

COMENTÁRIO CLÍNICO

Necrose cutânea após injeção intradérmica de exossomo liofilizado: relato de caso e revisão da literatura

Weeratian Tawanwongsri MD¹ | Vasanop Vachiramom MD²

¹Divisão de Dermatologia, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Walailak, Nakhon Si Thammarat, Tailândia

²Divisão de Dermatologia, Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina, Hospital Ramathibodi, Universidade Mahidol, Bangkok, Tailândia

Correspondência

Weeratian Tawanwongsri, Divisão de Dermatologia, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Walailak, Nakhon Si Thammarat 80161, Tailândia.
E-mail: weeratian.ta@gmail.com

Abstrato

Fundo: Os exossomos têm ganhado atenção por seu potencial no rejuvenescimento da pele. Atualmente, a maioria dos produtos de exossomos está disponível para administração tópica e o uso de injeção subdérmica como via de administração não foi aprovado. **Mira:** O objetivo deste relato de caso é descrever um caso de necrose cutânea que ocorreu após injeção intradérmica de exossomos liofilizados.

Materiais e métodos: Relatamos aqui o caso de um homem de meia idade que apresentou efeitos adversos após receber uma injeção intradérmica de exossomos liofilizados. Múltiplas injeções de um produto exossomo foram administradas para tratar poros faciais dilatados. Logo após a injeção, o paciente sentiu dor e notou vários inchaços vermelho-escuros. Três dias após a injeção, as lesões transformaram-se em pápulas e nódulos arroxeados, palpáveis, dolorosos e que não embranquecem, acompanhados por pequenas erosões crostosas centrais. O produto residual foi injetado na parte superior do braço por meio de método intradérmico. Lesões semelhantes também apareceram, e uma biópsia de pele mostrou queratinócitos necróticos, vasculite leucocitoclástica e necrose écrina.

Resultados: Existem poucos relatos disponíveis de complicações, principalmente aquelas relacionadas aos exossomos intradérmicos. Essas complicações incluem múltiplas reações granulomatosas de corpo estranho nos locais de injeção. No nosso caso, a prednisolona oral foi administrada por um período de 7 dias. Após o tratamento, as lesões apresentaram melhora notável, deixando eventualmente hiperpigmentação pós-inflamatória. **Conclusão:** A utilização de exossomos por meio de métodos não aprovados deve ser evitada devido à possibilidade de reações adversas que possam causar problemas estéticos.

PALAVRAS-CHAVE

necrose écrina, exossomo, intradérmica, necrose cutânea, vasculopatia

1 | INTRODUÇÃO

Os exossomos, que são vesículas de bicamada lipídica variando em tamanho de 30 a 150 nm, desempenham um papel crucial na comunicação intercelular. Uma importante fonte de exossomos são as células-tronco mesenquimais, encontradas em

medula óssea, sangue do cordão umbilical e tecido adiposo.¹ Essas vesículas são adornadas com diversas proteínas de superfície e encapsulam uma variedade de cargas biologicamente ativas, incluindo proteínas, DNA, RNA mensageiro, microRNA, metabólitos e lipídios.²⁻⁴ Eles têm ganhado cada vez mais atenção entre pesquisadores de diversas áreas,

Este é um artigo de acesso aberto nos termos do [atribuições criativas comuns](#) Licença, que permite o uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a obra original seja devidamente citada.

© 2024 Os Autores. *Revista de Dermatologia Cosmética* publicado pela Wiley Periodicals LLC.

incluindo dermatologia e medicina regenerativa.⁵⁻⁷ Os estudos que avaliam a segurança e eficácia dos tratamentos com exossomos incluem úlceras crônicas, cicatrização de feridas, epidermólise bolhosa distrófica, doenças inflamatórias da pele (por exemplo, psoríase, dermatite atópica, líquen plano, penfigoide bolhoso, psoríase, lúpus eritematoso sistêmico, etc.), manchas senis, acne e malignidades cutâneas. De acordo com os benefícios antienvhecimento, os exossomos têm potencial para aumentar a eficácia de outros componentes ativos, incluindo ácido hialurônico, peptídeos e antioxidantes. Este mecanismo opera reduzindo a presença de espécies reativas de oxigênio e TNF-alfa, ao mesmo tempo em que aumenta os níveis de TGF-beta, levando em última análise ao aumento de MMP-1 e pró-colágeno tipo I.⁸

Consequentemente, ocorre aumento da produção de colágeno, melhora da elasticidade e redução do aparecimento de rugas.^{8,9} Atualmente, a maioria dos produtos de exossomos está disponível para administração tópica e o uso de injeção subdérmica como via de administração não foi aprovado.^{5,10} Existe uma inclinação crescente para a utilização de derivados celulares, particularmente exossomos, como escolha preferida para intervenções terapêuticas, em oposição às células-tronco convencionais. No entanto, o imperativo de avaliar os parâmetros de segurança associados a estes exossomos permanece insuficientemente investigado.¹¹

2 | APRESENTAÇÃO DO CASO

Um homem de 36 anos apresentou-se no ambulatório de dermatologia de uma universidade com erupções faciais dolorosas recentemente desenvolvidas em ambas as bochechas, 3 dias após receber múltiplas injeções intradérmicas de um produto exossomo, fabricado na Coreia, para tratar poros faciais dilatados em uma clínica particular. Ele era saudável e lhe foram negados medicamentos e suplementos orais concomitantes. Ele não tem histórico de alergias alimentares ou medicamentosas. Ele relatou que o conjunto de produtos consistia em dois frascos: um contendo um exossomo liofilizado em pó e outro contendo um solvente líquido transparente. Os detalhes dos ingredientes são mostrados em Dados S1. Dois frascos foram então misturados por agitação suave. Após a aplicação de anestesia tópica (10 gramas de creme de lidocaína 2,5%-prilocaína 2,5%) na face para uma

Com duração de 30 minutos, o produto foi injetado por via intradérmica em ambos os lados das bochechas, utilizando seringas calibre 33 de 1 mL com intervalos de 1 cm e na quantidade de 0,1 mL. Um total de 1,8 mL do produto foi injetado, mas a injeção foi interrompida devido à dor e pápulas eritematosas a arroxeadas notáveis. De acordo com sua história pregressa, ele recebeu incobotulinumtoxinA sob a mesma anestesia local tópica para redução de rugas há 3 meses, sem apresentar complicações.

Ao exame, sua temperatura era de 37°C, a pulsação era de 75 batimentos por minuto, sua pressão arterial era de 115/70 mm Hg e sua frequência respiratória era de 18 respirações por minuto. Um exame dermatológico revelou múltiplas pápulas e nódulos dolorosos, palpáveis, eritematosos a arroxeados, acompanhados por algumas pequenas erosões (Figura 1A,B). O restante do exame geral foi normal. Os exames laboratoriais, incluindo hemograma completo, teste de função hepática, nitrogênio ureico no sangue e creatinina, estavam todos dentro dos limites normais. Uma pequena quantidade do produto foi testada quanto à acidez com papel tornassol e o resultado foi pH7. Foi iniciada prednisolona oral (30mg/dia) por 7 dias. Três dias após o tratamento, suas erupções faciais desapareceram notavelmente. No acompanhamento de 2 semanas, não foram observadas lesões cutâneas recorrentes ou outros envolvimento sistêmicos. No entanto, múltiplas cicatrizes atróficas com eritema residual e hiperpigmentação ainda estavam presentes.

Um volume de 0,1 mL do produto residual foi injetado por via intradérmica na parte interna do braço direito. Posteriormente, foram imediatamente observados dor intensa e eritema, semelhantes às ocorrências anteriores nos locais de injeção facial. O paciente foi questionado sobre seu conforto durante e após a injeção. No momento da inserção da agulha, o paciente relatou dor leve, descrevendo-a como uma sensação aguda e classificando-a com nota 1 de 10. Durante a administração do produto, o paciente sentiu um nível de dor moderado, marcado por uma sensação de queimação e avaliado como 5 em 10. Essa sensação de queimação continuou mesmo após a retirada da agulha, intensificando-se até o que o paciente descreveu como dor intensa, pontuando 7 em 10. Esse desconforto grave persistiu por cerca de 30 minutos antes de diminuir gradualmente e espontaneamente. O paciente notou que esse padrão e intensidade de dor eram semelhantes às suas experiências anteriores com injeções faciais em uma clínica particular. Após 3 dias, a lesão transformou-se em pápula arroxeadas, apresentando coloração central escura

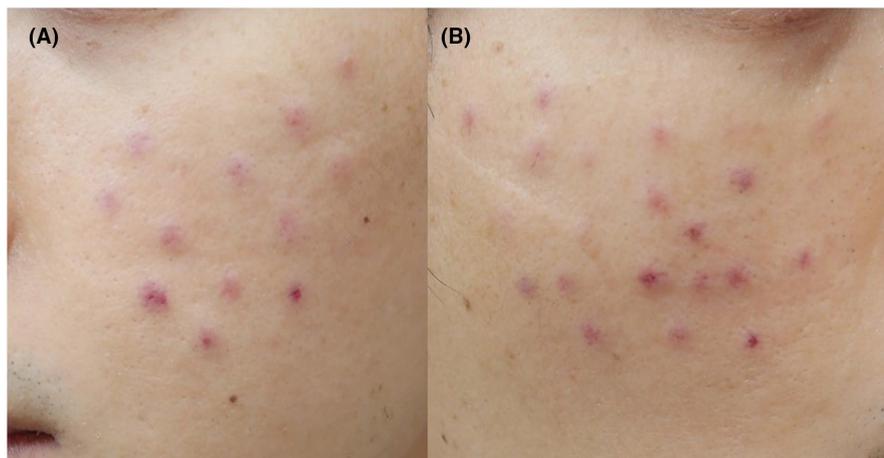


FIGURA 1 Múltiplas pápulas e nódulos dolorosos, palpáveis, eritematosos a arroxeados, acompanhados por algumas pequenas erosões na bochecha esquerda (A) e na bochecha direita (B).

mácula com borda serrilhada. Uma biópsia por punch de 3 mm foi realizada no braço direito e enviada para exame histopatológico de rotina. O resultado revelou alterações precoces de necrose cutânea com infiltrado de células inflamatórias intersticiais composto por neutrófilos, restos nucleares, necrose de pequenos vasos sanguíneos e glândula écrina dentro do tecido dérmico. **Figura 2B**). Além disso, o teste de contato no braço esquerdo foi realizado utilizando a câmara Finn, que possui diâmetro de 8 mm, e a mistura do produto exossomo (tal como está) com volume de 15 microlitros. Os resultados dos testes 48 e 96 horas após a aplicação foram todos negativos. Um teste de contato com triagem de metal também foi realizado com resultado negativo. Além disso, um novo teste de aplicação aberta com anestésicos tópicos (lidocaína 2,5% e creme de prilocaína 2,5%) mostrou resultados normais. Ele foi submetido a uma única sessão de tratamento com laser fracionado de dióxido de carbono para cicatrizes atróficas em seu rosto. Durante o acompanhamento de 8 semanas, as cicatrizes apresentaram redução de profundidade com presença de hiperpigmentação pós-inflamatória residual.

3 | DISCUSSÃO

Atualmente, injeção intradérmica de toxina botulínica, ácido hialurônico de baixa reticulação, bioestimuladores de colágeno (por exemplo, polinucleotídeos, ácido poli-L-láctico, ácido poli-DL-láctico, hidroxilapatita de cálcio, etc.), plasma rico em plaquetas, dispositivos baseados em energia e laser são opções de tratamento cada vez mais populares para o rejuvenescimento facial e a melhoria da qualidade da pele. No entanto, existem algumas limitações com certas modalidades. Nenhuma opção pode resolver todos os problemas relacionados à qualidade da pele. Portanto, vários métodos foram introduzidos para um melhor resultado.

Neste relato, apresentamos um caso de necrose cutânea precoce, provavelmente devida a uma alteração patológica na vasculatura dérmica como resultado de um produto contendo exossomo. Isto é apoiado pela presença de pápulas purpúricas dolorosas e não branqueáveis e máculas centrais escuras com borda serrilhada no local da injeção. As vasculites cutâneas estão associadas a alguns antibióticos e antiinflamatórios não esteróides (AINEs). Entre os antibióticos, os betalactâmicos, as quinolonas e os macrolídeos são os mais frequentemente implicados.¹²⁻¹⁴ Além disso, medicamentos como levamisol, heparina e doxorubicina são bem reconhecidos por sua associação com vasculopatia.¹⁵ Embora a maioria dos casos notificados de necrose cutânea esteja associada à injeção subcutânea de heparina de baixo peso molecular, há um número crescente de casos em que materiais cosméticos administrados

por via intradérmica ou subcutânea foram associados a vasculite ou vasculopatia (**tabela 1**).¹⁶⁻²⁹ Em relação à necrose écrina, embora os medicamentos sistêmicos comuns associados a essa condição incluam barbitúricos, benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos,³⁰⁻³³ medicação com injeção intradérmica ou subcutânea associada à necrose écrina nunca foi relatada. Alterações nas glândulas sudoríparas podem exibir um espectro de variabilidade, estendendo-se desde infiltração inflamatória sutil com ou sem metaplasia até características necróticas evidentes. Essas alterações são atribuíveis a diversos fatores causais, que abrangem doenças inflamatórias, infecções, distúrbios linfoproliferativos cutâneos, trauma, pressão prolongada, vasculite leucocitoclástica, coagulação intravascular disseminada, radioterapia por microondas e medicamentos.³⁴⁻³⁶ Nestes casos, a necrose da glândula écrina pode ser explicada por alterações patológicas no vaso sanguíneo dérmico. A necrose écrina, particularmente a porção secretora, é vulnerável a danos hipóxicos quando ocorre comprometimento vascular, que pode resultar de vários fatores, como inflamação, trombose ou obstrução.^{34,37}

Com base nas características biológicas dos exossomos derivados de células-tronco mesenquimais, eles contribuem para a regeneração e reparo tecidual, diminuindo as reações inflamatórias, promovendo a proliferação celular, prevenindo a apoptose e auxiliando no processo de angiogênese.³⁸ Ainda existem poucos relatos disponíveis de complicações, principalmente aquelas relacionadas aos exossomos intradérmicos. Yang HJ et al.³⁹ apresentaram um caso envolvendo múltiplas reações granulomatosas de corpo estranho em locais de injeção, onde um meio condicionado obtido de células-tronco derivadas do sangue do cordão umbilical humano foi administrado para reduzir rugas no pescoço. As lesões manifestaram-se 3 dias após a injeção e persistiram cronicamente durante 7 meses. Estas reações cutâneas foram atribuídas à inflamação crônica não alérgica em granulomas desencadeada pela injeção de substâncias. Os achados em nosso caso podem ser explicados por fatores como inflamação arterial, vasoespasm agudo e obstrução microembólica.⁴⁰ Isso pode resultar em hipóxia tecidual local, levando à necrose das glândulas écrinas e da pele. Em relação à dor intensa sentida, o mecanismo exato por trás dela permanece obscuro. No entanto, parece não ter relação com a acidez do produto, como evidenciado por um resultado de teste de pH de 7. Nossa hipótese é que a dor pode ser atribuída às propriedades pungentes inerentes à solução.

Há um fascínio crescente pelo emprego de derivados celulares como exossomos em abordagens terapêuticas. No entanto, mais estudos clínicos bem desenhados a longo prazo são essenciais para elucidar

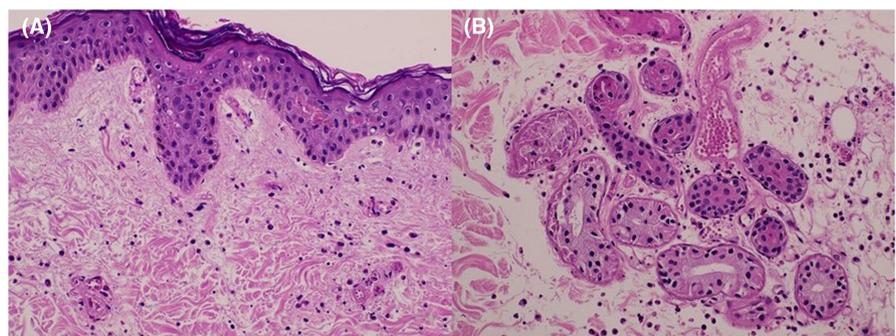


FIGURA 2(A) Queratinócitos necróticos acompanhados por um intersticial infiltrado de células inflamatórias composto por neutrófilos, detritos nucleares e necrose de pequenos vasos sanguíneos na derme superior (hematoxilina e eosina, x400). (B) Necrose de espirais de suor e ductos distais com núcleos parcialmente preservados na camada externa (hematoxilina e eosina, x400).

TABELA 1 Necrose cutânea com envolvimento vascular após administração de materiais injetados*.

Autor (ano) País (Ref.)	Estudar projeto	Descrição do paciente	Injetado materiais	Rota de administração	Início	Eventos adversos	Histopatologia	Tratamento/resultados clínicos
Alijotas-Reig J (2009) Espanha ¹⁶	CR	Uma mulher de 45 anos	Não animal estabilizado hialurônico enchimento ácido	N/D	3 semanas	Prurido, angioedema facial, febre e lesões de urticária espalhando-se por todo o corpo	Envolvimento de pequenas embarcações; foram observados infiltrados linfomonocíticos e deposição de fibrina. Além disso, pequenos focos de depósitos C3 foram encontrados nos capilares	Um curso curto de prednisona oral o tratamento levou à resolução clínica. O produto foi reprovado 26 meses depois, sem complicações.
Ghattaura A et al. (2009) Reino Unido ⁷	CR	Uma menina de 12 anos	BCG vacinação	Intradérmico	N/D	Ulceração extensa no braço esquerdo e progressão da doença para a testa, começando como pústulas e evoluindo para áreas ulcerativas	Inflamação caracterizada por numerosos histiócitos em granulomas mal definidos com microabscessos centrais e células gigantes multinucleadas circundando pequenos vasos sanguíneos	Dosagem inicial de 60mg/dia, reduzida gradualmente ao longo de 4 semanas para uma dose de manutenção de 30mg/dia por 1 ano, mais enxerto de pele dividida nas feridas.
Handschin AE et al. (2005) Alemanha ¹⁸	Sistemático análise	11 mulheres e 10 homens (idade média 62±13 anos)	HBPM	Subcutâneo	7.6±3.4 dias	Eritematoso, subcutâneo lesões com inchaço e dor nos locais de injeção, muitas vezes progredindo para bolhas e, eventualmente, necrose total da pele	Necrose epidérmica, células inflamatórias infiltração e trombose microvascular nos vasos dérmicos.	Descontinuação de HBPM e terapia cirúrgica
Namazin et al. (2020) Irã ¹⁹	CR	Uma mulher de 60 anos	Botulínica toxina A	N/D	6h	Edema, eritema e púrpura no local das injeções com disseminação para a parte inferior da face e pescoço	Eosinofílico e neutrofílico transmural infiltração com necrose fibrinóide das paredes dos vasos, vasculite leucocitoclástica e extravasamento de glóbulos vermelhos	Prednisolona oral (20mg/dia) foi administrado por 2 semanas e depois reduzido gradualmente nas 2 semanas seguintes, levando à remissão clínica.
Namazin et al. (2016) Irã ²⁰	CR	Uma mulher de 45 anos	Botulínica toxina A	N/D	2 horas	Edema proeminente, purpúrico pápulas e eritema na região periorbital e nos locais de injeção na testa	Infiltração transmural de neutrófilos e eosinófilos com inchaço endotelial e necrose fibrinóide das paredes dos vasos e leucocitoclásia, extravasamento de glóbulos vermelhos e infiltração de neutrófilos e eosinófilos no subcutâneo	Prednisolona oral na dose de 40mg administrados 0,5mg/kg e hidroxizina 25mg diário. A prednisolona foi continuada por três dias consecutivos e depois reduzida gradualmente ao longo de 2 semanas, resultando em remissão clínica.
Lij et al. (2019) EUA ²¹	CR	Uma mulher de 54 anos	Enoxaparina	Subcutâneo	8 dias	Púrpura não palpável com eritema circundante em ambos os lados do abdômen inferior	Vasculopatia trombótica com mínimo vasculite	A medicação foi alterada para fondaparinux, seguido de mudança para varfarina, resultando em resolução clínica.
Katsourakis A et al. (2011) Grécia ²²	CR	Um homem de 76 anos	Enoxaparina	Subcutâneo	10 dias	Progressivo, doloroso lesões eritematosas, evoluindo posteriormente para necrose central	Necrose da superfície da pele, bem como coágulos em pequenos vasos sanguíneos com alterações inflamatórias na pele mais profunda	Ao mudar a terapia para Nadroparin, as placas necróticas desapareceram em uma semana.
Haffner M et al. (2018) NÓS ²³	CR	Um homem de 60 anos	Enoxaparina	Subcutâneo	10 dias	Uma grande reação necrótica da pele sobre o local da injeção abdominal	N/D	A enoxaparina foi descontinuada, foram iniciadas bivalirudina e dabigatrana intravenosas; a ferida cicatrizou em 7 meses.

TABELA 1(Contínuo)

Autor (ano) País (Ref.)	Estudar projeto	Descrição do paciente	Injetado materiais	Rota de administração	Início	Eventos adversos	Histopatologia	Tratamento/resultados clínicos
TampakiM et al. (2020) Grécia ²⁴	CR	Uma mulher de 73 anos	Enoxaparina	Subcutâneo	11 dias	Duas lesões eritematosas dolorosas NA assemelhando-se a hematomas no local da injeção evoluiu rapidamente para bolhas necróticas.	N/A	A enoxaparina foi descontinuada, substituído por fondaparinux e posteriormente voltou para varfarina. No acompanhamento de 2 meses, as áreas necróticas estavam completamente curadas.
YangCH et al. (2002) Taiwan ²⁵	CR	Um homem de 40 anos	INF-β-1b	Subcutâneo	3 meses	Uma úlcera necrótica à direita parte superior do braço coberta por escara no local da injeção e cercada por eritema amplo e irregular	Necrose cutânea até o gordura subcutânea com trombose vascular	A ferida foi submetida a cirurgia excisão e foi reparado com retalho.
Brauer DL et al. (2019) Série de casos NÓ ²⁶		1. A37 anos fêmea 2. A56 anos fêmea	SCIT	Subcutâneo	48 horas 1 dia	Inchaço no braço, inicialmente dolorosa, posteriormente cedendo a duas pequenas pápulas necróticas Triângulo, eritematoso, mancha inchada e hiperpigmentada no local da injeção	N/D	SCIT foi descontinuado, deixando cicatrizes persistiu por mais de 6 anos. Após a aplicação tópica de clobetasol, a lesão diminuiu. O paciente então continuou a SCIT por mais de um ano sem complicações semelhantes, e as lesões desapareceram gradualmente ao longo de vários meses.
Crouse E et al. (2022) NÓ ²⁷	CR	Um homem de 35 anos	Buprenorfina	Subcutâneo	1 dia	Ulceração até o subcutâneo	N/D	Desbridamento; local da injeção curado com formação de cicatriz.
Pérez DLC et al. (2016) CR México ²⁸		Um homem de 33 anos	Nadroparina	Subcutâneo	7 dias	Uma pele com bolhas em forma de coração lesão com necrose central e eritema circundante no local da injeção	N/D	N/D
Surendiran A et al. (2012) Índia ²⁹	Série de casos	1. Um menino de 12 anos 2. Um homem de 28 anos 3. Um homem de 52 anos	Cloxacilina	Intradérmico	30 minutos	Dor intensa, coceira e erupção cutânea sobre o local da injeção	N/D	A dor diminuiu espontaneamente

Observação: *A oclusão vascular associada ao ácido hialurônico foi excluída da tabela.

Abreviaturas: BCG; Bacilo Calmette-Guerin; CR, relato de caso; INF-β-1b, interferon beta-1b recombinante; HBPM, heparinas de baixo peso molecular; NA, não disponível; Ref, referência, SCIT, imunoterapia subcutânea; Reino Unido, Reino Unido; EUA, os Estados Unidos.

a imunogenicidade, imunotoxicidade, biodistribuição, persistência, metabolismo, excreção, via de administração, dosagem, concentração e efeitos adversos.^{7,41} Nosso caso destaca os efeitos nocivos da negligência e da utilização de métodos de administração não aprovados. Ele atua como um lembrete crucial aos médicos de que a segurança do paciente e a adesão à ética médica da não-maleficência devem ser sempre fundamentais.⁴² Isto implica seguir rigorosamente as vias aprovadas e recomendadas para administração de medicamentos. É importante observar que o uso de injeção subdérmica como via de administração carece de aprovação.^{5,10} O envolvimento em tais práticas prejudiciais pode resultar não apenas em danos físicos estéticos, mas também em sofrimento mental, afetando profundamente a qualidade de vida do paciente.^{43,44}

Na ausência de um tratamento padrão para este fenômeno, um tratamento baseado em alterações patológicas é o mais adequado. No nosso caso, a prednisona oral foi administrada por um período de 7 dias. Após o tratamento, as lesões apresentaram resolução notável, deixando cicatrizes atróficas e hiperpigmentação pós-inflamatória. Uma vez que o risco de efeitos adversos da injeção intradérmica como via de administração pode não ser previsto pela aplicação tópica ou teste de contato. Portanto, recomendamos que o modo de entrega siga rigorosamente as recomendações dos fabricantes.

4 | CONCLUSÕES

Apresentamos um caso de necrose cutânea como resultado de comprometimento vascular cutâneo devido à injeção de exossomo. Os profissionais devem realizar procedimentos cosméticos com base nas orientações e recomendações dos fabricantes. Além disso, são necessários mais estudos clínicos bem concebidos para esclarecer vários aspectos, incluindo imunogenicidade, imunotoxicidade, biodistribuição, persistência, metabolismo, excreção, vias de administração preferidas, dosagem ideal, concentração, potenciais efeitos secundários, bem como, fármaco-fármaco e compatibilidade medicamento-fluido de certos produtos injetáveis.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE Nenhum conflito de interesses.

DECLARAÇÃO DE ABILIDADE DE AVALIAÇÃO DE DADOS

Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis no autor correspondente mediante solicitação razoável.

DECLARAÇÃO DE ÉTICA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Walailak (WUEC-23-237-01). A pesquisa foi conduzida de forma ética, de acordo com a Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial. O consentimento informado por escrito foi obtido do paciente para publicação desta apresentação de caso e de quaisquer imagens que o acompanham.

ID ORC

Weeratian Tawanwongsri  <https://orcid.org/0000-0002-1949-7323>

REFERÊNCIAS

- Li T, Yan Y, Wang B, et al. Exossomos derivados de células-tronco mesenquimais do cordão umbilical humano aliviam a fibrose hepática. *Desenvolvedor de células-tronco*. 2013;22(6):845-854.
- Hartman N, Loyal J, Fabi S. Atualização sobre exossomos em estética. *Dermatol Surg*. 2022;10(1097):862-865.
- Shi H, Wang M, Sun Y, Yang D, Xu W, Qian H. Exossomos: terapêutica emergente baseada em células livres em doenças dermatológicas. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:736022.
- Wang WM, Wu C, Jin HZ. Exossomos em doenças inflamatórias crônicas da pele e tumores de pele. *Exp Dermatol*. 2019;28(3):213-218.
- Davies O, Williams S, Goldie K. O panorama terapêutico e comercial das vesículas de células-tronco na dermatologia regenerativa. *Liberção de controle J*. 2023;353:1096-1106.
- Shao S, Fang H, Li Q, Wang G. Vesículas extracelulares em doenças inflamatórias da pele: da fisiopatologia ao tratamento. *Teranóstica*. 2020;10(22):9937-9955.
- Xiong M, Zhang Q, Hu W, et al. Os novos mecanismos e aplicações dos exossomos em dermatologia e estética médica cutânea. *Pharmacol Res*. 2021;166:105490.
- Thakur A, Shah D, Rai D, et al. Valores terapêuticos dos exossomos em cosméticos, cuidados com a pele, regeneração de tecidos e doenças dermatológicas. *Cosméticos*. 2023;10(2):65.
- Kee LT, Ng CY, Al-Masawa ME, et al. Vesículas extracelulares na estética facial: uma revisão. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12):6742.
- FDA. Alerta do consumidor sobre produtos de medicina regenerativa, incluindo células-tronco e exossomos. <https://www.fda.gov/vaccines-bloodbiologics/consumers-biologics/consumer-alert-regenerative-medic-ine-products-incluindo-células-tronco-e-exossomas>
- Rezaei J, Fegghi M, Etemadi T. Uma revisão sobre a aplicação de exossomos em ensaios clínicos: perspectiva, questões e desafios. *Sinal Comum Celular*. 2022;20(1):145.
- Antiga E, Verdelli A, Bonciani D, et al. Vasculites cutâneas induzidas por drogas. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015;150(2):203-210.
- Grau RG. Vasculite induzida por drogas: novos insights e uma mudança na lista de suspeitos. *Curr Representante de Reumatol*. 2015;17(12):71.
- Yaseen K, Nevares A, Tamaki H. Um destaque sobre a vasculite induzida por drogas. *Curr Representante de Reumatol*. 2022;24(11):323-336.
- Llamas-Velasco M, Alegría V, Santos-Briz Á, Cerroni L, Kutzner H, Requena L. Vasculopatia não vasculítica oclusiva. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(9):637-662.
- Aljotas-Reig J. Vasculite urticariforme recorrente relacionada à injeção de preenchimento cutâneo de ácido hialurônico não animal. *Dermatol Surg*. 2009;35(Supl 1):395-397; discussão 397-398.
- Ghattaura A, Eley K, Molenaar E, Smith G. Um caso de vasculite ulcerativa extensa após vacinação com BCG. *J Plast Reconstr Estética Surg*. 2009;62(8):e286-e289.
- Handschin AE, Trentz O, Kock HJ, Wanner GA. Necrose cutânea induzida por heparina de baixo peso molecular – uma revisão sistemática. *Cirurgia do Arco de Langenbecks*. 2005;390(3):249-254.
- Namazi N, Najjar NN. Vasculite além das áreas de injeção de toxina botulínica, aumentando as preocupações? *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(8):1936-1939.
- Namazi N, Robati RM, Dadkhahfar S, Shafiee A, Bidari-Zerehpoush F. Vasculite com paniculite após injeção de toxina botulínica para uso cosmético. *Dermatologia Prática e Conceitual*. 2016;6(1):19-21.
- Li J, Inwald G, Thomas M. Um caso raro de necrose cutânea induzida por enoxaparina sem trombocitopenia. *Am J Phys Med Reabilitação*. 2019;98(5):e51.
- Katsourakis A, Noussios G, Kapoutsis G, Chatzitheoklitos E. Necrose cutânea induzida por heparina de baixo peso molecular: relato de caso. *Representante Médico do Casa*. 2011;2011:857391.
- Haffner M, Heyrani N, Meehan JP, Giordani M. Necrose cutânea induzida por enoxaparina no local da injeção após artroplastia total do joelho. *Artroplasto hoje*. 2018;4(1):10-14.

24. Tampaki M, Antoniadou V, Klonaris C, Samarkos M. Necrose cutânea induzida por enoxaparina sem trombocitopenia induzida por heparina. *Arheia Ellenikes Iatrikes*. 2020;37(4):532-535.
25. Yang CH, Chen CH, Chan HL. Necrose cutânea após injeção de interferon-beta-1b recombinante. *Chang Gung Med J*. 2002;25(11):774-777.
26. Brauer DL, Woessner K, Simon R, Modena B, White A. A imunoterapia subcutânea induziu necrose cutânea local. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2402-2403.
27. Crouse E, Haight J, Tobarran N, Nichols C, Cumpston KL, Wills BK. Necrose cutânea após injeção dérmica inadvertida de buprenorfina de liberação prolongada. *J Viciado Med*. 2022;16(2):242-245.
28. Pérez DLC, Peña-Romero AG, Díaz-González JM, Domínguez-Cherit J. Necrose cutânea induzida por nadroparina: manifestação clínica de HIT-2 mesmo na ausência de trombocitopenia. *Representante de caso do BMJ*. 2016;2016:bcr2016215288.
29. Surendiran A, Kaku MV, Adithan C. Erro de medicação – necrose cutânea induzida inadvertidamente por cloxacilina intradérmica em altas doses. *Indiano J Pharmacol*. 2012;44(1):122-123.
30. Branco MM, Capitani EMD, Cintra ML, Hyslop S, Carvalho AC, Bucarechi F. Bolhas de coma após intoxicação por depressores do sistema nervoso central: relato de caso incluindo achados histopatológicos. *Um sutia Dermatol*. 2012;87:615-617.
31. Cheshire WP, Freeman R. Distúrbios da sudorese. *Semin Neurol*. 2003;23(4):399-406.
32. Ferreli C, Sulica V, Aste N, Atzori L, Pinna M, Biggio P. Necrose da glândula sudorípara induzida por drogas em um paciente não comatoso: uma apresentação de caso. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(4):443-445.
33. Setterfield J, Robinson R, MacDonald D, Calonje E. Bolhas induzidas por coma e necrose das glândulas sudoríparas após clobazam. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(3):215-218.
34. Shakshouk H, Johnson EF, Peters MS, Wieland CN, Comfere NI, Lehman JS. Inflamação e necrose écrina cutânea: revisão das doenças inflamatórias que afetam o aparelho écrino, incluindo novas associações. *Hum Patol*. 2021;118:71-85.
35. Melrose E, Laageide L, Mutgi K, Stone MS, Wanat KA. A necrose induzida por pressão pode mimetizar a púrpura retiforme. *Representante de caso JAAD*. 2018;4(4):365-367.
36. Hatano T, Fukasawa N, Miyano C, Wiederkehr I, Miyawaki T. Alterações patológicas na hiperidrose axilar e axilar Osmidrose induzida por tratamento com micro-ondas: comparação entre irradiação de passagem única e dupla. *Lasers Surg Med*. 2021;53(9):1220-1226.
37. Beveridge G, Lawson A. Ocorrência de lesões bolhosas na intoxicação aguda por barbitúricos. *Br Med J*. 1965;1(5438):835-837.
38. Yin S, Ji C, Wu P, Jin C, Qian H. Células-tronco mesenquimais do cordão umbilical humano e exossomos: formas bioativas de reparo de lesões teciduais. *Am J Transl Res*. 2019;11(3):1230-1240.
39. Yang HJ, Na H, Lee WJ, Chang SE, Lee MW, Won CH. Reação granulomatosa à injeção dérmica de fatores de crescimento de células-tronco mesenquimais derivadas do sangue do cordão umbilical: relato de caso. *Representante Interno do Caso Médico J*. 2021;14:719-723.
40. Kim KK, Chae DS. Síndrome de Nicolau: uma revisão de literatura. *Mundo J Dermatol*. 2015;4(2):103-107.
41. Yang G, Waheed S, Wang C, Shekh M, Li Z, Wu J. Exossomos e suas estratégias de bioengenharia na cicatrização de feridas cutâneas e complicações relacionadas: conhecimento atual e perspectivas futuras. *Int J Biol Sci*. 2023;19(5):1430-1454.
42. Varkey B. Princípios de ética clínica e sua aplicação à prática. *Prática Med Princ*. 2020;30(1):17-28.
43. Atiyeh BS, Rubeiz MT, Hayek SN. Cirurgia estética/cosmética e desafios éticos. *Cirurgia Plástica Estética*. 2020;44(4):1364-1374.
44. Ratushny V, Allen HB. O efeito da negligência médica na dermatologia e especialidades afins. *J Med Ciências Res.* 2007;1:16.

INFORMAÇÕES DE APOIO

Informações de apoio adicionais podem ser encontradas online na seção Informações de Apoio no final deste artigo.

Como citar este artigo: Tawanwongsri W, Vachiramom V. Necrose cutânea após injeção intradérmica de exossomo liofilizado: relato de caso e revisão da literatura. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23:1597-1603. faça: [10.1111/jocd.16206](https://doi.org/10.1111/jocd.16206)