FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

VALÉRIA RODRIGUES LEITÃO TORREZANI

A utilização dos agregados plaquetários autólogos (PRP/PRF) na HOF .

- ELIXIR DA JUVENTUDE-

BELO HORIZONTE, MG

2021

A UTILIZAÇÃO DOS AGREGADOS PLAQUETÁRIOS AUTÓLOGOS (PRP/PRF) NA HOF

.

- ELIXIR DA JUVENTUDE

Monografia apresentada ao programa de
Pós-graduação em Harmonização Orofacial
do CETRO-BH como requisito parcial para
obtenção do título de Especialista
em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Prof.ª Giovana Lopes Gargiulo

Coorientador:Professor Dr. Alllyson Fonseca

BELO HORIZONTE, MG

2021

VALÉRIA RODRIGUES LEITÃO TORREZANI

FACSETE

MONOGRAFIA INTITULADA “A utilização dos agregados plaquetários autólogos (PRP/PRF) na HOF.”

- ELIXIR DA JUVENTUDE-

de autoria da aluna Valéria Rodrigues Leitão Torrezani, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

_____

Nome do orientador -Instituição a qual pertence - Orientador

_____

Nome do coorientador -Instituição a qual pertence-Coorientador

_____

Nome do examinador - Instituição a qual pertence

BELO HORIZONTE, 2021

A UTILIZAÇÃO DOS AGREGADOS PLAQUETÁRIOS AUTÓLOGOS (PRP/PRF) NA HOF .

- ELIXIR DA JUVENTUDE

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Harmonização Orofacial da Faculdade de Sete Lagoas -FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Apresentada em Dezembro de 2021

Prof. Dr. Allyson Fonseca

Instituição CETRO BH

Orientador(a) Marcela Thebit

BELO HORIZONTE, MG

2021

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus, por ter me dado forças para seguir;

ao meu esposo Alexandre pela paciência, compreensão e apoio;e à minha filha Bruna por entender as minhas ausências.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus pela oportunidade de concluir essa etapa importante em minha vida, à minha família pelo apoio incondicional e à toda equipe do CETRO-BH em especial aos mestres Dr. Allyson Fonseca e Dra. Marcela Thebit.

A UTILIZAÇÃO DOS AGREGADOS PLAQUETÁRIOS AUTÓLOGOS (PRP/PRF) NA HOF.

-ELIXIR DA JUVENTUDE-

RESUMO

O Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e a Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) são agregados plaquetários autólogos que têm ganhado bastante espaço na área da medicina estética nos últimos anos, pois a parte terapêutica desses agregados já é bem estudada há anos. Diversos tratamentos para rejuvenescimento facial têm buscado utilizar os PRP e /ou PRF sozinhos ou associados a outras técnicas de rejuvenescimento, devido à liberação dos fatores de crescimento, por serem autólogos, baixo custo, resultados naturais e com menores riscos de intercorrências.

Diversos estudos na literatura demonstraram que os fatores de crescimento derivados das plaquetas são os principais responsáveis pela aceleração da regeneração tecidual e seus efeitos terapêuticos, sendo considerados como uma técnica segura e eficiente. Na estética facial os autólogos têm sido usados com o microagulhamento, pós laser, com microinjeções /intradermoterapia e retroinjeções. Várias técnicas e com diversos protocolos de obtenção desses agregados estão descritos na literatura com resultados satisfatórios. Entretanto, a dificuldade de padronização dos protocolos para se analisar os resultados e posterior avaliação e escolha para utilização, ainda é grande. Sabe-se que o conceito de baixa centrifugação preserva mais as células e os agregados de PRF, sem aditivos químicos, liberam os fatores de crescimento por mais dias e formam uma rede de fibrina mais densa. Apesar dessa falta de estudos de ensaios clínicos randomizados, na literatura existem fortes evidências de que o PRP e PRF são clinicamente

efetivos no rejuvenescimento facial e em alopecias.

Palavras-Chave: Plasma rico em Plaquetas, Fibrina rica em Plaquetas, Rejuvenescimento Facial, Fatores de crescimento.

THE USE OF AUTOLOGOUS PLATELET AGGREGATES (PRP/PRF) IN HOF.

-ELIXIR OF YOUTH -

ABSTRACT

Platelet Rich Plasma (PRP) and Platelet Rich Fibrin (PRF) are autologous platelet aggregates that have gained a lot of space in the field of aesthetic medicine in recent years,as the therapeutic part of these aggregates has been well studied for years. Several treatments for facial rejuvenation have sought to use PRP and lou PRF alone or in association with other rejuvenation techniques, due to the release of growth factors, as they are autologous, low cost, natural results and with less risk of complications. Several studies in the literature have shown that growth factors derived from platelets tissue regeneration and their therapeutic effects, being considered as a safe and efficient technique. In facial aesthetics, autologues have been used with microneedling, post laser, microinjections /intradermotherapy and retroinjections Various techniques and with different protocols for obtaining these aggregates are described in the literature with satisfactory results. However, the difficulty in standadizing the protocols for analyzing the results and subsequent evaluation and choice for use is still great. It is known that the concept of low centrifugation preserves chemical cells more, releases growth factors for more, days and forms a network more are mainly responsible for the acceleration of and the PRF aggregates, without dense additives Despite this lack of studies of randomized , there is strong evidence in the literature that PRP and PRF are clinically effective in facial rejuvenation and in alopecia.

Keywords: Platelet rich plasma, Platelet rich fibrina, Facial rejuvenation, Growth factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES/TABELAS

Figura 1 –Esquema das camadas da pele 12

Figura 2 –Obtenção dos agregados 13

Figura 3 –PRP- Tubo com sangue após a centrifugação 15

Figura 4 –PRF- Tubo com sangue após a centrifugação 15

Figura 5 –PRF- Fibrina em fase líquida (i-PRF) e fibrina em fase sólida (membrana de PRF) 16

Figura 6 –IPRF PRP 17

Figura7–Plaqueta.....18

Figura 8 - Protocolos para obtenção de PRF …..…….....53

Figura 9 - Gráfico dos resultados dos protocolos de PRF…….....54

Figura 10- Gráfico da avaliação dos resultados dos protocolos PRF …….....55

Figura 11 - Gráfico do número de procedimentos minimamente

invasivos realizados anualmente nos Estados Unidos…….....56

Figura 12- Tabela dos principais fatores de crescimento ……..…….....56

Figura 13- Célula estaminal.... ……..…….....57

Figura 14- Densidade celular após a centrifugação.....57

Figura 15- Liberação dos fatores de crescimento.....58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla A-PRF : Fibrina rica em Plaquetas Avançada

Sigla CFO : Conselho Federal de Odontologia

Sigla HOF : Harmonização Orofacial

Sigla I-PRF: Fibrina rica em Plaquetas Injetável

Sigla L-PRF : Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos

Sigla LSCC: conceito de centrifugação de baixa velocidade

Sigla PRF : Fibrina Rica em Plaquetas

Sigla PPP : Plasma Pobre em Plaquetas

Sigla PRFM : Matriz de Fibrina Rica em Plaquetas

Sigla PRP : Plasma Rico em Plaquetas

Sigla RCF : Força de centrifugação Relativa

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....11

PROPOSIÇÃO.....19

MATERIAL E MÉTODO.....20

REVISÃO DE LITERATURA.....20

DISCUSSÃO.....43

CONCLUSÃO.....46

REFERÊNCIA 47

ANEXOS.....53

1-INTRODUÇÃO

O envelhecimento cutâneo é um processo biológico complexo e contínuo, um processo caracterizado por alterações celulares e moleculares com redução progressiva da capacidade do corpo em manter a homeostase, senescência e/ou apoptose das células dérmicas. A pele (figura 1.) é o maior órgão do corpo humano, protegendo-o contra agressões externas, como microorganismos, produtos químicos e agentes físicos, incluindo raios solares. A pele também desempenha um papel na regulação térmica , retenção de água e regeneração celular. Essa barreira protetora é formada por células dérmicas e epidérmicas, incluindo glândulas especializadas para a secreção de sebo e suor, que formam uma camada especial como um manto protetor real. Apesar dessas características protetoras, a pele é permeável e absorve substâncias que podem beneficiar ou prejudicar sua função, como aqueles envolvidos no envelhecimento da pele. Dentre os fatores de crescimento existentes destacamos o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) que induz a formação do colágeno tipo I e, portanto , apresenta um papel relevante no processo de controle do envelhecimento da pele.(ARAÚJO et al., 2019).

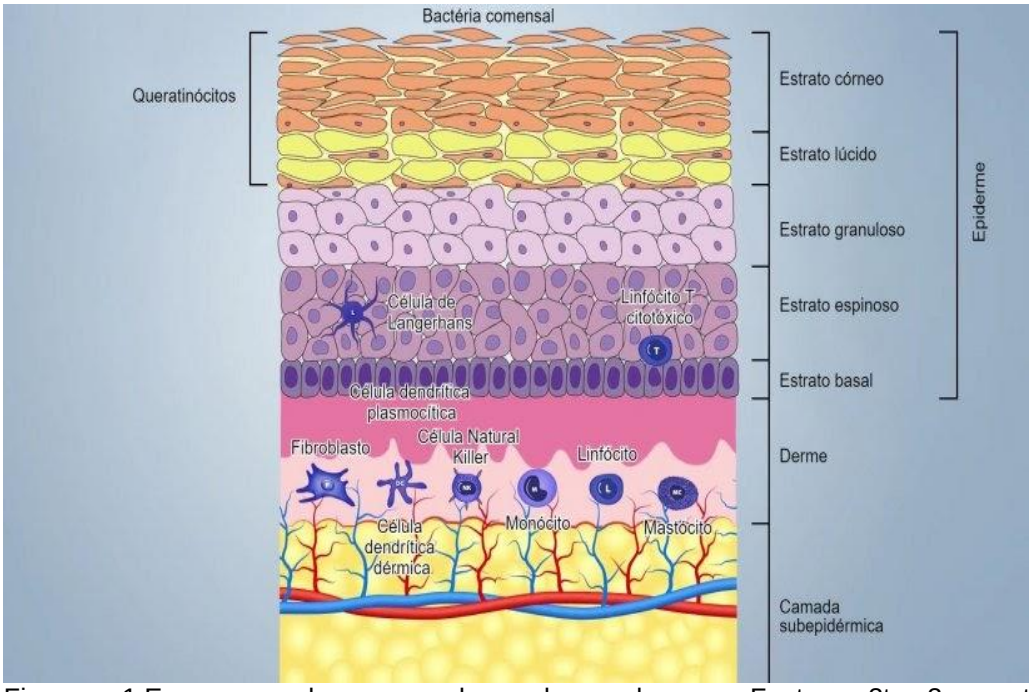


Figura 1.Esquema das camadas da pele . Fonte: 3tres3.com.pt/artigos

Estes concentrados sanguíneos (PRP e PRF) são obtidos após a coleta do sangue do paciente e posterior centrifugação. Durante esse processo as parte do sangue são separadas sendo as hemácias de maior densidade ficam na parte inferior do tubo e os leucócitos e plaquetas acima(Figura 14 anexos- Densidade celular). De cima para baixo no tubo , após a centrifugação, temos o plasma (55%), o “Buffy coat”(<1%) a papa leucocitária (glóbulos brancos) e os glóbulos vermelhos(45%) no fundo do tubo . (Figura 2).



Figura 2- Obtenção dos agregados

Existem vários protocolos para obtenção desses agregados de acordo com os autores que os criaram e eles definiram siglas L-PRF, I-PRF, A-PRF, PRP, PRF, PPP entre outras. Os agregados plaquetários liberam os fatores de crescimento que atuam na reparação tecidual. Esses agregados autólogos ganharam mais visibilidade com o médico francês Joseph Choukroun em 2001, entretanto, desde a década de 1970 já tínhamos estudos sobre os agregados plaquetários (MATRAS et al ., 1970; ROSS et al., 1974) .

O plasma autólogo rico em plaquetas tem atraído atenção em vários campos médicos recentemente, incluindo cirurgias ortopédicas , plásticas, odontológicas (implantodontia/enxertos), dermatológicas e na HOF (Harmonização OROfacial), principalmente por sua capacidade de cicatrização e regeneração de tecidos. Sendo o PRP considerado de primeira geração e o PRF de segunda geração.(DOHAN et al.,2006; CHOUKROUN et al., 2006)

A cicatrização de feridas depende dos mecanismos da homeostase tecidual e quando um organismo sofre uma lesão, o primeiro tecido a reagir é o sangue; já que uma hemorragia representa um perigo iminente e grave .A ferida desencadeia uma sequência de reações moleculares e celulares que levam ao selamento da lesão vascular com um agregado plaquetário. As plaquetas não somente estancam a hemorragia, formando um tampão no tecido lesado, como também são responsáveis

pelo desencadeamento das próximas etapas da regeneração tecidual. O processo de coagulação é um importante passo para a regeneração tecidual.(MONTEIRO 2013, PINTO et al 2015)

A busca por rejuvenescimento facial cresceu muito nos últimos anos (figura 11-anexos) e os agregados plaquetários têm ganhado espaço no mercado da medicina estética como potentes bioestimuladores naturais do colágeno, pois ativam os fibroblastos com a produção do colágeno, aumentam a espessura dérmica, levam mais oxigenação e nutrientes aos tecidos dando viço e beleza para pele. Os fatores de crescimento liberados pelos agregados plaquetários sinalizam todo o processo de reparo nos tecidos (ZENKER et al., 2010; DAE HUN KIM et al., 2011).

Ao coletar o sangue do paciente, em tubos próprios para serem levados à centrífuga, quando esse sangue é coletado em tubos que contém anticoagulantes dará origem ao PRP (Plasma Rico em Plaquetas) (figuras 3 e 6) e em tubos plásticos sem nenhum aditivo químico teremos a PRF (Fibrina Rica em Plaquetas em fase líquida) (figuras 4 e 6). Entretanto, temos tubos plásticos sem aditivos químicos, mas as paredes desses tubos jateadas com sílica e tubos de vidro sem aditivos químicos que também teremos a PRF , porém essas PRFs em fase sólida (membrana de PRF) (figura 5). Em Harmonização Facial, na maioria das vezes, usamos a fibrina em fase líquida. Em cirurgias odontológicas, por exemplo, usamos mais as membranas (Fibrina em fase sólida). Na evolução dos agregados plaquetários o PRP é considerado de primeira geração e a PRF de segunda geração (CHOUKROUN et al., 2006).

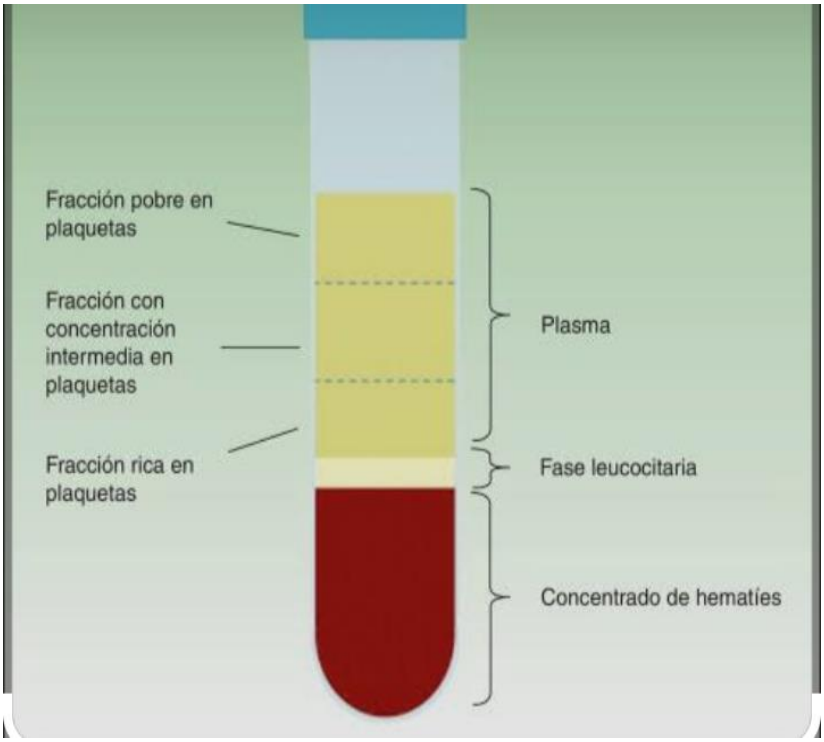


Figura 3. PRP Tubo de tampa azul com anticoagulante . Sangue após a centrifugação.
Fonte: ScienceDirect.com

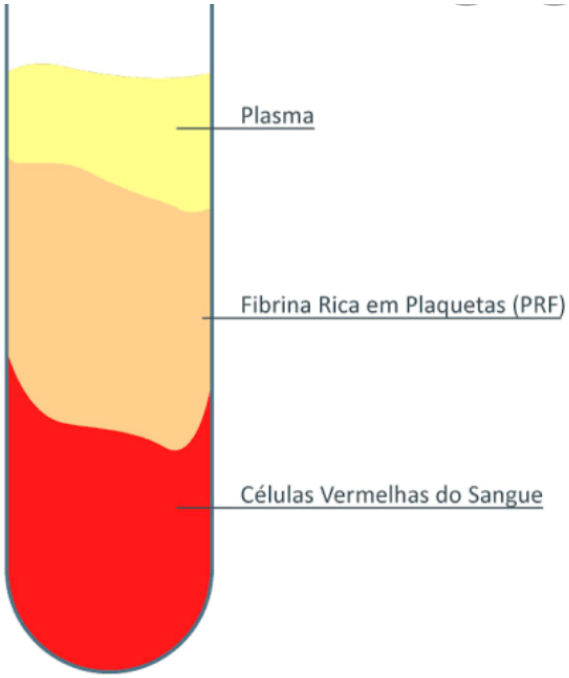


Figura 4. PRF Fibrina Rica em Plaquetas. Imagem ilustrativa internet Kasvi.com.br



Figura 5. PRF-sem anticoagulante - Tubo de tampa branca (Fibrina em fase líquida)- Tubo de tampa vermelha (Fibrina sólida -membrana de fibrina). Fonte: internet pesquisa.científica

Alguns autores reconhecem que os anticoagulantes nos tubos de PRP interferem na qualidade da rede de fibrina que é formada, formando uma rede frouxa, e que se desfaz dentro de 2 a 3 dias e a rede de fibrina do PRF considerada uma rede mais densa e que permanece por vários dias liberando os fatores de crescimento (KOBAYASHI et al., 2016; KARIMI et al., 2019) além do anticoagulante reduzir a angiogênese e regeneração dos tecidos (ONETO et al., 2020; MIRON et al., 2020; ARORA et al., 2019).

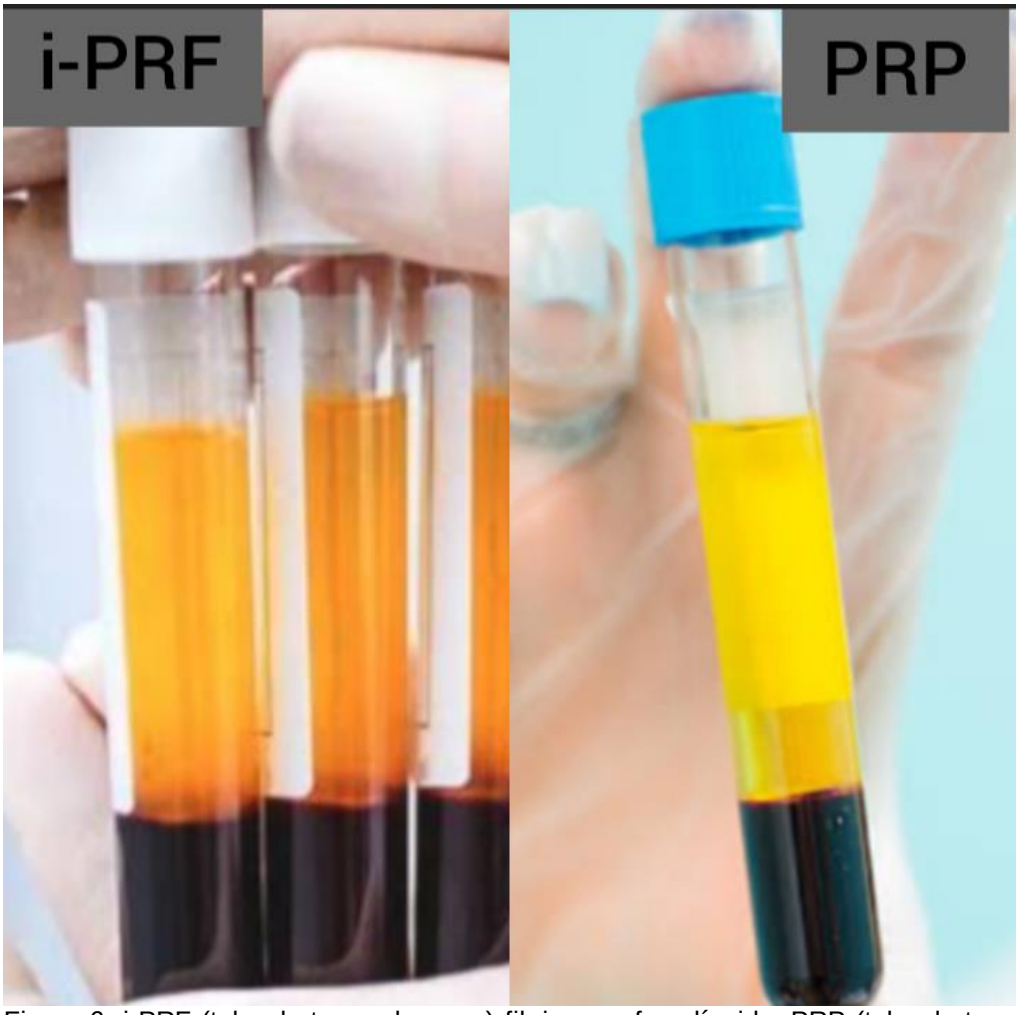


Figura 6- i-PRF (tubo de tampa branca) fibrina em fase líquida. PRP (tubo de tampa azul) contém anticoagulante. Fonte : internet

Atualmente, o PRF tem conquistado mais espaço na harmonização facial , na odontologia cirúrgica e na medicina estética, sendo considerado uma evolução do PRP , além de ter uma maior concentração de fatores de crescimento (kARIMI et al., 2019).

As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos oriundos de células chamadas megacariócitos.(Figura 7 e figura 13- anexos). A contagem fisiológica de plaquetas circulando na corrente sanguínea fica na faixa de 150.000 plaquetas /mL a 400.000 plaquetas/mL. (GENTILE et al., 2020) ; são as estruturas de menor tamanho no sangue e um adulto chega a formar 30.000 plaquetas por dia .

Os concentrados de plaquetas chegam a ser 4 a 5 vezes maior que o número normal de plaquetas no sangue, podendo chegar a 1 milhão de plaquetas no plasma liberando os fatores de crescimento.(DEL CARLO et al., 2008).

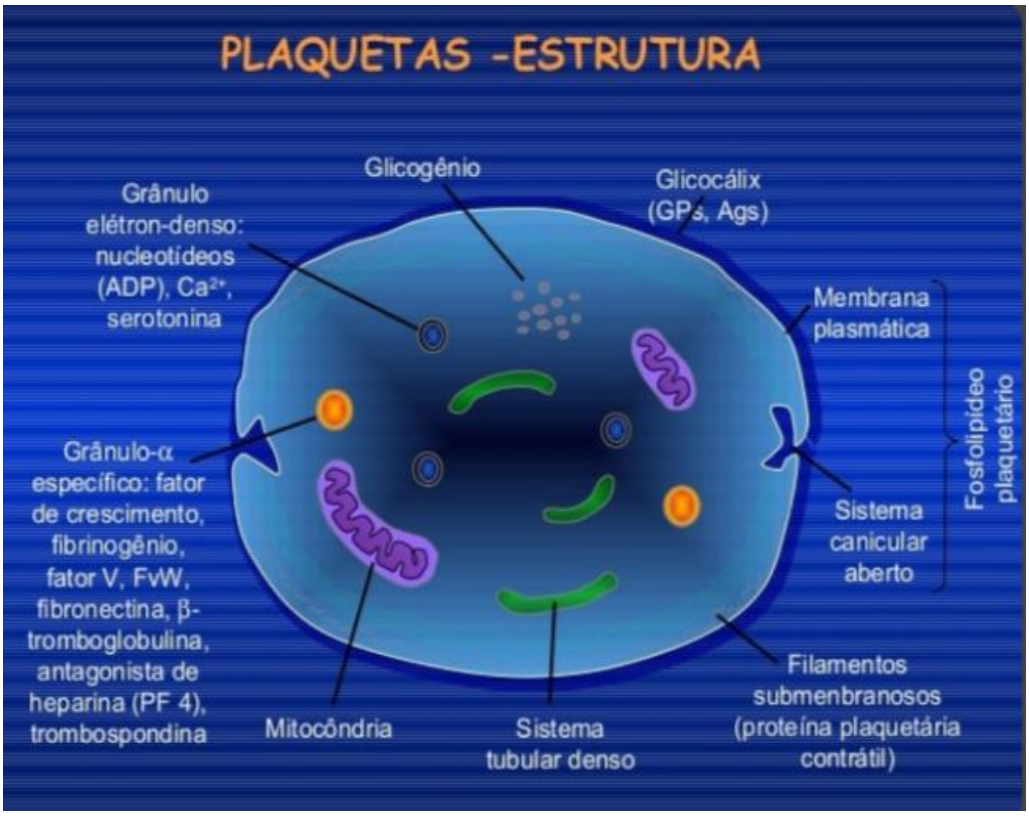


Figura 7- Plaquetas: estrutura citoplasmática que não possui núcleo também chamada de trombócitos. Foto: pt.slideshare.net

O gel de plaquetas surgiu como uma alternativa viável para minimizar as complicações decorrentes do uso da cola de fibrina, procedimento utilizado há mais de sessenta anos. Esses autólogos concentrados de plaquetas têm sido utilizados de forma terapêutica em vários tratamentos tais como: cirurgia oral reconstrutiva bucomaxilofacial , implantodontia, cicatrização de feridas em úlceras diabéticas crônicas, úlceras de hanseníase, feridas traumáticas agudas, feridas de etiologias multifatoriais, adjuvante para estabilidade do vitiligo, problemas musculoesquelético e articular, visando acelerar a regeneração tecidual. As terapias com os autólogos são baseadas no fato de que os fatores de crescimento plaquetários existentes no PRP e PRF suportam as três fases da cicatrização de feridas e da cascata de reparo (inflamação, proliferação, remodelação).(EVERTS et al., 2020; SAMADI et al.,2019).

O PRF considerado uma evolução do PRP, atualmente, tem sido mais utilizado. Uma das considerações mais relevantes seria que o PRF tem uma liberação superior e prolongada dos fatores de crescimento , além de uma rede de fibrina mais densa.(DOHAN et al., 2010; KARIMI et al., 2019).

Os principais fatores de crescimento encontrados no PRP e PRF são:

- PDGF (Fator de crescimento derivado de plaquetas);
- EGF (Fator de crescimento epidermal);
- FGF (Fator de crescimento fibroblástico);
- VEGF (Fator de crescimento vascular);
- TGF (Fator de crescimento transformador);
- IGF (Fator de crescimento insulínico);

Tabela (Figura 12 do anexo)

O CFO (Conselho Federal de Odontologia), através da Resolução 158 de 08 de junho de 2015, regulamentou o uso de autólogos pelos cirurgiões-dentistas para fins não transfusionais. E na Resolução 198 de 29 de janeiro de 2019 reconhece a Harmonização Orofacial como especialidade odontológica.

2-PROPOSIÇÃO

Neste trabalho vamos direcionar nossa pesquisa sobre o uso dos agregados plaquetários autólogos (PRP e PRF) na Harmonização Orofacial, sendo utilizados na melhora das cicatrizes de acne e poros dilatados, aumento da espessura dérmica e redução da flacidez, no tratamento de hiperpigmentação, clareamento de manchas e melasma, no rejuvenescimento facial melhorando as rugas finas e marcas de expressão, proporcionando viço e beleza para pele. E também o uso dos autólogos em técnicas combinadas como microagulhamento, intradermoterapia e lasers.

Faremos uma vasta revisão de literatura sobre o uso do PRP e PRF na estética facial e aprofundar sobre esses agregados considerados por muitos como o elixir da juventude. Suas aplicações clínicas, benefícios, resultados satisfatórios ou não na HOF.

3- MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi elaborado com uma vasta revisão de literatura de artigos científicos no período de 1970 até 2021. Selecionando os artigos de PRP e PRF mais relacionados ao rejuvenescimento facial.

A pesquisa de literatura científica foi realizada por consulta à base PubMed e pesquisa google usando as palavras –chave : plasma rico em plaquetas, fibrina rica em plaquetas, rejuvenescimento facial e fatores de crescimento.

4-REVISÃO DE LITERATURA

Uma primeira análise bioquímica da composição PRF indica que este biomaterial consiste em um conjunto íntimo de citocinas , cadeias glicânicas e glicoproteínas estruturais emaranhadas dentro de uma rede de fibrina polimerizada lentamente .Esses componentes bioquímicos têm efeitos sinérgicos bem conhecidos nos processos de cura . Por exemplo, a fibronectina , como guia de proliferação e migração celular, potencializa os efeitos estimulantes do PDGF. Esses dados preliminares, portanto, implicam que o PRF não seria apenas uma nova geração de gel de plaquetas, mas um concentrado de cura completamente utilizável. (DOHAN et al., 2006)

A experiência clínica confirma que o PRF pode ser considerado um biomaterial cicatrizante. Possui todos os parâmetros necessários que permitem a cura ideal. Consistem em matriz de fibrina polimerizada em estrutura tetramolecular , incorporação de plaquetas, leucócitos e citocinas e presença de células-tronco circulantes. Apesar do fato de que as citocinas aprisionadas no PRF são liberadas gradualmente e são capazes de acelerar o fenômeno celular , a estrutura da rede de fibrina é o elemento -chave de todos os processos de cura do PRF aprimorados. Do ponto de vista clínico, este biomaterial parece acelerar a cura fisiológica .(CHOUKROUN et al. 2006).

As citocinas desempenham um papel significativo no delicado equilíbrio da homeostase do tecido. (DOHAN et al., 2006)

Embora a PRF pertença a uma nova geração, em primeiro lugar a tecnologia da fibrina, a molécula de fibrina é suficiente para dar conta da significativa capacidade cicatricial da PRF. E o modo de polimerização lenta confere à

membrana PRF uma arquitetura fisiológica particularmente favorável para apoiar o processo de cicatrização. Um exame mais detalhado das características plaquetárias e inflamatórias ,esse biomaterial, é importante. Só uma compreensão perfeita dos seus componentes e do seu significado permitirá compreender os resultados clínicos obtidos e, posteriormente, alargar os campos de aplicação terapêutica deste protocolo (DOHAN et al., 2006).

Existem vários injetáveis no mercado, bioestimuladores de colágeno, que podem ter desvantagens por causar efeitos transitórios como eritema persistente, inchaço e encapsulamento, formação de granulomas, edemas persistentes intermitentes e , ás vezes até infecções crônicas.

O protocolo PRF concentrou a maioria das plaquetas e leucócitos de uma coleta de sangue em um único biomaterial de fibrina autólogo. O coágulo de fibrina apresentou uma distribuição tridimensional específica rica em plaquetas (97%) e leucócitos (>50%) formando uma rede madura e densa. Este protocolo oferece resultados reproduzíveis, desde que os principais princípios de produção sejam respeitados. (DOHAN et al., 2010)

Fontes autólogas são buscadas para aumento da espessura dérmica e dos tecidos moles da face. Os fatores de crescimento humano foram amplamente estudados e hoje existem aplicações clínicas de vários fatores de crescimento individuais. As plaquetas autólogas são uma excelente fonte de fatores de crescimento devido às suas propriedades biológicas e sua origem endógena. Elas agora são a principal fonte de fatores de crescimento usados para facilitar a cicatrização de feridas e rejuvenescimento facial.

Os resultados com autólogos são dependentes da idade dos pacientes, pacientes mais jovens (menos de 35 anos) têm uma melhor resposta e requerem menos intervenções/aplicações de autólogos (ZENKER, 2010) .Sua principal indicação é o rejuvenescimento da pele e a prevenção do envelhecimento cutâneo. Nessa faixa etária 1 aplicação anual é o suficiente. Pacientes até 45 anos recebem 1 aplicação após 9 meses da primeira, além de injeções anuais de reforço. Pacientes entre 50 e 60 anos necessitam de uma segunda aplicação após 6 meses, uma terceira aplicação 15 meses após o tratamento inicial e um retoque 2 anos após o primeiro tratamento. Pacientes acima de 60 anos precisam de um segundo tratamento após 3 meses, um terceiro após 9 meses e um quarto tratamento 1 ano e meio após o primeiro tratamento (ZENKER, 2010).

Comparada com outras terapias de rejuvenescimento da pele, a experiência clínica usando o plasma rico em plaquetas PRP, demonstrou ser uma terapia primária ou adjuvante útil para o rejuvenescimento do tecido. (ZENKER, 2010; DAE HUN KIM et al; MONTEIRO et al, 2013; ULUSAL,2016; SHAH et al, 2017; IBRAHIM et al, 2018; SIRITHANABADEEKUL et al, 2019; MAISEL-CAMPBELL et al, 2019; WILLEMSEN et al, 2014; SAMADI et al, 2019; EMER , 2019; LEO et al, 2015) .

Aplicações dérmicas superficiais e profundas podem resultar em rejuvenescimento da pele e volumização facial global. O PRP é uma forma de bioestimulação segura e cria um efeito volumétrico imediato e duradouro, com resultados de aparência natural. A técnica é fácil de executar e praticamente não tem efeitos colaterais. As injeções de PRP proporcionaram um alto índice de satisfação do paciente segundo ZENKER em 2010.

A matriz de fibrina rica em plaquetas (PRFM) usada para melhorar as dobras nasolabiais profundas pode fornecer uma diminuição significativa a longo prazo dos sulcos nasolabiais profundos sem o uso de materiais sintéticos. A PRFM possui um potencial significativo para aumento dérmico estimulado. O tratamento com PRFM autólogo é bem tolerado e pode produzir uma correção significativa dos sulcos nasolabiais profundos, sem desenvolvimento de fibrose excessiva ou injeção de substâncias estranhas, PRFM produz seu efeito rapidamente ao contrários de outros estimuladores dérmicos como por exemplo o ácido poli-L-lático. O sistema é reproduzível, fácil de usar, autólogo e baixo custo (SCLAFANI et al., 2010).

O plasma autólogo rico em plaquetas tem atraído atenção em vários campos médicos recentemente, incluindo cirurgias ortopédicas, plásticas, dentais e na dermatologia, por sua capacidade de cicatrização de feridas. Além disso, tem sido usado clinicamente em mesoterapia para o rejuvenescimento da pele. Os efeitos do plasma rico em plaquetas ativado (APRP) e do plasma pobre em plaquetas ativado (APPP) foram investigados na remodelação da matriz extracelular, um processo que requer ativação de fibroblastos dérmicos, que é essencial para o rejuvenescimento da pele envelhecida. Plasma rico em plaquetas (PRP) e plasma pobre em plaquetas (PPP) foram preparados pelo método de duplo spin e, em seguida, ativados com trombina e cloreto de cálcio. Os efeitos proliferativos de aPRP e aPPP foram medidos pelo ensaio de incorporação de PH , timidina, e seus efeitos de síntese de proteína da matriz foram avaliados pela quantificação dos níveis de pró-colágeno tipo I do peptídeo carboxi-terminal PIP) por ensaio imunoenzimático

(ELISA). A produção de colágeno e metaloproteinases de matriz (MMP) foi estudada por Western blotting e a reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa. O número de plaquetas no PRP aumentou 9,4 vezes em relação aos valores basais. O aPRP e aPPP estimularam a proliferação celular, com pico de proliferação ocorrendo em células cultivadas em 5 % a PRP. Os níveis de PIP foram mais elevados nas células cultivadas na presença de aPRP a 5%. O aPRP e aPPP aumentaram a expressão do colágeno tipo I em fibroblastos dérmicos humanos e o acúmulo deste colágeno recém sintetizado pode melhorar a integridade estrutural da matriz extracelular dérmica e estimular os fibroblastos a produzirem mais colágeno. O aPRP e aPPP mostraram um aumento na expressão de proteína MMP1 e MMP-3. MMPs digerindo vários componentes estruturais da matriz extra celular estão centralmente envolvidos em remodelação dérmica, proporcionando uma melhor base para a deposição de novos colágenos. A aPRP e aPPP promovem a remodelação tecidual em pele envelhecida e podem ser utilizados como tratamento adjuvante aos lasers para rejuvenescimento cutâneo em dermatologia cosmética (DAE HUN KIM et al., 2011).

O uso do plasma rico em plaquetas (PRP) em medicina vem se tornando mais frequente na última década. A maioria dos estudos sobre o tema é da área como ortopedia, medicina esportiva e odontologia. Recentemente a dermatologia começou a observar publicações. Na dermatologia o PRP vem sendo usado com o intuito de promover a aceleração da cicatrização de feridas, como tratamento coadjuvante de rejuvenescimento, alopecias e após sessões de laser (ARORA et al 2019).

A expressão plasma rico em plaquetas é usada genericamente para descrever uma suspensão de plasma obtida a partir do sangue total, preparada de forma a conter um número de plaquetas superior às encontradas normalmente no sangue circulante. Entre os pesquisadores ainda não se formou consenso em relação aos valores adequados para se classificar uma amostra de plasma como PRP. Há inúmeros protocolos de obtenção do PRP descritos, porém, genericamente, todos incluem um processo de centrifugação pelo qual diferentes componentes do sangue total são separados, de acordo com suas diferentes densidades. Os protocolos diferem em número, tempo e velocidades de centrifugação a que o sangue total é submetido. O volume da amostra inicial de

sangue e os tipos de tubos coletores e anticoagulantes utilizados também são diferentes para cada método (MIRON et al 2020).

A utilização dos agregados plaquetários baseia-se no fato de as plaquetas conterem diversos fatores de crescimento em seus alfa-grânulos. Esses fatores têm um papel importante nos processos de reparação tecidual, já conhecidos na medicina. E a utilização dos agregados em tecidos lesados, com esse processo da liberação dos fatores de crescimento, pode ser benéfico para recuperação mais rápida desses tecidos, levando mais agilidade aos processos de regeneração .(MONTEIRO et al., 2013).

A aplicação do PRP em tratamentos de alopécia vem sendo investigada com mais interesse. Em um estudo publicado em 2006 , UEBEL, mostrou uma aparente melhora na sobrevivência e pega dos enxertos capilares expostos ao PRP, previamente à sua implantação, quando comparados ao grupo que não recebeu PRP.(MONTEIRO et al.,2013).

Os tratamentos com PRP de feridas crônicas em pacientes diabéticos também têm demonstrado resultados bastante satisfatórios. .Mas, existem poucas publicações sobre a associação de tratamentos a laser e aplicação concomitante de PRP. Mas os pacientes tratados com a combinação de laser e PRP apresentaram menor eritema e maior satisfação subjetiva em comparação com o grupo em que foi aplicado solução salina normal no lugar do PRP. (SHAH et al., 2017) . O método combinado , Laser e PRP, fica mais otimizado quando comparado com a aplicação isolada do laser fracionado. .

Estudos associando o tratamento de laser de co2 fracionado e aplicação de PRP (injetada intradérmica ou aplicada topicamente após o laser) houve mais rapidez na recuperação do edema e eritema pós-laser em comparação aos pacientes que não receberam esse tratamento, bem como melhor resultado final (avaliado subjetivamente).(MAISEL-CAMPBELL et al., 2019; SHAH et al., 2017; WANG et al., 2020) . Os autores concluíram que o PRP acelerou a recuperação da lesão induzida por laser. Não houve diferenças estatísticas entre PRP intradérmico e tópico. O PRP tópico foi associado a menores escores de dor, como era de se esperar, em comparação à administração intradérmica (HOFNY et al 2018).

O PRP tem sido usado para atenuação das cicatrizes e rejuvenescimento da pele devido a sua capacidade de ativar fibroblastos e sintetizar colágeno e outros elementos da matriz extracelular atuando no rejuvenescimento da pele,

principalmente quando técnicas combinadas com outras modalidades de tratamento como o microagulhamento e a laserterapia. (WANG et al. 2020).

Há poucos trabalhos científicos publicados a respeito da utilização do PRP para fins de rejuvenescimento, e a maioria deles não descreve com clareza o método de obtenção do PRP nem esclarece o conteúdo do material obtido. Esses dados têm impacto fundamental na avaliação dos resultados. Além disso, muitos dos trabalhos não apresentam grupos-controle e têm como método de avaliação resultados apenas imagens fotográficas e impressões subjetivas dos pesquisadores e dos pacientes sobre os resultados finais.

Em um estudo que o PRP foi aplicado na testa, malar e mandíbula usando um dermaroller e injetado nas rugas finas da lateral dos olhos (pés de galinha) e depois a face foi coberta com gaze embebida em PRP por 30 minutos, os pacientes relataram uma diferença significativa na aparência geral, firmeza-flacidez da pele e redução das rugas. No entanto, nenhuma diferença foi relata na pigmentação. Esse protocolo foi repetido três vezes com intervalos de duas semanas entre uma aplicação e outra (WANG et al., 2020).

A adição de PRP a um procedimento de *lipofiling* facial resultou em uma queda significativa no número de dias necessários para se recuperar antes de retornar ao trabalho ou para reiniciar as atividades sociais (WILLEMSEN et al. 2014).

Semelhante ao PRP, os suplementos orais de peptídeos de colágeno têm o propósito de rejuvenescer a pele, reduzir as rugas , restaurar o volume dérmico e melhorar a elasticidade da pele flácida. A escassez de dados relacionados à suplementação oral de colágeno dificulta a decisão de prescrever ou não suplementação de colágeno via oral. Além disso, os aminoácidos necessários para a síntese de colágeno podem ser consumidos em uma dieta normal (WANG et al 2020).

A introdução do PRP junto ao meio de cultura de fibroblastos dérmicos humanos levou à maior proliferação das células, bem como aumentou sua produção de colágeno, (DAE HUM KIM et al, 2011; MONTEIRO, 2013) em comparação às culturas -controle. , que não foram incubadas com PRP. Da mesma forma a cultura de células tronco derivadas de tecido adiposos em meio com PRP também aumentou a proliferação dos fibroblastos e de colágeno. Esse achado reforça a

possibilidade de o PRP interferir na biologia das células-tronco presentes na pele. (MONTEIRO, 2013)

Os agregados plaquetários vêm mostrando características promissoras quanto à aplicabilidade em cicatrização de feridas crônicas e na atenuação de marcas decorrentes do envelhecimento. O PRP e a PRF autólogos são obtidos através da centrifugação do sangue, de modo que os componentes são separados por gradiente de densidade. O produto final obtido é rico em fatores de crescimento que atuam na reparação tecidual, ativando fibroblastos e induzindo ao remodelamento da matriz extracelular. Esses agregados têm a vantagem de acelerar o processo regenerativo por meio da quantidade de fatores de crescimento nas plaquetas. Por outro lado, o PRP tem a desvantagens de uma vida plaquetária curta (cerca de 3 a 5 dias) e o fato de os fatores de crescimento expirarem em sete a dez dias (PINTO et al., 2015). Apesar do tempo curto de vida das plaquetas ficou comprovado que o PRP é capaz de promover um reparo cutâneo mais rápido e qualitativamente melhor. Em relação PRP e seu uso em cosmiatria pode-se sugerir que a estimulação com fatores de crescimento é capaz de promover o rejuvenescimento da pele. O PRP promete ser uma modalidade de tratamento eficaz.

O PRP, PRF e A-PRF foram capazes de liberar fatores de crescimento ao longo do tempo de suas respectivas formulações de plaquetas. Curiosamente, o PRP demonstrou a capacidade de liberar fatores de crescimento em pontos iniciais, ao passo que o PRF e o A-PRF tiveram uma liberação mais gradual de fatores de crescimento até um período de 10 dias. (KOBAYASHI et al., 2016) . A modificação no protocolo de centrifugação reduzindo a velocidade de 2.700 RPM , no PRF padrão , para 1.500 RPM no A-PRF, foi com a intenção de aumentar e preservar as células. O PRF padrão pode ser clinicamente benéfico para futuros procedimentos regenerativos. Futuras investigações que estudam os efeitos de cada formatação de plaquetas no comportamento celular, bem como o estudo in vivo , aumentariam ainda mais a nossa compreensão sobre esses agregados plaquetários.

Nenhum efeito colateral significativo ou persistente foi observado com o uso dos agregados plaquetários e ácido hialurônico, segundo um estudo realizado por ULUSAL em 2016. O sangue total foi colocado em um PRP KIT (Dr. B PRP) e centrifugado a 1.800 rpm por 20-50 minutos. Em todos os casos, o PRP foi misturado com 0,5 cc% de gel de ácido hialurônico 3,5 e 0,5 cc de procaína.

Melhoria significativa foi observada em relação a aparência geral, flacidez/firmeza da pele, e melhora da textura. Um aumento estatisticamente significativo na umidade da pele , minimização dos poros, pele brilhante foram os achados iniciais e regressão de acne ativa foi perceptível. Houve uma diferença estatisticamente significativa na aparência geral, pele firmeza-flacidez e textura de acordo com os pacientes antes e depois das aplicações de PRP. Após a segunda e terceira sessões, melhora gradual em rugas finas e tom de pele, principalmente na pele periorbital. Pálpebra e bochecha inferior também foram melhorando . Além disso, alguma regressão de bolsas e flacidez sob os olhos foram observadas.

Devido ao espessamento e hidratação da derme , a telangiectasia tornou-se menos visível. Após 6 ou mais aplicações as rugas já desapareceram e a plenitude facial foi restaurada. Os intervalos e quantidades de aplicações dos agregados podem ser ajustados com o grau dos sinais de envelhecimento e o desejo do paciente. Rugas profundas no lábio superior, papada e rugas profundas no sulco nasolabial precisaram de outras intervenções como preenchimento, dermoabrasão , ultrassom focalizado. Este estudo revelou que o número de injeções tem efeito direto no resultado clínico. Injeções de PRP podem ser realizadas várias vezes e com 6 ou mais injeções tiveram melhores resultados.(ULUSAL et al., 2016)

A profundidade da injeção atingindo o SMAS também pode ter contribuído para esses resultados. A profundidade da injeção foi de 5-6mm, na derme profunda e hipoderme. Um aumento de colágeno e elastina assim como de ácido hialurônico têm o potencial de aumentar a viscoelasticidade da camada SMAS e isso pode explicar os contornos faciais em maior plenitude e aprimoramento. Após a injeção de PRP os pacientes foram aconselhados a tomarem 1000mg / dia de vitamina C e fazerem uso de protetor solar. Essa vitamina é essencial para a formação de fibrilas de colágeno tipo I e III estáveis. Os resultados significativos deste estudo mostraram que a bioestimulação para rejuvenescimento e reparo facial é possível através da injeção de PRP e HA. Fatores de crescimento, HA na pele e tecidos do SMAS e a indução de colágeno pelo efeito do trauma da agulha nas injeções permitiu resultados satisfatórios. (ULUSAL et al., 2016)

O PRF funciona não só como um material de suporte na reparação tecidual, mas também como um reservatório para fornecer certos fatores de crescimento no local de aplicação. Vários protocolos são estudados como de CHOUKROUN 2004 (L-PRF) com 2.700 rpm por 12 minutos, GHANAATI (2014) (A-PRF) com 1.300 rpm

por 14 minutos, KOBAYASHI E MIRON (2016) (A-PRF+) com 1.300 rpm por 8 minutos e MOURÃO (2015) (I-PRF) 700 rpm por 3 minutos voltados para aplicação cirúrgica na odontologia.(SHAH et al., 2017)

As rotações por minuto (RPM) vão variar de acordo com a centrífuga usada. Entretanto, a força G é fixa em cada protocolo. L- PRF 400 G por 12 minutos, A-PRF 200 G por 14 minutos; A-PRF + 200 G por 10 minutos e I-PRF 150 G por 5 minutos.

O PRF como aditivo cirúrgico biológico tem sido usado com sucesso em diversas aplicações em odontologia. Os avanços tecnológicos na área de PRF como i-PRF, abriram caminho para as aplicações dos concentrados de plaquetas. Com o aumento da nossa compreensão sobre a biologia da PRF, no futuro podemos esperar aditivos aprimorados que irão aprimorar ainda mais a experiência de cicatrização de feridas. Os fatores de crescimento na PRF são liberados de forma mais sustentada por períodos mais longos , variando de 7 até 21 dias e tem um efeito mais forte e mais durável na proliferação e diferenciação celular. (SHAH 2017). Baseado nessa informação, pode-se deduzir que a PRF tem vantagens sobre o PRP; além de não ter anticoagulantes.

A liberação do fator de crescimento e o número total de leucócitos e plaquetas foram analisados em relação à variação sistemática da exposição da força de centrifugação relativa (RCF) pela primeira vez . Os dados demonstraram que a redução da RCF de uma faixa alta para um espectro baixo em matrizes autólogas baseadas em PRF leva a um aumento significativo do número de leucócitos e plaquetas., bem como da concentração de fator de crescimento (VEGF e TGF-B1). Com base nesses resultados, entende-se que o conceito de centrifugação de baixa velocidade (LSCC) aumenta o potencial de regeneração de matrizes fluídas à base de PRF. Consequentemente, a redução da RCF pela aplicação de LSCC abre novos caminhos para matrizes PRF avançadas, nas quais a comunicação célula-célula entre plaquetas e leucócitos e a dessas células dentro do tecido receptor pode resultar em melhor cicatrização de feridas e regeneração aumentada do tecido. Assim, mais estudos pré-clínicos e clínicos são necessários para avaliar este conceito para otimizar os benefícios clínicos. (CHOUKROUN et al., 2017; NACOPOULOS et al., 2018).

O tratamento das cicatrizes de acne com laser CO2 fracionado e aplicação de PRP autólogo tem demonstrado resultados satisfatórios. Após 5 dias da aplicação do co2 fracionado metades faciais tratadas aleatoriamente com PRP

autólogo e do outro lado aplicaram solução salina. Um mês após a sessão de tratamento inicial todos os pacientes receberam a segunda sessão de tratamento com o mesmo protocolo. Cada paciente recebeu 4 tratamentos (1 por mês) e foram acompanhados por 4 meses. Os resultados deste estudo mostraram que efeitos adversos , como eritema e edema persistentes, foram significativamente menores no lado do PRP em comparação com o grupo de solução salina normal. Houve uma melhor redução das cicatrizes de acne no local que foi aplicado PRP em comparação com o local aplicado à solução salina. Esses resultados são semelhantes a de outras pesquisas que descobriram que plasma rico em plaquetas usado após dióxido de carbono fracionado para cicatrizes de acne teve maior melhora das cicatrizes na presença de PRP(LEE, J. W. 2011. 7, GAWDAT,2014). O tratamento com PRP após CO2 fracionado fornece uma melhor melhora clínica das cicatrizes de acne e acelera a recuperação da pele danificada pelo laser. Sugerimos que o PRP deve ser considerado como uma opção terapêutica adjuvante nos procedimentos com laser de co2 fracionado, pois pode ter benefícios adicionais de reduzir o efeito adversos como eritema e edema persistentes. Três ou 4 sessões de tratamentos combinados podem ser adequados para pacientes com cicatrizes de acne moderada a grave que pode melhorar significativamente a qualidade de vida desses pacientes. A satisfação do paciente neste estudo foi significativamente melhor com PRP (SHAH et al., 2017)

Os resultados satisfatórios tanto do microagulhamento sozinho quanto do microagulhamento combinado com PRP, onde ambas as modalidades de tratamento foram eficazes no tratamento das cicatrizes atróficas de acne e deram resultados próximos comparáveis; entretanto, o agulhamento cutâneo com PRP é melhor tolerado em relação ao menor tempo de cicatrização e aos efeitos colaterais de curto prazo. Os pacientes relatam uma melhora e recuperação mais rápida após o microagulhamento do lado que foi administrado o PRP; menos edema e menos eritema. (IBRAHIM et al., 2018).

O tratamento do melasma com PRP usando dois diferentes métodos de entrega, microagulhamento usando dermapen com comprimento de agulha de 2mm versus microinjeções usando mesoneedles de 4mm na derme separados por 1 cm de distância, uma técnica em cada lado da face foi testado. Não houve diferença significativa entre as técnicas; ambas as aplicações resultaram em melhora no melasma. Esse tratamento foi realizado em 3 sessões sendo 1 sessão por mês.

Efeitos adversos relatados pelos pacientes após o tratamento com PRP foi que a maioria experimentou mais dor no lado esquerdo, tratado com microinjeçoes de PRP usando mesoneedle, do que no lado direito tratado com microagulhamento com dermapen e aplicando o PRP (HOFNY et al., 2019).

A injeção intradérmica de PRP pode ser usada como uma terapia alternativa ou adjuvante para o melasma. Dez pacientes com melasma tipo misto foram selecionados para o estudo randomizado, duplo-cego e de face dupla. ao longo de 4 sessões de tratamento , cada uma delas realizada a cada 2 semanas, o PRP foi injetado por via intradérmica em um lado da face (condição de PRP) e solução salina normal no outro (condição de controle). Usou-se o YCELLBIO KIT e uma centrifugação de 3.200 RPM durante 4 minutos em temperatura ambiente. A injeção de PRP melhorou significativamente o melasma em 6 semanas de tratamento com esses agregados plaquetários (SIRITHANABADEEKUL et al., 2019).

O PRP surgiu como uma nova modalidade de tratamento para vários problemas estéticos. O efeito potencial do PRP no tratamento da hiperpigmentação é relatado por vários autores na literatura (HOFNY et al., 2018; HOFNY et al., 2019; SIRITHANABADEEKUL et al., 2019; KIM et al., 2003; ÇAYIRH et al., 2014).

Os resultados mostraram uma significativa melhora do melasma com aplicação de PRP. Embora os mecanismos subjacentes de melhora do melasma após o tratamento com PRP mereçam mais estudos, é possível que o PRP atue através da desgranulação dos grânulos de melanina com a ativação da liberação de muitos fatores de crescimento, como fator de crescimento epidérmico/epidermal (EGF), fator de crescimento transformador beta (TGFbeta) e fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF) (HOFNY et al 2019).

Estes fatores são capazes , através da ligação a seus receptores em várias células, de regular a proliferação e diferenciação de células efetoras. O efeito relâmpago da melhora do melasma com uso do PRP pode ser justificado por vários fatores, incluindo a membrana basal cicatrização por laminina, colágeno tipo IV e tenascina estimulada por TGFbeta liberada após ativação do PRP. Também pode ser devido à inibição da síntese de melanina causada por EGF e TGFbeta, e ao aumento da espessura dérmica causado pela estimulação do PDGF da síntese de colágeno e aos componentes extracelulares, particularmente ácido hialurônico, produzindo um brilho a mais na aparência da pele (HOFNY et al., 2018).

Segundo KIM em 2003 o TGF beta1, um fator de crescimento importante dos agregados plaquetários, reduz a síntese de melanina reduzindo assim a atividade do melanócito ajudando no controle do melasma. A sinalização de TGFbeta contribui para a entrada do melanócito no estado quiescente não-ciclável (HOFNY et al., 2019).

Géis autólogos enriquecidos de plaquetas têm propriedades mecânicas e bioativas adequadas que permitem a redução moderada das rugas e reposição eficiente do volume facial com resultados naturais. As análises de ultrassom revelaram que uma única dose de gel autólogo induziu o aumento do tecido mole e promoveu a remodelação da superfície da pele em termos de espessura dérmica em vinco. O efeito regenerativo observado no presente estudo pode estar relacionado com a capacidade do gel rico em plaquetas de reter e liberar proteínas bioativas que estão envolvidas nos processos de cicatrização de feridas. Esses resultados são consistentes com outros estudos em que uma redução na banda subepidérmica de baixa ecogênica e um eco cutâneo aumentado foi observado após a terapia com os agregados, confirmando o aumento da espessura dérmica (GÓMEZ et al., 2018).

A injeção de agregados plaquetários parece ser uma técnica econômica, segura, bem tolerada e minimamente invasiva, produzindo correção estética significativa de rugas faciais e deformidade lacrimal. O aumento do tecido mole facial é um dos procedimentos que pode efetivamente diminuir rugas faciais e deformidade lacrimal e melhorar os resultados estéticos.

Apesar de várias vantagens com os materiais industrializados, seu alto custo e possibilidade de inflamação, resultante da injeção de materiais estranhos, deve ser considerada. Portanto, autólogos, bio-implantes estão sendo introduzidos para tratamento de rejuvenescimento facial. A aplicação do plasma gel autólogo mostrou uma excelente melhora nas manchas da pele; essa melhora da pigmentação da pele pode ser devido ao aumento do volume da pele após a injeção do plasma e também do efeito inibitório da melanogênese devido ao fator de crescimento TGFbeta1 (DOGHAIM et al., 2019)

O colágeno é a proteína responsável pela estrutura , elasticidade e firmeza da pele e é produzido por células chamadas fibroblastos . A derme é a camada da pele que possui a maior variedade de tipos de células, como nervos, vasos sanguíneos e linfa, rodeada por tecido conjuntivo formado por fibroblastos, colágeno e fibras reticulares e elásticas. Hipoderme é a camada mais interna e profunda que conecta

a pele a estruturas mais profundas , como músculos e ossos. Isto é composto por um manto adiposo que atua como um isolamento térmico e reservatório nutritivo, protegendo o corpo do trauma permitindo a mobilidade da pele em relação às estruturas adjacentes (DAVIES et al., 2020).

O envelhecimento intrínseco ocorre com a passagem do tempo, determinado geneticamente, com lenta deterioração dos tecidos. O envelhecimento extrínseco é causado por fatores externos como exposição crônica ao sol ou fumaça de cigarro.

Durante o processo de envelhecimento , a atividade proliferativa e metabólica dos fibroblastos diminui e suas funções são prejudicadas, levando à redução da síntese de colágeno , elastina, ácido hialurônico e condroitina Esses fatores manifestam clinicamente como xerose, rugas, flacidez, manchas, perda de tônus, sinais do envelhecimento. Fatores de crescimento são proteínas regulatórias que medeiam importantes vias de sinalização e atuam na regeneração celular processos de instalação e reparo . Ao estimular a proliferação de fibroblastos e queratinócitos, fatores de crescimento desempenham um importante papel no processo de reparo da pele, induzindo a reepitelização através da substituição de colágeno desorganizado e a reposição de elastina e estrutura extracelular da pele envelhecida (ARAÚJO ., et al 2019).

O uso de fatores de crescimento é uma nova estratégia anti-envelhecimento para rejuvenescer e reverter os sinais da pele fotoenvelhecida. O uso de fatores de crescimento , principalmente FGF está ficando cada dia mais forte no mercado cosmético como uma nova opção terapêutica para prevenir e controlar o processo de envelhecimento , devido às suas ações nas células pela indução do colágeno e elastina responsável pela elasticidade e resistência da pele diminuindo o envelhecimento cutâneo, tanto intrínsecas quanto extrínsecas.

O PRP como uma única terapia parece reduzir os sinais visíveis de envelhecimento, mas o tamanho do efeito é modesto, a duração da persistência dos resultados é incerta e muitos dos dados de suporte são de estudos de qualidade inferior. Os eventos adversos , em ordem de frequência são calor ardente, eritema, dor e hematomas. Todos são leves, transitórios e remitentes. Não foram relatados eventos adversos graves com o uso de PRP (MAISEL-CAMPBELL et al., 2019)

Os concentrados de sangue autólogo estão cada vez mais sendo aplicados em medicina estética e odontologia devido à sua segurança e suas propriedades potencialmente benéficas . A fibrina rica em plaquetas baseada na centrifugação de

baixa velocidade, um produto sanguíneo recém descrito, parece transmitir propriedades adicionais em vários estudos in vitro e em vivo.

O conceito da redução da força de centrifugação relativa (RCF) durante a centrifugação das matrizes de PRF aumenta significativamente o número de plaquetas e leucócitos na matriz de PRF resultante. As matrizes de PRF preparadas com baixa RCF liberam concentrações maiores de fatores de crescimento quando comparadas com aquelas matrizes processadas com alto RCF (NACOPOULOS et al., 2019).

No estudo com a técnica Cleópatra foi avaliado uma combinação específica de duas matrizes líquidas de PRF (A- PRF e i-PRF) . O protocolo 1 com baixa RCF 700 rpm (60g) por 3 minutos para mulheres e 700 rpm por 4 minutos para homens; produzindo i-PRF. O protocolo 2 com alta RCF 1.300 rpm (208 g) por 5 minutos; produzindo A-PRF. Essas duas matrizes líquidas de PRF são misturadas e aplicadas na face como intradermoterapia, com dermaroller, retroinjeção ou bolus A Técnica de Cleópatra foi aplicada em 32 pacientes. Além do registro de todas as queixas e eventos adversos dos pacientes, foi realizado um estudo fotográfico. Os possíveis efeitos positivos foram avaliados pedindo a vinte e três revisores independentes para distinguir as fotografias iniciais e finais de cada paciente.

Uma porcentagem estatisticamente significativa de respostas verdadeiras pelos revisores foi observada após a conclusão do tratamento (U=110,5 , P menor 0,001), o que indica um efeito clinicamente significativo da Técnica de Cleópatra. Além disso, apenas alguns eventos adversos menores e autolimitados foram registrados. A Técnica de Cleópatra tem o protocolo de baixa centrifugação é um método bem tolerado e eficaz de rejuvenescimento facial inferior que merece maior atenção dos dentistas e outros profissionais de saúde que utilizam métodos conservadores na estética facial. (NACOPOULOS et al., 2019).

Entretanto, num estudo realizado por MIRON et al em 2020, onde avaliaram 24 protocolos para produção de PRF, o protocolo i-PRF que utilizou 60 g por 3-4 minutos em uma centrífuga angular não foi eficaz para separação das camadas de células sanguíneas devido à redução considerável em velocidade e tempo. Os protocolos de 100g ou inferior foram ineficientes para acumular plaquetas e leucócitos na camada superior de plasma. Portanto, deve-se destacar também que existe limite no que diz respeito ao conceito de “ centrifugação de baixa velocidade”.

Os anticoagulantes interferem nas respostas angiogênicas e regenerativas mediadas pelas plaquetas (ONETO et al ., 2020) . O Plasma rico em plaquetas (PRP) obtido de sangue anticoagulado com ácido-citrato-dextrose (ACD) ou citrato de sódio(SC) é usado para medicina regenerativa como fonte de fatores de crescimento derivados de plaquetas. Reações alérgicas contra citrato foram relatadas em pacientes após a injeção local de PRP. O efeito da ACD e SC nas respostas angiogênicas e regenerativas mediadas por plaquetas exerce um efeito nocivo e local que interfere nos métodos regenerativos. O PRP foi obtido a partir do sangue anticoagulado com SC ou ACD e plaquetas lisadas para liberar fatores de crescimento foram usados para induzir a proliferação endotelial in vitro e migração e regeneração de feridas de pele de camundongos. Estudos in vitro revelaram um atraso na regeneração da pele do camundongo após o tratamento com PRP anticoagulado sem CaCl2. A cura só foi induzida após a restituição de cálcio em SC. Além disso, o desenvolvimento de pápulas inflamatórias intradérmicas foi evidenciado após injeção desse PRP. A concentração equivalente de dextrose (D-Glucose, 18mM) presente em ACD(ácido-citrato-dextrose) no PRP resultou na redução da proliferação endotelial e migração , retardo da regeneração da pele de camundongo e desenvolvimento de pápulas intradérmicas.

A coleta de sangue com metade da quantidade de SC (citrato de sódio) melhorou significativamente em todas as respostas angiogênicas e regenerativas mediadas por PRP.. Em contraste, o retardo da regeneração da pele e o desenvolvimento de pápulas inflamatórias permaneceram estáveis após a diluiçao da ACD. Conclusão: (1) a restituição de cálcio é necessária para restabelecer o processo de regeneração; (2) a dextrose derivada da ACD confere propriedades anti-angiogênicas , anti-regenerativas e pró-inflamatórias ao PRP; (3) metade da concentração de SC melhora a angiogênese e regeneração mediada por PRP. Anticoagulantes interferem na angiogênese e nas respostas regenerativas mediadas por plaquetas (ONETO et al., 2020).

Com o passar dos anos a pele perde elasticidade e firmeza . A exposição à radiação ultravioleta, trauma, fumo e espécies oxidativas reativas podem levar a um acúmulo de danos no DNA que é prejudicial à função celular, maturação de proteínas e fisiologia regular. Na pele, clinicamente , isso pode se manifestar como linhas finas e rugas, perda de elasticidade, discromia, adelgaçamento epidérmico, aumento da aspereza e cicatrizes. A correção dos sinais do envelhecimento cutâneo

é um motivador comum para os pacientes que procuram tratamentos estéticos. No esforço de combater os sinais do envelhecimento, várias modalidades de tratamentos estão sendo desenvolvidas.

O uso de PRP, peptídeos de colágeno e células-tronco para rejuvenescimento cutâneo estão sendo bastante estudados. No PRP a concentração de plaquetas é cerca de 7 vezes maior que no plasma inalterado. Estudos têm mostrado que existem mais de 800 diferentes tipos de proteínas presentes no PRP. Essas proteínas e fatores de crescimento podem estimular as células-tronco e melhorar a proliferação, diferenciação e regeneração celular. O PRP tornou-se uma opção atrativa para o rejuvenescimento da pele e atenuação de cicatrizes devido à sua capacidade de ativar fibroblastos e sintetizar colágeno e outros elementos da matriz extracelular. Conforme a pele envelhece, ela perde parte de sua capacidade de reparar seus próprios danos. Como o PRP contém os fatores de crescimento necessários para a cicatrização, está sendo muito estudado para uso no rejuvenescimento cutâneo.

Alguns estudos com PRP mostraram melhorias na textura da pele e rugas finas.(WANG et al., 2020; SAMADI et al., 2018; MAISEL-CAMPBELL et al., 2019; PINTO et al., 2015; ARAÚJO et al., 2019; ZENKER et al., 2010; GENTILE et al., 2020).

A associação de microagulhamento e PRP melhorou o aspecto das cicatrizes de acne , sendo os fatores de crescimento contribuindo para neovascularização e neocolagênese (DARMAWAN et al., 2019; SCHOENBERG et al., 2020; HESSELER et al., 2019; EMER et al., 2019; LEO et al., 2015; GENTILE et al., 2020).

O microagulhamento pode ser usado para aumentar a entrega das drogas, portanto acredita-se que o PRP, rico em fatores de crescimento, pode atuar em sinergia com o microagulhamento melhorando o aspecto da pele , além de acelerar a recuperação da pele pós- tratamentos de microagulhamentos e laser (ELGHBLAWI et al., 2018)

Semelhante ao PRP, os suplementos orais de peptídeo de colágeno têm o propósito de rejuvenescer a pele, reduzir as rugas e restaurar o volume e a elasticidade da pele flácida. A evidência até agora para utilização de PRP., peptídeo de colágeno e células-tronco para fins de rejuvenescimento cutâneo é repleta de resultados mistos. O PRP tem as evidências mais fortes por trás do seu uso, principalmente quando associado ao microagulhamento e laser. A suplementação

com peptídeo pode oferecer algum nível de benefício sem efeitos colaterais. Com relação às células - tronco devemos ficar cautelosos antes de recomendar essa terapia, pois existem riscos (WANG et al., 2020).

Vários estudos relatam resultados estéticos positivos com a injeção de PRP. Os benefícios relatados do PRP incluíram melhoria no volume, textura e tom da pele facial e diminuição da aparência das rugas. Alguns estudos usando o PRP para tratar um tipo específico de perda de cabelo chamada alopécia androgênica (calvície de padrão masculino ou feminino) relataram bons resultados em termos de crescimento do cabelo. A alopécia androgênica talvez seja a indicação mais convincente para o tratamento com PRP (GENTILE et al., 2020) e também resultados encorajadores no tratamento de cicatrizes de acne .

O uso de um método de preparação simples e de baixo custo ajuda a padronizar os protocolos de pesquisa e permite a comparação de resultados de produtos biológicos de tratamentos semelhantes. A preparação fácil leva a um uso mais difundido e a capacidade de estabelecer eficácia clínica .

A PRF é um concentrado de plaquetas de segunda geração com uma rede de fibrina mais adequada para o armazenamento de citocinas, fatores de crescimento e migração celular; PRF é uma melhoria do PRP e uma técnica segura com baixo índice de complicações (GENTILE et al., 2020).

A adição de PRP a um procedimento de lipofilling resultou em uma queda significativa no número de dias necessários para se recuperar antes de retornar ao trabalho ou para reiniciar às atividades sociais. Além do resultado estético do grupo que recebeu PRP ter sido significativamente melhor do que o grupo sem PRP. Adicionar PRP ao *lipofilling* facial reduz o tempo de recuperação e melhora o resultado estético geral (WILLEMSEN et al., 2014).

As novas terapias celulares autólogas que utilizam aplicações de plasma rico em plaquetas(PRP) têm o potencial de desempenhar funções auxiliares em uma variedade de planos de tratamento de medicina regenerativa . A terapia com PRP é baseada no fato de que os fatores de crescimento plaquetários (PGFs) suportam as três fases da cicatrização de feridas e da cascata de reparo (inflamação, proliferação, remodelação). (EVERTS et al., 2020).

Os medicamentos , por exemplo , antiinflamtórios não esteroidais -AINEs- muito usados para aliviar a dor, podem reduzir a liberação dos fatores de crescimento (TGF-beta1, PDGF, VEGF) pelas plaquetas. Não existe um consenso

sobre o melhor momento para se preparar e administrar um PRP/PRF em pacientes que estejam usando AINEs. No entanto, é aconselhável dar um intervalo de uma semana após o uso de AINEs para os níveis dos fatores de crescimento voltarem aos níveis basais e melhorar a atividade biológica dos agregados plaquetários (EVERTS et al., 2020).

Nos últimos anos o plasma rico em plaquetas (PRP) surgiu como uma modalidade de tratamento biológico autólogo promissor para uso em medicina estética e regenerativa. O PRP é uma concentração elevada de plaquetas derivadas do sangue total, que é isolada por centrifugação para separar e concentrar o plasma contendo plaquetas dos glóbulos vermelhos. O PRP compreende centenas de proteínas bioativas, incluindo fatores de crescimento , peptídeos e citocinas que estimulam a cicatrização da pele e dos tecidos moles. Características atrativas do PRP são a liberação prolongada de vários fatores de crescimento e diferenciação de plaquetas ativadas, regeneração de tecidos e capacidade de cura, bem como a ausência de problemas associados à imunidade. O tratamento com PRP tem se mostrado um futuro brilhante para uma intervenção cosmética segura e eficiente (SAMADI et al., 2019).

Pacientes com cicatrizes de acne que foram submetidos a quatro sessões de tratamento com intervalos de 4 semanas entre cada tratamento, consistindo em microagulhamento seguido de aplicação de plasma rico em plaquetas (PRP) no lado direito da face e apenas o microagulhamento no lado esquerdo. A escala qualitativa de Goodman foi utilizada para avaliação final dos resultados. O lado da face que teve aplicação de PRP observou-se uma maior melhora do aspecto das cicatrizes de acne (DARMAWAN et al., 2019).

Cicatrizes de acne causam desconforto estético , depressão, baixa autoestima e redução da qualidade de vida. O microagulhamento é um tratamento estabelecido para cicatrizes de acne, embora a eficácia do plasma rico em plaquetas (PRP) não tenha sido muito explorada. A combinação do microagulhamento para tratamento de cicatrizes atróficas de acne e o uso de PRP tem sido bastante utilizada . O microagulhamento foi realizado nos dois lados da face. As injeções intradérmicas bem como aplicação tópica de PRP, foram administradas na metade direita da face, enquanto a metade esquerda da face foi tratada com administração intradérmica de água destilada. Três sessões de tratamento foram realizadas em um

intervalo de 1 mês consecutivamente. Observou-se que o PRP apresenta eficácia significativa no manejo de cicatrizes atróficas de acne (ASIF et al., 2016)

A aplicação clínica do plasma rico em plaquetas (PRP) é baseada no aumento da concentração de fatores de crescimento liberados do grânulo alfa das plaquetas concentradas e na secreção de proteínas capazes de capitalizar o processo de cicatrização no nível celular. O PRP usado para restaurar a beleza natural iniciando o processo de rejuvenescimento natural da pele e com o objetivo de fazê-la funcionar como uma pele jovem e mantê-la jovem. Além disso, estimular o crescimento capilar local e topicamente; prevenindo sua queda; melhorando a haste do cabelo e seu calibre; aumentando seu brilho, vitalidade e flexibilidade; diminuição da quebra do cabelo. Portanto , a juventude está em seu sangue pois tem um poder mágico imposto nos fatores plaquetários. Entretanto, não há padronização das técnicas além da descrição insuficiente dos procedimentos adotados (ELGHBLAWI et al., 2018).

Microagulhamento e PRP para cicatrizes de acne está cada vez mais ganhando visibilidade com seus excelentes resultados . Uma complicação comum da acne vulgar é a formação de cicatrizes clinicamente significativas que podem afetar bastante a qualidade de vida do paciente. Tratamento das cicatrizes de acne com o uso de agregados plaquetários tem sido eficaz (SCHOENBERG et al ., 2020).

A adição do plasma rico em plaquetas fornece melhorias na cicatriz de acne, maior satisfação do paciente após o tratamento e diminuição do tempo de inatividade pós-procedimentos..(HESSELER et al., 2019).

O PRP tem sido estudado para vários tratamentos que envolvem a estética e a estima dos pacientes como alopécia, cicatrizes de acne, rejuvenescimento da pele, feridas crônicas e vitiligo. O PRP melhorou significativamente a cicatrização de feridas em úlceras diabéticas crônicas, úlceras venosas, úlceras de pressão, úlceras de hanseníase, feridas traumáticas agudas e úlceras de etiologias multifatoriais. Além dos benefícios do PRP adjuvante no vitiligo estável (HESSELER et al., 2019). Uma investigação mais aprofundada em relação ao PRP seria interessante, porque o PRP representa uma alternativa terapêutica de grande potencial com um perfil de efeitos favoráveis.

A aplicação de PRP ganhou muita visibilidade nos últimos anos com várias indicações desde a restauração capilar até úlceras crônicas. O PRP parece ser uma modalidade terapêutica promissora (KUMARAN 2014; HESSELER et al., 2019).

O PRP autólogo contém altas concentrações de plaquetas e fatores de crescimento e continua a evoluir como uma importante modalidade de tratamento nas áreas de restauração capilar, rejuvenescimento da pele, cicatrizes de acne, aumento da espessura dérmica e distensão de estrias. Além disso, a combinação do PRP com terapias a laser, microagulhamento, preenchedores dérmicos e enxerto autólogo de gordura produz efeitos sinérgicos, levando a melhores resultados. Estudos futuros devem padronizar os protocolos de tratamentos com PRP para indicações específicas. O PRP é uma promessa considerável com aplicações terapêuticas em contínua expansão (EMER 2019; HESSELER et al., 2019; KUMARAN 2014).

O PRP usado no tratamento da alopécia androgênica, cicatrizes de acne, rejuvenescimento da pele, aumento da espessura dérmica e distensão das estrias tem cada vez mais ganhado espaço na medicina estética. A combinação do PRP com outras terapias é particularmente interessante, principalmente com o microagulhamento.. O tratamento com PRP tem sido considerado bastante satisfatório pelos pacientes (LEO et al., 2015).

Os concentrados de plaquetas são ferramentas da medicina regenerativa projetadas para a liberação local de fatores de crescimento a fim de estimular a cicatrização ou regeneração dos tecidos. A arquitetura da fibrina e o conteúdo de leucócitos influenciam a liberação do fator de crescimento dos concentrados de plaquetas (EHRENFEST et al., 2012).

Uma resposta baseada em evidências comparando um gel puro de plasma rico em plaquetas (P-PRP) e uma fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF); as membranas de gel de P-PRP se dissolveram completamente no meio de cultura após menos de 5 dias , enquanto as membranas de L-PRF ainda estavam intactas após 7 dias. (Figura 15- Anexos). Esta demonstração simples revela que a polimerização e a arquitetura final da matriz de fibrina influencia consideravelmente a resistência e potencial de captura/liberação dos fatores de crescimento da membrana. Também sugere que as populações de leucócitos têm forte influência na liberação de alguns fatores de crescimento, principalmente TGFbeta1. Os vários concentrados de plaquetas apresentam características biológicas muito diferentes, e

uma definição e caracterização precisas das diferentes famílias de produtos é uma questão fundamental para uma melhor compreensão e comparação dos efeitos clínicos (EHRENFEST et al., 2012).

O PRF tem várias vantagens sobre o PRP (KARIMI et al., 2019). O PRF não tem aditivos químicos, sua matriz de fibrina é mais densa e organizada, a liberação dos fatores de crescimento é lenta e por vários dias atuando no processo de regeneração por maior tempo. As concentrações de fatores de crescimento são , geralmente, mais altas no PRF do que no PRP (MAZUKI-2016), uma descoberta que apóia o efeito marcante do PRF em estimular a angiogênese, cicatrização de feridas e regeneração dos tecidos. Além das suas quimiotaxias e composições, o PRP e PRF, passam por processos de centrifugação diferentes. A centrifugação de baixa velocidade do PRF tende a preservar melhor as condições celulares benéficas dentro da matriz resultante. Com altas concentrações de fatores de crescimento fibroblástico e liberação lenta desses fatores, o PRF estimula a formação de colágeno e ácido hialurônico, melhorando linhas finas, homogeneizando a pele, aumentando a espessura dérmica, melhorando irregularidades e pigmentação; com tratamentos repetidos. Além de melhorar a aparência de cicatriz e estimular o crescimento de cabelo onde os folículos capilares estão presentes. Ambos de natureza autóloga, PRP-PRF, reduzem o risco de reação imunogênica e transmissão de doenças.

Melasma é um distúrbio adquirido de hiperpigmentação facial comum entre mulheres. O plasma rico em plaquetas (PRP) tem uma eficácia terapêutica no tratamento do melasma devido a abundante concentração de fatores de crescimento , incluindo TGF-Beta. A família TGF beta regula várias funções celulares, incluindo´células de proliferação, diferenciação e melanogênese. Em estudos , TGF beta1 reprimiu significativamente a síntese de melanina (melanogênese) através de vários mecanismos como a ativação de quinase regulada por sinal extracelular retardada, TGF beta1 pode reduzir a atividade da tirosinase, pode atrasar a ativação de quinase regulada por sinal extracelular. Além disso, o TGF beta pode reprimir a expressão do gene homeótico da caixa pareada (PAX 3), que regulam a melanogênese induzida por UV. A sinalização de TGF beta contribui para a entrada do melanócito no estado quiescente não-clivável. A melhoria também da hiperpigmentação após tratamento com PRP pode ser justificada por um aumento da espessura dérmica, aumento do volume da pele, tornando a pele mais brilhante;

o PDGF tem um papel importante na formação dos vasos sanguíneos e na síntese de colágeno e componentes da matriz extracelular incluindo ácido hialurônico. Uma melhora clínica significativa a excelente das lesões cutâneas de melasma foi observada na maioria das pacientes após tratamento com PRP (HOFNY et al., 2019; ÇAYIRH et al 2014) .

O PRP foi o primeiro agregado introduzido há mais de 20 anos como uma modalidade que visa concentrar as plaquetas para facilitar a regeneração dos tecidos. Embora o PRP tenha sido amplamente utilizado em muitos campos da medicina por mais de 2 décadas, uma das principais limitações relatadas incluem o uso de anticoagulantes, supressores conhecidos de coagulação e, portanto da cura de feridas. Após avaliação de 24 protocolos (Figura 8 – anexos) para produção de fibrina rica em plaquetas, na Universidade de Wuhan, podemos citar que o protocolo que demonstrou a maior concentração de plaquetas e leucócitos foi o protocolo que usou 200g de força G por 5 minutos. Destacando que esse trabalho foi realizado com amostras de sangue de pacientes sem comorbidades sanguíneas e com a centrífuga de ângulo horizontal Eppendorf 5702.(MIRON et al., 2020) (figura 9-anexos)

A centrifugação ideal variou entre 400 a 700 g em 8 minutos para protocolos de PRF sólido (maior rendimento com uniformidade de células distribuídas) e de 200-400 g por 5 minutos para PRF em fase líquida (maior concentração de plaquetas e leucócitos) (MIRON et al., 2020)(Figura 10-anexos).

A matriz de fibrina está cada vez mais sendo utilizada para fins de regeneração facial. No entanto, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos que afetam a regeneração são limitados e os protocolos requerem melhor otimização. Biomarcadores relacionados ao envelhecimento da pele , como o comprimento do telômero (TL) foram propostos como um meio para analisar os pacientes e fazer uma estratificação. O encurtamento do telômero foi relacionado à percepção da aparência da pele facial do paciente e pode ser um biomarcador útil para futuros procedimentos regenerativos realizados com PRF para tratamentos faciais de regeneração (NACOPOULOS et al., 2018).

As terapias regenerativas no campo da estética facial vêm crescendo muito na última década para atender a demanda mundial. Estudos comparativos de fluido de PRF e PRP demonstraram que PRF, sem aditivos químicos, promove uma maior

estimulação dérmica, maior migração de fibroblastos, maior proliferação e síntese de colágeno quando comparado ao PRP (WANG et al., 2019).

Apesar das conquistas e benefícios do PRP, surgiram preocupações com relação à sua incorporação de anticoagulantes que ,sabidamente, são conhecidos como supressores da regeneração tecidual (ONETO et al ., 2020). A preparação da PRF é simplificada sem manipulação bioquímica do sangue e segue apenas um ciclo de centrifugação. A PRF em sua estrutura de malha de fibrina retém vários fatores de crescimento que serão liberados gradativamente durante vários dias melhorando ainda mais a cicatrização e remodelação das feridas . No campo da estética facial o PRF pode ser utilizado para promover a revascularização dos tecidos do hospedeiro, sendo um método minimamente invasivo , material injetável 100% natural. Em estudos laboratoriais o fluido PRF induziu um aumento > 300% nas migrações celulares quando comparado ao PRP. Em estado fluido a PRF pode ser utilizada por cerca de 15 minutos e, portanto , tem sido utilizada em vários campos da medicina, por exemplo na medicina dentária para combinar com vários biomateriais, injeções ortopédicas em joelhos com osteoartrites e, recentemente, no campo da estética facial. Numa centrifugação mais baixa produziu-se uma maior contagem de leucócitos dentro do fluido de PRF. Curiosamente, os leucócitos , células imunológicas responsáveis pela defesa do hospedeiro e resistência à entrada de patógenos, também secretam uma grande variedade de fatores de crescimento associados com a regeneração dos tecidos e desempenham um papel importante (WANG et al., 2019).

Vários estudos com os agregados autólogos afirmam que a baixa velocidade de centrifugação é a que produz um número significativamente maior de leucócitos, plaquetas e concentração de fatores de crescimento, aumentando assim o processo de regeneração (CHOUKROUN et al., 2017; ARORA et al ., 2019; MIRON et al., 2020; NACOPOULOS et al., 2018; WANG et al., 2019). O PRF tem amplas aplicações no campo da estética, cirurgia oral e maxilofacial, queimaduras, pé diabético e onde quer que a regeneração seja necessária.

O PRP tem demonstrado grande sucesso no tratamento da queda de cabelo. Os fatores de crescimento secretados pelas plaquetas ativadas no PRP ajudam no crescimento do cabelo. No entanto, como o PRF é uma versão avançada do PRP, sem aditivos químicos, vários autores e pesquisadores decidiram usar o i-PRF em vez do PRP para o tratamento das alopecias; restabelecendo a angiogênese e mais

aporte de nutrientes. Na PRF a rede tridimensional de fibrina imita a matriz extracelular em termos de estrutura, que cria o ambiente para as células funcionarem de forma otimizada. As aplicações com intervalos de 15 /15 dias sendo mínimo de 4 aplicações podendo ser estendida 6 a 7 vezes, até que o paciente esteja satisfeito. Existem relatos de crescimento de cabelo bem-sucedidos pelo protocolo de tratamento PRP, mas o i-PRF tem benefícios em relação ao PRP (ARORA et al ., 2019).

5-DISCUSSÃO

O envelhecimento da pele é um processo degenerativo natural que ocorre ao longo dos anos. Esse processo pode levar não só a complicações estéticas, mas também a um declínio nas propriedades mecânicas, protetoras e restauradoras das camadas dermo epidérmicas. O envelhecimento biológico natural e extrínseco ambiental provocam senescência celular e desempenham um papel importante na degeneração de fibras do tecido conjuntivo que se traduz em deficiente renovação cutânea. Assim, estratégias versáteis são necessárias para reforçar a homeostase fisiológica da pele e evitar vulnerabilidades futuras e também as doenças de pele.

Os agregados plaquetários são usados na medicina há mais de 40 anos. É um tratamento seguro, barato, usando material do próprio paciente, de fácil obtenção e baixos índices de complicações.

Os autólogos têm demonstrado reter vários fatores de crescimento para regeneração da pele, além do aumento na atividade mitogênica de fibroblastos dérmicos. Transcrição do ciclo celular, ativação dos fatores de crescimento, bem como ação celular anti apoptóticas e anti inflamatória que são respostas dos tratamentos com os agregados plaquetários. Os tratamentos com os agregados autólogos se comportam como um andaime transitório capaz de induzir a agregação e crescimento de células residentes que finalmente promovem o colágeno endógeno e a síntese de HA (GÓMEZ et al., 2018).

Existem vários injetáveis no mercado, bioestimuladores de colágeno, que podem ter desvantagens por causar efeitos transitórios como eritema persistente, inchaço e encapsulamento, formação de granulomas, edemas persistentes intermitentes e, às vezes até infecções crônicas. Uma fonte autóloga (PRP, PRF)

vem sendo cada vez mais buscada, por vários profissionais da saúde/estética, como bioestimuladores naturais de colágeno no rejuvenescimento facial.

Em 2008, o FDA dos EUA identificou o uso de Becaplermin (fator de crescimento derivado das plaquetas produzido em laboratório para ajudar na cicatrização de feridas) como uma possível causa do aumento da mortalidade por câncer. Da mesma forma, o uso seguro de Palifermin não foi estabelecido (ZENKER et al., 2010).

A busca por tratamentos minimamente invasivos, não alergênicos, com menores riscos de intercorrências e menor tempo de afastamento do paciente da sua rotina de trabalho, tem aumentado mundialmente. Os autólogos têm ganhado o cenário mundial por terem a fonte doadora o próprio paciente e resultados clínicos satisfatórios.

O mundo dos agregados plaquetários tanto para parte cirúrgica/terapêutica quanto para a estética têm inúmeras propostas/protocolos de tratamentos. MIRON em 2020 publicou um artigo científico com 24 protocolos para obtenção de PRF. As principais características que os difere são: densidade/concentração da fibrina, conteúdo de leucócitos, a centrifugação levando em conta força G, RPM e tempo de centrifugação. Existem vários protocolos de PRF e PRP e cada autor defende a sua teoria.

Os PRPs são considerados como “colas de fibrina” aprimoradas e os PRFs como biomateriais de fibrina denso com propriedades biomecânicas, sendo esses últimos com liberação lenta de fatores de crescimento. Essa liberação lenta dos fatores de crescimento ajuda a suportar as três fases da cicatrização (inflamação, proliferação e remodelação) com maior excelência. Os créditos vão para o PRF, considerado a segunda geração dos agregados plaquetários.

Atualmente os pacientes de estética têm buscado cada vez mais tratamentos minimamente invasivos que estimulam o colágeno e os agregados plaquetários parecem ser uma modalidade promissora , principalmente, quando associados ao microagulhamento e intradermoterapia. Um pós operatório de recuperação rápida e com maior conforto para o paciente seria ideal nos tratamentos rejuvenescedores..O envelhecimento da pele tem um grande impacto psicológico, social e no bem-estar dos indivíduos. O aparecimento de rugas faciais é o sinal mais comum do envelhecimento.

Ao estimular a proliferação de células como fibroblastos e queratinócitos, fatores de crescimento desempenham um importante papel no processo de reparo da pele, induzindo a reepitelização através da substituição de colágeno desorganizado e estruturas de elastina e a reposição da matriz extra-celular na pele envelhecida. O uso de fatores de crescimento é uma nova estratégia anti-envelhecimento sendo usado nos tratamentos de rejuvenescimento facial para reverter os sinais da pele fotoenvelhecida (ARAUJO, 2019) O uso desses fatores de crescimento tem sido bastante explorado pelas indústrias farmacêuticas na área de cosmeatria.

No processo de envelhecimento os fibroblastos têm sua atividade reduzida e, consequentemente, a síntese e atividade de proteínas que garantem elasticidade e resistência , como colágeno e elastina, também são afetados. Assim, na pele envelhecida há uma menor produção de colágeno pelos fibroblastos e uma maior ação das enzimas que o degradam e a falta desse equilíbrio acelera o processo de envelhecimento. Nos tratamentos com os agregados plaquetários temos a oportunidade de fazer um equilíbrio natural desse processo de envelhecimento através da liberação dos fatores de crescimento estimulando os fibroblastos. Usando o sangue a nosso favor. Com esse entendimento verificamos que alguns autores chamam os agregados plaquetários como “Elixir da juventude”, “Elixir da vida “.(ELGHBLAWI et al., 2018)

Tanto o PRP quanto o PRF têm demonstrado resultados satisfatórios no rejuvenescimento facial, tratamento de cicatrizes de acne, melhora nas rugas e qualidade da pele. Algumas particularidades quanto aos protocolos de obtenção e formas de aplicação variam de acordo com cada entendimento de cada autor. Isso, por vez, complica as comparações entre as pesquisas. Sem falar que cada paciente necessita de um tratamento, planejamento individual dentro das suas necessidades e tem respostas também individuais.

Os métodos de obtenção dos PRP e PRF são variáveis; cada autor utiliza uma força G e um tempo específico, além de cada centrífuga ter um raio específico e ângulo fixo ou horizontal. Essas variantes na obtenção dos agregados plaquetários dificultam uma padronização de protocolos para os tratamentos. Entretanto, sabe-se que uma maior concentração de plaquetas é obtida com uma força G de centrifugação de até 200 g (LANDESBERG-2000) (MIRON-2020). Contrariamente a isso, VENDRAMIM et al 2009 - VENDRAMIM et al 2006 o aumento da força de

centrifugação levou ao aumento na concentração plaquetária; a força de centrifugação que mais concentrou plaquetas nesses trabalhos foi de 400 g alcançando um aumento em média de 438% no número de plaquetas.

6-CONCLUSÃO

As terapias combinadas, (microagulhamento, lasers, intradermo) com os agregados plaquetários, têm tido resultados bastante satisfatórios do que quando executadas isoladamente. O PRP e PRF são mais uma opção de tratamento e manutenção do rejuvenescimento facial; um método de bioestimulação natural, endógena.

O PRF , a segunda geração dos agregados, tem se destacado por ter uma liberação lenta e por mais dias dos fatores de crescimento e ainda uma rede de fibrina mais densa e organizada favorecendo todo o processo de reparação e bioestímulo; uma engenharia tecidual mais avançada.

Os agregados plaquetários autólogos são uma nova e promissora terapêutica para prevenir e controlar o processo de envelhecimento, devido às suas ações nas células . Um tratamento minimamente invasivo, não alergênico, com baixo custo e bons resultados clínicos de viço, textura e beleza da pele.

Os agregados plaquetários autólogos são fontes de rejuvenescimento natural que estão ganhando cada vez mais foco na medicina estética. Entretanto, a falta de padronização dos protocolos aplicados nos tratamentos não nos permite uma real comparação dos resultados. Os tratamentos com PRP, PRF necessitam de várias sessões e manutenções , além de uma resposta individual dependendo do estado nutricional e condições de saúde geral de cada paciente.

O que podemos concluir é que existem sim benefícios nos tratamentos realizados com agregados plaquetários autólogos e que mais pesquisas com grupo controle, duplo cego , randomizado precisam ser realizadas.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, R. ; LOBO, M.; TRINDADE, K.; SILVA, D. F . **Fatores de crescimento de fibroblastos : um controle do mecanismo de envelhecimento da pele**. S karger, 2019.

ARORA, R. and SHUKLA, S. **Injectable-platelet-rich fibrin-smart blood with stem cells for the treatment of alopecia: A report of three patients**. Int J Trichol 2019;11:128-31.

ASIF, M. et al. **Autolegic plasma in plaquetas combined with microneedling versus microneedling with distilled water for the treatment of atrophic acne scars: an simuzanebde split face study**. J Cosmet Dermatol. December 2016;15(4)434-443.

ÇAYIRH, M.et al. **Regression of Melasma with Platelet- rich plasma treatment. Ann Dermatol**, vol. 26, n 3, 2014.

CHOUKROUN, J. et al . Platelet-rich fibrin (PRF): **A second -generation platelet concentrate. Part IV : Clinical effects on tissue healing**. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101:E56-60.

CHOUKROUN, J .; GHANAATI, S . **Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich´fibrin (PRF) concentrates advances patients own inflamamatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept**. European Journal Trauma Emerg Surg (2017)

DAE HUN KIM, M. D. et al. **Can platelet-rich plasma be used for skin rejuvenation? Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human dermal fibroblast**. Ann Dermatol, vol 23, n 4, 424-431, 2011.

DARMAWAN, H. ; KURNIAWATI, Y. **Comparative study of split-face microneedling with platelet-rich plasma versus microneedling alone in the treatment of acne scars** . Skinmed. 9 de september 2019;17(3):207-209. eCollection 2019.

DAVIES, C. ; MIRON, R. **Quintessence Publishing**- ING, 1 Edição, 2020.

DEL CARLO, Ricardo Junqueira; MONTEIRO, Betânia Souza . **CÉLULAS-TRONCO E FATORES DE CRESCIMENTO NA REPARAÇÃO TECIDUAL** . Ciênc. Vet. Tróp., Recife-Pe, v.11, suplemento 1, p. 167-169, abril, 2009.

DOGHAIM, N. N. et al. **Assessment of the efficacy and safety of platelet poor plasma gel as autologous dermal filler for facial rejuvenation**. J Comet Dermatol, 2019; 1-9.

DOHAN, D. M.; et al. **Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution** . Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101:E37-44..

DOHAN, D. M.; et al. Platelet-rich fibrin (PRF): **A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features .** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101:E45-50.

DOHAN, D. M.; et al. Platelet-rich fibrin (PRF): **A second-generation platelet concentrate. Part III : Leucocyte activation : A new feature for platelet concentrates?.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101:E51-55.

DOHAN, D. M.; et al . **Three- Dimensional Architecture and Cell composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane**. J Periodontol 2010;81:546-555.

EHRENFEST D. M. D. et al. **Do the Fibrin Architecture and Leukocyte Content Influence the Growth Factor Release of Platelet Concentrates? An Evidence-based Answer Comparing a Pure Platelet-Rich Plasma (P-PRP) Gel and a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF)** . Curr Pharm Biotechnol. june 2012;13(7):1145-52.

ELGHBLAWI, E. **Platelet-rich plasma, the top secret for a youthful skin elixir and hair growth trigger.** J Cosmet Dermatol. June 2018;17(3):423-430.
18-EMER, J.Platelet-rich plasma (PRP): current applications in dermatology. Terapy skin Lett. September 2019;24(5):1-6.

EVERTS, P. et al. Platelet-rich plasma : new insights into performance and therapeutic considerations in 2020. Int J Mol Sci. 21 de october de 2020; 21 (20): 7794.

GENTILE, R. D. **Easy platelet-rich fibrin (injectable/ Topical) for post-resurfacing and Microneedle therapy.** Facial Plast Surg Clin N Am 28 (2020) 127-134.

GÓMEZ, N . J. et al **. Autologous platelet-rich gel for facial rejuvenation and wrinkle amelioration : A pilot study**. J Cosmet Dermatol, 2018; 1-8.

HESSELER, M. ; SHYAM, N. **Platelet-rich plasma and its usefulness in the treatment of acne scars: a systematic review.** J Am Acad Dermatol. June 2019;80(6):1730-1745.

HESSELER, M. ; SHYAM, N. **Platelet-rich plasma and its usefulness in medical dermatology : a systematic review.** J Am Acad Dermatol. September 2019;81(3):834-846.

HOFNY, E. R.M. et al. **Platelet rich plasma is a useful therapeutic option in melasma. Journal of Dermatological Treatment**, 2018.

HOFNY, E.R.M. et al . Increased expression of TGF-beta protein in the lesional skins of melasma patients following treatment with platelet-rich plasma. Journal of cosmetic and laser therapy, 2019.

IBRAHIM, M . K. et al. **Skin microneedling plus platelet-rich plasma versus skin microneedling alone in the treatment of atrophic post acne scars: a split face**

comparative study . Journal of Dermatological Treatment, 2018 vol 29, No.3, 281-286.

KARIMI, K.; ROCKWELL, H. **The benefits of platelet-rich fibrin. Facial Plast Surg Clin N Am** 27 (2019) 331-340.

KOBAYASHI, E. et al. **Comparative release of growth factors from PRP , PRF and advanced-PRF**. Clin Oral Invest 2016.

KUMARAN, M. S. **Platelet-rich plasma in dermatology: blessing or curse?** Indian J Dermatol Venereol Leprol. January february 2014;80(1):5-14.

LANDESBERG, R.; ROY, M.; GLICKMAN, RS. **Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation**. J Oral Maxillofac Surg. 2000:58(3):297-300.

LEO, M. S.; et al. **Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology.** J Cosmet Dermatol. December 2015;14(4):315-23.

MAISEL-CAMPBELL, A . L. et al**. A systematic review of the safety and effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) for skin aging**. Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature, 2019.

MASUKI, H . et al. **Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). International Journal of Implant Dentistry** (2016)2:19.

34-MATRAS, H. **Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin**. Osterr Z Stomatol.set 1970; 67 (9):338-59.

MIRON, R. J. et al. **Evaluation of 24 protocols for the production of platelet-rich fibrin. BMC Oral Health** (2020) 20:310.

MONTEIRO, M R. **Plasma rico em plaquetas em dermatologia**. Surg Cosmet Dermatol 2013; 5 (2): 155-9.

NACOPOULOS, C. et al. **Telomere length and genetic variations affecting telomere length as biomarkers for facial regeneration with platelet-rich fibrin based on the low-speed centrifugation concept**. J Cosmet Dermatol. 2018; 1-6.

NACOPOULOS, C . ; VESALA, A . M. **Lower facial regeneration with a combination of platelet-rich fibrin liquid matrices based on the low speed centrifugation concept- cleopatra technique.** J Cosmet Dermatol, 2019;00:1-5 .

ONETO, P . et al . **Anticoagulants interfere with the angiogenic and regenerative responses mediated by platelet**s. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 8: 223.

PINTO, J M N.; PIZANI, N S. **Aplicabilidade do plasma rico em plaquetas em dermatologia**. Surg Cosmet Dermatol 2015; 7(1):61-4.

ROSS, Russel et al**. A platelet-Dependent, Serum Factor That Stimulates the Proliferation of Arterial Smooth Muscle Cells in vitro:(primate/cell culture/atherosclerosis)**. Proceedings of the National Academy of Sciences, Usa, v.71, n.4, p.1207-1210, abr.1974.

SAMADI, P. et al.**The use of platelet-rich plasma in Aesthetic and Regenerative Medicine: A comprehensive review**. Aesthetic Plast Surg. June 2019; 43 (3):803-814.

SCHOENBERG, E. et al. **Microneedling and PRP for acne scars: a new tool in our arsenal.** J Cosmet Dermatol. January 2020;19(1):112-114.

SCLAFANI, A . P . **Platelet-rich fibrin matrix for improvement of deep nasolabial folds** Journal of Cosmetic Dermatology 2010, 9, 66-71.

SHAH, R.et al. **An update on the protocols and biologic actions of platelet rich fibrin in dentistry**. European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry (2017)25,64-72.

SHAH, S . D. et al. **Study of safety and efficacy of autologous platelet rich plasma combined with fractional CO2 laser in the treatment of post acne scars: a comparative simultaneous split-face study.** International Journal of Research in Medical Sciences 2017 Apr; 5(4):1344-1351.

SIRITHANABADEEKUL, P . et al. **Platelet-rich plasma treatment for melasma: A pilot study.** J Cosmet Dermatol, 2019;00:1-7.

ULUSAL, B . G. **Platelet-rich plasma and hyaluronic acid - an efficient biostimulation method for face rejuvenation. Journal of cosmetic Dermatology,** 16, 112-119.

VENDRAMIM, FS et al**. Plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento: técnica de obtenção e utilização em cirurgia plástica**. Rev. Col Bras Cir. 2006:33(1):24-8

VENDRAMIN, FS et al. **Método de obtenção do gel de plasma rico em plaquetas autólogo**. Rev. Bras. Cir. Plast.2009:24(2):212-8.

WANG, X. et al. **Platelet-rich fibrin fluid stimulates greater dermal skin fibroblast cell migration, collagen proliferation and synthesis when compared to platelet-rich plasma**. J Cosmet Dermatol 2019, 1-7.

WANG, J.V. et al. **Platelet-rich plasma, collagen peptídes, and stem cells for cutaneous rejuvenation.** J Clin Aesthet Dermatol.2020;13(1):44-49.

WILLEMSEN, J. C.N. et al. **The effects of platelet-rich plasma on recovery time and aesthetic results in facial rejuvenation: preliminary retrospective observations.** Aesthetic Plast Surg , Out 2014; 38(5): 1057-63.

ZENKER, S. **Platelet rich plasma (PRP) for facial rejuvenation.** J. Méd. Esth et Chir. Derm. Vol XXXVII, 148, December 2010, 179-183.

ANEXOS

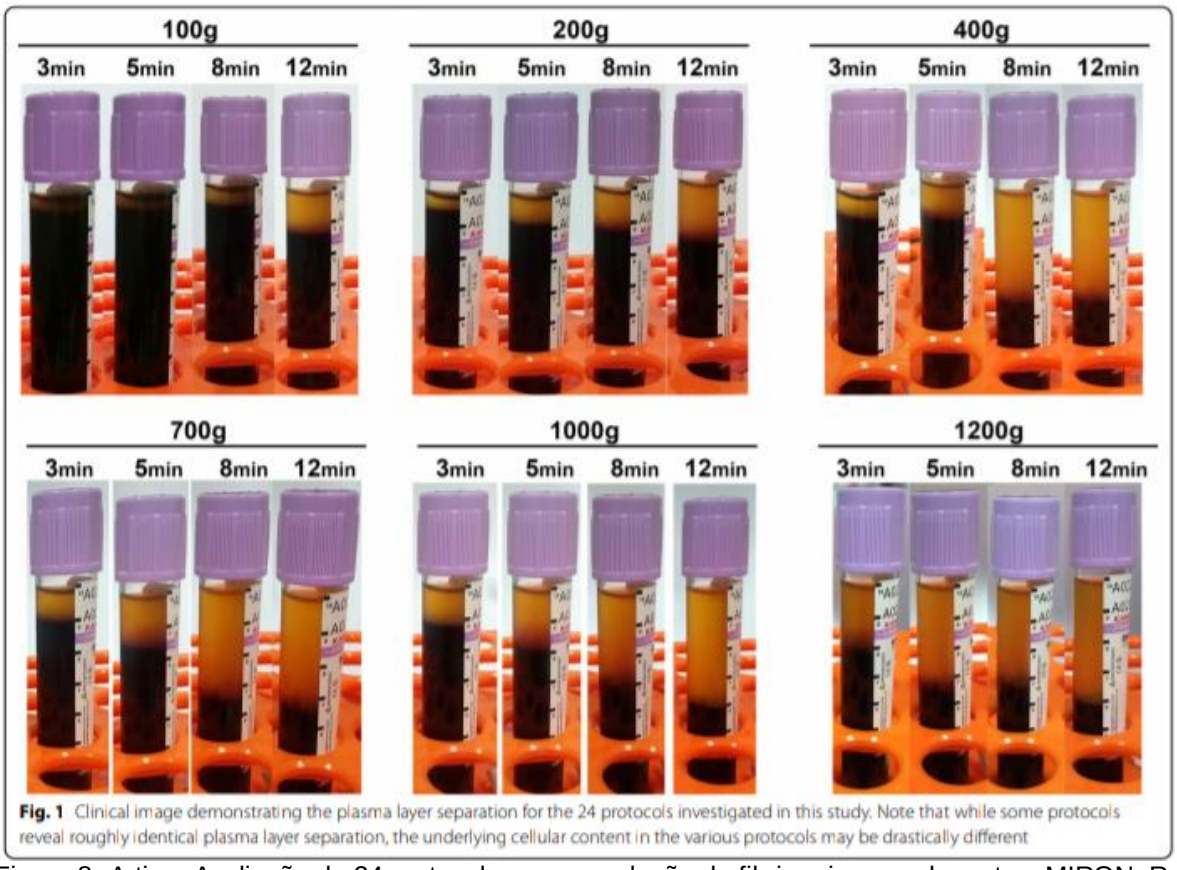


Fig. 1 Clinical image demonstrating the plasma layer separation for the 24 protocols investigated in this study. Note that while some protocols reveal roughly identical plasma layer separation, the underlying cellular content in the various protocols may be drastically different

Figura 8- Artigo Avaliação de 24 protocolos para produção de fibrina rica em plaquetas. MIRON, R. J. et al 2020.

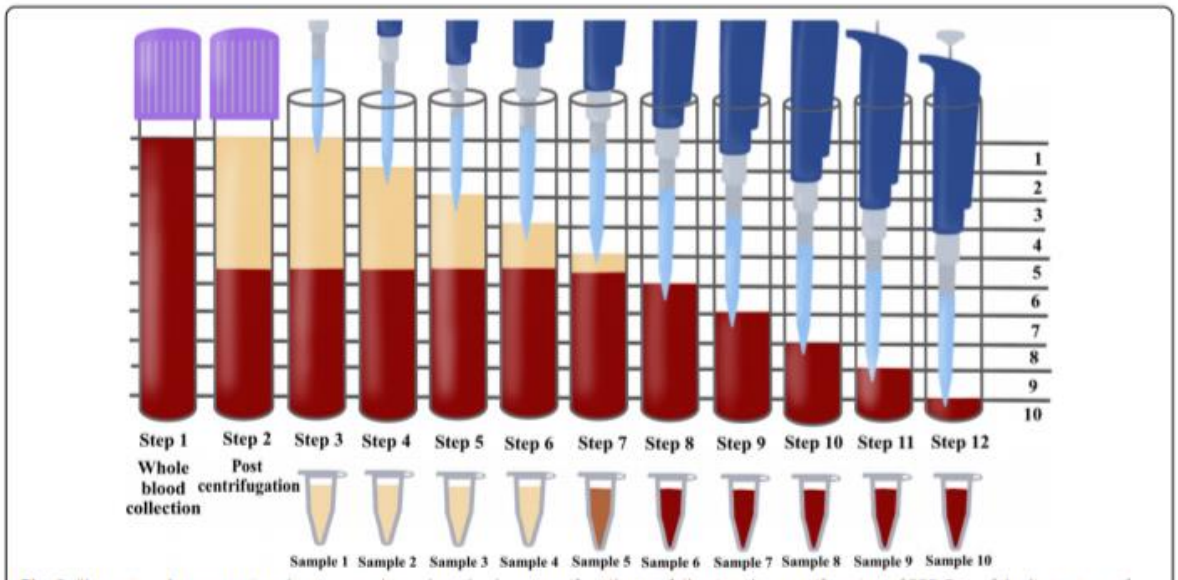


Fig. 2 Illustration demonstrating the proposed novel method to quantify cell types following the centrifugation of PRF. One of the limitations of the current methods utilized to investigate PRF cellular content from the whole plasma layer is the inability to accurately determine where cells migrate following centrifugation. By utilizing the proposed technique using the sequentially pipetting 1 mL layers from the top layer downwards, it is possible to quantify cell numbers in 10 samples from CBC analysis and accurately determine the precise location of each cell layer following centrifugation at various protocols. Note that one layer (in this case, layer 5) will contain both yellow plasma and red blood cells. This effect is figuratively depicted with arrows to demonstrate the location of the buffy coat where a higher concentration of platelets/leukocytes is typically found. Reprinted with permission [16]

Figura 9- Artigo Avaliação de 24 protocolos para produção de fibrina rica em plaquetas. MIRON, R. J. et al 2020.

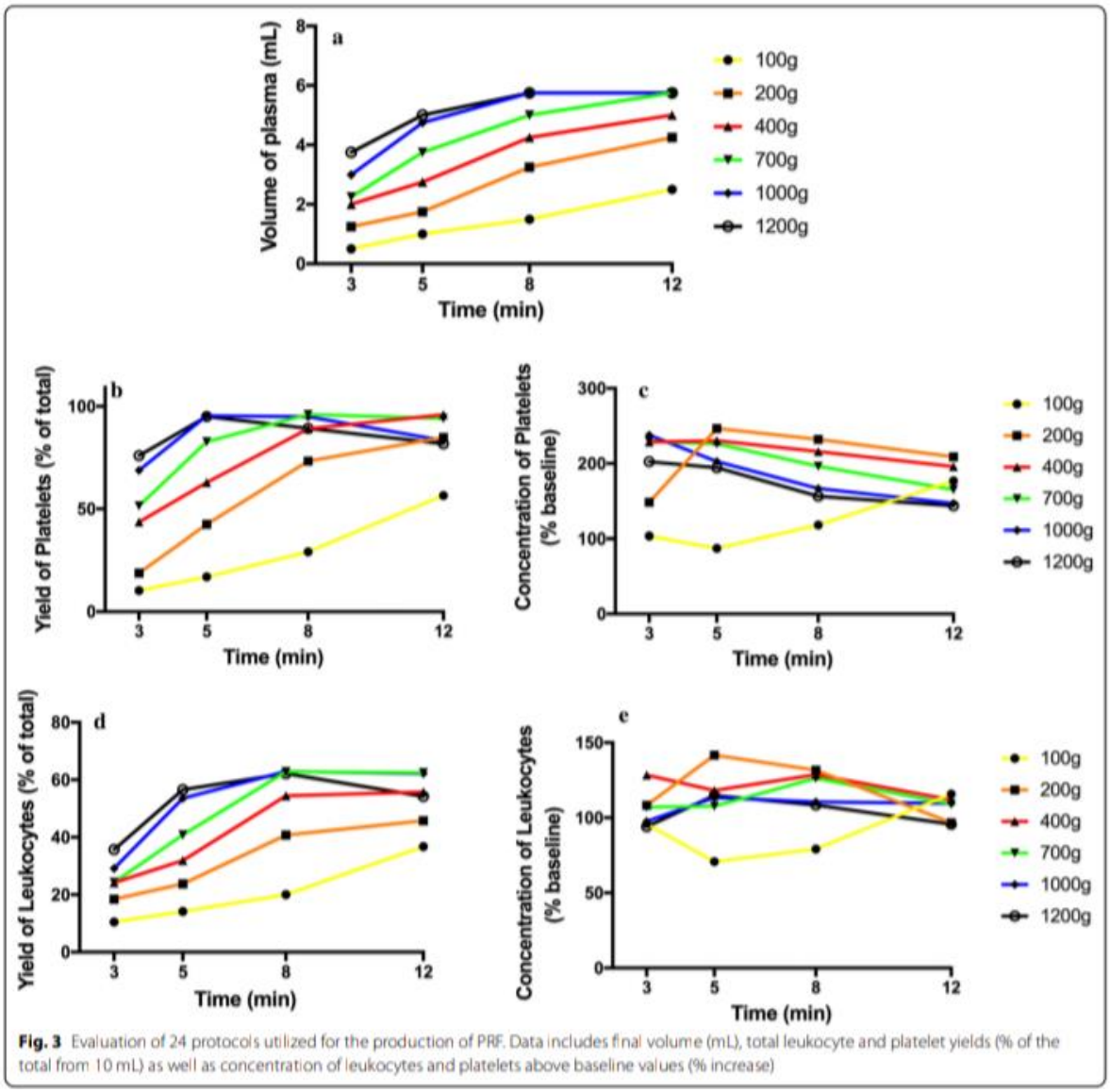


Fig. 3 Evaluation of 24 protocols utilized for the production of PRF. Data includes final volume (mL), total leukocyte and platelet yields (% of the total from 10 mL) as well as concentration of leukocytes and platelets above baseline values (% increase)

Figura 10- Artigo Avaliação de 24 protocolos para produção de fibrina rica em plaquetas. MIRON, R. J. et al 2020.

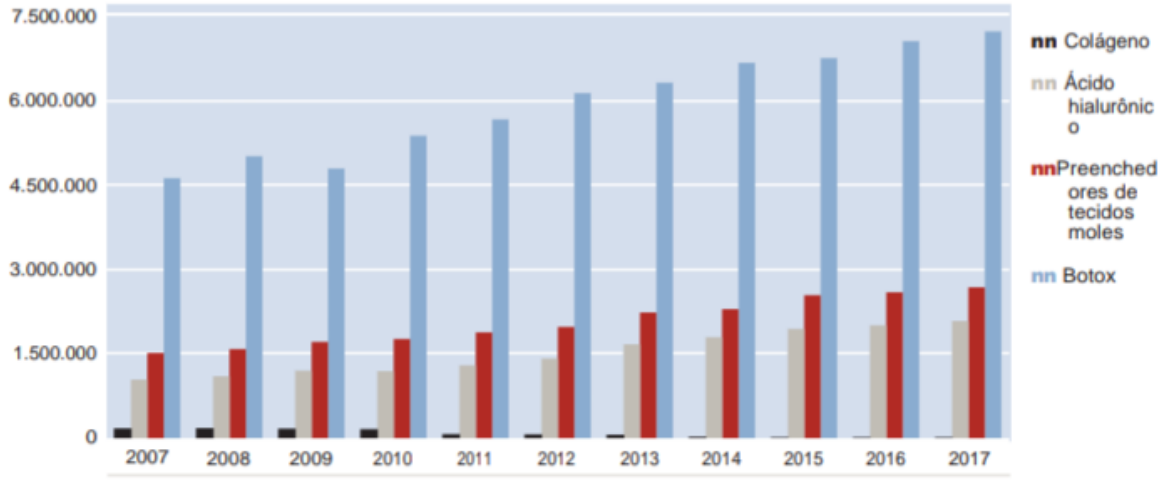


FIG 1-3

Número de procedimentos minimamente invasivos realizados anualmente nos Estados Unidos, um total de 16 milhões. (Adaptado da Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos[26])

Figura 11- Fonte -livro: Introdução à estética facial e PRF- Richard J. Miron, Catherine Davies

Chart 1: Growth factors in platelets

Growth factor	Biological activity
TGF (Transforming Growth Factor) Tipos α e β	Proliferation and differentiation control of many cell types
PDGF (Platelet derived growth factor) α,β,C,D	Potent mitogen for connective tissue cells, inhibitor of apoptosis, increases the motility of mesenchymal cells, fibroblasts, endothelial cells, and neurons. May be involved in physiological processes and in diseases such as cancer and atherosclerosis
IGF I (Insulin-like growth factor I)	Promotes the mediation of the various effects of growth hormone
FGF I (Fibroblast growth factor I)	Induction of fibroblast proliferation and angiogenesis
EGF (Epidermal growth factor)	Induces the differentiation of cells and mitosis of cells of ecto and mesodermal origin
VEGF A, B e C (Vascular Endothelial growth factor)	Induces angiogenesis through the induction of mitosis in endothelial cells, and promotes alterations in vascular physiology and permeability

Figura 12-MONTEIRO, M . R. Surg Cosmet Dermatol 2013;5(2):155-9

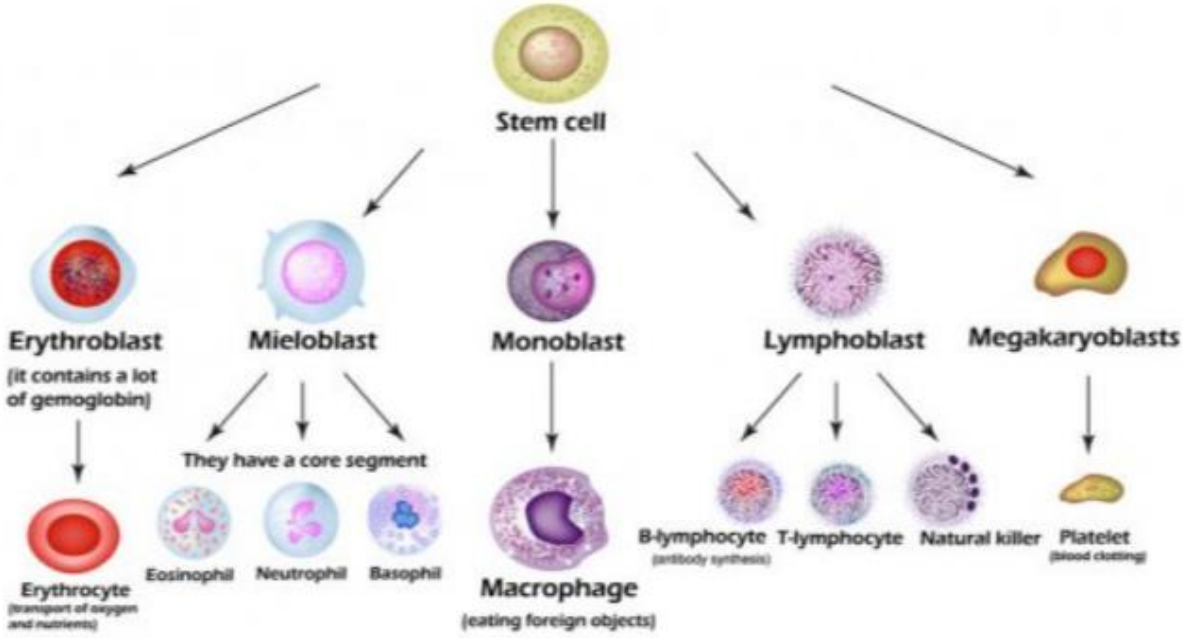


Figura 13- Célula estaminal. Desenvolvimento de hemácias, leucócitos, macrófagos, linfócitos e plaquetas. Fonte: depositphotos internet

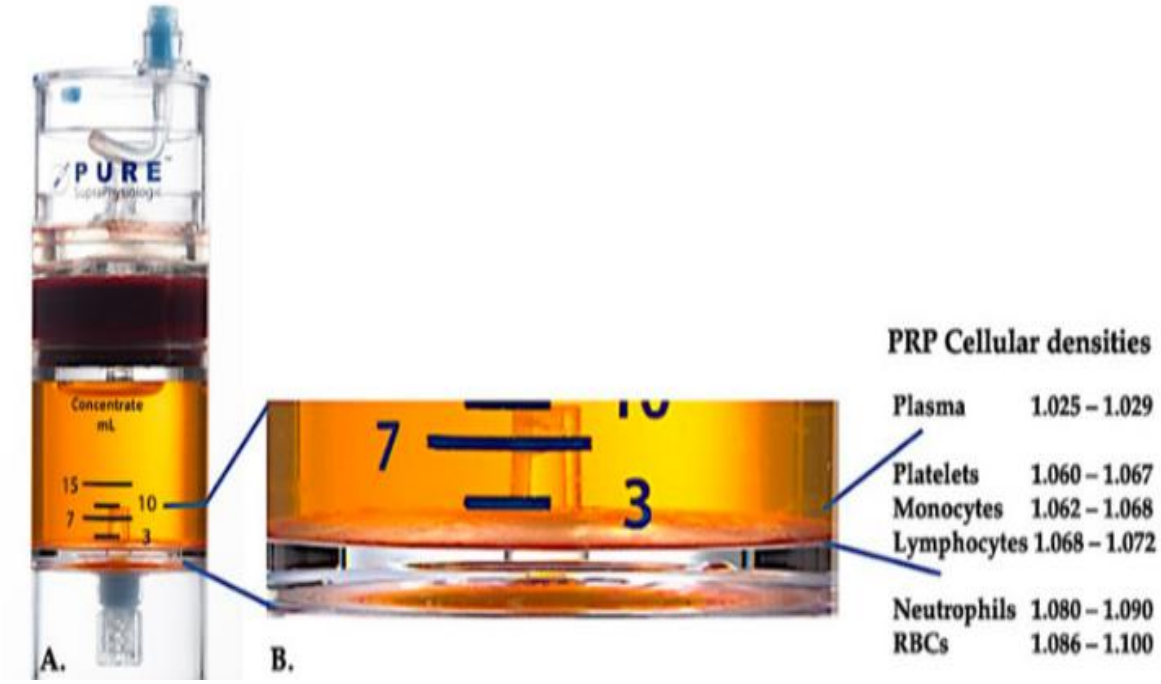


Figura 14- Densidade celular após a centrifugação. Fonte: EVERTS et al., 2020.

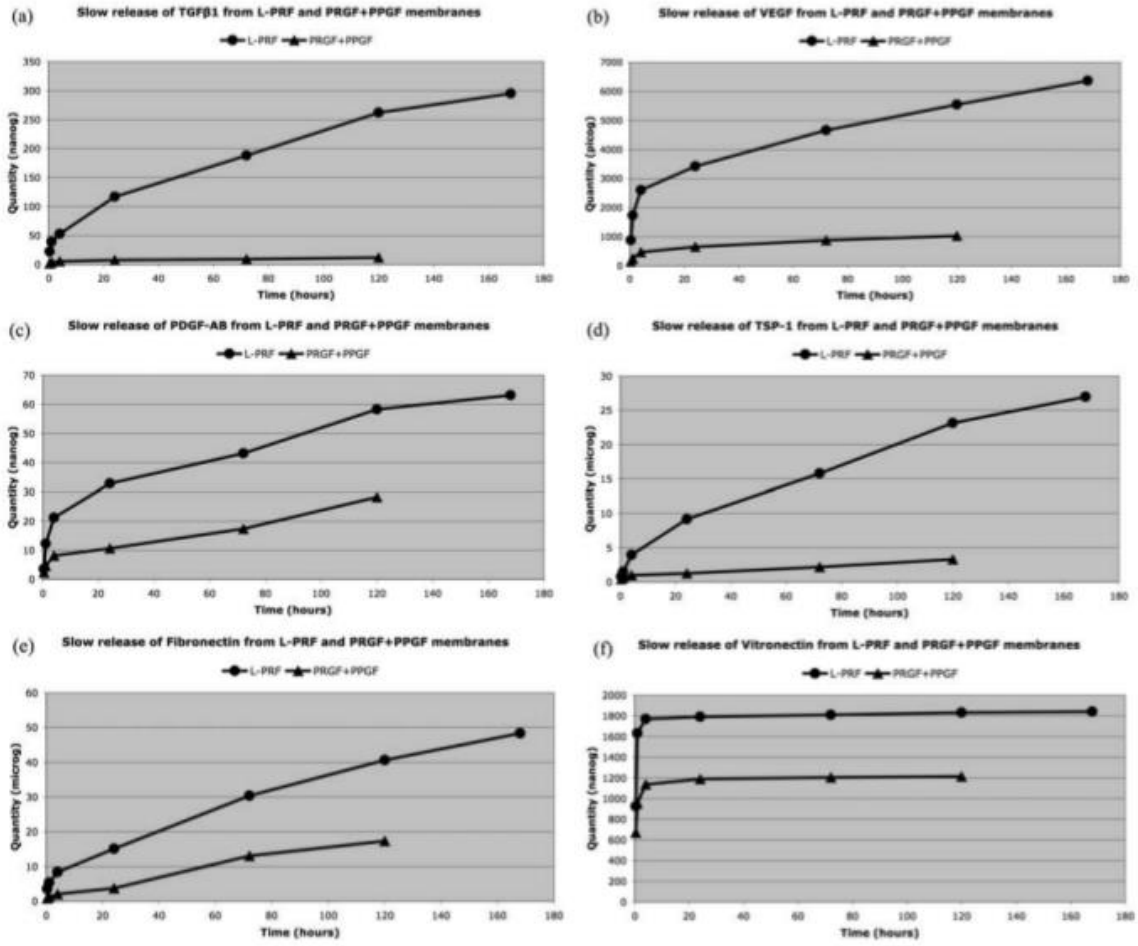


Fig. (2). Slow release of TGFβ1 (**a**), VEGF (**b**), PDGF-AB (**c**), Thrombospondin-1 (**d**), Fibronectin (**e**) and Vitronectin (**f**) from a L-PRF membrane and PRGF+PPGF membranes during 7 days. Values are expressed as the cumulative mean quantity of molecules at 20 minutes, 1 hour, 4 hours, 24 hours, 72 hours (3 days), 120 hours (5 days) and 168 hours (7 days).

Figura 15- Liberação lenta dos fatores de crescimento de membranas de L-PRF e membranas de PRP (PRGF + PPGF) Os valores são expressos em 20 minutos, 1 hora, 4 horas, 24 horas, 72 horas(3 dias), 120 horas (5 dias) e 168 horas (7 dias). Fonte: (EHRENFEST et al., 2012)