

Plasma Rico em Plaquetas Otimizando o Rejuvenescimento Dérmico nos Procedimentos Estéticos

Platelet Rich Plasma Optimizing Dermal Rejuvenation in Aesthetic Procedures

Plasma rico en plaquetas que optimiza el rejuvenecimiento dérmico en procedimientos estéticos

João Heli de Campos^{1*}, Daniela Martins de Souza²

DOI 10.51670/aos.v2i2.47

RESUMO

Objetivo: demonstrar a importância e os benefícios do uso do plasma rico em plaquetas a fim de otimizar o rejuvenescimento dérmico facial. **Contexto:** nos últimos 50 anos os hemoconcentrados sanguíneos tem sido usado para tratamento de feridas na pele otimizando o rejuvenescimento dérmico nos procedimentos estéticos. Usado na regeneração tecidual, cicatrização de feridas, melhora de cicatrizes, alopecia além de limitar a fibrose em diferentes órgãos danificados ou adoecidos. Agrupados sob o acrônimo de PRP, o Plasma Rico em Plaquetas, essas preparações são usadas clinicamente como coadjuvante cirúrgico. **Métodos:** realizou-se uma análise retrospectiva da literatura do período de 2006 a 2021 focando a evolução e uso dos hemoconcentrados autólogos. Foram usados como termos de busca: plasma rico em plaquetas, plasma rico em fibrina, hemoconcentrados autólogos, regeneração e cicatrização tecidual. **Conclusão:** os hemoconcentrados constituem boa alternativa em relação custo-benefício para o reparo e regeneração tecidual. Há ganhos nos diferentes modos de aplicação clínica na estética facial. O PRP promove no local aplicado aumento elevado na quantidade de fatores de crescimento que potencializam a angiogênese, proliferação e diferenciação celular.

Palavras-chave: plasma rico em plaquetas, plasma rico em fibrina, hemoconcentrados autólogos, regeneração e cicatrização tecidual.

¹Cirurgião Dentista Universidade Federal de Goiás UFG. Especialista em Harmonização Orofacial pelo Instituto Jammal DF e doutorando em ciências biomédicas IUNIR-AR

*e-mail do autor correspondente: jhc-unb@outlook.com

²Dra. Biopatologia Bucal (UNESP - SP), Harmonização Orofacial - (SOBRACID- RS).

ABSTRACT

Objective: To demonstrate the importance and benefits of using platelet-rich plasma in order to optimize dermal facial rejuvenation. **Context:** in the last 50 years, blood hemoconcentrates have been used to treat skin wounds, optimizing dermal rejuvenation in cosmetic procedures. Used in tissue regeneration, wound healing, improvement of scars, alopecia in addition to limiting fibrosis in different damaged or diseased organs. Grouped under the acronym of PRP, Platelet Rich Plasma, these preparations are used clinically as a surgical adjunct. **Methods:** a retrospective analysis of the literature from 2006 to 2021 was carried out, focusing on the evolution and use of autologous blood concentrates. The search terms used were: platelet-rich plasma, fibrin-rich plasma, autologous blood concentrates, tissue regeneration and healing. **Conclusion:** hemoconcentrates are a good cost-effective alternative for tissue repair and regeneration. There are gains in the different modes of clinical application in facial aesthetics. PRP promotes a high increase in the amount of growth factors that potentiate angiogenesis, proliferation and cell differentiation at the applied site.

Key words: platelet-rich plasma; fibrin-rich plasma; autologous blood concentrates; tissue regeneration and healing.

RESUMEN

Objetivo: Demostrar la importancia y los beneficios con el uso de plasma rico en plaquetas para optimizar el rejuvenecimiento dérmico facial. **Contexto:** durante los últimos 50 años se vienen utilizando derivados hemáticos para tratar heridas cutáneas, con la finalidad de optimizar el rejuvenecimiento dérmico mediante procedimientos cosméticos. Se les utiliza para regeneración de tejidos, cicatrización de heridas, mejora de cicatrices, alopecia, además de limitar la fibrosis en diferentes órganos enfermos o disfuncionales. Agrupadas bajo el acrónimo de PRP, Plasma Rico en Plaquetas, estas preparaciones se utilizan clínicamente como un complemento quirúrgico. **Métodos:** se realizó la búsqueda mediante análisis retrospectivo de la literatura de 2006 a 2021, utilizando como criterios la evolución y el uso de concentrados de sangre autólogos. Los términos de búsqueda utilizados fueron: plasma rico en plaquetas, plasma rico en fibrina, hemoconcentrados autólogos, regeneración y cicatrización tisular. **Conclusión:** los hemoconcentrados son una buena y rentable alternativa para la reparación y regeneración de tejidos. Los diferentes modos de aplicación clínica en estética facial resultan en variados beneficios. El PRP promueve un alto aumento en la cantidad de factores de crecimiento que potencian la angiogénesis, la proliferación y la diferenciación celular en el sitio de aplicación.

Palabras-clave: plasma rico en plaquetas; plasma rico en fibrina; concentrados de sangre autóloga; regeneración y cicatrización de tejidos.

INTRODUÇÃO

O uso de derivados sanguíneos como a cola de fibrina ou concentrados plaquetários para cirurgia são usados agrupados sobre o acrônimo de PRP, plasma rico em plaquetas, sendo sugeridos nos últimos 50 anos para o tratamento de feridas na pele. O uso dos concentrados plaquetários e de fibrina representa uma das mais antigas abordagens da medicina moderna regenerativa¹.

O PRP começou a ser usado em 1970 no campo da hematologia para descrever o plasma com maior contagem plaquetária do que no sangue periférico. Os hematologistas usaram o PRP para tratar trombocitopenia e usaram como produto de transfusão². O PRP representa a dose supra fisiológica de fatores de crescimento sanguíneos liberados dos grânulos alfa após a ativação plaquetária resultante do processamento laboratorial do sangue venoso³.

Os extratos sanguíneos autólogos resultantes da centrifugação da amostra do sangue total são chamados de concentrados plaquetários. As preparações são usadas clinicamente como coadjuvante cirúrgico, o procedimento de preparo pode aumentar, acelerar e promover a cicatrização de feridas e regeneração devido a esse potencial que permite o acúmulo e concentração de plaquetas e outros constituintes sanguíneos terapêuticos como fibrinogênio, fibrina, fatores de crescimento, leucócitos e células circulantes⁴.

O constante desenvolvimento no campo de autólogos hemocomponente concentrado se deve à busca de meios naturais para o uso dos fatores de crescimento e otimizar a vascularização tecidual⁵. No campo da medicina regenerativa necessita de conceitos minimamente invasivos plausíveis e com alto potencial regenerativo, onde a vascularização é imperativa para o sucesso do processo de cicatrização. Os concentrados plaquetários foram de heterólogos para autólogos devido ao progresso de evolução na tecnologia de processamento celular baseadas em células tronco⁶.

O PRP é um biomaterial autólogo natural que é rico em glicoproteínas e fatores de crescimento, fácil de preparar e barato, é usado na cirurgia maxilofacial com características anti inflamatórias e estímulo à proliferação celular^{1,7}. E o plasma rico em fibrina (PRF) tem potencial para aderência e hemostasia⁸. Recentemente a dermatologia passou a usar o PRP na regeneração tecidual, cicatrização de feridas, melhora de cicatrizes, rejuvenescimento dérmico e alopecia^{9,10}.

O PRP demonstra novas perspectivas e sua contribuição para a recuperação morfofuncional de danos a tecidos e órgãos associado à habilidade de modulação da resposta inflamatória, promoção da revascularização e estimula mecanismos endógenos de reparo/regeneração pela influência de células do tecido conjuntivo devido a uma superprodução e deposição da matriz extracelular. O PRP limita a fibrose em diferentes órgãos danificados ou adoecidos. A fibrose representa uma condição patológica que frequentemente ocorre como resposta extrema a injúria ou doença crônica. Apresenta excessivo tecido cicatricial devido a superprodução e deposição da matriz extracelular atribuída principalmente ao desequilíbrio entre a síntese e degradação de componentes da matriz extracelular, particularmente o colágeno¹¹.

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura dos principais estudos sobre concentrados de plaquetas autólogos e fornecer ao clínico uma visão geral e atualizada no campo do rejuvenescimento facial.

MÉTODO

A busca na literatura se deu por meio de pesquisa nas bases de dados PubMed, Google Scholar, SciELO e banco de dados da BVS. Usou-se os seguintes termos na língua portuguesa e inglesa: plasma rico em plaquetas, autólogos plaquetários, pele, estética, harmonização orofacial, platelet-rich plasma, fibrin-rich plasma, autologous blood concentrates, tissue regeneration and healing. Os termos foram combinados usando operadores booleanos. Dentre as 28 referências bibliográficas: 8 artigos são revisões da literatura, 2 estudos de coorte retrospectivos, 4 artigos originais, 4 revisões sistemáticas, 7 estudos clínicos, 1 livro e 3 dissertações de mestrado no período de 2006 a 2021.

REVISÃO DE LITERATURA

A composição sanguínea básica é de hemácias, leucócitos, plaquetas e plasma. As plaquetas variam de 150.000mm³ a 400.000mm³ e para o plasma ser considerado rico em plaquetas precisa apresentar mais de 1.000.000 de plaquetas por μ L de plasma^{3,12}. Já a indução da angiogênese necessita de concentração plaquetária acima de 1.500.000/ μ L de plaquetas⁹. Numa amostra de sangue não processado, a situação normal é de 94% de glóbulos vermelhos e 1% de células brancas, após a centrifugação nos autólogos a concentração de plaquetas sobem para 94% e a concentração de glóbulos vermelhos baixa para 5%^{13,14}.

As plaquetas são formadas a partir dos megacariócitos na medula óssea através de fragmentação do citoplasma. Apresentam um anel de microtúbulos contráteis (citoesqueleto) em sua periferia, contendo actina e miosina. Em seu interior, estão presentes estruturas contendo glicogênio, lisossomas e dois tipos de grânulos: os grânulos densos que contêm adenosina difosfato, adenosina trifosfato, serotonina e cálcio e os grânulos alfa contêm fatores de coagulação e fatores de crescimento¹⁵. A fração plasmática autóloga rica em plaquetas, o plasma rico em plaquetas (PRP) contém alta concentração de plaquetas. Quando as plaquetas são ativadas, vários fatores de crescimento e outras proteínas bioativas condensadas dentro dos grânulos alfa dentro das plaquetas são desprendidos. Aumenta o processo de reparo e regeneração tecidual¹⁶.

As plaquetas em repouso são não-trombogênicas e a ativação e mudança para o formato com pseudópodes pode ocorrer por moléculas de adesão que são expostas no endotélio lesado, por interação com receptores específicos da membrana celular. A que agregação plaquetária e posterior liberação do conteúdo de grânulos através da abertura do sistema canalicular secreta serotonina que auxilia na vasoconstrição dos tecidos. Adenosina difosfato (ADP) promove a liberação do conteúdo de grânulos de outras plaquetas e faz com que as plaquetas se tornem aderentes, formando assim um tampão hemostático. Devido à ativação plaquetária um coágulo de plaquetas é formado na tentativa de parar a perda de sangue dos vasos danificados no início da hemostasia pelo tampão plaquetário¹⁷.

A partir desse momento, se inicia a hemostasia secundária com a ativação dos fatores de coagulação e a formação da rede de fibrina que estabiliza o tampão de plaquetas¹⁷. Os granulócitos neutrofílicos, apresentam-se na reação inicial como as primeiras células recrutadas na lesão, sendo importantes no estágio inicial da inflamação na ferida, apresentam potencial regenerativo, sustentando a linfadenogênese. Neutrófilos têm papel na regeneração de tecido mole e estão envolvidos na formação óssea, recrutam monócitos para o local da inflamação e se diferenciam em macrófagos. Os macrófagos fagocitam além de libera diversos fatores imunomoduladores e citosina para sustentar a produção de colágeno e reparo da ferida. Seu potencial fagocítico e as armadilhas extracelulares neutrofílicos eliminam o patógeno e, assim, reduzem o risco de infecções⁵.

A etapa final é a ativação de leucócitos invadindo a área afetada, com a liberação de citocinas que ativam o sistema fibrinolítico causando a lise do coágulo. Os grânulos alfa das plaquetas passam a secretar PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) no local do ferimento, quase no momento da lesão, e a reparação da vascularização e do tecido lesionado é imediatamente iniciada

com a formação de novo tecido conectivo e neovascularização. Além disso, a formação de tampões de plaquetas e fibrina temporários no local da ferida impede a entrada de micro-organismos¹⁷.

Plaquetas e leucócitos são elementos fundamentais no processo de regeneração. A cicatrização da ferida como evento comum depois de cada intervenção cirúrgica ilustra o papel crucial das plaquetas e leucócitos na regeneração tecidual. Esse processo passa por três fases sobrepostas, incluindo inflamação, proliferação e neoformação tecidual. Imediatamente depois da lesão, as plaquetas criam um tampão para hemostasia inicial, que é substituído por um coágulo de fibrina. Uma vez ativadas, essas células liberam diversas moléculas de sinalização como os PDGF e o VEGF (fator de crescimento vascular endotelial) e o TGF- β 1 (fator de crescimento transformador β 1). Enquanto o arcabouço de fibrina fornece a estrutura para as células inflamatórias que se infiltram e migram⁵.

PRF

A PRF viabilizou controlar e enriquecer os fatores de crescimento devido à liberação gradual e mais lenta em função do tempo. A PRF, segunda geração de concentrados plaquetários, contém leucócitos dentro da matriz de fibrina possibilitando melhor secreção de fatores de crescimento das células envolvidas na regeneração tecidual⁵. O impacto de muitos desses fatores de crescimento tem sido demonstrado *in vitro* e em animais, respaldando seus papéis na angiogênese, migração celular, proliferação celular e deposição de colágeno. Outras moléculas nos grânulos densos, nos lisossomos e outros constituintes plasmáticos podem também ser úteis no reparo tecidual¹³.

Inflamação e cicatrização são controladas por uma gama de fatores de crescimento, inibindo ou estimulando a migração, adesão, proliferação e diferenciação celular. Os fatores de crescimento têm em todos tecidos, porém o sangue é o maior reservatório destes fatores e também de citosina que promoverão angiogênese e regeneração da ferida. Os fatores de crescimento são inativos ou parcialmente ativos necessitando ativação proteolítica. O PDGF tem meia vida curta de dois minutos após injetado intravenoso. Uma das características dos concentrados plaquetários é que eles liberam muitos destes fatores simultaneamente. As plaquetas liberam os fatores de crescimento já no processo de hemostasia, e os macrófagos assim que recrutados para o processo inflamatório também liberam fator de crescimento transformador TGF- β 1, fator de crescimento derivado de plaquetas PDGF, fator de crescimento endotelial VEGF, fator de crescimento endotelial EGF e fator de crescimento semelhante à insulina IGF⁵.

A formação da matriz de fibrina envolve a polimerização lenta da fibrina no tubo, resultando da coagulação das concentrações de trombina autóloga, a qual influencia a estrutura tri dimensional da malha de fibrina obtida. A fibrina formada pode assumir duas distintas arquiteturas: um condensado tetramolecular com junções bilaterais que é formada por uma alta concentração de trombina resultando numa rede de fibrina muito rígida que não favorece a passagem de fatores de crescimento para o meio celular; ou uma conexão trimolecular com junções equiláteras que são finas e flexíveis facilitando a infiltração de fatores de crescimento e quimiotaxia de outras células para o local⁷.

Fibrina rica em plaquetas injetáveis (iL-PRF).

A fibrina é uma proteína insolúvel em meio aquoso que resulta da polimerização de um dos componentes do plasma, o fibrinogênio. A fibrina pode ser gerada por uma lesão vascular ou por diminuição do fluxo sanguíneo, por êxtase celular ou pacientes acamados por muito tempo. A fibrina gel que é polimerizada devagar e fortemente é abundante em fatores de crescimento, plaquetas, leucócitos e linfócitos⁴. A fibrina rica em plaquetas injetável é considerada um concentrado sanguíneo e não requer anticoagulante ou aditivo. É obtida pela centrifugação do sangue a baixa velocidade de 700 rotações por minuto (rpm) e força de rotação relativa (rcf) de 60g, resultando em PRF líquida numa forma passível de ser injetada. Ela coagula poucos minutos após a injeção por conter células brancas,

plaquetas, células tronco circulantes e células endoteliais⁵. A i-PRF tem a vantagem adicional de ser injetável e pode ser utilizada sozinha ou combinada facilmente com vários biomateriais. Este protocolo está baseado no conceito de velocidade menor e tempo mais curto de centrifugação resultando em maior presença de células regenerativas com elevadas concentrações de fatores de crescimento¹⁸.

PRP plasma rico em plaquetas.

O PRP dissolve vagarosamente por um período enquanto o i-PRF forma um pequeno coágulo como resultado dos componentes da fibrina que agem como um gel dinâmico com células inseridas no hidrogel. Há uma hipótese de que um desprendimento adicional de fatores de crescimento da i-PRF pode ser esperado além de dez dias enquanto o PRP já tinha sido dissolvido. Na fibrina rica em plaquetas há uma permanência dos fatores de crescimento sendo liberados lentamente, porém, nas primeiras horas, a ação do PRP e PRF são semelhantes⁵.

A cirurgia plástica e a dermatologia recorreram aos agregados plaquetários devido ao seu potencial efeito coadjuvante nas cirurgias plásticas de face, e aos efeitos estéticos e rejuvenescedores da pele^{9,11}. A terapia periodontal, cirurgia maxilo facial, ortopedia, medicina esportiva e mais recentemente a dermatologia para tratamento de cicatrizes de acne, enxerto de gordura, cicatrização de lesões, crescimento capilar¹⁹.

Os fibroblastos são as principais células formadoras do tecido conjuntivo, eles são responsáveis pela síntese de colágeno, elastina e também das glicoproteínas que são componentes formadores da matriz extracelular do tecido conjuntivo. Na fase inicial do processo de cicatrização as plaquetas, além de liberar os fatores de crescimento, têm papel fundamental controlador da hemostasia, por formar o coágulo de fibrina. Já na fase proliferativa os fibroblastos produzem colágeno aleatoriamente, e assim a angiogênese ocorre ao mesmo tempo quando a ferida começa a ganhar estabilidade inicial⁵. O PRP tem demonstrado aumento na proliferação de fibroblastos dérmicos e de células-tronco humanas derivadas do tecido adiposo e para o tratamento de cicatrizes de acne, atenuação do sulco nasolabial⁹, adjuvante nos implantes capilares, complementar a tratamentos direcionados a atenuação do melasma e da rosácea além de ao ser aplicado na face traz um viço para a pele.

Um alto nível de fatores de crescimento e citocinas é concebido para facilitar o rejuvenescimento tecidual e cicatrização, enquanto a concentração de um milhão plaquetas por μL é cinco vezes a concentração normal de plaquetas, têm demonstrado maior eficácia na reparação tecidual¹⁴. O PRP quando injetado na derme inflando o tecido, ativa-se os fibroblastos e há a deposição de novo colágeno, novos vasos sanguíneos e formação de tecido adiposo²⁰. Uma vez estimulada a proliferação do fibroblasto dérmico humano se aumenta a síntese de colágeno tipo 1²¹.

Protocolo de centrifugação.

A centrifugação leva a separação diferencial pelo peso, fazendo com que haja predominância de determinado tipo de células no agregado plaquetário. A separação ocorre pela ação da gravidade, pelo giro da centrífuga a uma determinada velocidade e em determinado tempo¹⁶. No preparo da PRF não contém anticoagulante, mas contém um ativador de membrana⁷. Quando não se usa anticoagulante para fazer a separação do sangue se observa no tubo três partes: na base do tubo fica um trombo de elementos vermelhos constitutivos do sangue, malha de fibrina na parte central e a parte líquida a celular e mais leve que é o soro¹⁶. Intermediando o trombo e a área branca está uma área mista a *buffy coat* ^{1,7}.

A centrífuga e o protocolo de centrifugação afetam o aspecto final do autólogo plaquetário. Os diferentes níveis de vibração podem ser percebidos quando a centrífuga está em funcionamento. Investigar a qualidade da centrífuga é um parâmetro importante na produção do PRP e da PRF. O PRP é produzido com centrífugas maiores e mais pesadas, enquanto uma centrífuga de mesa menor e mais leve, geralmente usada para obtenção da PRF, têm um risco maior de vibração e ressonância. Quando o raio de vibração do tubo é maior que um, há risco da ocorrência de ressonância nos tubos, o que pode danificar as células. Foram feitas estimativas científicas das características intrínsecas das centrífugas de mesa usadas para produzir concentrados plaquetários para uso cirúrgico e foi mostrado as grandes diferenças encontradas entre os aparelhos disponíveis no mercado²².

Protocolos padronizados.

Giordano et al., 2018, por meio de metanálise avaliaram o uso do PRP na dermatologia para combater a calvície em portadores de alopecia androgenética. Relataram a sustentação das informações quanto ao número e espessura dos fios; entretanto, as evidências atuais não sustentam esta modalidade de tratamento em relação ao outro, devido à baixa evidência clínica dos protocolos estabelecidos como: número de sessões, zonas injetadas e desfechos de seguimentos a longo prazo. A edição de PRP pode ser útil na melhora dos resultados dos procedimentos de transplante de cabelo, mas não há evidências que é mais efetivo que os tratamentos com minoxidil e finasterida.

A padronização de protocolos dos métodos empregados para o preparo, sistema de centrifugação, volume de sangue processado, nível de concentração de plaquetas, volume apropriado de PRP, tipo de ativação utilizado, profundidade apropriada para injeção do autólogo, distância entre os locais de injeção, exame complementar de sangue são outros fatores que têm dificultado a sistematização do tratamento com autólogos plaquetários¹⁹.

No processo de obtenção dos diferentes plasmas um fator importante para o desenvolvimento das pesquisas é a sistematização de protocolos. Diferenças nas concentrações são encontradas pelas diferentes metodologias que têm sido usadas com resultados, algumas vezes, não bem definidas como o melhoramento no processo de cicatrização. O aumento da força de rotação é conhecido por aumentar a concentração plaquetária, porém forças elevadas podem ativar as plaquetas prematuramente¹².

Razões das controvérsias da terapia com PRP são devido à falta de estudos clínicos controlados e estudos clínicos randomizados. Não existe consenso em relação às indicações e contra indicações da terapia com PRP e se verifica ausência de protocolos padronizados²⁴. Os diferentes protocolos para obtenção de PRF são na forma gel, daí adotar o termo iL-PRF¹⁹. Rossi Jr *et al.*, 2020²⁵, desenvolveram um Protocolo com PRP Plasma Gel para obtenção melhorias na derme em procedimentos estéticos faciais, o qual foi proposto como um procedimento simples, seguro e acessível a um maior número de pacientes promovendo uma melhora progressiva da pele.

Protocolo de dupla centrifugação do PRP.

Há uma variedade no modo como é obtido, nos resultados clínicos e na maneira de aplicação do PRP (Schiavone, 2018). Baseando-se na contagem leucocitária no arcabouço de fibrina, classifica-se o PRP em quatro tipos: o PRP puro, a L-PRP, a PRF puro e a L-PRF. No protocolo PRP a primeira centrifugação a RCF é de 900 g por 5 min e de 1.000 g por 10 min na segunda centrifugação¹⁴.

O sangue é colhido em tubos de 8ml já contendo ácido cítrico, citrato de sódio e dextrose. Os tubos são centrifugados a 300g de força por 5 minutos, a 20°C. Coleta o plasma sobrenadante com a porção leucocitária (buffy. Coat). A porção eritrocitária é desprezada produzindo um PRP com

leucócitos. A segunda centrifugação a 700 g, por 17 minutos, a 20°C. O plasma pobre em plaquetas colhido por uma injeção de iL-PRF pronto para ser injetado. Comparado o iL-PRF com a injeção do plasma integral aumenta 4,5 vezes a concentração plaquetária, 2 vezes o número de granulócitos, 4,5 vezes o número de linfócitos e 5 vezes os valores de fibrinogênio¹⁹.

Uso de concentrados sanguíneos autólogos nos procedimentos estéticos.

PRP tem mostrado considerável indução de efeitos na pele como o estímulo à proliferação dos fibroblastos dermais e células tronco derivadas de tecido adiposo e isto age como arcabouço para o aumento dos tecidos moles ao injetar ácido hialurônico, gordura injetável e transplantes. O PRP ajuda na mitigação de cicatrizes de acne e dobra nasolabial. Colágeno mais denso foi observado nas áreas que receberam injeção de PRP, e a explicação científica para isso é que ele ajusta os níveis de colágeno tipo I e as matrizes de metaloproteinases 1 e 2 (MMP1 and MMP2). Dessa forma, o PRP tem chamado a atenção de dermatologistas no campo da estética para o rejuvenescimento da pele^{12,26}.

Devido aos benefícios do PRP tem muitos modos de aplicação clínica na cirurgia estética facial incluindo o uso tópico, injetável, facelift, blefaroplastia, tratamento de foto rejuvenescimento a laser, implante de gordura, transplante de cabelo e hemostasia²⁷. Aplicação de PRP promove no local aplicado um aumento significativo da quantidade de fatores de crescimento que potencializam a angiogênese, proliferação e diferenciação celular. Uma concentração de fatores de crescimento superior à do sangue periférico contribui para a síntese da matriz extracelular e como fator promotor da atividade antimicrobiana¹³.

As lesões de pele humanas podem requerer tratamentos de alto custo; entretendo, considerando o baixo custo, segurança e eficiência do PRF, esta seria considerada uma opção terapêutica relevante para feridas refratárias e uma estratégia alternativa de tratamento promissora se as terapias padrão falham. O PRF também acelerou a cura de feridas recentes, com o uso de PRF as feridas maiores requerem menos tempo para recuperarem e com menos trocas de curativos. Também menor dor e exsudato foi reportado com PRF, porém sem significância estatística. Este resultado foi confirmado por outros estudos que também reportaram que a PRF reduz a dor pós operatória, exsudato, edema e fenômenos infecciosos¹⁶.

Fatores de Crescimento Plaquetários.

Há ação comprovada de fatores de crescimento dos fibroblastos e colágeno dérmicos. A aplicação tópica de fatores de crescimento resultou em melhora do fotoenvelhecimento relacionada à formação de colágeno novo, espessamento epidérmico, e melhora na aparência clínica da pele com redução visível de rugas. Os fatores de crescimento presentes em maiores concentrações no PRP incluem: PDGF, TGF²⁰. Utilizando a mesma técnica de quantificação, Donadussi, 2012 encontrou resultados semelhantes, demonstrando aumento na concentração de PDGF em 440% e de TGF beta em 346% no concentrado de plaquetas processado como PRP.

Existem pelo menos 60 diferentes substâncias biologicamente ativas nas plaquetas que estão envolvidas nos processos de reparo tecidual, como quimiotaxia, proliferação celular, angiogênese, diferenciação, deposição de matriz extracelular, modulação imunológica, atividade antimicrobiana e remodelação. Essas substâncias estão contidas nos grânulos-alfa e outros grânulos liberados pela ativação das plaquetas. Elas exibem uma grande habilidade de indução de formação de tecidos, como a iniciação e modulação de cicatrização de lesões em tecidos moles e ossos¹⁸.

Entre os fatores de crescimento liberados pelas plaquetas após a ativação identificados até agora, estão: PDGF (fator de crescimento derivados de plaquetas), TGF- α e β (fatores de crescimento transformadores alfa e beta), EGF (fator de crescimento epidérmico), FGF (fator de crescimento de fibroblastos), KGF (fator de crescimento de queratinócitos), IGF (fator de crescimento semelhante à insulina), PDEGF (fator de crescimento epidérmico derivado de plaquetas), IL-8 (interleucina-8), TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), CTGR (fator de crescimento do tecido conectivo) e GM-CSF (fator estimulador colônias de granulócitos e macrófagos)¹⁵.

As plaquetas desempenham papel vital na cicatrização de feridas, desprendem fatores de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador (TGF- β) e fator de crescimento semelhante insulina uma vez que são ativados. As plaquetas secretam fibrina, fibronectina e vitronectina, as quais agem como uma matriz para o tecido conjuntivo e como moléculas adesivas para migração celular mais eficiente. Desempenhando um papel crucial na proliferação celular, síntese de colágeno e formação óssea. Isto levou ao desenvolvimento de numerosas técnicas de concentrados plaquetários autólogos ao longo dos anos tais como PRP e PRF¹⁸.

Fisiologicamente a função das plaquetas como agentes hemostáticos, aderindo a áreas destituídas de endotélio para formar o tampão plaquetário selador da parede vascular. A adesão plaquetária desperta sua ativação, com subsequente degranulação, desprendendo o conteúdo granular. Esta qualidade básica para a qual as injeções plaquetárias são usadas está bem conhecida como reação de desprendimento que segue a sua ativação. Nesta reação, grandes quantidades de moléculas bioativas são desprendidas e são capazes de modificar a proliferação celular, diferenciação, remodelação da matriz, angiogênese, aumento na cicatrização das feridas e regeneração tecidual. O componente chave das plaquetas que é atribuído ser o que tem maior influência a este respeito é o alfa grânulo o qual está sobrecarregado de fatores de crescimento¹³.

Aplicações terapêuticas do PRP

O PRP desempenha um papel vital no processo de cicatrização de feridas que pode ser dividido em três fases: ativação bioquímica, ativação celular e resposta celular. Primeiro, há uma conversão da lesão mecânica em sinais bioquímicos. A cascata de coagulação permite que a fibrina facilite homeostase e ativa a trombina. Trombina, cloreto de cálcio e ADP desencadeiam a ativação das plaquetas, levando à liberação de grânulos alfa das plaquetas, com a secreção subsequente de uma grande variedade de fatores de crescimento e diferenciação¹⁰.

A administração intradérmica e subcutânea de matriz da PRF induz a ativação de fibroblastos e a formação de novos depósitos de colágeno. A ação das plaquetas e seus fatores de crescimento em reparação tecidual, quando utilizados na forma de concentrado de plaquetas, tem sido descrita com bons resultados em diferentes áreas, como regeneração de nervos periféricos, periodontia para enxertos ósseos, hemostasia em procedimentos de cirurgia plástica, e cirurgia de implantes de capilar. O PRP é injetado na derme isoladamente para o preenchimento cutâneo, tratamento de cicatrizes de acne e especialmente na região do sulco naso-labial¹⁵.

Adicionalmente, foi observado in vitro que o PRP estimulou o crescimento de osteoblastos e fibroblastos gengivais e apresentou papel supressor em células epiteliais. O uso do PRP demonstrou estímulo na proliferação de fibroblastos dérmicos cultivados, sendo o aumento na proliferação dependente da concentração de PRP utilizada.¹⁵ Ativação e secreção de fatores de crescimento começam com a adição de trombina exógena ou íons de cálcio atingindo o pico dentro de horas¹⁶. Também foi demonstrado que a ativação com gluconato de cálcio e trombina parece ser imprescindível para adequada liberação e concentração dos fatores de crescimento PDGF e TGF beta¹⁵.

DISCUSSÃO

Andia em 2013 aponta novos dados clínicos que sugerem que as terapias de PRP podem explorar diferentes mecanismos regenerativos, daí a importância na reparação de tecidos porque ajudam a criar o ambiente biológico interno mais propício à restauração da homeostase tecidual. Fornecendo um grande número de fatores de crescimento que podem melhorar o reparo por diversos mecanismos, incluindo a regulação da inflamação, angiogênese, e síntese e remodelação de novos tecidos. Ao gerar trombina e fibrina, os PRPs são significativos na hemostasia e podem ser aplicados durante a cirurgia para prevenir a perda de sangue.

Yu et al, 2018 mostram que a injeção direta de PRP no local da lesão, sem a necessidade de ativação, é um atrativo e uma alternativa palpável, devido à ativação ser supostamente atribuída ao trauma causado pela agulha e/ou colágeno residual, resultando na redução do custo e no tempo de preparação. Shah-Desai et al., em 2021 aplicam o PRP para rejuvenescimento periocular num procedimento particularmente desafiador devido à intrincada e delicada anatomia da região periorbital que é a primeira área da face a mostrar sinais de envelhecimento. Um seguro rejuvenescimento e com aparência natural da delicada região periorbital e das estruturas de suporte, exige conhecimento avançado da anatomia, das proporções faciais ideais e de métodos eficazes de rejuvenescimento.

Evidências clínicas da eficácia do PRP em procedimentos estéticos são trazidas nos resultados de uma revisão sistemática da literatura em 2017 por Frautschi et al., aplicações na pele (29%), couro cabeludo (26%), lipofilling (21%), fototerapia a laser fracionado (13%) e cirurgia facial (11%). Dos 36 dos 38 estudos selecionados relataram um efeito positivo da aplicação de PRP, incluindo melhor cicatrização, correção de rugas, aumento do crescimento do cabelo/sobrevivência do enxerto e satisfação do paciente.

Elghblawi, 2018 sugere o PRP como um estímulo máximo para o crescimento do cabelo. Ressaltando o aumento da elasticidade dermal pela proliferação de queratinócitos e fibroblastos, produção de colágeno e estímulo à síntese de ácido hialurônico. O ácido hialurônico afeta a umidade da pele pela capacidade de reter moléculas de água que dão volume e turgor à pele, o PRP acelera o rejuvenescimento da pele também pelos vários fatores de crescimento. Há a remoção dos componentes da matriz extracelular foto danificados induzindo a síntese de colágeno pelos fibroblastos dermais o que faz o PRP um achado interessante para procedimentos estéticos²⁶.

Segundo Mijiritsky, 2021 o valor agregado do uso de técnicas de rejuvenescimento facial é a capacidade de aplicar fatores de crescimento em cicatriz, acne, região periorbital e áreas de pigmentação. A região periorbital é uma área da face que permite estimar a idade de uma pessoa e tem aspectos estéticos e de beleza. Esta área é propensa a pigmentação, rugas, eritema, diminuição da elasticidade da pele e eventos relacionados à idade da pessoa. O PRP aumenta o rejuvenescimento ao induzir a síntese de colágeno e a proliferação de fibroblastos dérmicos. O envelhecimento facial é causado por alterações da matriz extracelular (MEC) e má proliferação de fibroblastos.

O uso terapêutico do PRP nos últimos 20 anos demonstrou ser um tratamento seguro, próspero e efetivo. Porém cuidados especiais devem ser tomados em casos de infecção, doenças autoimunes, anemia, câncer, uso de esteroides e com aqueles com um nível baixo de plaquetas¹⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Administração isolada intradérmica e subcutânea de matriz da PRF, inclusa no acrônimo PRP, pode induzir a ativação de fibroblastos e a formação de depósitos de colágeno. Plaquetas e fatores de crescimento usados na reparação tecidual, tem bons resultados em diferentes áreas, como regeneração, hemostasia acelerando a recuperação de lesões. Usa-se os concentrados plaquetários no preenchimento cutâneo, tratamento de cicatrizes de acne, otimização dos implantes capilares e especialmente na remodelação da região do sulco nasolabial.

REFERÊNCIAS

1. Pinto NR, Ubilla M, Zamora Y, Del Rio V, Dohan Ehrenfest DM, Quirynen M. Leucocyte-and platelet-rich fibrin L-PRF as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcer: a prospective cohort study. **Platelets**. 2017; 29(5):468-475
2. Andia I, Abate M. Platelet Rich Plasma: Underlying Biology and Clinical Correlates. Review. **Regen Med**. 2013;8(5):645-58.
3. Giordano S, Romeo M, Lankinen P. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: Does it work? Evidence for meta-analysis. **J Cosmetic Dermatol**. 2017;16(3): 374-381
4. Zumarán CC, Parra M V, Olate, SA, Fernández EG, Muñoz FT, Haidar ZS. The 3 R's for PRF: A "Super" Tri-Dimensional Biomaterial for Contemporary Naturally-Guided Oro-Maxillo-Facial Soft and Hard Tissue Repair, Reconstruction and Regeneration. **Materials** 2018; 11(8): 1293;1-15
5. Miron RJ, Choukroun J. Fibrina rica em plaquetas na odontologia e medicina regenerativa e estética. **Bases biológicas e aplicação clínica**. Trad Paulo Rosseti. São Paulo. Quintessence editora, 2018
6. Di Liddo R, Bertalot T, Borean A, Pirola I, Argentoni A, Schrenk S, Cenzi C, Capelli S, Conconi MT, Parnigotto PP. Leukocyte and Platelet-rich Fibrin: a carrier of autologous multipotent cells for regenerative medicine. **J. Cell. Mol. Med**. 2018; 22 (3):1840-1854.
7. Souza FG, Fernandes BL, Rebellato CLK, Aguiar AM, Fracaro L, Brofman PPS. Proliferation and differentiation of stem cells in contact with eluate from fibrin-rich plasma membrane. **Rev. Bras. Ortop**. 2018;53 (1): 45-52.
8. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: História, Biology, Mecanismos of Action, and Classification. **Review Article Skin Appendage Disorders**. 2018; 4:18-24.
9. Rodrigues BL, Annicchino-Bizzacchi, JM. Número de plaquetas e níveis de fatores de crescimento no plasma rico em plaquetas (PRP) fresco e LIOFILIZADO e duas correlação com parâmetros de crescimento e efeito clínico na alopecia androgenética. **Dissertação de Mestrado**. Or. Joyce Maria Annicchino-Bizzacchi. Unesp. Campinas 2017.
10. Mijiritsky E, Assaf HD, Peleg O, Shacham M, Cerroni L, Mangani L. Use of PRP, PRF and CGF in Periodontal Regeneration and Facial Rejuvenation—A. **Biology** 2021:10(4), 317-340.
11. Chellini F, Tani A, Vallone L, Nosi D, Pavan P, Bambi F, Orlandini SZ, Sassoli C. PRP Prevents In Vitro Transforming Growth Factor- β 1-Induced Fibroblast to Myofibroblast Transition: Involvement of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-A/VEGF Receptor-1-Mediated Signaling. Study in vitro. **Cells** 2018;7(9)142-165.
12. Abuaf O, Yildiz H, Baloglu H, Bilgili M, Simsek H, Dogan B. Histologic evidence of new collagen formulation using platelet rich plasma in skin rejuvenation: a prospective controlled clinical study. **Ann Dermatol**. 2016; 28:718-724.
13. Amorim ARSR, Pereira IG. Plasma rico em plaquetas em medicina dentária. **Dissertação (Mestrado)**. Programa de Mestrado Integrado em Medicina Dentária. Un. do Porto, 2017. 33p.
14. Cervantes J, Perpétua M, Wuong LL, Eber AE, Fricke ACV, Wikramanayake TC, Jimenez JJ. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma for Androgenetic Alopecia: A Review of the Literature. **Skin Appendage Disorders** 2018; 4:1-11.
15. Donadussi M. Revisão sistemática da literatura sobre a efetividade clínica do plasma rico em plaquetas para o tratamento dermatológico estético. 98 f.Or: Prof. Dr. Jefferson Braga Silva. **Dissertação (Mestrado)** – PUC-RS. Porto Alegre: PUCRS, 2012.
16. Yu P, Zhai Z, Jin X, Yang X, Qi Z. Clinical Application of Platelet-Rich Fibrin in Plastic and Reconstructive Surgery: A Systematic Review. **Aesthetic Plast Surg**. 2018; 42(2):511-519.

17. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, Schönberger JP, Hoffmann J, Overdevest EP, Zundert, AV. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. **J Extra Corpor Technol.** 2006;38(2):174-187.
18. Karde PA, Sethi KS, Mahale SA, Khedkar SU, Patil AG, Joshi CP. Comparative evaluation of platelet count and antimicrobial efficacy of injectable platelet-rich fibrin with other platelet concentrates: An in vitro study. **J Indian Soc Periodontol.** 2017; 21:97-101
19. Schiavone G, Paradisi A, Ricci F, Abeni A. Injectable Platelet-, Leukocyte-, and Fibrin-Rich Plasma (iL-PRF) in the Management of Androgenetic Alopecia. Observational Study. **Dermatologic Surgery.** 2018; 44(9): 1183-1190.
20. Sclafani AP, McCormick SA. Induction of dermal collagenesis, angiogenesis, and adipogenesis in human skin by injection of platelet-rich fibrin matrix. **Clinical Trial Arch Facial Plast Surg.** 2012;14(2):132-6
21. Shah-Desai, Sabrina; Joganathan, Varajini. Novel technique of non-surgical rejuvenation of infraorbital dark circles., 2021. **Journal of Cosmetic Dermatology.** 2021; 20(4):1214-1220.
22. Dohan Ehrenfest DM, Pinto NR, Pereda A, Jiménez P, Corso MD, Kang BS, Nally M, Lanata N, Wang HL, Quirynen M. 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. Original Article. **Platelets.** 2018; 29(2):171-184.
23. Giordano S, Romeo M, di Summa P, Salval A, Lankinen P. A Meta-analysis On Evidence Of Platelet-rich Plasma for Androgenetic Alopecia. **Int J Trichology.** 2018;10(1):1-10.
24. Kitamura Y, Suzuki M, Tsukioka T, Isobe, Tsujino, T, Watanabe T, Watanabe T, Okudera H, Nakata K, Tanaka T, Kawas T. Spectrophotometric determination of platelet counts in platelet-rich plasma. **Int Jourf Implant Dentistry.** 2018; 4(29):1-8.
25. Rossi Junior R, Leal Rossi C, Leal Rossi A, Rossi de Souza B. PRP Plasma Gel Protocolo de Obtenção para uso em procedimentos estéticos. **Aesth Orofacial Sci.** 2020;1(1):1-8.
26. Elghblawi E. Plasma-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering. Review. **J Cosmet Dermatol.** 2018;17(3): 423-439.
27. Frautschi RS, Hawhem A M, Halasa B, Cakmakoglu C, Zins JE. Current Evidence for Clinical Efficacy of Platelet Rich Plasma in Aesthetic Surgery: A Systematic Review. **Aesthetic Surgery Journal.** 2017; 37(3): 353-362.
28. Piaia TC, Souza DM de, Souza MS de, Tortelli SAC. Protocolo para rejuvenescimento facial minimamente invasivo em idosos. **Aesth Orofacial Sci.** 2021; 2(1):15-26.