



Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

A eficácia da administração de secretomas usando microagulhamento ou laser para o rejuvenescimento da pele facial: uma revisão sistemática.

The effectiveness of secretomes delivery using microneedling compared to laser-assisted drug delivery for facial skin rejuvenation: a systematic review

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2024160274>

RESUMO

Este estudo comparou a eficácia da administração de secretomas utilizando a técnica de microagulhamento versus a administração assistida por laser para o rejuvenescimento da pele facial. A revisão incluiu sete estudos que demonstraram que ambas as abordagens são efetivas na entrega de secretomas. No entanto, o microagulhamento apresentou uma taxa de satisfação do paciente mais alta e menos eventos adversos relatados. Conclui-se que o microagulhamento pode ser uma opção mais amigável e segura para o rejuvenescimento facial. Estudos adicionais com amostras maiores e períodos de acompanhamento mais longos são necessários para confirmar esses resultados.

Palavras-chave: Secretoma; Lasers; Revisão Sistemática; Pele.

ABSTRACT

This study compared the effectiveness of secretome delivery using microneedling versus laser-assisted drug delivery for facial skin rejuvenation. The review included seven studies that demonstrated that both approaches were effective in delivering secretomes. However, microneedling had a higher patient satisfaction rate and fewer reported adverse events. We concluded that micro needling may be a more patient-friendly and safer option for facial rejuvenation. Further studies with larger sample sizes and extended follow-up periods are needed to confirm these results.

Keywords: Secretome; Laser Therapy; Systematic Review; Skin.

Artigo de revisão

Autores:

Luh Putu Mahatya Valdini Putri¹
Monica Trifitriana²
Yuli Kurniawati³
Riany Jade Sabrina Toisuta⁴
Erlinda Karyadi⁵

¹ Universidade Udaya, Faculdade de Medicina, Bali – Bali, Indonésia

² Universidade Sriwijaya, Faculdade de Medicina, Palembang – South Sumatra, Indonésia

³ Universidade Sriwijaya, Departamento de Dermatologia, Vene-reologia e Estética, Palembang – South Sumatra, Indonésia

⁴ Jenderal Achmad Yani University, Faculty of Medicine, Bandung – West Java, Indonésia

⁵ Universidade Kristen Maranatha, Faculdade de Medicina, Bandung – West Java, Indonésia

Correspondência:

Monica Trifitriana
Email: mtrifitriana18@gmail.com / monicatrifitriana@fk.unsri.ac.id

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de Submissão: 01/07/2023

Decisão final: 07/01/2024

Como citar este artigo:

Putri LPMV, Trifitriana M, Kurniawati Y, Toisuta RJS, Karyadi E. Eficácia da administração de secretomas utilizando microagulhamento vs. drug delivery assistido por laser para o rejuvenescimento da pele facial: uma revisão sistemática. *Surg Cosmet Dermatol.* 2024;16:e20240274.



INTRODUÇÃO

O envelhecimento da pele é um processo natural causado por uma combinação de fatores extrínsecos e intrínsecos, gerando o aparecimento de rugas, perda de elasticidade e outras alterações visíveis.^{1,2} Uma estratégia para combater o envelhecimento é a utilização de células-tronco, como o meio condicionado das células-tronco da membrana amniótica (amniotic membrane stem cells conditioned medium, AMSC-CM), células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo (adipose-derived mesenchymal stem cells, ADMSCs) e o meio condicionado das células-tronco mesenquimais derivadas do cordão umbilical humano (human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells conditioned medium, hUC-MSCs-CM).^{3,4} Para reduzir rugas e outras deformidades faciais relacionadas ao fotoenvelhecimento, AMSC-CM, ADMSCs e hUC-MSCs-CM podem ser utilizados para estimular a produção de colágeno dérmico, fatores de crescimento, quimiocinas, proliferação e migração de fibroblastos dérmicos e migração de queratinócitos epidérmicos.^{5,6,7}

Outros tratamentos, como microagulhamento e lasertapia, também podem promover o rejuvenescimento da pele. Os lasers fracionados de CO₂ e érbio são tecnologias emergentes com potencial para melhorar o rejuvenescimento da pele.⁷ A zona microtérmica (microthermal zone) de ablação da pele facilita a penetração de grandes moléculas terapêuticas tópicas na su-

perfície até a camada de interesse, ao mesmo tempo que encurta o tempo de cicatrização após lesão tecidual induzida por laser.^{8,9} O objetivo deste estudo é comparar a eficácia da administração de secretomas com o uso de microagulhamento versus drug-delivery assistido por laser (laser-assisted drug delivery, LADD) para o rejuvenescimento da pele facial.

MÉTODO

Trata-se de revisão sistemática com várias etapas: (Figura 1)

Estratégia de busca

Conduzimos uma pesquisa abrangente em 2023 para explorar a eficácia da administração de secretoma por meio de microagulhamento ou LADD para rejuvenescimento da pele. Na busca, foram utilizadas as palavras-chave “SECRETOME”, “MESENCHYMAL STEM CELL-CONDITIONED MEDIUM”, “AMSC-CM”, “ADMSC-CM”, “hUC-MSCs-CM” combinadas com “MICRONEEDLING” e “LASER ASSISTED DRUG DELIVERY”, incluindo sinônimos. Bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Cochrane Central Database, ClinicalTrials.gov e Mendeley, foram consultadas desde o início até junho de 2023. Avaliamos os registros recuperados de forma sistemática utilizando critérios de inclusão e exclusão predeterminados. Inicialmente, quatro autores (LPM, MT, RJ e EK) le-

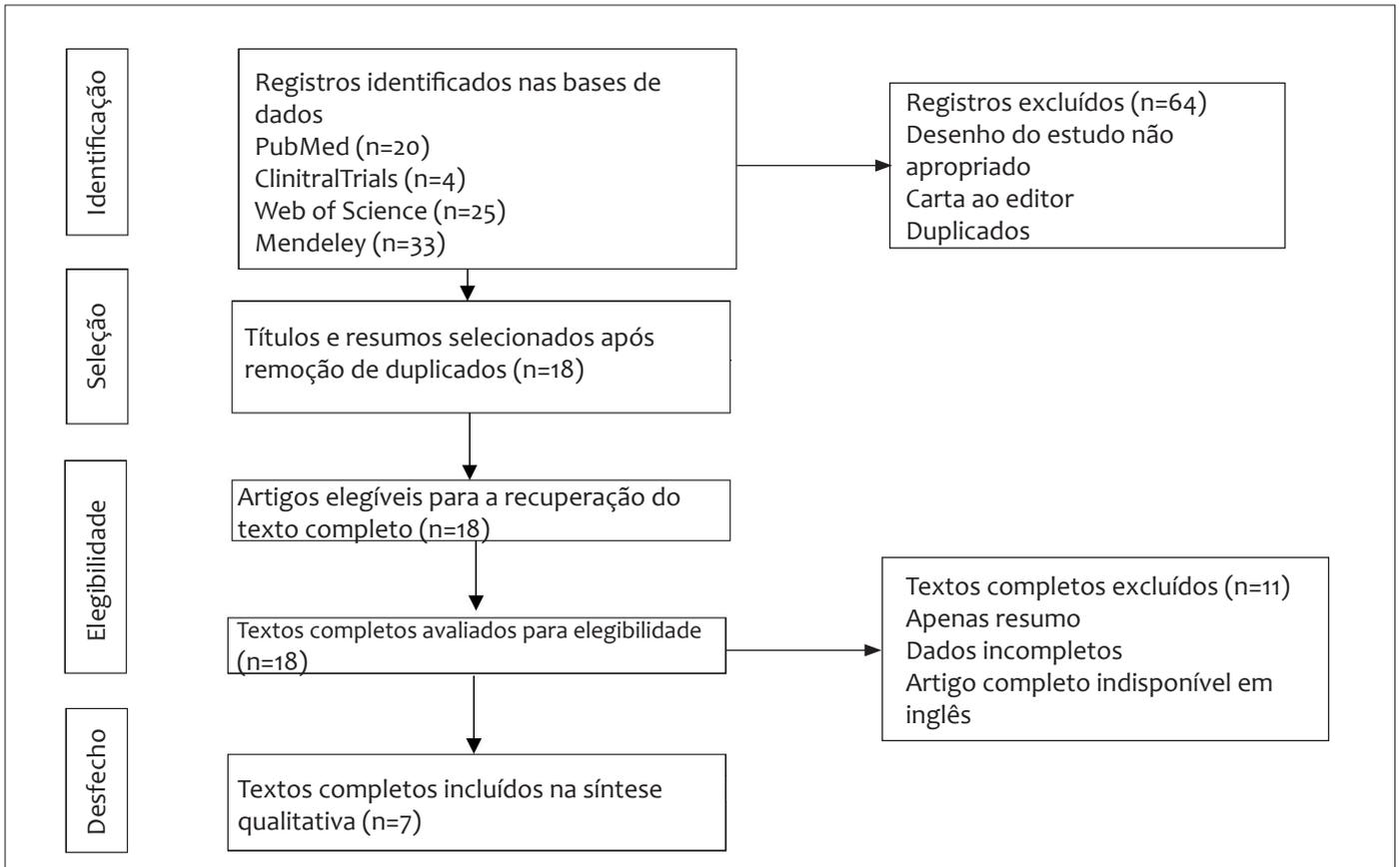


FIGURE 1: The flow diagram of meta-analysis

ram de forma independente todos os resumos para identificar estudos relevantes. Em caso de discordância, os dois autores restantes (YK e MT) ajudaram na decisão final e na avaliação de elegibilidade por meio da leitura do texto completo dos artigos. Um fluxograma descrevendo a estratégia de busca na literatura é apresentado na Figura 1, seguindo as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews.

Critério de seleção

Incluimos todas as publicações de 2023 que investigaram a eficácia da administração de secretomas usando microagulhamento ou LADD para rejuvenescimento da pele. Foram incluídos apenas estudos originais; artigos de revisão, metanálises, estudos epidemiológicos, resumos, manuscritos em idiomas diferentes do inglês e editoriais foram excluídos.

Extração de dados

A extração dos dados e a avaliação da qualidade foram realizadas por dois autores independentes (MT e LPM) utilizando método de extração padronizado em aplicativo do Excel.

Análise de viés

Para avaliar o viés dos estudos selecionados, utilizamos a ferramenta Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I). A Tabela 1 mostra que todos os estudos definiram explicitamente a população, a intervenção, a comparação e os resultados. Embora os estudos originais tenham sido os mais prevalentes, alguns estudos apresentaram vieses em diferentes aspectos. Um estudo apresentou vieses nos dados dos participantes, outro apresentou vieses de intervenção, um estudo

apresentou vieses devido à falta de dados e outro apresentou viés de relato. No geral, todos os estudos incluídos receberam pontuações baixas, indicando a presença de risco de viés.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

A figura 1 fornece uma visão geral do processo de seleção dos estudos. Inicialmente, a busca identificou um total de 82 artigos e, após a remoção de duplicatas, restaram 18 artigos potencialmente relevantes. Após análise dos títulos e resumos, foram excluídos 64 artigos, resultando em 7 estudos que atenderam aos critérios de inclusão. Não houve divergências durante o processo de seleção dos estudos.

A tabela 1 apresenta as características dos sete estudos que atenderam aos critérios de inclusão. Os estudos utilizaram diferentes tipos de desenho, incluindo estudos prospectivos, estudos split-face randomizados controlados e ensaios clínicos controlados experimentais analíticos. A maioria dos estudos foi realizada na Indonésia, sendo apenas um estudo da China. Dos 268 participantes incluídos nos estudos, 240 eram do sexo feminino, enquanto o estudo de Liang *et al.* não especificou o sexo dos 28 participantes. As modalidades utilizadas nos estudos foram microagulhamento, laser de CO₂ fracionado e laser Er:YAG fracionado. Os secretomas empregados nos estudos foram AMSC-CM, ADMSCs e hUC-MSCs-CM.

A eficácia dos estudos incluídos

Conforme descrito na Tabela 3, tanto o microagulhamento quanto o LADD foram eficazes na administração de secretomas. O uso de microagulhamento e LADD reduziu

TABELA 1: Análise ROBINS-I

Estudo	Viés confundidor	Viés de participação	Viés de intervenção	Viés de dados ausente	Viés de desfecho	Viés de relato	Viés de risco geral
Sari <i>et al.</i> , 2021 ¹⁰	Não	Não	Não	NI	Não	Não	Baixo
Yusharyahya <i>et al.</i> , 2023 ¹¹	Não	Não	Yes	NI	Não	Yes	Baixo
Prakoeswa <i>et al.</i> , 2021 ¹²	Não	Não	Não	NI	Não	Não	Baixo
Praharsini <i>et al.</i> , 2020 ¹³	Não	Yes	Não	NI	Não	Não	Baixo
Widianingsih <i>et al.</i> , 2019 ¹⁴	Não	Não	Não	NI	Não	Não	Baixo
Liang <i>et al.</i> , 2022 ¹⁵	Não	Não	Não	Yes	Não	Não	Baixo
Prakoeswa <i>et al.</i> , 2018 ³	Não	Não	Não	NI	Não	Não	Baixo

Nota: a análise de viés mostrou que todos os estudos descreveram claramente a população, a intervenção, a comparação e os resultados. Esses estudos foram, em sua maioria, estudos originais. Um periódico apresentou viés de dados dos participantes, um apresentou viés de intervenção, 1 apresentou viés de ausência de dados e um apresentou viés de relato. Todos os estudos incluídos apresentam pontuação baixa de acordo com o viés de risco geral.

Table 2. Research characteristics involved in the study and side effects of each study

N.	Estudo (autor, ano)	Desenho do estudo	País	Sexo (M/F)	Tipo de célula-tronco	Intervenção	Duração do estudo	Número de sessões	Intervalo entre as sessões	Efeitos colaterais					
										Eritema	Dor	Sensação de queimação	Coceira	Urticária	Erupção de acne
1	Sari <i>et al.</i> , 2021 ¹⁰	Estudo prospectivo	Indonesia	F (60)	AM-SC-CM	CO2 fracionado e MA	12 semanas	3 sessões	LF: 1 mês MA: 2 semanas	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
2	Yusharyahya <i>et al.</i> , 2023 ¹¹	Ensaio clínico randomizado <i>split-face</i>	Indonesia	F (30)	ADMSCs	CO2 fracionado e MA	6 semanas	3 sessões	2 semanas	MA: 0 (0,0%); LF: 2 (6,7%)	MA: 15 (50,0%); LF: 30 (100,0%)	MA: 4 (13,3%); LF: 22 (73,3%)	MA: 1 (3,3%); LF: 2 (6,7%)	N/D	N/D
3	Prakoewa <i>et al.</i> , 2021 ¹²	Ensaio clínico experimental analítico controlado	Indonesia	F (60)	AM-SC-CM	Er:YAG e MA	8 semanas	3 sessões	4 semanas	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
4	Praharsini <i>et al.</i> , 2020 ¹³	Modelo de desenho de pré e pós-teste de um grupo	Indonesia	F (33)	AM-SC-CM	Er:YAG fracionado	8 semanas	3 sessões	4 semanas	N/D	N/D	N/D	N/D	1	N/D
5	Widiamingsih <i>et al.</i> , 2019 ¹⁴	Estudo controlado de face dividida	Indonesia	F (9)	AM-SC-CM	Er:YAG fracionado	24 semanas	3 sessões	4 semanas	9 (100%)	7 (77,7%)	N/D	N/D	N/D	2 (22%)
6	Liang <i>et al.</i> , 2022 ¹⁵	Estudo randomizado controlado de face dividida	China	Não identificado (28)	hUC-MSCs-CM	MA	10 semanas	5 sessões	2 semanas	1	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
7	Prakoewa <i>et al.</i> , 2018 ³	Estudo controlado e prospectivo	Indonesia	F (48)	AM-SC-CM	MA	8 semanas	3 sessões	2 semanas	1	N/D	N/D	N/D	1	N/D

*N/A: Not available

TABELA 3: Resultados das intervenções dos estudos

N.	Estudo	Tipo de célula-tronco	Inter-venção	Desfecho											
				Ruga		Tamanho dos poros		Pigmentação		Mancha UV		Umidade		Elasticidade	
				MA	LF	MA	LF	MA	LF	MA	LF	MA	LF	MA	LF
1	Sari <i>et al.</i> , 2021 ¹⁰	AM-SC-CM	CO2 fracionado e MA	11,90 ± 7,345 vs 0,50 (-11-17)	6,73 ± 2,586 vs 1,00 (-4-19)	51,20 ± 6,723 vs -2,00 (-9-8)	49,60 ± 4,924 vs 3,50 (-1-10)	N/D	N/D	14,87 ± 8,569 vs 0,00 (-17-9)	7,77 ± 3,588 vs 0,00 (-10-8)	N/D	N/D	N/D	N/D
2	Yusharyahya <i>et al.</i> , 2023 ¹¹	ADM-SCs	CO2 fracionado e MA	3,50 (9,25) vs -2,50 (7,00)	2,5 (8,00) vs -1,00 (9,00)	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
3	Prakoeswa <i>et al.</i> , 2021 ¹²	AM-SC-CM	Er:YAG e MA	Janus 1 vs. 2: valor de p: 0,216; Janus 1 vs. 3: valor de p: 0,429; Janus 2 vs. 3: valor de p: 0,846	Janus 1 vs. 2: valor de p: 0,043; Janus 1 vs. 3: valor de p: 0,043; Janus 2 vs. 3: valor de p: 0,000	Janus 1 vs. 2: valor de p: 0,084; Janus 1 vs. 3: valor de p: 0,032; Janus 2 vs. 3: valor de p: 0,029	Janus 1 vs. 2: valor de p: 0,023; Janus 1 vs. 3: valor de p: 0,023; Janus 2 vs. 3: valor de p: 0,000	N/D	N/D	Janus 1 vs. 2: valor de p: 0,38; Janus 1 vs. 3: valor de p: 0,258; Janus 2 vs. 3: valor de p: 0,258	Janus 1 vs. 2: valor de p: 0,04; Janus 1 vs. 3: valor de p: 0,00; Janus 2 vs. 3: valor de p: 0,00	N/D	N/D	N/D	N/D
4	Praharsini <i>et al.</i> , 2020 ¹³	AM-SC-CM	Er:YAG fracionado	N/D	4,28 ± 0,38 vs 4,09 ± 0,20	N/D	6,52 ± 0,57 vs 5,79 ± 0,7	N/D	4,35 ± 1,41 vs 3,09 ± 0,68	N/D	N/D	42,2 ± 7,64 vs 59,1 ± 7,94	N/D	N/D	48,2 ± 14,1 vs 61,7 ± 13,1
5	Widianingsih <i>et al.</i> , 2019 ¹⁴	AM-SC-CM	Er:YAG fracionado	N/D	19,7778 ± 3,89801 vs 18,6667 ± 4,63681	N/D	48,3333 ± 4,21307 vs 47,1111 ± 3,68932	N/D	13,1111 ± 6,99007 vs 11,4444 ± 4,06544	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
6	Liang <i>et al.</i> , 2022 ¹⁵	hUC-MSCs-CM	MA	17,21 (13,24) vs 18,18 (13,38)	N/D	23,55 (10,52) vs 14,05 (6,11)	N/D	23,55 (10,52) vs 24,40 (10,77)	N/D	24,39 (7,11) vs 14,47 (5,38)	N/D	2,18 (5,80) vs 2,07 (6,78)	N/D	0,56 (0,07) vs 0,57 (0,06)	N/D
7	Prakoeswa <i>et al.</i> , 2018 ³	AM-SC-CM	MA	13,92 ± 6,639 vs 12,13 ± 7,011	N/D	53,17 ± 4,565 vs 49,63 ± 11,193	N/D	N/D	N/D	17,17 ± 8,646 vs 14,54 ± 8,748	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D

*N/D: Não disponível

TABELA 4: Comparação entre microagulhamento e laserterapia

Comparação	Microagulhamento	LADD
Tipo de tratamento	Tratamento não baseado em <i>laser</i>	Tratamento com <i>laser</i>
Técnica	Usa um dispositivo com pequenas agulhas para criar microlesões que fornecem acesso à pele para medicamentos tópicos	Usa um <i>laser</i> para criar uma zona microtérmica para fornecer acesso à pele para medicamentos tópicos
Alvo	Rugas, linhas finas, cicatrizes de acne, rejuvenescimento geral da pele	Rugas, linhas finas, manchas senis, cicatrizes de acne
Tempo de recuperação	Tempo de descanso mínimo, alguma vermelhidão e leve inchaço	Vários dias a 1 semana para vermelhidão e descamação
Dor/desconforto	Pode causar desconforto leve a moderado durante o tratamento	Pode causar desconforto durante e após o tratamento
Efetividade	Eficaz, mas pode exigir várias sessões para obter melhores resultados	Resultados altamente eficazes e visíveis em poucas semanas
Custo	Menos caro do que laserterapia	Caro

significativamente as rugas e o tamanho dos poros, melhorou a pigmentação e as manchas UV e melhorou a umidade e a elasticidade da pele após 6 semanas.

Eventos adversos nos estudos incluídos

A tabela 2 indica que ambos os grupos apresentaram efeitos adversos, tais como eritema, dor, sensação de queimação, coceira e urticária. Além disso, o grupo LADD relatou erupção de acne. O microagulhamento exibiu uma maior taxa de satisfação do paciente e menos eventos adversos relatados em comparação ao LADD.

Comparação entre microagulhamento e laserterapia

A tabela 4 revela que o LADD foi ligeiramente mais eficaz do que o microagulhamento no rejuvenescimento da pele facial, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. O microagulhamento demonstrou menos eventos adversos e custos mais baixos em comparação ao LADD.

DISCUSSÃO

Os procedimentos de microagulhamento e LADD são usados na dermatologia cosmética para diversos propósitos, incluindo o tratamento do envelhecimento da pele. Ambos os métodos constroem com sucesso microtúneis verticais na derme, permitindo a administração tópica transdérmica de medicamentos.⁶⁻⁸

O LADD é amplamente conhecido por sua capacidade de aumentar a formação e remodelação de colágeno, permitindo que as fibras de colágeno aberrantes da pele fotoenvelhecida se reorganizem conforme necessário, enquanto a microagulha cria microlesões e gera uma lesão regulada na pele, com poucos da-

nos epidérmicos, que estimula a cascata de cicatrização de feridas dérmicas (inflamação, proliferação, e remodelação).^{1,2,6}

Eritema leve, edema localizado e descamação da pele são os eventos adversos mais comuns e esperados do microagulhamento e normalmente desaparecem dentro de 48 a 72 horas.⁶ Comparado ao microagulhamento, o LADD teve mais efeitos desfavoráveis, como eritema prolongado, desconforto, sensação de queimação e coceira. À luz dessas descobertas, os dermatologistas podem escolher entre microagulhamento ou LADD para distribuir o secretoma, visto que o LADD pode não estar disponível em todas as clínicas devido aos altos custos, enquanto o microagulhamento pode estar disponível em todos os ambientes. O microagulhamento é uma opção benéfica em relação a procedimentos mais invasivos, como resurfacing a laser e peeling químico profundo, devido a sua rápida recuperação pós-tratamento, baixo perfil de eventos adversos e resultados clínicos notáveis.^{2,5-7} Para melhorar ainda mais o efeito terapêutico, AMSC-CM, AD-MSCs e hUC-MSCs-CM são administrados por meio de canais de laser. Essas células exercem seus efeitos antirrugos ao regular positivamente a produção de procolágeno tipo I e inibir a secreção da metaloproteinase da matriz 1, responsável pela degradação das fibras de colágeno. O presente estudo quebra a barreira da pele.^{4,5}

CONCLUSÃO

Microagulhamento e LADD são métodos eficazes de administração de secretomas para o rejuvenescimento da pele. No entanto, o microagulhamento pode ser uma opção mais amigável e segura para o paciente. Mais estudos com amostras maiores e períodos de acompanhamento prolongados são necessários para confirmar esses achados. ●

REFERÊNCIAS:

1. Estebasari F, Dastoorpoor M, Khalifehkandi ZR, Nouri A, Mostafaei D, Hosseini M, *et al.* The concept of successful aging: a review article. *Curr Aging Sci.* 2020;13(1):4–10.
2. El-Domyati M, Moftah NH, Nasif GA, Ragaie MH, Ibrahim MR, Ameen SW. Amniotic fluid derived mesenchymal stem cell products combined with microneedling for acne scars: a split face clinical, histological, and histometric study. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(5):1300-1306.
3. Prakoeswa CRS, Pratiwi FD, Herwanto N, Citrashanty I, Indramaya DM, Murtiastutik D, *et al.* The effects of amniotic membrane stem cell conditioned medium on photoaging. *J Dermatol Treat.* 2019;30(5):478-482.
4. Damayanti RH, Rusdiana T, Wathoni N. Mesenchymal stem cell secretome for dermatology application: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:1401–1412.
5. Xia J, Minamino S, Kuwabara K, Arai S. Stem cell secretome as a new booster for regenerative medicine. *Biosci Trends.* 2019;13(4):299–307.
6. Kim YJ, Seo DH, Lee SH, Lee SH, An GH, Ahn HJ, *et al.* Conditioned media from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells stimulate rejuvenation function in human skin. *Biochem Biophys Rep.* 2018;16:96–102.
7. El-Domyati M, Abdel-Wahab H, Hossam A. Combining microneedling with other minimally invasive procedures for facial rejuvenation: a split-face comparative study. *Int J Dermatol.* 2018;57(11):1324-1334.
8. Sitohang IB, Sirait SA, Safira FD. Fractional carbon dioxide laser for treating hypertrophic scars: a systematic review of randomized trials. *Australas J Dermatol.* 2022;63(1):27–35.
9. Lee J, Kim J. Emerging technologies in scar management: laser-assisted delivery of therapeutic agents. In: Téot L, Mustoe TA, Middelkoop E, Gauglitz GG, editors. *Textbook on scar management.* Cham: Springer; 2020. p.444-445.
10. Sari M, Umborowati MA, Citrashanty I, Indramaya DM, Rantam FA, Listiawan MY, *et al.* The efficacy of fractional CO2 laser and microneedling - amniotic membrane stem cell conditioned media for photoaging. *Mal J Med Health Sci.* 2021;17(SUPP6):91-97.
11. Yusharyahya SN, Japranata VV, Sitohang IBS, Legiawati L, Novianto E, Suseno LS, *et al.* A comparative study on adipose-derived mesenchymal stem cells secretome delivery using microneedling and fractional CO2 laser for facial skin rejuvenation. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:387–395.
12. Prakoeswa CRS, Oktaviyanti RN, Nugroho WT, Pratiwi FD, Rusyati LM, Praharsini IGAA, *et al.* The efficacy of fractional erbium:YAG laser (2940 nm) compared to microneedling of topical amniotic membrane stem cell conditioned medium (AMSC- CM) for photoaging. *Ind J For Med Toxic.* 2021;15(2):2161-2167.
13. Praharsini IGAA, Indira IGAAE, Prakoeswa CRS, Adiguna MS, Rusyati LM, Umborowati MA, *et al.* Effication of amniotic membrane topical stem cell-conditioned medium combined with YAG erbium fractional laser 2940 nm in photoaging skin. *Indo J Biomed Sci.* 2020;14(2):44–7.
14. Widianingsih NPS, Setyaningrum T, Prakoeswa CRS. The efficacy and safety of fractional erbium YAG laser combined with topical amniotic membrane stem cell (AMSC) metabolite product for facial rejuvenation: a controlled, split-face study. *Dermatol Reports.* 2019;11(s1):8036.
15. Liang X, Li J, Yan Y, Xu Y, Wang X, Wu H, *et al.* Efficacy of microneedling combined with local application of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells conditioned media in skin brightness and rejuvenation: a randomized controlled split-face study. *Frontiers Med.* 2022;9.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Luh Putu Mahatya Valdini Putri  ORCID 0009-0008-8870-7700

Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura

Monica Trifitriana  ORCID 0000-0002-9454-1961

Análise estatística, Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito

Yuli Kurniawati  ORCID 0000-0001-7587-5504

Concepção e planejamento do estudo, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito

Riany Jade Sabrina Toisuta  ORCID 0009-0008-9316-9281

Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados

Erlinda Karyadi  ORCID 0009-0008-5761-7534

Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados