

# GERENCIAMENTO DE ENVELHECIMENTO COM A UTILIZAÇÃO DE EXOSSOMOS, PRP/PRF COM GEL DE ALBUMINA (PLASMA GEL) E TÉCNICAS ASSOCIADAS EM TRATAMENTO DE HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

## AGING MANAGEMENT WITH THE USE OF EXOSOMES, PRP/PRF WITH ALBUMIN GEL (PLASMA GEL) AND ASSOCIATED TECHNIQUES IN OROFACIAL HARMONIZATION TREATMENT

Adelaide Maso<sup>1</sup>

**Resumo:** O envelhecimento , é um processo fisiológico , que envolve um declínio progressivo na função dos órgãos , com perda da homeostase e aumento da probabilidade de doença doenças e morte. Este relato concentra-se nas perspectivas clássica sobre a biogênese dos exossomos , e das mudanças associadas relacionadas à idade. Devido à sua capacidade de transmitir informações biológicas entre as células, este trabalho também discute a interação dos exossomos derivados de células mesenquimais , como uma potente coadjuvante no tratamento de associação de técnicas de Harmonização Orofacial. A demanda por tratamentos estéticos e rejuvenescedores é cada vez maior na sociedade, com isso, a cada dia , a procura por harmonização orofacial aumenta exponencialmente com o intuito de retardar o envelhecimento. A harmonização orofacial é um conjunto de procedimentos realizados pelo Médico Dentista, que visa o equilíbrio estético e funcional da face. Exossomos são vesículas extracelulares membranosas que variam de 30 a 200 nm de diâmetro. Descobriu-se que os exossomos são secretados pela maioria dos tipos de células, incluindo células do sistema imunológico (células

---

<sup>1</sup> Especializada em Medicina Regenerativa- International Society for Stem Cell Application (ISSCA), Mestre em Medicina Dentária - Universidade Fernando Pessoa (Porto- Portugal), Especialista em Saúde Integrativa Nutracêutica e Hormonal - FACOP São Paulo Especialista em Cirurgia Oral Avançada - São Leopoldo Mandic -São Paulo, Pós Graduada em Ortodontia e Ortopedia Funcional - SBOOM -São Paulo Pós Graduada em Harmonização Orofacial (INAESP -Brasil), Pós Graduada em Ozonoterapia ISLA - Portugal Graduada em Odontologia UnG - São Paulo



B, células T, mastócitos, células dendríticas), células neuronais, células epiteliais, células endoteliais, células embrionárias, células cancerígenas e células-tronco mesenquimais (MSCs). A busca pela juventude e da pele perfeita é um desejo natural do ser humano. E, nesse caminho, a bioestimulação de colágeno se destaca como uma opção segura e eficaz para rejuvenescer a pele, combatendo os sinais do envelhecimento e promovendo uma aparência mais firme, tonificada e radiante. A pesquisa em terapias com exossomos continua a prosperar. Dados subsequentes sobre indicações, resposta à dose, segurança, eficácia e capacidade de combinar terapia com exossomos como um “primer de pele” para técnicas de bioestimulação, como hidroxilapatita de cálcio (CaHA), plasma rico em plaquetas (PRP) e matriz de fibrina plasmática rica em plaquetas, (PRFM) está crescendo rapidamente.

**Palavras chave:** exossomos, rejuvenescimento facial, harmonização orofacial, bioestimulador de colágeno, PRP - Plasma rico em plaquetas

**Abstract:** Aging, it is a physiological process that involves a progressive decline in the function of the organs, with loss of homeostasis and increased likelihood of disease disease and death. This account focuses on the classic perspectives on the biogenesis of exosomes, and age-related associated changes. Due to its ability to transmit biological information between cells, this work also discusses the interaction of mesenchymal cell exosomes, as a potent adjuvant in the treatment of association of orofacial harmonization techniques. The demand for aesthetic and rejuvenating treatments is increasing in society, thus, each day, the demand for orofacial harmonization increases exponentially in order to slow aging. Orofacial harmonization is a set of procedures performed by the dentist, which aims at the aesthetic and functional balance of the face. Exosomes are membranous extracellular vesicles ranging from 30 to 200 nm in diameter. Exosomes has been found to be secreted by most cell types, including immune cells (B cells, T cells, mastocytes, dendritic cells), neuronal cells, epithelial cells, endothelial cells, embryonic cells, cancer cells and cells mesenchymal trunk (mscs). The search for youth and perfect skin is a natural desire for the human being. And in this way, collagen biostimulation stands



out as a safe and effective option to rejuvenate the skin, fighting the signs of aging and promoting a firmer, toned and radiant appearance. Research in exosomes therapies continues to prosper. Subsequent data on indications, dose response, safety, effectiveness and ability to combine therapy with exosomes as a “skin primer” for biostimulation techniques, such as calcium hydroxylapatite (CAHA), platelet rich plaketers (PRP) and fibrin matrix Platelet plasma, (PRFM) is growing rapidly.

**Keywords:** exosomes, facial rejuvenation, orofacial harmonization, collagen bio -stomulator, PRP - plaquette plasma

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento facial é um processo multifatorial que tem sido amplamente estudado, as mudanças na pele no esqueleto facial e nos tecidos moles são considerados os pilares do envelhecimento.(Luvizuto; Queiroz, 2019).

O processo intrínseco do envelhecimento , caracteriza-se pela diminuição de colágeno cutâneo, diminuição de elastina e ácido hialurônico (AH), o qual gera um espessamento diminuído da pele e perda de elasticidade.(Maso, Tramontini, 2023)

A descoberta de vesículas extracelulares (EVs) ou exossomos remonta à década de 1940, e estas pequenas vesículas foram ignoradas como lixeiras celulares por muito tempo (Théry et al., 2002)

A atenção significativa veio somente em meados dos anos 2000, após a redescoberta dos exossomos como mensageiros de comunicação célula-a- célula. Os exossomos, e especificamente o MSC-Exos, apresentam grande potencial para a promoção da cicatrização rápida e eficiente de feridas. Os exossomos podem ser aplicados diretamente em uma lesão, o que em modelos animais demonstrou promover a síntese de colágeno e a proliferação e migração de fibroblastos e queratinócitos. Demonstrou-se que esses efeitos se devem em parte às regulações exossômicas dos níveis de microRNA e atividades de protease.( Hade et al.,2021)



Os exossomos são derivados de células-tronco mesenquimais (CTMs) e podem ser potencialmente utilizados como alternativa para terapia celular, tratamento de feridas e auxílio na angiogênese. (Saheera et al.,2020)

Os estudos com tratamentos com exossomas continua a florescer. O conhecimento subsequente em torno das indicações, resposta à dose, segurança, eficácia e a capacidade de combinar o tratamento com exossomos como um “primer de pele” - para modalidades de bioestimulação como hidroxilapatita de cálcio (CaHA), plasma rico em plaquetas (PRP) e plasma rico em plaquetas matriz de fibrina (PRFM) está crescendo rapidamente.(KALLURI et al., 2020)

O envelhecimento é processo biológico complexo e natural que envolve várias vias diferentes com elementos genéticos e ambientais, dos quais cursam com o declínio de capacidades físicas e mentais ao longo dos anos. Os efeitos do envelhecimento ocorrem em diversos sistemas do organismo, incluindo o sistema endócrino, que cursa com a queda de vários hormônios, conhecida por endocrinossenescência. (Xu, 2012)

Acredita-se que o acúmulo de danos moleculares e celulares estocásticos cause o envelhecimento. Embora não haja uma definição precisa do tipo exato de dano responsável pela degeneração relacionada ao envelhecimento, ele provavelmente inclui disfunção mitocondrial, altos níveis de ROS, atrito telomérico, mudanças na estrutura nuclear, acúmulo de mutações genéticas ou danos ao DNA, proteínas e membranas. (ROBBINS, 2017).

Os exossomos estão envolvidos em múltiplos processos fisiológicos e patológicos, incluindo a senescência celular. Os exossomos medeiam a sinalização cruzada e desempenham um papel crítico nas comunicações célula- célula. Os exossomos evoluíram como potenciais biomarcadores para doenças relacionadas ao envelhecimento.



## **Desenvolvimento**

### **A pele**

A pele é o maior órgão do corpo humano, proporciona proteção mecânica e desempenha um importante papel na termorregulação, no controle hídrico e na exposição às agressões externas, por ser o maior órgão externo está em constante exposição às condições ambientais. Sendo composta por três camadas interligadas, epiderme, derme e hipoderme. (PERLINGEIRO, 2020).

Na pele, o aspecto envelhecido é representado por rugas e flacidez e resulta de alterações estruturais a nível molecular. Modificações no colágeno, proteína mais importante do tecido conjuntivo, foram responsáveis por essas alterações anatômicas. (FARIA ., et al 1995).

A dinâmica do metabolismo da pele é controlada pelas funções automáticas hormonais, como por exemplo a hidratação. Na pele, os hormônios são responsáveis pela síntetização do ácido hialurônico, e produção de colágeno. Terapias antienvhecimento e reposição hormonal tem sido uma auternativa complementar utilizada pelo meio científico para um melhor resultado no tratamento, segundo estudos a defeciência de hormônios em níveis ideais , apresentam uma resposta negativa tanto na saúde como na pele do indivíduo .(MASO, TRAMONTINI, 2023)

### **Epiderme**

Origina-se no folheto embrionário ectoderma , sua principal função é de revestimento e proteção, criando uma barreira seletiva entre o meio externo e o tecido conjuntivo adjacente. Pode ser dividida em 4 estratos ou camadas :

- Camada Córnea,
- Camada Granulosa
- Camada Espinhosa
- Camada Basal ( LUVIZUTO, 2019).



A camada mais externa da pele, a epiderme de múltiplas camadas celulares, protege a pele de toxinas, bactérias e perda de líquidos através da camada córnea. Apesar da estrutura fundamental da pele ser a mesma em todos os seres humanos, existem diferenças significativas na arquitetura epidermica da face entre diferentes gêneros e etnias. (PERLINGERO, 2020).

## **Derme**

A derme é a segunda parte principal da pele, as alterações de envelhecimento são afetadas nesta camada, é um tecido altamente elástico resistente ao desgaste, está situada logo abaixo da epiderme, é composta por elementos celulares e acelulares. É nesta camada que encontramos de 70 a 80% das fibras colágenas. (PERLINGERO, 2020).

O fibroblasto é a principal célula presente na derme, o qual é responsável pela síntese dos componentes da matriz extra celular (MEC), tais como fibras colágenas, elásticas e reticulares. Exerce um papel fundamental na regeneração tecidual. (LUVIZUTO, 2019).

A derme divide-se em três porções :

- Papilar, mais externa.
- Reticular, mais interna e derme Perianexial. (LUVIZUTO, 2019).

## **Hipoderme**

A hipoderme, a camada mais profunda da pele, tem uma espessura que pode variar de alguns milímetros a vários centímetros, sendo a sua espessura extremamente importante na análise do envelhecimento facial do ponto de vista volumétrico. (PERLINGEIRO, 2020)

O tecido subcuâneo, um produto mesodérmico, fica logo abaixo da pele. A hipoderme, que é definida pela anatomia microscópica como uma fáscia subcutânea, não faz parte da pele. Em vez dis-



so, serve como uma ligação entre a pele e outros músculos e órgãos. (LUVIZUTO, QUEIROZ , 2019).

A tela subcutânea é composta por uma rede de fibras de tecido conjuntivo denso dentro dela, que conecta os músculos da mímica facial à pele, é dividida em planos profundo e superficial pelo sistema músculo aponeurótico. (PERLINGEIRO, 2020)

Microscópicamente, a hipoderme é composta por um tecido adiposo disposto em lóbulos, que serve como isolante térmico e mantém a homeostase calórica. (LUVIZUTO, QUEIROZ , 2019)

### **Agregados plaquetários : PRP/PRF para rejuvenescimento da pele**

O plasma rico em plaquetas (PRP) é um produto biológico autólogo que envolve a injeção de plaquetas ativadas, que estimulam a liberação de fatores de crescimento, desencadeando a proliferação de fibroblastos e a cicatrização através da formação de novo colágeno, elastina e matrizes extracelulares. (PHOEBE et al., 2024)

A fibrina rica em plaquetas (PRF), é uma proposta de membrana autóloga que ao mesmo tempo em que aprisiona fatores de crescimento, oferece vantagens no acúmulo de plaquetas e leucócitos no hospedeiro. Mas suas propriedades de reabsorção mais rápidas (2 semanas) são limitações. Estudos recentes mostraram que o aquecimento de uma camada de plasma líquido pobre em plaquetas (PPP) pode prolongar as propriedades de reabsorção da albumina aquecida (gel de albumina) de 2 semanas para mais de 4 meses (e-PRF). (FUJIOKA, 2020)

Marx, define que plasma rico em plaquetas (PRP) é um volume de plasma autólogo que possui uma concentração de plaquetas acima dos valores basais. (MARX, 2001).

As plaquetas possuem uma variedade de fatores de crescimento, e sete fatores de crescimento foram descritos por Marx em 2001. Desde então, mais de 1500 fatores de crescimento e proteínas reguladoras são responsáveis pelos efeitos do PRP. (MARX., 2001).

Ao produzir gel de plaquetas, a centrifugação do sangue venoso autólogo resulta em uma alta concentração de plaquetas em um volume relativamente pequeno de plasma, resultando na formação



do plasma rico em plaquetas. Isso é um hemocomponente composto por trombina e cálcio resultando na ativação das plaquetas e no início da etapa de coagulação, resultando na formação do gel de plaquetas, rico em fatores de crescimento como PDGF, TGF-beta, EGF e VEGF além do IGF3-6.8. (EPPELY, 2004)

Kolster, relata que o mecanismo de ação acontece devido algumas plaquetas serem ativadas durante o efeito mecânico da centrifugação. A liberação dos fatores de crescimento ocorre após a ativação endógena ou exógena das plaquetas e têm um efeito quimiotático, bem como um efeito direto e indireto na regeneração tecidual. Fibroblastos leucócitos mononucleares e células-tronco mesenquimais são atraídas pelo PRP, e sua proliferação é estimulada. (KOLSTER., 2020).

A literatura fornece indicações de que a concentração ideal de plaquetas é de aproximadamente 2,5 vezes superior aos valores basais, e a maior secreção de ácido hialurônico endógeno, e procolágeno tipo 1 pelos fibroblastos da pele foi descrita em uma concentração nesta faixa. (ANITUA et al., 2009).

## **Exossomo**

Os exossomos são produzidos por meio da formação de corpos multivesiculares intracelulares com vesículas intraluminais e da dupla invaginação da membrana plasmática. Os exossomos podem conter proteínas de membrana, proteínas citosólicas e nucleares, proteínas da matriz extracelular, metabólitos e ácidos nucleicos, nomeadamente mRNA, espécies de RNA não codificantes e DNA. (KALLURI et al., 2020).

Os exossomos são um tipo de vesículas extracelulares (EVs) de tamanho nanométrico liberadas por quase todas as células eucarióticas, que servem como mediadores para a comunicação intercelular, podendo ser utilizados como terapias livres de células. (DING et al., 2019)

Os exossomos derivados de células mesenquimais (MSC) desempenham um papel crucial na modulação da resposta inflamatória e imunológica. Evidências crescentes indicam que esses exos-





somos promovem a polarização de macrófagos do fenótipo M1, associado a respostas pró- inflamatórias, para o fenótipo M2, que é caracterizado pela secreção de fatores anti-inflamatórios como IL-10 e TGF- $\beta$ . (CUNNANE et al., 2018)

As células tronco mesenquimais, que possuem a capacidade de diferenciação e autorrenovação, estão sendo alvo de estudos com o objetivo de encontrar uma aplicação clínica em medicina regenerativa.

Estudos prévios demonstraram que as células-tronco mesenquimais (CTMs) são capazes de auto-renovação e capacidade de diferenciação multipotencial, o que demonstra potencial terapêutico promissor para regeneração tecidual e recuperação da função cutânea. ( MCFARLIN ; et al 2006).

Os exossomos liberados de diferentes tipos de células contêm diferentes lipídios e proteínas. A composição lipídica dos exossomos compreende os lipídios que fazem parte da membrana plasmática e do Golgi, e são enriquecidos em glicosfingolipídios, colesterol fosfatidilserina e ceramida. (AMIGORENA, 1998)

A cicatrização de feridas cutâneas caracteriza-se pela reparação do tecido lesado, sendo a regeneração tecidual orquestrada por múltiplas células para restabelecer uma barreira protetora (CANTOR, 1998)

## **RELATO DE CASO**

Paciente do gênero feminino, 78 anos de idade leucoderma, apresentando uma pele com rugas , flacidez, desidratada e com aspecto cansado.

Procurou tratamento de harmonização Orofacial, para melhora da pele de um modo geral.

Queixa principal rugas no rosto e “olhar envelhecido e caído”

Foi realizado anamnese, exame clínico, exame físico e avaliação dos parâmetros inflamatórios, e as quedas da face.

No exame físico verificou-se uma pele flácida , desidratada e com presença de rugas acentu-



adas em regioao oro-labial e peri-orbital.

## Tratamento

O tratamento proposto e realizado na paciente foi uma Harmonização facial com vários procedimentos em conjunto associado aos exossomos. Dentre eles, foram realizados toxina botulínica, preenchimento labial com ácido hialurônico, biorevitalização da pele com exossomos, e bioestimulação de colágeno com Alb- PRF associado aos exossomos.

Após anamnese e exame clínico, fechou-se o diagnostico de iniciar os procedimentos.

Para realizar os procedimentos, dividimos o atendimento etapas. Em primeiro momento realizamos o tratamento com toxina botulínica, fizemos a higienização da pele com clorexidina, e aplicamos em pontos específicos para relaxar a musculatura.

Após o 10º dia, foi realizado a a biorevitalização da pele, através de microagulhamento com a utilização de exossomos. Os exossomos foram aplicados de duas maneiras, através de microagulhamento e em conjunto com o PRF e Alb PRF( plasma gel ).

Para a obtenção do PRP/PRF , foi feita a coleta do sangue da paciente, o sangue total coletado foi de região periférica, em tubos plásticos de 9 mL e centrifugado a 1600 RPM por 5 minutos à uma FORÇA G 200. A centrifugação por sedimentação em disco compacto (CDC) utiliza uma força G relativamente baixa (cerca de 200-500 G). Depois disso, a camada de plasma foi aquecida a 80°C durante 10 minutos para criar albumina desnaturada (gel de albumina). As restantes células e o factor de crescimento encontrados na camada leucocitária (PRF líquido) foram posteriormente misturados novamente com o gel de albumina arrefecido para formar Alb-PRF, e o mesmo misturado com exossomos já reconstituídos e injetados na face da faciente em regiões específicas utilizando cânulas, visando assim uma melhora na espessura dérmica.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos campos da medicina regenerativa usam concentrados de plaquetas porque podem fornecer concentrações suprafisiológicas de plaquetas autólogas, leucócitos e fatores de crescimento. Para acelerar a formação de tecidos duros ou moles, a medicina regenerativa tem usado uma variedade de biomateriais, procedimentos cirúrgicos e fatores de crescimento.

Os exossomos, e especificamente os de células mesenquimais, apresentam grande potencial para a promoção da cicatrização rápida e eficiente de feridas, quando associados.

Autores relatam que a fibrina rica em plaquetas (PRF) é um biomaterial regenerativo que é totalmente reabsorvido em cerca de 2 a 3 semanas. No entanto, recentemente foi demonstrado que um novo processo de aquecimento prolonga as propriedades de trabalho do PRP/PRF de 2 a 3 semanas para 4 a 6 meses.

Entretanto, muitos autores relatam que, a fibrina rica em plaquetas (PRF) foi caracterizada como um biomaterial regenerativo que é totalmente reabsorvido em um período típico de 2 a 3 semanas, porém informa que recentemente, foi demonstrado um novo processo de aquecimento estende as propriedades de trabalho do PRP/PRF de um período padrão de 2 a 3 semanas para uma duração de 4 a 6 meses.

Para podermos ter um bom resultado e uma boa resposta e manutenção dos procedimentos estéticos que tanto almeja alcançar e manter por maior tempo, é de fundamental importância gerenciar o envelhecimento com a utilização de técnicas seguras e avançadas, orientar o paciente quanto ao estilo de vida e uma alimentação e suplementação adequada.

Levando-se em consideração aos artigos e aos achados no presente relato, podemos constatar a importância de abordar o paciente como um todo, e de ressaltar que a os exossomos também ganharam ampla atenção no campo da pesquisa de biomarcadores e agora são vistos como uma estratégia alternativa às terapias regenerativas baseadas em células-tronco.

Embora os exossomos tenham alcançado conquistas significativas em diversas terapias, os



desafios permanecem, pois encontramos na literatura inúmeros artigos que relatam utilização de exossomos e sua relação com a pele, entretanto, precisamos realizar mais estudos com este tipo de tratamento.

### Resultado Clínico Antes e depois



## Referências bibliográficas

Amigorena S. Imunoterapia antitumoral usando exossomos derivados de células dendríticas. Pesquisa em imunologia, 1998, 149.7-8: 661-662.

Anitua E , Sanchez M, Zalduendo MM, et al, (2009). Fibroblastic response to tratamento with different preparations rich in growth factors Cell Prolif 42:162-170

Braz, André Vieira Atlas de anatomia e preenchimento global da face/André Vieira Braz, Thais Harumi Sakuma. – 1. ed. – Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2017. il. ISBN 978-85-277-3248-2  
Coimbra DD, Uribe NC, Oliveira BS. “Quadralização facial” no processo do envelhecimento Surg Cosmet Dermatol.2014;6(1):65-71

Cantor AJ, Clark RA. Cicatrização de feridas cutâneas. N Engl.J Med. 1999; 341(10):738-746.

Cunnane, E.M.; Weinbaum, J.S.; O'Brien, F.J.; Dorp, D.A. Future perspective on the role of stem cells and extracellular vesicles in vascular tissue regeneration. Front. Cardiovasc. Med. 2018, 5, 86.

Ding J., Wang X., Chen B., Zhang J., Xu J. Exossomos derivados de células-tronco mesenquimais da medula óssea humana estimuladas por deferroxamina aceleram a cicatrização de feridas cutâneas promovendo angiogênese. BioMed Pesquisa Internacional . 2019; 2019:12. DOI: 10.1155/2019/9742765.9742765

Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound heal ing. Plast Reconstr Surg. 2004;114(6):1502-8.

Faria JC, Tuma Júnior P, Costa MP, Quagliano AP, Ferreira MC. Envelhecimento da pele e colágeno [Skin aging and collagen]. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 1995;50 Suppl:39-43. Portuguese. PMID: 7659928.

FITZGERALD R, CARQUEVILLE J, YANG PT. An approach to structural facial rejuvenation with fillers in women.Int J Womens Dermatol. 2018;5(1):52-67

Fujioka-Kobayashi, M., Schaller, B., Mourão, CFDAB, Zhang, Y., Sculean, A., & Miron, RJ (2020).



Caracterização biológica de uma mistura injetável de fibrina rica em plaquetas composta por gel de albumina autóloga e fibrina líquida rica em plaquetas (Alb-PRF). *Plaquetas*, 32 (1), 74–81. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1717455>

FUJITA, T.; OHTANI, J.; SHIGEKAWA, M.; et al. Influence of sex hormone disturbances on the internal structure of the mandible in newborn mice. *European Journal of Orthodontics*, v. 28, n. 2, p. 190–194, 2006.

Hade, Mangesh D., Caitlin N. Suire e Zucai Suo. 2021. “Exossomos derivados de células- tronco mesenquimais: aplicações em medicina regenerativa” *Células* 10, no. 8: 1959. <https://doi.org/10.3390/cells10081959>

Kalluri R, LeBleu VS, Science The biology, function, and biomedical applications of exosomes., *Ciência* 367, 640 (2020) 7 de fevereiro de 2020 DOI:10.1126/science.aau6977

Kolster, Bernard C. Guia ilustrado para indução de colágeno com plasma rico em plaquetas /Bernard C Kolster, Uwe Paasch- Nova Odessa , SP: Napoleão 2020

Luvizoto E, et al. *Arquitetura Facial*. 1ª ed.São Paulo: Napoleão Quintessence, 2019. 70p.

Marx RE, ( 2001 ) : Platelet Rich Plasma (PRP) What is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 10:25-228

Maso A, Tramontini L. THE BENEFITS OF NANOSTRUCTURED TRANSDERMAL HORMONAL REPLACEMENT THERAPY IN OROFACIAL HARMONIZATION TREATMENT: CASE REPORT. *hs* [Internet]. 2023 Jul. 6 [cited 2024 May 12]; 3 (03):103-24. Available from: <https://www.periodicojs.com.br/index.php/hs/article/view/1405>

McFarlin K, Gao X, Liu YB, Dulchavsky DS, Kwon D, Arbab AS, Bansal M, Li Y, Chopp M, Dulchavsky SA, et al. *Reparação de Feridas Regen*. 2006; 14(4):471–478.

Miron RJ, Picos MA, Estrin NE, Kobayashi-Fujioka M, Espinoza AR, Basma H, Zhang Y. Extended platelet-rich fibrin. *Periodontol* 2000. 2023 Nov 20. doi: 10.1111/prd.12537. Epub ahead of print. PMID: 37986559.



Perlingero A. Esculpindo Faces Ciência & Arte na Harmonização Orofacial. 1ª ed. São Paulo: Napoleão, 2020 p 89-91

Pereira, F.F (2021) CAMADAS DA FACE E MUDANÇAS ASSOCIADAS COM O ENVELHECIMENTO FACIAL Aesthetic Orofacial Science | Vol. 02 | n. 02 | página 129a 143

Pereira M.M. Universidade Federal do Rio Grande do Norte Centro de ciências da Saúde, Programa de Pós graduação em ciências Farmacêuticas - 2013

Pessa, JE, Zadoo VP, Mutimer KL, Haffner C, Yuan C, DeWitt AI, Garza JR (2000) Relative maxillary retrusion as a natural consequence of aging: combining skeletal and soft tissue changes into an integrated model of midfacial aging. *Plast Reconstr Surg* 102:205–212

Phoebe LKW, Lee KWA, Chan LKW, Hung LC, Wu R, Wong S, Wan J, Yi KH. Use of platelet rich plasma for skin rejuvenation. *Skin Res Technol*. 2024 Apr;30(4):e13714. doi: 10.1111/srt.13714. PMID: 38650371; PMCID: PMC11035968.

Pu C.M., Liu CW., Liang CJ ., et al. *Revista de Dermatologia Investigativa* .2017; 137(6):1353-1362. DOI: 10.1016/j.jid.016.12.030.

Robbins P D. Vesículas extracelulares e envelhecimento. *Investigação de Células- Tronco*. 2017 Dez 19;4:98. DOI: 10.21037/sci.2017.12.03. PMID: 29359137; PMCID: PMC5762993.

ROHRICH RJ, AVASHI YJ, Ira L. SAVETSKY IL. Prediction of Facial Aging Using the Facial Fat Compartments. *Plast. Reconstr. Surg*. 2021; 147: 38S.

Saheera S, Potnuri AG, Krishnamurthy P. Nano-Vesicle (Mis)Communication in Senescence-Related Pathologies. *Cells*. 2020 Aug 26;9(9):1974. doi: 10.3390/cells9091974. PMID: 32859053; PMCID: PMC7564330.

Stremersch S., Vandenbroucke RE, Van Wonterghem E., Hendrix A., De Smedt SC, Raemdonck K. Comparando vesículas semelhantes a exossomos com lipossomas para a entrega celular funcional de pequenos RNAs. *J. Controle. Liberar*. 2016; 232 :51–61. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.04.005.



Théry C., Zitvogel L., Amigorena S. Exossomos: Composição, biogênese e função. *Nat. Rev.* 2002; 2 :569–579. doi: 10.1038/nri855.

Witwer KW, Buzás EI, Bemis LT, Bora A, Lässer C, Lötvall J, Nolte-'t Hoen EN, Piper MG, Sivaraman S, Skog J, Théry C, Wauben MH, Hochberg F. Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research. *J Extracell Vesicles.* 2013 May 27;2. doi: 10.3402/jev.v2i0.20360. PMID: 24009894; PMCID: PMC3760646.

Xu D, Tahara H. O papel dos exossomos e microRNAs na senescência e envelhecimento. *Adv Droga Deliv Rev* 2013; 65:368-75. 10.1016/j.addr.2012.07.010

