

# CELLFIE

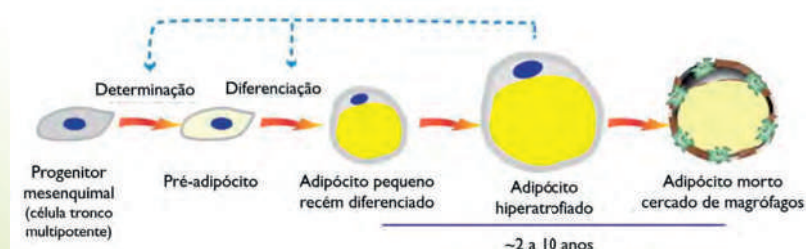
## HARMONIZAÇÃO FACIAL NÃO INVASIVA Efeito Natural

Cellfie é um ativo vegetal, produzido através de tecnologia de vetorização do extrato de *Thymus vulgaris* (tomilho), resultando em um sistema eficiente e preciso, que atua sobre os adipócitos e estimula o lipopreenchimento da pele de forma não invasiva.

Tem ação pró-aging, agindo diretamente no envelhecimento estrutural, que ocorre devido à lipoatrofia ou perda de tecido adiposo, promovendo um notável rejuvenescimento com aparência natural.

### MECANISMO DE AÇÃO

O tecido adiposo é extremamente complexo e, sua principal função é regular e coordenar a homeostase da energia, incluindo a coordenação e controle de uma série de processos fisiológicos no organismo, como por exemplo, o metabolismo da glicose, o apetite, as respostas imunológicas e inflamatórias, a angiogênese, etc. Esse tecido é formado predominantemente por células chamadas adipócitos, que durante seu desenvolvimento passam pelos complexos processos de determinação e diferenciação até se tornarem células maduras, caracterizando o processo conhecido como adipogênese. A adipogênese descreve o processo pelo qual os progenitores adiposos se diferenciam em células que possuem a capacidade de armazenar excesso de energia como lipídeo neutro (triacilglicerol) e liberá-lo como ácidos graxos não esterificados e glicerol quando as demandas do corpo aumentam durante a fome ou o exercício. Neste processo, os adipócitos também desencadeiam sinais para recrutar mais progenitores e reiniciar o processo de adipogênese. A idade média dos adipócitos em humanos é relatada em ~2 a 10 anos.



### Adipogênese e sua regulação:

Conforme já mencionado, a adipogênese é considerada um processo dinâmico, que pode ser dividido em duas fases: a primeira é chamada de fase de determinação ou comprometimento, e a segunda é conhecida como fase de diferenciação dos adipócitos. Na primeira fase, ocorre a diferenciação das células multipotentes (células progenitoras tronco) em pré adipócitos. Na segunda fase ocorre a proliferação dos pré-adipócitos (expansão clonal) que, então, geram os adipócitos maduros.

### Adipogênese e o envelhecimento:

A relação entre o aumento do tecido adiposo e a redução de rugas é intuitiva. Ela pode ser comparada aos efeitos dos procedimentos de injeção de preenchedores, como ácido hialurônico por exemplo, que é um

paradigma dos procedimentos de rejuvenescimento facial. De fato, o mercado de preenchedores faciais alcançou USD 3.5 bilhões em 2018, sendo projetado crescimento de 8% até 2026, onde o ácido hialurônico está presente em 77% deste mercado. O sucesso das técnicas de preenchimento pode estar associado a uma teoria recente do envelhecimento cutâneo, que relaciona a aparência de pele envelhecida com a perda de volume do tecido adiposo (lipoatrofia). De fato, estudos demonstram que quanto maior é a lipoatrofia da face, mais ela parece envelhecida. Portanto, o preenchimento de tecidos moles e o enxerto de gordura podem ser métodos válidos para combater os sinais de envelhecimento facial. Uma alternativa não invasiva e tão eficaz quanto estas injeções podem ser alcançada com o desenvolvimento de produtos capazes de estimular a adipogênese. A ativação e proliferação de células do tecido adiposo, e expansão de adipócitos maduros, desempenham um papel crucial no aumento de volume de tecidos como a pele, portanto, a constante manutenção do tecido adiposo pela aplicação de substâncias pró adipogênese pode evitar ou ainda remediar os sinais da idade.

### DIFERENCIAIS / VANTAGENS

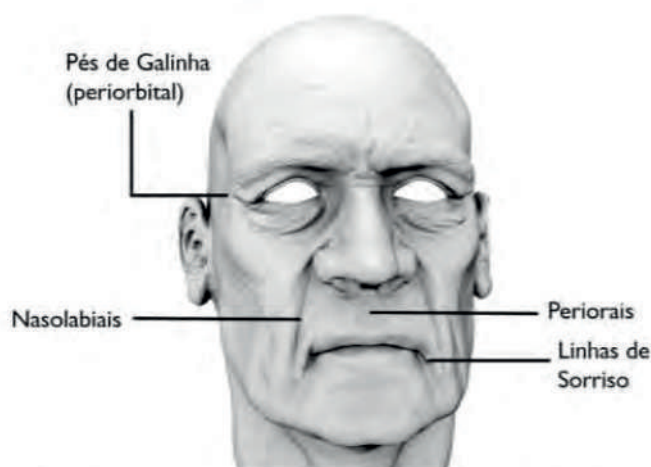
- Induz a adipogênese através da expressão da adiponectina e PPAR $\mu$  para induzir o preenchimento da pele reduzindo os sinais do envelhecimento;
- Reduz em 60 dias a área, comprimento e profundidade das rugas periorais em até 28%, 30% e 9%, respectivamente;
- Reduz em 60 dias a área, comprimento e profundidade das rugas periorbitais (pés de galinha) em até 27%, 29% e 9,5%, respectivamente;
- Reduz em 60 dias a área, comprimento e profundidade das linhas do sorriso em até 60%, 47% e 29%, respectivamente;
- Reduz em 60 dias a área, comprimento e profundidade das linhas nasolabiais em até 23%, 25% e 8%, respectivamente;
- Melhora e modifica o contorno facial através do estímulo do preenchimento, sendo uma alternativa definitiva aos preenchimentos invasivos disponíveis no mercado.

### EFICÁCIA In Vivo

A avaliação clínica do Cellfie foi realizada com mulheres de 40 a 60 anos sendo que 2 grupos de 20 voluntárias/cada foram submetidos a tratamento tópico na face e no pescoço duas vezes ao dia por 60 dias com uma formulação gel placebo ou uma formulação gel com 2% de Cellfie.

Dos 20 voluntários iniciais por grupo, finalizaram o estudo 18 voluntários no grupo que utilizou a formulação placebo e 19 voluntários no grupo que utilizou a formulação contendo Cellfie. As áreas avaliadas para eficácia na redução das rugas foram: rugas periorais, pés de galinha (rugas periorbitais), linhas de sorriso e nasolabiais.

Para avaliação das rugas, diferentes imagens 2D foram obtidas através do scanner de luz estruturada Bio3D antes do início do tratamento (dia 0), após 30 dias de tratamento (dia 30) e após 60 dias de tratamento (dia 60). As imagens foram processadas para gerar reconstruções 3D, e três parâmetros (área total, comprimento e profundidade das rugas) foram obtidos para cada voluntário em cada uma das áreas.

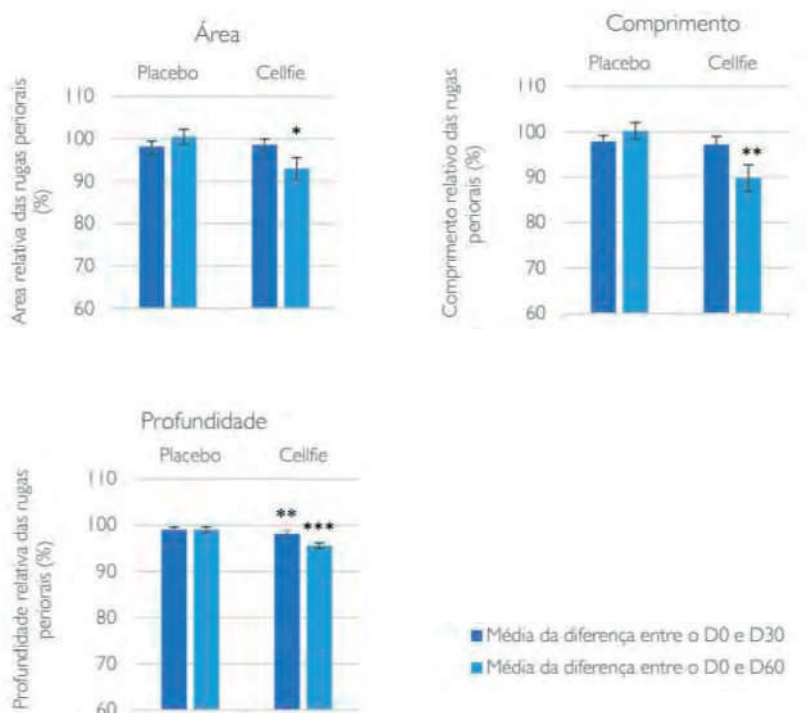


Esquema mostrando as áreas avaliadas para rugas neste estudo: rugas periorais, linhas nasolabiais, pés de galinha (rugos periorbitais) e linhas de sorriso.

Além disso, foi analisado o volume de contorno da face. As análises ocorreram nos dias: 0 (antes do tratamento), 30 (após 4 semanas de tratamento) e 60 (após 8 semanas de tratamento), utilizando o equipamento Bio3D Structured-scanner de luz. Para o volume de contorno da face, foram tiradas diferentes imagens 2D das áreas da face e pescoço para cada um dos voluntários em cada um dos pontos no tempo. As reconstruções em 3D foram obtidas a partir dessas imagens 2D e comparadas (Dia 0 x Dia 30 e Dia 0 x Dia 60).

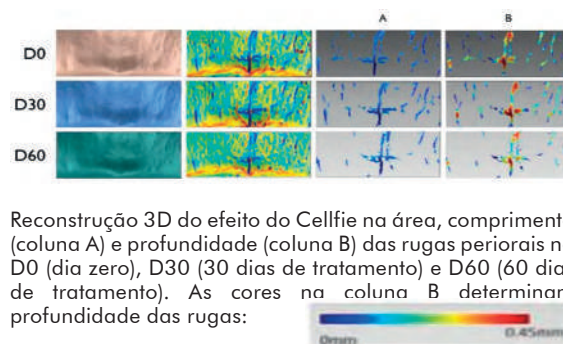
## EFICÁCIA OBJETIVA NA REDUÇÃO DE RUGAS

Cellfie reduziu de forma significativa após 60 dias a área, comprimento e profundidade das rugas periorais em 7%, 10% e 4,5%, respectivamente em comparação ao D0. Em 30 dias, Cellfie já apresentou redução significativa de 2% na profundidade das rugas periorais.



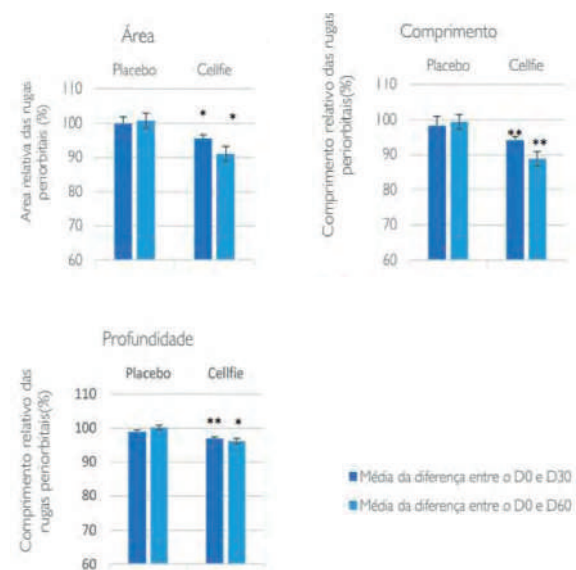
Efeito de **Cellfie** e do seu placebo na área, comprimento e profundidade das rugas periorais \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  e \*\*\* $p < 0,0001$  em relação ao D0 (Paired Student's t-test).

Nas imagens de reconstrução 3D obtidas para a região perioral, percebe-se significativa redução da área, comprimento e profundidade das rugas, obtendo-se resultados máximos de redução de 28%, 30% e 9%, respectivamente.



Reconstrução 3D do efeito do Cellfie na área, comprimento (coluna A) e profundidade (coluna B) das rugas periorais no D0 (dia zero), D30 (30 dias de tratamento) e D60 (60 dias de tratamento). As cores na coluna B determinam profundidade das rugas:

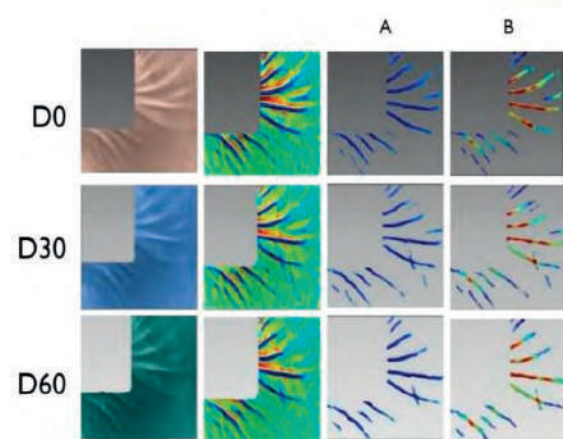
Já no caso das rugas periorbitais, Cellfie foi capaz de reduzir significativamente a área, comprimento e profundidade deste tipo de rugas a partir de 30 dias com redução de 4,5%, 6% e 3% em relação ao D0, respectivamente. Em 60 dias, Cellfie apresenta resultados ainda melhores reduzindo 9%, 11% e 4% a área, comprimento e profundidade das rugas periorbitais em comparação ao D0.



Efeito de **Cellfie** e do seu placebo na área, comprimento e profundidade das rugas periorbitais (pés de galinha).

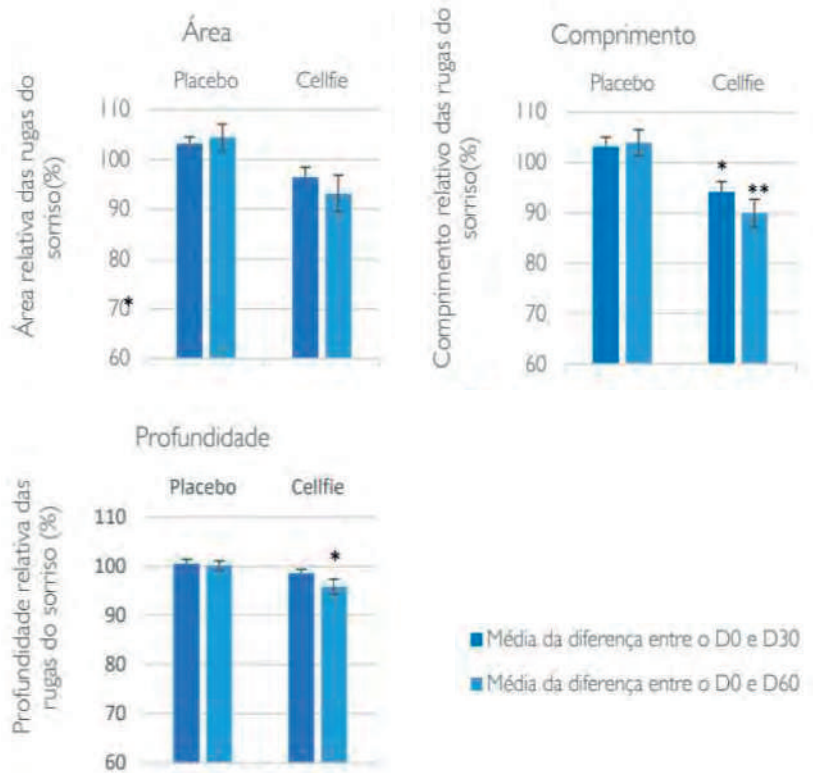
\* $p < 0,001$ , \*\* $p < 0,0001$  em relação ao D0 (Paired Student's t-test).

A região periorbital apresentou resultados máximos de 27%, 29% e 9,5% nos parâmetros área, comprimento e profundidade conforme resultados obtidos pelas reconstruções 3D.

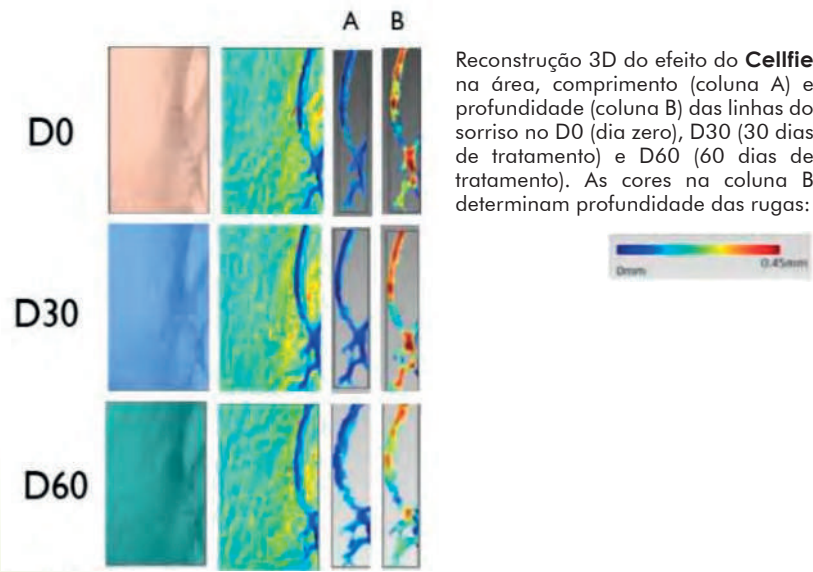


Reconstrução 3D do efeito do **Cellfie** na área, comprimento (coluna A) e profundidade (coluna B) das rugas periorbitais no D0 (dia zero), D30 (30 dias de tratamento) e D60 (60 dias de tratamento). As cores na coluna B determinam profundidade das rugas:

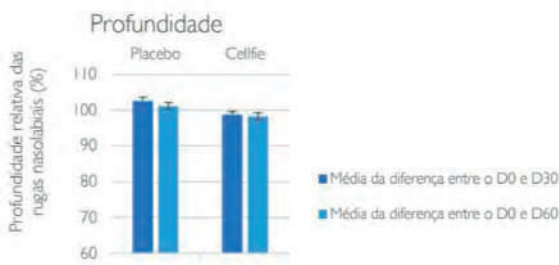
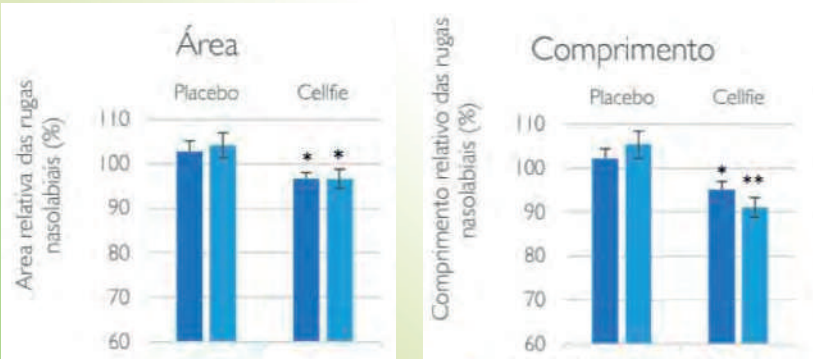
Cellfie também apresentou resultados significativos após 60 dias na redução do comprimento e na profundidade das linhas do sorriso em 10% e 4%, respectivamente. Neste caso, os melhores resultados obtidos reduziram em 60%, 47% e 29% a área, comprimento e profundidade das linhas de sorriso conforme observado na reconstrução 3D.



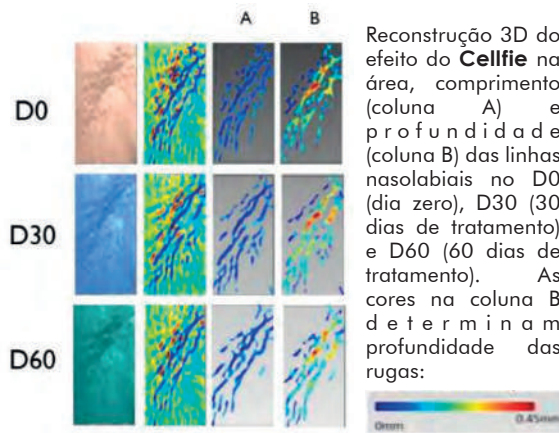
Efeito de **Cellfie** e do seu placebo na área, comprimento e profundidade das linhas do sorriso. \*p<0,05, \*\*p<0,01 em relação ao D0 (Paired Student's t-test).



Finalmente, durante a avaliação das linhas nasolabiais, uma redução no comprimento de 5% foi significativamente aferida após 30 dias culminando em 9% de redução significativa após 60 dias. Na reconstrução 3D foram reportados resultados máximos de redução de 23%, 25% e 8% na área, comprimento e profundidade, respectivamente.



Efeito de **Cellfie** e do seu placebo na área, comprimento e profundidade das linhas nasolabiais. \*p<0,05, \*\*p<0,001 em relação ao D0 (Paired Student's t-test).



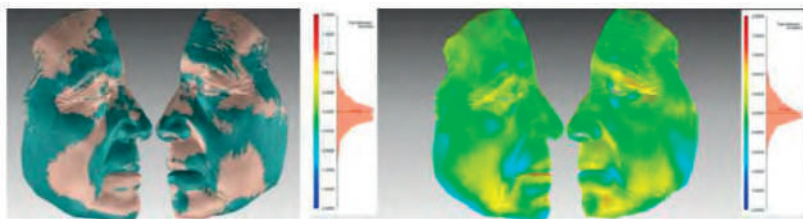
Os resultados de preenchimento das rugas nas quatro regiões avaliadas podem ser facilmente evidenciados nas documentações fotográficas obtidas durante o estudo, corroborando a excepcional eficácia do produto.



Efeito do **Cellfie** nas rugas periorais, periorbitais, linha do sorriso e nasolabial após 60 dias de tratamento.

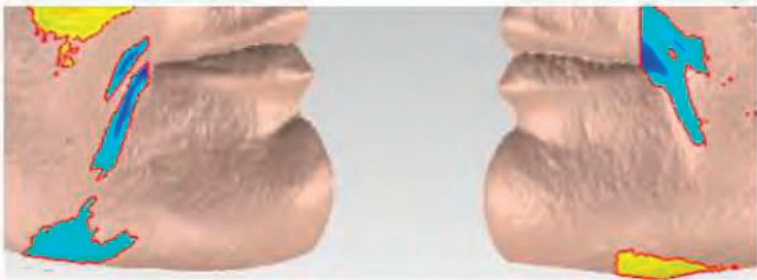
## EFICÁCIA OBJETIVA NO CONTO RNO DO ROSTO

Imagens 2D dos voluntários foram obtidas e processadas para gerar as reconstruções 3D. As reconstruções 3D dos tempos 0 e 30 dias, e do tempo 0 e 60 dias, foram sobrepostas conforme exemplo (na figura) cujas diferenças podem ser verificadas para ambos os lados da face.



Efeito de **Cellfie** no contorno facial obtidos através da sobreposição da reconstrução 3D (D60-D0). Do lado esquerdo, sobreposições correspondentes às avaliações do D0 e D60. Neste caso, a cor da pele representa áreas que não sofreram modificações de volume e a cor verde representa áreas com modificação do volume. À direita, de acordo com a escala, áreas com reduções de volume são marcadas em nuances de vermelho e áreas com aumento de volume marcadas em azul e esverdeado. A cor amarela mostra áreas onde não foram observadas diferenças significativas pelo tratamento.

Podemos perceber que, em geral, Cellfie é capaz de modificar o contorno facial através do estímulo do preenchimento conforme observado nas figuras. As eventuais reduções de volume podem ser explicadas pela mudança do referencial devido ao preenchimento da pele em regiões próximas ou diferenças anatômicas individuais (maior ou menor lipoatrofia). De qualquer forma, Cellfie demonstrou ser uma alternativa definitiva aos preenchimentos invasivos disponíveis no mercado.



Efeito de **Cellfie** no contorno facial obtidos através da sobreposição da reconstrução 3D do D0 e D60. Áreas com reduções de volume maiores que 0,4 mm em profundidade (em amarelo) e áreas com aumento de volume maiores que 0,5 mm (em azul). A cor da pele mostra a área em que não foram obtidas diferenças.

## APLICAÇÕES / INDICAÇÕES

- Géis, emulsões e sérums com benefícios antienvhecimento.

## CONCENTRAÇÃO SUGERIDA

2% P/P

## SUGESTÃO DE FÓRMULAS

### SÉRUM PELES MADURAS

|                        |      |
|------------------------|------|
| Cellfie .....          | 2%   |
| Revinage .....         | 2%   |
| Sérum facial qsp ..... | 50 g |

**Posologia:** aplicar na face 2x ao dia ou conforme orientação médica.

### CUIDADO FACIAL 3D

|                               |      |
|-------------------------------|------|
| Cellfie .....                 | 2%   |
| Activespheres Vit C PMg ..... | 5%   |
| AcquaBio .....                | 2%   |
| Gel creme qsp .....           | 50 g |

**Posologia:** aplicar na face 2x ao dia ou conforme orientação médica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee MJ. Hormonal Regulation of Adipogenesis. Compr Physiol. 2017; 7(4):1151-1195.
2. Chen MH, Tong Q. An update on the regulation of adipogenesis. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms, 2013; 10(1-2): e15-e19.
3. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006; 50(2):216-29.
4. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. Nat Rev Mol Cell Biol. 2019; 20(4):242-258.
5. Mota de Sá P, Richard AJ, Hang H, Stephens JM. Transcriptional Regulation of Adipogenesis. Compr Physiol. 2017; 7(2):635-674.
6. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. Annu Rev Med. 2002; 53:409-35.
7. Moseti D, Regassa A, Kim WK. Molecular Regulation of Adipogenesis and Potential Anti-Adipogenic Bioactive Molecules. Int J Mol Sci. 2016; 17(1): pii: E124.
8. Chang E, Kim CY. Natural Products and Obesity: A Focus on the Regulation of Mitotic Clonal Expansion during Adipogenesis. Molecules. 2019; 24(6). pii: E1157.
9. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. Compr Physiol. 2018 Jun 18; 8(3):1031-1063.
10. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M, Shimomura I. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. Diabetes. 2003; 52(7):1655-63.
11. Balsan GA, Vieira JL, Oliveira AM, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. Rev Assoc Med Bras 2015; 61(1):72-80.
12. Kruglikov IL, Wollina U. Soft tissue fillers as non-specific modulators of adipogenesis: change of the paradigm? Exp Dermatol. 2015; 24(12):912-5.
13. Fortune Business Insights. Dermal Fillers Market 2019. Available at <https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/dermal-fillers-market-100939>. Accessed on Jan, 29th, 2020.
14. Wollina U, Wetzker R, Abdel-Naser MB, Kruglikov IL. Role of adipose tissue in facial aging. Clin Interv Aging. 2017;12:2069-2076.
15. Ascher B, Coleman S, Alster T, Bauer U, Burgess C, Butterwick K, Donofrio L, Engelhard P, Goldman MP, Katz P, Vleggaar D. Full scope of effect of facial lipoatrophy: a framework of disease understanding. Dermatol Surg. 2006; 32(8):1058-69.
16. Kruglikov IL, Scherer PE. Skin aging: are adipocytes the next target? Aging (Albany NY). 2016; 8(7):1457- 69.
17. Abdulkarimi R, Daneshyar M, Aghazadeh A. Thyme (Thymus vulgaris) extract consumption darkens liver, lowers blood cholesterol, proportional liver and abdominal fat weights in broiler chickens. Italian journal of animal science, 2011; 10(2): e20.
18. Hosseinzadeh S, Jafarikukhdan A, Hosseini A, Armand R. The Application of Medicinal Plants in Traditional and Modern Medicine: A Review of Thymus vulgaris. International Journal of Clinical Medicine 2015; 6: 635-642.
19. Reddy V P, Kandisa RV, Varsha PV, Satyam S. Review on Thymus vulgaris Traditional Uses and Pharmacological Properties. Med Aromat Plants 2014; 3(3): 164- 166.
20. Dunn B. A Brief History of Thyme. History Channel. 2018. Available at <https://www.history.com/news/abriefhistory-of-thyme>. Accessed on Nov, 5th , 2019. Cellfie Pág. 16/16 FQ MKT\_003 (06/17) SA 14006/20 LT 1482 – Rev. 01
21. Ribi K, Selmia S, Wannesa D, Jridib M, Marzoukia L, Sebaia H. The potential of Thymus vulgaris aqueous extract to protect against delayed gastric emptying and colonic constipation in rats. RSC Adv. 2019; 9: 20593-20602.
22. Komaki A, Hoseini F, Shahidi S, Baharlouei N. Study of the effect of extract of Thymus vulgaris on anxiety in male rats. J Tradit Complement Med. 2015; 6(3):257-61.
23. Naowaboot J, Chung CH, Choi R. Rutin Stimulates Adipocyte Differentiation and Adiponectin Secretion in 3T3-L1 Adipocytes. J Med Assoc Thai. 2015; 98 Suppl 3:S1-6.
24. Peng SG, Pang YL, Zhu Q, Kang JH, Liu MX, Wang Z. Chlorogenic Acid Functions as a Novel Agonist of PPARγ2 during the Differentiation of Mouse 3T3-L1 Preadipocytes. Biomed Res Int. 2018; 8594767.