

ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

AMANDA BÁRBARA BORGES

FIBRINA RICA EM PLAQUETAS INJETÁVEL E SUA APLICABILIDADE NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL – REVISÃO DE LITERATURA

UBERLÂNDIA

2023

ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

AMANDA BÁRBARA BORGES

FIBRINA RICA EM PLAQUETAS INJETÁVEL E SUA APLICABILIDADE NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL – REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso de pós-graduação da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial

Orientadora: Me. Prof. Rosângela BorgensPaniago Machado

UBERLÂNDIA

2023

SUMÁRIO

Introdução 5
Objetivo. 8
Revisão de literatura..... 9
Discussão..... 12
Conclusão 14
Referências bibliográficas..... 15

RESUMO

As plaquetas foram identificadas como fonte autóloga de fatores de crescimento. Diante disso, várias técnicas foram desenvolvidas para produzir concentrados de plaquetas a partir do sangue. O Plasma rico em plaquetas (PRP) é o concentrado de plaquetas de primeira geração. Apesar de possuir mais de 95% de plaquetas, o PRP apresenta algumas limitações como a exigência do uso de fatores anticoagulantes, sendo esses componentes comprometedores do reparo. Já a Fibrina rica em plaquetas (PRF), se apresenta como uma matriz autóloga tridimensional. A técnica não requer uso de anticoagulante e essa é a principal diferença entre o PRP e o PRF. Na sequência do desenvolvimento de protocolos PRF, no intuito de produzir um concentrado sanguíneo fluido que pudesse ser injetado surgiu o i-PRF (fibrina rica em plaquetas injetável). Atualmente, o i-PRF têm demonstrado ótima aplicabilidade no campo do rejuvenescimento facial. Os concentrados podem ser utilizados em combinação com microagulhamento e em técnicas de mesoterapia, pois levam a uma cicatrização mais eficiente e rápida. O objetivo desse trabalho é revisar o conhecimento atual sobre os concentrados sanguíneos injetáveis e sua aplicabilidade no campo da Harmonização Orofacial. O i-PRF é um biomaterial totalmente autólogo obtido a partir da centrifugação lenta do sangue. Por essa razão, tem se mostrado seguro no campo da Harmonização Orofacial, principalmente em casos em que o paciente possui contraindicações de outros injetáveis, como é o caso dos pacientes que possuem preenchimento definitivo com polimetilmetacrilato (PMMA). Estudos demonstraram melhora significativa em manchas, poros, rugas e textura da pele. Entretanto, existe a necessidade de estudos adicionais para que os protocolos sejam melhorados visando a padronização no tempo e força centrífuga, assim como a quantidade de sessões e intervalo entre elas.

Palavras chave: Harmonização orofacial, Fibrina rica em plaquetas, concentrados plaquetários.

ABSTRACT

Platelets have been identified as an autologous source of growth factors. In view of this, several techniques have been developed to produce platelet concentrates from blood. Platelet Rich Plasma (PRP) is the first generation platelet concentrate. Despite having more than 95% platelets, PRP has some limitations, such as the requirement to use anticoagulant factors, with these components compromising the repair. Platelet-rich fibrin (PRF) is presented as a three-dimensional autologous matrix. The technique does not require the use of anticoagulants and this is the main difference between PRP and PRF. Following the development of PRF protocols, in order to produce a fluid blood concentrate that could be injected, i-PRF (injectable platelet-rich fibrin) emerged. Currently, i-PRF has demonstrated excellent applicability in the field of facial rejuvenation. The concentrates can be used in combination with microneedling and in mesotherapy techniques, as they lead to more efficient and faster healing. The objective of this work is to review current knowledge about injectable blood concentrates and their applicability in the field of Orofacial Harmonization. i-PRF is a totally autologous biomaterial obtained from slow blood centrifugation. For this reason, it has proven to be safe in the field of Orofacial Harmonization, especially in cases where the patient has contraindications to other injectables, as is the case of patients who have definitive filling with polymethylmethacrylate (PMMA). Studies have shown significant improvement in blemishes, pores, wrinkles and skin texture. However, there is a need for additional studies so that the protocols are improved, aiming at standardizing time and centrifugal force, as well as the number of sessions and the interval between them.

Keywords: Orofacial harmonization, Platelet-rich fibrin, platelet concentrates

1. INTRODUÇÃO

Complexos fenômenos de remodelação tecidual ocorrem após traumas e intervenções cirúrgicas e o desenvolvimento de biomateriais que regulem esses fenômenos sempre esteve entre um dos grandes desafios dos cirurgiões e pesquisadores que trabalham com reparo tecidual (DOHAN *et al.,* 2006).

Para que o reparo dos tecidos ocorra de forma bem-sucedida, quatro fases são descritas como determinantes nesse processo, são elas: hemostasia, inflamação, proliferação e maturação. Cada uma dessas fases necessita de tipos específicos de células e fatores de crescimento. Além disso, esse processo exige uma complexa interação entre as células e a matriz extracelular. Desse modo, o suprimento sanguíneo é um dos pontos chave, pois possibilita a chegada dessas células e dos fatores de crescimento que apoiarão todo o processo de cicatrização (CHOUKROUN; MIRON, 2018).

Aloenxertos, xenoenxertos, aloplásticos e adesivos de fibrina são utilizados há mais de 30 anos com o objetivo de auxiliar o processo de reparo. Entretanto, a principal desvantagem desses biomateriais é sua natureza avascular (CHOUKROUN; MIRON, 2018).

O processo de regeneração é regulado por muitas citocinas e mediado por vários eventos de sinalização. Embora a origem certa dessas citocinas não seja bem conhecida, verificou-se que as plaquetas são uma fonte autóloga de fatores de crescimento (KARDOS *et al*., 2018).

Diante disso, várias técnicas foram desenvolvidas para produzir concentrados de plaquetas a partir do sangue (KARDOS *et al*., 2018). O Plasma rico em plaquetas (PRP) foi descrito inicialmente no final da década de 1990 e é o concentrado de plaquetas de primeira geração, sendo utilizado em associação com enxertos ósseos e também para acelerar o reparo de tecidos moles (MARX *et al*., 1998). Os protocolos são baseados em uma ideia simples: imediatamente antes da intervenção, a coleta de sangue é feita e transformada em concentrado de plaquetas usando um separadorde células ou centrífuga com intuito de promover a liberação de fatores de crescimento plaquetários (DOHAN *et al.,* 2006).

Apesar de possuir mais de 95% de plaquetas, o PRP apresentou algumas limitações: esta técnica exigia o uso de fatores anticoagulantes e posteriormente pró-coagulantes, como trombina e cloreto de cálcio, sendo esses dois componentes comprometedores do reparo (KARDOS *et al*., 2018; CHOUKROUN; MIRON, 2018).

Devido às restrições do PRP, um novo tipo concentrado sanguíneo foi produzido na França. Diferente dos adesivos de fibrina e dos concentrados clássicos de plaquetas (PRP), o concentrado sanguíneo chamado Fibrina Rica em Plaquetas (PRF), foi desenvolvido por Choukroun e se apresenta como uma matriz autóloga tridimensional. A técnica não requer uso de anticoagulante ou trombina bovina e essa é a principal diferença entre os adesivos de fibrina, PRP e PRF (DOHAN *et al.,* 2006).

Diferentemente dos adesivos de fibrina e do PRP, o PRF possui a característica de polimerizar naturalmente e lentamente durante a centrifugação (DOHAN *et al.,* 2006). Além disso, esse concentrado também mostrou liberação lenta de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento transformador (TGF-beta) e plaquetas fator de crescimento derivado (PDFG). O PRF pode ser utilizado em forma de plug ou membrana e é indicado em vários tratamentos regenerativos. Todavia, alguns parâmetros relevantes como propriedades mecânicas e manuseio clínico devem ser levados em consideração para seleção de uma membrana apropriada (KHORSHIDI *et al*., 2016).

Logo após o desenvolvimento dos primeiros concentrados sanguíneos de PRF, foi demonstrado que eles continham 97% de plaquetas e mais de 50% de leucócitos. Por esse motivo e por perceberem o papel fundamental dos leucócitos na reparação de feridas, ele foi renomeado L-PRF (Fibrina rica em plaquetas e leucócitos). Os leucócitos, além de desempenhar uma ação na prevenção de infecções, também regula a secreção de citocinas imunológicas e controla a capacidade do biomaterial de se adaptar a novos ambientes (CHOUKROUN; MIRON, 2018).

Ao analisar e quantificar as células encontradas na matriz de PRF, foi demonstrado que a maioria dos leucócitos se localizavam próximo ao coágulo de hemácias, não se distribuindo ao longo da matriz PRF. Porém, o ideal seria uma distribuição mais homogênea dos leucócitos na membrana de PRF. Assim, ficou evidente que as velocidades de centrifugação estavam muito altas e se fazia necessário que menores velocidades fossem investigadas. Além disso, o perfil de

liberação dos fatores de crescimento precisava ser melhorado, ou seja, eles necessitavam de uma liberação mais lenta e gradual desses fatores ao longo do tempo. Com esse intuito e a partir do L-PRF padrão, surgiram o A-PRF (Fibrina rica em plaquetas avançado) e o A-PRF+ (Fibrina rica em plaquetas avançado plus) (CHOUKROUN; MIRON, 2018; CHOUKROUN; GHANAATI, 2017).

Na sequência do desenvolvimento de protocolos PRF, no intuito de produzir um concentrado sanguíneo fluido que pudesse ser injetado surgiu o i-PRF (fibrina rica em plaquetas injetável). Atualmente, além de seu uso na medicina e odontologia regenerativa, o i-PRF têm demonstrado ótima aplicabilidade no campo do rejuvenescimento facial. Os concentrados podem ser utilizados em combinação com microagulhamento e em técnicas de mesoterapia, pois levam a uma cicatrização mais eficiente e rápida (BUZALAF; LEVY, 2022).

2. OBJETIVO

O objetivo desse trabalho é revisar o conhecimento atual sobre os concentrados sanguíneos injetáveis e sua aplicabilidade no campo da Harmonização Orofacial.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. PLASMA RICO EM PLAQUETAS: PRP

Os protocolos do PRP são baseados em uma ideia simples: imediatamente antes da intervenção, a coleta de sangue é feita em tubos de vidro e transformada em concentrado de plaquetas usando um separador de células ou centrífuga com intuito de promover a liberação de fatores de crescimento plaquetários (DOHAN *et al.,* 2006). Entretanto, além da necessidade do uso de fatores anticoagulantes e pró-coagulantes, o PRP apresenta falta de uniformidade nos métodos de preparo e um tempo longo de preparação, variando entre trinta minutos a mais de uma hora (KARDOS *et al*., 2018; CHOUKROUN; MIRON, 2018). Além disso, o PRP demonstrou uma rápida liberação de fatores de crescimento e isso se mostrou como uma limitação, já que, embora o gel de fibrina sirva como um suporte para a ação das citocinas, essas moléculas são liberadas tão rapidamente que não conseguem ser incorporadas à matriz de fibrina durante a polimerização (DOHAN *et al.,* 2006).

3.2. FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E LEUCÓCITOS: L-PRF

Diferentemente dos adesivos do PRP, o L-PRF não necessita do uso de anticoagulantes e pró-coagulantes e possui a característica de polimerizar naturalmente e lentamente durante a centrifugação (DOHAN *et al.,* 2006). Além disso, esse concentrado também mostrou liberação lenta de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento transformador (TGF-beta) e plaquetas fator de crescimento derivado (PDFG). O PRF pode ser utilizado em forma de plug ou membrana e é indicado em vários tratamentos regenerativos (KHORSHIDI *et al*., 2016).

3.3. TUBOS DE PLÁSTICO X TUBOS DE VIDRO

Originalmente, utilizava-se tubos de vidro para produção de matrizes sólidas e tubos de plástico para produção de matrizes líquidas (CHOUKROUN; GHANAATI, 2017; EL BAGDADI *et al.,* 2019). Entretanto, o alto preço dos tubos originalmente projetados para preparar matrizes sólidas e sua dificuldade de acesso no mercado, levaram a utilização de tubos de plástico revestido com sílica como substitutos dos tubos de vidro (KAWASE; OKUDA, 2018; TSUJINO; MASUKI *et al.,* 2019; TSUJINO; TAKAHASHI *et al.,* 2019). No entanto, as micropartículas de sílica destacam-se dos tubos e são incorporadas à matriz PRF produzida (TSUJINO; TAKAHASHI *et al.,*

2019). Células em contato com essas micropartículas de sílica têm suas membranas rompidas e morrem. Assim, considerando o risco para a saúde humana o uso de tubos de plástico revestido de sílica não deve ser utilizado para produção de concentrados sanguíneos (MASUKI *et al.,* 2020).

3.4. FIBRINA RICA EM PLAQUETAS INJETÁVEL: i-PRF

O protocolo do i-PRF se baseia na coleta de sangue em tubo de plástico e centrifugação a uma força centrífuga relativa baixa, em um tempo curto: cerca de 700rpm a 3 minutos, no protocolo desenvolvido por Choukroun. Como o concentrado não contém adição de anticoagulantes, ele deve ser utilizado dentro de 15 minutos. O princípio do i-PRF continua o mesmo do L-PRF, contendo uma proporção maior de leucócitos e proteínas do plasma. Esse novo concentrado pode ser utilizado em conjunto com enxertos ósseos e facilitou seu manuseio, garantindo mais estabilidade ao enxerto (CHOUKROUN; MIRON, 2018). Além disso, foi demonstrado que o i-PRF é capaz de estimular a migração, proliferação e a diferenciação de osteoblastos (WANG *et al.,* 2017).

3.5. PREPARAÇÃO DO i-PRF

Após antissepsia da fossa anticubital com álcool 70%, deve-se puncionar a veia em um ângulo de 30º e 45º com Scalp 21G e coletar cerca de 30mL de sangue venoso em tubos de plástico sem aditivos. Imediatamente a coleta, centrifugar a 800rpm por 4 minutos. Após a remoção dos tubos da centrífuga, deve-se aspirar o líquido amarelo-alaranjado, que está pronto para utilização. Para cada 10mL de sangue coletado, aproximadamente 1mL de i-PRF é obtido. O i-PRF continua viável para injeção dentro de 15 minutos (SHASHANK; BHUSHAN, 2021).

3.6. APLICABILIDADE DO i-PRF NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Os agregados plaquetários injetáveis têm sido utilizados no campo rejuvenescimento facial como uma abordagem natural para melhorar a textura da pele, preencher rugas e sulcos, além de estimular a produção de colágeno e elastina. O i-PRF também pode ser utilizado como mesoterapia ou em combinação com microagulhamento para melhora de cicatrizes faciais de acne e melasma (SHASHANK; BHUSHAN, 2021).

3.7. MECANISMO DE AÇÃO DO i-PRF

As plaquetas são células anucleadas de origem medular com formato de disco. Elas possuem em seus grânulos diversos fatores de crescimento importantes para o rejuvenescimento facial, tais como: TGF-beta (fator de crescimento transformador beta), EGF (fator de crescimento epidérmico), CTGF (fator de crescimento do tecido conjuntivo), FGF-2 e FGF-9 (fator de crescimento de fibroblastos). A degranulação das plaquetas ocorre após a sua ativação endógena ou exógena e consequentemente os seus grânulos se fundem a membrana celular das células do tecido em que o i-PRF foi injetado. Os fatores de crescimento ligam-se a receptores específicos e ativam proteínas de sinalização e expressão de eventos como proliferação, angiogênese, síntese de colágeno e ácido hialurônico (BUZALAF; LEVY, 2022).

4. DISCUSSÃO

Durante o desenvolvimento de protocolos PRF, observou-se que a modificação na velocidade da centrifugação estava diretamente ligada ao aumento ou diminuição da liberação dos fatores de crescimento. Estudos demonstraram que a diminuição na velocidade de centrifugação favoreceu o aumento dos fatores de crescimento (FUJIOKA-KOBAYASHI *et al.,* 2016). Segundo Booms (2014) e Dohan (2018), o tempo e a velocidade de centrifugação também revelou ser um fator determinante na variação dos tipos celulares encontrados e na arquitetura dos concentrados sanguíneos produzidos. É observado que quanto maior o tempo de centrifugação e/ou a força centrífuga utilizada, mais densa a rede de fibrina e menor quantidade de células encontradas, sendo o inverso também verdade (KUBESCH *et al.,* 2019). Dessa forma, esse conceito permitiu que houvessem adaptações para as diferentes aplicações clínicas, incluindo a área da Harmonização Orofacial.

O i-PRF é um biomaterial totalmente autólogo obtido a partir da centrifugação lenta do sangue. Por essa razão, tem se mostrado seguro no campo da Harmonização Orofacial, principalmente em casos em que o paciente possui contraindicações de outros injetáveis, como é o caso dos pacientes que possuem preenchimento definitivo (BUZALAF; LEVY, 2022).

Além dos fatores de crescimento derivados das plaquetas, o i-PRF demonstrou conter linfócitos e colágeno tipo 1. Ao contrário das matrizes sólidas de PRF onde as células são distribuídas de maneira aleatória, no i-PRF, estudos histológicos demonstraram uma uniformidade por todo o concentrado analisado. Esse fator está diretamente relacionado ao controle no sistema de liberação dos fatores de crescimento, os quais mantiveram sua bioatividade adequada no período de cicatrização (SHASHANK; BHUSHAN, 2021).

Sua polimerização ocorre após cerca de 15 a 20 minutos, formando uma membrana sólida. A mesma é constituída por uma rede de fibrina tridimensional, o que proporciona uma lenta liberação dos fatores de crescimento e produção de colágeno. Sua consistência de gel após a polimerização tem a capacidade de preencher cavidades e linhas finas. Entretanto, alguns estudos demonstram que esse efeito preenchedor diminui após cerca de 12 a 14 dias (SHASHANK; BHUSHAN, 2021).

Um estudo realizado por Hassan, Quinlan e Ghanem (2020), demonstrou melhora significativa nas manchas e poros da superfície da pele de 11 pacientes após 3 sessões de injeções intradérmicas de i-PRF mensais em malar, sulconasolabial e pele do lábio superior acima da borda do vermelhão. Além da textura da pele e rugas, as escalas FACE-Q que medem a satisfação com a aparência também revelaram melhora significativa desde a primeira sessão.

Outro estudo prospectivo com 32 pacientes obteve resultados positivos no tratamento com 4 sessões de i-PRF com intervalos de 2 a 3 semanas na face inferior, contemplando sulco nasolabial, comissura labial, linhas de marionete e mandíbula (NACOPOULOS; VESALA, 2020).

5. CONCLUSÃO

Os agregados plaquetários i-PRF demonstram ser seguros e eficazes no rejuvenescimento facial e produção de colágeno. Entretanto, existe a necessidade de estudos adicionais para que os protocolos sejam melhorados visando a padronização no tempo e força centrífuga, assim como a quantidade de sessões e intervalo entre elas.

6. REFERÊNCIAS

BOOMS, P. et al. Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell- Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells. **Journal of Oral Implantology.** 2014.

BUZALAF, M. et al. Autologous platelet concentrates for facial rejuvenation History and evolution of for facial rejuvenation. **Journal of Applied Oral Science.** p. 1–13, 2022.

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

DOHAN EHRENFEST, D. M. et al. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. **Platelets**, v. 29, n. 2, p. 171–184, 2018.

DOHAN, D. M. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 101, n. 3, 2006.

EL BAGDADI, K. et al. Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: a proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept). **European Journal of Trauma and Emergency Surgery**, v. 45, n. 3, p. 467–479, 2019.

FUJIOKA-KOBAYASHI, M. et al. Optimized Platelet-Rich Fibrin With the. v. 88, n. 1, 2016.

HASSAN, H et al. A. Injectable platelet-rich fibrina for facial rejuvenation: A prospective, single-center study. **J Cosmet Dermatol**, 2020.

KARDOS, D. et al. Biological and mechanical properties of platelet-rich fibrin membranes after thermal manipulation and preparation in a single-syringe closed system. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 11, 2018.

KAWASE, T.; OKUDA, K. Comprehensive Quality Control of the Regenerative Therapy Using Platelet Concentrates: The Current Situation and Prospects in Japan. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.

KHORSHIDI, H. et al. Comparison of the Mechanical Properties of Early Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin versus PRGF/Endoret Membranes. **International Journal of Dentistry**, v. 2016, 2016.

KUBESCH, A. et al. A low-speed centrifugation concept leads to cell accumulation and vascularization of solid platelet-rich fibrin: an experimental study in vivo, 2019.

MARX, R. E. et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics**, v. 85, n. 6, p. 638–646, 1998.

MASUKI, H. et al. Acute cytotoxic effects of silica microparticles used for coating of plastic blood-collection tubes on human periosteal cells. **Odontology**, v. 108, n. 4, p. 545–552, 2020.

MIRON, R. J.; CHOUKROUN, J. Fibrina rica em plaquetas na odontologia regenerativa, 2018.

NACOPOULOS, C. et al. Lower facial regeneration with a combination of platelet-rich fibrin liquid matrices based on the low speed centrifugation concept-Cleopatra technique. **J Cosmet Dermatol**, 2020.

SHASHANK, B.; BHUSHAN, M. Injectable Platelet-Rich Fibrin (PRF): The newest biomaterial and its use in various dermatological conditions in our practice: A case series. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 5, p. 1421–1426, 2021.

TSUJINO, T. et al. Evidence for contamination of silica microparticles in advanced platelet-rich fibrin matrices prepared using silica-coated plastic tubes. **Biomedicines**, v. 7, n. 2, 2019.

TSUJINO, T. et al. Striking differences in platelet distribution between advanced-platelet-rich fibrin and concentrated growth factors: Effects of silica-containing plastic tubes. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 10, n. 3, p. 1–11, 2019.

WANG, X. et al. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. **Platelets**, v. 00, n. 00, p. 1–8, 2017.