

**FACULDADE PATOS DE MINAS
CURSO DE FARMÁCIA**

PAULA LUIZA NOGUEIRA RODRIGUES

**O USO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS NO REJUVENESCIMENTO FACIAL:
uma revisão integrativa**

**PATOS DE MINAS
2019**

PAULA LUIZA NOGUEIRA RODRIGUES

**O USO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS NO REJUVENESCIMENTO FACIAL:
uma revisão integrativa**

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas como requisito para conclusão do Curso de Graduação em Farmácia e obtenção do título em Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Ms. Lilian de Abreu Ferreira

**PATOS DE MINAS
2019**

Dedico este trabalho aos meus pais, que são meus maiores exemplos e que não mediram esforços para que meu sonho se realizasse.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por guiar meus passos e iluminar o meu caminho ao longo de toda esta jornada.

Aos meus pais, familiares, amigos e namorado, pelos ensinamentos, apoio, carinho, incentivo e por sempre acreditarem no meu potencial.

À Faculdade Patos de Minas, por oportunizarem minha formação.

À minha orientadora Prof. Lilian de Abreu Ferreira, pelo apoio, compreensão, paciência e orientações durante todo o tempo.

E por fim todos aqueles que contribuíram diretamente ou indiretamente para minha formação.

"A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém pensou sobre aquilo que todo mundo vê." Arthur Schopenhauer

O USO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS NO REJUVENESCIMENTO FACIAL: uma revisão integrativa

Paula Luiza Nogueira Rodrigues¹, LÍlian de Abreu Ferreira²

RESUMO: O plasma rico em plaquetas é um concentrado autólogo de plaquetas e fatores de crescimento. Tem sido utilizado há décadas em várias especialidades da área da saúde e, recentemente, evidências para aplicações na área estética vêm sendo desenvolvidas. Assim, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão integrativa sobre o uso intradérmico do plasma rico em plaquetas para rejuvenescimento facial, baseado em evidências clínicas. Nove estudos foram incluídos na síntese interpretativa. Foram encontradas diferenças entre o método de obtenção do plasma, doses e o tamanho da amostra, que variou de 10 a 31 indivíduos, tornando os resultados com evidência pouco suficiente. Entretanto, a melhora na aparência da pele e das rugas foi estatisticamente significativa em todos os estudos, tanto após administrações únicas quanto após mais sessões de tratamento, o que demonstra a aplicação promissora do plasma rico em plaquetas, que pode ser integrado na prática estética para o rejuvenescimento facial.

Palavras-chave: Plasma Rico em Plaquetas; Rejuvenescimento; Fatores de Crescimento de Fibroblastos.

USE OF RICH PLASMA ON PLATELETS IN FACIAL REJUVENATION: AN INTEGRATING REVIEW

ABSTRACT: Platelet-rich plasma is an autologous concentrate of platelets and growth factors. It has been used for decades in several health specialties and recently, evidences for aesthetic applications have been developed. Thus, the objective of the study was to perform an integrative review on the intradermal use of platelet rich plasma for facial rejuvenation, based on clinical evidence. Nine studies were included in the interpretative synthesis. Differences were found between the method of obtaining the plasma, doses and the size of the sample, which ranged from 10 to 31 individuals, making the results with insufficient evidence. However, improvement in skin appearance and wrinkles was statistically significant in all studies, both after single administrations and after further treatment sessions, demonstrating the promising application of platelet rich plasma, which can be integrated into aesthetic practice for the facial rejuvenation.

Keywords: Platelet-Rich Plasma; Rejuvenation; Fibroblast Growth Factors.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da pele é um processo natural de curso fisiologicamente normal com o avanço da idade. É uma consequência de fatores intrínsecos que pode ser acelerada e amplificada por fatores extrínsecos como maus hábitos alimentares, tabagismo, exposição às radiações ultravioletas e radicais livres, poluição, temperaturas, estresse, entre outros. Dessa forma, as características morfológicas e fisiológicas da pele se modificam ao longo do tempo, sendo clinicamente caracterizadas por atrofiamento cutâneo com consequente proeminência dos vasos sanguíneos, ressecamento, flacidez, discromias, telangiectasias, rugas e perda da elasticidade. Alterações no tônus muscular, perda de tecido subcutâneo, absorção óssea e degeneração de cartilagens também contribuem na agravação do processo (HUI *et al.*, 2017; PAVANI; FERNANDES, 2017).

Histologicamente, a pele envelhecida é caracterizada por um achatamento da junção dermo-epidérmica, atrofia dérmica e diminuição dos fibroblastos, desorganização do colágeno e degeneração da elastina (AMINI *et al.*, 2015).

O acometimento cutâneo pelo envelhecimento intrínseco e extrínseco dependerá da região anatômica, como é o caso do rosto, exposto constantemente aos fatores ambientais ao longo da vida, assim como o dorso das mãos. Ademais, as repetitivas expressões faciais agravam a formação de rugas nessa região. A aparência da pele do rosto é o fator mais indicativo de percepção do avanço da idade. É cada vez mais evidente a preocupação de homens e mulheres com a aparência facial e os sinais visíveis do envelhecimento, indicados pelo aumento dos gastos em procedimentos estéticos e cosméticos (TROJAHN *et al.*, 2015; COMA; VALLS; MAS, 2014). Além disso, a aparência e saúde da pele desempenham um papel crucial nas interações sociais e autoestima (HUI *et al.*, 2017).

Como consequência, estratégias para retardar, amenizar e prevenir os sinais progressivos do envelhecimento tem surgido nos últimos anos, através de cuidados específicos com o tecido cutâneo. Há uma evidente busca por procedimentos que sejam seguros, toleráveis e pouco invasivos. Nos últimos anos, a terapia com Plasma Rico em Plaquetas emergiu como uma modalidade 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).

O plasma rico em plaquetas é um concentrado de plaquetas derivado do sangue autógeno obtido pelo processo de centrifugação. Ele contém diferentes fatores de crescimento e citocinas que são liberados através da degranulação e estimulam a cicatrização e

regeneração dos tecidos, tendo assim um efeito positivo no rejuvenescimento facial (HUI *et al.*, 2017; COSTA; SANTOS, 2016). Comparado a uma amostra de sangue normal, o PRP contém uma concentração até cinco vezes maior de fatores que podem influenciar na cicatrização de tendões, ligamentos, músculos, cartilagem e ossos (ANVISA, 2019).

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa através de uma pesquisa no banco de dados Pubmed, utilizando os termos platelet-rich plasma [MeSH Terms] OR "platelet rich plasma"[All Fields] AND rejuvenation"[MeSH Terms] OR "rejuvenation"[All Fields]), em um período compreendido entre 2014 a 2019. Foram incluídos ensaios clínicos envolvendo aplicação intradérmica de PRP para rejuvenescimento cutâneo facial. Foram excluídos estudos *in vitro* e que envolvessem a associação de outros tipos de tratamento ou ativos cosméticos ao PRP.

A partir do título e resumo, foram selecionados 47 artigos que posteriormente foram analisados pela leitura na íntegra. Ao todo, 9 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na síntese interpretativa.

Inicialmente, para melhor compreensão da temática, é apresentado uma breve revisão sobre o envelhecimento cutâneo e plasma rico em plaquetas, e posteriormente são apresentados os resultados do estudo.

ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

O envelhecimento da pele resulta de uma combinação do declínio gradual de suas funções na manutenção da homeostasia ao longo do tempo (processo intrínseco) e do dano cumulativo causado por fatores ambientais (processo extrínseco), como tabagismo e, notadamente, a exposição à radiação ultravioleta. A pele exerce funções de barreira física entre o meio externo, mantém o equilíbrio eletrolítico, evitando a perda excessiva de fluidos corpóreos e regulando o calor (HUI *et al.*, 2017; CHORAZEWSKA *et al.*, 2017).

Recentes avanços na biologia da pele têm aumentado a compreensão da homeostase e do processo de envelhecimento cutâneo, bem como os mecanismos pelos quais a radiação ultravioleta contribui para o fotodano e as doenças dermatológicas. Embora não haja um senso comum sobre o processo de envelhecimento intrínseco, sabe-se que é um processo geneticamente determinado, inevitável, ocorrendo com o avanço da idade (AMINI *et al.*, 2015; TROJAHN *et al.*, 2015).

Clinicamente, o envelhecimento da pele é marcado pelo aparecimento de rugas, flacidez, manchas, diminuição da capacidade de regeneração dos tecidos, perda do tônus, brilho e elasticidade, aumento da fragilidade do folículo piloso e atrofia da pele com proeminência de vasos sanguíneos e perda de glândulas sebáceas. Paralelamente, as alterações que ocorrem nos músculos com o envelhecimento, a perda de tecido subcutâneo, de densidade dos ossos faciais e cartilagens contribuem na agravação do aspecto de envelhecimento da pele (CHARLES DE SÁ *et al.*, 2018; PAVANI; FERNANDES, 2017).

A pele é formada por tecido conjunto composto principalmente de colágeno e elastina. O colágeno representa 70% a 80% do peso seco da pele e confere estrutura à derme. A elastina é um componente com menor concentração (2% a 4%), porém possui a importante função de fornecer elasticidade à pele. Algumas das características do envelhecimento intrínseco são a diminuição do número de fibroblastos, colágeno e elastina, diminuição da síntese das células epidérmicas, achatamento da junção dermoepidérmica, redução de melanócito e irregularidade nos queratinócitos, levando ao aparecimento de depressões e sulcos, chamados de rugas (CHARLES DE SÁ *et al.*, 2018).

Contribuindo para esse processo há o aumento da produção de metaloproteinases de matriz (MMPs), que degradam o colágeno e outras proteínas da matriz extracelular (MEC). Há ainda uma diminuição dos níveis hormonais, que também contribuem no envelhecimento estrutural cutâneo, ocasionando flacidez, falta de brilho e desidratação (ELNEHRAWY, 2017). Nas camadas da pele, há receptores hormonais, principalmente estrogênicos e androgênicos que estimulam a síntese de colágeno e de ácido hialurônico, responsável pela hidratação e controle das secreções sebáceas. Mutações cumulativas de pequena ordem também podem ser responsáveis pelo aparecimento fenotípico de marcas da idade (PAVANI; FERNANDES, 2017).

Em áreas expostas, os processos intrínseco e extrínseco se sobrepõem. As principais causas extrínsecas de envelhecimento cutâneo incluem: o tabagismo, a má nutrição e a exposição solar, responsável por 80% a 90% do envelhecimento facial (PAVANI; FERNANDES, 2017; AUST *et al.*, 2018).

Na pele fotoenvelhecida, há uma destruição progressiva da elastina na derme. Ela torna-se espessa, emaranhada, tortuosa, degradada e disfuncional, e juntamente com a perda acentuada de colágeno, transforma-se em massa amorfa (elastose) (HUI *et al.*, 2017; CHARLES DE SÁ *et al.*, 2018).

Os raios ultravioleta, sob ação direta e indireta, formam espécies reativas de oxigênio, aumentam a produção de metaloproteinases de matriz, induzem do fator de transcrição AP-1 e o fator de transcrição nuclear (NF-kB) exacerbando a degradação da matriz extracelular, que acaba por inibir a produção de colágeno e causa colapso acelerado dessa fibra. Também reduzem a síntese do colágeno, reduzindo os receptores do fator de crescimento β do tipo II (TGF- β 2) inibindo a expressão do gene dos protocólagenos tipo I e III, que levam à formação alterada de colágeno. Embora este dano cutâneo relacionado não seja inicialmente visível, ao longo do tempo, com a exposição nociva continuada aos raios UV, as rugas e a elastose actínica acabarão por resultar (AUST *et al.*, 2018; AMINI *et al.*, 2015).

O tabagismo é outra causa importante do envelhecimento da pele. O tabaco estimula a atividade das MMPs e a nicotina provoca vasoconstrição, diminuindo nutrientes e oxigênio, o que colabora na produção dos radicais livres e dificulta a síntese de novas fibras (PAVANI; FERNANDES, 2017).

É compreensível o foco da medicina nos esforços para manter uma aparência saudável e jovem da pele. Em grande parte, isto é devido à não aceitação das mudanças físicas que ocorrem durante o envelhecimento da pele, fazendo com que as pessoas desejem retardar este processo (CHORAZEWSKA *et al.*, 2017; TROJAHN *et al.*, 2015; COMA; VALLS; MAS, 2014).

PLASMA RICO EM PLAQUETAS

O plasma enriquecido de plaquetas ou plasma rico em plaquetas (PRP) é um concentrado de plaquetas preparado a partir do sangue autólogo, obtido através do método da centrifugação. Ele possui alta concentração de plaquetas, de duas a nove vezes acima da concentração basal (150.000-350.000/mm³). As plaquetas contêm 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), entre outros importantes na formação e regeneração do tecido, síntese de colágeno e angiogênese (Quadro 1)) (SAMADI; SHEYKHHSAN; KHOSHINANI, 2018; EVERTS; PINTO; GIRÃO, 2018).

Quadro 1 – Fatores de crescimento encontrados no PRP e suas funções

| Nome | Abreviação | Função |
|--|--------------|---|
| Fator de Crescimento Epidérmico | EGF | Estimula a migração e a proliferação de células epidérmicas. Acelera o metabolismo da pele e promove o transporte de nutrientes ativos, resultando no aumento da síntese de colágeno. |
| Fator de Crescimento de Fibroblastos | FGF | Promoção da angiogênese, proliferação e migração endotelial e de fibroblastos, síntese e secreção de fibronectina. |
| Fator de crescimento semelhante à insulina | IGF | Ativação de queratinócitos e a estimulação da proliferação celular epidérmica. |
| Fator de crescimento derivado de plaquetas | PDGF | Melhora a síntese de colágeno, proliferação de células ósseas e fibroblastos. Estimula o desenvolvimento de novos folículos e promove o crescimento dos vasos sanguíneos, replicação celular e formação da pele. |
| Fator de crescimento transformador β | TGF- β | Exibe efeitos quimiotáticos em macrófagos, fibroblastos e neutrófilos. Induz atividade mitótica para fibroblastos da pele e estimula a migração de queratinócitos. Participa na estimulação da síntese e degradação de proteínas da matriz extracelular e regula a entrada de células na via da apoptose. |
| Fator de crescimento endotelial vascular | VEGF | Indutores de angiogênese e vasculogênese. Também participa na produção de fibras de colágeno e na estimulação da aglomeração de plaquetas e formação de coágulos. |

Fonte: Adaptado de Chorazewska et al. (CHORAZEWSKA *et al.*, 2017)

Existem vários métodos de preparações do PRP, incluindo métodos manuais e automáticos. A técnica manual é a mais simples, de baixo custo e a mais utilizada, porém deve-se manter as condições de esterilidade. Dependendo da metodologia aplicada, diferentes concentrações de plaquetas serão obtidas, o que pode influenciar na qualidade e eficácia do produto. Diversos protocolos têm sido propostos com diferentes variáveis dentro do processo, como o número de rodada de centrifugações, tempo e força centrífuga, volume de sangue, entre outros. Entretanto, até o momento não há uma técnica padronizada. Também não há uma opinião consistente sobre a quantidade total de plaquetas necessária no PRP para que seja eficaz (COSTA; SANTOS, 2016; CHORAZEWSKA *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2018).

Além disso, como a contagem de plaquetas possui ampla variação de um indivíduo para o outro, pois volumes iguais de sangue total resultariam em concentrações finais diferentes de plaquetas no PRP (PAVANI; FERNANDES, 2017; AMINI *et al.*, 2015; COSTA; SANTOS, 2016).

Independente das variações entre as metodologias, os protocolos seguem algumas etapas que consistem na coleta de sangue, a qual é realizada imediatamente antes do uso. É imprescindível a realização em ambiente adequado, a fim de assegurar a esterilidade do procedimento. Em geral é coletada uma pequena quantidade de sangue, de cerca de 20 a 60 ml, em tubos contendo anticoagulante, preservando a estrutura das plaquetas e evitando a ativação inadvertida (COSTA; SANTOS, 2016; CHORAZEWSKA *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2018).

A próxima etapa envolve uma ou mais rodadas de centrifugação. A centrifugação única, separa por gradiente de densidade uma camada de glóbulos vermelhos, uma camada sobrenadante de plasma pobre em plaquetas e uma intermediária leucoplaquetária. Em outros métodos, retira-se as duas camadas superiores, colocando em outro tubo para uma nova centrifugação. O concentrado de plaquetas estará localizado na porção inferior do tubo e corresponde a aproximadamente 20% do volume, sendo que 80% do sobrenadante, considerado plasma pobre em plaquetas, é descartado. O botão plaquetário localizado no fundo do tubo é ressuspenso no restante do plasma, dando origem ao PRP (COSTA; SANTOS, 2016; ESAT *et al.*, 2016).

Por fim, segue-se o preparo do plasma para aplicação no paciente. Uma ativação antes da administração do PRP está incluída em muitos protocolos utilizados, geralmente adicionando trombina e/ou cloreto de cálcio (CaCl₂), porém alguns médicos preferem injetar o PRP em sua forma de repouso, confiando na ativação plaquetária espontânea que ocorre após a exposição ao colágeno nativo presente nos tecidos conjuntivos (CAMELI *et al.*, 2017; CAVALLO *et al.*, 2016). O ativador estimula a degranulação das plaquetas e a liberação dos fatores de crescimento (ZHANG *et al.*, 2018).

A partir desse momento, o PRP adquire consistência de gel, o que facilita sua aplicação. Sem o ativador, o PRP pode ser armazenado por até seis meses à temperatura de – 80°C, promovendo o descongelamento quando for necessário o uso (COSTA; SANTOS, 2016; CHORAZEWSKA *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2018). 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).

RESULTADOS

O PRP pode ser usado como uma opção segura e eficaz no rejuvenescimento da pele como uma fonte de fatores de crescimento, citocinas e outras substâncias biologicamente ativas associadas à regeneração e remodelação do tecido. O PRP aumenta a expressão das MMP, remodela a MEC e, conseqüentemente, há uma melhora significativa na renovação da pele. Além disso, o PRP estimula produção de ácido hialurônico, que pela hidratação torna a pele mais túrgida e melhora sua elasticidade (SAAMADI; SHEYKHHSAN; KHOSHINANI, 2018; PAVLOVIC *et al.*, 2016).

Foram incluídos 9 estudos, dos quais foram avaliados o tipo de estudo, a dose de PRP aplicada por indivíduo, o número de aplicações, o intervalo, o tempo de acompanhamento e os resultados, apresentados no Quadro 2.

DISCUSSÃO

A combinação do baixo custo, fácil e rápido preparo, sem efeitos colaterais importantes e também potencial de ação torna o PRP uma modalidade terapêutica atrativa para implementação na área estética.

Os ensaios clínicos encontrados no presente estudo envolvem um número pequeno de amostras, variando de 10 a 31 voluntários, tornando os resultados com evidências pouco suficientes. Além disso, apenas três estudos são randomizados. Nestes, foi utilizado o método *split face*, o que diminui o viés de variação individual.

Em todos os estudos houve melhoras significativas da pele em relação ao rejuvenescimento, após administrações únicas de PRP ou após três ou mais sessões de tratamento, tanto em comparação ao placebo quanto após um período de acompanhamento em relação à linha de base.

O período de acompanhamento variou de 8 semanas a 6 meses, porém não há dados na literatura sobre os efeitos clínicos a longo prazo. Como o processo de remodelação do tecido na pele envelhecida é lento, podendo demorar de 8 a 12 meses para ser concluído, estudos que avaliam a efetividade do PRP e duração de seus efeitos a longo prazo são necessários. Apenas comparando uma versão comercial do PRP com o autólogo, Gawdat e colaboradores (GAWDAT *et al.*, 2017) observaram que seis meses após a última sessão de tratamento, o PRP autólogo mostrou maior vantagem em relação aos benefícios a longo prazo.

Quadro 2 – Principais características dos estudos

| Estudo (amostra) | Dose PRP | Aplicações (intervalo) | Seguimento | Centrifugação (ativação de plaquetas) | Resultados |
|---|----------|------------------------|------------|---------------------------------------|--|
| Ensaio clínico não randomizado (FEDYAKOVA <i>et al.</i> , 2018). (14 voluntários) | NI | 3 (um mês) | 3 meses | Única (sim) | Efeito de preenchimento e redução de rugas, melhora da hidratação, elasticidade da pele e grau de satisfação pessoal. |
| Ensaio clínico não randomizado (ELNEHRAWY, 2017). (20 voluntários) | NI | 1 | 8 semanas | Dupla (sim) | Melhora clínica significativa ($p < 0,001$) na aparência das rugas, principalmente sulcos nasolabiais dos mais jovens. |
| Estudo prospectivo (AUST <i>et al.</i> , 2018). (20 voluntários) | 4 mL | 3 (um mês) | 3 meses | Única (Não) | Aumento na firmeza e elasticidade da pele ($p < 0,05$), bem como no nível de satisfação do paciente. |
| Estudo piloto (CAMELI <i>et al.</i> , 2017) (20 voluntários) | 4 mL | 3 (um mês) | 3 meses | Única (não) | Melhora significativa ($p < 0,05$) na textura, elasticidade e suavidade da pele. |
| Ensaio clínico unicêntrico aberto (EVERTS; PINTO; GIRÃO, 2018). (11 voluntários) | 7 mL | 3 (um mês) | 6 meses | Dupla (sim) | Diminuição significativa na aparência das rugas ($p < 0,05$). |
| Ensaio clínico randomizado, <i>split face</i> – PRP x placebo (ALAM <i>et al.</i> , 2018). (19 voluntários) | 3 mL | 1 | 3 meses | Dupla (não) | Lado tratado com PRP foi significativamente melhor para textura ($p = 0,02$) e rugas ($p = 0,03$) |
| Ensaio clínico randomizado, <i>split face</i> (LEE, <i>et al.</i> , 2019). (31 voluntários) | 4 mL | 1 | 6 semanas | (não) | Melhora significativa na aparência da pele do rosto e das bochechas ($p < 0,05$) |
| Ensaio clínico randomizado <i>split face</i> – PRP autólogo x PRP comercial (GAWDAT <i>et al.</i> , 2017). (20 voluntários) | 3 mL | 6 (2 semanas) | 6 meses | Dupla (sim) | Os dois tratamentos mostraram melhora significativa no turgor, vitalidade e espessura da pele ($p < 0,05$). O grau de satisfação e sustentação do efeito foi maior aos 6 meses no lado da aplicação do PRP autólogo. |
| Ensaio clínico não randomizado DÍAZ-LEY, B. <i>et al.</i> , 2015). (10 voluntários) | NI | 3 (3 semanas) | 6 semanas | Única (sim) | Melhora significativa ($p < 0,05$) na pele fotodanificada. A maioria dos voluntários relatou estar de satisfeito a muito satisfeito. |

NI= Não informado

Outra característica bastante variável entre os estudos é a etapa de centrifugação. A centrifugação única é frequentemente utilizada nos estudos e na aplicação clínica, embora outros autores afirmem que uma única centrifugação não é capaz de concentrar totalmente as plaquetas (COSTA; SANTOS, 2016). Duymus e colaboradores avaliaram três métodos de obtenção do PRP, sendo a dupla centrifugação mais efetiva (ESAT *et al.*, 2016).

Os fatores de crescimento são liberados após a ativação endógena ou exógena das plaquetas e, em seguida, agem direta e indiretamente para regenerar o tecido (AUST *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2018). Algumas poucas plaquetas são ativadas por influências mecânicas durante a centrifugação. Já o colágeno *in vivo* ativa as plaquetas, enquanto que o sangramento induzido pela agulha a partir da aplicação intradérmica pode contribuir para a coagulação (AUST *et al.*, 2018). Como não há protocolo padrão, alguns pesquisadores optam pela ativação exógena por meio da adição de cálcio antes da aplicação. Muito embora alguns autores afirmem que essa ativação exógena tenha se tornado menos popular nos últimos anos (AUST *et al.*, 2018), em 5 dos 9 estudos incluídos foi realizada a ativação por meio de um agente ativador.

A quantidade de PRP utilizada variou de 3 ml a 7 ml. Deve-se observar não apenas o aspecto quantitativo (concentração de plaquetas), mas também aspectos qualitativos. É crucial manter a integridade das plaquetas para não perder as funções dos fatores de crescimento (PAVANI; FERNANDES, 2017; COSTA; SANTOS, 2016; CHORAZEWSKA *et al.*, 2017). É recomendado que as plaquetas sejam ativadas próximo ao momento da aplicação terapêutica, de forma a assegurar a concentração adequada de fatores de crescimento no local. De modo geral, em dez minutos, 70% dos fatores de crescimento são liberados e, em uma hora, 100% já foram liberados (PAVLOVIC *et al.*, 2016).

Atualmente no Brasil, o uso do plasma rico em plaquetas é ainda considerado pela ANVISA como experimental. Entretanto, o órgão regulador vem discutindo a regulação do PRP com agências reguladoras de outros países que já têm o uso clínico do PRP aprovado, e também com pesquisadores brasileiros e técnicos de vigilâncias sanitárias locais, a fim de compartilharem experiências e estudos sobre o PRP na perspectiva de reconhecimento deste tipo de tratamento. Portanto, a análise dos diversos estudos já realizados na área podem contribuir positivamente no impacto regulatório dentro das diversas áreas da saúde (ANVISA, 2019).

CONCLUSÃO

Os estudos mostram que é uma técnica simples e biocompatível, pois utiliza o próprio sangue do paciente, reduzindo assim, risco de intolerância pelo organismo. O plasma rico em plaquetas desempenha um papel positivo na regeneração do tecido, com alto nível de plaquetas e fatores de crescimento. Sua aplicação na estética mostra dados crescentes, porém a pequena quantidade de ensaios clínicos randomizados limita o desenvolvimento.

Os ensaios clínicos encontrados no presente estudo envolvem um número pequeno de amostras, variando de 10 a 31 voluntários, tornando os resultados com evidência pouco suficientes. Entretanto, todos mostram melhorias significativas após administrações únicas ou após três ou mais sessões, tanto em comparação ao placebo quanto após um período de acompanhamento em relação à linha de base, o que demonstra a aplicação promissora do plasma rico em plaquetas, que pode ser integrado na prática estética para o rejuvenescimento facial.

São ainda necessários mais ensaios clínicos randomizados, com tamanho de amostras adequado para a crescente demanda e melhor compreensão de seus benefícios no uso estético para o rejuvenescimento facial.

O processo de produção do PRP é outro fator importante, já que não há um protocolo padronizado ou mesmo evidências se há realmente a necessidade de uma padronização. São necessárias amostras de sangue periférico individual, algo que pode ser rejeitado pelos pacientes devido ao procedimento invasivo. Além disso, as reações adversas relacionadas com injeção local não podem ser evitadas completamente, como dor, eritema, sangramentos, infecções, entre outros, que devem ser declaradas antes do procedimento.

REFERÊNCIAS

- ALAM, M. *et al.* Effect of platelet-rich plasma injection for rejuvenation of photoaged facial skin: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, v.154, n.12, p.1447-52, 2018.
- AMINI, F. *et al.* Efficacy of platelet rich plasma (PRP) on skin rejuvenation: A systematic review. *Iran J Dermatol*, v.18, n.3, p.119-21, 2015.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Evento discutiu regulação de plasma rico em plaquetas. 2018. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/4791227. Acesso em: 12 jun. 19.
- AUST, M. *et al.* Platelet-rich Plasma for Skin Rejuvenation and Treatment of Actinic Elastosis in the Lower Eyelid Area. *Cureu*, v.10, n.7, p.1-17, 2018.
- CAMELI, N. *et al.* Autologous pure platelet-rich plasma dermal injections for facial skin rejuvenation: Clinical, Instrumental, and Flow Cytometry Assessment. *Dermatol Surg*, v.43, n.6, p.826-835, 2017.
- CAVALLO, C. *et al.* Platelet-Rich Plasma: The Choice of Activation Method Affects the Release of Bioactive Molecules. *BioMed Research International*, v. 2016, Article ID 6591717, p.1-7, 2016.
- COMA, M.; VALLS, R.; MAS, J. M. Methods for diagnosing perceived age on the basis of an ensemble of phenotypic features. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, v. 7, p.133-7, 2014.
- COSTA, P; SANTOS, P. Plasma rico em plaquetas: uma revisão sobre seu uso terapêutico. *RBAC*, v.48, n.4, p.311-9, 2016.
- CHARLES-DE-SÁ, L. *et al.* Effect of Use of Platelet-Rich Plasma (PRP) in Skin with Intrinsic Aging Process. *Aesthetic Surgery Journal*, v.38, n.3, p.321-28, 2018.
- CHORAZEWSKA, M. *et al.* The use of platelet-rich plasma in anti-aging therapy (overview). *Journal of Education, Health and Sport*, v.7, n.11, p.162-175, 2017.
- DÍAZ-LEY, B. *et al.* Benefits of plasma rich in growth factors (PRGF) in skin photodamage: Clinical response and histological assessment. *Dermatologic Therapy*, v.28, n.4, p. 258-63, 2015.
- ELNEHRAWY, N.Y. *et al.* Assessment of the efficacy and safety of single platelet-rich plasma injection on different types and grades of facial wrinkles. *J Cosmet Dermatol*, v. 16, n.1, p.103–111, 2016.
- ESAT, D.M. *et al.* Comparison of the effects of plateletrich plasma prepared in various forms on the healing of dermal wounds in rats. *Wounds*, v.28. n.3, p.99–108, 2016.
- EVERTS, P. A.; PINTO, P. GIRÃO, L. Autologous pure platelet- rich plasma injections for facial skin rejuvenation: Biometric instrumental evaluations and patientreported outcomes to support antiaging effects. *J Cosmet Dermatol*, p.1-11, 2018.

FEDYAKOVA, E. *et al.* An autologous protein gel for soft tissue augmentation: in vitro characterization and clinical evaluation. *Journal of Cosmetic Dermatology*, p.1-11,2018.

GAWDAT, H. I. *et al.* Autologous platelet-rich plasma versus readymade growth factors in skin rejuvenation: A split face study. *J Cosmetic Dermatol*, v.16, n.2, p.258-264, 2017.

HUI, Q. *et al.* The Clinical Efficacy of Autologous Platelet-Rich Plasma Combined with Ultra-Pulsed Fractional CO₂ Laser Therapy for Facial Rejuvenation. *Rejuvenation research*, v.20, n.1, p.25-31, 2017.

LEE, Z. H. *et al.* Platelet rich plasma for photodamaged skin: a pilot study. *J Cosmet Dermatol*, v.18, n.1, p. 77-83, 2019.

PAVANI, A. A.; FERNANDES, T. R. L. Plasma rico em plaquetas no rejuvenescimento cutâneo facial: uma revisão de literatura. *Revista Uningá*, v.29, n.1, p.227-36, 2016.

PAVLOVIC, V. *et al.* Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive componentes. *Open Medicine*, v.11, n.1, p.242-7, 2016.

SAMADI, P.; SHEYKHHASAN, M.; KHOSHINANI, H. The Use of Platelet-Rich Plasma in Aesthetic and Regenerative Medicine: A Comprehensive Review. *Aesthetic Plastic Surgery*, v.43, n.3, p.803-14, 2018.

TROJAHN, C. *et al.* Characterizing facial skin ageing in humans: disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena. *Biomed Res Int*, v.2015, p.3185-86, 2015.

ZHANG, M. *et al.* Applications and efficacy of platelet-rich plasma in dermatology: A clinical review. *J Cosmet Dermatol*, v.17, n.5, p.660-5, 2018.