

ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO FACIAL

Rosana Franco Bandeira de Melo

CONCENTRADOS LEUCOPLAQUETÁRIOS E APLICAÇÕES NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

UBERLÂNDIA

2022

Rosana Franco Bandeira de Melo

CONCENTRADOS LEUCOPLAQUETÁRIOS E APLICAÇÕES NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Monografia apresentada ao curso de pós graduação da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Prof. Dra. Liliane M. B. Ceccon

UBERLÂNDIA

2022

CONCENTRADOS LEUCOPLAQUETÁRIOS E APLICAÇÕES NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Platelet concentrates and applications in orofacial harmonization

Rosana Franco Bandeira de Melo[1]
Liliane M. B. Ceccon[2]

[1]Aluna do curso de pós graduação em Harmonização Facial, FACSETE.

[2] Professora Dra. do curso de pós graduação em Harmonização Facial, FACSETE.

FACULDADE SETE LAGOAS- FACSETE
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO FACIAL

Rosana Franco Bandeira de Melo

CONCENTRADOS LEUCOPLAQUETÁRIOS E APLICAÇÕES NA HARMONIZAÇÃO FACIAL

Monografia apresentada ao curso de pós graduação da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Prof. Dra. Liliane M. B. Ceccon

Aprovada em ___/___/___ pela banca constituída dos seguintes professores:

_____

Profa. ----------

_____

Prof. ----------

_____

Profa. ----------

UBERLÂNDIA

2022

DEDICATÓRIA

A Deus, que nos criou e foi criativo nesta tarefa. Seu folego de vida em mim me foi sustento e me deu coragem para questionar realidades e propor sempre um novo mundo de possibilidades.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e por ter me proporcionado chegar até aqui. Aos meus pais José Carlos e Sílvia, meu marido Caetano e meus irmãos por toda a dedicação e paciência contribuindo diretamente para que eu pudesse ter um caminho mais fácil e prazeroso durante esses anos. Aos meus amigos de graduação que tive o prazer em reencontrar no curso que fizeram esses dias mais prazerosos e leves. Agradeço aos professores que sempre estiveram dispostos a ajudar e contribuir para um melhor aprendizado. Agradeço também a minha instituição por ter me dado à chance e todas as ferramentas que permitiram chegar hoje ao final desse ciclo de maneira satisfatória.

RESUMO

Na harmonização facial, cada vez mais cresce a busca por procedimentos menos invasivos quando comparados às cirurgias plásticas, esses garantem melhoria da textura e qualidade da pele, preenchimento e suavização de linhas de expressão já aparentes, retardam o processo de envelhecimento e até mesmo conseguem promover rejuvenescimento em alguns casos. Os agregados leucoplaquetários atraem pacientes que buscam um tratamento minimamente invasivo que seja seguro e bem tolerado e com um custo mais acessível. Fatores de crescimento desempenham um papel vital na proliferação celular, migração, diferenciação e angiogênese. Os concentrados de plaquetas autólogos que contêm altos níveis de fatores de crescimento os tornam especialmente adequado para regeneração periodontal e rejuvenescimento facial. As principais gerações são plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrina rica em plaquetas (PRF).

Palavras-chave: Fatores de crescimento, Agregados Leucoplaquetários, estética.

ABSTRACT

In facial harmonization, the search for less invasive procedures is increasing when compared to plastic surgeries, which guarantee improvement in the texture and quality of the skin, filling and smoothing already apparent expression lines, delaying the aging process and even promoting rejuvenation in some cases. WBC aggregates appeal to patients seeking a minimally invasive treatment that is safe and well tolerated and at a more affordable cost. Growth factors play a vital role in cell proliferation, migration, differentiation and angiogenesis. Autologous platelet concentrates that contain high levels of growth factors make them especially suitable for periodontal regeneration and facial rejuvenation. The main generations are platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF).

Keywords: Growth factors, leukoplatelet aggregates, aesthetics.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....10
2. REVISÃO DE LITERATURA.....11
2.1 Camadas da Pele.....11
2.2 Processo de Cicatrização.....12
2.3 Fatores de crescimento.....14
2.3.1 PDGF (Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas).....15
2.3.2 TGF-β (Fator de Crescimento Transformador Beta).....15
2.2.3 EGF (Fator de Crescimento Epidérmico).....16
2.2.4 VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular).....16
2.2.5 FGF (Fator de Crescimento Fibroblástico).....16
3. CONCENTRADOS PLAQUETÁRIOS.....18
3.1 PRP (plasma Rico em Plaquetas).....18
3.2 PRF (Fibrina Rica em Plaquetas).....20
4. UTILIZAÇÃO DO PLASMA SANGUÍNEO NA HARMONIZAÇÃO FACIAL....23
6. CONCLUSÕES.....29
REFERÊNCIAS.....30

1. INTRODUÇÃO

As metodologias de Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e Fibrina Rica em Plaquetas (PRF), são agregados plaquetários concentrados que propõem melhorar e acelerar o processo de cicatrização tecidual devido à alta concentração de fatores de crescimento. (MOIOLI, 2017).

Os fatores de crescimento são mediadores biológicos, com efeitos locais e sistêmicos, que potencializam a quimiotaxia, proliferação, diferenciação e secreção celular. São capazes de estimular a angiogênese e promover crescimento vascular, ativando a proliferação de fibroblastos com consequente aumento da síntese de colágeno. São esses fatores de crescimento que, quando liberados pelas plaquetas, promovem a cicatrização dos tecidos lesados (ALVES, 2017)

Os concentrados de plaquetas são produtos resultantes da centrifugação de uma amostra de sangue, concentrando plaquetas, fibrina e leucócitos (a depender do protocolo usado), convertendo-os em uma forma clínica e útil. (EHRENFEST,2011)

Os protocolos iniciais evoluíram dos concentrados de plaquetas de primeira geração para os concentrados de segunda geração. A evolução substancial entre os concentrados de plaquetas de primeira e segunda geração é baseada no princípio de que, nos de segunda geração, não ocorre manipulação do sangue com aditivos e retiram os anticoagulantes do protocolo de centrifugação. (OZGUL,2015)

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Camadas da Pele

A epiderme compõe a camada superficial da pele e é constituída por quatro subcamadas, camada córnea, camada granulosa, camada espinhosa e camada basal. (DOMANSKY, 2014). É na camada mais interna (camada basal) que células denominadas queratinócitos se multiplicam e parte se desprende da camada basal e migra para a superfície, onde ao longo do processo, sofrem alterações em cada camada que passam. Uma quantidade de queratina vai se acumulando, até perderem seu núcleo e na altura do estrato córneo onde as células são denominadas corneócitos sofrem seu processo de descamação natural. (JUNQUEIRA, 2008)

Domansky (2014) afirma ainda que os queratinócitos são células que compõem a epiderme e sintetizam queratina e à medida que migram para a superfície, é formado a camada córnea. A queratina é uma proteína fibrosa filamentosa que dá firmeza a epiderme e garante proteção, permeabilidade e a protege da desidratação. Já melanócitos, na porção inferior da epiderme, são células responsáveis pela síntese de melanina, pigmento cuja função é proteção dos raios ultravioleta. (DINULOS, 1996),

A segunda camada é a derme, mais profunda e composta por tecido conjuntivo denso irregular. É uma camada cutânea presente entre a epiderme e o tecido subcutâneo, ricamente constituído por fibras de colágeno e elastina, capaz de promover a sustentação da epiderme e tem participação nos processos fisiológicos e patológicos do órgão cutâneo. (TASSINARY, 2019).

A derme superficial compõe-se de uma série de papilas, nas quais a epiderme é moldada, denominada derme papilar. A derme reticular, mais profunda, consiste de tecido conjuntivo denso, contendo vasos linfáticos, nervos e uma quantidade considerável de tecido elástico. Na sua porção mais profunda, fibras colágenas e elásticas se misturam. Entre as fibras dessa camada, encontram-se glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas, folículos capilares, e adipócitos. A subcamada reticular funde-se com a camada celular subcutânea, a mais profunda e menos aderente porção da pele humana. (JUNIOR, et al, 1994).

De acordo com Sampaio e Rivitti (2007) A integridade da epiderme depende de estreitas adesões celulares que formam uma barreira impermeável. A integridade da derme, por outro lado, depende da intercessão das fibras de colágeno e fibras

elásticas. A descontinuação dessas camadas constitui situação patológica e aciona uma série de respostas inflamatórias e imunológicas que visam o reparo da lesão e à restituição da função do órgão.

2.2 Processo de Cicatrização

Heinke (2012) enfatiza que a reparação da integridade dos tecidos ocorre pela regeneração e cicatrização em resposta a traumas e lesões sofridos. A cicatrização é um processo biológico complexo, regulado por mecanismos celulares, humorais e moleculares, cujas etapas embora superpostas, podem ser agrupadas em três fases: inflamatória, fibroplasia e maturação.

A fase inflamatória inicia logo ao surgimento da lesão e libera substâncias vasoconstritoras como primeira resposta. No local onde o endotélio é lesado há um estímulo para que se inicie a cascata de coagulação visando a homeostasia. Quando a cascata é iniciada são liberados das plaquetas fatores de crescimento, tais como fator de transformação beta (TGF-β), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento derivado dos fibroblastos (FGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), prostaglandinas e tromboxanas, que atraem neutrófilos para ferida, (ISAAC, 2010).

Moioli (2017) descreve como a ativação da cascata da coagulação leva à hemostasia da lesão. A protrombina se converte em trombina, que, por sua vez, converte o fibrinogênio em fibrina. A fibrina é o produto final da cascata da coagulação e é derivado do fator I ou fibrinogênio. A rede de fibrina é o alicerce para a migração dos macrófagos e fibroblastos. Sem a fibrina, a cicatrização é inibida. O coágulo formado é composto por colágeno, plaquetas e trombina, que servem de reservatório proteico para síntese de fatores de crescimento, aumentando seus efeitos. A resposta inflamatória se inicia com vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, promovendo a quimiotaxia.

Após vinte e quatro horas da lesão, as substâncias quimiotáticas liberadas pelas plaquetas atraem neutrófilos para o local. Essas células são as primeiras a chegar em maior concentração e são responsáveis pela limpeza, remoção de corpos estranhos, eliminação de bactérias e pelo desbridamento de tecidos lesados. (ALVES, 2017).

Alves ainda ressalta que após quarenta e oito até noventa e seis horas, os macrófagos migram para a ferida, essas células desempenham papel fundamental

no final do desbridamento iniciado pelos neutrófilos. A sua maior contribuição é a secreção de citocinas e fatores de crescimento, além de desempenhar papel importante na angiogênese. (GÒMEZ, 2017)

Já a fase proliferativa tem início quatro dias após a lesão e estende-se até o final da segunda semana. A fase proliferativa é dividida em quatro etapas: reepitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno. A reepitelização ocorre precocemente se a membrana basal estiver intacta. As células epiteliais migram em direção superior e as camadas normais da epiderme são restauradas em três dias. Se houver lesão na membrana basal, as células epiteliais das bordas da ferida começam a proliferar tentando restabelecer a barreira protetora. (FILHO, 2019).

O fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), sintetizado principalmente por macrófagos, estimula a angiogênese, caracterizada pela migração de células endoteliais e formação de capilares, muito importantes para a cicatrização. O tecido de granulação é a parte final da fase proliferativa, sendo as principais células da fase proliferativa os fibroblastos e as células endoteliais. (FILHO, 2019).

Para que os fibroblastos que estão no tecido vizinho migrem para o local da ferida precisam ser ativados para sair de seu estado de quiescência. O PDGF é o fator de crescimento mais importante na proliferação e ativação dos fibroblastos. O TGF-β estimula os fibroblastos a produzirem colágeno tipo I e a se transformarem em miofibroblastos que promovem o fechamento da ferida. (FILHO, 2019).

Na fase de remodelação atuam os fibroblastos que produzem o colágeno e o depositam de maneira organizada. O colágeno é uma proteína encontrada abundantemente na matriz extracelular (MEC), fundamental na organização do tecido e na resistência, sendo a mais abundante do tecido conectivo em fase de cicatrização. (FILHO, 2019).

O colágeno produzido inicialmente é o colágeno tipo III, menos espesso do que o colágeno presente na pele normal e com posição paralela a pele. O colágeno tipo III é substituído progressivamente pelo colágeno tipo I, um colágeno mais espesso e resistente[14] e organizado ao longo das linhas de tensão. Devido a essas mudanças há um aumento da força tênsil da ferida. (FILHO, 2019)

A produção do colágeno atinge seu pico máximo por volta do 21ºdia, continuando depois, de forma menos intensa, até que seja atingido o equilíbrio entre

produção (fibroplasia) e destruição (colagenólise), já na fase de maturação. (FILHO, 2019)

Nessa última etapa, ocorrem dois eventos bem distintos: a deposição, agrupamento e remodelação do colágeno e a regressão endotelial.[14,09] Inicia-se em torno do oitavo dia e prolonga-se até o sexto mês ou mais. É nesse período que a força tênsil da cicatriz aumenta até atingir seu platô de maturação, em torno de um ano de evolução. (FILHO, 2019)

A regressão endotelial, outra particularidade dessa etapa, ocorre à medida que o metabolismo diminui e abranda o eritema da ferida. Por fim,a degradação e a remodelação do colágeno proporcionam a mudança de aparência, textura e elasticidade da cicatriz. (FILHO, 2019)

2.3 Fatores de crescimento

Cleopatra (2017) mostra que no processo de reparação tecidual os fatores de crescimento desempenham papel fundamental pois estimulam e ativam a proliferação celular, a angiogênese, a mitogênese e a transcrição genética. Os fatores de crescimento são polipeptídios que promovem a proliferação, diferenciação e quimiotaxia, induzindo a migração de variadas células. Agem tanto de forma parácrina quanto autócrina, estimulando ou inibindo a expressão dos genes através de suas células-alvo na ferida.

De acordo com Lorenz, Longaker (2011) o fator de crescimento, utilizado em doses farmacológicas tem efeito benéfico no processo de cicatrização, acelerando as taxas de cura em feridas normais ou, em alguns casos, em feridas de difícil cicatrização, como as feridas diabéticas. Os fatores de crescimento se depositam na matriz extracelular de tecidos normais na forma latente. Quando ocorre a lesão e a matriz é destruída, os fatores são liberados na forma ativada e, assim, ajudam no início e na regulação do processo de reparo, daí a importância, também, da matriz extracelular na regeneração das feridas.

Os fatores de crescimento são substâncias moduladoras do processo de cicatrização. Os principais fatores envolvidos na cicatrização são o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), O fator de crescimento transformador beta (TGF-β), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento derivado do endotélio vascular (VEGF), fator de crescimento fibroblástico (FGF). (VILLELA, 2007)

2.3.1 PDGF (Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas)

O PDGF é sintetizado por plaquetas e macrófagos, com a função de recrutar neutrófilos e monócitos no início da cicatrização e promover a síntese de colágeno e proteoglicanos. O PDGF é o fator mais importante no processo de ativação e proliferação dos fibroblastos[22] e a conversão de fibroblastos para miofibroblastos que conduzem a contração da ferida, produção e reorganização da matriz extracelular. (FILHO, 2019).

Medina (2015), considera macrófagos, células endoteliais e fibroblastos sintetizadores e secretores de PDGF na ferida. O fator de crescimento derivado de plaquetas estimula os fibroblastos a sintetizarem nova matriz extracelular e aumenta a quantidade de colagenase por eles secretada, o que indica o papel desse fatorna remodelação dos tecidos O efeito do PDGF é dependente da presença de outros fatores de crescimento. Também ativa o TGF-β.

2.3.2 TGF-β (Fator de Crescimento Transformador Beta)

É um grupo de proteínas envolvido na formação e desenvolvimento de vários tecidos. É encontrado predominantemente nas plaquetas e nos ossos, mas pode ser liberado por várias células no local da lesão, incluindo macrófagos, fibroblastos e queratinócitos. (LORENZ E LANGAKER, 2006).

Contudo de acordo com Lorenz (2006) o TGF-β está associado às estratégias de tratamento para reduzir ou prevenir cicatrizes, como no caso dos estudos de cicatrização fetal, onde há a possibilidade de a cicatriz não se formar. É um dos fatores mais importantes no reparo do tecido conectivo e na regeneração óssea, em todos os seus estágios, além de sua importância em ser um dos primeiros a iniciar o processo de cicatrização. Promove a quimiotaxia de fibroblastos, macrófagos e monócitos para a lesão.

O aumento da taxa de reparo é feito à custa do aumento da fibrose, o que pode não ser adequado durante a cicatrização normal da pele. O aumento da atividade do TGF-β está associado com a fibrose patológica em diferentes sistemas orgânicos, incluindo coração, pulmão, cérebro, fígado e rins. Embora seu

mecanismo de regulação seja complexo, ele pode ser considerado um regulador inflamatório pela sua capacidade de induzir fibrose cicatricial. (MEDINA, 2015).

Medina (2015) ressalta que: o fator de crescimento transformador beta estimula a síntese da matriz extracelular por meio do aumento de colágeno, elastina e glicosaminoglicanos. Promove a mitogênese dos precursores de osteoblastos e a inibição da formação de osteoclastos. Antagoniza a atividade biológica do EGF, PDGF e FGF. Pode ainda estimular/inibir a mitogênese endotelial e fibroblástica. Em estudos in vitro, esses efeitos variam de acordo com a quantidade aplicada.

2.2.3 EGF (Fator de Crescimento Epidérmico)

Conforme Sanchez et al. (2003) esse foi o primeiro fator de crescimento descrito, um peptídeo produzido por plaquetas, células epiteliais e macrófagos e que facilita a regeneração de células epidérmicas, no processo de cicatrização cutânea por estimular a proliferação e migração de queratinócitos e fibroblastos, estimulando e acelerando diretamente a reepitelização. Aumenta o efeito e a produção de outros fatores de crescimento, bem como a angiogênese.

2.2.4 VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular)

Esse fator de crescimento é a chave reguladora da angiogênese e da vasculogênese. Sua função é criar novos vasos sanguíneos durante o desenvolvimento embriológico e após traumas ou lesões. Estimula a permeabilidade capilar e é liberado pelas plaquetas, fibroblastos, macrófagos e queratinócitos. (FILHO, 2019).

A expressão do VEGF é potencializada em resposta à hipóxia. Quando uma célula não recebe oxigênio suficiente, o fator induzido pela hipóxia estimula a liberação de VEGF. Assim como outros fatores de crescimento, também induz a proliferação das células endoteliais, promove a migração celular e inibe a apoptose. (FILHO, 2019).

2.2.5 FGF (Fator de Crescimento Fibroblástico)

A produção de colágeno pelos fibroblastos é ativada por esse fator e os principais fatores de crescimento fibroblástico são os FGF-a (ácido) e FGF-b (básico) que estão envolvidos no recrutamento na ativação a mitogênese, migração e diferenciação de vários tipos celulares. (TRAVI, 2014)

De acordo com Travi (2014) Apresenta também uma ampla gama de funções biológicas, específica para cada isoforma. Os primeiros membros da família de FGF a serem purificados foram o FGF-1 (FGF ácido) e FGF-2 (FGF básico). Ambos são produzidos pelas células endoteliais, fibroblastos e macrófagos.O FGF-1 participa na proliferação, diferenciação, angiogênese e migração celular. O FGF-2 estimula o crescimento de fibroblastos, mioblastos, osteoblastos, células neuronais, células endoteliais, queratinócitos e condrócitos.

O FGF é secretado na matriz extracelular, onde fica inoperante até ser ativado pela lesão tecidual. Tanto o FGF-1 quanto o FGF-2 estimulam as células endoteliais a se dividirem e formarem novos capilares. Outras isoformas (FGF-7 e FGF-10), juntamente com o fator de crescimento epidérmico, estimulam a proliferação e a epitelização de queratinócitos. (LORENZ E LONGAKER, 2006).

3. CONCENTRADOS PLAQUETÁRIOS

Para Travi (2014) as plaquetas, além do importante papel na hemostasia, são fontes ricas em fatores de crescimento. Esses fatores, quando liberados pelas próprias plaquetas, desencadeiam o processo de reparação tecidual, potencializando a quimiotaxia, proliferação e diferenciação celular e estimula a angiogênese.

A degranulação das plaquetas implica na liberação dos fatores de crescimento no local da ferida, no momento em que ocorre a lesão. Os fatores de crescimento estimulam a migração e a proliferação celular dentro da matriz de fibrina, constituindo os primeiros estágios do processo de cicatrização. Após a agregação, as plaquetas tornam-se mais viscosas, dando início ao tampão hemostático. A função das plaquetas, no início da hemostasia, é formar esse tampão. O tampão plaquetário é uma tentativa de parar a perda sanguínea através dos vasos danificados. (EHRENFEST, 2011)

O plasma sanguíneo é uma fonte autógena e natural de altas concentrações de fatores de crescimento, cuja obtenção se dá pelo sequestro e concentração de plaquetas por um gradiente de densidade através de um método de centrifugação. Na metodologia de obtenção do gel de plaquetas, o sangue venoso é extraído do paciente e levado a centrifugar em prol de produzir uma alta concentração de plaquetas em um pequeno volume de plasma. Adicionado a trombina e cálcio, ocorre a ativação das plaquetas e formação do gel de plaquetas, rico em fatores de crescimento. Devido a sua composição,este gel é aplicado no paciente por características adesivas, hemostáticas e cicatrizantes. Há uma grande variação nas metodologias apresentados em trabalhos científicos a respeito do tema, sendo que não há um protocolo padronizado e universal, por isso as concentrações de componentes do que se é obtido em cada protocolo pode variar. (GÒMEZ, 2017).

3.1 PRP (plasma Rico em Plaquetas)

Medina (2015) denomina o PRP como sendo uma concentração autóloga de fatores de crescimento derivados do sangue total do paciente que passa por um processo de centrifugação. Introduzida na década de 1970 como "cola de fibrina", ganhou popularidade nos campos médico e odontológico para a regeneração de tecidos duros e moles.

O plasma rico em plaquetas (PRP) é uma solução autóloga de plasma contendo 4-7 vezes a concentração basal de plaquetas humanas. É preparado a

partir da centrifugação do sangue do próprio paciente e tem sido usado para várias condições dermatológicas, incluindo cicatrização de feridas, antiinflamatórios e usos cosméticos. O PRP contém vários fatores de crescimento contidos em grânulos α e grânulos densos. (LEO, 2015)

Os grânulos α contêm sete fatores de crescimento fundamentais: os fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGFaa, PDGFbb e PDGFab), fator de crescimento transformador beta (TGFb1 e 2), fator de crescimento epitelial (EGF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Esses fatores de crescimento modulam a proliferação, diferenciação, angiogênese e quimiotaxia celular. Os grânulos densos contêm fatores bioativos, incluindo serotonina, histamina, dopamina, cálcio e adenosina. Esses fatores bioativos podem aumentar a permeabilidade da membrana e modular a inflamação. (LEO, 2015).

Existem teoricamente quatro subconjuntos de plasma rico em plaquetas: PRP puro, leucócito e PRP (L-PRP), matriz de fibrina rica em plaquetas (PRFM) e matriz de fibrina rica em plaquetas e leucócitos. A maioria dos estudos foi realizada com PRP e L-PRP puros. O PRP puro é a forma mais comumente usada, consistindo de uma camada leucocitária com um grande número de plaquetas com poucos leucócitos sendo coletados. (LEO, 2015).

Os primeiros experimentos revelaram a capacidade de vários fatores-chave de crescimento encontrados no sangue para modular significativamente os eventos de reparo de tecido e cicatrização de feridas. O uso de PRP desde então tem sido utilizado por cirurgiões orais e periodontistas demonstrando vantagens associadas ao seu uso para uma variedade de procedimentos regenerativos dentários extensos. Além disso, relatórios demonstraram que o PRP pode ser combinado com sucesso com vários biomateriais, incluindo membranas de colágeno e materiais de enxerto ósseo. (PANDA, 2014).

Foi demonstrado que o PRP tem altos níveis de secreção de PDGF e TGFB, que subsequentemente estimula a síntese de colágeno em células e fibroblastos gengivais, induz a proliferação de células e possui potencial de mineralização em osteoblastos, além de aumentar a atividade das células endoteliais in vitro. (KAWASE, 2015)

Kawase (2015) afirma que PRP é preparado do sangue total autólogo por meio de diferentes técnicas, desde separadores de células sanguíneas de bancos de sangue, até simples centrífugas portáteis de mesa.[20,41] A escolha do sistema a

ser utilizado depende do tipo de procedimento cirúrgico que necessitará de PRP. Centrífugas de mesa são utilizadas em procedimentos cirúrgicos que necessitam pequena quantidade do produto.

Quando o PRP é preparado em centrífugas de mesa, o sangue é coletado pela aspiração em seringas. Para evitar o trauma das plaquetas durante a aspiração sanguínea, uma agulha, com diâmetro maior do que 17 gauges é utilizada. O sangue autólogo é coletado com anticoagulante ACD-A (ácido citrato dextrose-A), em geral, em uma taxa de 1 a 2 mL de ACD-A para cada 10 mL de sangue total. Osangue aspirado é cuidadosamente agitado para que se misture com o anticoagulante. (ALVES, 2017)

Dentre as técnicas utilizadas para o preparo do PRP, a realizada por meio da coleta de uma amostra de sangue autólogo, que passa por dupla centrifugação, é das mais difundidas. A vantagem de se utilizar sangue do próprio paciente é o risco praticamente nulo de infecções ou reações imunes. A primeira centrifugação separa as células vermelhas do plasma, que contém leucócitos, plaquetas e fatores de coagulação. A segunda centrifugação separa o plasma pobre em plaquetas do plasma rico em plaquetas. (LEO, 2015).

3.2 PRF (Fibrina Rica em Plaquetas)

O concentrado de plaquetas feito de sangue total sem o uso de coagulantes também poderia ser utilizado para melhorar a cicatrização de feridas. Este protocolo foi denominado fibrina rica em plaquetas (PRF) e envolve o uso de um coágulo de fibrina que pode ser utilizado como uma membrana contendo fatores de crescimento autólogos com a hipótese de liberar lentamente o crescimento fatores para o ambiente circundante durante a cicatrização de feridas. (EHRENFEST, 2011).

Antes do desenvolvimento da PRF o agregado plaquetário mais utilizado na tentativa de obtenção de melhores resultados na cicatrização era o plasma rico em plaquetas (PRP) ou adesivos de fibrina. Como a obtenção do PRP necessitava de aditivos como anticoagulante e agentes gelificantes e os adesivos de fibrina comercializados foram proibidos nos Estados Unidos da America (EUA) devido a casos de hepatite, houve uma intensificação na busca por uma matriz obtida de forma mais natural e simples. Foi então que surgiu na França a PRF. Sua obtenção não necessitava de qualquer tipo de anticoagulante ou agente gelificante, se tornando uma ótima alternativa para driblar as restrições impostas pela legislação francesa em relação ao uso de derivados sanguíneos. A PRF passou a ser então,

uma alternativa mais simples e barata de obtenção de um agregado plaquetário autólogo, pois consiste simplesmente no sangue centrifugado sem qualquer tipo de aditivo ou anticoagulante. (ASIF, 2016).

A matriz de PRF é constituída de uma matriz de fibrina contendo uma elevada concentração de plaquetas fortemente aderidas e juntamente com elas fatores de crescimento, citocinas, leucócitos e células estaminais circulantes. Esta matriz de PRF é considerada um concentrado de plaquetas de segunda geração. Esse conjunto de células é capaz de promover um processo de cicatrização mais eficiente dos tecidos moles quando comparado com outros agregantes plaquetários. A eficácia da matriz de PRF está relacionada com o controle do processo inflamatório, a angiogenese através da formação de 24 neovasos, o controle imunológico devido à migração e adesão de neutrófilos no endotélio e também devido ao efeito protetor de cobertura da ferida epitelial com o estímulo na produção de fibroblastos e células epiteliais. (OZGUL, 2015).

O PRF promove uma liberação gradativa das citocinas ao longo de 7 dias, diferente do PRP, que age apenas precocemente. As citocinas “presas” na PRF e liberadas gradualmente são capazes de acelerar a reparação tecidual por um período de tempo mais prolongado, no entanto, o elemento chave desse processo cicatricial é a própria estrutura da rede de fibrina. A atividade biológica da molécula de fibrina é suficiente, por si só, pela capacidade cicatricial da PRF. (LEO, 2015).

A PRF é obtida de modo semelhante ao PRP, por meio da centrifugação de uma amostra de sangue, a 3.000 rpm (velocidade de cerca de 400 bvg) por 10 minutos. Contudo, não há, nessa técnica, a adição de anticoagulante, trombina bovina ou cloreto de cálcio, sendo essa a grande diferença entre a PRF, o PRP e os adesivos de fibrina. (DOHAN, 2006)

Dohan (2006) ressalta ainda que PRF resulta de uma polimerização natural e progressiva que acontece durante a centrifugação. A densidade da rede de fibrina é determinada, principalmente, pela concentração de fibrinogênio durante o preparo. A ativação das plaquetas e da cascata de coagulação ocorre pelo contato da amostra de sangue com as paredes do tubo plástico, que será colocado na centrífuga. Uma vez centrifugado, o coágulo de fibrina (PRF) é obtido no meio do tubo, entre os corpúsculos vermelhos ao fundo e o plasma acelular (PPP) no topo (sobrenadante). É na rapidez da coleta do sangue e da sua transferência para a centrífuga que

reside o êxito dessa técnica, caso contrário, somente um pequeno coágulo de sangue, sem consistência, será formado.

Outra característica importante da PRF é ser uma ferramenta imunológica que estimula os mecanismos de defesa e não apenas um concentrado plaquetário. De acordo com Dohan et al. Durante o processamento da PRF, os leucócitos podem secretar citocinas, em reação ao fenômeno hemostático e inflamatório artificialmente induzido no tubo centrifugado. O conceito de que a PRF pode ser um regulador imune, com habilidades inflamatórias, explica a redução de infecções pós-operatórias quando usada em procedimentos cirúrgicos. A capacidade de defesa contra infecções da PRF é muito significativa, tanto pelas propriedades quimiotáticas das citocinas, quanto pela neovascularização que elas proporcionam, facilitando o acesso ao local da ferida.

Angiogênese, imunidade e cobertura epitelial são as três chaves da cicatrização e da maturação dos tecidos moles. A membrana de PRF é capaz de apoiar o desenvolvimento desses três fenômenos, simultaneamente. A fibrina é, em outras palavras, o guia natural da angiogênese, que consiste na formação de novos vasos sanguíneos no local da lesão. A PRF é favorável ao desenvolvimento da microvascularização e é capaz de guiar a migração do epitélio celular em sua superfície. (NACOPOULOS, 2017)

4. UTILIZAÇÃO DO PLASMA SANGUÍNEO NA HARMONIZAÇÃO FACIAL

Charles-de-Sá et.al (2017) afirma que à medida que envelhecemos, processos como cicatrização de feridas e substituição de células na epiderme do rosto diminuem, resultando em pele flácida e enrugada. No nível celular, o promotor mais importante do envelhecimento da pele é a diminuição da produção de fibroblastos e colágeno. Além disso, alterações na interação desses fibroblastos com outras células, como mastócitos dérmicos, queratinócitos epidérmicos e adipócitos, também são críticas durante o envelhecimento da pele.

O espaço entre essas células é preenchido com proteínas da matriz extracelular (ECM), moléculas de adesão celular (CAMs), glicoproteínas, citocinas, fatores de crescimento, etc., que ao aumentar as interações das células da pele para preservar sua integridade e aparência jovem. A estimulação contínua da síntese de colágeno por vários fatores de crescimento e citocinas é necessária para os processos de substituição de células da pele. (HSU, 2014).

Mas durante o envelhecimento, a exposição da pele humana à radiação UV e sua incorporação com várias macromoléculas na pele (por exemplo, proteínas, DNA, RNA e vitamina D) contribuem para a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), que estão envolvidas na degradação da ECM e posteriormente envelhecimento da pele. Vários fatores, como fatores de crescimento e citocinas, são essenciais nos processos de regeneração e rejuvenescimento das células da pele, portanto, uma estratégia eficaz de anti-envelhecimento seria aumentar o nível desses fatores na pele. (MOTOSKO et. al, 2018).

Dentro da dermatologia e da cirurgia plástica, o plasma rico em plaquetas induz a inflamação leve e desencadeia a cascata de cura para aumentar a produção de colágeno, a formação da matriz extracelular e o recrutamento de células adicionais para o local da lesão. (PURI, 2015)

Esta técnica visa diretamente a degeneração da matriz extracelular e da rede de colágeno na pele envelhecida. Em estudos de Motosko et al., confirmaram que o plasma rico em plaquetas é benéfico para o rejuvenescimento da pele facial envelhecida. Os resultados mostraram melhorias no volume, textura e tom da pele facial e diminuição no aparecimento de rugas.

O PRP como grande fonte de fatores de crescimento, citocinas e outras substâncias biologicamente ativas associadas à regeneração e remodelação tecidual pode ser utilizado como uma opção segura e eficaz para o rejuvenescimento da

pele. Ao aumentar a expressão das proteínas da metaloproteinase da matriz (MMP), que têm papéis na degradação dos componentes danificados da MEC, causa a remodelação da MEC e, em seguida, uma melhora significativa na proliferação e diferenciação celular na pele. Além disso, o PRP aumenta a secreção de ácido hialurônico, que pela hidratação torna a pele mais túrgida e melhora sua elasticidade. (MOTOSKO et. al, 2018).

Efeitos positivos do plasma rico em plaquetas foram observados no contexto do envelhecimento da pele facial, enxerto de gordura, cicatrizes de acne e alopecia androgênica. Apesar do crescente interesse entre pacientes e médicos, os dados existentes sobre a eficácia do plasma rico em plaquetas são limitados pela falta de padronização nos protocolos de preparação de plasma rico em plaquetas, métodos de aplicação e métricas de resultados. Estudos prospectivos controlados com métricas de resultados quantificáveis são necessários para determinar o método de preparação e aplicação de plasma rico em plaquetas com maior probabilidade de produzir resultados clínicos ideais. Melhorias no volume, textura e tom da pele facial e diminuição no aparecimento de rugas. (MOTOSKO et. al, 2018).

Para Asif, 2016, a combinação da terapia PRP com microagulhamento, outro tratamento de rejuvenescimento da pele que usa microagulhas para perfurar centenas de minúsculas microaberturas na pele, tem mostrado excelentes respostas em pacientes, para reduzir significativamente cicatrizes, rugas e danos causados pelo sol na pele. Por outro lado, a terapia com PRP em conjunto com microagulhas permite uma melhor penetração do soro nos minúsculos orifícios (microaberturas) na pele e flui profundamente abaixo da superfície da pele.

Embora vários procedimentos cirúrgicos tenham sido utilizados, o objetivo principal tem sido melhorar a autoestima do paciente, proporcionando melhor qualidade de vida, bem-estar psicológico e função social aos pacientes e com os avanços feitos na terapia com concetrados sanguíneos autólogos de segunda geração, agora é possível para fazer isso de uma maneira natural. (NACOPOULOS, 2017)

Nacopoulos enfatiza o uso de PRF (1300 rpm por 8 min) ou i-PRF (700 rpm por 3 min), utilizado para melhorar os resultados estéticos e melhorar a cicatrização de feridas do paciente. Ao se preparar para a regeneração com PRF, o profissional deve primeiro observar a anatomia da pele para avaliar a escolha ideal do procedimento para obter os objetivos finais desejados. Portanto, a epiderme

(camada externa da pele), derme (camada interna da pele) e a camada de gordura subcutânea da pele (abaixo da pele) devem ser totalmente avaliadas. Além disso, as linhas faciais, rugas e dobras também são examinadas completamente para determinar a profundidade dos danos à pele.

Ao realizar o aumento e o contorno dos lábios, o i-PRF é utilizado em combinação com o PRF para contornar os lábios. O PRF é capaz de fornecer mais volume, enquanto o i-PRF fornece mais leucócitos e uma maior concentração de fatores de crescimento por volume. Este procedimento é normalmente realizado uma vez a cada 15 dias durante 60 dias para garantir uma estética ideal. (NACOPOULOS, 2017)

Em contraste, para cicatrizes de acne, uma caneta derma (36 agulhas) é utilizada para realizar a mesoterapia da pele danificada com uma seringa para criar múltiplas penetrações com aproximadamente 3 a 5 mm de distância umas das outras para estimular mecanicamente a pele durante as injeções de i-PRF. Se houver cicatrizes, o PRF é implantado embaixo da cicatriz para usar a matriz de fibrina para aumentar os tecidos perdidos e criar um microambiente capaz de liberar lentamente os fatores de crescimento por um longo período de tempo. Os leucócitos do i-PRF garantem e provocam o processo de inflamação fisiológica pela secreção de fatores de crescimento de leucócitos superiores. (GÓMEZ, 2017).

De acordo com Nacopoulos, quando fatores de crescimento do sangue humano estão sendo utilizados, é importante notar que esses procedimentos cirúrgicos são realizados por meio da técnica linear ou técnicas de *retrotracking* podem ser aplicadas para rugas lineares (superficiais, médias e profundas), lábios e faciais contorno, testa franzida, glabelar, nariz, canal lacrimal, dobras nasolabiais e linhas de marionete ao realizar a mesoterapia.

Outras duas técnicas são comumente utilizadas. A primeira é a técnica micropapular, para peles maduras e danificadas. Pequenas quantidades de PRF são injetadas sob a epiderme, criando pequenas pápulas onde PRF e i-PRF podem ser usados para rejuvenescer a camada da pele da epiderme. Embora a pele possa parecer vermelha e inflamada ao final do procedimento, essas pápulas desaparecem em 1 a 2 horas. (NACOPOULOS, 2017)

Nacopoulos, 2017 descreve ainda o segundo método que consiste na técnica de multipunctura, que consiste em injeções superficiais de movimentos rápidos e regulares. As punções são aplicadas uniformemente em toda a pele facial, com um

espaço de distância entre as injeções de 3 a 5 mm. Essa técnica é utilizada para rejuvenescer a pele do rosto, *décolletage*, mãos e assim por diante. O procedimento pode ser repetido a cada 15 dias e normalmente é utilizado quatro vezes ao longo de um período de 60 dias. A manutenção pode ser feita em função do estado da pele. Este segundo procedimento é realizado com i-PRF, enquanto a mesoterapia pode ser utilizada com uma matriz de PRF (1300 rpm por 8 min) e um i-PRF (700 rpm por 3 min).

A razão para se considerar a implementação da terapia com concentrados sanguíneos autólogos na medicina estética e regenerativa é o fato de que as plaquetas podem fornecer uma opção de tratamento eficaz e prática para condições como feridas e úlceras. Em vários estudos, foi demonstrado que o PRP pode induzir a expansão do tecido, proliferação da pele e rejuvenescimento. (MOIOLI, 2017).

5. DISCUSSÃO

O concentrado plaquetário é obtido através de um processo relativamente fácil, de baixo custo e minimamente invasivo, no entanto é necessário que seja feito de forma estéril e com alta precisão. Nesse processo que consiste na centrifugação do sangue total coletado em tubos e que separa por gradiente de concentração, é crucial manter os aspectos qualitativos e quantitativos das plaquetas para que a ação terapêutica do material autólogo não seja prejudicada. (NACOPOULOS, 2017)

Para Bolta, 2007 a importância em aumentar a quantidade de plaquetas está no fato de que os grânulos-α localizados no seu interior sintetizam e liberam fatores de crescimento, quando as plaquetas são ativadas. Estes fatores de crescimento são moléculas bioativas fundamentais para o processo de reparação tecidual, pois são capazes de estimular a mitogênese, angiogênese, quimiotaxia e diferenciação celular.

As estruturas das plaquetas são extremamente sensíveis e frágeis, portanto, os cuidados para com o processo de obtenção se iniciam desde a técnica de venopunção ao processo de centrifugação. Um tempo maior que 2 minutos de garroteamento na venopunção causa estase venosa que pode exercer influência considerável sobre a concentração de vários analitos no plasma, sobretudo a liberação de fatores de crescimento precoce. Assim, se o tempo é o fator limitante, o maior volume de sangue deve ser obtido em menor tempo, sendo assim, o sistema de coleta à vácuo e a escolha de veia de maior calibre deverão ser priorizados. (OYUNSAIKHAN, S. *et al*. 2017)

Segundo Marx, o valor estipulado para que se atinja a ação terapêutica desses biomateriais autólogos é de aproximadamente de 1.000.000 plaquetas/μL. Muitos protocolos foram descritos e recomendados, mas não há uma padronização de seu processamento. Ao todo, concentrados sanguíneos autólogos, por meio do crescimento de vasos sanguíneos e novo colágeno, pode ajudar na regeneração das células danificadas da pele e reverter os processos de envelhecimento, o que o torna um grande e novo conceito em medicina estética. (ALVES, 2017)

Portanto, para MEHRYAN, 2014 concentrados sanguíneos autólogos como um tratamento estético e cosmético, são benéficos para o rejuvenescimento da pele e podem ser usados para a redução da flacidez e rugas, perda leve de colágeno,

endurecimento e tonificação da pele, cicatrizes de acne, pés de galinha e olheiras. (CHARLES-DE-SÁ, L et al. 2017)

6. CONCLUSÕES

O uso do seu próprio sangue, processado na centrifuga, com objetivo de atingir concentrações suprafisiológicas de fatores de crescimento, vem sendo amplamente utilizado, o processo de cicatrização segue o caminho sem induzir intencionalmente uma reação de corpo estranho com um biomaterial desconhecido.

O PRP, concetrado plaquetário autólogo de primeira geração, contém várias proteínas bioativas, fatores de crescimento e interleucinas associadas a diferentes processos celulares e biológicos, ou seja, proliferação celular, diferenciação e reconstrução de tecido. Este demonstrou aumentar a regeneração de uma variedade de tecidos, aumentando o fluxo sanguíneo para os tecidos defeituosos. Já o PRF por sua vez, segunda geração de concetrados plaquetários autólogos, passou a ser possível utilizar concentrados de plaquetas sem a necessidade de uso de anticoagulantes, conhecidos inibidores da regeneração tecidual.

É importante ressaltar que materiais autólogos visam diretamente a degeneração da matriz extracelular e da rede de colágeno na pele envelhecida, sendo benéfico para o rejuvenescimento da pele facial envelhecida, apresentando melhorias no volume, textura e tom da pele facial e diminuição no aparecimento de rugas, devendo ser a técnica para sua obtenção, criteriosamente selecionada.

REFERÊNCIAS

ALVES, Rubina; GRIMALT, Ramon. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. **Skin Appendage Disord**, Barcelona, v. 4, n. 1, p. 18-24, jul./2017. Disponível em: https://doi.org/10.1159/000477353. Acesso em: 2 mai. 2022.

ASIF, M. *et al*. 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**, India, v. 15, n. 1, p. 434-443, jan./2016. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jocd.12207. Acesso em: 2 mai. 2022.

BOLTA PRZ. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatoven*. 2007;16(1):156- 165.

CLEOPATRA, Nacopolus. Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications:: Biological Background and Clinical Indications One. **Book editor**, New Jersey, v. 1, n. 1, p. 215-235, ago./2017. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1002/9781119406792.ch13. Acesso em: 1 mai. 2022.

DINULOS, J. G. H. **Habif TP. Principles of diagnosis and anatomy. In: Habif TP. (Ed.). Clinical Dermatology-A Color Guide to Diagnosis and Therapy.** . 3. ed. St. Louis -Missouri: Mosby, 1996. p. 1-24.

DOHAN, D. M. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution: subtítulo do artigo. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod: subtítulo da revista, França, v. 101, n. 3, p. 37-44, mar./2006. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.008. Acesso em: 20 abr. 2022.

DOMANSKY, R. D. C; BORGES, Eliane Lima. **Manual para prevenção de lesões de pele**: Recomendações baseadas em evidências. 2. ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2014. p. 1-288.

EHRENFEST, T. B. A. D. M. D. **Platelet-Rich Plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF): Surgical Adjuvants, Preparations for In Situ Regenerative Medicine and Tools for Tissue Engineering**. Curr Pharm Biotechnol.: subtítulo da revista, Europa, v. 13, n. 7, p. 1121-1130, jun./2011. Disponível em: https://doi.org/10.2174/138920112800624292. Acesso em: 19 abr. 2022.

FILHO, Geraldo Brasileiro. Bogliolo – **Patologia geral**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2019. p. 193-202.

GOMÉZ, Lina Andrea; ROMERO, Valentina Casas; MERCHAN, William Hernando. **O uso do plasma rico em plaquetas no tratamento da acne e suas cicatrizes:** estudo-piloto. Surgical and Cosmetic Dermatology, Colômbia, v. 9, n. 2, p. 156-159,

jun./2017. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-880238. Acesso em: 22 abr. 2022.

HSU, Y. C. et al. **Emerging interactions between skin stem cells and their niche**. Nat. Med. New York, v. 20, n. 8, p. 847-856, ago./2014. Disponível em: https://doi.org/10.1038/nm.3643. Acesso em: 19 abr. 2022.

ISAAC, Cesar; LADEIRA, P. R. S. D; PIRES, Francinni Mambrini. **Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica**. Rev Med, São Paulo, v. 89, n. 3, p. 125-131, jul./2010. Disponível em: https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/46294/49950. Acesso em: 4 abr. 2022.

JUNIOR, A. *et al*. **Doenças da Pele- Dermatologia Clínica.** 8. ed. São Paulo: Manole, 1994. p. 976-976.

JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. **Histologia básica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 1-542.

KAWASE, T. et al. **Quantitative single-cell motility analysis of platelet-rich plasma-treated endothelial cells in vitro**. Cytoskeleton, Japan, v. 75, n. 5, p. 246-255, abr./2015. Disponível em: https://doi.org/10.1002/cm.21221. Acesso em: 6 abr. 2022.

L, Charles-de-Sá et al. **Effect of use of platelet-rich plasma (PRP) in skin with intrinsic aging process**. Aesthetic Surg J., Oxford, v. 38, n. 3, p. 321-328, fev./2018. Disponível em: https://doi.org/10.1093/asj%2Fsjx137. Acesso em: 5 abr. 2022.

LE, Ahn D.; BROWN, Jimmy James. **Wound Healing: Repair Biology and Wound and Scar Treatment. Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery**, Estados Unidos, v. 1, n. 1, p. 6-10, out./2011. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4160-2527-6.00002-5. Acesso em: 5 abr. 2022.

LEO, M. S. et al. **Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology**. J Cosmetic Dermatol.: subtítulo da revista, Estados Unidos, v. 14, n. 4, p. 315-323, dez./2015. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jocd.12167. Acesso em: 27 abr. 2022.

LIPPI G, Salvagno GL, Montagnana M, Brocco G, Guidi GC**. Influence of short-term venous stasis on clinical chemistry testing**. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(8):869-75.

MARX RE. **Platelet-rich plasm: evidence to support its use**. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2004;62(1):489-496.

MEDINA-PORQUERERES, Ivan; -JUAREZ, Patricias Alvarez. **Terapia tópica de úlceras crônicas de perna com plasma rico em plaquetas - PRP:** revisão sistemática da literatura. MusculosKeletal Care, Malaga, v. 1, n. 1, p. 121-125, jul./2015. Disponível em: https://doi.org/10.1002/msc.1115. Acesso em: 28 mar. 2022.

MEHRYAN, P. *et al*. Assessment of efficacy of platelet-rich plasma (PRP) on infraorbital dark circles and crow's feet wrinkles. . **J Cosmet Dermatol.**, Iran, v. 13, n. 1, p. 72-78, jul./2014. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jocd.12072. Acesso em: 12 abr. 2022.

MOIOLI, Eduardo K.; BOLOTIN, Diana; ALAM, Murad. Regenerative Medicine and Stem Cells in Dermatology. **Dermatologic Surgery**, Canada , v. 43, n. 5, p. 625-634, mar./2017. Disponível em: https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2017/05000/Regenerative_Medicine_and_Stem_Cells_in.2.aspx. Acesso em: 2 mai. 2022.

MOTOSKO, Catherine C.; KHOURI, Kimberly; POUDRIER, Grace. Evaluating Platelet-Rich Therapy for Facial Aesthetics and Alopecia: A Critical Review of the Literature. **Plast Reconst Sturg**, Estados]Unidos, v. 141, n. 5, p. 1115-1123, mai./2018.

NACOPOULOS C. **Use of Platelet Rich Fibrin in Facial Aesthetics and Rejuvenation. In: Miron, RJ, Choukron, RJM (Ed). Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry:** Biological Background and Clinical Indications, One. 1 ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2017. 288p.

OZGUL, O. et al. **Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery:** randomized multicenter split-mouth clinical trial.: subtítulo do artigo. Head & Face Medicine, Turkey, v. 11, n. 37, p. 1-5, nov./2015. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13005-015-0094-5. Acesso em: 26 abr. 2022.

OYUNSAIKHAN, S. *et al***. Morphometric study of facial wrinkles and aesthetic skin as dermaroller treatment combined with platelet rich plasma (PRP).** Diagnostic Pathology, Mongolia, v. 3, n. 1, p. 3-238, fev./2017. Disponível em: http://dx.doi.org/10.17629/www.diagnosticpathology.eu-2017-3:238. Acesso em: 28 mar. 2022.

PANDA, S. et al. **Additive effect of autologous platelet concentrates in treatment of intrabony defects:** a systematic review and meta-analysis. Journal of Investigative and Clinical Dentristy, India , v. 7, n. 1, p. 13-26, jul./2014. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jicd.12117. Acesso em: 19 abr. 2022.

PURI, Neerja. **Platelet rich plasma in dermatology and aesthetic medicine.** Our Dermatol., India, v. 6, n. 1, p. 207-211, abr./2015. Disponível em: https://doi.org/10.7241/OURD.20152.57. Acesso em: 12 abr. 2022.

REINKE, J. M.; SORG, H. **Wound repair and regeneration**. Eur Surg Res., Hannover, v. 49, n. 1, p. 35-43, mar./2012. Disponível em: https://doi.org/10.1159/000339613. Acesso em: 28 mar. 2022.

SAMPAIO; RIVITTI. **Anatomia e Fisiologia:** Dermatologia. 3. ed. São Paulo: Sampaio SAP, Rivitti EA, 2007. p. 1-37.

SÁNCHEZ, Andrés R; SHERIDAN, Phillip J; KUPP, Leo I. **Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review.**The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants,, Europe, v. 18, n. 1, p. 93-103, jan./2003. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12608674/. Acesso em: 11 abr. 2022.

TASSINARY, João; SINIGAGLIA, Marialva; SINIGALIA, Giovana. **Raciocínio clínico aplicado à estética facial.** 1. ed. Lajeado: Estética experts; 2019. 328p. 1. ed. Lajeado: Estética Experts, 2019. p. 1-328.

TRAVI-CARNEIRO, M. C. et al. **FATORES DE CRESCIMENTO NA CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS DIABÉTICAS.** Revista Brasileira de Ciências da Saúde: subtítulo da revista, Porto alegre, v. 11, n. 38, p. 1-10, jan./2014. Disponível em: https://doi.org/10.13037/RBCS.VOL11N38.1996. Acesso em: 29 mar. 2022.

VILLELA, Diana Lima. **Terapia de úlceras crônicas de perna com plasma rico em plaquetas-PRP:revisão sistemática de literatura.** 2007. Dissertação (Mestrado em Enfermagem na Saúde do Adulto) – Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo. Doi:10.11606/D.7.2007.tde-23012008-121950. Acesso em: 15/04/22.