

**TRATAMENTO COM PLASMA RICO EM PLAQUETAS PARA
FOTOENVELHECIMENTO FACIAL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO-
CEGO**

Larissa Wiebbelling¹, Aline A. deCastro^{2*}, Maria Eduarda Mendes Botelho³, Maria Vitória
Meller Milioli⁴, Paulo Cesar Lock Silveira⁵, Luana Boeira Rocha^{6#}

*Todos os autores declaram que o segundo autor teve igual contribuição na escrita do artigo e
desenvolvimento da pesquisa

¹Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105 - Bairro Universitário CEP: 88806-000 – Criciúma (SC), Brasil, larissawiebbelling@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-8436-3498>).

²Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105 - Bairro Universitário CEP: 88806-000 – Criciúma (SC), Brasil, alinealvesdc@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-9154-1344>).

³Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105 - Bairro Universitário CEP: 88806-000 – Criciúma (SC), Brasil, dudabot@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-4076-7391>)

⁴Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Rua Santa Luzia, 206 - Centro CEP 20020-022 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil, mariavitoriam@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-8284-5936>)

⁵Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105 - Bairro Universitário CEP: 88806-000 – Criciúma (SC), Brasil, psilveira@unesc.net (<https://orcid.org/0000-0003-4908-2257>)

^{6#}Autor Correspondente: Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105 - Bairro Universitário CEP: 88806-000 – Criciúma (SC), Brasil, luanaboeirarochoa@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-2633-7691>).

Financiamento: não foram utilizadas fontes de fomento neste trabalho.

Conflitos de Interesse: os autores declaram que não possuem conflitos de interesse.

Contribuição dos Autores: concepção e planejamento do estudo: LW, AAC, LBR. Coleta, análise e interpretação dos dados: LW, AAC, MEMB, MVMM, PCLS, LBR. Elaboração e redação do manuscrito: LW, AAC, LBR. Revisão e aprovação da versão final do manuscrito: LW, AAC, LBR. Responsabilidade pública pelo conteúdo do artigo: LW, AAC, MEMB, MVMM, PCLS, LBR

RESUMO

Fundamentos: o plasma rico em plaquetas (PRP) é definido como um plasma sanguíneo autólogo com concentração de plaquetas acima dos valores de base. O PRP se trata de um procedimento pouco invasivo, sem contraindicações ou risco de rejeições, mínimos efeitos adversos, além de baixo custo para a sua realização. **Objetivo:** analisar a eficácia de PRP para o tratamento do fotoenvelhecimento facial em mulheres selecionadas no ambulatório de dermatologia de uma universidade no Extremo Sul Catarinense. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado duplo-cego, que foi realizado com duas mulheres adultas. Foram feitas quatro aplicações de PRP em dois meses e acompanhamento por quatro meses após o procedimento. A avaliação foi feita através de biópsia, fotografias e aplicação de questionário elaborado pelas pesquisadoras. **Resultados:** Após a aplicação do PRP, as duas pacientes perceberam melhora com o procedimento e recomendariam a intervenção a conhecidos. Todas estariam dispostas a continuar a terapia e negaram a existência de efeitos adversos. As participantes, após o estudo, foram mantidas na classificação tipo III da Escala de Rugas de Glogau. As duas tiveram redução do influxo de células inflamatórias (placebo: $p=0,102$; PRP: $p=0,144$) e de fibroblastos (placebo: $p=0,102$, PPR: $p=0,0465$). Somente a que recebeu PRP teve estímulo de angiogênese (placebo: $p=0,564$, PRP: $p=0,066$) e, além disso, nesta participante houve maior expressão de colágeno ($p=0,289$). **Conclusão:** o tratamento com PRP mostra-se uma técnica promissora para o rejuvenescimento facial, embora estudos bem delimitados e com amostras maiores sejam realizados para avaliar de maneira mais fiel seu papel na dermatologia.

PALAVRAS-CHAVE: envelhecimento, rejuvenescimento, colágeno, fibroblastos, radiação ultravioleta.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento cutâneo é um processo em que fatores intrínsecos e extrínsecos, como o sol, tabagismo e poluição, levam à perda progressiva da integridade estrutural e da função fisiológica da pele¹. Os intrínsecos são determinados geneticamente, de maneira semelhante ao envelhecimento de outros órgãos². Na pele ocorre fragmentação de colágeno e da elastina, além de comprometimento estrutural e funcional dos fibroblastos². Os extrínsecos são resultado do impacto da exposição aos raios ultravioletas (UV)². A principal fonte de raios UV é a luz solar, embora a exposição a fontes artificiais esteja se tornando mais importante em termos de efeitos na saúde humana³.

A exposição crônica à irradiação UV causa um fenótipo envelhecido sobreposto ao envelhecimento cronológico⁴. O envelhecimento epidérmico inclui afinamento e efeitos pigmentares, como irregularidades e manchas⁵. Já o envelhecimento dérmico inclui afinamento, como resultado de uma diminuição no número de fibroblastos, redução da síntese de colágeno e aumento da degradação do mesmo induzida por UV⁵.

O plasma rico em plaquetas (PRP) atraiu a atenção dos dermatologistas para o campo de rejuvenescimento facial, pois trata-se de um procedimento pouco invasivo, sem contraindicações ou risco de rejeição e mínimos efeitos adversos, além de baixo custo para a sua realização⁶.

O PRP é definido como um plasma sanguíneo autólogo com concentração de plaquetas acima dos valores de base⁷. É preparado através de centrifugação do sangue que é retirado do próprio paciente antes do procedimento ou cirurgia⁸. O processo de centrifugação separa os componentes do sangue devido às suas diferentes gravidades, formando três camadas: os glóbulos vermelhos, que são os mais pesados, seguidos pelos glóbulos brancos, enquanto as plaquetas são as mais leves⁹. É considerado seguro e natural, já que a sua forma de preparação garante que não haja resposta imune¹⁰.

Foi identificado por ter efeitos benéficos em diversas áreas, como em aplicações de cirurgias bucomaxilofaciais, cirurgias ortopédicas, cirurgias cardíacas e tratamento adjuvante para alguns tipos de alopecia¹¹. Hoje é utilizado também em cirurgias plásticas para auxiliar na cicatrização de feridas¹². Foi demonstrado que o PRP promove remodelamento tecidual em pele envelhecida, se mostrando uma potencial ferramenta para o rejuvenescimento facial¹³.

Como o PRP contém vários fatores de crescimento, moléculas de adesão celular e citocinas, foi levantada a hipótese de que ele pode desempenhar um papel na ativação e na

expressão do colágeno tipo I em fibroblastos humanos¹⁴. Sabe-se que esses fatores regulam processos, incluindo migração, ligação, proliferação e diferenciação celular¹⁵. Os principais fatores de crescimento do PRP incluem fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador β (TGF- β), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF)^{16,17}.

Estudos indicam que as injeções de PRP promovem diferenciação e proliferação celular, além de estimular o rearranjo da estrutura tecidual da pele, melhorando a sua aparência^{18,19}. Portanto, parece ser uma opção segura e eficaz para o tratamento do fotoenvelhecimento^{18,19}. Entretanto, ainda são necessários outros ensaios clínicos para validar a eficácia do PRP^{20,21}.

Nesse contexto, o PRP tem sido utilizado em estudos para rejuvenescimento da pele facial, demonstrando melhora na textura da pele e nas rugas faciais. Dessa maneira, essa pesquisa se torna importante para ampliar o conhecimento em relação ao PRP aplicado ao tratamento de fotoenvelhecimento facial, assim como melhorar a autoestima e contribuir com aspectos estéticos e psicológicos envolvidos no processo do envelhecimento. Portanto, o presente estudo tem como objetivo analisar a eficácia de PRP para o tratamento de fotoenvelhecimento facial em mulheres selecionadas no ambulatório de dermatologia de uma universidade no Extremo Sul Catarinense.

MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Humano, sob parecer de número 4.242.458. As pacientes que participaram da pesquisa somente iniciaram a mesma após concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), tendo sua privacidade e identificação respeitadas.

Este estudo foi do tipo ensaio clínico randomizado duplo-cego. A população estudada foi de voluntárias da região do Extremo Sul de Santa Catarina, selecionadas no ano de 2020.

As pacientes foram selecionadas através de divulgação, e aquelas que apresentaram interesse em participar da pesquisa foram avaliadas e enquadradas nos critérios de inclusão (sexo feminino entre 40 e 60 anos e classificação tipo III na escala de rugas de Glogau). Foram excluídas as pacientes em uso de anticoagulantes ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), não dispostas a assinar o TCLE, com infecção no local da aplicação, que estivessem realizando

outros tratamentos estéticos para fotoenvelhecimento e as que desistiram da pesquisa durante o processo. Foi obtido um total de duas pacientes.

O estudo foi realizado no ambulatório de Enfermagem da Universidade do Extremo Sul de Santa Catarina (UNESC), em Criciúma, Santa Catarina. Ocorreu dentro de um prazo de sete meses – divididos em um mês de captação das pacientes, dois meses com as aplicações de PRP a cada 15 dias e quatro meses de acompanhamento mensal.

As pacientes foram randomizadas em grupos experimental e controle por meio de sorteio realizado através do *Random Allocation Software* versão 1.0.0, sendo que o grupo experimental recebeu PRP e o grupo controle recebeu soro fisiológico 0,9%. Após as análises dos resultados, uma pesquisadora independente, a qual realizou o processamento das amostras, revelou em quem foi aplicado o PRP e em quem foi aplicado o placebo.

Foram realizadas duas biópsias na região cervical de cada paciente: uma antes do procedimento e outra após quatro meses do término das aplicações de PRP, a fim de comparar a histomorfologia da derme e epiderme antes e após o tratamento.

Foi coletado sangue venoso periférico e após a coleta, o sangue passou por centrifugação dupla para a obtenção do PRP. O produto administrado foi uma combinação de PRP com leucócitos. A aplicação do PRP na região palpebral inferior teve a profundidade de 1,5 mm com espaço de 0,5 cm entre cada. Além disso, uma pápula de PRP foi feita na região cervical para a realização da biópsia no sexto mês, a partir o início das aplicações de PRP.

No primeiro encontro, as pacientes responderam um questionário, desenvolvido pelas pesquisadoras, com perfil sociodemográfico (idade, raça/cor e profissão) e com perfil de satisfação e terapias adjuvantes antes e depois do tratamento com PRP (realização de algum tratamento prévio para fotoenvelhecimento, resultados satisfatórios e efeitos colaterais dos tratamentos realizados e como se sentiam em relação à aparência da pele facial atualmente).

Ao fim da pesquisa, foram coletados dados referentes a percepção da paciente sobre os efeitos do PRP (se apresentou resultados com a terapia, se recomendaria para outras pessoas, se realizaria o tratamento novamente, se teve algum efeito adverso pelas aplicações e a classificação na Escala de Rugas de Glogau após o tratamento). A participante do grupo controle passou pelas mesmas etapas do procedimento que a do grupo experimental, com exceção da aplicação de PRP.

Os dados coletados foram analisados com o auxílio do software IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 21.0. Os resultados foram expressos por meio de média e desvio padrão ou mediana e amplitude (valores mínimo e máximo).

Os testes estatísticos foram realizados com um nível de significância $\alpha = 0.05$ e, portanto, confiança de 95%. A distribuição dos dados quanto à normalidade foi avaliada por meio da aplicação do teste de Shapiro-Wilk. A homogeneidade das variâncias foi avaliada por meio do teste de Levene.

As comparações pareadas da histomorfologia da derme e epiderme foram realizadas por meio da aplicação do teste T de Wilcoxon e as independentes por meio da aplicação do teste U de Mann-Whitney.

A comparação da classificação do fotoenvelhecimento de Glogau antes e após o tratamento foi realizada por meio da aplicação do teste T de Wilcoxon.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra características sociodemográficas e de tratamentos realizados previamente para fotoenvelhecimento pelas pacientes. A média de idade foi de 54 anos, sendo que uma apresenta 48 anos e a outra 60. Todas as pacientes eram do sexo feminino e se autodeclararam brancas.

Questionadas a respeito da satisfação em relação à aparência da pele facial, uma paciente se sentia satisfeita com a própria imagem e uma, indiferente.

Todas as pacientes faziam uso de algum medicamento contínuo e não haviam utilizado AINES nos últimos 15 dias. Nenhuma mulher havia realizado tratamento prévio ou atual para fotoenvelhecimento.

Tabela 1. Perfil sociodemográfico e de tratamentos prévios de voluntários que receberam PRP como terapia para fotoenvelhecimento em um Ambulatório de Criciúma, 2020.

	Pacientes submetidas ao tratamento PRP	
	Paciente 1	Paciente 2
Idade (anos)	48	60
Sexo	Feminino	Feminino
Raça e/ou cor	Branca	Branca

Profissão	Passadeira	Desempregada
Qual sua aceitação atual quanto à aparência da pele facial?	Indiferente	Satisfeita
Faz uso de algum medicamento?	Sim	Sim
Utilizou anti-inflamatório não esteroideal nos últimos 15 dias?	Não	Não
Faz tratamento para fotoenvelhecimento atualmente?	Não	Não
Fez tratamentos prévios para fotoenvelhecimento?	Não	Não

PRP – Plasma rico em plaquetas.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

A tabela 2 mostra os resultados obtidos após seis meses do início da aplicação do PRP. Quando questionados acerca dos resultados, as duas pacientes afirmaram ter percebido resultados perceptíveis após o PRP. Além disso, as duas mulheres recomendariam a intervenção a conhecidos. A respeito da motivação para possivelmente continuar a terapia, as duas participantes estariam dispostas. Todas as voluntárias negaram a existência de qualquer efeito adverso.

Antes de iniciar a terapia com o PRP e seis meses após o início do procedimento, foi analisada a Escala de Rugas de Glogau em que cada mulher se encontrava. Todas as pacientes foram classificadas em tipo III antes e após as aplicações de PRP através de fotos tiradas pelas pesquisadoras (Figuras 1 e 2).

Tabela 2. Relação de satisfação e de resultados após 6 meses do início do tratamento, em voluntários, realizado com PRP para fotoenvelhecimento em um Ambulatório de Criciúma, 2020.

	Pacientes submetidas ao tratamento PRP	
	Paciente 1	Paciente 2
Houve resultados perceptíveis após o PRP?	Sim	Sim
Recomenda o PRP para outros pacientes?	Sim	Sim
Possui motivação para continuar o tratamento com PRP?	Sim	Sim
Houve efeitos adversos com a utilização do PRP?	Não	Não

Escala de Rugas Glogau

Antes do procedimento

Após o procedimento

Tipo III

Tipo III

Tipo III

Tipo III

PRP – Plasma rico em plaquetas.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

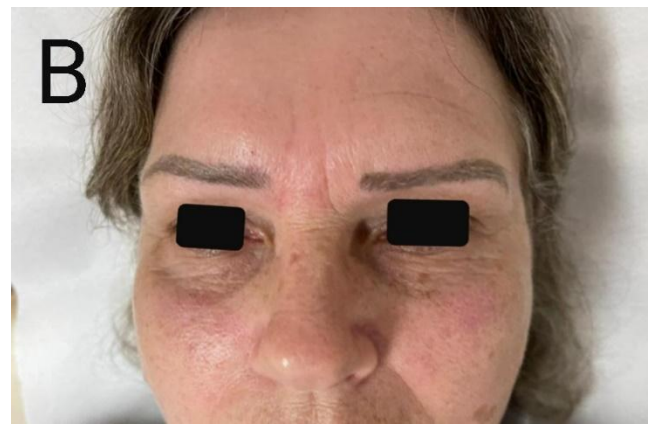


Figura 1 - Grupo Experimental. A: Antes do PRP; B: Após o PRP. Imagens obtidas na primeira e na última consulta com a paciente.



Figura 2 – Grupo Controle. A: Antes do Soro Fisiológico; B: Após o Soro Fisiológico. Imagens obtidas na primeira e na última consulta com a paciente.

As biópsias foram seccionadas para melhor aproveitamento das amostras. A quantidade de lâminas das amostras antes e após o procedimento foi distinta, fazendo com que algumas secções fossem excluídas. Ao final, foram utilizadas três lâminas para o grupo controle e quatro, para o grupo experimental.

A tabela 3 analisa a histomorfologia antes e após o tratamento com PRP. Houve uma redução do influxo de células inflamatórias no grupo controle (antes: $74,33 \pm 12,50$; depois: $32,00 \pm 10,00$, $p = 0,102$) e experimental (antes: $45,75 \pm 10,34$; depois: $31,75 \pm 12,23$, $p = 0,144$), assim como também reduziu o número de fibroblastos do grupo controle e grupo experimental.

Em relação ao número de vasos sanguíneos, ocorreu aumento somente na paciente que recebeu o PRP (antes: 1 (1 – 2); depois: 4 (3 – 5), $p = 0,066$). Na paciente que recebeu placebo, não houve alteração no número de vasos (antes: 2 (0 – 4); depois 2 (0 – 2), $p = 0,564$).

A tabela 4 compara a quantidade de colágeno após o tratamento entre o grupo controle e experimental. O resultado revela que a participante que recebeu PRP apresentou maior quantidade de colágeno ($15,18 \pm 2,71$) do que a participante que recebeu o placebo ($10,96 \pm 6,59$).

Tabela 3. Análise da histomorfologia antes e após o tratamento com PRP

	Média \pm DP, Md (Amplitude)		Valor-p [†]
	Antes	Depois	
Placebo, n* = 3			
Inflamação ^a	74,33 \pm 12,50	32,00 \pm 10,00	0,102
Fibroblastos	31,00 \pm 3,61	20,33 \pm 6,03	0,102
Vasos ^b	2 (0 – 4)	2 (0 – 2)	0,564
PRP, n* = 4			
Inflamação ^a	45,75 \pm 10,34	31,75 \pm 12,23	0,144
Fibroblastos	25,25 \pm 6,40	22,25 \pm 7,18	0,465
Vasos ^b	1 (1 – 2)	4 (3 – 5)	0,066

^aInfluo de células inflamatórias. ^bNúmero de vasos sanguíneos. [†]Valores obtidos após aplicação do teste T de Wilcoxon. *número de observações realizadas no paciente.

Fonte: dados da pesquisa, 2021.

Tabela 4. Comparação da média de colágeno após o procedimento entre placebo e PRP

	Média \pm DP, Md (Amplitude)		Valor-p [†]
	Placebo n = 3	PRP n = 4	
Depois			
Colágeno	10,96 \pm 6,59	15,18 \pm 2,71	0,289

[†]Valores obtidos após aplicação do teste U de Mann-Whitney.

Fonte: dados da pesquisa, 2021.

DISCUSSÃO

A média de idade das pacientes, neste estudo, foi de 54 anos, sendo compatível ao encontrado no estudo conduzido Charles-de-Sá et al.²² em que a média de idade das participantes

foi de 56.2 anos. Além disso, segundo Warren et al.²³, indivíduos de meia idade que receberam maior exposição solar, tem aparência envelhecida.

Neste estudo, as duas pacientes eram do sexo feminino, semelhante a outros ensaios clínicos com PRP para fotoenvelhecimento facial^{24,25,26,27}.

Todas as participantes do estudo se autodeclararam brancas. É bem estabelecido que o fotoenvelhecimento é mais evidente em peles claras. Segundo Fisher et al., o pigmento da pele fornece maior grau de proteção contra danos solares. Pessoas com pele mais clara apresentam maior eritema e menos bronzeamento do que pessoas com pele mais escura, indicando que o pigmento da pele atenua a penetração da irradiação de UV na pele²⁸.

A profissão das pacientes não foi classificada como fator de risco para o desenvolvimento de fotoenvelhecimento, uma vez que não se relacionavam com exposição solar contínua. Segundo Uitto²⁹, as consequências da exposição à radiação UV são percebidas primariamente em áreas de face e pescoço por sofrerem pela combinação dos fatores intrínsecos e extrínsecos, sendo que o envelhecimento é atribuído predominantemente pela exposição crônica ao sol.

Sobre os resultados obtidos, as duas mulheres afirmaram que houve resultados perceptíveis com o tratamento. Desfecho próximo ao encontrado por Elnehray et al.²⁰, no qual 80% dos pacientes relataram melhora no aspecto das rugas faciais. No presente estudo, uma participante recebeu placebo. O fato de ela também ter percebido melhora com o tratamento é justificado por Nofal et al.³⁰ em que cita que o agulhamento induz formação de neocolágeno e desencadeia uma cascata de fatores de crescimento que estimula a maturação da fase de cicatrização de feridas.

Na pesquisa atual, uma possível continuidade com a terapia e recomendação para terceiros foi considerada pelas duas mulheres, corroborando com os resultados que obtiveram com a aplicação de PRP. Além disso, as pacientes declararam não ter tido efeitos adversos pela aplicação do PRP assim como foi demonstrado no estudo por Du e Lei¹⁹. O PRP é considerado uma escolha segura para rejuvenescimento facial por ser autólogo, portanto, não são observados sérios efeitos colaterais provenientes da sua aplicação^{31,32}.

Em relação à Escala de Rugas de Glogau, as duas pacientes foram classificadas como tipo III antes e após o procedimento, mostrando que não houve melhora significativa por meio das fotos tiradas antes e após o tratamento. Um desfecho semelhante foi encontrado no experimento clínico de Alam et al.²¹, em que os pesquisadores não perceberam mudanças através de fotos, mas

que a melhora percebida pelas participantes pode ser explicada por elas conhecerem a sua pele facial mais intimamente e pelo maior tempo para analisar detalhadamente a sua aparência.

Sclafani e McCormik³³ observaram, na sua pesquisa, um quadro leve de resposta inflamatória apenas nos primeiros momentos do estudo. Houve resolução dos infiltrados com o curso do tratamento, tornando-se mais evidente as áreas de angiogênese e de formação de colágeno. Neste experimento, houve redução do influxo de células inflamatórias no grupo experimental e controle, concordando com o que foi observado no estudo anterior.

Segundo Ganceviciene et al.³⁴, os fatores de crescimento presentes no PRP induzem a regeneração tecidual, ativam a angiogênese, melhorando a vascularização. Neste estudo, houve aumento do número de vasos sanguíneos de forma significativa na participante que recebeu PRP. Já na paciente que recebeu soro fisiológico, essa contagem se manteve constante. Desta forma, infere-se que o PRP é capaz de estimular a vascularização tecidual.

Neste ensaio clínico, houve redução dos fibroblastos após 16 semanas do procedimento, tanto na paciente que recebeu PRP quanto na que recebeu placebo. Esse resultado também vai ao encontro do estudo de Sclafani e McCormik³³, que revelou uma resposta menos ativa dos fibroblastos após 10 semanas de acompanhamento dos pacientes. Outra hipótese que poderia explicar essa redução é a de que algumas secções das biópsias foram excluídas do estudo por não estarem pareadas, fazendo com que a contagem de fibroblastos possa ter sido prejudicada.

A paciente que recebeu PRP é 12 anos mais velha que a paciente que recebeu placebo. Fisiologicamente, era esperado que a participante do grupo experimental tivesse maior degradação do colágeno^{1,2,5}. Entretanto, a comparação entre os dois grupos, após o tratamento, houve maior expressão de colágeno apenas na participante que recebeu PRP. Dessa forma, evidencia-se que o PRP auxilia no estímulo de colágeno.

Cho et al³⁵. Avaliaram a eficácia do PRP no tratamento de rugas da pele usando modelo animal. A avaliação histológica mostrou aumento na produção de colágeno e na espessura dérmica. Além disso, outros ensaios clínicos, como o realizado por Abuaf et al.¹⁸ e Díaz-Ley et al.³⁶, também observaram aumento na expressão de colágeno nas biópsias após o tratamento com PRP. Portanto, os resultados anteriormente relatados são consistentes com os do experimento atual.

CONCLUSÃO

O uso do PRP para o tratamento do fotoenvelhecimento facial mostra-se uma técnica promissora, visto ser de baixo custo e relativamente seguro, com poucos efeitos adversos. Apesar disso, são necessários estudos com amostras maiores e bem delimitadas sejam realizados, além da necessidade de se padronizar a técnica para que se possa avaliar de maneira mais fiel seu papel na dermatologia.

A principal limitação deste estudo foi a sua realização durante a pandemia da COVID-19, que resultou em um tamanho pequeno da amostra.

REFERÊNCIAS

1. Friedman, O. (2005). Changes associated with the aging face. *Facial Plastic Surgery Clinics*, 13(3), 371-380. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2005.04.004>.
2. Debacq-Chainiaux, F., Leduc, C., Verbeke, A., & Toussaint, O. (2012). UV, stress and aging. *Dermato-endocrinology*, 4(3), 236-240. <https://doi.org/10.4161/derm.23652>.
3. Gallagher, R. P., & Lee, T. K. (2006). Adverse effects of ultraviolet radiation: a brief review. *Progress in biophysics and molecular biology*, 92(1), 119-131. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.011>.
4. Rittié, L., & Fisher, G. J. (2015). Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold spring harbor perspectives in medicine*, 5(1), a015370. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015370>.
5. Rossetti, D., Kielmanowicz, M. G., Vigodman, S., Hu, Y. P., Chen, N., Nkengne, A., Oddos, T., Fischer, D., Seiberg, M., & Lin, C. B. (2011). A novel anti-ageing mechanism for retinol: induction of dermal elastin synthesis and elastin fibre formation. *International journal of cosmetic science*, 33(1), 62-69. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00588.x>
6. Banihashemi, M., & Nakhaeizadeh, S. (2014). An introduction to application of platelet rich plasma (PRP) in skin rejuvenation. *Reviews in Clinical Medicine*, 1(2), 38-43. <https://doi.org/10.17463/RCM.2014.01.001>.
7. Montero, E. C., Santos, M. F., & Fernández, R. S. (2015). Platelet-rich plasma: applications in dermatology. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 106(2), 104-111. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.12.021>.
8. Marx, R. E. (2004). Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 62(4), 489-496. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.12.003>.

9. Arshdeep, K. M., & Kumaran, M. S. (2014). Platelet-rich plasma in dermatology: Boon or a bane. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 80(1), 5-14. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.125467>
10. Reddy, S. H. R., Reddy, R., Babu, N. C., & Ashok, G. N. (2018). Stem-cell therapy and platelet-rich plasma in regenerative medicines: a review on pros and cons of the technologies. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, 22(3), 367. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_93_18.
11. Sommeling, C. E., Heyneman, A., Hoeksema, H., Verbelen, J., Stillaert, F. B., & Monstrey, S. (2013). The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 66(3), 301-311. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2012.11.009>.
12. Draelos, Z. D., Rheins, L. A., Wootten, S., Kellar, R. S., & Diller, R. B. (2019). Pilot study: Autologous platelet-rich plasma used in a topical cream for facial rejuvenation. *Journal of cosmetic dermatology*, 18(5), 1348-1352. <https://doi.org/10.1111/jocd.13088>.
13. Kim, D. H., Je, Y. J., Kim, C. D., Lee, Y. H., Seo, Y. J., Lee, J. H., & Lee, Y. (2011). Can platelet-rich plasma be used for skin rejuvenation? Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human dermal fibroblast. *Annals of dermatology*, 23(4), 424-431. <https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.4.424>.
14. Everts, P. A., Pinto, P. C., & Girão, L. (2019). Autologous pure platelet-rich plasma injections for facial skin rejuvenation: Biometric instrumental evaluations and patient-reported outcomes to support antiaging effects. *Journal of cosmetic dermatology*, 18(4), 985–995. <https://doi.org/10.1111/jocd.12802>
15. Wrotniak, M., Bielecki, T., & Gaździk, T. S. (2007). Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery. *Ortopedia, traumatologia, rehabilitacja*, 9(3), 227-238. <https://europepmc.org/article/med/17721419>. Acesso em: 04 jul. 2021.
16. Borrione, P., Di Gianfrancesco, A., Pereira, M. T., & Pigozzi, F. (2010). Platelet-rich plasma in muscle healing. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 89(10), 854-861. <https://www.doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181f1c1c7>
17. Yu, W., Wang, J., & Yin, J. (2011). Platelet-rich plasma: a promising product for treatment of peripheral nerve regeneration after nerve injury. *International Journal of Neuroscience*, 121(4), 176-180. <https://doi.org/10.3109/00207454.2010.544432>
18. Abuaf, O. K., Yildiz, H., Baloglu, H., Bilgili, M. E., Simsek, H. A., & Dogan, B. (2016). Histologic evidence of new collagen formulation using platelet rich plasma in skin rejuvenation: a prospective controlled clinical study. *Annals of dermatology*, 28(6), 718-724. <https://doi.org/10.5021/ad.2016.28.6.718>.

19. Du, R., & Lei, T. (2020). Effects of autologous platelet-rich plasma injections on facial skin rejuvenation. *Experimental and therapeutic medicine*, *19*(4), 3024-3030. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8531>.
20. Elnehrawy, N. Y., Ibrahim, Z. A., Eltoukhy, A. M., & Nagy, H. M. (2017). Assessment of the efficacy and safety of single platelet- rich plasma injection on different types and grades of facial wrinkles. *Journal of cosmetic dermatology*, *16*(1), 103-111. <https://doi.org/10.1111/jocd.12258>.
21. Alam, M., Hughart, R., Champlain, A., Geisler, A., Paghdal, K., Whiting, D., Hammel, J. A., Maisel, A., Rapcan, M. J., West, D. P., & Poon, E. (2018). Effect of Platelet-Rich Plasma Injection for Rejuvenation of Photoaged Facial Skin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*, *154*(12), 1447–1452. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3977>
22. Charles-de-Sá, L., Gontijo-de-Amorim, N. F., Takiya, C. M., Borojevic, R., Benati, D., Bernardi, P., Sbarbati, A., & Rigotti, G. (2018). Effect of Use of Platelet-Rich Plasma (PRP) in Skin with Intrinsic Aging Process. *Aesthetic surgery journal*, *38*(3), 321–328. <https://doi.org/10.1093/asj/sjx137>
23. Warren, R., Gartstein, V., Kligman, A. M., Montagna, W., Allendorf, R. A., & Ridder, G. M. (1991). Age, sunlight, and facial skin: a histologic and quantitative study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *25*(5), 751-760. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(08\)80964-4](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(08)80964-4)
24. Cabrera-Ramírez, J. O., Puebla-Mora, A. G., González-Ojeda, A., García-Martínez, D., Cortés-Lares, J. A., Márquez-Valdés, A. R., Contreras-Hernández, G. I., Bracamontes-Blanco, J., Saucedo Ortiz, J. A., & Fuentes-Orozco, C. (2017). Platelet-rich plasma for the treatment of photodamage of the skin of the hands. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, *108*(8), 746-751. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2017.07.002>
25. Gawdat, H. I., Tawdy, A. M., Hegazy, R. A., Zakaria, M. M., & Allam, R. S. (2017). Autologous platelet- rich plasma versus readymade growth factors in skin rejuvenation: A split face study. *Journal of cosmetic dermatology*, *16*(2), 258-264. <https://doi.org/10.1111/jocd.12341>
26. Kang, B. K., Shin, M. K., Lee, J. H., & Kim, N. I. (2014). Effects of platelet-rich plasma on wrinkles and skin tone in Asian lower eyelid skin: preliminary results from a prospective, randomised, split-face trial. *European Journal of Dermatology*, *24*(1), 100-101. <https://doi.org/10.1684/ejd.2014.2267>
27. Cameli, N., Mariano, M., Cordone, I., Abril, E., Masi, S., & Foddai, M. L. (2017). Autologous pure platelet-rich plasma dermal injections for facial skin rejuvenation: clinical, instrumental, and flow cytometry assessment. *Dermatologic Surgery*, *43*(6), 826-835. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001083>

28. Fisher, G. J., Kang, S., Varani, J., Bata-Csorgo, Z., Wan, Y., Datta, S., & Voorhees, J. J. (2002). Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Archives of dermatology*, 138(11), 1462-1470. <https://doi.org/10.1001/archderm.138.11.1462>
29. Uitto J. (1997). Understanding premature skin aging. *The New England journal of medicine*, 337(20), 1463–1465. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711133372011>
30. Nofal, E., Helmy, A., Nofal, A., Alakad, R., & Nasr, M. (2014). Platelet-rich plasma versus CROSS technique with 100% trichloroacetic acid versus combined skin needling and platelet rich plasma in the treatment of atrophic acne scars: a comparative study. *Dermatologic Surgery*, 40(8), 864-873. <https://doi.org/10.1111/dsu.0000000000000091>
31. Yuksel, E. P., Sahin, G., Aydin, F., Senturk, N., & Turanli, A. Y. (2014). Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human facial skin. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 16(5), 206-208. <https://doi.org/10.3109/14764172.2014.949274>
32. Dhillon, R. S., Schwarz, E. M., & Maloney, M. D. (2012). Platelet-rich plasma therapy- future or trend?. *Arthritis research & therapy*, 14(4), 1-10. <https://doi.org/10.1186/ar3914>
33. Sclafani, A. P., & McCormick, S. A. (2012). Induction of dermal collagenesis, angiogenesis, and adipogenesis in human skin by injection of platelet-rich fibrin matrix. *Archives of facial plastic surgery*, 14(2), 132-136. <http://doi.org/10.1001/archfaci.2011.784>
34. Ganceviciene, R., Liakou, A. I., Theodoridis, A., Makrantonaki, E., & Zouboulis, C. C. (2012). Skin anti-aging strategies. *Dermato-endocrinology*, 4(3), 308-319. <https://doi.org/10.4161/derm.22804>
35. Cho, J. M., Lee, Y. H., Baek, R. M., & Lee, S. W. (2011). Effect of platelet-rich plasma on ultraviolet b-induced skin wrinkles in nude mice. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 64(2), e31-e39. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2010.08.014>
36. Díaz-Ley, B., Cuevast, J., Alonso-Castro, L., Calvo, M. I., Ríos-Buceta, L., Orive, G., Anitua, E., & Jaén, P. (2015). Benefits of plasma rich in growth factors (PRGF) in skin photodamage: clinical response and histological assessment. *Dermatologic therapy*, 28(4), 258–263. <https://doi.org/10.1111/dth.12228>