

PUREKEMIXA

Believe in the Power of Purity

EXO SKIN CELLS REGENERATION



SCIENTIFIC
RESULTS



PATENTS



ORGANIC

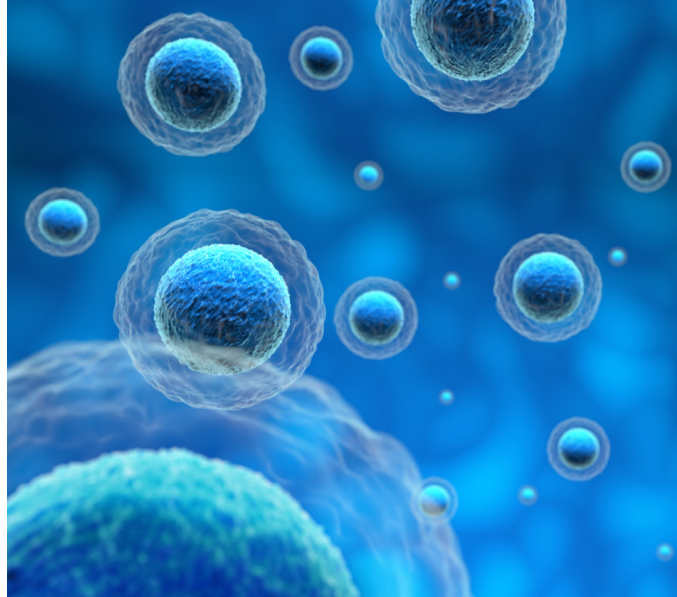


MADE IN
ITALY



DISTRIBUIDOR
OFICIAL NO BRASIL

exolab
I T A L I A



EXO SKIN CELLS REGENERATION

O que são os Exossomos?

Os exossomos são vesículas subcelulares de pequenas dimensões que encapsulam e transportam moléculas essenciais à vida, incluindo proteínas, lipídeos, antioxidantes e ácidos nucleicos.

Eles atuam como mensageiros entre as células e desempenham um papel crucial na comunicação celular, transmitindo informações e sinais importantes que ajudam a regular uma variedade de processos biológicos.

Exossomos ganharam atenção como potenciais sistemas de administração de nanofármacos, uma vez que se caracterizam por várias propriedades desejáveis, tais como pequenas dimensões (normalmente 30-150 nm de diâmetro, biocompatibilidade e elevada estabilidade).

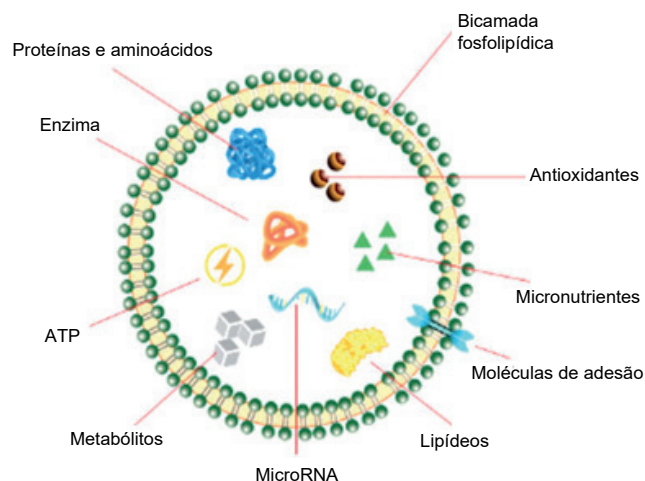
Eles desempenham um papel crucial na diferenciação celular, na morte celular programada, no desenvolvimento e recuperação de doenças, na resposta imunitária e na inflamação, transportando cargas de proteínas, ácidos nucleicos e lipídeos.

Em suma, os exossomos podem comunicar com as células-alvo, fundir-se com a membrana plasmática e liberar cargas bioativas diretamente no citoplasma, levando à ativação da via de sinalização relevante e à regulação da expressão genética específica.

Dhondt B, et al. J Extracell Vesicles. 2020;9:1736935. Maacha S, et al. Mol Cancer. 2019;18:55. Urbanelli L, et al. Vaccines. 2019;7.

Fontes de Exossomos

- Exossomos derivados de células estaminais mesenquimais (MSCs);
- Nanopartículas semelhantes a exossomos derivadas de plantas (PDENs);
- Exossomos derivados do leite;
- Exossomos derivados de células imunes;
- Exossomos nos fluidos corporais.



A investigação científica e médica está a assistir a um aumento maciço da literatura sobre vesículas extracelulares (VEs). De um ponto de vista morfológico, as vesículas extracelulares incluem vesículas de tamanho micro e nano. No entanto, esta classificação simplista não tem em conta a fonte das vesículas extracelulares, incluindo as células e as espécies a partir das quais as EVs são obtidas, nem as condições microambientais durante a produção de EVs.

Estes dois fatores são de importância crucial para a potencial utilização de vesículas extracelulares como agentes terapêuticos. De fato, a escolha dos EVs mais adequados para a administração de medicamentos continua a ser um debate aberto, na medida em que a utilização de vesículas extracelulares de origem humana pode ter pelo menos dois problemas principais:

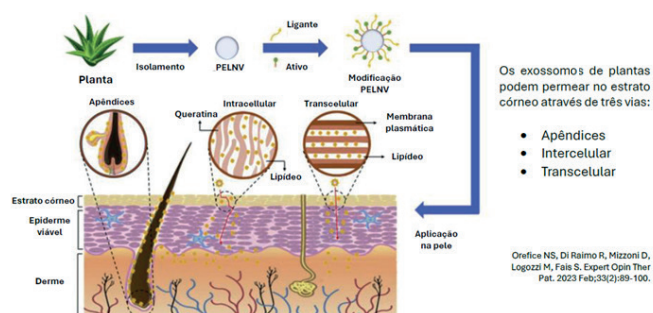
- As vesículas extracelulares autólogas de um doente podem libertar moléculas perigosas;
- A produção de vesículas extracelulares está também limitada às condições de uma fábrica de células para utilização industrial em grande escala.

A literatura recente, embora limitada a apenas alguns artigos, quando comparada com os artigos sobre a utilização de vesículas extracelulares humanas, **sugere que as nanovesículas**

derivadas de plantas (PDNV) podem representar uma ferramenta valiosa para uma utilização ampla nos cuidados de saúde.

Vantagens das nanovesículas provenientes da agricultura biológica:

- São nanovesículas naturais oferecidas pela natureza que podem ser usadas para fornecer uma ferramenta valiosa para comunicações célula-a-célula;
- Suas membranas lipídicas protegem os bioativos de agentes externos, incluindo pH, variações térmicas e de luz;
- Sofrem mecanismo natural de absorção celular através da fusão membrana-membrana e, através deste mecanismo, podem passar algumas barreiras, incluindo a barreira cerebral e a placenta;
- São tolerados pelo sistema imune, na medida em que estão contidos em alimentos atualmente consumidos pelos seres humanos;
- Têm uma escalabilidade verificada e, por isso, são adequados para aplicações industriais;
- Não são tóxicos, na medida em que são derivados de frutos e vegetais da agricultura biológica.



Assim, a primeira afirmação que podemos propor é que as nanovesículas extraídas de frutos e vegetais derivados da agricultura biológica podem representar "o nanovetor ideal para qualquer tipo de molécula terapêutica".

Logozzi M, Di Raimo R, Mizzone D, Fais S. Int J Mol Sci. 2022 Apr 28;23(9):4919

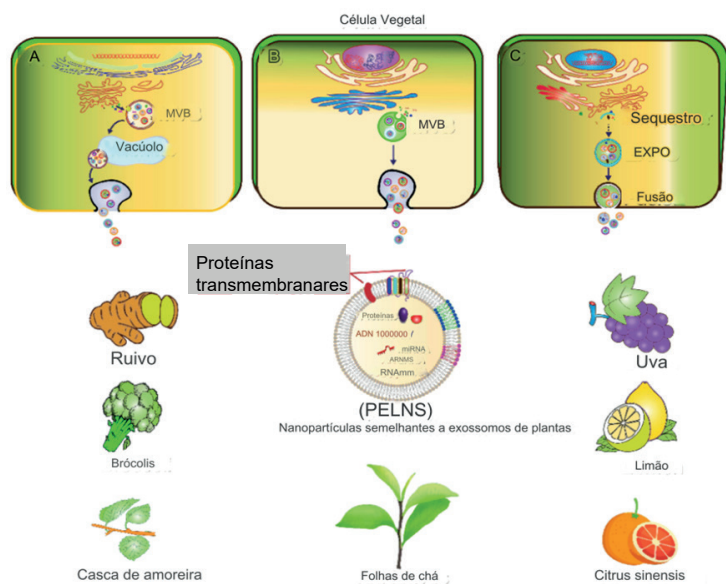
Exossomos derivados de plantas: Inovação tecnológica em sistemas drug delivery

O recente rápido desenvolvimento no campo da nanotecnologia baseada em vesículas extracelulares (EVs) proporcionou oportunidades sem precedentes para plataformas de nanomedicina.

Como nanocarreadores naturais, vesículas extracelulares como exossomos, e as nanopartículas semelhantes a exossomos derivados de plantas (PDENs), possuem características únicas de estrutura/composição/morfologia e apresentam excelentes propriedades físicas e químicas/bioquímicas, tornando-os uma nova geração de nanomedicina.

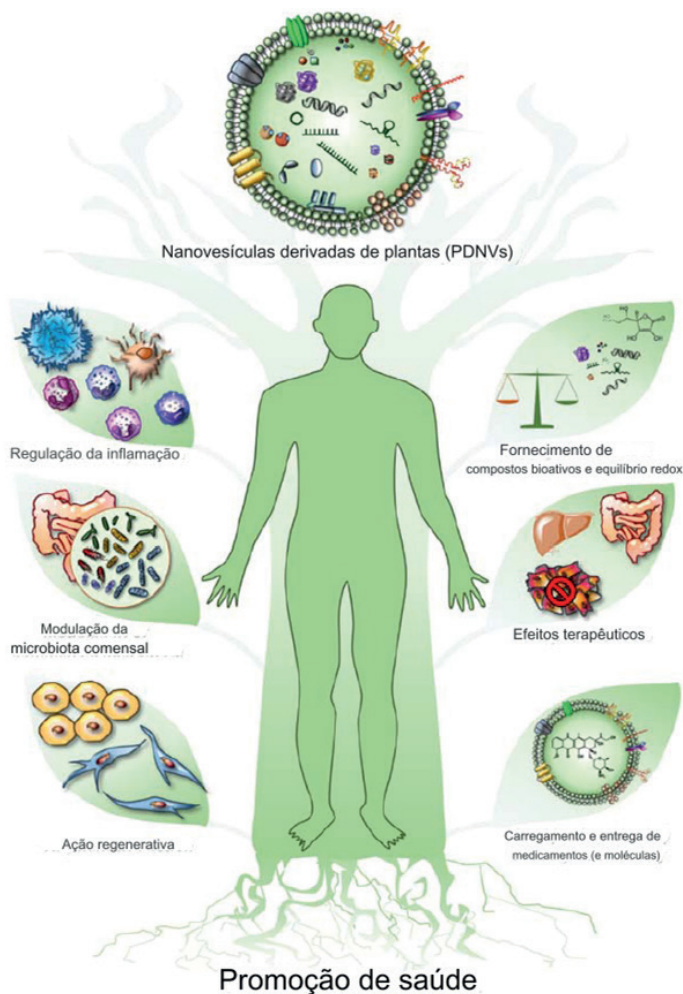
São isoladas de diferentes fontes comestíveis, como frutas e vegetais, raízes e tubérculos amiláceos, nozes e sementes, e plantas frescas e secas. Simultaneamente aos estudos sobre PDEV, as nanovesículas semelhantes a exossomos derivados de plantas têm atraído uma atenção considerável devido à sua elevada reprodutibilidade e resultados promissores.

Li DF, et al. Int J Nanomedicine. 2022 Sep 5;17:3893-3911. Orifice NS, et al. Expert Opin Ther Pat. 2023 Feb;33(2):89-100.



(A) Via vacuolar; (B) Via MVBs; (C) Via de exocitose por organela exocisto-positiva (EXPO).

Apesar de uma apreciação crescente da importância dos exossomos em mamíferos, os exossomos derivados de plantas são detectados mais cedo do que os exossomos derivados de células de mamíferos.



Nanopartículas semelhantes a exossomos de células vegetais podem ser liberadas através de múltiplas vias. Por exemplo, a fusão de corpos multivesiculares (MVBs) com a membrana plasmática (PM) pode liberar vesículas intraluminais (ILVs) como exossomos; o vacúolo se funde com o PM como uma via vacuolar para liberar exossomos; e organela positiva para exocisto (EXPO) também pode direcionar exossomos de liberação (Figura acima). Os PDENVs são principalmente isolados de plantas comestíveis, como gengibre, brócolis, Citrus sinensis, limão e toranja.

Evidências recentes demonstraram que as PDENVs podem ser transportadas para outros órgãos através do fluxo sanguíneo e funcionar à distância nas células receptoras.

Além disso, os PDENVs têm ganhado enorme atenção devido ao seu potencial para regular processos

fisiológicos e patológicos e desenvolver veículos terapêuticos.

Lange H, Gagliardi D. *Enzymes*. 2012;31:31–52.79. Mao Y, Han M, Chen C, et al. *Nanoscale*. 2021;13:20157–20169. Deng Z, Rong Y, Teng Y, et al. *Mol Ther*. 2017;25:1641–1654. Wang QL, Zhuang X, Sriwastva MK, et al. *Theranostics*. 2018;8:4912–4924. Bruno SP, Paolini A, D’Oria V, et al. *Front Nutr*. 2021;8:778998. Lei C, Teng Y, He L, et al. *iScience*. 2021;24:102511. Díez-Sainz E, Lorente-Cebrian S, Aranaz P, et al. *Front Nutr*. 2021;8:586564. Sundaram K, Miller DP, Kumar A, et al. *iScience*. 2019;21:308–327.

Exo Skin Cells Regeneration: Único exossomo derivado de planta disponível no Brasil



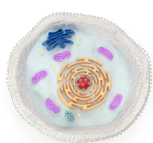
É uma mistura de vesículas extracelulares, isoladas de diferentes frutos e legumes orgânicos, com efeito sinérgico. Origem: Mandarina (*Citrus reticulata*), Laranja vermelha (*Citrus sinensis* Orange), Papaia (*Carica papaya* L.), Pomegranate (*Punica granatum*) e Uva (*Vitis vinifera*).

Exo Skin Cells Regeneration possui uma combinação riquíssima de compostos bioativos:

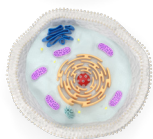
- Ácido cítrico: é um alfa hidroxiácido (AHA) que tem propriedades esfoliantes, pode ajudar a melhorar a textura da pele e pode ajudar a reduzir manchas escuras.
- Ácido Ascórbico: é uma vitamina que estimula o metabolismo do tecido conjuntivo, estimula a produção de colágeno, inibe a degradação do colágeno e apoia a cicatrização de danos no tecido conjuntivo. Adequado para peles impuras.
- Glutathione: é um antioxidante que ocorre naturalmente na pele, onde ajuda a defender contra sinais visíveis de danos ambientais.

- Catalase: reforça a defesa antioxidante do organismo, reduzindo o envelhecimento.
- Superóxido dismutase (SOD): é uma enzima antioxidante que ajuda a neutralizar os efeitos nocivos dos radicais livres produzidos durante o metabolismo celular. Desempenha um papel importante na proteção das células contra a inflamação e os danos oxidativos.

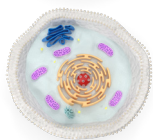
Recomendações para manipulação Exo Skin Cells Regeneration:



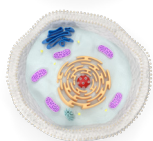
Concentração de uso: 1%



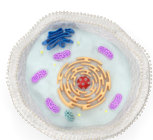
Totalmente dispersível em água



Estável numa vasta faixa de pH

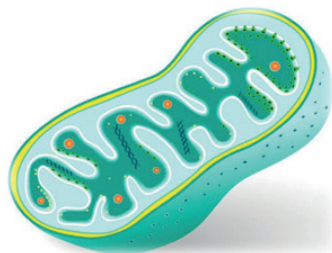


Para emulsões: deve ser adicionado quando as temperaturas atingirem < 40°C, após a fase de arrefecimento estar completa, evitar homogeneizar após a adição do produto



Para sistemas à base de água: deve ser adicionado a temperaturas < 40°C

Eficácia: Avaliação potencial de membrana das mitocôndrias



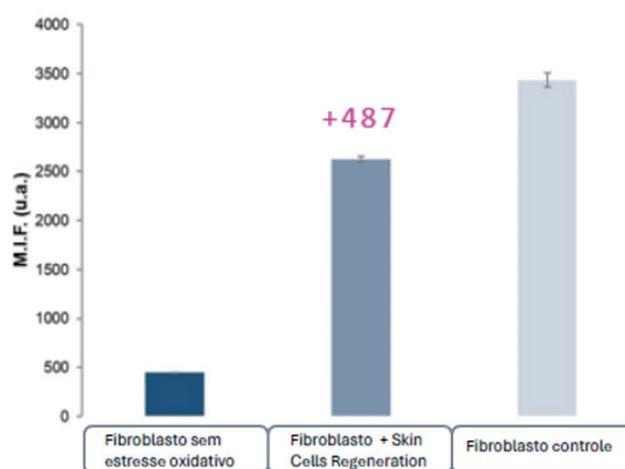
O potencial de membrana mitocondrial é um componente essencial no processo de armazenamento de energia durante a fosforilação oxidativa. Juntamente com o gradiente de prótons, forma o potencial transmembranar de íons de hidrogênio que é

explorado para produzir ATP.

O potencial de membrana mitocondrial desempenha um papel fundamental na homeostase mitocondrial através da eliminação seletiva das mitocôndrias disfuncionais.

Estudo avaliou a capacidade do Exo Skin Cells Regeneration no potencial de membrana mitocondrial. O stress oxidativo foi induzido em fibroblastos e, subsequentemente, estes foram tratados com exossomos de plantas.

Resultados:



Nos fibroblastos tratados com Exo Skin Cells Regeneration, proporcionou aumento de 487% do Potencial de Membrana Mitocondrial em comparação com as células de controle oxidadas.

O Potencial de Membrana Mitocondrial é um indicador crucial da saúde e função das mitocôndrias, as principais produtoras de energia nas células.

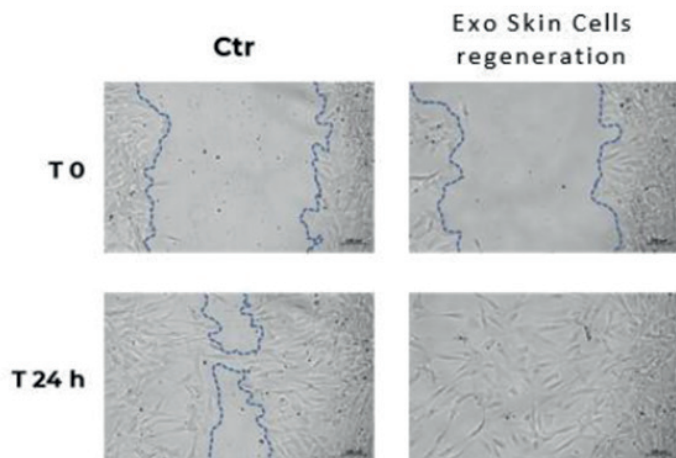
O aumento significativo observado após o tratamento com Exo Skin Cells Regeneration sugere um potencial impacto positivo na capacidade das mitocôndrias de gerar energia de forma eficiente, o que pode ser benéfico para a função celular e a regeneração de tecidos.

Além disso, a capacidade dos exossomos de plantas em modular a resposta ao stress oxidativo em células humanas destaca o potencial dessa abordagem na promoção da saúde e na investigação de terapias baseadas em exossomos.

Orefice NS, Di Raimo R, Mizzone D, Logozzi M, Fais S. Expert Opin Ther Pat. 2023 Feb;33(2):89-100. Logozzi M, et al. Int J Mol Sci. 2022 Apr 28;23(9):4919. Logozzi M, Di Raimo R, Mizzone D, Fais S. Int J Mol Sci. 2021 Jul 29;22(15):8170.

Eficácia: Avaliação da cicatrização cutânea

O processo de cicatrização de feridas é um processo complexo e dinâmico de substituição de estruturas celulares e camadas de tecido desvitalizadas e em falta. O teste foi efetuado em fibroblastos. A Regeneração de Células da Pele ajuda e acelera a reparação de feridas, com um fechamento completo da ferida após 24 horas de tratamento.

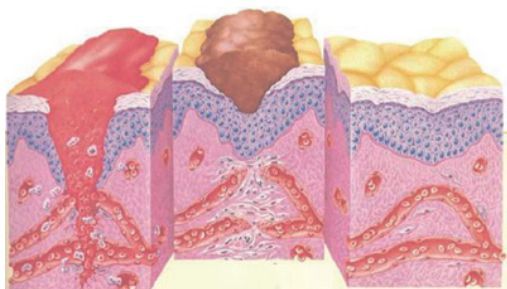


Após o tratamento com Exo Skin cells Regeneration, a ferida fechou 100% após 24 horas. Enquanto os fibroblastos de controle cicatrizaram apenas 70% da ferida.

Esses resultados demonstram melhoria significativa na capacidade de cicatrização das células da pele após o tratamento com Exo Skin cells Regeneration.

Com essa taxa de fechamento da ferida em apenas 24 horas, os resultados promissores sugerem um potencial impacto positivo no tratamento de feridas e na regeneração cutânea.

A pele possui uma capacidade notável de se renovar e se reparar, graças à proliferação de células especializadas e à atuação de diversos mecanismos biológicos. O processo de cicatrização pode ser dividido em três fases principais:



1. Fase Inflamatória: Imediatamente após a lesão, ocorre a construção dos vasos sanguíneos para minimizar o sangramento, seguida do influxo de células do sistema imunológico para combater infecções e remover detritos celulares. Células como macrófagos e neutrófilos fagocitam células mortas e microrganismos, liberando mediadores químicos que promovem a inflamação e o início da cicatrização.

2. Fase Proliferativa: Caracterizada pela proliferação de fibroblastos, células responsáveis pela produção de colágeno e outros componentes da matriz extracelular. O tecido de granulação se forma, preenchendo a ferida com novos vasos sanguíneos e tecido conjuntivo. As células epiteliais migram das bordas da ferida, cobrindo-a gradativamente e restaurando a barreira cutânea.

3. Fase de Remodelação: Ocorre a reorganização e maturação do colágeno, conferindo maior resistência à cicatriz. Essa fase pode durar meses, com a remodelação gradual do tecido e diminuição da visibilidade da cicatriz.

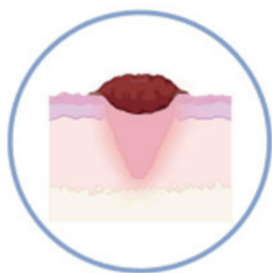
Eficácia: Avaliação da cicatrização cutânea

A regulação da inflamação tem um papel muito significativo na regeneração dos tecidos. Além disso, a imunocompetência é a chave que afeta a perda e o sucesso dos processos regenerativos. Isto deve-se ao fato de uma inflamação baixa permitir a destruição de tecidos por agentes patogênicos, enquanto uma inflamação elevada e crônica conduz a condições patológicas. Ambas as condições resultam numa alteração da regeneração dos tecidos.

Por conseguinte, o equilíbrio dos processos inflamatórios é uma abordagem promissora para promover uma melhor regeneração dos tecidos. Deste ponto de vista, as atividades imunomoduladoras Eco Skin Cells Regeneration tornaram-se uma necessidade para proporcionar microambientes ideais para a regeneração dos tecidos.

A inflamação crônica, por exemplo, está frequentemente associada a reparações fibróticas causadas pela grande produção de citocinas pró-inflamatórias em feridas agudas; por conseguinte, é necessária

ria uma resolução acelerada para que ocorra uma regeneração adequada.



Pesquisadores relataram a promoção de marcadores de genes de regeneração da pele e a cicatrização de feridas após a administração de Exossomos derivados de plantas, como o Exo Skin Cells Regeneration.

Referindo-se aos estudos anteriores, os RNAmi derivados de Exossomos derivados de plantas podem potencialmente realizar a reprogramação celular para direcionar a polarização de macrófagos e, assim, aumentar a inflamação para alcançar a resolução.

Verificou-se também que os RNAsmi de Exossomos derivados de plantas regulam possivelmente a plasticidade das células viáveis remanescentes no local da lesão e modulam a matriz extracelular para iniciar a diferenciação celular, a proliferação e a regeneração dos tecidos.

Teng, Y.; et al. Mol. Ther. 2021, 29, 2424–2440. Han, J.; et al. J. Nanobiotechnology 2022, 20, 455. Moghadasi, S.; et al. J. Transl. Med. 2021, 19, 1–21. Wei, W.; et al. Front. Pharm. 2021, 11, 590470. Cavalieri, D. et al. Sci. Rep. 2016, 6, 2576. Gavriluk TR, et al. Front Immunol. 2020 Aug 7;11:1695. Essandoh, et al. Shock 2016, 46, 122–131. Sen, C.K.; Ghatak, S. Am. J. Pathol. 2015, 185, 2629–2640. Kim, M.; Park, J.H. I. Pharmaceutics 2022, 14, 1905.

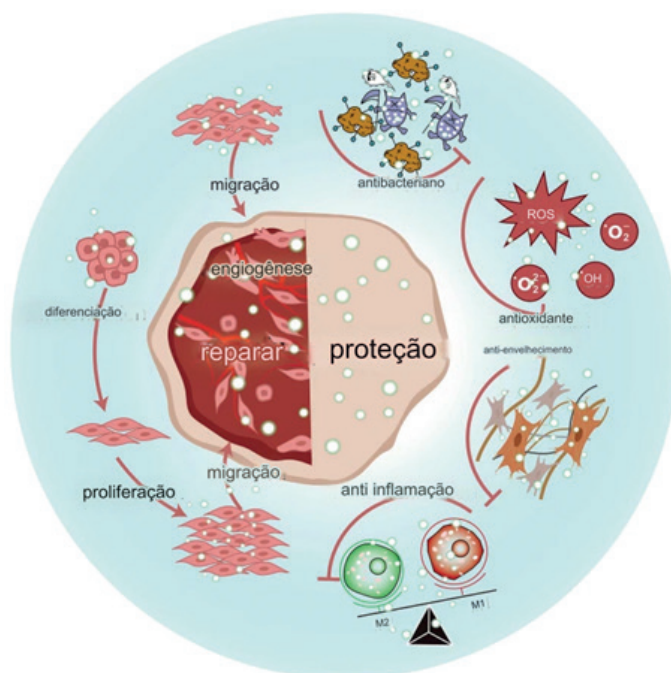
Eficácia: Avaliação da cicatrização cutânea – Capacidade antioxidante do Exo Skin Cells Regeneration

A capacidade antioxidante do Exo Skin Cells Regeneration também desempenha indiretamente um papel importante na regeneração dos tecidos. O tecido e a célula lesionados produzem EROs que conduzem à ativação de vários fatores de transcrição pró-inflamatórios, como a Jun N-terminal quinase (JNK). Além disso, as células ativam a transcrição de Nrf2 para procurar o equilíbrio do stress oxidativo.

Condições com stress oxidativo excessivo e prolon-

gado podem danificar o conteúdo celular, levando a uma regeneração alterada. Nesta altura, as atividades antioxidantes dos Exossomos derivados de plantas como o Exo Skin Cells Regeneration, tornaram-se uma estratégia promissora para permitir a regeneração dos tecidos e a cicatrização adequada das feridas.

Bioatividade dos Exossomos derivados de plantas, como o Exo Skin Cells Regeneration na proteção e reparação dos tecidos.



A capacidade antioxidante do Exo Skin Cells Regeneration também pode promover a proliferação celular e a cicatrização de feridas através da ativação do Nrf2 para manter a homeostase redox celular, como demonstrado em teste de abrasão “scratch test”.

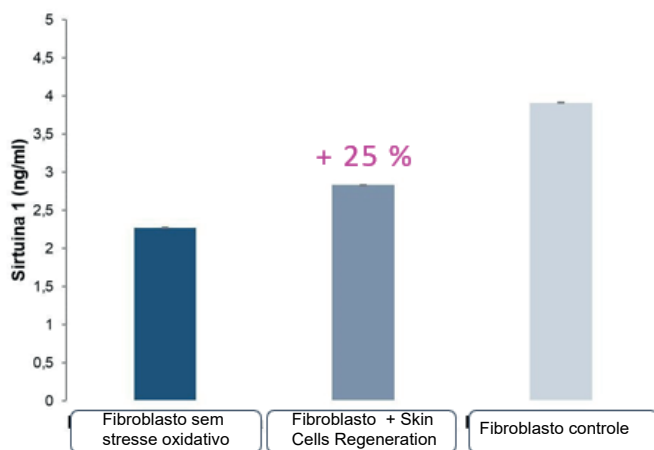
Além disso, o elevado número de RNAmi nos PDENs pode desempenhar um papel na homeostase do stress oxidativo, uma vez que os RNAmi podem modular os sensores redox, a atividade antioxidante e a regulação do stress oxidativo nas células. Além disso, foi referido que alguns RNAmi são modulados pelo nível de antioxidantes. Consequentemente, a homeostase entre o miRNA, o antioxidante e o stress oxidativo pode afetar indiretamente a capacidade regenerativa das células.

Karin, M.; Clevers, H. Nature 2016, 529, 307–315. Shafi, S.; et al. Front. Cardiovasc. Med. 2019, 6, 28. Liu, Z.; et al. Front. Physiol. 2018, 9, 477. Kahroba, H. et al. Biochimie 2020, 171–172, 103–109. Kim, M.K.; et al. Tissue Eng. Regen. Med. 2021, 18, 561–571. Carbonell, T.; et al. Redox. Biol. 2020, 36, 101607. Lee, Y.; Im, E. Antioxidants 2021, 10, 377.

Eficácia: Quantificação da sirtuína

A Sirtuína 1 está envolvida na resposta ao stress oxidativo, na inflamação e na função mitocondrial. Regula as atividades transcricionais de várias proteínas envolvidas na resposta ao stress oxidativo, aumenta o número de mitocôndrias e a função respiratória.

A ativação das Sirtuínas tem um enorme impacto na atividade dos fibroblastos, mantendo um nível de energia no metabolismo e na regeneração das células (estaminais).



Os fibroblastos sob stress oxidativo e tratados com Eco Skin Cells Regeneration mostraram expressão aumentada de Sirtuína 1 em comparação com as células de controle oxidadas.

Aumento da expressão da Sirtuína 1 em 25% nas células tratadas, promovendo a atividade regenerativa da pele.

Isso demonstra que a quantificação da Sirtuína 1 é um indicador importante da eficácia do Eco Skin Cells Regeneration no combate ao stress oxidativo e na promoção da regeneração da pele.

Orefice NS, Di Raimo R, Mizzoni D, Logozzi M, Fais S. Expert Opin Ther Pat. 2023 Feb;33(2):89-100. Logozzi M, et al. Int J Mol Sci. 2022 Apr 28;23(9):4919. Logozzi M, Di Raimo R, Mizzoni D, Fais S. Int J Mol Sci. 2021 Jul 29;22(15):8170.

A Sirtuína 1 afeta as alterações cutâneas relacionadas com a radiação ultravioleta através de numerosos alvos. O envelhecimento cronológico é eminentemente influenciado por vários fatores ambientais que, podem ser divididos nas seguintes categorias principais: radiação solar, poluição atmosférica, fumo do tabaco, estresse, nutrição, falta de sono e temperatura. Estima-se que até 90%

dos sintomas de envelhecimento facial prematuro estejam relacionados com a exposição cumulativa à luz solar.

Um estudo recente que investigou a expressão epidérmica de SIRT1 em amostras obtidas de voluntários saudáveis revelou uma expressão significativamente reduzida na área exposta ao sol em comparação com a pele não exposta. Os resultados sugerem a relevância da regulação epigenética da expressão genética na patogénese do foto-envelhecimento.

Krutmann, J.; Bouloc, A.; Sore, G.; Bernard, B.A.; Passeron, T. J. Dermatol. Sci. 2017, 85, 152–161. Flament, F.; et al. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2013, 6, 221–232. Bosch, R.; et al. Antioxidants 2015, 4, 248–268. Watt, F.M.; et al. Perspect. Biol. 2011, 3, a005124. Cole, M.A.; et al. J. Cell Commun. Signal. 2018, 12, 35–43. Varani, J.; et al. Am. J. Pathol. 2006, 168, 1861–1868. Quan, T.; et al. J. Investig. Dermatol. 2013, 133, 658–667

Eficácia: Quantificação da sirtuína – Papel no envelhecimento cutâneo

O fotodano é atribuído à radiação UVB (280-315 nm), UVA (315-400 nm), luz visível (400-740 nm) e radiação infravermelha (740 nm-1 mm), com uma penetração mais profunda na pele com o aumento do comprimento de onda.

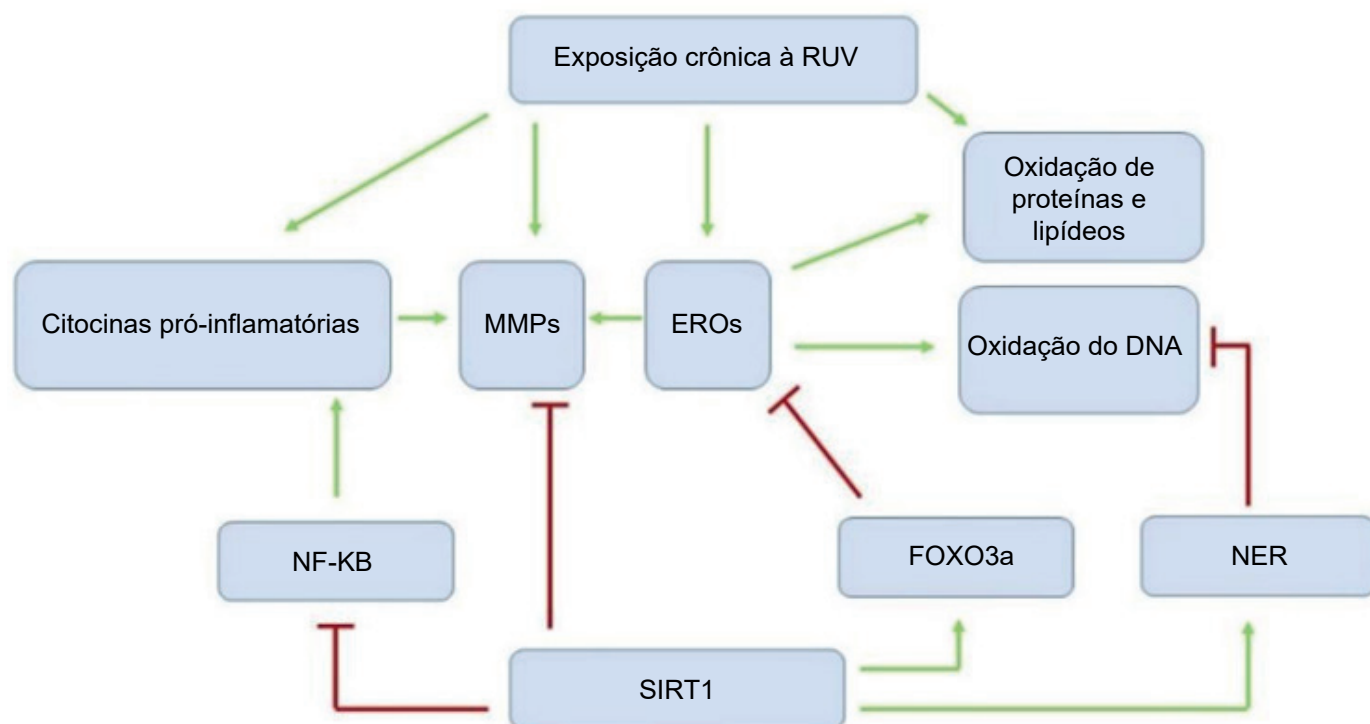
A radiação UV atua nas células através de vários mecanismos que interferem entre si e agravam os efeitos nocivos.

Os mecanismos envolvem a libertação de citocinas pró-inflamatórias, a regulação positiva das colagenases, a oxidação direta do DNA e as modificações indiretas do DNA, das proteínas e dos lipídeos relacionadas com a produção de EROs.

A matriz extracelular (MEC) constitui uma estrutura tridimensional altamente dinâmica, que preenche os espaços intercelulares, composta por proteínas estruturais e funcionais, glicoproteínas e proteoglicanos. Sofre uma reconstrução constante, apresentando alterações significativas com o passar do tempo.

A diminuição do conteúdo de colágeno, associada ao envelhecimento, é resultado do desequilíbrio entre a produção e a degradação proteolítica das fibras. A fragmentação e a desorganização da MEC

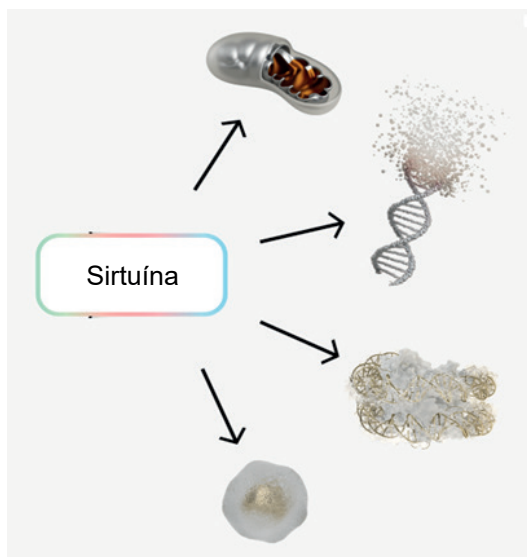
dérmica atenuam a interação entre os fibroblastos e o colágeno I.



Krutmann, J.; Bouloc, A.; Sore, G.; Bernard, B.A.; Passeron, T. J. Dermatol. Sci. 2017, 85, 152–161. Flament, F.; et al. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2013, 6, 221–232. Bosch, R.; et al. Antioxidants 2015, 4, 248–268. Watt, F.M.; et al. Perspect. Biol. 2011, 3, a005124. Cole, M.A.; et al. J. Cell Commun. Signal. 2018, 12, 35–43. Varani, J.; et al. Am. J. Pathol. 2006, 168, 1861–1868. Quan, T.; et al. J. Investig. Dermatol. 2013, 133, 658–667

Eficácia: Quantificação da sirtuína – Papel no envelhecimento cutâneo

Através do tratamento com Exo Skin Cells Regeneration, os fibroblastos podem recuperar a expressão de SIRT1 e melhorar a resposta ao estresse oxidativo. Isso sugere que os exossomos de plantas podem ter potencial terapêutico para o tratamento de condições relacionadas ao stress oxidativo.



Bielach-Bazyluk A, et al. Cells. 2021 Apr 6;10(4):813.

Benefícios do Exo Skin Cells Regeneration

Dentro do conjunto de exossomos, os benefícios clínicos derivam da soma das atividades de cada planta:



Contém resveratrol, um fenol não flavonoide encontrado na pele e nas sementes da uva. Tem efeitos anti-inflamatórios, antibacterianos, antifúngicos, diuréticos e antioxidantes.



Contém níveis elevados de vitamina A e C, ácido fólico, antocianinas e cálcio, efeito anti-envelhecimento e anti-inflamatório.



Contém vitamina C e E, elágico, taninos e polifenóis, efeito anti-envelhecimento. Melhora o tom, a luminosidade e a elasticidade da pele



Contém licopeno, vitamina A, papaína e quimopapaína.



Aplicações clínicas do Exo Skin Cells Regeneration:

- Tratamentos pós-procedimentos
- Cosméticos revitalizantes da pele
- Cremes reparadores Cica

Estudos comprovam os benefícios do Exo Skin Cells Regeneration

+ 487%

Potencial de membrana mitocondrial

O potencial da membrana mitocondrial aumentou 487% em comparação com células não tratadas, indicando rápida cicatrização de feridas.

+100%

Reparo na cicatrização de feridas

O teste foi realizado em fibroblastos. Após o tratamento com Exo Skin Cells Regeneration, a ferida fechou 100% após 24 horas. Enquanto os fibroblastos de controle apresentaram 70% de fechamento da ferida.

+25%

Aumento de Sirtuína 1

Aumento da expressão de Sirtuin 1 em 25% nas células tratadas com Exo Skin Cells Regeneration, promovendo a atividade regenerativa da pele.