

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

Kelly Carla Tavares Gomes

**UTILIZAÇÃO DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS NA ESTÉTICA
FACIAL: Uma revisão de literatura**

Rio de Janeiro – RJ
2021

Kelly Carla Tavares Gomes

**UTILIZAÇÃO DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS NA ESTÉTICA
FACIAL: Uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao programa de pós-graduação em Odontologia, Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Profa. Nubya Mattos de Azevedo

Coorientador: Prof. Dr. Marcos Valério Teixeira

Rio de Janeiro - RJ
2021



Kelly Carla Tavares Gomes

**UTILIZAÇÃO DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS NA ESTÉTICA
FACIAL: Uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao programa de pós-graduação em Odontologia, Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial.

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

Prof. Dr. Marcos Valério Teixeira
Doutor em Odontologia

Profa. Ana Carolina Nogueira B. Basile
Especialista em Harmonização Orofacial

Profa. Nubya Mattos de Azevedo
Pós-graduada em Harmonização Orofacial
Orientadora

Rio de Janeiro, 17 de agosto de 2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, Elque, Elma, Elque Jr, Gabriela, Júlia e Verônica pela paciência, incentivo, carinho, disponibilidade e por cuidarem do nosso Nathan durante os momentos que precisei me ausentar, ao longo desses 18 meses de mais uma pós-graduação. O amor de vocês faz toda a diferença.

Nathan, meu filho querido, não tenho palavras para expressar todo meu amor, admiração e meu agradecimento pela sua compreensão e apoio. Você é minha mola propulsora, quem me impulsiona e me encoraja a seguir em frente.

José Augusto, obrigada por sempre confiar em mim e acreditar no meu potencial.

Agradeço, em especial, às amigas Nubya Mattos e Alina Passos. Sem vocês, essa caminhada seria impossível. Guardarei, com carinho, todos os momentos que estivemos juntas.

Agradeço a todos os professores que contribuíram com meu aprendizado e crescimento profissional, destacando o Dr. Marcos Valério Teixeira e as professoras Ana Carolina B. Basile e Nubya Mattos de Azevedo, pela empatia, compreensão e carinho com todos nós.

Agradeço imensamente às amigas Maria Luiza Porto e Graziela Artioli, que mesmo de longe, estiveram sempre disponíveis a me ajudar e orientar na elaboração deste TCC.

Por fim, agradeço a Deus, por sempre me guiar para o caminho do bem e da felicidade, colocando todos estes anjos na minha vida.

RESUMO

Nos tempos atuais, a área da estética facial tem crescido de forma exponencial, estando em constante evolução, principalmente com relação aos métodos para obtenção de resultados mais satisfatórios, de maneira mais segura, com menos intercorrências e com custos reduzidos. Uma técnica considerada mais recente e natural, é a utilização da fibrina rica em plaquetas (PRF). Este agregado plaquetário, rico em leucócitos e fatores de crescimento, de obtenção simplificada (através da centrifugação do sangue do próprio paciente, sem a adição de produtos bioquímicos), vem sendo pesquisado como uma ferramenta promissora na busca pelo rejuvenescimento facial. O objetivo do presente trabalho é avaliar, através de uma revisão de literatura, os resultados da utilização da Fibrina Rica em Plaquetas na área da estética facial. O mesmo foi elaborado através de busca na literatura já existente, como artigos científicos, monografias e teses, na base de dados PUBMED/MEDLINE. A literatura cinzenta também foi consultada por livros publicados. Analisando opiniões de diferentes autores, concluiu-se que embora existam poucos estudos específicos, os resultados apontam que o PRF tem se mostrado eficaz quando utilizado em procedimentos estéticos faciais, ressaltando-se suas vantagens clínicas em relação ao PRP (plasma rico em plaquetas), porém ainda deve haver maior divulgação e estudos científicos, objetivando o aprimoramento da técnica e a padronização dos protocolos.

Palavras-chave: “Concentrados de Sangue”, “Plasma Rico em Plaquetas”, “Fibrina Rica em Plaquetas”, “Fibrina Rica em Plaquetas Injetáveis”, “Estética Facial”, “Rejuvenescimento Facial”, “Envelhecimento Facial”, “Procedimento Cosmético”, “Procedimentos minimamente invasivos”.

ABSTRACT

Currently, the area of facial esthetics has grown exponentially, being in constant evolution, especially with regard to methods for obtaining more satisfactory results, in a safer way, with fewer complications and with reduced costs. A technique considered more recent and natural is the use of platelet-rich fibrin (PRF). This platelet aggregate, rich in leukocytes and growth factors, which can be easily obtained (through centrifugation of the patient's own blood, without the addition of biochemicals), has been researched as a promising tool in the search for facial rejuvenation. The objective of the present work is to evaluate, through a literature review, the results of the use of Fibrin Rich in Platelets in the area of facial esthetics. It was prepared by searching existing literature, such as scientific articles, monographs and theses, in the PUBMED/MEDLINE database. Gray literature was also consulted for published books. Analyzing the opinions of different authors, it was concluded that although there are few specific studies, the results show that PRF has been shown to be effective when used in facial aesthetic procedures, emphasizing its clinical advantages over PRP (platelet-rich plasma), however, there must still be greater dissemination and scientific studies, aiming at improving the technique and standardizing the protocols.

Keywords: “Blood Concentrates”, “Platelet-Rich Plasma”, “Platelet-Rich Fibrin”, “Injectable Platelet-Rich Fibrin”, “Facial Aesthetics”, “Facial Rejuvenation”, “Facial Aging”, “Cosmetic Procedures”, “Minimally Invasive Procedures”

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	4
2.	OBJETIVO.....	5
3.	REVISÃO DE LITERATURA.....	6
3.1	Anatomia da pele.....	6
3.2	Envelhecimento cutâneo.....	7
3.3	Fatores de crescimento.....	8
3.4	Evolução dos agregados plaquetários.....	10
3.4.1	Primeira Geração De Agregados Plaquetários: PRP.....	11
3.4.2	Segunda Geração De Agregados Plaquetários: PRF.....	12
3.5	Utilização da fibrina rica em plaquetas na estética facial.....	14
4.	DISCUSSÃO.....	20
5.	CONCLUSÃO.....	22
	REFERÊNCIAS	23

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo irreversível, gradativo e lento. Entretanto, o crescimento da expectativa de vida, aliado à valorização da juventude e do belo, fazem com que as pessoas se preocupem cada vez mais com a aparência facial (PARIOL et al., 2019). Deste modo, os tratamentos estéticos de rejuvenescimento facial tornaram-se cada vez mais presentes dentro dos atendimentos clínicos, sendo comprovado pelo aumento dos gastos em procedimentos estéticos e cosméticos (SINIGAGLIA & FURH, 2019).

Para amenizar o percurso inevitável do envelhecimento, muitas técnicas foram desenvolvidas, seja pelo tratamento preventivo ou paliativo do rejuvenescimento facial (FIGUEIRA et al., 2021). Diversos pesquisadores objetivam desenvolver mecanismos para devolver à pele envelhecida, características e aparência de juventude ou reduzir a velocidade com que o processo de envelhecimento ocorre. A indústria cosmética participa ativamente dessa busca pela juventude, pesquisando substâncias e desenvolvendo produtos que revertam os sinais do envelhecimento na pele. O apelo comercial dos produtos é cada vez maior, despertando nos consumidores uma necessidade de não apresentar os sinais característicos do processo de envelhecimento (GUPTA et al., 2005).

Dentre as diversas substâncias descobertas e utilizadas com o propósito de melhorar a aparência da pele, surgem os fatores de crescimento. Originalmente, fatores de crescimento têm sido utilizados no tratamento de feridas, atuando no processo de cicatrização e regeneração celular. O poder de atuar nestas injúrias vem sendo aplicado ao rejuvenescimento da pele como uma nova alternativa para atenuar sinais da idade (FITZPATRICK et al., 2003).

Por entenderem que o sangue possui capacidade de regeneração, os estudiosos passaram a pesquisar e utilizar os chamados agregados plaquetários autólogos. E como a fibrina rica em plaquetas é um material de fácil obtenção, baixo custo e que apresenta resultados positivos no processo de cicatrização, vem sendo uma alternativa viável na busca pelo rejuvenescimento. Importante mencionar que a utilização deste biomaterial na área de estética facial ainda é muito recente, demandando mais pesquisas para melhor compreensão da sua utilidade e benefícios (KARIMI & ROCKWELL, 2019).

2. OBJETIVO

Analisar, através de uma revisão de literatura, a eficácia, os benefícios, vantagens e limitações da utilização da Fibrina Rica em Plaquetas como biomaterial indutor do rejuvenescimento facial.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Anatomia da pele

A pele é o maior órgão do corpo humano e desempenha funções importantes, como: conservação da homeostasia, proteção, termorregulação, percepção de sentidos e secreção de resíduos metabólicos. Este órgão sofre alterações constantes e apresenta grande capacidade de renovação e reparação. É constituída por três camadas principais: epiderme, derme e hipoderme (SAMPAIO,1970).

A epiderme é um tecido epitelial estratificado queratinizado, composto pelas camadas córnea (mais externa), lúcida, granulosa, espinhosa e basal (mais interna). Na epiderme, encontram-se células como queratinócitos e melanócitos (SAMPAIO,1970). Os queratinócitos sintetizam queratina (principal estrutura proteica da epiderme), produzem citocinas, que atuam como mediadoras químicas, ativadoras de processos celulares (interleucinas, interferons, ativadores de plaquetas, fatores de crescimento). Geralmente, elas se ligam a receptores, na superfície das células epiteliais e modulam a atividade das mesmas, estimulando ou inibindo a secreção, divisão, migração e outros processos celulares. As citocinas também desempenham papel importante no processo inflamatório, imunorregulação, crescimento e reparo, permitindo que as células da epiderme se comuniquem. A produção destas citocinas é estimulada por ferimentos cutâneos e microlesões causadas pela ação dos raios ultravioleta (POWELL et al., 2002).

Entre a epiderme e a derme, encontra-se a junção dermoepidérmica, onde a epiderme penetra na derme por meio de cones interpapilares. Já a derme projeta-se na epiderme através de papilas dérmicas. A interação destas duas camadas é fundamental para os processos de reparação da pele (SODRÉ et al., 2008).

A derme é a camada de tecido conjuntivo intermediária, composta por fibras conjuntivas colágenas (95%), reticulares e elásticas (elastina), que fornece suporte nutricional à epiderme. É dividida em camada papilar, que fica em contato com a epiderme, e camada reticular, constituída por tecido conjuntivo denso não modelado, onde predominam as fibras colágenas. Na derme se localizam vasos sanguíneos e linfáticos, nervos, pêlos, glândulas sebáceas e sudoríparas (SAMPAIO, 1970). As

células da derme são fibroblastos, histiócitos, células dendríticas e mastócitos. Os linfócitos e plasmócitos são considerados células transitórias (SODRÉ, et al., 2008).

A principal molécula da derme é o colágeno, responsável por prover resistência e elasticidade ao tecido conjuntivo (SODRÉ et al., 2008). Fibroblastos sintetizam e secretam o pró-colágeno, que é precursor da molécula de colágeno. A síntese do colágeno é regulada por dois componentes principais: TGF- β (fator de crescimento de transformação tipo β) e AP-1 (ativador de proteínas -1), induzido por fatores de crescimento e luz solar (KANG et al., 2001). Nos humanos, existem dezenove tipos de moléculas de colágeno, sendo o tipo I o mais encontrado na pele adulta (80%). A normalidade do tecido depende do equilíbrio entre a síntese e degradação do colágeno, especialmente durante processos de reparação (SODRÉ et al., 2008).

A hipoderme é a camada mais interna, constituída por lipócitos, delimitados por septos de colágeno. Este manto adiposo atua como isolante térmico e depósito nutritivo, protegendo o organismo contra traumas, modelando o corpo e permitindo a mobilidade da pele em relação às estruturas subjacentes (SODRÉ et al., 2008).

3.2 Envelhecimento cutâneo

O envelhecimento cutâneo é um processo natural e complexo, que envolve fatores intrínsecos e extrínsecos. O envelhecimento intrínseco é aquele pré-determinado geneticamente, do qual resulta a lenta deterioração dos tecidos. As células, progressivamente, perdem sua capacidade proliferativa e têm suas funções de diferenciação alteradas, devido ao encurtamento das porções terminais dos telômeros, até atingirem um comprimento crítico, onde o ciclo celular é interrompido. Além deste processo de senescência celular, ocorre um desaparecimento progressivo do tecido elástico da derme, já que a elastina reduz significativamente após os 40 anos (JENKINS, 2002). A junção dermoepidérmica também sofre alterações, ficando mais achatada (GOLD et al., 2007).

Já o envelhecimento extrínseco é decorrente de fatores ambientais como fumo, exposição à toxinas e, especialmente, exposição à luz ultravioleta, UV (BERMAN, 2007).

Estudos comprovam que 80% do envelhecimento cutâneo facial é atribuído à exposição solar, sem proteção correta. A luz UV modifica as funções celulares (replicação e síntese proteica) e aumenta a produção de radicais livres (KANG et al.,

2001). Estes causam danos aos lipídios, proteínas, DNA e ao tecido conjuntivo da derme, especialmente ao colágeno (JENKINS, 2002). O fotoenvelhecimento caracteriza-se, clinicamente, pela perda de elasticidade, aumento da aspereza e secura da pele, pigmentação irregular e rugas profundas. Neste processo, ocorrem mudanças na estrutura e funcionalidade dos principais componentes da matriz extracelular da derme: degradação das fibras elásticas, alterações na produção de elastina e fibrilina, aumento de enzimas que degradam a matriz extracelular dérmica e degeneração da rede de colágeno (JENKINS, 2002).

A pele lesada e a pele envelhecida, apresentam algumas funções comprometidas em comum. A pele fotoenvelhecida pode ser vista como uma ferida cutânea que não evolui para a cura, pois a área afetada é muito grande para que ocorra um reparo eficiente, devido ao ferimento contínuo causado pela exposição repetitiva à luz UV (FITZPATRICK et al., 2003). Levando-se em conta que diversas funções cutâneas, que respondem à ação de fatores de crescimento, foram prejudicadas no processo de envelhecimento, pode-se especular que os sinais aparentes desse processo, na pele, possam ser atenuados por uma combinação apropriada de fatores de crescimento e citocinas, semelhante à cura de ferimentos (GOLD et al., 2007).

3.3 Fatores de crescimento

Os fatores de crescimento foram inicialmente descritos por Ross *et al.*, em 1974, através de um estudo que analisou o potencial regenerativo das plaquetas (AGRAWAL, 2017).

As plaquetas atuam no processo de hemostasia, cicatrização de feridas e reepitelização. Seus grânulos alfa liberam diversos fatores de crescimento que estimulam a angiogênese, promovendo crescimento vascular e proliferação de fibroblastos, que por sua vez proporcionam um aumento na síntese de colágeno (MARX et al, 1995).

Fatores de crescimento são proteínas regulatórias que mediam mecanismos de sinalização celular, alterando seu crescimento, sua proliferação e diferenciação. Eles desempenham papel importante na manutenção da estrutura e funções de uma pele saudável (SUNDARAM et al., 2009). São fundamentais para iniciar e manter o

processo de cicatrização de ferimentos cutâneos, trabalhando em conjunto com citocinas e outras moléculas (FITZPATRICK et al., 2003).

Imediatamente após a ocorrência do ferimento, fatores de crescimento sinalizam o início do processo de reparo, recrutando células inflamatórias (neutrófilos, monócitos e linfócitos) para o local afetado. Após, inicia-se a fase de formação do tecido novo, que é marcada pela angiogênese, induzida principalmente, pelo fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). Ele facilita indiretamente a produção de componentes da matriz extracelular por prover suprimento sanguíneo e nutricional ao tecido. Todos os fatores de crescimento atuam positivamente sobre esse processo, caracterizado pela grande presença de capilares. Nesta fase, a matriz extracelular começa a ser reconstruída pelos fibroblastos, recrutados pelos fatores de crescimento de transformação beta (TGF- β) e por fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), tornando-se mais densa, devido à deposição de fibras colágenas (SUNDARAM et al., 2009). Em seguida, enzimas que degradam a matriz (metaloproteinases) remodelam e organizam o novo tecido (WERNER et al., 2003). O remodelamento é um processo que resulta de um balanço entre a síntese e a degradação do colágeno produzido, envolvendo a atuação direta de TGF- β , que controla a ativação dos fibroblastos na síntese de colágeno (SUNDARAM et al., 2009).

Todos os estágios do processo de regeneração tecidual são controlados por diversos fatores de crescimento e citocinas (WERNER et al., 2003). Os fatores de crescimento fibroblásticos (FGF) aceleram a formação do tecido de granulação, aumentando a proliferação e a ativação dos fibroblastos e estimulando o acúmulo de colágeno, além de serem fortes estimulantes da divisão celular das células endoteliais (SUNDARAM et al., 2009).

A família dos fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF) é vasoconstritora, sendo imediatamente liberada pelas plaquetas no momento da lesão. Ele induz a síntese do TGF β (MARTIN et al., 1997). Também acelera o processo de formação do tecido de granulação, induz a expressão de colágeno nos fibroblastos e atua no recrutamento destas células (SUNDARAM et al., 2009).

Os fatores de crescimento epidérmicos (EGF) facilitam a regeneração celular na epiderme, estimulando a proliferação e migração dos queratinócitos. Promovem também a migração e proliferação dos fibroblastos e estimulam a formação do tecido de granulação (WERNER et al., 2003).

Os fatores de crescimento de transformação- β (TGF- β) são liberados pela degranulação das plaquetas. Atraem, por quimiotaxia, células inflamatórias, especialmente macrófagos. Estas células aumentam e mantêm o aporte de fatores de crescimento na área lesada, otimizando o processo (WERNER et al., 2003). Os estudos com TGF- β indicam que esse fator acelera a formação de tecido de granulação, estabiliza a junção dermoepidérmica e controla o crescimento e ativação dos fibroblastos nas etapas de síntese de componentes da matriz e remodelamento (SUNDARAM et al., 2009). Além disso, é um importante regulador da matriz extracelular, estimulando a deposição de colágeno e inibindo as proteases que degradam a matriz (O' KANE et al., 1997).

Fatores de crescimento liberados no local do ferimento são logo degradados por proteases, cessando seu efeito sinalizador. Para a manutenção do processo de reparo, deve ocorrer uma síntese e liberação contínua destas proteínas pelas células inflamatórias, fibroblastos e células epiteliais (FITZPATRICK et al., 2003).

3.4 Evolução dos agregados plaquetários

O uso de produtos derivados do plasma para facilitar a hemostasia foi inicialmente descrito por Bergel em 1909, que utilizou fibrina em pó para tamponamento de pequenos vasos (APUD MATRAS, 1985).

A evolução dos biomateriais derivados do sangue utilizados demanda compreensão, desde as colas de fibrina até aos concentrados plaquetários (EHRENFEST *et al.*, 2008).

A cola de fibrina foi inicialmente descrita em 1970. É formada pela polimerização de fibrinogênio com trombina e cálcio. A mistura dos dois componentes imita o último estágio da cascata de coagulação, resultando num coágulo de fibrina (CHOUKROUN et al., 2006).

É preparada com utilização de plasma de doadores. E devido ao risco de infecção cruzada, muitas colas de fibrina comercializadas foram proibidas nos EUA, desde 1978 (DOHAN et al., 2006). Algumas críticas também surgiram decorrentes da possibilidade de uma reação imunitária à presença do fator V da trombina bovina, que poderia resultar em alteração na coagulação (DESARDA et al., 2013).

Após a descoberta do potencial regenerativo das plaquetas, surgiram adjuvantes cirúrgicos de origem autóloga, explorando os fatores de crescimento contidos nos seus grânulos, capazes de estimular e promover a cicatrização. No decorrer dos anos, os agregados plaquetários surgiram e foram sendo aperfeiçoados por meio dos seus resultados promissores, sendo os principais, o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e a Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) (AGRAWAL, 2017).

3.4.1 Primeira Geração de Agregados Plaquetários: PRP

O PRP foi descrito pela primeira vez por Marx *et al.* (1986).

O Plasma Rico em Plaquetas (PRP) consiste numa modificação de selante de fibrina, resultante da centrifugação do sangue do próprio paciente (DESARDA *et al.*, 2013). Para a obtenção do material, o sangue é centrifugado duas vezes, resultando numa membrana. Adiciona-se trombina bovina, posteriormente substituída pela autóloga (VENDRAMIN *et. al.*, 2006) e cloreto de cálcio para a solidificação (CARDOSO e LOPES, 2019).

As plaquetas são uma fonte natural de fatores de crescimento (SUNITHA *et al.*, 2008). Estes são libertados por sua ativação, através de estímulos ou substâncias como: trombina, cloreto de cálcio, colágeno ou adenosina 5c-difosfato (SOOD *et al.*, 2012). Logo, o PRP fundamenta-se no fato de os fatores de crescimento desempenharem um papel fundamental em mecanismos de reparação do tecido duro e mole (PRAKASH *et al.*, 2011).

A liberação dos fatores de crescimento inicia-se dentro dos primeiros 10 minutos e aproximadamente 95%, na primeira hora. Isso significa que o PRP deve ser utilizado nos primeiros minutos após a sua ativação (MARX, 1998).

Apesar dos bons resultados biológicos obtidos com o PRP, são reportadas algumas limitações. A trombina utilizada (geralmente de origem bovina) poderia estar associada ao desenvolvimento de anticorpos, tanto de anti trombina como dos anti fatores V e XI, resultando em risco de alterações na coagulação. Existe ainda a possibilidade de uma reação imunitária de corpo estranho devido à presença do fator V (DESARDA *et al.*, 2013).

3.4.2 Segunda Geração de Agregados Plaquetários: PRF

No ano 2001, Joseph Choukroun apresentou a proposta de um concentrado sanguíneo obtido por centrifugação, denominado fibrina rica em plaquetas e leucócitos (PRF). Ele se apresenta como material autólogo, rico em células protetoras e fatores de crescimento teciduais, com grande potencial regenerativo (CHOUKROUN et al., 2006).

O PRF foi objeto de estudos iniciais por Choukroun. Segundo o mesmo (APUD CARDOSO E LOPES, 2019, p. 12), este é:

Um biomaterial fisiológico, obtido sem adição ou manipulação, sendo um concentrado plaquetário e imunológico sobre uma membrana de fibrina, coletado de uma única amostra de sangue autólogo. Esse concentrado de plaquetas é obtido após a centrifugação do sangue, visando separar os componentes de interesse, reunindo fibrinogênio, plaquetas, fatores de crescimento, leucócitos e outras células circulantes no plasma, com a finalidade de utilizar em um local cirúrgico, estimulando e acelerando o reparo.

Por não haver nenhum anticoagulante nesse concentrado, as plaquetas são ativadas em contato com o tubo, gerando a coagulação. Além da não necessidade de anticoagulantes, o que diferencia o PRF do PRP é a presença maior de leucócitos na primeira, o que faz com que sejam liberados fatores de crescimento em período mais longo, diferentemente do PRP:

Por causa da estrutura tridimensional da fibrina, o PRF é capaz de aprisionar um maior número de leucócitos que depois libertam citocinas e fatores de crescimento que se difundem nos tecidos, num tempo gradual e contínuo, por um período de 10 dias, em contraste com PRP que liberta a maioria dos seus fatores de crescimento nos primeiros dias (Miron, 2017). A fibrina por si mesma tem uma influência geral no processo de cura (Clark, 2011), nomeadamente na promoção de neoangiogênese (Van Hinsbergh, 2001) (CARDOSO E LOPES, 2019, p. 30).

No protocolo do PRF, desenvolvido inicialmente por Choukroun, o sangue é submetido à centrifugação em torno de 2.700 -- 3.000 RPM, por 12 min ou, aproximadamente a 400 g, imediatamente após a coleta (DOHAN et al., 2006) .

A técnica pode utilizar diferentes tempos de centrifugação e forças G. Desta forma é possível a obtenção de matrizes fluidas, semi fluidas ou mesmo sólidas (MIRON et al, 2016). O fator que diferencia sua estrutura está no protocolo de centrifugação e no tipo de tubo utilizado para coleta sanguínea, sendo de vidro, para

um PRF sólido e de plástico, para o PRF líquido (NACOPOULOS E VESALA, 2019). Ao reduzir o tempo de centrifugação, o PRF é obtido em matrizes líquidas (WANG et al., 2019).

Em poucos minutos de centrifugação, a ausência de anticoagulante permite a ativação da maioria das plaquetas, iniciando a cascata de coagulação. Inicialmente, o fibrinogênio é concentrado na parte superior do tubo, até que a trombina circulante o transforma em uma rede de fibrina. Tridimensionalmente, é observada uma matriz de fibrina semi ou totalmente polimerizada, retendo uma rica concentração de células leucocitárias e plaquetas (MIRON et al., 2016).

Segundo Dohan et al. (2006), as plaquetas se acumulam na parte inferior do coágulo de fibrina, principalmente na junção entre as células vermelhas e a própria membrana, peculiaridade essa que deve ser levada em conta quando do uso clínico do PRF, uma vez que, a “extremidade vermelha” do PRF pode ser mais eficaz do que a parte superior do coágulo de fibrina.

As plaquetas contidas na rede de fibrina do coágulo de PRF secretam, através de seus grânulos alfa, uma série de fatores de crescimento que contribuem para a angiogênese e atração de células inflamatórias e fibroblastos para o local lesionado. Esse mecanismo auxilia o processo de cicatrização do tecido, ocorrendo uma melhor deposição de colágeno e recuperação do endotélio (SCLAFANI et al., 2009).

O PRF tem sido amplamente utilizado para acelerar a cicatrização de tecidos moles e duros. Suas vantagens mais conhecidas em relação ao PRP incluem: facilidade de preparação, baixo custo e ausência de modificação bioquímica, não sendo necessário adicionar trombina ou anticoagulante (TOFFLER et al., 2009).

Este biomaterial não provoca toxicidade na pele, além de potencializar a migração de fibroblastos, quando comparado ao PRP. Em um contexto clínico, isso significa que durante a regeneração local, as células ativadas são recrutadas para os tecidos defeituosos após a aplicação (WANG et al., 2019).

Diferentemente do PRP, o PRF não se dissolve rapidamente após a aplicação. Em vez disso, a matriz de fibrina forte é lentamente remodelada, de maneira semelhante a um coágulo natural de sangue. Plaquetas e leucócitos são preservados por toda parte (DOHAN, 2006).

PRF secreta maior número de fatores de crescimento, quando comparado ao PRP, além de poder ser utilizado em diversos setores da cosmetologia (KARIMI E ROCKWELL, 2019).

A matriz de PRF estimula os vasos sanguíneos e melhora a capacidade natural de cicatrização de feridas no paciente, sendo um biomaterial com alto poder regenerativo (SCLAFANI E SAMAN, 2012).

O PRF se apresenta em forma de fios longos, onde cada molécula de fibrina se entrelaça para formar uma fina malha ao redor da lesão (AZEVEDO E MATHIAS, 2017). Esta malha estanca o sangue, capturando hemácias, leucócitos e plaquetas, isolando o local lesionado. A fibrina permite uma série de interações celulares e fornece uma matriz provisória na qual as células podem proliferar, organizar e desempenhar suas funções, principalmente em locais que sofreram lesão ou inflamação (COSTA E SANTOS, 2016).

O alcance das aplicações clínicas do PRF é amplo, porém, um conhecimento preciso deste biomaterial, a sua eficácia e os seus limites são necessários para otimizar o seu uso sistemático na prática clínica diária (DEL CORSO; TOFFLER; EHRENFEST, 2010).

3.5 Utilização da fibrina rica em plaquetas na estética facial

É muito importante que as condições clínicas e laboratoriais do paciente sejam favoráveis ao procedimento, por isso, é imprescindível que o indivíduo seja submetido a criteriosos exames bioquímicos, principalmente relacionados à "cascata da coagulação", pois objetiva uma concentração máxima de plaquetas quantitativa e qualitativamente viáveis (PONTUAL; MAGINI, 2004).

Sclafani et. al (2009) descreveram como se obtém PRFM (matriz de fibrina rica em plaquetas): uma amostra de sangue é coletada do paciente, sem qualquer tipo de aditivo ou anticoagulante. Em seguida, é centrifugada a 1100 RPM, por 6 minutos, em uma centrífuga específica, mencionada no estudo. O coágulo é transferido a outro tubo contendo cloreto de cálcio e, em 10 minutos, a fibrina já está completamente polimerizada. Antes de sua total polimerização, esse coágulo pode ser usado de forma injetável na face, com uma agulha de calibre 30G. O autor também relatou a utilização da PRFM como auxiliar no processo de transferência de gordura autóloga, também conhecida como lipoenxertia: 0.3 ml de coágulo de PRFM é misturado, de forma homogênea, a 1 ml de gordura autóloga, retirada de uma área doadora. Como esse coágulo contém uma rede de fibrina repleta de plaquetas e essas secretam diversos fatores de crescimento, o resultado é uma melhor adaptação e retenção dessa

gordura ao local que a receberá, menos equimose, além de uma melhor recuperação e cicatrização. Este estudo demonstrou uma pequena perda de volume entre a primeira e a quarta semana. Yarak, S. (2009) afirmou que a principal indicação desta técnica é para correção de lipoatrofias faciais, pois consegue restaurar o volume e os contornos do rosto. Além disso, também apresenta resultados satisfatórios contra o processo de envelhecimento, sendo eficaz no tratamento de rugas profundas e cicatrizes na face.

Como as cicatrizes profundas de acne presentes na pele do rosto são de difícil tratamento, Sclafani et al. (2009) propuseram uma mesoterapia com matriz de PRF. Esse material é levado até a camada subdérmica, logo abaixo da cicatriz, injeta-se cerca de 2 a 4 ml, com uma agulha calibre 19G. Após a aplicação, é necessário realizar compressas frias no período de 4 a 6 horas. Os resultados satisfatórios são visíveis em 1 a 3 semanas.

Analisando o prontuário de 50 pacientes submetidos ao tratamento de pregas nasolabiais com PRF, Sclafani et. al. (2010) observaram que cerca de 90% dos pacientes relataram uma melhora contínua, ou seja, diminuição de suas pregas nasolabiais entre 2 a 4 semanas após o tratamento. Nenhum paciente relatou a presença de quelóide ou irregularidades no local que recebeu o tratamento.

Em uma pesquisa realizada por Sclafani e McCormick (2011), foram feitas injeções de PRF na derme profunda dos braços de quatro participantes. Foram retirados 9 ml de sangue dos próprios pacientes. A pesquisa durou 10 semanas. Na avaliação histológica da área, foi verificada maior quantidade de fibroblastos, principalmente de colágeno, 7 dias após o tratamento. A quantidade foi aumentando paulatinamente, até o último dia da pesquisa. 19 dias após a aplicação do PRF, foi constatado o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos, bem como um grande estímulo de adipócitos e maior número de células endoteliais, que funcionam como preenchedores dérmicos. Concluíram, por fim, que os estudos com o PRF foram plenamente satisfatórios e promissores.

Sclafani e Saman (2012), através de um estudo qualitativo, descreveram algumas aplicações extraorais da fibrina rica em plaquetas na face. Estudos em voluntários sadios sugerem que a administração intradérmica e subcutânea de matriz de PRF induz a ativação de fibroblastos e a formação de novos depósitos de colágeno. Concluíram que a matriz de PRF estimula os vasos sanguíneos e melhora a

capacidade natural de cicatrização de feridas, logo é um biomaterial com alto poder regenerativo.

Sclafani e Azzi (2015), através de um estudo de revisão de literatura, analisaram 61 trabalhos, de diferentes autores, que abordavam o uso de agregados plaquetários na face. Concluíram que os agregados plaquetários, PRF e PRP, demonstraram resultados significativos. No que se refere à cicatrização no rosto, o PRP demonstrou efeito mais rápido, enquanto o PRF liberou fatores de crescimento mais lentamente, a longo prazo. Entretanto, destacam que devido à ausência de aditivos em seu preparo, o PRF é o concentrado mais seguro e estável.

Langridge et al. (2016) analisaram vários estudos realizados por diferentes autores, onde se avaliou a utilização de preparos plaquetários em procedimentos estéticos faciais. Para o autor, os resultados dos estudos se mostraram de difícil compreensão, não se podendo quantificar objetivamente. Afirmam que há uma necessidade de grandes estudos randomizados para elucidar o papel exato dos derivados de plaquetas, indicando seu uso com confiança que sua eficácia está comprovada.

Miron et al. (2016) demonstraram que PRF injetável teve capacidade de liberar concentrações mais elevadas de vários fatores de crescimento e induzir maior migração de fibroblastos, sendo assim mais eficiente para reposição de colágeno nos procedimentos de estética facial. Relataram também que reduzindo a força de centrifugação, há um aumento total de leucócitos e, mesmo após 10 dias, uma liberação adicional de fatores de crescimento ainda pode ser esperada.

Varela et al. (2018), através de um estudo qualitativo, averiguaram o conteúdo das células sanguíneas e seus aspectos morfológicos em uma fibrina rica em plaquetas, forma injetável (IPRF). O estudo revelou uma concentração mais elevada de plaquetas e leucócitos no IPRF, quando comparados àqueles do sangue periférico, tornando-o uma boa abordagem para a cicatrização de tecidos moles faciais.

Em um estudo de caso, Pereira e Bertoldo (2018) descreveram sobre o uso do PRF associado ao microagulhamento no tratamento de melasmas. A paciente do sexo feminino, com melasmas epidérmicos em regiões malar, frontal, supra orbital e mandibular, bilateralmente, foi submetida a três sessões de microagulhamento com instrumentos de rolagem descartáveis, com comprimentos de agulha de 1,0 mm; 1,5 mm e 2,0 mm, respectivamente. Foi respeitado o intervalo de trinta dias entre as sessões. Ao final de cada procedimento, foram aplicados 30 ml de PRF com uma gaze

estéril por toda a face. Os autores concluíram que o uso do microagulhamento associado ao PRF, gerou resultados significativos, em apenas 3 sessões de tratamento. Classificaram o estudo como excelente, norteando vários outros trabalhos na área da estética facial.

Takamori et al. (2018), através de uma revisão integrativa, avaliaram o preparo, o controle de qualidade e uso clínico do PRF. Concluíram que este biomaterial apresenta excelentes resultados, uma vez que sua matriz de fibrina, rica em plaquetas, libera numerosos mediadores regenerativos.

No estudo experimental realizado por Nacopoulos et al. (2018), 39 mulheres saudáveis receberam três aplicações de PRF, em intervalos de 2 a 3 semanas. A cada sessão, foram coletados 60 ml de sangue, seguindo dois protocolos: o primeiro, 40 ml de sangue centrifugado durante 5 minutos a 1300 RPM e o segundo, 20 ml de sangue centrifugado por 3 minutos a 700 RPM, usando uma centrífuga pré-programada com um raio de 110 mm. Ao final, o PRF obtido dos dois protocolos foi misturado para a aplicação na face, produzindo um total de 12-13 ml do agregado. Finalizadas as aplicações, as pacientes responderam um questionário de satisfação relacionado ao aspecto final da pele após as injeções, obtendo resultados positivos. Concluíram assim, que a fibrina rica em plaquetas possui resultados significativos na regeneração da pele e nos sinais de envelhecimento.

Ghanaati S. et al. (2018) confirmaram que o PRF é uma técnica minimamente invasiva e com grande potencial estético, com foco na possibilidade de amenizar cicatrizes na face. A pesquisa foi dada pelo estudo de caso de uma mulher saudável de 63 anos que fez um tratamento com ácido hialurônico para aumento da pele da região temporal e periorbital. Duas semanas após a aplicação, houve infecção destas áreas. Foram feitas 6 sessões com PRF injetável, utilizando 20 ml de sangue autólogo. Após 4 meses (1 sessão/mês), constatou-se a cicatrização completa da ferida. Após isso, as sessões passaram a ser a cada 3 meses, durante 1 ano. Houve a constatação da liberação de EGF (fator de crescimento), o que levou a uma epitelização.

Wang et al. (2019) realizaram um estudo comparando a eficácia do IPRF com o PRP. Na pesquisa, o sangue foi coletado de membros do laboratório de trabalho dos autores. A pele da face foi colhida de 3 doadores que estavam fazendo uma cirurgia de fenda labial. Em relação ao estímulo de fibroblastos, que são importantes para o processo de cicatrização de feridas, enquanto o PRP representou um crescimento de 200% de produção, o IPRF apresentou 300%. Em relação à produção

de colágeno, houve a indução de aproximadamente duas vezes mais no IPRF em comparação ao PRP. Os fatores de crescimento, como o TGF- β , apresentaram níveis mais elevados no concentrado de segunda geração. Nenhum dos dois agregados plaquetários apresentou toxicidade. Relataram também que os pacientes apresentaram uma melhoria contínua, sem irregularidades no local que recebeu o tratamento.

Já o estudo de Karimi e Rockwell (2019) indicou algumas formas de aplicação do IPRF na área estética. Menciona que esta é uma ferramenta promissora para retardar o envelhecimento da pele, na medida que apresenta altas concentrações dos fatores de crescimento, liberados lentamente, aumentando assim, a concentração de colágeno e ácido hialurônico. Auxilia na produção de volume intradermal, mesmo que com duração pequena, podendo ser usado para este fim nas cavidades lacrimais e nas linhas finas. Apresenta melhor retenção da gordura autóloga utilizada. Relatam também que o PRF e o ácido hialurônico quando unidos, oferecem um melhor suporte para o crescimento do colágeno, levando a um efeito preenchedor duradouro, tendo como suporte as vantagens do PRF.

Em um outro estudo, as autoras Nacopoulos & Vesala (2019) indicam a utilização do PRF com o dermaroller, caneta dérmica ou com seringa para redução de rugas, cicatrizes de acne, flacidez e aumento dos lábios. Usou o protocolo de centrifugação de 700 RPM, 60G, por 3 minutos para obtenção do IPRF. Já para obtenção da matriz de PRF, quando buscava aumento do tecido, usou 1300 RPM, por 8 minutos. O estudo também indica a utilização deste agregado plaquetário para aumento dos lábios, ressaltando que os resultados são duradouros e já perceptíveis com uma aplicação. Mencionam também que os resultados são potencializados quando se faz associação de técnicas e materiais, como fios de PDO (polidioxanona), por exemplo.

Hassan, Quinlan e Ghanem (2020) descreveram as funções e as vantagens do PRF. O estudo foi realizado com 11 mulheres, durante 3 meses (1 sessão/mês), utilizando PRF em três regiões da face: área malar, sulco nasolabial e lábio superior. Nesse período, foi verificada uma melhora significativa nos poros, textura, manchas da pele e uma visível redução das rugas.

Hu et al. (2020) realizaram um ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo, usando injeção intradérmica/ 2-4mL, 3 sessões com intervalo de 4-6 semanas, durante 12 semanas. Um grupo recebeu aplicação de PRFM (tratamento)

em uma hemiface e a aplicação de soro fisiológico (placebo) na outra hemiface, observando alterações ocorridas nos dois lados de acordo com os parâmetros do aparelho VISIA®. O único parâmetro de pele onde houve melhora foi a qualidade da textura da pele na presença do PRFM. Não houve significância estatística na mudança de escore para qualquer um dos parâmetros individuais da pele. Os resultados parecem persistir por pelo menos 6 semanas.

4. DISCUSSÃO

Todos os estudos afirmam que o grande diferencial do PRF quando comparado aos outros agregados plaquetários é a sua estrutura tridimensional. Isso é devido ao seu processo de centrifugação que leva a formação de uma rede de fibrina. Essa rede libera uma quantidade significativa de fatores de crescimento, citocinas e proteínas de cicatrização por um tempo mais prolongado.

Os diferentes protocolos de obtenção do PRF influenciarão diretamente as características do produto final obtido. Por exemplo, se utilizar uma velocidade alternada da centrífuga, produzirá uma fibrina mais densa (SOHN et al., 2015). Já Ehrenfest et al. (2017) acrescentou que as características da centrífuga (tamanhos e pesos diferentes) levam a uma intensidade diferente de vibração e ressonância, influenciando diretamente na arquitetura da fibrina, além de causar confusão e resultados imprecisos na literatura.

Segundo Dohan et al. (2006) e Nacopoulos & Vesala (2019), o sucesso da técnica é diretamente dependente da correta preparação do PRF, envolvendo seu manuseio, tempo de coleta sanguínea, sua transferência para a centrífuga, tempo de centrifugação e velocidade utilizada.

Todos os estudos relataram que esse biomaterial pode ser utilizado quando se busca a cicatrização mais eficaz dos tecidos, devido à rápida angiogênese e a liberação de fatores de crescimento por um período mais prolongado, estimulando a migração de fibroblastos e melhorando a síntese de colágeno. Takamori et al. (2018) salientaram que o PRF também libera citocinas a longo prazo, o que explica a otimização nos casos de cicatrização, evitando, em muitos casos, a formação de quelóides.

Todos os estudos que utilizaram o PRF na estética facial apontaram uma melhora significativa de um ou mais aspectos da pele (manchas pigmentares, textura, poros, rugas, flacidez).

Segundo Miron et al. (2016), Nacopoulos et al. (2018), Nacopoulos e Vesala (2019), Karimi e Rockwell (2019) e Hassan et al. (2020), reduzir a força de centrifugação, aumenta significativamente o número de plaquetas, leucócitos e fatores de crescimento, além de aumentar a proliferação de fibroblastos.

Todos os autores afirmam que o uso do PRF é uma proposta promissora para aplicação no campo da estética facial. Porém, Wang et al. (2019) e Nacopoulos et al. (2018) evidenciam a necessidade de uma padronização da técnica, especialmente no que diz respeito ao volume a ser utilizado, ao número de sessões e o intervalo entre elas.

Segundo Sclafani et al. (2009), Karimi & Rockwell (2019) e Nacopoulos e Vesala (2019), se o PRF for aplicado em conjunto com a técnica de lipoenxertia, pode gerar resultados excelentes, principalmente pela sua capacidade em promover melhor retenção e menos reabsorção da gordura autóloga utilizada.

Langridge et. al. (2016), após avaliar vários artigos, afirmaram que os resultados apontados eram de difícil compreensão e não se tornavam viáveis sua quantificação e objetividade, levando a uma tendência de resultados positivos. Logo, há uma necessidade de estudos controlados randomizados para ter segurança da sua eficácia, antes da sua utilização na rotina clínica.

A maioria dos artigos analisados referentes ao emprego do PRF como biomaterial indutor do rejuvenescimento facial não nos mostra resultados a longo prazo, apesar de serem visíveis em poucas semanas.

5. CONCLUSÃO

De acordo com o exposto neste trabalho de revisão de literatura, o emprego da fibrina rica em plaquetas, de administração tópica ou injetável, tem efeitos significativos nos tratamentos estéticos da face e otimiza a cicatrização de feridas. Mas, apesar da maioria dos estudos apresentar resultados positivos e baixa incidência de efeitos colaterais, não há um consenso sobre a melhor forma de preparação e métodos de utilização do PRF como estimulador dérmico (velocidade e tempo de centrifugação; forma e plano de aplicação; volume empregado por região; número de sessões e o intervalo entre elas). Essas questões tornam difícil a comparação dos estudos e a definição de um protocolo a ser seguido.

Muito importante ressaltar que os estudos demonstraram vantagens relevantes do PRF sobre o PRP: menor custo, maior produção de colágeno e maior liberação de fatores de crescimento, por tempo mais prolongado.

O uso do PRF na área da estética ainda foi pouco avaliado, tendo literatura escassa sobre o tema. Apesar dos estudos clínicos limitados, o que se verifica ao final é que o procedimento usando PRF é inovador e visa à aceleração da regeneração tecidual, sendo portanto, altamente promissor. Porém, carece de estudos mais robustos e abrangentes, para que se torne um importante instrumento na busca pelo rejuvenescimento facial, gerando assim, maior interesse por parte dos profissionais especializados e dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, Amit Arvind. **Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology.** World Journal Of Clinical Cases, [s.l.], v. 5, n. 5, p.159-171, 2017. Baishideng Publishing Group inc.. <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v5.i5.159>.
- AZEVEDO, J. F., & MATHIAS, P. (2017). **Harmonização Orofacial: a Odontologia além do sorriso.** Journal of Dentistry & Public Health, 8(2), 35-36.
- BERMANN, P. E. **Aging skin: causes, treatments and prevention.** Nursing Clinics of North America, v. 42, n. 3, p. 485-500, 2007.
- CARDOSO, M; LOPES, S. **Fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF). Diminuindo a morbidade em procedimentos de reconstruções teciduais orais.** Nova Friburgo. Monografia [Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia] — Universidade Federal de Fluminense; 2019.
- CHOUKROUN, J. *et al.c* **Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101: p.37-44.
- CHOUKROUN, J. *et al.d* **Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101: p.45-50.
- CHOUKROUN, J. *et al.e* **Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates?.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101: p.51-55.
- CHOUKROUN, J. *et al.* **Platelet-rich (PRF): A second generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod 2006; 101: p. 56-60
- COSTA, P. A; SANTOS, P. **Plasma rico em plaquetas: uma revisão sobre seu uso terapêutico.** Revista Brasileira de Análises Clínicas, [s.l.], v.48, n. 4, p.311-319, 29 jan. 2016. Revista Brasileira de Análises Clínicas. <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.201600177>
- DESARDA, H. M *et al.* **Platelet rich fibrin: A new hope for regeneration in aggressive periodontitis patients: Report of two cases.** Indian Journal of Dental Research. 2013, 24 (5): 627-630.
- DEL CORSO, M *et al.* **Use of Autologous Leukocyte and Platelet Rich Fibrin (L-PRF) Membrane in Post-Avulsion Sites: An overview of Choukroun's PRF.** The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry. 2010, Vol.1, Nº 9: 27-35.
- DOHAN D. M. *et al.* **Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts an evolution.** Oral Surg Oral Med Oral

Pathol Oral Radiol Endod. 2006; 101:E37-44 Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16504849> >.

DOHAN, D. M. *et al.* **Platelet-rich fibrin (PRF): A second generation platelet concentrate. Part II.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology, [s.l.], v. 101, n. 3, p.45-50, mar. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.009>.

EHRENFEST, D. M. D *et al.* **Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF).** Trends in Biotechnology. 2008, Vol.27, nº3: 158-167.

EHRENFEST, D. M. D. *et al.* **The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane.** Platelets. 2018, v,29, p. 171-184. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1293812>. Epub 2017 Apr 24

FIGUEIRA, O. *et al.* (2021). **A luta contra o envelhecimento, uma análise na perspectiva bioética.** Research, Society and Development. 10(1). e56210112254

FITZPATRICK, R. E.; ROSTAN, E. F. **Reversal of photodamage with topical growth factor: a pilot study.** Journal of Cosmetic & Laser Therapy, v. 5, p. 25-34, 2003.

GHANAATI, S. *et al.* **Application of liquid platelet-rich fibrin for treating hyaluronic acid-related complications: A case report with 2 years of follow-up.** Int J Growth Factors Stem Cells Dent 2018;1:74-7

GOLD, M. H. *et al.* **Efficacy of novel skin cream containing mixture of human growth factor and cytokines for skin rejuvenation.** Journal of Drugs in Dermatology, v. 6, n. 2, p. 197-201, 2007.

GUPTA, M. A.; GILCHREST, B. A. **Psychosocial aspects of aging skin.** Dermatologic Clinics, v. 23, n. 4, p. 643-648, 2005.

HASSAN, H.; QUINLAN, D. J; GHANEM (2020). **Injectable platelet-rich fibrin for facial rejuvenation: A prospective, single-center study.** J Cosmet Dermatol. 19(12), 3213-3221.

HU S., BASSIRI-TEHRANI, M. & ABRAHAM, M. T. (2020). **The Effect of Platelet-Rich Fibrin Matrix on Skin Rejuvenation: A Split-Face Comparison.** Aesthet Surg J. 20, 244.

JENKINS, G. **Molecular mechanisms of skin ageing.** Mechanisms of Ageing and Development, v. 123, n. 7, p. 801-810, 2002.

KANG, S. *et al.* **Photoaging: pathogenesis, prevention and treatment.** Clinics in geriatric medicine, v. 17, n. 4, p. 643-659, 2001.

KARIMI, K., & ROCKWELL, H. (2019). **The Benefits of Platelet-Rich Fibrin.** Facial Plast Surg Clin N Am. 27(1), 331-340.

LANGRIDGE, B. *et al.* **Use of Platelet Preparations in Facial Rejuvenation and Wound Healing Remains Unproven.** Springer Science+Business Media New York and International Society of Aesthetic Plastic Surgery 2016.

MARTIN, P *et al.* **Growth factors and wound healing.** Growth Factors and Cytokines in Health and Disease, v. 3b, p. 499-528, 1997.

MARX, R. *et al.* **Platelet-rich plasma.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology, [s.l.], v. 85, n. 6, p.638-646, jun. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1079-2104\(98\)90029-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1079-2104(98)90029-4).

MATRAS, H. **Fibrin seal: the state of the art.** J. Oral Maxillofac. Surg., vol. 43, p. 605-611, 1985.

MIRON, R. J. *et al.* (2016). **Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry?** Clin Oral Investig. 21(8). 2619-2627.

NACOPOULOS, C. *et al.* (2018). **Telomere length and genetic variations affecting telomere length as biomarkers for facial regeneration with platelet-rich fibrin based on the low-speed centrifugation concept.** J Cosmet Dermatol. 18(1), 408-413.

NACOPOULOS, C; VESALA, A. M. **Use of Platelet Rich Fibrin in Facial Aesthetics and Rejuvenation.** J Cosmet Dermatol. 2020 Jan;19(1):185-189. doi: 10.1111/jocd.13196. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31674154.

O'KANE, S.; FERGUSON, M. W. J. **Transforming growth factor β and wound healing.** The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, v. 29, n. 1, p.63-78, 1997.

PARIOL, C. L. L. *et al.* (2019). **A influência da autoestima no processo do envelhecimento.** Diálogos Interdisciplinares. 8(1). 45-52.

PEREIRA A. C ; BERTOLDO, M. R. **Fibrina em fase líquida como agente redutor do melasma facial..** In: Tarley Eloy Pessoa de Barros. (Org.). Atualidades em harmonização Orofacial. 1ed. São Paulo: Editora Tota, 2018, v. 1, p. 109-116.

PONTUAL, M. A. B; MAGINI, R. S. **Plasma rico em plaquetas (PRP) e fatores de crescimento: das pesquisas científicas à clínica odontológica.** São Paulo: editora; 2004.

POWELL, J.; SOON, C. **Physiology of skin.** Surgery (Oxford), v. 20, n. 6, p. 2-6, 2002.

PRAKASH, Shobha; THAKUR, Aditi. **Platelet Concentrates: Past, Present and Future.** Journal Of Maxillofacial And Oral Surgery, [s.l.], v. 10, n. 1, p.45-49, 25 fev. 2011. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12663-011-0182-4>.

SAMPAIO, S. Dermatologia básica. São Paulo: ESPE editora, 1970.

SAVINA, D. L-PRP, L-PRF, A-PRF: **Impacto biológico e cirúrgico de Leucócitos e fibrina na evolução dos concentrados plaquetários.** Porto, 2018. 33 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Dentária) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa.

SCLAFANI, A. P. (2010). **Platelet-rich fibrin matrix for improvement of deep nasolabial folds.** Journal of Cosmetic Dermatology. 9(1). 66-71.

SCLAFANI, A. P., & AZZI, J. (2015). **Platelet Preparations for Use in Facial Rejuvenation and Wound Healing: A Critical Review of Current Literature.** Aesth Plast Surg. 39(1), 495-505.

SCLAFANI, A. P., & SAMAN, M. (2012). **Platelet-Rich Fibrin Matrix for Facial Plastic Surgery.** Facial Plast Surg Clin N Am. 20(1), 177-186.

SCLAFANI, A. P. *et al.* **Applications of Platelet-Rich Fibrin Matrix in Facial Plastic Surgery.** Facial Plast Surg Clin 2009; 25: p. 270-276.

SCLAFANI, A. P.; McCORMICK, S. A. **Induction of dermal collagenesis, angiogenesis, and adipogenesis in human skin by injection of platelet-rich fibrin matrix.** Arch Facial Plast Surg. 2012 Mar-Apr;14(2):132-6. doi: 10.1001/archfacial.2011.784. Epub 2011 Oct 17. PMID: 22006233.

SILVA, F. B. *et al.* (2016). **Evidências científicas do uso da fibrina rica em plaquetas em odontologia: uma revisão integrativa.** Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica. 12(1). 1-4.

SINIGAGLIA, G. & FÜHR, T. (2019). **Microagulhamento: uma alternativa no tratamento para o envelhecimento cutâneo.** Revista Destaques Acadêmicos. 11(3), 18-31.

SODRÉ, C. T. *et al.* **A pele: estrutura, fisiologia e embriologia.** In: AZULAY, R. D. Dermatologia. 5º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1-15, 2008.

SOHN, Dong Seok *et al.* **Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry.** The Journal Of Implant & Advanced Clinical Dentistry., [s. L.], v. 7, n. 10, p.11-29, dez. 2015.

SOOD, V. *et al.* **Platelet Concentrates – Part I.** Indian Journal of Dental Sciences. 2012, Vol.4, Issue 2: 119-123.

SUNDARAM, H. *et al.* **Topically applied physiologically balanced growth factors: a new paradigm of skin rejuvenation.** Journal of Drugs in Dermatology, v. 8, n. 5, p. 4-13, 2009.

SUNITHA, R. V; MUNIRATHNAM N. E. **Platelet-rich fibrin: Evolution of a second-generation platelet concentrate.** Indian Journal of Dental Research. 2008, 19 (1): 42-46.

TAKAMORI, E. R. *et al.* (2018). **Fibrina rica em plaquetas: preparo, definição da qualidade, uso clínico.** Vigil Sanit Debate. 6(1), 118-124.

THOMAZINI-SANTOS, I. A. *et al.* **Surgical adhesives.** J Venom Anim Toxins. 2001; 7: 159-71.

TOFFLER, M. **Introducing Choukroun's Platelet Rich Fibrin (PRF) to the Reconstructive Surgery Milieu.** OSCANO, N. T. *The journal of implant & advanced clinical dentistry* 2009.

VARELA, H. A. *et al.* (2018) **Injectable platelet rich fibrin: cell content, morphological, and protein characterization.** *Clin Oral Invest.* 23(3), 1309-1318.

VENDRAMIN, F. S. *et al.* **Método de obtenção do gel de plasma rico em plaquetas autólogo.** *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, maio 2009. Disponível em: <<http://www.rbc.org.br/details/471/pt-BR>>

WANG, X *et al.* **Fluid platelet-rich fibrin stimulates greater dermal skin fibroblast cell migration, proliferation, and collagen synthesis when compared to platelet-rich plasma.** *J Cosmet Dermatol.* 2019 Dec;18(6):2004-2010. doi: 10.1111/jocd.12955. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30990574

WERNER, S.; GROSE, R. **Regulation of wound healing by growth factors and cytokines.** *Physiological Reviews*, n. 83, p. 835-870, 2003.

YARAK, S. *et al.* **Restauração de Volume Facial com Enxerto de Gordura Autóloga.** *RBM Edição Especial Dermatologia* 2009; p.10-14