

REVISÃO DO USO DE FATORES DE CRESCIMENTO E SUAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS EM PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS ANTIENVELHECIMENTO

REVIEW OF GROWTH FACTORS USE AND THEIR CLINICAL EVIDENCE IN AESTHETIC ANTI-AGING PROCEDURES

ISABELE CAMPOS COSTA AMARAL^{1*}, DANIELLE DE ALMEIDA BARBOSA¹, ALAN IZOLANI², ORLANDO IZOLANI NETO²

1. Acadêmico do curso de pós-graduação em Farmácia Estética do Instituto Izolani de Pesquisa e Educação (Inipe); 2. Professor Mestre, Disciplina de Metodologia Científica do curso de pós-graduação em Farmácia Estética do Instituto Izolani de Pesquisa e Educação (Inipe).

* Rua Mariz e Barros, 176, Icaraí, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. CEP 24220-121. costa.isabele@gmail.com

Recebido em 09/05/2020. Aceito para publicação em 10/06/2020

RESUMO

Os fatores de crescimento (FC) podem atuar em vários tipos celulares e possuem funções primordiais no organismo humano, sendo a sua utilização um benefício em procedimentos clínicos, como os realizados nos tratamentos estéticos de rejuvenescimento. Este artigo realizou uma revisão bibliográfica sobre os FC e suas evidências clínicas em procedimentos estéticos antienvhecimento nos últimos 10 anos. Deste modo, as palavras tratamentos estéticos, FC, envelhecimento cutâneo e cosmeceuticos foram utilizadas como descritores. Foram incluídos na síntese qualitativa 42 artigos científicos os quais foram classificados nas categorias: fatores de crescimento; evidências clínicas; e cosmeceuticos. Os artigos selecionados apresentaram resultados eficazes quanto aos efeitos clínicos da aplicação de FC no tratamento do envelhecimento cutâneo. Entretanto, para poder afirmar a segurança e a eficácia do uso de FC nos diversos procedimentos estéticos ainda são necessários estudos mais robustos relacionados a qualidade e estabilidade dos produtos, seus diferentes efeitos clínicos, seus mecanismos de ação e a definição de protocolos, como no caso da utilização do plasma rico em plaquetas.

PALAVRAS-CHAVE: Tratamentos estéticos, Fatores de crescimento, PRP, Envelhecimento cutâneo, Cosmeceuticos.

ABSTRACT

Growth factors (GF) can act in several cell types and have primordial functions in the human body, its use being a benefit in clinical procedures, such as those performed in aesthetic rejuvenation treatments. This article carried out a bibliographic review about GF and its clinical evidence in aesthetic anti-aging procedures in the last 10 years. Thus, aesthetic treatments, GF, skin aging and cosmeceuticals were used as descriptors words. 42 qualitative scientific articles were included in the qualitative synthesis, which were classified in the categories: growth factors; clinical evidence; and cosmeceuticals. The selected articles showed effective results regarding the clinical effects of the application of GF in the treatment of skin aging. However, to be able to affirm the safety and efficacy of the use of GF in the various aesthetic procedures, more robust studies related to the quality and

stability of the products, their different clinical effects, their mechanisms of action and the definition of protocols are still needed, as in the case the use of platelet-rich plasma.

KEYWORDS: Aesthetic treatments, growth factors, PRP, Skin aging, Cosmeceuticals.

1. INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano e integrante do sistema tegumentar, cujas funções estão relacionadas com a proteção mecânica, biológica e fisiológica dos tecidos subjacentes; a regulação da temperatura corporal; a reserva de energia; a produção de vitamina D; e a recepção de estímulos (calor, frio, tato, pressão e dor), por apresentar terminações nervosas sensitivas. Além disso, a pele reflete a saúde e a beleza do indivíduo, influenciando tanto no seu aspecto físico como no perfil psicológico do ser humano, afetando o seu humor, auto-estima e relacionamentos sociais¹⁻³.

É importante ressaltar, que a pele é o órgão que mais reflete os efeitos da passagem do tempo. Esse envelhecimento cutâneo é caracterizado por sucessivas alterações moleculares e celulares, que promovem a diminuição progressiva da capacidade de homeostase do organismo, senescência e/ou morte celular⁴. Esse processo de envelhecimento é mediado por uma combinação de fatores genéticos (intrínseco) e ambientais (extrínseco), os quais afetam a estrutura da pele por diferentes mecanismos de ação^{5,6}.

Dentre as mudanças fisiológicas envolvidas no processo de envelhecimento cutâneo, o comprometimento dos fibroblastos corresponde a uma das principais alterações, pois afeta a síntese e a atividade de proteínas relacionadas a elasticidade, resistência e hidratação da pele, como por exemplo, a elastina, o colágeno e as proteoglicanas^{7,8}. Sendo assim, mecanismos bioquímicos interferem na proliferação celular bem como na síntese de matriz extracelular (MEC) e de seus componentes, diminuindo a capacidade de regeneração dos tecidos e levando ao aparecimento

de rugas, flacidez, manchas, perda do tônus, perda do brilho e aumento da fragilidade capilar⁹.

Baseando-se no fato de que fatores de crescimento (FC) são substâncias biologicamente ativas, que regulam o ciclo celular, e que seus níveis apresentam-se reduzidos com o processo de envelhecimento cutâneo, a utilização dos mesmos para fins estéticos é essencial no processo de reparação da matriz extracelular (MEC), no qual atuam promovendo a divisão, proliferação e migração das células, sobretudo dos fibroblastos e queratinócitos.¹⁰ Portanto, a utilização tópica de FC promove uma melhora no processo de produção das biomoléculas que compõem a MEC, como o colágeno e a elastina, e promovendo reepitelização, tornando-se eficaz em tratamentos de rejuvenescimento da pele danificada e envelhecida e, por tanto, sendo uma estratégia cosmecêutica antiidade. A associação de FC com moléculas antioxidantes e/ou outros princípios ativos antienvhecimento, parece também obter resultados satisfatórios¹⁰⁻¹⁴.

Deste modo, este artigo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre FC e suas evidências clínicas em procedimentos estéticos dermatológicos nos últimos 10 anos, procurando compreender os diferentes tipos de FC, seus mecanismos de ação, as diferentes técnicas e os efeitos clínicos observados.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O respectivo estudo correspondeu a uma revisão bibliográfica da literatura, baseada em trabalhos e artigos científicos encontrados nas bases da Biblioteca Virtual em Saúde - LILACS, MEDLINE e SciELO; PubMed e Web of Science, realizada no período de fevereiro a dezembro de 2019.

Foram utilizados como descritores as palavras: tratamentos estéticos (*aesthetic treatments*), fatores de crescimento (*growth factors*), envelhecimento cutâneo (*skin aging*) e cosmecêuticos (*cosmeceuticals*), sendo selecionados os registros das bases indexadas dos últimos 10 anos. Os critérios de inclusão foram artigos completos relevantes ao tema que estivessem nos idiomas inglês e português, sendo excluídos trabalhos de casos clínico-patológicos, cirúrgicos e de transtornos estéticos odontológicos. Foram excluídos também trabalhos realizados em populações de adolescentes e crianças. Desta forma, foram obtidos inicialmente 61.025 registros relacionados a tratamentos estéticos (*aesthetic treatments*) e destes, 6.269 relacionados também aos descritores fatores de crescimento (*growth factors*), envelhecimento cutâneo (*skin aging*) e cosmecêuticos (*cosmeceuticals*). Na triagem pelo título e resumo, foram excluídos 6.185 registros irrelevantes para este estudo, estando fora do escopo da revisão proposta. Por fim, 105 artigos completos foram avaliados quanto à elegibilidade dos textos, e ao final, 42 artigos incluídos nesta revisão bibliográfica, como apresentado na Figura 1.

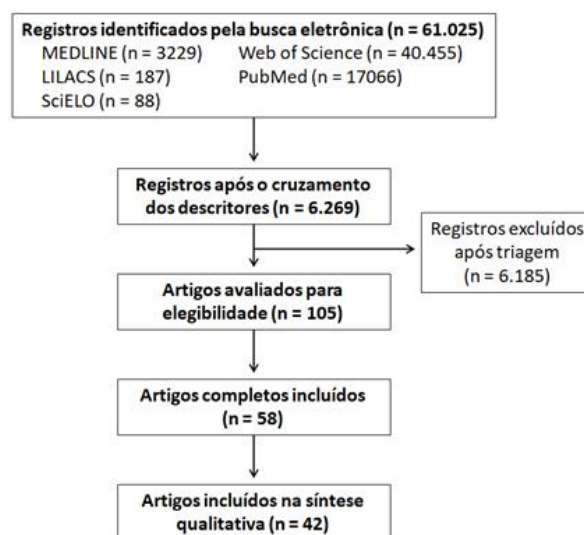


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos para revisão bibliográfica.

Os artigos incluídos na síntese qualitativa foram classificados por categorias de assuntos predominantes, sendo eles: *fatores de crescimento*, que abordam conceitos e mecanismos de ação; *evidências clínicas*, que descrevem estudos clínicos que utilizaram fatores de crescimento em tratamentos dermatológicos estéticos; e *cosmecêuticos*, que abordam a associação de fator de crescimento na cosmecêutica do cuidado antienvhecimento. Ressaltamos aqui, que um aumento do número de estudos utilizando FC oriundos de plasma rico em plaquetas (PRP) foram encontrados na revisão bibliográfica do presente artigo.

3. DESENVOLVIMENTO e DISCUSSÃO

Fatores de Crescimento - Conceitos e Mecanismos de ação

Os FC correspondem a um grande número de moléculas de estrutura protéica biologicamente ativas, cuja função é a regulação do ciclo celular. Os FC, em conjunto com outros tipos citocinas e moléculas, possuem importante papel no processo de cicatrização de ferimentos cutâneos, promovendo a alteração do crescimento, migração, diferenciação e proliferação celular, assim como na síntese proteica.^{10,11,15} Dessa forma, os FC são responsáveis pela regulação de diversas atividades celulares, estimulando o aumento da taxa de crescimento celular no organismo, por meio da proliferação e diferenciação celular; a morfogênese de tecidos e órgãos desde a embriogênese até a fase adulta; assim como a produção e distribuição de elastina e colágeno^{10,15}.

Diversos tipos de células, como plaquetas, macrófagos, fibroblastos, queratinócitos, entre outras, produzem e liberam FC. Essas células, além de produzirem, também são ativadas pelos mesmos, atuando assim de forma autócrina e/ou parácrina^{12-14,16,17}.

Estudos revelam que os FC promovem suas ações

por meio do estímulo de diferentes proteínas quinases^{10,18,19}. Um desses estímulos mais bem estudado é o da divisão celular por meio da ativação de proteínas ciclinas e proteínas quinases dependentes de ciclina (*Cyclin-Dependent Kinase* - CDK). A ativação das CDKs requer inicialmente uma ligação com a molécula reguladora positiva, que para as CDKs corresponde a ciclina, seguida da fosforilação do segmento de ativação, referente ao resíduo de treonina (Thr160 em CDK2).¹⁹ As diferentes proteínas quinases da família CDK atuam em fases distintas do ciclo celular, como por exemplo, CDK4/ciclina (Cyc)D e CDK6/CycD na fase G1 (intervalo, *gap* 1); CDK2/CycE nas fases G1 a S (síntese); CDK2/CycA na fase S; e CDK1/CycB nas fases G2 (*gap* 2) e M (mitótica)^{10,18,19}.

Uma outra família de proteínas quinases reguladas pelos FC são as proteínas quinases ativadas por mitógenos (*Mitogen-Activated Protein Kinase* - MAPK). A MAPK é ativada por meio da fosforilação dos resíduos de tirosina e treonina catalisados pela MEK (*Extracellular Signal Signal-Regulated Kinase*), uma quinase ativadora da MAPK^{19,20}.

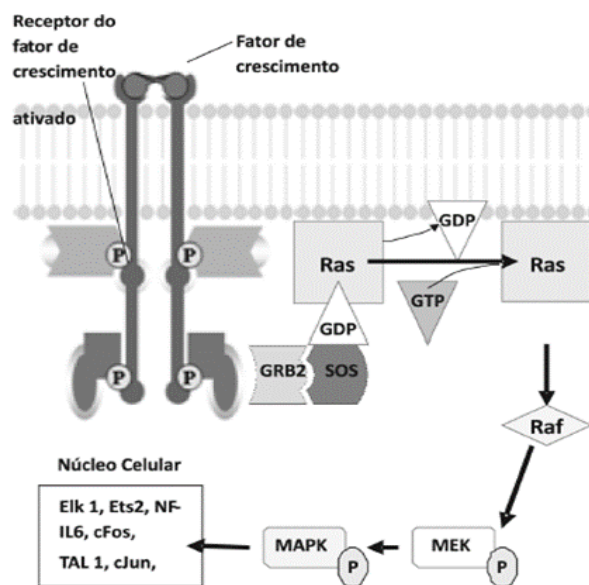


Figura 2. Ilustração da cascata de fosforilação da MAPK na célula, após a ativação do receptor de fator de crescimento. Fonte: Silva, *et al.*, 2009.¹⁹

Tabela 2. Fatores de crescimento e suas respectivas funções na regeneração tecidual.

Fatores de Crescimento	Funções
PDGF	Estimula a mitogênese das células mesenquimais e osteoblastos; Estimula a quimiotaxia e mitogênese em fibroblastos, células da glia e musculares lisas (leiomiócitos); Estimulo da reorganização da actina e a modulação de Ca ²⁺ ; Estimula a quimiotaxia de macrófagos e neutrófilos. Regula a síntese de colágeno e secreção de collagenase;
TGF-α	Estimula o EFG; Estimula a replicação de hepatócitos e células epiteliais.
TGF-β	Estimula a proliferação de células mesenquimais indiferenciadas; Regula a mitogênese endotelial, fibroblástica e osteoblástica; Regula a síntese de colágeno e secreção de inibidores teciduais de metaloproteínas (TIMP); Regula o efeito mitogênico de outros fatores de crescimento; Estimula a quimiotaxia endotelial; Estimula a angiogênese; Inibe a proliferação de macrófagos e linfócitos. Promove o controle da diferenciação, proliferação celular, desenvolvimento e reparo tecidual.
EGF	Estimula a quimiotaxia endotelial; Estimula a angiogênese; Regula a secreção de inibidores teciduais de metaloproteínas (TIMP); Estimula a mitogênese epitelial e mesenquimal (queratinócitos e fibroblastos).
FGF	Promove o crescimento e diferenciação de condrócitos e osteoblastos; Estimula a mitogênese de células epiteliais (queratinócitos), mesenquimais (fibroblastos), condrócitos e osteoblastos. Estimula a quimiotaxia de fibroblastos; Estimula a angiogênese; Estimula a deposição da matriz
KGF	Estimula a proliferação e diferenciação dos queratinócitos.
IGF	Estimula a mitogênese das células mesenquimais e epiteliais; Estimula a síntese de proteoglicanas, colágeno e elastina;
VEGF	Estimula a angiogênese e permeabilidade vascular; Estimula a mitogênese de células endoteliais.
CTGF	Estimula a angiogênese; Estimula a regeneração da cartilagem; Estimula a fibrose e adesão plaquetária.

Fonte: Adaptação de VIEIRA *et al.* 2011¹⁰; COSTA & SANTOS, 2016¹⁷; MAIA & SOUZA, 2009²²; FERRÃO & GUTIERRES, 2013²⁷.

A Figura 2 esquematiza a cascata de fosforilação da MAPK no meio intracelular. A ativação do receptor de fator de crescimento faz com que a proteína Ras se associe a molécula adaptadora Grb2 e em seguida ao fator de troca do nucleotídeo guanina (SOS). Posteriormente, o SOS promove a troca de guanosina difosfato (GDP) por guanosina trifosfato (GTP) na proteína Ras. Uma vez o GDP convertido a GTP, a Ras ativa a proteína quinase Raf (quinase de serina/treonina), que ativa a proteína MEK por fosforilação. A MEK, por sua vez, catalisa a fosforilação em treonina e tirosina da MAPK, promovendo sua ativação. A MAPK ativada migra para o núcleo celular, onde fosforila um conjunto de moléculas responsáveis pela transcrição, iniciando, assim, a proliferação celular^{19,20}.

Portanto, estudos indicam que os FC, em contato com seus respectivos receptores nucleares, estimulam a angiogênese e a reorganização dos tecidos lesionados, induzindo a cicatrização por meio do estímulo da quimiotaxia, neovascularização, deposição da matriz extracelular (MEC), proliferação e diferenciação celular²¹.

Os FC podem ser classificados como morfométricos, os quais atuam no crescimento ósseo por meio do estímulo de células-tronco mesenquimais multipotentes; e mitogênicos, os quais estão envolvidos no processo de mitogênese promovendo o aumento da produção de células cicatriciais²².

Além disso, os FC liberados pelas diversas células teciduais, em especial pela degranulação plaquetária, podem ser classificados como: fator de crescimento derivado de plaqueta (*Platelet-Derived Growth Factor* - PDGF), fator de crescimento de transformação -alfa e -beta (*Transforming Growth Factor* - TGF- α e TGF- β), fator de crescimento epidérmico (*Epidermal Growth Factor* - EGF), fator de crescimento de fibroblastos (*Fibroblast Growth Factor* - FGF), fator de crescimento de queratinócitos (*Keratinocyte Growth Factor*- KGF), fator de crescimento semelhante à insulina (*Insulin-like Growth Factor* - IGF), fator de crescimento vascular endotelial (*Vascular Endothelial Growth Factor* - VEGF) e fator de crescimento de tecido conjuntivo (*Connective Tissue Growth Factor* - CTGF)²¹⁻²⁵.

Os TGF- β , EGF e IGF agem, sinergicamente, melhorando o acesso das células inflamatórias nas áreas de lesão epitelial e promovem a angiogênese, fibroplasia e regeneração da pele (reepitelização), sendo, por tanto, muito utilizados em procedimentos clínicos - incluindo os da saúde estética²⁶. A Tabela 2 apresenta os principais FC e suas respectivas funções na regeneração tecidual.

Por fim, é importante ressaltar que o processo de regeneração celular necessita de um equilíbrio entre o estímulo inflamatório e a participação dos FC e outras citocinas.²⁸ Deste modo, devido aos diferentes FC poderem atuar em vários tipos celulares e o fato deles terem funções primordiais no organismo humano, a sua utilização tópica facilita a promoção desse equilíbrio desejado e promove a produção da MEC, sendo um benefício a sua utilização em procedimentos clínicos,

como os realizados nos tratamentos estéticos de rejuvenescimento.

Evidências clínicas

A regeneração cutânea demonstrada pela utilização dos FC e outras citocinas em estudos clínicos foi o primeiro passo para o início da observação de seus efeitos dérmicos em tratamentos estéticos de rejuvenescimento e de antifotoenvelhecimento.^{29,30} Fitzpatrick e Rostan (2003)¹¹ publicaram um dos primeiros estudos demonstrando a eficácia clínica da utilização de FC no rejuvenescimento facial de pele fotodanificada. O estudo mostrou que a aplicação, por 60 dias, de gel contendo mistura de FC estimulou a proliferação de fibroblastos e queratinócitos e, conseqüentemente, promoveu o aumento da produção de colágeno, o espessamento da epiderme, a melhora das rugas e da textura da pele¹¹.

Atualmente, a aplicação de FC em procedimentos clínicos é uma importante estratégia em diferentes tipos de tratamento, não apenas na área da dermatologia e da estética, mas também nas áreas de angiologia, endocrinologia, geriatria, clínica geral, cirurgia plástica, odontologia entre outras especialidades. De modo geral, os FC e seus peptídeos comumente utilizados nos diversos tratamentos clínicos são obtidos por meio de biotecnologia, com o uso da técnica de produção de proteínas recombinantes^{31,32}.

Destacamos aqui, que FC são encontrados em grande quantidade no PRP extraído por meio de processamento laboratorial de sangue autógeno, principalmente o PGDF e o TGF- β ³³. As plaquetas atuam nos processos de hemostasia, cicatrização de feridas e reepitelização, liberando diversos FC que estimulam a angiogênese, o crescimento vascular e a proliferação de fibroblastos, que por sua vez, proporcionam um aumento na síntese de colágeno³⁴.

O PRP, devido a uma maior concentração de plaquetas, permite maior liberação de FC e proteínas biologicamente ativas, que por sua vez ativam a cascata de cicatrização de feridas, estimulando a neoangiogênese e a produção de colágeno. Um dos usos mais populares do PRP é o rejuvenescimento da pele facial sob a forma de injeções dérmicas e aplicação tópica durante o uso de microagulhamento. A natureza promissora do PRP faz com que seu uso em injeção e/ou em conjunto com o microagulhamento seja um bom complemento para qualquer prática que almeja o rejuvenescimento da pele³⁵⁻³⁹.

Estudos relacionados às aplicações de PRP em tratamentos estéticos vêm sendo realizados nos últimos anos, principalmente nas áreas de restauração capilar, rejuvenescimento da pele, cicatrizes de acne, espessamento dérmico e estrias^{40,41}. Além disso, a combinação do PRP com outras terapias, como laser, microagulhamento, preenchimentos dérmicos e enxerto de gordura autóloga produz efeitos sinérgicos, levando a melhores resultados estéticos^{40,41}. De acordo com Emer (2019)⁴¹, as aplicações terapêuticas do PRP continuam a se expandir e sugere que estudos futuros

devem padronizar os protocolos de tratamento com PRP para indicações específicas.

Atkinet *al.* (2010)⁴² realizaram um estudo aberto com duração de 90 dias, cujo objetivo foi determinar a melhora de sinais visíveis do fotoenvelhecimento facial por uso de serum formulado com FC, citocinas, peptídeos, antioxidantes e agentes despigmentantes. Rugas periorculares de 37 mulheres, com idade entre 32 e 55 anos, foram avaliadas no estudo. Os resultados obtidos, por avaliações clínicas subjetivas, indicaram um relato estatisticamente significativo da redução em rugas finas e grossas e melhorias na textura, tonalidade e brilho da pele a partir de 30 dias após o início da aplicação, com melhora contínua após 60 e 90 dias.

Uma melhora dos sinais de envelhecimento da pele também foi observada por Lee *et al.* (2014)⁴³ que avaliaram os efeitos antienvhecimento de FC de células precursoras endoteliais diferenciadas de células-tronco embrionárias humanas (hESC-EPC) em pele asiática. Um total de 25 mulheres foram incluídas no estudo randomizado, controlado e de face dividida. Os lados direito e esquerdo da face de cada participante foram tratados aleatoriamente com meio de hESC-EPC ou solução salina. Com o intuito de aumentar a penetração epidérmica, foi realizado microagulhamento com rolo de 0,25 mm, sendo cinco sessões de tratamento realizadas em intervalos de 2 semanas. A avaliação global dermatológica sobre a pigmentação e rugas após o tratamento revelou efeitos estatisticamente significativos do microagulhamento com hESC-EPC em comparação ao microagulhamento isolado ($p < 0,05$). As medidas da pele por Mexameter e Visiometer também revelaram efeitos estatisticamente significativos do microagulhamento associado ao hESC-EPC na pigmentação e nas rugas ($p < 0,05$)⁴³.

Abuafet *al.* (2016)⁴⁴ avaliaram a eficácia e segurança da injeção intradérmica de PRP no rejuvenescimento facial em um estudo clínico controlado não randomizado prospectivo, de centro único e dose única. O PRP foi injetado na área infra-auricular direita e em toda a face, por meio da técnica de mesoterapia 'ponto a ponto'; e solução salina foi injetada na área infra-auricular esquerda de cada voluntária. Os exames histopatológicos foram realizados antes do tratamento e após 28 dias da aplicação de PRP e solução salina (controle). Participaram do estudo 20 mulheres com idade entre 40 e 49 anos, as quais tiveram as áreas cutâneas de aplicação avaliadas por densidade óptica média (MOD) de colágeno antes e depois do tratamento com PRP e solução salina. O estudo demonstrou que a MOD da área tratada com PRP obteve uma melhora de 89,05% quando comparada a área pré-tratada e uma melhora de 46,01% quando comparada a área tratada com solução salina. A MOD média das fibras de colágeno foi estatisticamente maior no lado do PRP ($p < 0,001$). Abuafet *al.* (2016)⁴⁴ sugerem que a melhora dos níveis dérmicos de colágeno ocorreu tanto pela aplicação de PRP quanto pelo microagulhamento cutâneo e que a aplicação de PRP pode ser considerada como um procedimento eficaz e seguro no

rejuvenescimento facial, mesmo com uma única aplicação.

É importante destacarmos, que o microagulhamento é um procedimento minimamente invasivo que utiliza agulhas finas para perfurar a epiderme e que as microferidas formadas por essa perfuração estimulam a liberação de FC e induzem a produção de colágeno. Estudos demonstram a eficácia e segurança de microagulhamento para o tratamento de cicatrizes, acne, melasma, fotodano, rejuvenescimento da pele, hiperidrose, alopecia e para facilitar a administração transdérmica de medicamentos. Embora eventos adversos permanentes sejam incomuns, eritema transitório e hiperpigmentação pós-inflamatória são mais comumente relatados^{45,46}.

Gawdat *et al.* (2017)⁴⁷ também compararam a eficácia e a segurança do PRP e de FC comumente comercializados no rejuvenescimento da pele. Participaram do estudo 20 mulheres adultas com classificação da pele tipo Fitzpatrick III-IV e fotoenvelhecimento Glogau tipos II-III, as quais foram submetidas a terapia de face dividida. Neste tratamento, um lado da face foi tratado com FC comumente comercializado (área A) e o outro lado com PRP autólogo (área B). Todas as pacientes receberam seis sessões com intervalo de 2 semanas e foram acompanhadas por 6 meses. A avaliação foi realizada por meio da Escala Global de Melhoria Estética (GAIS) e tomografia de coerência óptica (OCT). Os resultados do estudo demonstraram que ambos os procedimentos produziram uma melhora significativa em relação à avaliação GAIS (turgor da pele e vitalidade geral) e OCT (espessura epidérmica e dérmica). Uma correlação negativa significativa ($p < 0,05$) foi observada entre as variáveis idade, exposição ao sol e GAIS. Pacientes relataram uma sensação de queimação significativamente maior na área A, com FC comumente comercializado, e uma satisfação significativamente maior na área B, com PRP autólogo. Os autores concluem que o PRP foi eficaz e seguro no tratamento de rejuvenescimento facial da pele, comparável aos FC comumente comercializados⁴⁷.

Em um outro estudo, Everts *et al.* (2019)⁴⁸ também observaram a eficácia de injeções autólogas de PRP para o rejuvenescimento facial mensuradas por avaliações instrumentais biométricas e resultados relatados pelo paciente. A tecnologia do sistema EmCytePurePRP® foi utilizada para produzir PRP pobre em neutrófilos. A eficácia dos procedimentos foi avaliada por parâmetros biométricos e os resultados dos pacientes foram obtidos por questionário de auto-avaliação em cada consulta por um segmento de tempo de 6 meses. Participaram do estudo 11 voluntários, os quais receberam 3 tratamentos com PurePRP®. Após 3 meses, uma diminuição significativa da área afetada e da contagem de manchas ($p < 0,05$) foi observada. A contagem e o volume de rugas também apresentaram melhora significativa, assim como os parâmetros de firmeza da pele. A autoavaliação após 6 meses revelou um índice de satisfação médio de 90%. Os autores concluíram que uma série de 3 injeções

de PurePRP® resultou em rejuvenescimento significativo da pele facial, conforme demonstrado pelos parâmetros biométricos e confirmado pelos resultados de auto-avaliação dos pacientes⁴⁸.

O PRP também é uma opção de tratamento simples, econômico e viável, com alta satisfação do paciente em relação à queda de cabelo e pode ser considerado uma valiosa modalidade de tratamento adjuvante para alopecia androgênica e outros tipos de alopecias sem cicatrizes. Garg&Manchanda (2017)⁴⁹ propuseram um modelo capilar denominado "ancoragem dourada com bloqueio molecular de componentes ectodérmicos e mesenquimais para sobrevivência e integridade do folículo piloso". A ancoragem dourada compreende de células-tronco protuberantes, membrana basal ectodérmica e porção protuberante do músculo eretor do pêlo. O PRP, com seu suprimento autólogo de milhões de FC, atua na ancoragem dourada, juntamente com queratinócitos (PDGF e KGF), papila dérmica (IGF e FGF), células hematopoiéticas (VEGF e PDGF) e células neurais (Fator de Crescimento de Nervos / *Nerve Growth Factor* - NGF) de diversas maneiras que serve como um 'elixir' para o crescimento do cabelo e melhoria do tecido capilar em geral⁴⁹.

É necessário ressaltarmos que o envelhecimento é um processo complexo conduzido por estímulos endógenos e exógenos. Os distintos componentes celulares e não celulares da pele e do tecido conjuntivo adjacente são constantemente e irreversivelmente degradados durante o processo de envelhecimento. A perda de elasticidade da pele é induzida pela quebra de fibras como colágeno, elastina ou reticulina, enquanto a degradação dos proteoglicanos resulta em diminuição da hidratação da pele e do turgor⁵⁰. Desta forma, uma melhor compreensão do mecanismo de ação dos diversos FC pode potencialmente avançar no conhecimento geral das vias de sinalização dérmica e, portanto, na melhoria dos tratamentos estéticos.

Cosmecêuticos

Os avanços tecnológicos nas áreas cosmética e farmacêutica proporcionam constantemente a criação de novos produtos farmacêuticos com distintas finalidades de uso na área da estética. Dentre essas finalidades de uso de diversos produtos farmacêuticos estão o combate ao envelhecimento, o aumento da síntese de colágeno e elastina, a redução de rugas e linhas de expressão, a redução de hiperpigmentação e danos capilares. Os cosmecêuticos correspondem ao segmento que mais cresce na indústria de cuidados com a pele e podem ser encontrados em diferentes formas farmacêuticas e conter diversos ativos, como vitaminas, peptídeos, FC e extratos botânicos^{10,43,51}.

É importante explicar que o termo cosmecêutico ou dermocosmético foi criado há mais de 25 anos pela junção entre cosméticos e produtos farmacêuticos, ou seja, corresponde a uma formulação na qual existem princípios ativos que penetram camadas mais profundas da pele e que realmente melhoram a sua condição.⁵¹ Os cosméticos agem somente na epiderme, camada mais

superficial da pele, não atingindo camadas mais profundas, não tendo capacidade de causar qualquer alteração estrutural e, assim, não necessitando de estudos científicos para comprovar sua eficácia. Por sua vez, os cosmecêuticos correspondem a uma classe entre fármacos e cosméticos, que agem em camadas mais profundas da pele, possuindo a capacidade de alterar a estrutura do tecido com eficácia comprovada por estudos. Portanto, os cosmecêuticos representam uma nova categoria de produtos que combinam os benefícios de um cosmético com um produto farmacêutico clinicamente comprovados^{10,52}.

Uma das linhas que os cosmecêuticos atuam é no combate ao envelhecimento precoce. Manter uma pele jovem e saudável é o interesse da maioria dos homens e mulheres, tanto que o setor de produtos antienvelhecimento vem crescendo muito nos últimos anos. O envelhecimento da pele inclui alterações pigmentares, rugas, afinamento e perda de elasticidade devido a fatores genéticos e ambientais. Vários tratamentos dermatológicos e cosmecêuticos tópicos são usados para retardar os sintomas do envelhecimento. E desta forma, muitas classes de ativos antienvelhecimento tem sido desenvolvidas, com base em pesquisa, e vêm sendo incorporados aos cosmecêuticos, com grande benefício clínico. Neste contexto, os FC e seus análogos são consideradas substâncias promissoras nas estratégias de rejuvenescimento, devido à sua capacidade de promover a síntese de colágeno. Além disso, a associação dessas moléculas com agentes antioxidantes e outros ativos, que também atuem na atenuação dos sinais de envelhecimento, parece ser também favorável à obtenção de resultados satisfatórios^{53,54}.

Estudos clínicos com a utilização de FC como agentes de ação antienvelhecimento vêm demonstrando resultados positivos na regeneração do tecido epitelial, enfatizando, portanto, sua importância nos produtos destinados a atenuar os danos do envelhecimento. A aplicação tópica de produtos contendo FC está relacionada ao estímulo de queratinócitos, fibroblastos entre outras células que têm suas capacidades proliferativas reduzidas no processo de envelhecimento^{16,55}.

De acordo com o estudo realizado por Dieamant *et al.* (2012)⁵⁶, o perfil de segurança de alguns produtos dermocosméticos a base de FC ou seus análogos foram avaliados, por meio de modelos *in vitro* de cultura de células da pele humana. Os efeitos dos produtos selecionados foram observados sobre a proliferação de células tumorais (células de melanoma) e sobre a proliferação de fibroblastos humanos normais. Avaliações morfológicas de 3 diferentes produtos foram realizadas em ambas as linhagens celulares, não sendo encontradas alterações significativas tanto nas culturas de melanoma humano, quanto no número de células saudáveis. Esses dados preliminares sugerem que os produtos cosmecêuticos contendo FC podem ser considerados seguros para aplicação tópica, porém estudos mais robustos devem ser realizados.

Fabi e Sundaram (2014)⁵⁰ realizaram uma revisão sobre as observações experimentais e benefícios clínicos comprovados do uso de FC tópicos e FC injetáveis contidos no PRP na regeneração cutânea. Os dados sustentam o uso para rejuvenescimento da pele de FC tópicos derivados de fontes, como secreções ou lisado de fibroblastos dérmicos humanos e secreções do caracol *Cryptomphalus aspersa*. FC com proteínas de células-tronco associadas, secretadas por fibroblastos dérmicos humanos, podem acelerar a cicatrização da pele após o ressurgimento do laser. Estudos *in vitro* e em animais, como uma pequena série de casos de pacientes tratados com PRP e um estudo clínico prospectivo de sua variante com matriz de fibrina rica em plaquetas (PRFM), sugerem o valor de FC injetáveis para rejuvenescimento da pele. No entanto, maiores dados são necessários. Deste modo, Fabi e Sundaram (2014)⁵⁰ concluem que as aplicações clínicas de FC tópicos e injetáveis são promissoras, porém, ainda precisam ser totalmente definidas. Com estudo continuado, dados de alto nível de evidência podem ser acumulados e formulações podem ser desenvolvidas para oferecer ótima eficácia clínica, segurança, tolerabilidade e estabilidade. Além disso, uma melhor compreensão dos mecanismos de ação dos FC pode potencialmente avançar a compreensão geral das vias de sinalização dérmica e, portanto, do ácido hialurônico e de outros preenchedores aloplásticos; e permitir o desenvolvimento de protocolos para combinação sinérgica de FC com outras modalidades de rejuvenescimento da pele.

Em uma outra revisão, Aldaget *al.* (2016)⁵³ resumiram os produtos disponíveis comercialmente contendo FC, citocinas e matriquinas, para os quais existem evidências de rejuvenescimento da pele. Os resultados de estudos clínicos e *in vitro* sugerem que esses produtos cosméticos podem aumentar a produção de colágeno e outras moléculas da matriz extracelular e promover o rejuvenescimento da pele. Devido ao pequeno tamanho, as matriquinas e seus peptídeos oferecem a promessa de atividades semelhantes aos FC com melhor penetração na pele. No entanto, os autores concluíram que os dados são limitados e que esses produtos precisam ser avaliados posteriormente em ensaios clínicos bem desenhados e randomizados para poder tirar conclusões sobre seus efeitos e mecanismos clínicos de ação.

Barone *et al.* (2019)³⁴, em um ensaio clínico de 12 semanas, usando uma composição de FC, avaliaram sua eficácia na restauração da saúde da pele através da reestruturação dérmica e epidérmica da pele envelhecida. Melhoras significativas foram observadas na aparência, firmeza, elasticidade e hidratação da pele facial. Os elementos que melhoraram mais dramaticamente nas avaliações dos investigadores incluíram brilho, firmeza, elasticidade tátil, suavidade da textura, aparência geral e pés de galinha. A ultrasonografia mostrou aumentos contínuos na reestruturação dérmica e epidérmica ao longo da duração do estudo. As avaliações dos sujeitos refletiram

tolerabilidade positiva do produto e percepção positiva em uma ampla gama de atributos de eficácia por 12 semanas de uso. Os resultados verificaram a capacidade de produto baseado em FC de obter melhorias no rejuvenescimento da pele, estimulando a matriz extracelular dérmica e a regeneração de tecidos fibrosos, para reduzir linhas finas e rugas grossas e melhorar a firmeza e elasticidade da pele, restaurando a pele para um estado adequadamente hidratado.

Em 2010, Gold *et al.*⁵⁷ investigaram o uso de um novo sérum de ácido hialurônico em combinação com um creme que contendo uma mistura de FC humano em conjunto com o procedimento de micropeeling a laser para rejuvenescimento da pele. Após pré-condicionar o rosto com o sérum do ácido hialurônico seguido do creme duas vezes ao dia por um mês, 15 mulheres voluntárias entre 35 e 65 anos com rugas faciais demonstráveis receberam um peeling a laser em todo o rosto. Imediatamente após o procedimento a laser, os sujeitos do estudo aplicaram os produtos de teste duas vezes ao dia até o segundo laser descascar um mês depois. Imediatamente após o segundo procedimento, os sujeitos reaplicaram os produtos de teste por mais um mês. Na grande maioria dos indivíduos, eritema ou edema, crostas erosões e sensações transitórias de ardência ou ardência após o peeling a laser foram mínimas ou suaves quando a pele foi tratada com o sérum seguido pelo creme. O peeling a laser em conjunto com os produtos de teste ajudou a melhorar significativamente a hiperpigmentação, rugas e textura em comparação com antes do tratamento, demonstrando que o sérum de ácido hialurônico combinado com o creme de FC humano pode ser usado com sucesso no rejuvenescimento da pele em conjunto com tratamentos invasivos de pele a laser leves a médios.

A aplicação tópica de FC epidérmico também vêm sendo usada no tratamento de melasma e outras hiperpigmentações. Lyons (2018)⁵⁸ estudou a eficácia do EGF tópico no tratamento do melasma por meio de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de face dividida. Participaram do estudo 15 mulheres, com idade média de 44 anos, as quais foram orientadas a aplicar um soro tópico de EGF e um placebo duas vezes ao dia em cada lado designado da face por 8 semanas. A satisfação da paciente foi avaliada pelo uso do questionário MelasQoL, assim como por GAIS. Os resultados do GAIS apresentaram uma melhora no melasma em 73,4% das participantes para o uso do soro tópico de EGF em comparação com 13% para uso de placebo. A pontuação média no questionário MelasQoL diminuiu de 42 para 33 e 73% dos indivíduos relataram uma melhora no melasma. Lyons (2018)⁵⁸ sugere que o EGF tópico é um tratamento seguro, não invasivo e eficaz para o melasma⁵⁸.

Com relação à área periorbital, Pilkington *et al.* (2015)⁵⁹ analisaram uma infinidade de ingredientes cosmecêuticos, para a região anatômica, com bons dados científicos, revisando os mecanismos de ação dos ativos farmacêuticos, a eficácia da penetração no estrato córneo e a validade dos ensaios clínicos. Pilkington *et*

al. (2015)⁵⁹ encontraram estudos confirmando os efeitos rejuvenescedores de creme com uma mistura de citocinas e FC humano, produzidos por processo de biotecnologia utilizando fibroblastos fetais humanos cultivados, originários de um banco celular dedicado para o desenvolvimento de produtos na cicatrização de feridas. De acordo com Pilkington *et al.* (2015)⁵⁹, os estudos apresentaram que a aplicação de misturas cosmeceúticas a base de FC promove melhora das rugas periorbitais e no seu aparecimento; o aumento do crescimento de queratinócitos, fibroblastos dérmicos e outras células com diminuição da capacidade proliferativa devido ao processo de envelhecimento; o aumento no colágeno e aumento na espessura epidérmica.

Na presente revisão bibliográfica, foram encontrados estudos de associações entre aplicação tópica de FC com outros procedimentos estéticos usados no combate ao envelhecimento. Tratamentos utilizando técnicas como por exemplo, o microagulhamento, um procedimento minimamente invasivo que utiliza agulhas finas para perfurar a epiderme. O princípio do microagulhamento é proporcionar um estímulo na produção de colágeno, melhorar a qualidade da cicatriz e construção do tecido cicatricial ao nível da pele normal, preservando a epiderme, modulando os níveis de TGF- β 1 e TGF- β 2, que são considerados pró-inflamatórios e aumentando os níveis de TGF- β 3, reorganizando as fibras colágenas, normalizando o aspecto do tecido, sugerindo uma melhora em cicatrizes fibróticas. Estudos demonstram eficácia e segurança do microagulhamento para o tratamento de cicatrizes de acne, queimaduras, melasma, fotodano, rejuvenescimento da pele, hiperidrose e alopecia. Além da indução de colágeno, o microagulhamento potencializa a permeação de princípios ativos em até 80%^{38,43,46,54}.

O estudo realizado por Brait *et al.* (2018)⁵⁴ avaliou a eficácia da associação do microagulhamento com a aplicação de FC e vitamina C em diferentes afecções estéticas na região glútea. Após a realização da técnica de microagulhamento, foi aplicado topicamente 1 mL de FC (bFGF e TGF à 1%) e 1 mL de vitamina C 22% estéreis na região microagulhada. Percebeu-se significativa melhora na flacidez tissular, no fibro edema gelóide e nas estrias.

Portanto, baseando-se no fato de que os níveis de FC reduzem com o envelhecimento e que os mesmos são fundamentais no processo de reparação da matriz extracelular, a suplementação destes, por meio de aplicação tópica, torna-se uma estratégia para cosmeceúticos antienvhecimento. A associação destas moléculas com antioxidantes e outros ativos, que atenuem a ação dos sinais causados pelo envelhecimento, bem como associado a procedimentos estéticos parece também ser favorável à obtenção de resultados satisfatórios.

4. CONCLUSÃO

O mecanismo de envelhecimento cutâneo ocorre, principalmente, devido às alterações na matriz

extracelular dérmica, especialmente na diminuição de colágeno do tipo I, na fragmentação das fibrilas de colágeno e no acúmulo de material de elastina amorfa, também conhecida como elastose. Além disso, esse complexo processo de envelhecimento possui interseções com os mecanismos relacionados a cicatrização, tendo os FC e citocinas papel fundamental no desfecho desse processo. Deste modo, diversos FC e citocinas são utilizados em vários procedimentos estéticos destinados ao rejuvenescimento da pele, devido à sua capacidade de promover a síntese de colágeno, tornando, assim, a esperança de tratamentos promissores no combate aos sinais de envelhecimento, como rugas e flacidez facial.

Os artigos da revisão bibliográfica realizada neste estudo apresentaram resultados eficazes quanto aos efeitos clínicos da aplicação de FC no tratamento do envelhecimento cutâneo. No entanto, os autores ainda apontam para uma limitação dos dados gerados, sendo necessários estudos mais robustos e a definição de protocolos, no caso da utilização do PRP; assim como a realização de ensaios clínicos bem desenhados e randomizados para confirmar a segurança e a eficácia do uso de FC; e de testes para se estabelecer os parâmetros de qualidade e a estabilidade dos produtos, seus diferentes efeitos clínicos e mecanismos de ação.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a todo corpo técnico do Instituto Izolani de Pesquisa e Educação (Inipe) que contribuíram com seus ensinamentos e transferência de conhecimento.

REFERÊNCIAS

- [1] Guirro E, Guirro R. Fisioterapia dermatofuncional: fundamentos, recursos, patologias. 3ª ed. Barueri- São Paulo, 2003.
- [2] Gupta MA, Gilchrist BA. Psychosocial aspects of aging skin. *Dermatologic Clinics* 2005; 23(4):643-48.
- [3] Gilchrist BA, Krutmann J. Envelhecimento cutâneo. 1ª ed. Guanabara. Rio de Janeiro, 2007.
- [4] Bogdan IA, Baumann L. Antioxidantes. *Rev Chilena Dermatol* 2009; 25:8-20.
- [5] Grove GL. Physiologic changes in older skin. *Dermatol Clin* 1986; 4:425-32.
- [6] Krieg T, Hein R, Mauch C, Aumailley M. Molecular and clinical aspects of connective tissue. *Eur J Clin Invest* 1988; 18:105-23.
- [7] Jenkins G. Molecular mechanisms of skin ageing. *Mechanisms of ageing and development* 2002; 123(7):801-10.
- [8] Scotti L, Velasco MVR. Envelhecimento cutâneo à luz da cosmetologia. 1ª ed. São Paulo: Tecnopress, 2003.
- [9] Vanzin SB, Camargo CP. Entendendo cosmeceúticos: diagnósticos e tratamentos. 1ª ed. São Paulo: Livraria Santos Editora, 2008.
- [10] Vieira ACQM, Medeiros LA, Palácio SB, *et al.* Fatores de crescimento: uma nova abordagem cosmeceútica para o cuidado antienvhecimento. *Rev Bras Farm* 2011; 92(3):80-9.
- [11] Fitzpatrick RE, Rostan, EF. Reversal of photodamage

- with topical growth factor: a pilot study. *Journal of Cosmetic & Laser Therapy* 2003; 5:25-34.
- [12] Balbino CA, Pereira LM, Curi, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005; 41(1):27-51.
- [13] Vermolena FJ, Van Baarena E, Adamb JA. A simplified model for growth factor induced healing of wounds. *Mathematical and Computer Modelling* 2006; 44:887-98.
- [14] Metha RC, Fitzpatrick RE. Endogenous growth factors as cosmeceuticals. *Dermatologic Therapy* 2007; 20:350-9.
- [15] Hilling MINC. *Pele: estrutura, propriedades e envelhecimento*. 2ª ed. Senac. São Paulo, 2005.
- [16] Hussain M, Phelps R, Goldberg DJ. Clinical, histologic and ultrastructural changes after use of human growth factor and cytokine cream for the treatment of skin rejuvenation. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2008; 10:104-9.
- [17] Costa PA, Santos P. Plasma rico em plaquetas: uma revisão sobre seu uso terapêutico. *RBAC* 2016; 48(4):311-9.
- [18] Lehninger AL. *Princípios de bioquímica*. 4º ed. São Paulo: Sarvier, 2006.
- [19] Silva BV, Horta BAC, Alencastro RB, *et al.* Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. *Quim. Nova* 2009; 32(2):453-62.
- [20] Luchs A. Transdução de sinal: um olhar sobre a insulina. *Rev Inst Adolfo Lutz* 2006; 65(3):157-64.
- [21] Everts PAM, Knape JT, Weibrich G, *et al.* Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol* 2006; 38(2):174-87.
- [22] Maia L, Souza MV. Componentes ricos em plaquetas na reparação de afecções tendo-ligamentosas e osteo-articulares em animais. *Ciência Rural* 2009; 39(4):1279-86.
- [23] Kubota S, Kawata K, Yanagita T, *et al.* Abundant retention and release of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) by platelets. *J Biochem.* 2004; 136(3):279-82.
- [24] Weibrich G, Buch RS, Kleis WK, *et al.* Quantification of thrombocyte growth factors in platelet concentrates produced by discontinuous cell separation. *Factor Growth* 2002; 20(2):93-7.
- [25] Sclafani AP. Applications of Platelet-Rich Fibrin Matrix in Facial Plastic Surgery. *Facial Plast Surg* 2009; 25:270-276.
- [26] Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological Reviews* 2003; 83(3):835-70.
- [27] Ferrão A, Gutierrez M. Aplicação de fatores de crescimento no tratamento de lesões musculotendinosas. Solução ou ilusão? *Rev Port Ortop Traum* 2013; 21(3):259-70.
- [28] Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127:514-25.
- [29] Kede MPV, Andrade L. *Tratamento tópico. Dermatologia estética*. 2ª ed. São Paulo. Atheneu, 2009.
- [30] Cirillo V, Germano S, Maluf DF. Uso de fatores de crescimento em cosméticos no combate ao envelhecimento cutâneo. *Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde* 2015; 14:59-67.
- [31] Vendramin FS, Franco D, Franco TR. Utilização do plasma rico em plaquetas autólogo nas cirurgias de enxertos cutâneos em feridas crônicas. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica* 2010; 4(1):589-94.
- [32] Soares R, Aires F, Bernardo W. Plasma rico em plaquetas em lesões de joelho. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3):257-77.
- [33] Pochini A, Antonioli E, Bucci D, *et al.* Análise do perfil de citocinas e fatores de crescimento em plasma rico em plaquetas obtido por meio das metodologias do sistema aberto e colunas. *Einstein*. 2016; 14(3):391-7.
- [34] Barone F, Bashey S, Woodin Jr FW. Clinical Evidence of Dermal and Epidermal Restructuring from a Biologically Active Growth Factor Serum for Skin Rejuvenation. *J Drugs Dermatol* 2019; 18(3):290-95.
- [35] Kamakura T, Kataoka J, Maeda K, *et al.* Platelet-Rich Plasma with Basic Fibroblast Growth Factor for Treatment of Wrinkles and Depressed Areas of the Skin. *Plast Reconstr Surg* 2015; 136(5):931-9.
- [36] Leo MS, Kumar AS, Kirit R, *et al.* Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology. *J Cosmet Dermatol.* 2015; 14(4):315-23.
- [37] Lima AA, Souza TH, Grignoli LCE. Os benefícios do microagulhamento no tratamento das disfunções estéticas. *Revista Científica da FHO|UNIRARAS* 2015; 3(1):92-9.
- [38] Santos NA, Ferro GM, Negrão MMC. Abordagem de cicatrizes por queimaduras com microagulhamento: revisão da literatura. *Rev Bras Queimaduras* 2016; 15(2):116-21.
- [39] Peng GL. Platelet-Rich Plasma for Skin Rejuvenation: Facts, Fiction, and Pearls for Practice. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2019; 27(3):405-11.
- [40] Petrov A. Efficiency of Carbon Dioxide Fractional Laser in Skin Resurfacing. *J Med Sci.* 2016; 4(2):271-76.
- [41] Emer J. Platelet-Rich Plasma (PRP): Current Applications in Dermatology. *Skin Therapy Lett.* 2019; 24(5):1-6.
- [42] Atkin DH, Trookman NS, Rizer RL. Combination of physiologically balanced growth factors with antioxidants for reversal of facial photodamage. *J. Cosmet. Laser Ther* 2010; 12:14-20.
- [43] Lee HJ, Lee EG, Kang S, *et al.* Efficacy of microneedling plus human stem cell conditioned medium for skin rejuvenation: a randomized, controlled, blinded split-face study. *Ann Dermatol* 2014; 26(5):584-91.
- [44] Abuaf OK, Yildiz H, Baloglu H, *et al.* Histologic Evidence of New Collagen Formulation Using Platelet Rich Plasma in Skin Rejuvenation: A Prospective Controlled Clinical Study. *Ann Dermatol* 2016; 28(6):718-24.
- [45] Kalil CLPV, Frainer RH, Dexheimer LS, *et al.* Tratamento das cicatrizes de acne com a técnica de microagulhamento e drug delivery. *Surgical & Cosmetic Dermatology* 2015; 7(2):144-48.
- [46] Hou A, Cohen B, Haimovic A, *et al.* Microneedling: A Comprehensive Review. *Dermatol Surg* 2017; 43(3):321-39.
- [47] Gawdat HI, Tawdy AM, Hegazy RA, *et al.* Autologous platelet-rich plasma versus readymade growth factors in skin rejuvenation: A split face study. *J Cosmet Dermatol.* 2017; 16(2):258-64.
- [48] Everts PA, Pinto PC, Girão L. Autologous pure platelet-rich plasma injections for facial skin rejuvenation: Biometric instrumental evaluations and patient-reported outcomes to support antiaging effects. *J Cosmet Dermatol* 2019; 18(4):985-95.
- [49] Garg S, Manchanda S. Platelet-rich plasma—an 'Elixir' for treatment of alopecia: personal experience on 117 patients with review of literature. *Stem Cell Investig*

- 2017; 64(4):1-11.
- [50] Fabi S, Sundaram H. The potential of topical and injectable growth factors and cytokines for skin rejuvenation. *Facial PlastSurg* 2014; 30(2):157-71.
- [51] Manela-Azulay M, Cuzzi T, Araújo-Pinheiro JC, *et al.* Métodos objetivos para análise de estudos em dermatologia Cosmética. *AnBrasDermatol* 2010; 85(1):65-71.
- [52] Martin KI, Glaser DA. Cosmeceuticals: The New Medicine of Beauty. *Missouri Medicine* 2011; 108(1):60-3.
- [53] Aldag C, Teixeira DN, Leventhal PS. Skin rejuvenation using cosmetic products containing growth factors, cytokines, and matrikines: a review of the literature. *ClinCosmetInvestigDermatol* 2016; 9:411-419.
- [54] Brait DC, Tessesine S, Rocha VF, *et al.* Microagulhamento associado a fatores de crescimento e vitamina C no tratamento de estrias, fibro edema gelóide e flacidez tissular na região glútea. *Fisioterapia Brasil* 2018; 19(1):80-8.
- [55] Varani J, Dame MK, Rittie L, *et al.* Decreased collagen production in chronologically aged skin: Roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am J Pathol* 2006; 168(6):1861-8.
- [56] Dieamant G, Costa A, Bechelli L, *et al.* Avaliação in vitro do perfil de segurança de cosmeceuticos contendo fatores de crescimento e seus análogos *SurgCosmetDermatol* 2012; 4(3):229-36.
- [57] Gold MH, Katz BE, Cohen JL, Biron J. Human growth factor cream and hyaluronic Acid serum in conjunction with micro laser peel: an efficient regimen for skin rejuvenation. *J ClinAesthetDermatol* 2010; 3(12):37-42.
- [58] Lyons A, Stoll J, Moy R. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Split-Face Study of the Efficacy of Topical Epidermal Growth Factor for the Treatment of Melasma. *J Drugs Dermatol*. 2018; 17(9):970-3.
- [59] Pilkington SJ, Belden S, Miller RA. The Tricky Tear Trough A Review of Topical Cosmeceuticals for Periorbital Skin Rejuvenation. *J ClinAesthetDermatol* 2015; 8(9):39-47.