

Estimulação da produção de colágeno no rejuvenescimento facial com a aplicação de plasma rico em plaquetas: uma revisão da literatura

Stimulation of collagen production in facial rejuvenation with the application of platelet-rich plasma: a literature review

Estimulación de la producción de colágeno en el rejuvenecimiento facial con la aplicación de plasma rico en plaquetas: revisión de la literatura

Recebido: 23/01/2023 | Revisado: 04/02/2023 | Aceitado: 06/02/2023 | Publicado: 11/02/2023

Even Herlany Pereira Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7566-1282>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: even.herlay@gmail.com

Hélio Mateus Silva Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1551-8139>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: helio_mateus@hotmail.com

Odnir Silva Monteiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-9720>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: odnir.monteiro@hotmail.com

Nikaely Brandão Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9177-1198>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: barbosanikaely@gmail.com

Denise Mayara Silva de Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7436-5761>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: denisemelu@hotmail.com

Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6337-5166>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: tereza.garces@iesvap.edu.br

Ivã Sales Magalhães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7614-7186>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: iva.sales@hotmail.com

Artur Alexandre de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3373-1929>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: arthuralexandre125@hotmail.com

Janyere Alexandrino de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7716-0473>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: janyalexandrino@gmail.com

Resumo

Objetivo: O estudo objetiva realizar uma análise na literatura sobre a produção de colágeno no rejuvenescimento facial com uso da aplicação de plasma rico em plaquetas, analisando quais estudos já estão presente na literatura e de que forma esse novo método é abordado por eles. **Metodologia:** A pesquisa trata-se de uma revisão integrativa na literatura, através de uma busca nos bancos de dados PubMed, Web of Science, Science Direct e MEDLINE, com a utilização dos descritores associados a operadores booleanos: “((Facial rejuvenation) AND (Platelet-rich plasma)) AND (Platelet-derived growth factor)”, no período do mês de abril de 2022. **Resultados:** A pesquisa retornou artigos primários e secundários, foram encontrados ao todo 91 artigos que posteriormente foram analisados e incluídos apenas 10 associados ao tema dessa revisão. **Considerações finais:** O plasma rico em plaquetas desempenha um papel positivo na regeneração do tecido, com alto nível de plaquetas e fatores de crescimento. Bem como sua aplicação na estética mostra dados crescentes nos últimos anos, porém a pequena quantidade de ensaios clínicos randomizados limita o esclarecimento da aplicação técnica e o desenvolvimento de novos estudos, por não apresentar padronização em seus métodos.

Palavras-chave: Rejuvenescimento facial; Plasma rico em plaquetas; Fator de crescimento derivado de plaquetas.

Abstract

Objective: The study aims to analyze the literature on collagen production in facial rejuvenation using platelet-rich plasma, analyzing which studies are already present in the literature and how this new method is approached by them. **Methodology:** The research is an integrative literature review, through a search in PubMed, Web of Science, Science Direct and MEDLINE databases, using the descriptors associated with Boolean operators: “((Facial rejuvenation) AND (Platelet-rich plasma)) AND (Platelet-derived growth factor)”, in the period of April 2022. **Results:** The search returned primary and secondary articles, a total of 91 articles were found that were later analyzed and only 10 associated with the theme of this review were included. **Final considerations:** Platelet-rich plasma plays a positive role in tissue regeneration, with high level of platelets and growth factors. As well as its application in aesthetics, there has been increasing data in recent years, but the small number of randomized clinical trials limits the clarification of the technical application and the development of new studies, as they do not present standardization in their methods.

Keywords: Facial rejuvenation; Platelet-rich plasma; Platelet-derived growth factor.

Resumen

Objetivo: El estudio tiene como objetivo analizar la literatura sobre la producción de colágeno en el rejuvenecimiento facial con plasma rico en plaquetas, analizando qué estudios ya están presentes en la literatura y cómo abordan este nuevo método. **Metodología:** La investigación es una revisión integradora de la literatura, a través de una búsqueda en las bases de datos PubMed, Web of Science, Science Direct y MEDLINE, utilizando los descriptores asociados a los operadores booleanos: “((Rejuvenecimiento facial) AND (Plasma rico en plaquetas)) AND (factor de crecimiento derivado de plaquetas)”, en el período de abril de 2022. **Resultados:** La búsqueda arrojó artículos primarios y secundarios, se encontraron un total de 91 artículos que luego fueron analizados y solo se incluyeron 10 asociados al tema de esta revisión. **Consideraciones finales:** El plasma rico en plaquetas juega un papel positivo en la regeneración tisular, con alto nivel de plaquetas y factores de crecimiento. Además de su aplicación en estética, ha habido un aumento de datos en los últimos años, pero el escaso número de ensayos clínicos aleatorizados limita el esclarecimiento de la aplicación técnica y el desarrollo de nuevos estudios, ya que no presentan estandarización en sus métodos.

Palabras clave: Rejuvenecimiento facial; Plasma rico en plaquetas; Factor de crecimiento derivado de plaquetas.

1. Introdução

Com o decorrer dos anos nosso organismo começa a passar por um processo fisiologicamente natural que é o envelhecimento, a pele por exemplo é um órgão que também acaba sendo submetida a essa transição. Algumas pessoas apresentam fisionomia mais velha do que outras por diversas causas, das quais existem condições que levam ao aceleração de fatores intrínsecos que proporcionam à amplificação desse processo, sendo estes associados com fatores extrínsecos, por exemplo maus hábitos alimentares, tabagismo, temperaturas, exposição às radiações ultravioletas e radicais livres, poluição e estresse (Hui et al., 2017). Desse modo, as características fisiológicas e morfológicas da pele se modificam com o tempo, sendo clinicamente caracterizadas por atrofiamento cutâneo com conseqüente proeminência dos vasos sanguíneos, flacidez, ressecamento, perda da elasticidade, discromias, telangiectasias e rugas. Outras alterações também contribuem na agravação do processo como no tônus muscular, perda de tecido subcutâneo, absorção óssea e degeneração de cartilagens (Pavani & Fernandes, 2017; Rodrigues et al., 2019).

É bem evidente de que a aparência da pele do rosto é um dos fatores mais indicativo de percepção do avanço da idade e que as repetitivas expressões faciais também agravam a formação de rugas nessa região. É cada vez mais notório a preocupação de homens e mulheres com a aparência facial e dos sinais visíveis do envelhecimento, isso pode ser observado pelo aumento dos gastos e investimentos em procedimentos estéticos e cosméticos (Trojahn et al., 2015; Rodrigues et al., 2019). Visto que a população hoje em dia se preocupa muito com a estética, aparência e saúde da pele, sendo esses cuidados intimamente relacionados com a autoestima e as relações sociais (Hui et al., 2017). Com medidas de auto cuidado e estratégias para retardar, amenizar e/ou prevenir os sinais progressivos do envelhecimento, tem surgido nos últimos anos cuidados específicos com o tecido cutâneo. Com isso há uma evidente busca por procedimentos que sejam toleráveis, seguros e pouco invasivos. Uma dessas estratégias é a terapia com Plasma Rico em Plaquetas (PRP) que surgiu como uma alternativa de tratamento na área da dermatologia e estética devido à capacidade de induzir o crescimento celular na pele, retardando e

atenuando o processo de envelhecimento (Amini et al., 2015; Fedyakova et al., 2018).

A área da saúde especializada na prática da medicina estética certificou recentemente um grande avanço no número de produtos injetáveis de concentrado de plaquetas contendo quantidades suprafisiológicas de plaquetas e fatores de crescimento rico em plasma (FCRP) autólogos para estimular o reparo tecidual e o rejuvenescimento da pele (Haidar et al., 2020). Os fatores de crescimento constituintes desses concentrados plasmáticos foram desenvolvidos como uma nova modalidade terapêutica promissora por regular processos importantes no rejuvenescimento da pele, incluindo migração celular, angiogênese, proliferação celular e deposição de colágeno (Fabi & Sundaram, 2014; Barone et al., 2019).

Esse novo tratamento com uso de PRP e FCRP foram os primeiros concentrados de plasma a serem desenvolvidos e os dois métodos requerem a adição de trombina bovina ou íons de cálcio durante a coleta de sangue inicial para ativar a liberação do fator de crescimento plaquetário, seguido de anticoagulantes não autólogos para formar concentrados líquidos após o processo de centrifugação. Atualmente o PRP é amplamente utilizado em diversas especialidades médicas e orais, onde requer uma centrifugação em duas etapas para produzi-lo, sendo considerado um composto predominantemente por plaquetas e fatores de crescimento com um número limitado de leucócitos (Gholami et al., 2016; Haidar et al., 2020).

Portanto, de acordo com essa breve contextualização sobre um tema que vem ganhando destaque cada vez mais na área da estética atual, é relevante a produção de novos estudos na literatura que abordem essa nova metodologia de tratamento para melhor domínio sobre o método, tendo em vista que o uso desta aplicação de PRF tem sido relatado para o tratamento de vários procedimentos bucomaxilofaciais por especialistas na área (Izol & Uner, 2019, Ozsagir et al., 2020). Com essa ideia, a proposta desse estudo objetiva realizar uma busca na literatura sobre a produção de colágeno no rejuvenescimento facial com uso da aplicação de plasma rico em plaquetas, analisando quais estudos já estão presentes na literatura e de que forma esse novo método é abordado por eles, com foco na obtenção de mais conhecimento sobre o tema.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, através de uma pesquisa nos bancos de dados PubMed, Web of Science, Science Direct e MEDLINE.

2.1 Critério de Inclusão

Para obter resultados satisfatórios com relação ao objetivo do trabalho, adotou-se critérios de inclusão para contagem final, entrando artigos em idioma inglês, português e espanhol publicados nos últimos cinco anos e que abordassem assuntos associados a estimulação da produção de colágeno no rejuvenescimento com uso de plasma rico em plaquetas. Bem como os artigos que não tinham correlação com o tema e que não obedeciam aos critérios de inclusão foram excluídos, como duplicadas, artigos que fogem da temática da pesquisa ou fora do período selecionado de publicação.

2.2 Estratégia de Busca

A busca foi realizada com a utilização dos descritores associados a operadores booleanos: “((Facial rejuvenation) AND (Platelet-rich plasma)) AND (Platelet-derived growth factor)”, no período do mês de abril de 2022, levando em consideração uma análise qualitativa e quantitativa dos artigos que abordassem a temática do trabalho. A identificação e escolha dos estudos foi baseada nos artigos de acesso aberto, realizando uma análise inicial do título e do resumo dos trabalhos e posteriormente os artigos incluídos foram analisados em sua forma integral. Com a pesquisa foram encontrados ao todo 91 artigos que posteriormente foram analisados e incluídos apenas 10, por apenas esses atenderem aos critérios de elegibilidade e inclusão na síntese interpretativa

3. Revisão na Literatura

A pele de acordo com o passar dos anos sobre diversas alterações bioquímicas, morfológicas e fisiológicas que acaba afetando a estética da pele, esse processo de envelhecimento pode ser dividido em duas formas, o envelhecimento intrínseco ou cronológico e extrínseco ou actínico (Teston, 2010). O processo intrínseco é influenciado diretamente pela genética de cada indivíduo, sendo associado a deterioração natural dos componentes da pele e alterações estruturais no tecido subcutâneo que ocorrem ao longo do tempo, apresentando características de flacidez, perda do volume facial, aparecimento de linhas de expressão e rugas, mas permanece com seus padrões geométricos normais (Ruivo, 2014; Aldag et al., 2016). Já o envelhecimento extrínseco é vinculado a fatores ambientais, principalmente a exposição ao sol, poluição do ar, fumaça, cigarro, dentre outros (Krutmann et al., 2017). Diferentemente do intrínseco, este é caracterizado pela presença de discromia, atrofia epidérmica, pigmentação (manchas) e rugas profundas (Aldag et al., 2016).

Sendo considerado um processo bem dinâmico e complexo, o envelhecimento provoca uma diminuição progressiva nas funções biológicas e na capacidade de o organismo tolerar o estresse metabólico com o tempo. De acordo com o aparecimento dos seus sinais, incluindo alterações estruturais, funcionais e estéticas, e com o percentual da população idosa aumentando continuamente, mais pessoas estão buscando melhorar sua saúde e aparência. Como os avanços no conhecimento e entendimento dos mecanismos subjacentes ao envelhecimento da pele, surgiram intervenções mais eficazes para prevenir e reverter essas alterações cutâneas associadas a idade, como o caso da aplicação de PRP (Mokos et al., 2018).

3.1 Envelhecimento Cutâneo

Recentes descobertas na área da biologia da pele têm levado a uma maior compreensão sobre a homeostase e o processo de envelhecimento cutâneo, como também os mecanismos pelos quais a radiação ultravioleta contribui para os danos e as doenças dermatológicas. Com essa visão, faz-se o entendimento de que o processo de envelhecimento intrínseco é inevitável, por ser geneticamente determinado, sendo acometido com o avanço da idade (Amini et al., 2015; Trojahn et al., 2015). Esse processo é clinicamente caracterizado pelo aparecimento de rugas, manchas, flacidez, diminuição da capacidade de regeneração dos tecidos, perda do tônus, brilho e elasticidade, aumento da fragilidade do folículo piloso e atrofia da pele com elevação de vasos sanguíneos e perda de glândulas sebáceas. Bem como ocorrem alterações nos músculos, como perda de tecido subcutâneo, de densidade dos ossos faciais e cartilagens (Charles de Sá et al., 2018; Pavani & Fernandes, 2017).

Dentre os componentes que constituem a pele, está o tecido conjuntivo, sendo composto principalmente de elastina e colágeno. A elastina está presente em menor concentração (2% a 4%), com importante função de fornecer a elasticidade à pele, já o colágeno representa cerca de 70% a 80% do peso seco da pele e fornece estrutura à derme. De caráter fisiológico o envelhecimento intrínseco determina a diminuição do número de fibroblastos, colágeno e elastina, como também diminuição da síntese das células epidérmicas, achatamento da junção dermoepidérmica, redução de melanócito e irregularidade nos queratinócitos, levando ao aparecimento das depressões e sulcos, conhecidos popularmente de rugas (Charles de Sá et al., 2018). Concomitante a esse processo, ocorre também um aumento da produção de metaloproteinases de matriz (MMPs), que tem o papel de degradar o colágeno e outras proteínas da matriz extracelular (MEC). Outras alterações também estão presentes, como diminuição dos níveis hormonais, que também contribuem no envelhecimento estrutural cutâneo, causando flacidez e desidratação (Elghblawi, 2018). Em contrapartida, entre as camadas da pele há receptores hormonais, principalmente androgênicos e estrogênicos, responsáveis por estimular a síntese de colágeno e de ácido hialurônico, na qual estes atuam na hidratação e controle das secreções sebáceas (Pavani & Fernandes, 2017).

3.2 Plasma rico em Plaquetas

O termo plasma enriquecido de plaquetas ou plasma rico em plaquetas (PRP) é um concentrado de plaquetas preparado a partir do sangue autólogo, sendo obtido através do método de centrifugação. Em seus constituintes existe uma alta concentração de plaquetas, de duas a nove vezes a mais da concentração basal (150.000-350.000/mm³), onde estas são constituídas de vários fatores de crescimento, como fator de crescimento transformador (TGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), dentre outros relevantes na formação e regeneração do tecido, síntese de colágeno e no processo de angiogênese (SamadI et al., 2019; Everds et al., 2018).

Com relação ao preparo do PRP existem vários, incluindo métodos automáticos e manuais. A segunda técnica é a mais acessível, de baixo custo e a mais utilizada, porém deve-se considerar as condições de esterilidade. Dependendo da metodologia aplicada, diferentes concentrações de plaquetas serão encontradas, o que influencia na qualidade e eficácia do produto. Vários protocolos têm sido propostos com diferentes variáveis dentro do processo, como o número de vezes de centrifugações, tempo e força da centrífuga e volume de sangue. No entanto, até o momento não há uma técnica padronizada, bem como não há uma opinião persistente sobre a quantidade total de plaquetas necessárias no PRP para que tenha efeito eficaz (Costa & Santos, 2016; Chorazewska et al., 2017; Zhang et al., 2018).

Independente das diversas metodologias usadas, os protocolos seguem os mesmos princípios em algumas etapas, como coleta de sangue, que é realizada imediatamente antes do uso. É de extra importância a realização em ambiente adequado, a fim de assegurar a esterilidade do procedimento. De modo geral é coletada em média cerca de 20 a 60 ml de sangue e colocado em um tubo contendo anticoagulante, para preservar a estrutura das plaquetas e evitar a ativação inadvertida (Costa & Santos, 2016; Chorazewska et al., 2017; Zhang et al., 2018).

Após essa etapa envolve outro processo de centrifugação, sendo repetida por uma ou mais rodadas para separar por gradiente de densidade uma camada de glóbulos vermelhos, uma camada sobrenadante de plasma pobre em plaquetas e uma intermediária chamada leucoplaquetária. Em algumas metodologias, orienta-se retirar as duas camadas superiores, colocando em outro tubo para uma nova centrifugação. O concentrado de plaquetas encontra-se na porção inferior do tubo e corresponde a aproximadamente 20% do volume, sendo que os 80% do sobrenadante, plasma pobre em plaquetas, é descartado. Portanto, a parte plaquetária localizada no fundo do tubo é ressuspendida no restante do plasma, formando assim o PRP (Costa & Santos, 2016; Esat et al., 2016).

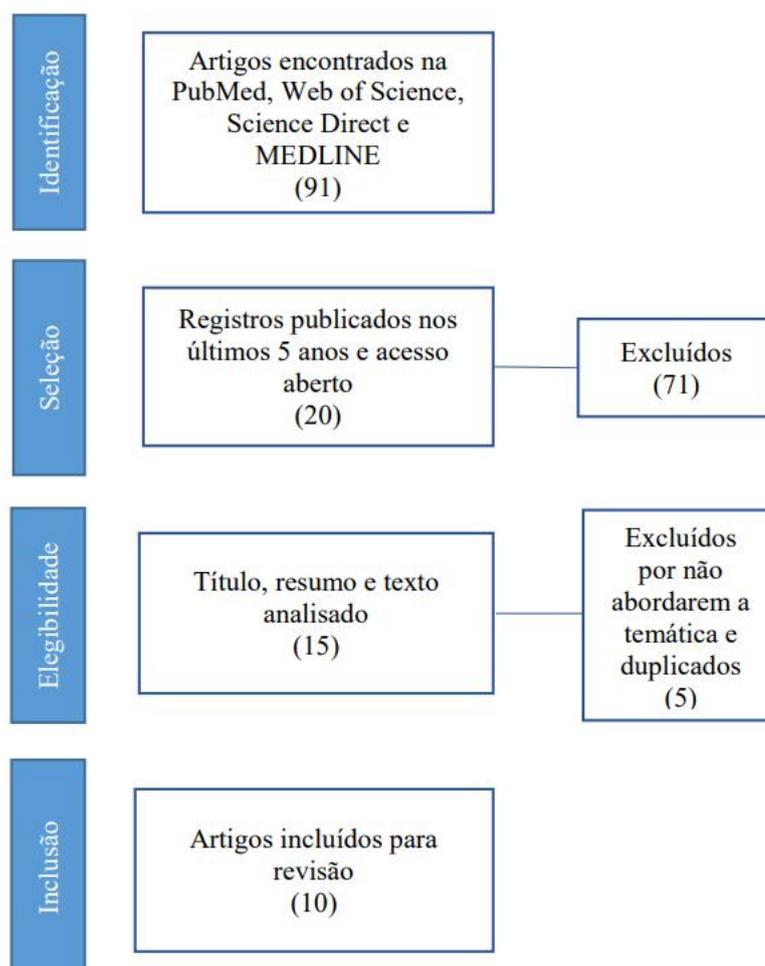
Como última etapa do processo, dá-se o preparo do plasma para aplicação no paciente. Em alguns protocolos é feita uma ativação antes da administração do PRP, na qual estimula a degranulação das plaquetas e a liberação dos fatores de crescimento, sendo geralmente adicionando trombina isolada ou associado a cloreto de cálcio (CaCl₂) (Zhang et al., 2018). No entanto, alguns médicos preferem injetar o PRP na sua forma de repouso, confiando na ativação plaquetária espontânea que ocorre logo depois da exposição ao colágeno nativo presente nos tecidos conjuntivos (Cameli et al., 2017; Cavallo et al., 2016). A contar desse momento, o PRP adquire uma consistência de gel, facilitando sua aplicação. Com relação a sua conservação, o PRP sem o ativador, pode ser armazenado por até seis meses à temperatura de -80°C, promovendo o descongelamento quando for necessário para uso (Costa & Santos, 2016; Chorazewska et al., 2017; Zhang et al., 2018). Vale ressaltar que os fatores de crescimento possuem meia-vida curta (de minutos a horas), e se não forem utilizados imediatamente após a ativação, podem ser degradados antes que os receptores adicionais estejam disponíveis no tecido (Cavallo et al., 2016)

4. Resultados e Discussão

De acordo com a seleção e leitura dos artigos, foi observado que dentre os 10 estudos (100%) selecionados para a presente pesquisa, o banco de dados Science Direct foi o que mais retornou resultados satisfatórios com 5 artigos (50%), em

segundo Web of Science 3 (30%) e a base Pubmed e MEDLINE com 1 (10%) artigo apenas para cada um. Após selecionados a partir do título e resumo, foi realizada uma análise pontual de informações que foram abordadas nos trabalhos e que se faz importante ressaltar. O fluxograma apresentado na Figura 1 mostra como se procedeu a escolha dos artigos para essa revisão.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos para a revisão.



Fonte: Autores.

O retorno da busca na literatura evidenciou a presença de artigos primários e secundários, dos quais todos ressaltam o método de tratamento com plasma rico em plaquetas, como uma nova proposta inovadora e bem relevante para os profissionais que atuam na área, tendo em vista seus grandes benefícios e aplicabilidade. Os dados extraídos podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1 - Informações extraídas dos artigos inclusos na pesquisa.

Primeiro autore ano	Título	Metodologia	Resultados encontrados	Conclusão
Liang et al., 2018	Precise Intradermal Injection of Nanofat-Derived Stromal Cells Combined with Platelet-Rich Fibrin Improves the Efficacy of Facial Skin Rejuvenation.	Ensaio clínico	As células-tronco derivadas de nanogordura (NFSCs) liberaram grandes quantidades de fatores de crescimento, como VEGF, bFGF, EGF e outros, onde aumentaram de maneira dependente do tempo. A textura da pele facial foi melhorada em maior extensão após a injeção combinada de NFSCs e PRP do que após a injeção de controle de ácido hialurônico. O grupo com PRF apresentou maior índice de satisfação. Nenhum dos tratamentos causou complicações.	Autores relatam que tanto a injeção de nanofat-PRF quanto a injeção de ácido hialurônico melhoram o estado da pele facial sem complicações graves, mas a primeira foi associada a maior aceitação do paciente, pelo fato de que a injeção de nanofat-PRF é um método seguro, altamente eficaz e prolongado para o rejuvenescimento da pele.
Badran et al., 2018	Lasers, Microneedling and Platelet-Rich Plasma for Skin Rejuvenation and Repair	Artigo de revisão	Todos os resultados histológicos revisados nos estudos que foram inclusos na pesquisa demonstram maior concentração de feixes de colágeno organizados com camada epidérmica mais espessa quando comparados aos grupos controle. No entanto, existe apenas um pequeno número de ensaios clínicos controlados que fornecem evidências de seu uso em combinação com métodos de rejuvenescimento de longa data.	O uso de PRP mostrou um potencial significativo como terapia autônoma ou combinada, juntamente com técnicas de laser ou microagulhamento para otimizar o rejuvenescimento facial. Porém, se faz necessário mais evidências para o estabelecimento do PRP como um suplemento aos métodos tradicionais de rejuvenescimento e reparo da pele para elucidar o mecanismo terapêutico e a dosagem ideal pela qual o PRP rejuvenesce a pele.
Samadi et al., 2019	The Use of Platelet-Rich Plasma in Aesthetic and Regenerative Medicine: A Comprehensive Review	Artigo de revisão	Como resultado da pesquisa foi demonstrado que as aplicações terapêuticas do PRP, inclui vários métodos para sua implantação clínica em condições relacionadas à medicina estética e regenerativa, como cicatrização de feridas, rejuvenescimento da pele e facial, restauração capilar, rejuvenescimento das mãos, aumento da mama e regeneração musculoesquelética, na qual foram revisadas.	O trabalho evidencia que o tratamento com plasma rico em plaquetas tem se mostrado um método eficaz brilhante para uma intervenção cosmética segura e eficiente. No entanto, mais estudos são necessários para melhor compreensão das suas limitações e benefícios.
Wang et al., 2019	Fluid platelet-rich fibrin stimulates greater dermal skin fibroblast cell migration, proliferation, and collagen synthesis when compared to platelet-rich plasma	Ensaio clínico	Todos os concentrados de plaquetas não foram tóxicos para as células demonstrando alta sobrevivência celular. Os fibroblastos da pele migraram mais de 350% no fluido-PRF quando comparados ao controle e PRP (aumento de 200%). Fluido-PRF também induziu significativamente maior proliferação celular em 5 dias. Embora tanto o PRP quanto o fluido-PRF induzam níveis de mRNA celular significativamente elevados, observou-se que os níveis de mRNA de TGF-beta, colágeno I e fibronectina foram todos significativamente mais altos no grupo fluido-PRF.	O estudo mostrou resultados promissores do uso de PRP e fluido-PRF e que comparados entre si, foi evidenciado um maior potencial regenerativo do fluido-PRF em fibroblastos da pele humana. E ressalta que uso clínico futuro desses componentes, em destaque o fluido-PRF, no campo da estética facial é necessária para avaliar melhor as vantagens da remoção do anticoagulante dos concentrados de plaquetas.

Peng, 2019	Platelet-Rich Plasma for Skin Rejuvenation: Facts, Fiction, and Pearls for Practice	Artigo de revisão	Os resultados mostram que o PRP parece ter eficácia no tratamento de cicatrizes de acne e, quando combinado com microagulhamento, tem melhores resultados em comparação com microagulhamento isolado e injeção isolada.	Os estudos clínicos que comparam vários métodos de aplicação ajudarão a fornecer uma melhor visão sobre qual PRP é mais adequado para vários fins estéticos. Porém, a realização de novos tratamentos bem controlados serão capazes de definir melhor a eficácia e minimizar a inevitável variabilidade entre sujeitos.
Semsarzadeh et al., 2020	Role of Platelet-Rich Plasma and the Science Behind Its Mechanism of Action: Its Many Uses Including Rejuvenation and Hair Growth	Artigo de revisão	As vidências dos artigos revisados demonstram que as preocupações com a segurança são insignificantes e os pacientes toleram bem o procedimento com pouco desconforto. E que os estudos atuais realizados suportam injeções mensais por pelo menos 3 meses para resultados significativos.	Embora os achados na literatura atual sejam promissores, mais estudos randomizados devem ser realizados com grandes números de amostra, protocolos padronizados com preparações de PRP e quantificação uniforme dos resultados.
Hassan et al., 2020	Injectable platelet-rich fibrin for facial rejuvenation: A prospective, single-center study	Relato de caso clínico	Uma melhora significativa nas manchas da superfície da pele e poros foi observada em 3 meses de acompanhamento. Outras variáveis, como textura da pele, rugas, manchas ultravioletas e porfirinas, também apresentaram melhora numérica. Todas as escalas FACE-Q que medem a satisfação com a aparência mostraram uma melhora significativa. Não foram relatados efeitos adversos relevantes.	Autores relatam que uma série de três injeções de i-PRF resultou em rejuvenescimento da pele do rosto em 3 meses de acompanhamento, conforme demonstrado por parâmetros de análise de pele melhorados e pontuações de auto avaliação do paciente e que não foram observados efeitos adversos importantes
Kim et al., 2020	The Effect of Hyaluronidase on the Fat Graft.	Ensaio clínico	Após 8 semanas de lipoenxertia, a retenção de volume média foi de 78,2% no grupo experimental e 68,6% no grupo controle. A fibrose considerável entre os glóbulos de gordura no grupo controle foi confirmada pela coloração com tricrômio de Masson. A coloração de imunofluorescência de CD31 foi realizada e os vasos corados foram contados. O número de vasos encontrados foi significativamente maior no grupo experimental do que no grupo controle.	Foi observado que o pré-tratamento da hialuronidase no local receptor do enxerto de gordura é uma boa opção para melhorar o resultado do enxerto de gordura no cenário clínico. Visto que esse método de lipoenxertia tem sido amplamente utilizado para a clínica de rejuvenescimento facial.
Kelm et al., 2022	Utility of platelet-rich plasma in aesthetics	Ensaio clínico	Comparado com solução salina, o PRP intradérmico demonstrou melhorias significativas nas rugas infraorbitais, nas dobras nasolabiais finas e linhas de marionete, através da observação da diminuição no escore de classificação de gravidade das rugas e melhora na textura e tom da pele percebida pelos pacientes. Os resultados genéticos e histológicos foram avaliados após a terapia com PRP com um aumento significativo na densidade de colágeno e regulação positiva do gene. Porém, essas alterações nem sempre se traduzem em um efeito clinicamente observável.	O papel do PRP na medicina estética é promissor, especialmente por ter demonstrado eficácia no tratamento de pacientes com queixas de envelhecimento cutâneo, cicatrizes e despigmentação. Foi relatado também que embora o PRP nem sempre seja a terapia de primeira linha, pode servir melhor como coadjuvante de outras modalidades terapêuticas disponíveis e aumentar a satisfação do paciente.

Murray et al., 2022	Platelet-Rich Fibrin	Artigo de revisão	O tratamento com concentrados de plaquetas tópicos e injetáveis mostrou melhorias no volume, textura e tom da pele facial, como também na diminuição das rítes	A falta de padronização de protocolos, a falta de número amostral relevante, dentre outros fatores, tornam difícil comparar os resultados do estudo e tirar conclusões sobre a eficácia clínica. Para entender melhor os efeitos do PRP na remodelação dérmica e regeneração tecidual, são necessários estudos adicionais randomizados controlados por placebo com maior poder de evidências.
----------------------------	----------------------	-------------------	--	---

Fonte: Autores.

O envelhecimento da pele facial resulta em diversas mudanças fisiológicas, físicas, psicológicas e sociais, como também há efeitos cutâneos clinicamente predominantes, como peculiaridade de coloração irregular da pele, manchas solares, rugas e flacidez da pele, que muitas vezes variam de acordo com a origem étnica. Além de outros fatores que levam ao processo de envelhecimento, como traços genéticos herdados, estado hormonal, homeostase do ambiente interno, condições de trabalho e condições climáticas, sociais e culturais (Liang et al., 2018).

O método de injeção intradérmica de pequenas moléculas de ácido hialurônico (AH) tem sido muito utilizada para tratar o envelhecimento da pele facial, aplicando diretamente na derme. Porém, seus efeitos terapêuticos não se mantêm ao longo do tempo, por possuir uma estrutura micromolecular absorvível. Outro método bastante usado é o transplante autólogo de gordura estrutural no tratamento de depressões de tecidos moles faciais, melhorando a estrutura facial e nitidamente a condição da pele (Sinno et al., 2016; Agrawal et al., 2016).

Um sistema desenvolvido com esses métodos para rejuvenescimento e tratamento da pele libera grandes quantidades de fatores imunológicos e fatores de crescimento pelo PRP que são secretados dos grânulos α de plaquetas concentradas, sendo cruciais para as propriedades de PRP, com objetivo de acelerar o reparo de tecidos moles envelhecidos e danificados (Leach et al., 2004; Liu et al., 2013). Além disso, o PRP fornece um suporte para apoiar a verdadeira regeneração do tecido. Corroborando com esses achados já presentes na literatura, o estudo de Liang et al. (2018) indicou que as concentrações de citocinas (VEGF, b-FGF, EGF, PDGF-A β , TGF- β 1, IL-4, IL-6, IGF-1 e MMP-1) que são liberadas pelo PRP aumentaram gradualmente após a purificação e que a hidratação da pele é afetada pela concentração de AH, na qual os resultados apresentaram excelente proliferação, diferenciação multilinhagem e função parácrina, e as funções biológicas do subconjunto de nanogorduras e tecido adiposo foram significativamente melhoradas pelo PRP, concluindo portanto em sua pesquisa que os resultados clínicos demonstraram que a injeção intradérmica precisa de nanogordura com fibrina rica em plaquetas foi segura e altamente eficaz para o rejuvenescimento e reparo facial.

Badran et al. (2018) retrata em seu estudo o método de microagulhamento, também conhecido como indução percutânea de colágeno, em que se baseia em áreas focadas de lesão mecânica para romper a camada da pele dérmica. Relata também que o PRP tem sido visto pelos clínicos como um “elixir da juventude”, sendo correlacionado com fatores de crescimento e citocinas. O estudo traz em pauta a praticidade do protocolo de PRP, de como é colhido, enxertado e ativado, que resultou em amplas publicações como adjuvante às modalidades convencionais de tratamento. E conclui que em paralelos semelhantes entre a cicatrização de feridas e a regeneração da pele envelhecida, o PRP se candidata a um potente método para melhorar a recuperação e melhorar os resultados após o resurfacing da pele.

Samadi et. (2019) também afirma em seu estudo que o PRP é constituído por várias proteínas bioativas, fatores de crescimento e interleucinas associadas a diferentes processos celulares e biológicos, como proliferação celular, diferenciação e reconstrução tecidual. Afirma também que de acordo com seus resultados o tratamento com PRP tem se mostrado um

procedimento relevante para uma intervenção cosmética segura e eficiente. Todavia, mais estudos são necessários para melhor compreensão das limitações e benefícios nas fases clínicas associadas ao seu uso na área estética.

Relatos na literatura evidenciam que vários fatores como fatores de crescimento e citocinas são importantes nos processos de rejuvenescimento e regeneração das células da pele, desse modo, uma maneira de prorrogar o envelhecimento, seria um aumento do nível desses fatores na pele. O PRP surge como uma proposta eficaz de grande fonte de fatores de crescimento, citocinas e outras substâncias biologicamente ativas associadas à regeneração e remodelação tecidual, podendo ser aplicado como uma opção segura e eficaz para o tratamento de rejuvenescimento da pele (Browning et al., 2012; Samadi et., 2019). O PRP ao aumentar a expressão de proteínas metaloproteinases da matriz (MMP), que têm papéis na degradação de componentes danificados da MEC, leva a remodelação da MEC e, por conseguinte, leva a melhora significativa na proliferação e diferenciação celular na pele (Browning et al., 2012). Bem como, o PRP aumenta a secreção de ácido hialurônico, que por sua vez hidrata a pele, deixando-a mais túrgida e elástica (Papakonstantinou et al., 2012).

Outro estudo que aborda o tema é o de Wang et al. (2019) onde comparou um concentrado de plaquetas totalmente natural (fluido-PRF) sem anticoagulante, com o PRP formalmente utilizado com anticoagulante, avaliando o comportamento e regeneração das células da pele. Os autores relatam que embora a pesquisa seja um estudo pré-clínico, os dados mostram que o fluido-PRF suporta a migração e proliferação de fibroblastos da pele, bem como aumenta os níveis de mRNA celular de fatores de crescimento regenerativos potentes e moléculas de matriz extracelular e melhora ainda mais a síntese de colágeno. No entanto, novas pesquisas são necessárias com animais para determinar ainda mais os tipos de células recrutadas após a injeção local de fluido-PRF *in vivo*.

Peng (2019) em sua pesquisa relata evidências que favorecem o uso do PRP, na qual cita que por ser um produto de sangue autólogo, o PRP é relativamente seguro para uso em procedimentos de rejuvenescimento facial. Além de ressaltar a importância de recomendações ao protocolo, como precaução no manuseio dos hemoderivados do paciente, em que seja feito de maneira segura e estéril para evitar contaminação, principalmente em situações em que existem vários pacientes recebendo tratamentos ao mesmo tempo. Descreve também que atualmente, não há diretrizes bem estabelecidas sobre a obtenção e processamento do PRP para produzir a solução plasmática ou concentração de plaquetas mais eficaz e que existem variáveis que podem afetar a eficácia do PRP, podendo citar o volume de sangue obtido, a velocidade e o tempo de centrifugação, o anticoagulante utilizado e os agentes ativadores. O que corrobora com o estudo de Semsarzadeh et al. (2020) em que relata o uso do PRP como um procedimento de consultório eficaz, minimamente invasivo, para diferentes utilidades, como queda de cabelo e, mais recentemente, rejuvenescimento facial e cutâneo. Além disso, ainda deixa claro que não é estabelecida uma preparação padronizada de PRP, onde na literatura variam muito e os detalhes muitas vezes não são incluídos nos artigos publicados.

Como também, a pesquisa de Hassan et al. (2020) que avaliou a eficácia de derivado rico em plaquetas fibrina (i-PRF) no tratamento de rejuvenescimento facial usando um sistema de análise da pele, em que foi observado de acordo com a avaliação e relato de paciente que um tratamento contínuo de três injeções de i-PRF resultou em rejuvenescimento significativo da pele do rosto em 3 meses de acompanhamento, sendo esses resultados descritos de acordo com os parâmetros de análise de pele aprimorados e determinadas pontuações.

Kim et al. (2020) já buscou avaliar o efeito da hialuronidase na sobrevida do enxerto de gordura autólogo com método de pré-tratamento com aplicação de hialuronidase no local receptor em modelo animal. Tendo em vista que a lipoenxertia já vem sendo amplamente utilizada para rejuvenescimento facial e reconstrução de tecidos moles. E como conclusão do estudo, descrevem que o pré-tratamento da hialuronidase no local receptor do enxerto de gordura é uma ótima estratégia para melhorar o resultado do enxerto de gordura em determinados cenários clínicos na área da estética.

Kelm et al. (2022) cita em sua pesquisa que o PRP tem sido oferecido como uma modalidade de tratamento para restaurar a pele envelhecida para um aspecto mais jovem. Acredita-se que os mecanismos pelos quais o PRP exerce seus efeitos para o rejuvenescimento da pele sejam realizados pela estimulação dos processos dérmicos e epidérmicos. E que está intimamente relacionado com o fator de crescimento derivado de plaquetas e o TGF- β , em que aumentam a produção de colágeno e induz a proliferação de fibroblastos. A função do PRP no aumento da expressão de metaloproteinases de matriz promove a reorganização da matriz extracelular, eliminando componentes danificados, e aumenta o fator de crescimento epidérmico e o TGF- α proliferação, desenvolvimento e migração de queratinócitos, na qual está direcionado a um processo eficaz para o tratamento de rejuvenescimento.

Por fim, Murray et al. (2022) descreve resultados satisfatórios presentes na literatura da aplicabilidade de PRP para restauração capilar, rejuvenescimento facial, aumento dérmico e cicatrização de feridas pós-procedimento com base nas evidências de estudos clínicos na última década. E conclui com seus achados que embora a PRP tenha demonstrado efeitos benéficos, resultados seguros e bem tolerados podem ser imprevisíveis devido à falta de protocolos de tratamento padronizados. Visto que, diferentes técnicas de preparação produzem diferentes concentrações de plaquetas, leucócitos e fatores de crescimento. Bem como, o número e os intervalos das sessões de tratamento e técnica de injeção, variam muito entreos estudos.

5. Considerações Finais

O conjunto de evidências científicas analisadas durante a pesquisa, através da revisão da literatura, incluíam publicações de estudos clínicos, relato de casos e estudos secundários, dos quais descrevem avaliações do uso do plasma rico em plaquetas isolados ou em conjunto a outras terapias ou a grupos de placebos, em que demonstraram apresentar algum efeito satisfatório no final dos estudos. Assim, em conclusão a pesquisa, pontua-se o uso do PRP aumentando a espessura dérmica e epidérmica, bem como a satisfação dos pacientes tratados, apresentando efeito sustentado, com mecanismo de ação envolvendo o aumento no número de fibroblastos e do volume de colágeno, além de reduzir o tempo de recuperação do pós-operatório.

A pesar de um retorno positivo com relação ao objetivo da presente pesquisa, salienta-se a necessidade de novas pesquisas clínicas, com critérios uniformes na aferição dos desfechos, para uma definição mais concreta e definida do PRP na prática clínica principalmente na dermatologia estética. Os estudos mostram que é uma técnica simples e biocompatível, pois utiliza o próprio sangue do paciente, minimizando assim, o risco de intolerância pelo organismo.

Foi evidenciado também que o plasma rico em plaquetas desempenha um papel positivo na regeneração do tecido, com alto nível de plaquetas e fatores de crescimento. Bem como sua aplicação na estética mostra dados crescentes nos últimos anos, porém a pequena quantidade de ensaios clínicos randomizados limita o esclarecimento da aplicação técnica e o desenvolvimento de novos estudos, por não apresentar ainda um método padrão de uso.

Referências

- Agrawal, K. S., et al. (2016). Autologous fat transfer for esthetic contouring of face in posttraumatic nonfunctional maxillofacial deformities. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr*, 9, 113–120.
- Aldag, C., et al. (2016). Skin rejuvenation usin cosmetic products contaning growth factors, cytokines, and matrikines: a reviw of the literature. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 9, 411-419.
- Amini, F., et al. (2015). Efficacy of platelet rich plasma (PRP) on skin rejuvenation: A systematic review. *Iran J Dermatol*, 18(3), 119-21.
- Badran, K. W., & Nabili, V. (2018) Lasers, microneedling, and platelet-rich plasma for skin rejuvenation and repair. *Facial Plastic Surgery Clinics*, 26(4), 455- 468.

- Barone, F., et al. (2019). Clinical evidence of dermal and epidermal restructuring from a biologically active growth factor serum for skin rejuvenation. *J Drugs Dermatol*, 18, 290- 295.
- Browning, S. R., et al (2012). Platelet-rich plasma increases matrix metalloproteinases in cultures of human synovial fibroblasts. *JBSJ* 94(23), e172.
- Cameli, N., et al. (2017). Autologous pure platelet-rich plasma dermal injections for facial skin rejuvenation: Clinical, Instrumental, and Flow Cytometry Assessment. *Dermatol Surg*, 43 (6), 826-835.
- Cavallo, C., et al. (2016). Platelet-Rich Plasma: The Choice of Activation Method Affects the Release of Bioactive Molecules. *BioMed Research International*,1-7.
- Charles-de-sá, L., et al. (2018). Effect of Use of Platelet-Rich Plasma (PRP) in Skin with Intrinsic Aging Process. *Aesthetic Surgery Journal*, 38 (3), 321-28.
- Chorazewska, M., et al. (2017). The use of platelet-rich plasma in anti-aging therapy (overview). *Journal of Education, Health and Sport*, 7(11), 162-175.
- Costa, P. & Santos, P. (2016). Plasma rico em plaquetas: uma revisão sobre seu uso terapêutico. *RBAC*, 48(4), 311-9.
- Elghblawi, E. (2018). Platelet-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 17, 423-430.
- sat, D. M., et al. (2016). Comparison of the effects of plateletrich plasma prepared in various forms on the healing of dermal wounds in rats. *Wounds*, 28(3), 99–108.
- Everts, P. A., et al. (2018). Autologous pure platelet-rich plasma injections for facial skin rejuvenation: Biometric instrumental evaluations and patientreported outcomes to support antiaging effects. *J Cosmet Dermatol*, 1-11.
- Fabi, S., & Sundaram H. (2014). The potential of topical and injectable growth factors and cytokines for skin rejuvenation. *Facial Plast Surg*, 30, 157- 171.
- Gholami, M. et al. (2016). A systematic review and meta-analysis of the application of platelet rich plasma in sports medicine. *Electron Phys*, 8, 2325- 2332.
- Hassan, H., et al. (2020). Injectable platelet-rich fibrin for facial rejuvenation: A prospective, single-center study. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(12), 3213-3221.
- Hui, Q., et al. (2017). The Clinical Efficacy of Autologous Platelet-Rich Plasma Combined with Ultra-Pulsed Fractional CO2 Laser Therapy for Facial Rejuvenation. *Rejuvenation research*, 20(1), 25-31.
- Izol, B. S., & Uner, D. D. (2019). A new approach for root surface biomodification using injectable platelet-rich fibrin (I-PRF). *Med Sci Monit*, 25, 4744-4750.
- Kelm, R.C. & Ibrahim, O. (2022). Utility of platelet-rich plasma in aesthetics. *Clinics in Dermatology*, 40(1),19-28.
- Kim, S. K., et al. (2020). The Effect of Hyaluronidase on the Fat Graft. *Journal of Craniofacial Surgery*, 31(3), 618-621.
- Krutmann, J. et al. (2017). The skin aging exposome. *Journal of Dermatological Science*, 85,152-161.
- Leach, J. B., et al. (2004). Development of photocrosslinkable hyaluronic acid-polyethylene glycol-peptide composite hydrogels for soft tissue engineering. *J Biomed Mater Res*, 70, 74–82.
- Liang, Z., et al. (2018). Precise intradermal injection of nanofat-derived stromal cells combined with platelet-rich fibrin improves the efficacy of facial skin rejuvenation. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 47(1), 316-329.
- Liu, B., et al. (2013). The adjuvant use of stromal vascular fraction and platelet-rich fibrin for autologous adipose tissue transplantation. *Tissue Eng Part C Methods*, 19, 1–14.
- Mokos, B. Z., et al. (2018). Facial Changes in the mature patient. *Clinical in Dermatology*, 36, 152-158.
- Murray, T., & Khetarpal, S. Platelet-Rich Fibrin. *Advances in Cosmetic Surgery*, 5(1), 9-16, 2022.
- Ozsagir, Z. B., et al. (2020). Injectable platelet-rich fibrin and microneedling for gingival augmentation in thin periodontal phenotype: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 47, 489- 499.
- Papakonstantinou, E., et al. (2012). Hyaluronic acid: a key molecule in skin aging. *Dermato-endocrinology*, 4(3), 253–258.
- Pavani, A. A., & Fernandes, T. R. L. (2017). Plasma rico em plaquetas no rejuvenescimento cutâneo facial: uma revisão de literatura. *Uningá Review Journal*, 29(1).
- Peng, G. L. (2019). Platelet-rich plasma for skin rejuvenation: facts, fiction, and pearls for practice. *Facial Plastic Surgery Clinics*, 27(3), 405-411.
- Rodrigues, P. L. N., et al. (2019). O uso do plasma rico em Plaquetas no Rejuvenescimento Facial: Uma Revisão Integrativa/Use of rich Plasma on platelets in Facial Rejuvenation: An Integrating Review. *Revista de psicologia*, 13(47), 563-575.
- Ruivo, A. P. (2014.). Envelhecimento cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação. Dissertação de mestrado. *Universidade João Pessoa. Portugal, Porto*.
- Samadi, P., et al. (2019). The use of platelet-rich plasma in aesthetic and regenerative medicine: a comprehensive review. *Aesthetic plastic surgery*, 43(3), 803-814.
- Semsarzadeh, N., & Khetarpal, S. (2020). Role of Platelet-Rich Plasma and the Science Behind Its Mechanism of Action: Its Many Uses Including Rejuvenation and Hair Growth. *Advances in Cosmetic Surgery*, 3(1), 1-13.
- Sinno, S., et al. (2016). Current thoughts on fat grafting: Using the evidence to determine fact or fiction. *Plast Reconstr Surg*, 137, 818–824.

- Teston, A. P., et al. (2010). Envelhecimento cutâneo: teoria dos radicais livres tratamentos visando a prevenção e rejuvenescimento. Revisão. *UNINGÁ, Maringá – PR*, 10, 71– 84.
- Trojahn, C., et al. (2015). Characterizing facial skin ageing in humans: disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena. *Biomed Res Int*, 3185-86.
- Wang, X., et al. (2019) .Fluid platelet-rich fibrin stimulates greater dermal skin fibroblast cell migration, proliferation, and collagen synthesis when compared to platelet-rich plasma. *Journal of cosmetic dermatology*, 18(6), 2004-2010.
- Zhang, M., et al. (2018). Applications and efficacy of platelet-rich plasma in dermatology: A clinical review. *J Cosmet Dermatol*, 17(5), 660-5