Trabalho de conclusão de curso de especialização *Lato sensu* da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial

Área de concentração: ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL.

Aprovada em ___/___/___ pela banca constituída dos seguintes professores:

Prof. Monica Rodrigues de Souza – UNICID

Prof. Alexandre Morita Cutolo – UMESP

Prof. Hae Lee Kim – USP

Sete Lagoas, 05 de OUTUBRO de 2024

Dedico a minha família e amigos, por todo incentivo.

RESUMO

Quando falamos de envelhecimento cutâneo, além de sermos afetados por fatores intrínsecos como diminuição da renovação celular, diminuição da formação de colágeno, diminuição dos coxins de cordura, entre outros, somos afetados diretamente também pelos fatores extrínsecos as quais são exposição a raios ultravioletas (UV), estresse, ativação de vias de sinalização como receptores Toll-like (TLR), entre outros, gerando flacidez, rugas, perca de elasticidade, ressecamento cutâneo e outros aspectos. Os exossomos são vesículas extracelulares nanométricas que servem como mediadores para comunicação célula a célula, e pela sua atividade parácrina, tem se mostrado eficaz como agente anti-inflamatório e acelerador da reparação e regeneração cutânea, além de se mostrar um ótimo aliado para ser combinado ao uso de biostimulação de colágeno como hidroxiapatita de cálcio (CaHa), assim reduzindo os danos do envelhecimento tanto extrínsecos quanto intrínsecos. Esta revisão fornece informações sobre o uso dos exossomos para tratamentos cutâneos com objetivo em rejuvenescimento facial através da estética regenerativa.

Palavras-chaves: exossomos; rejuvenescimento cutâneo; regeneração cutânea; estética regenerativa.

ABSTRACT

When we talk about skin aging, in addition to being affected by intrinsic factors such as decreased cell renewal, decreased collagen formation, decreased cordura cushions, among others, we are also directly affected by extrinsic factors such as exposure to ultraviolet (UV) rays, stress, activation of signaling pathways such as Toll-like receptors (TLR), among others, generating sagging, wrinkles, loss of elasticity, skin dryness, and other aspects. Exosomes are nanometric extracellular vesicles that serve as mediators for cell-to-cell communication, and due to their paracrine activity, they have proven to be effective as an anti-inflammatory agent and accelerator of skin repair and regeneration, in addition to being a great ally to be combined with the use of collagen biostimulation such as calcium hydroxyapatite (CaHa), thus reducing both extrinsic and intrinsic aging damage. This review provides information on the use of exosomes for skin treatments aimed at facial rejuvenation through regenerative aesthetics.

Keywords: exosomes; skin rejuvenation; skin regeneration; regenerative aesthetics.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Subcamadas da Pele ……9
FIGURA 2 – Infusão dérmica bioestimulatória, antes e 30 dias depois ……15
FIGURA 3 – Aplicação isolada de CaH ……..16

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO ……8

2 REVISÃO DA LITERATURA ……9

2.1 Como ocorre o envelhecimento cutâneo ……..9

2.2 Controle de qualidade e purificação de exossomos …..……..11

2.3 Efeito dos exossomos na barreira cutânea ……..11

2.4 Aplicabilidade dos exossomos para a estética regenerativa ……..12

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO ……..…..15

4 CONCLUSÃO ……..17

1 INTRODUÇÃO

Os exossomos são vesículas extracelulares nanométricas que geralmente tem 30-200 nanômetros de diâmetro e contém uma variedade de proteínas, lipídeos e material. Eles são liberados por quase todas as células eucarióticas e células-troncos. A descoberta dos exossomos remete a década de 1940, e essas pequenas vesículas foram dadas como lixo celular por um período longo, e só tiveram sua respectiva importância por volta dos anos 2000, após a redescoberta dos exossomos como mensageiros para comunicação célula a célula é modulação imunológica.

Os exossomos derivados de células-tronco tem potencial terapêutico atraente em vários aspectos, e ficaram conhecidos através de suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, o que os torna atraente para a regeneração cutânea, além de serem a fonte mais preferível para fins terapêuticos por parecerem mais seguras devido a grande quantidade de dados clínicos coletados na última década e por poderem ser esterilizados por filtração e produzidos como um produto pronto para uso.

A aparência facial desempenha um papel considerável na autoestima, na confiança e em nossas interações com os outros. E devido a isso, a indústria cosmética tem percebido grande aumento pela procura de tratamentos faciais estéticos a fim de gerenciar o processo de envelhecimento e ter uma regeneração cutânea de maneira natural para conseguir amenizar e diminuir as consequências que esse processo gera, como flacidez, ruas, ressecamento cutâneo, flacidez, entre outros. A conscientização que isso gera, trás a necessidade de obtermos tratamentos estéticos para rejuvenescimento facial, e os estudos e casos clínicos trazidos nos últimos anos sobre os exossomos mostram que ele será um dos maiores aliados para a estética regenerativa.

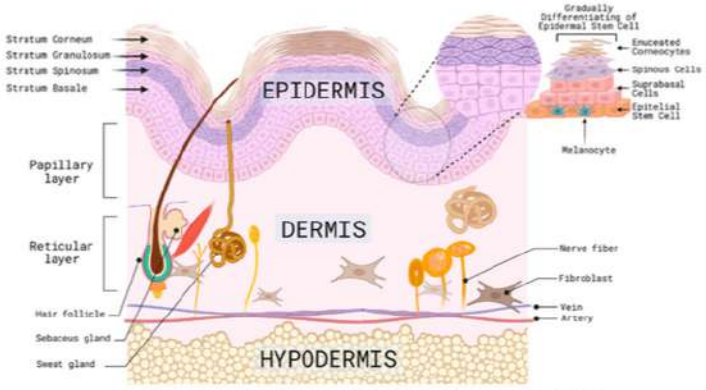
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Como ocorre o envelhecimento cutâneo

O entendimento sobre as camadas da pele é de fundamental importância para entendermos onde ocorre o envelhecimento exatamente e como os exossomos podem ajudar a disfarçar e amenizar esses sinais.

A pele é dividida em diferentes camadas, e na ordem da mais externa para a mais interna estão a epiderme, junção dermoepidérmica, derme e tecido celular subcutâneo, mais conhecida como hipodérmica, que, por sua vez é subdivida nas subcamadas descritas abaixo (figura 1). (VAZQUES *et al*., 2023)

FIGURA 1 – subcamadas da pele



Fonte: criado por BioRender.com, 2023

A epiderme é a camada mais externa da pele, o que a torna mais suscetível as agressões extrínsecas causadas por radiações solares. Ela é composta por epitélio escamosos estratificado, melanócitos e queratinócitos, questões nos quais estão em constante renovação e se multiplicam quando ocorre alguma lesão ou quando são induzidos propositalmente para a restauração tecidual, assim trazendo as diferenciações de células-troncos em células supra nasais, células espinhosas, células com grânulos de querato-hiaina e finamente corneócitos enucleados, à medida que migram para a superfície da pele e acumulam queratina que é produzida e liberada diariamente em nossa pele. Neste processo, se da a origem a diversas subcamadas, e entre elas o estrato córneo, que é a camada mais superficial da pele,

onde ocorre o desprendimento dessas células e consequentemente a descamação, seguido do estrato espinhoso e o estrato granuloso, e por último, a camada mais profunda, a camada basal, onde estão localizados os melanoblastos precursores de melanócitos. Estes, através de seus dendritos, estão em contato com os queratinócitos, responsáveis pela produção de melanina, substância que determina a tonalidade da pele, dos cabelos e responsável pela proteção contra os raios ultravioletas. Existe uma membrana que fica entre a membrana basal da epiderme e a camada papilar da derme, que chamamos de junção dermoepidérmica, e ela é composta por queratinócitos e fibroblastos, filamentos de queratina, colágeno IV e proteglicanos. Ela participa do processo de reparo tecidual na cicatrização e serve de suporte e apoio para as camadas subjacentes. (VAZQUES *et al*., 2023)

> A derme é a camada média da pele; tem uma espessura de 2 a 4 mm, composta por tecido conjuntivo de colágeno, elastina e fibras reticulares filamentosas amorfas, vasos sanguíneos, linfáticos, folículos pilosos, receptores nervosos cutâneos, células endoteliais e células de Schwann. Possui duas subcamadas; a derme superficial, também chamada de camada papilar, contém uma matriz extracelular abundante composta de proteínas especializadas, glicosaminoglicanos e carboidratos, enquanto a segunda camada, a camada reticular, composta pela derme média e pela derme profunda ou basal, são células como os fibroblastos que dão firmeza e hidratação à pele. Em caso de lesão neste nível, não há regeneração; em vez disso, há um processo de reparo que será descrito mais tarde. Finalmente, a hipoderme ou tecido celular subcutâneo é composta principalmente de tecido adiposo e vasos sanguíneos. (VAZQUES *et al*., 2023, p. 2).

O tempo é fundamental no processo de defesa contra patógenos, reparo e regeneração epitelial, e a pele possui duas defesas para lidar com isso: regeneração, que é quando o tecido tem a capacidade de realizar uma regeneração celular sem deixar cicatrizes perceptíveis e o reparo, que ao contrário da regeneração é incapaz de produzir células normais, ocasionando a formação de uma cicatriz. (VAZQUES *et al*., 2023).

Com os anos, é esperado que nossa produção de células diminua, o que causa uma regeneração celular mais demorada, e isso aplicado no envelhecimento gera falta de produção de colágeno, deficiência na produção de melanócitos podendo causar manchas, entre outros fatores do envelhecimento.

2.2 Controle de qualidade e purificação de exossomos

Para obtermos tratamentos de sucesso com exossomos, é necessário que ele tenha um processo de desenvolvimento com boas práticas de fabricação. O desenvolvimento terapêutico baseados em exossomos de qualidade é crucial para que os estudos sejam reproduzidos em ambiente acadêmico com excelência. (HA *et al.*, 2020).

Para a aplicabilidade clínica dos exossomos, é necessário que ele passe por uma rigorosa purificação, removendo moléculas que são indesejadas que podem afetar a função dos exossomos, levando a efeitos e resultados indesejados, além disso, a técnica aplicada pode danificar o próprio exossomo. Existem diversas formas de extrair e purificar os exossomos, no entanto, a maioria gera algum dano ao exossomo ou não o purifica totalmente. Estudos mostram que a melhor técnica é a de centrifugação de gradiente de densidade, alem de ser usado a centrifuga, seu diferencial vem ao usar um gradiente de sacarose, o que permite a separação de componentes não vesiculares. Este processo produz ala pureza enquanto isola potencialmente subtipos específicos de exossomos. A Ultracentrifugação com amortecimento de densidade pode ser usada após a centrifugação de gradiente de densidade para garantir maior pureza na substância resultante com amostras de grande volume. (VAZQUES *et al.*, 2023).

O Ministério de Alimentos e Segurança de Medicamentos da Coreia publicou sua primeira diretriz do mundo para produtos de terapias com exossomos, intitulada Diretriz sobre Avaliação de qualidade, Não Clínica e Clínica de Produtos de Terapia de Vesículas Extracelulares. Os critérios principais de qualidade incluem a determinação de quantidade, tamanho, identidade e pureza dos exossomos. (HA *et al.*, 2020).

2.3 Efeito dos exossomos na barreira cutânea

Foi realizado um estudo em camundongos, onde os resultados promoveram o reparo da barreira epidérmica. A injeção subcutânea de exossomos induziu a restauração da barreira da pele pela produção de cerâmicas e di-hidroceramidas, além de induzirem a sinta-se de esfingoides, e aumentaram a atividade de SphK1 e

reduziram a atividade da S1P liase (S1P1) na pele lesionada. Os exossomos também aumentaram o número de corpos lamelares epidérmicos e a formação da camada lamelar e do estrato granuloso. A análise transcriptoma de peles doentes revelou que os exossomos reverteram a expressão anormal de genes envolvidos na manutenção da barreira cutânea, metabolismo lipídico, ciclo celular e a respostas inflamatórias. (HA *et al.*, 2020).

2.4 Aplicabilidade dos exossomos para a estética regenerativa

As mudanças físicas na pele ao longo do tempo produzem impactos psicossociais que afetam significativamente as interações sociais, no bem-estar, na tomada de decisões e no autocontrole. Bem como aumento da ansiedade que podem levar ao desenvolvimento da repressão. Portanto, não é difícil entender por que os pacientes vêm buscando alternativas de tratamentos para gerenciar o envelhecimento de maneira que os sinais que eles dão em nossa pele sejam mais discretos.

Quando bordamos rejuvenescimento facial, precisamos olhar para diversos aspectos que causam o envelhecimento. A falta de elasticidade causa o que chamamos de derretimento facial, conjunto de rugas nas regiões musculares de força como o músculo frontal, músculo orbicular dos olhos, músculo orbicular dos lábios, regiões de glabela e músculo depressor do lábio, causando marcas e vincos por falta de elasticidade e regeneração celular, manchas pigmentares adquirida com os anos, diminuição dos cozinha de gordura e reabsorção óssea. Todos esses fatores levam ao envelhecimento global da face, onde para cada causa existe um tratamento aplicado. Os exossomos entram para agir dentro da célula, trazendo e volta a regeneração que não conseguimos obter mais. Essa ação direta na célula com ação imunomoduladora e anti-inflamatória pode ajudar nas manchas pigmentares, na elasticidade, nas cicatrizes deixadas na pele devido as forças musculares, entre outros aspectos que contribuem para o envelhecimento facial.

Com os grandes estudos dos exossomos, foram descobertos que esses derivados de células-tronco possuem grande poder na regeneração dos tecidos e do rejuvenescimento. Como ressalta Vazques (2023), muitos estudos mostraram seus efeitos anti-inflamatórios, antienvelhecimento em vários modelos in vitro e in vivo.

> As células estenose e seus exossomos são então injetados na pele facial, o que simula o processo natural de cura do corpo. O processo de rejuvenescimento facial com exossomos pode reduzir rugas, olheiras e manchas senis. O processo também ajuda a melhorar o tom e a textura da pele, bem como aumentar a produção de colágeno. as injeções de exossomos fazem parte de estudos clínicos, mas ainda não receberam a aprovação do FDA para uso como injeções. (THAKUR *et al.*, 2023)

Sua aplicabilidade tópica, já demonstra efeitos como a melhora da qualidade, tom e a textura da pele, reduzindo rugas, poros, oleosidade, pigmentação indesejada e elaborando a uniformidade da pele e a vascularização. A produção de elastina também foi observada. (CHERNOFF, 2023)

Quando falamos sobre manchas pigmentares, os exossomos demonstram fornecer uma eficiente maneira de transferência de enzimas produtoras de melanina para outras células, assim permitindo que sintetizem e produzam melanina. Além de que os exossomos tem a capacidade de regular a expressão da tirosinase, que é de extrema importância para a modulação da produção de melanina. Estudos demonstram que os exossomos ajudam a simular a migração de melanócitos para áreas da pele onde a produção de pigmento é necessária. (THAKUR *et al.*,2023)

Técnicas *off-label* subsequentes usaram CaHa diluído ou hiperdiluído para estimular a regeneração dérmica sem a intenção de obter efeito volumizador, e como afirmou Chernoff (2023), foram observados firmeza e turgor subsequente chegando a uma aparência mais lisa e brilhante para a pele. Estudos com quarenta pacientes, onde havia 35 mulheres e 5 homens com idades entre 34 e 72 anos, sedo, 20 pacientes submetidos apenas a infusão bioestimulatória de exossomos, 5 pacientes submetidos à infusão bioestimulatória de exossomos seguida imediatamente por injeção de CaHA diluído (diluição 1:1) no rosto. 5 pacientes submetidos à infusão dérmica bioestimulatória de exossomos seguida imediatamente por injeção de CaHA hiperdiluído (diluição 1:4) no pescoço. 5 pacientes submetidos à injeção de CaHA diluído (diluição 1:1) na face sem exossomos. 5 pacientes submetidos à injeção de CaHA hiperdiluído (diluição 1:4) no pescoço sem exossomos. As injeções de CaHA foram realizadas com a técnica de agulha. As injeções de CaHA no pescoço foram realizadas com a técnica de cânula. Em todos os grupos houve a documentação fotográfica 3-D e análise da pele com Quantificare (Quantificare, França) de pré-tratamento, e a pele limpa com um ácido glicólico (Gregory MD) suave para melhorar a permeabilidade dos exossomos, para induzir um ambiente inflamatório, esfoliação

com sal marinho (SaltFacial, SaltMED, Cardiff, CA) foi realizada, foi utilizado um soro gerador de óxido nítrico (N101 Pheuma Nítrico Oxide, Austin TX) para atuar como veiculo aprimorado para absorção e para aprimorar mais ainda a absorção de óxido nítrico foi também utilizado um ultrassom de 3 MHz (SaltFacial, SaltMED, Cardiff, CA), alem de emulsão tópica contendo (1,0 cc, 1 milhão) de exossomos (Kimera Labs, Miramar FL) 1,0 cc (25 unidades) de toxina (Xeomin, Merz Aesthetics, Raleigh, NC), foi misturada na propulsão para frente e para trás em uma seringa de 3 cc. Quando adequadamente misturada, a emulsão foi então aplicada as áreas de tratamento. O ultrassom de cavitação foi então usado para auxiliar na absorção da emulsão. Os pacientes foram submetidos a terapia com LED de alta intensidade (SaltFacial, SaltMED, Cardiff, CA) utilizando um programa de restauração de colágeno presente nas ondas de vermelho (660 nm) e infravermelho (930 nm) por 20 minutos. A análise quantitativa foi realizada após 30 das do tratamento. (CHERNOFF, 2023)

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Não foram observadas reações alérgicas, reações de hipersensibilidade ou quaisquer outros efeitos adversos em nenhum grupo de tratamento, além de que não houve nenhum abandono de tratamento. Não houve relatos de insatisfação e nem relatos de dor durante o tratamento, além de que os resultados revelaram que 16 em 20 pacientes com infusão dérmica ficaram muito satisfeitos com os resultados, com 4 de 20 relatando estarem satisfeitos. (CHERNOFF, 2023)

Todos os pacientes submetidos a infusões dérmicas com injeções de CaHA sozinhas mostraram uma melhora no tom, qualidade e clareza de sua pele com uma redução em linhas finas, poros, oleosidade, do pigmento e melhora na textura e vascularização, como mostra a figura 2 do Quantificare em 30 dias após o tratamento.

Figura 2 – Infusão dérmica bioestimulatória, antes e 30 dias depois.



Fonte: Geg Chernoff, 2023)

Como afirma Chernoff (2023), os pacientes que receberam infusões dérmicas imediatamente antes das injeções de CaHA, com mostra a figura 2, apresentam uma

resposta mais precoce e aprimorada, do que as injeções faciais de CaHA sozinhas em 30 dias, como mostra a figura 3.

Figura 3 – Aplicação isolada de CaHA



Fonte: Geo Chernoff, 2023)

4 CONCLUSÃO

Através do que foi verificado na pesquisa para a constatação da presente monografia, em todos os artigos selecionados foram observados resultados positivos na aplicação dos exossomos como regenerador celular, podendo assim e entregar ótimos resultados para pacientes que buscam gerenciar o envelhecimento de maneira natural, atingindo camadas da pele nas quais tratamentos convencionais não tem essa funcionalidade.

Exossomos são a premissa do futuro para a estética regenerativa, trazendo consigo resultado com comprovações cientificas e duradouras, tratamento realmente as causas do envelhecimento, com propriedades terapêuticas e aplicáveis na regeneração e reparo tecidual da pele. Contribuindo assim para regulação e promoção do processo de cura, ativando diferentes vias que podem modular o estado de inflamação, garantindo que o processo de regeneração ocorra em situações que normalmente não ocorreriam.

Muitos desafios na industrialização dos exossomos ainda distem, como a extração para o uso dele de forma pura e isolada, mas que com o tempo de pesquisa e estudos vão se facilitando. No entanto, os exossomos tem um potencial muito grande na indústria cosmética, para assim fornecer produtos de cuidados com a pele mais eficazes. À medida que pesquisadores conseguem descobrir mais ainda seu potencial, mais produtos são desenvolvidos com maior qualidade, pureza e quantidade isoladas.

No entanto, temos alguns aspectos regulatórios como debate. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ainda não liberou a classe de exossomos injetáveis, sendo assim usado como uso tópico ou por drug delivery através de lasers, microagulhamento, entre outros. Como os exossomos são uma tecnologia relativamente nova, mais pesquisas e discussões são necessárias pra entender melhor suas implicações regulatórias de uso.

REFERÊNCIAS

VAZQUES, Mario *et al*,. **Exosomes: A Promising Strategy for Repair, Regeneration and Treatment of Skin Disorders.** Cells, 12, 1625, 2023

HA, Dae *et al*,. **Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration.** Cells, 9, 1157, 2020

THAKUR, Abhimanye *et al*,. **Therapeutic Values of Exosomes in Cosmetics, Skin Care, Tissue Regeneration, and Dermatological Diseases.** Cosmetics, 10, 65, 2023

CHERNOFF, Greg. **Combining topical dermal infused exosomes with injected calcium hydroxylapatite for enhanced tissue biostimulation.** J Cosmet Dermatol. 22(Suppl. 1):15–27, 2023