FACULDADE SETE LAGOAS

CARLOS ALBERTO CASADEI JUNIOR

EMPREGO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS NO REJUVENESCIMENTO FACIAL

OSASCO

2019

CARLOS ALBERTO CASADEI JUNIOR

EMPREGO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS NO REJUVENESCIMENTO FACIAL

Monografia apresentada ao curso de Especialização da Faculdade Sete Lagoas para obtenção do título de Especialista em Estética Orofacial

Orientador (a): Prof. Dr. Dirceu Vieira

OSASCO

2019

CARLOS ALBERTO CASADEI JUNIOR

Emprego do plasma rico em plaquetas no rejuvenescimento facial – 2019.

27f.

Orientador: Prof Dr. Dirceu Vieira (especialização) – Faculdade Sete Lagoas, 2019.

1. Envelhecimento da Pele. 2. Rejuvenescimento. 3. Plasma Rico em Plaquetas.

I. Título. II. Dirceu Vieira.

DEDICATÓRIA

A Deus, o que seria de mim sem a fé que eu tenho nele.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a toda minha família e minha noiva pelo incentivo e que com muito carinho e apoio não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

RESUMO

O envelhecimento é acompanhado por um declínio na capacidade regenerativa de todos os tecidos e órgãos. A bioestimulação para neoformação de colágeno, elastina, matriz extrafibrilar e formação de rede vascular tem o potencial de reestruturar a pele e reverter os sinais de envelhecimento. O plasma rico em plaquetas (PRP) contém fatores de crescimento que aumentam a produção de colágeno e da fibronectina, promovem a angiogênese, e melhoram a reparação tecidual. O objetivo do presente trabalho é revisar e discutir a literatura sobre o uso do PRP no rejuvenescimento facial. O PRP promove melhorias na elasticidade e textura da pele, aumentando a função de barreira e a capacitância, com indícios de que haja populações celulares e fatores de crescimentos específicos que possam contribuir para o rejuvenescimento facial. Há evidências de neoformação de colágeno e diminuição das fibras elásticas anormais no rejuvenescimento facial com o microagulhamento e PRP. É considerado seguro, com menos de um terço dos pacientes apresentando efeitos adversos que durem mais de três dias. Em suma, por meio da revisão e discussão da literatura, o PRP apresenta resposta favorável no rejuvenescimento facial, porém, depende da gravidade dos danos da pele e da técnica de aplicação.

Palavras-chave: Envelhecimento da Pele. Rejuvenescimento. Plasma Rico em Plaquetas

ABSTRACT

Aging is accompanied by a decline in the regenerative capacity of all tissues and organs. Biostimulation for neoformation of collagen, elastin, extrafibrillary matrix and vascular network formation has the potential to restructure the skin and reverse the signs of aging. The platelet rich plasma (PRP) contains growth factors that increase the production of collagen and fibronectin, promote angiogenesis, and improve tissue repair. The objective of the present study is to review and discuss the literature on the use of PRP in facial rejuvenation. PRP promotes improvements in skin elasticity and texture, increasing barrier function and capacitance, with indications that there are cell populations and specific growth factors that may contribute to facial rejuvenation. There is evidence of collagen neoformation and decrease of abnormal elastic fibers in facial rejuvenation with microneedling and PRP. It is considered safe, with less than a third of patients having adverse effects lasting more than three days. In summary, by the review and discussion of the literature, PRP has a favorable response in the facial rejuvenation, however, it depends on the severity of the skin damage and the application technique.

Keywords: Skin Aging. Rejuvenation. Platelet-Rich Plasma.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 7
2 PROPOSIÇÃO 8
3 REVISÃO DE LITERATURA 9
4 DISCUSSÃO 18
5 CONCLUSÃO 23
REFERÊNCIAS 24

1 INTRODUÇÃO

A pele é o indicador mais visível da idade, o que muitas vezes é psicologicamente angustiante. Muitas pessoas querem revitalizar a pele para ganhar uma aparência mais jovem, sem alterara expressão natural. O envelhecimento é acompanhado por um declínio na capacidade regenerativa de todos os tecidos e órgãos. A bioestimulação para neoformação de colágeno, elastina, matriz extrafibrilar e formação de rede vascular tem o potencial de reestruturar a pele e reverter os sinais de envelhecimento.

O plasma rico em plaquetas (PRP) é um material que tem sido usado na reparação tecidual, rejuvenescimento facial e recuperação pós-cirúrgica (ASIF et al., 2016; DÍAZ-LEY et al., 2015; KANG et al., 2016). O PRP contém fatores de crescimento que aumentam a produção de colágeno e da fibronectina, promovem a angiogênese, e melhoram a reparação tecidual (CHO et al., 2011).

Estes fatores de crescimento incluem fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador (TGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento epidérmico (EGF). Além disso, o PRP contém fibrina, fibronectina e vitronectina, que são conhecidos por agirem como moléculas de adesão celular. Assim, o PRP desempenha um papel fundamental na migração celular, adesão, proliferação e diferenciação, e produção de matriz extracelular (CHO et al., 2018).

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente trabalho é revisar e discutir a literatura sobre o uso do plasma rico em plaquetas no rejuvenescimento facial.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Para investigar os mecanismos basais envolvidos no efeito do PRP no rejuvenescimento da pele, Cho et al. (2011) realizaram experimentos em 30 camundongos expostos à radiação ultravioleta B por oito semanas, os quais foram divididos igualmente em três grupos: sem tratamento, tratamento com injeção de solução salina e injeção de PRP. Após quatro semanas, o grau de formação de rugas foi comparado entre os três grupos por análise da réplica, moldagem em silicone da pele exposta, e biópsias de pele. Um ensaio *in vitro* adicional com anticorpos neutralizantes de fator de crescimento foi realizado para avaliar se os fatores de crescimento do PRP poderiam acelerar a proliferação de fibroblastos e a produção de colágeno. As rugas no grupo que recebeu PRP foram significativamente reduzidas quando comparadas aos outros dois grupos. Os resultados da biópsia indicaram que a camada dérmica foi notavelmente mais espessa no grupo PRP. No ensaio *in vitro*, a proliferação de fibroblastos e a produção de colágeno aumentaram no grupo experimental devido aos fatores de crescimento no PRP. Os resultados deste estudo indicaram que o PRP foi efetivo no rejuvenescimento pele, embora mais estudos e pesquisas in vivo sobre o mecanismo do PRP fossem necessários.

Bulam et al. (2014) depois de observarem uma alta incidência de falha terapêutica após aplicações simultâneas de toxina botulínica tipo A e PRP, investigarem se o PRP tinham um efeito inibitório na toxina botulínica tipo A. Vinte e quatro coelhos brancos da Nova Zelândia foram divididos em quatro grupos, nos quais o músculo auricular anterior e a pele sobrejacente foram utilizados para as injeções. Os grupos I e II receberam injeções intramusculares de Botox®: o primeiro grupo também recebeu mesoterapia com PRP, enquanto o segundo recebeu mesoterapia com solução salina. O grupo III foi avaliado *in vitro* após aplicação intramuscular de uma mistura da toxina e do PRP. O grupo IV recebeu solução salina dentro da mistura em vez de PRP. As orelhas contralaterais de todos os coelhos serviram como controle e foram tratados apenas com toxina. Avaliação visual das posições das orelhas e estudos eletromiográficos foram feitos antes de todos os procedimentos e no dia 14. Os músculos auriculares anteriores foram coletados no dia 14 e avaliados com reação em cadeia da polimerase em tempo

real. As observações visuais e os resultados eletromiográficos revelaram menor atividade da toxina nos grupos I e III, e quando o PRP foi administrado através de mesoterapia cutânea, a falha na atividade da toxina foi maior que na mistura. Entre os grupos, não houve diferença significante na expressão de RNA mensageiro da proteína SNAP-25 medida através da reação em cadeira da polimerase. Embora não fora possível explicar o exato mecanismo subjacente a essa interação, as aplicações de PRP resultaram em menor paralisia da atividade muscular pela toxina botulínica tipo A.

Díaz-Ley et al. (2015) avaliaram os benefícios do PRP no fotodano da pele em 10 voluntários saudáveis tratados com três injeções intradérmicas de PRP na face. Os desfechos clínicos e a análise histológica revelaram um aumento estatisticamente significativo na espessura da epiderme e da derme papilar ($p < 0,001$). O espessamento da pele foi observado em todos os pacientes estudados, sendo mais intensa no grupo de pacientes com fotoenvelhecimento ($p < 0,001$). Após o tratamento com PRP, uma redução da fração da área média da elastose solar foi observada em pacientes com sinais clínicos e histológicos de fotodano da pele ($p < 0,05$). Não foram observadas alterações no número de CD31, fator XIIIa, cKit, CD10, nem células positivas para p53. O escore de melhora após o uso de PRP foi de 0,75 (9 de 12) para o grupo de pacientes com sinais de fotodanoda pele. A infiltração intradérmica de PRP pareceu ser um tratamento eficaz para a pele fotodanificada.

Kim &Gallo(2015) para determinar se o PRP seria um tratamento adjuvante efetivo no *resurfacing* com laser de CO_2 e reduziria o tempo de cicatrização e duração dos efeitos adversos. Um estudo cego prospectivo de pacientes do sexo masculino e feminino, com 18 anos ou mais de idade e com tipos de pele I a IV de Fitzpatrick, foi realizado no Instituto para Gestão e Intervenção do Envelhecimento de Miami. Com um laser de CO_2 fracionado (60mJ a 150Hz), um uma área de $1cm^2$ foi tratada em cada antebraço de cada paciente. Imediatamente após o tratamento com laser, os pacientes foram randomizados para receber PRP no antebraço ou soro fisiológico no outro antebraço. Fotos de cada antebraço foram tiradas imediatamente após a injeção de PRP e, em seguida, diariamente até que a ocorrência da reepitelização. Foi observada uma melhora significativa no eritema

pós-tratamento nos braços tratados com PRP de 15 pacientes em 94 comparações cruzadas. A melhora foi definida a diferença entre a classificação de eritema do braço não tratado e a classificação de eritema do braço tratado com PRP. A média e o erro-padrão da melhora foi de 0,206 ± 0,092 (estatística t = 2,83; p = 0,003). A média e o erro-padrão da melhora no grau de edema foi de 0,136 ± 0,059, também significante (estatística t = 2,20; p = 0,02). Esses resultados preliminares sugeriram que o PRP poderia objetivamente reduzir o eritema e o edema após a ablação com laser, e o mais importante, os próprios pacientes notaram uma redução nos efeitos pós-tratamento comuns: eritema, edema, prurido e desconforto. Concluíram que o PRP poderia ser um adjuvante eficaz no tratamento de *resurfacing* a laser de CO_2 e poderia ajudar os pacientes a acelerarem seu retorno à rotina normal.

Asif et al. (2016) avaliaram a eficácia e a segurança do uso de PRP combinado com microagulhamento para o tratamento de cicatrizes atróficas de acne. Em 50 pacientes de 17 a 32 anos de idade foi realizado microagulhamento em ambas os lados do rosto; injeções intradérmicas como bem como aplicação tópica de PRP foram aplicadas do lado direito do rosto, enquanto o lado esquerdo foi tratado apenas com administração intradérmica de água destilada. Três sessões consecutivas foram realizadas com intervalo de um mês. A Escala Qualitativa de Goodman e uma escala quantitativa foram utilizadas para a avaliação final dos resultados. Os lados direito e esquerdo apresentaram 62,20% e 45,84% de melhora, respectivamente; pela Escala Qualitativa de Goodman, houve resposta excelente em 20 (40%) pacientes e boa resposta em 30 (60%) pacientes no lado direito do rosto, enquanto o lado esquerdo do rosto apresentou resposta excelente em cinco (10%) pacientes, boa resposta em 42 (6%) pacientes e resposta ruim em três pacientes. Concluíram que o PRP apresentou eficácia no tratamento de cicatrizes atróficas de acne combinado com o microagulhamento.

Elnehrawy et al. (2016) avaliaram a eficácia e a segurança do PRP em injeções intradérmicas para o tratamento de rugas faciais e para o rejuvenescimento facial. Um total de 20 indivíduos com diferentes tipos de rugas faciais foram incluídos neste estudo. Todos receberam injeção intradérmica única de PRP e foram avaliados clinicamente antes e após o tratamento por um período de oito semanas, por meio da Escala de Classificação de Gravidade de Rugas, Homogeneidade de

Pele e Escala de textura, Escala de Avaliação Médica e Escala de Satisfação do Paciente. O valor médio da escala de classificação foi reduzido de 2,90 ± 0,91 antes do tratamento para 2,10 ± 0,79 após oito semanas de tratamento. Os resultados mais significativos foram com pacientes mais jovens que apresentavam rugas suaves e moderadas dos sulcos nasolabiais. Dos 17 pacientes com sulcos nasolabiais, 14 apresentaram mais de 25% de melhora na aparência. Os efeitos colaterais do tratamento com PRP foram mínimos a moderados e com excelente tolerabilidade. A injeção intradérmica isolada de PRP foi bem tolerada e capaz de rejuvenescer o rosto, produzindo uma correção significativa das rugas, especialmente do sulco nasolabial.

Faghihi et al. (2016) investigaram o potencial do PRP combinado com terapia a laser fracionado no tratamento de cicatrizes de acne. Em 16 pacientes, 12 mulheres e quatro homens, a metade do rosto recebeu laser de CO_2 fracionado ablativo combinado com injeção intradérmica de PRP, e a outra metade também recebeu laser, porém com solução salina. As injeções foram administradas imediatamente após a terapia com laser. As sessões de tratamento foram repetidas após intervalo de um mês. A resposta clínica foi avaliada com base na satisfação do paciente e objetivamente por dois dermatologistas cegos por meio de fotografias seriadas no início, um mês após a primeira sessão de tratamento e quatro meses após a segunda. Os efeitos adversos, incluindo eritema e edema, foram pontuados pelos participantes nos dias 0, 2, 4, 6, 8, 15 e 30 após cada sessão. A melhora clínica geral das cicatrizes de acne foi maior no lado tratado com laser e PRP, mas a diferença não foi estatisticamente significante nem um mês após a primeira sessão de tratamento ($p = 0,15$) ou quatro meses após a segunda ($p = 0,23$). Além disso, o eritema e o edema foram mais severos e de maior duração no lado tratado com laser e PRP. Por outro lado, houve limitações quanto à aceitação dos resultados nesse estudo devido ao tamanho reduzido da amostra, a ausência de todos os fototipos da pele dentro do grupo de estudo, à falta de métodos objetivos para a avaliação da resposta tratamento e à ocorrência de efeitos adversos. Concluíram que a adição de PRP ao tratamento com laser de CO_2 fracionado não produziu efeitos sinérgicos estatisticamente significativos e também resultaram em efeitos colaterais mais graves e maior tempo de inatividade.

Kang et al. (2016) realizaram o tratamento de complicações após a injeção de ácido hialurônico como preenchimento. Uma mulher de 46 anos apresentou sinais inflamatórios de vermelhidão, inchaço, numerosas pústulas e necrose com escurecimento da pele da glabela, testa e dorso do nariz após a injeção de preenchimento de ácido hialurônico dois dias antes. Inicialmente foi tratada de forma conservadora com hialuronidase, antibióticos orais, 15mg de prednisona e curativos. A ferida continuou a progredir com erosão e necrose da pele expandida no quarto dia após a injeção de preenchimento. Foi realizado então, debridamento suave e injeção intradérmico de PRP, além de aplicação tópica com curativo oclusivo. No 10º dia após a injeção do preenchimento, a ferida estava completamente reepitelizada com eritema reticulado linear residual e uma cicatriz deprimida. Terapia adicional com PRP foi administrada para a ferida após duas semanas com ácido fusídico tópico. Uma cicatriz bem demarcada foi observada após oito semanas de acompanhamento. Nos três meses seguintes, ela passou por uma série de três tratamentos com laser de CO_2, e após 10 meses, a cicatriz melhorou com resultados satisfatórios, tornando-se apenas pouco perceptível.

Lee et al. (2016) avaliaram a eficácia do tratamento e a satisfação do paciente com um único tratamento de PRP com uma técnica simplificada de obtenção e aplicação. Cerca de 4ml de PRP foram injetados em seis pontos padronizados de cada lado do rosto. Os resultados foram avaliados por médicos independentes, em fotografias pré e pós-tratamento, usando a Escala de Classificação de Gravidade de Rugas e Escala de Melhora Estética Geral. Além disso, os relatos do paciente quanto aos resultados foram avaliados com o questionário FACE-Q. Trinta e um voluntários, de 27 a 71 anos de idade (mediana 38; IQ 32 - 58) participaram desse estudo. O escore da escala de rugas pós-tratamento melhorou em apenas um paciente; os escores de 14 pacientes indicaram melhora na escala de estética. A análise das pontuações do FACE-Q revelaram aumentos estatisticamente significativos na satisfação dos participantes, na aparência facial e região das bochechas. Os efeitos adversos mais freqüentemente relatados foram sensibilidade (23,4%; 7 de 31), endurecimento facial (20,0%; 6 de 31) e edema (20,0%; 6 de 31). Com esse método simples de obtenção e aplicação do PRP, obteve-se um modesto benefício no tratamento dos efeitos do envelhecimento e fotodano da pele.

Ulusal (2016) apresentou uma série de 94 pacientes do sexo feminino, média de idade de 53,0 ± 5,6 anos, com diferentes graus de sinais de envelhecimento facial tratado com PRP e ácido hialurônico. O número médio de injeções foi de 3,6 ± 2,0. O plasma pobre em plaquetas e o PRP foram misturados com 0,5cc de ácido hialurônico a 3,5% e 0,5cc de procaína, e injetados com agulha de 13mm x 30G, na derme profunda e hipoderme. Aos pacientes foram solicitados avaliar sua satisfação pessoal com a textura da pele, pigmentação e flacidez. Além disso, os resultados gerais foram classificados por três médicos independentes e os próprios pacientes. Os resultados foram revisados por pares e as correlações entre os escores estéticos e o número de injeções foram analisados. Houve diferença estatisticamente significante na aparência geral, firmeza, flacidez e textura da pele de acordo com os pacientes antes e depois aplicações do PRP. Foi encontrada uma correlação estatisticamente significante entre o número de injeções e a satisfação geral. Em comparação com o início do tratamento, as injeções de PRP e ácido hialurônico ofereceram melhora clinicamente visível na pele facial e estatisticamente significativa. As melhoras foram mais notáveis com o aumento dos números de injeção.

Para avaliar a eficácia e a segurança de injeções dérmicas de PRP no rejuvenescimento facial, Cameli et al. (2017) investigaram a celularidade das amostras de PRP. Doze pacientes foram submetidos a três sessões de injeção de PRP em intervalos de um mês. Os desfechos clínicos e instrumentais foram avaliados antes (T0) e um mês (T1) após o término do tratamento, por meio da perda de água transepidérmica, corneometria, cutometria, Visioscan e Visioface. Citometria de fluxo foi utilizada para caracterizar as amostras de PRP e o sangue periférico. A avaliação clínica e do paciente demonstrou melhora da textura da pele, nos parâmetros de elasticidade visual, suavidade, função como barreira e capacitância. Nenhuma diferença entre o PRP e o ativo imunológico linfocitário do sangue periférico foi observada. Uma população de leucócitos, principalmente CD3+, e a depleção de neutrófilos foram observadas em todas as amostras de PRP. Esse estudo demonstrou que o PRP pobre em leucócitos poderia fornecer melhorias na bioestimulação da pele. A citometria de fluxo não mostrou variabilidade entre as amostras de PRP com baixo conteúdo de células pró-inflamatórias.

Alam et al. (2018) investigaram se a injeção de PRP melhorava a aparência visual, incluindo textura e cor, da pele facial foto-danificada. Neste ensaio clínico randomizado, os participantes e avaliadores foram divididos aleatoriamente. O local de estudo era uma clínica ambulatorial universitária de dermatologia em Chicago, Illinois. Os participantes eram adultos, entre 18 e 70 anos, com rugas bilaterais em bochecha de classe II ou superior de Glogau. A duração do estudo foi de 21 de agosto de 2012 a 16 de fevereiro de 2016, período em que cada participante recebeu 3mL de injeções intradérmicas de PRP em uma bochecha e solução salina estéril na outra. Os resultados primários foram pontuações do fotoenvelhecimento, com subescores para linhas finas, pigmentação mosqueada, aspereza, e palidez, avaliados por dois dermatologistas aleatórios. Os desfechos secundários incluíram escores de autoavaliação de participantes quanto à melhora em uma escala de cinco pontos: piora, ausência de mudança, melhora leve, melhora moderada, ou melhora significativa; escores gerais de satisfação dos participantes em uma escala de quatro pontos: não satisfeito, pouco satisfeito, moderadamente satisfeito ou muito satisfeito;e eventos adversos relatados pelo participante ou observados pelo investigador. Dos 27 participantes inscritos, 19 sendo 17 mulheres (46,37 ± 10,88 anos) foram analisados. Os eventos adversos relatados, que não foram associados ao agente do estudo, incluíram vermelhidão (n = 18), inchaço (n = 16), hematomas (n = 14), prurido (n = 1), descamação da pele (n = 1) e secura da pele (n = 1). Nenhum participante relatou eventos adversos por 12 meses. Escores médios de fotoenvelhecimento avaliados por dois dermatologistas não mostraram diferença significante entre PRP e solução salina para linhas finas (1,00 ± 0,75 *versus* 1,05 ± 0,78), duas semanas (0,95 ± 0,71versus 0,95 ± 0,71),três meses (0,95 ± 0,71 versus 0,95 ± 0,71), seis meses (0,95 ± 0,71 *versus* 0,95 ± 0,71); pigmentação mosqueada (1,21 ± 0,53 *versus* 1,21 ± 0,54), duas semanas 1,16 ± 0,60 *versus* 1,16 ± 0,60), três meses (1,00 ± 0,47 *versus* 1,11 ± 0,46), seis meses (1,16 ± 0,69 *versus* 1,16 ± 0,69); rugosidade (0,47 ± 0,61 *versus* 0,47 ± 0,61), duas semanas(0,47 ± 0,61 versus 0,47 ± 0,61),três meses(0,47 ± 0,61 versus 0,47 ± 0,61), seis meses (0,37 ± 0,60 *versus* 0,37 ± 0,68); e palidez (1,11 ± 0,88 *versus* 1,11 ± 0,88),duas semanas (0,95 ± 0,85 versus 0,95 ± 0,85),três meses (0,58 ± 0,61 versus 0,58 ± 0,61), seis meses (0,37 ± 0,68 *versus* 0,37 ± 0,68). Aos seis meses, após uma única aplicação, os participantes classificaram a textura do lado tratado com PRP como significativamente mais melhorada quando comparada

com solução salina (2,00 ± 1,20 *versus* 1,21 ± 0,54; p = 0,02) e auto-avaliação das rugas (1,74 ± 0,99 *versus* 1,21 ± 0,54; p = 0,03). Concluíram que os participantes relataram que tanto a textura quanto as linhas finas melhoraram significativamente após uma única aplicação de PRP, porém, os mesmos e os avaliadores não julgaram o PRP significativamente superior à solução salina.

O objetivo de Cho et al. (2018) foi avaliar os efeitos do PRP na remodelação da matriz extracelular, que requer a ativação de fibroblastos dérmicos. A proliferação celular e o ensaio de migração, análise de imunoabsorção enzimática e *western blot* foram realizados em fibroblastos de pele humana tratados com PRP. O número de plaquetas foi aumentado em 4,6 vezes no PRP em comparação ao sangue periférico. O PRP estimulou a proliferação e a migração de fibroblastos dérmicos, e o aumento da expressão do pró-colágeno humano I alfa 1, elastina, metaloproteinases 1 e 2. Os fibroblastos tratados com PRP também mostraram uma redução dramática na fosforilação da quinase c-Jun N-terminal, porem sem redução significante dos níveis totais. No geral, o PRP induziu aumento da expressão do colágeno tipo I, elastina, e metaloproteinases, acelerando assim a reparação de feridas.

Para avaliar e comparar o uso e a efetividade do microagulhamento combinado com PRP ou ácido tricloroacético (TCA) no rejuvenescimento facial, El-Domyati et al. (2018) selecionaram 24 voluntários com fotoenvelhecimentoe dividiram aleatoriamente em três grupos iguais de acordo com o procedimento realizado em cada lado da face:microagulhamento com Dermaroller sozinho e/ou combinado com PRP ou *peeling* com TCA a 15%. No total, seis sessões foram realizadas com intervalo de duas semanas cada. Fotografias e biópsias por *punch* foram realizadas antes e após três meses de tratamento para avaliação histométrica e histológica. O tratamento combinado de Dermaroller e PRP ou TCA mostrou melhora significativa quando comparado apenas com o microagulhamento. Aumento significativo da espessura epidérmica foi aparente nos grupos estudados, especialmente após tratamento combinado com TCA. Feixes de colágeno organizados com neoformação de colágeno e fibras elásticas anormais e diminuídas foram observados nos três grupos estudados. Contudo, a melhora das estruturas dérmicas foi demonstrada após o tratamento combinado de Dermaroller e PRP do que com TCA 15%. A maioria dos voluntários apresentou melhora clínica

significativa após o tratamento, sustentada pela avaliação histométrica e histoquímica; no entanto, o uso combinado de Dermaroller com PRP foi aparentemente mais benéfico para o rejuvenescimento facial.

Ghnaati et al. (2018) descreveram a utilização da fibrina rica em plaquetas (FRP), um sistema concentrado no sangue derivado do sangue periférico por meio de centrifugação. O presente relato de caso apresentou o tratamento de uma complicação após a injeção de ácido hialurônico combinado com material de preenchimento, em que o paciente desenvolveu uma infecção subdérmica purulenta e granulomatosa que foi eliminada com excisão cirúrgica. Para prevenir a formação de cicatrizes, o paciente foi tratado com injeções de FRP dérmicas e subdérmicas durante um ano, e acompanhado por dois anos. As injeções de FRP promoveram a reparação das feridas e minimizou a formação de cicatrizes. Após duas sessões, o inchaço e a vermelhidão do paciente foram significativamente reduzidas. Após quatro sessões, a reparação completa foi obtida sem formação de cicatriz evidente. Este relato de caso demonstrou o uso de FRP como um sistema bioativo na reparação de feridas e regeneração da pele, além de minimizar a formação de cicatrizes. No entanto, ainda são necessários mais estudos clínicos controlados para elucidar o benefício da FRP como material autólogo e bioativo para o tratamento estético da pele.

4 DISCUSSÃO

A bioatividade e a eficácia do PRP como fonte de fatores de crescimento e como modalidade de tratamento depende de vários fatores, como técnica de coleta de sangue, velocidade de centrifugação, procedimento de separação, técnica de injeção e o mais importante, das diferenças individuais (ELNEHRAWY et al., 2016; LEE et al., 2018; CAMELI et al., 2017).

O PRP promove melhorias na elasticidade e textura da pele, aumentando a função de barreira e a capacitância, com indícios de que haja populações celulares e fatores de crescimentos específicos que possam contribuir para o rejuvenescimento facial (CAMELI et al., 2017).

Após oito semanas da aplicação de PRP, rugas faciais com diferentes gravidades melhoram em 80% dos casos, enquanto 20% não apresentam melhora significativa; as rugas finas são as mais responsivas, seguidas pelo sulco nasolabial (ELNEHRAWY et al., 2016). O PRP também tem sido utilizado no tratamento de seqüelas da aplicação de ácido hialurônico para preenchimento de rugas e sulcos, casos nos quais ocorre necrose de pele, em especial na área da fronte onde a rede de vascularização é pequena (KANG et al., 2016; GHANAATI et al., 2018). A aplicação combinada do PRP e do ácido hialurônico oferece resultados mais consistentes no rejuvenescimento facial, devido ao estímulo da reparação tecidual do PRP e ao caráter hidrofílico o ácido hialurônico (ULUSAL, 2016).

Cicatrizes de acne tratadas com microagulhamento e PRP mostram redução na visibilidade e rugosidade das mesmas em comparação ao soro fisiológico, com a Escala Qualitativa de Goodman mostrando resposta excelente em 40% dos pacientes e resposta boa em 60% dos pacientes. A hipótese é de que a lesão da derme pelo microagulhamento aja em sinergia com as plaquetas ativadas, estas modificam a resposta de reparação natural do início da inflamação até à indução de formação colágeno pela liberação de citocinas e fatores de crescimento. Todos esses fatores induzem a remodelação da acne cicatrizes (ASIF et al., 2016). Neste mesmo modelo de tratamento, insere-se o rejuvenescimento facial, com evidências

de neoformação de colágeno e diminuição das fibras elásticas anormais (EL-DOMYATI et al., 2018).

No geral, os pacientes submetidos ao rejuvenescimento facial com o microagulhamento, que age na camada superficial da pele, têm grau de satisfação estatisticamente maior que a avaliação profissional. Além disso, a quantidade e a localização dos pontos de aplicação também influenciam na textura final da pele (LEE et al., 2016; ULUSAL, 2016; ALAM et al., 2018). Nesta modalidade de tratamento, o PRP mostrou resultados histométricos e histoquímicos melhores que o ácido tricloroacético (EL-DOMYATI et al., 2018).

O rejuvenescimento facial sofreu uma grande revolução com o advento do laser ablativo e, em particular, do laser fracionado de dióxido de carbono.Apesar da melhora indiscutível que o *resurfacing* a laser pode oferecer ao tom de pele, tamanho dos poros e pigmentação, muitos pacientes estão preocupados com os efeitos pós-tratamento esperados de eritema, edema e reepitelização. A preocupação é compreensível porque cada paciente busca um rejuvenescimento ótimo com pouco tempo de recuperação e melhor resultado possível de tratamento. O uso do PRP produz melhora clinicamente perceptível, tanto no eritema quanto no edema, no entanto, não parece haver diferenças significantes na reepitelização (KIM, GALLO, 2015).

Por outro lado, se as cicatrizes de acne apresentam benefícios com o microagulhamento associado ao PRP, não há superioridade significativa no uso combinado com o laser fracionado de dióxido de carbono, com o PRP injetado em intervalos de 2cm de distância. As melhoras clínicas são muito maiores, contudo, pioram o eritema e o edema, aumentando a gravidade e o tempo de duração (FAGHIHI et al., 2016).

O fotoenvelhecimento pela exposição à luz ultravioleta natural é um processo muito longo e complexo, que envolve várias citocinas e fatores de crescimento, como em um processo de reparação tecidual. A deformação da matriz extracelular é uma das características histológicas da pele fotoenvelhecida, e as alterações nos componentes de colágeno causam reduções na força e elasticidade da pele.

Durante o curso de rejuvenescimento das lesões cutâneas, os fibroblastos dérmicos desempenham papéis-chave através da interação dos queratinócitos, adipócitos e mastócitos. Além disso, os fibroblastos produzem matriz extracelular, glicoproteína, moléculas adesivas e várias citocinas. Ao fornecer essas moléculas e mantendo as interações entre as células, os fibroblastos dérmicos estimulam a reparação tecidual e mantêm a juventude da pele. O uso de lasers ou de medicamentos locais se baseia na ativação de fibroblastos para estimular as interações celulares e aumento da produção de matriz extracelular (CHO et al., 2011).

As citocinas e os fatores de crescimento interagem com outros diversos fatores e proteínas de controle, em vez de funcionar de forma independente. Há cinco principais fatores de crescimento conhecidos por estarem envolvidos nos processos de reparação tecidual: o fator de crescimento transformador, semelhante à insulina, derivado de plaquetas, epidérmico, e endotelial vascular. Os fatores liberados pelas plaquetas iniciam a interação, e a liberação é continuamente estimulada por células inflamatórias, fibroblastos e células epiteliais para manter a reparação. O processo de rejuvenescimento mais importante para a pele fotoenvelhecida é a remodelação do colágeno, no qual os fibroblastos dérmicos são reconhecidamente os mais importantes. A produção de colágeno pelos fibroblastos é estimulada por muitos fatores de crescimento, incluindo IGF, EGF, interleucina-1 e fator de necrose tumoral alfa, e em especial, pelo fator de crescimento transformador beta.Através de interações orgânicas e complexas entre fatores de crescimento, tais como TGF, EGF e PDGF, presentes no PRP, a proliferação de fibroblastos é estimulada. Os fibroblastos ativam o processo de rejuvenescimento da pele, ajudando na migração e proliferação de outras células, e produção de colágeno e matriz extracelular (CHO et al., 2011; CHO et al., 2018).

A proliferação de fibroblastos e a produção de colágeno aumentam na pele fotoenvelhecida tratada com PRP, confirmada pela redução dessa quantidade quando utilizado um anticorpo neutralizante. Em resumo, o número e a profundidade de rugas reduzem estatisticamente significante após quatro semanas em experimentos in vivo (CHO et al., 2011).

Biópsias de pele que receberam injeções de PRP mostram aumento uniforme na espessura da epiderme e derme, com maior quantidade de fibras de colágeno melhores organizadas. Isto sugere que o PRP age nos dendrócitos do compartimento dérmico mais profundo. Pacientes com graus menores de fotoenvelhecimento sentem-se tão satisfeitos com os quanto aqueles com graus maiores, cujas alterações clínicas e histológicas são melhores após o tratamento. Curiosamente, também se observa redução da elastose solar (DÍAZ-LEY et al., 2015).

As plaquetas têm três tipos diferentes de grânulos: alfa, delta e lambda. Os grânulos alfa consistem de fatores de coagulação, fatores de crescimento, glicoproteínas (fibronectina, fatores de von Willebrand), proteoglicanas, albumina, imunoglobulinas,e inibidores da protease (macroglobulina alfa-2 e antiplasmina alfa-2). O conteúdo dos grânulos se espalha para o meio circundante quando as plaquetas são ativadas por componentes da matriz (colágeno, laminina e fibronectina), hormônios (epinefrina e vasopressina), trombina, tromboxano A2, e cálcio. O principal papel da macroglobulina alfa-2 e da antiplasmina alfa-2 é a inibição da fibrinólise através da inibição da plasmina. Além desta importante função, macroglobulina alfa-2 também é conhecida como uma inibidora de protease inespecífica e tem efeito inibitório sobre a serina, cisteína, treonina e as proteases aspárticas, bem como a metaloprotease (BULAM et al., 2014; CHO et al., 2018).

Se considerar que a porção ativa da cadeia leve da toxina botulínica tipo A tem atividade de metaloprotease zinco dependente sobre a proteína SNAP-25, responsável pela liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, teoricamente pode-se especular que essa interação enzimática é uma possível explicação para o efeito inibitório do PRP sobre a toxina botulínica tipo A (BULAM et al., 2014; CHO et al., 2018).

Além disso, o PRP parece aumentar a regeneração nervosa, devido ao seu conteúdo de fatores de crescimento, especialmente fator de crescimento semelhante à insulina, endotelial vascular, transformador beta, derivado de plaquetas, e de fibroblastos II, que desempenham papéis importantes pelo estímulo da proliferação axonal e de células de Schwann. A toxina botulínica do tipo A interrompe o

brotamento axonal, a formação de novas junções neuromusculares, e a recuperação de junções neuromusculares afetadas. Dessa forma, o conteúdo de fatores de crescimento do PRP poderia então interagir com o processo regenerativo e levar à diminuição da duração da atividade da toxina (BULAM et al., 2014).

Quanto à segurança do tratamento do PRP, menos de um terço dos pacientes apresentam algum grau de eritema, dor ou sensibilidade moderada toleráveis, que duram no máximo de dois a três dias após o tratamento, sendo rara a formação de nódulos visíveis ou palpáveis (ELNEHRAWY et al., 2016; ULUSAL, 2016; CAMELI et al., 2017).

5 CONCLUSÃO

Por meio da revisão e discussão da literatura, o plasma rico em plaquetas apresenta resposta favorável no rejuvenescimento facial, porém, depende da gravidade dos danos da pele e da técnica de aplicação.

REFERÊNCIAS

ALAM, M.; HUGHART, R.; CHAMPLAIN, A.; GEISLER, A.; PAGHDAL, K.; WHITING, D.; HAMMEL, J.A.; MAISEL, A.; RAPCAN, M.J.; WEST, D.P.; POON, E. Effect of platelet-rich plasma injection for rejuvenation of photoaged facial skin: a randomized clinical trial. **JAMA Dermatol**, v. 154, n. 12, p. 1447-1452, December 2018.

ASIF, M.; KANODIA, S.; SINGH, K. Combined autologous platelet-rich plasma with microneedling verses microneedling with distilled water in the treatment of atrophic acne scars: a concurrent split-face study. **J Cosmet Dermatol.**, v. 15, n. 4, p. 434-443, December 2016.

BULAM, H.; AYHAN, S.; SEZGIN, B.; ZINNUROGLU, M.; KONAC, E.; VAROL, N.; FINDIKCIOGLU, K.; TUNCER, S.; CENETOGLU, S. The inhibitory effect of platelet-rich plasma on botulinum toxin type-a: an experimental study in rabbits. **Aesthetic Plast Surg.**,v. 39, n. 1, p. 134-140, February 2015.

CAMELI, N.; MARIANO, M.; CORDONE, I.; ABRIL, E.; MAIS, S.; FODDAI, M.L. Autologous pure platelet-rich plasma dermal injections for facial skin rejuvenation: clinical, instrumental, and flow cytometry assessment. **Dermatol Surg.**, v. 43, n. 6, p. 826-35, June 2017.

CHO, E.B.; PARK, G.S.; PARK, S.S.; JANG, Y.J.; KIM, K.H.; KIM, K.J.; PARK, E.J. Effect of platelet-rich plasma on proliferation and migration in human dermal fibroblasts. **J Cosmet Dermatol.**, no prelo 2018.

CHO, J.M.; LEE, Y.H.; BAEK, R.M.; LEE, S.W. Effect of platelet-rich plasma on ultraviolet b-induced skin wrinkles in nude mice. **J Plast Reconstr Aesthet Surg.**,v. 64, n. 2, p. e31-39, February 2011.

DÍAZ-LEY, B.; CUEVAST, J.; ALONSO-CASTRO, L.; CALVO, M.I.; RÍOS-BUCETA, L.; ORIVE, G.; ANITUA, E.; JAÉN, P. Benefits of plasma rich in growth factors (PRGF) in skin photodamage: clinical response and histological assessment. **Dermatol Ther.**, v. 28, n. 4, p. 258-263, July-August 2015.

EL-DOMYATI, M.; ABDEL-WAHAB, H.; HOSSAM, A. Combining microneedling with other minimally invasive procedures for facial rejuvenation: a split-face comparative study. **Int J Dermatol.**,v. 57, n. 11, p. 1324-1334, November 2018.

ELNEHRAWY, N.Y.; IBRAHIM, Z.A.; ELTOUKHY, A.M.; NAGY, H.M. Assessment of the efficacy and safety of single platelet-rich plasma injection on different types and grades of facial wrinkles. **J Cosmet Dermatol.**,v. 16, n. 1, p. 103-111, March 2017.

FAGHIHI, G.; KEYVAN, S.; ASILIAN, A.; NOURAEI, S.; BEHFAR, S.; NILFOROUSHZADEH, M.A. Efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with fractional ablative carbon dioxide resurfacing laser in treatment of facial atrophic acne scars: a split-face randomized clinical trial. Indian **J Dermatol Venereol Leprol.**,v. 82, n. 2, p. 162-168, March-April 2016.

GHANAATI, S.; AL□MAAWI, S.; SCHAFFNER, Y.; SADER, R.; CHOUKROUN, J.; NACOPOULOS, C. Application of liquid platelet-rich fibrin for treating hyaluronic acid-related complications: a case report with 2 years of follow-up. **Int J Growth Factors Stem Cells Dent.**, v. 1, n. 2, p. 74-77, 2018.

KANG, B.K.; KANG, I.J.; JEONG, K.H.; SHIN, M.K. Treatment of glabella skin necrosis following injection of hyaluronic acid filler using platelet-rich plasma. **J Cosmet Laser Ther.**, v. 18, n. 2, p. 111-112, 2016.

KIM, H.; GALLO, J. Evaluation of the effect of platelet-rich plasma on recovery after ablative fractional photothermolysis. **JAMA Facial Plast Surg.**, v. 17, n. 2, p. 97-102, March-April 2015.

LEE, Z.H.; SINNO, S.; POUDRIER, G.; MOTOSKO, C.C.; CHIODO, M.; SAIA, W.; GOTHARD, D.; THOMSON, J.E.; HAZEN, A. Platelet rich plasma for photodamaged skin: a pilot study. **J Cosmet Dermatol.**, v. 18, n. 1, p. 77-83, February 2019.

ULUSAL, B.G. Platelet-rich plasma and hyaluronic acid - an efficient biostimulation method for face rejuvenation. **J Cosmet Dermatol.**, v. 16, n. 1, p. 112-119, March 2017.