



FACULDADE SETE LAGOAS
ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Carla Danielle Prates Mizokami

CONCENTRADOS SANGUÍNEOS AUTÓLOGOS NA
ESTÉTICA

UBERLANDIA- MG 2022



FACULDADE SETE LAGOAS

Carla Danielle Prates Mozikami

**CONCENTRADOS SANGUÍNEOS AUTÓLOGOS NA
ESTÉTICA**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Harmonização Orofacial da Faculdade FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial .

Orientadora: Profa. Dra.
Rosana Ono

UBERLANDIA- MG 2022

FICHA CATALOGRÁFICA

Mizokami, Carla DP

Concentrados Sanguíneos Autólogos na Estética

29 folhas

Uberlândia, Minas Gerais, 2022

Orientador: Prof. Dra. Rosana Ono

Palavras chaves: 1- Concentrados Sanguíneos, 2- Plasma rico em plaquetas (PRP), 3- Fibrina rica em Plaquetas (PRF), 4 - Fibrina rica em plaquetas injetável (iPRF), 5- Estética facial



Carla Danielle Prates Mizokami

CONCENTRADOS SANGUÍNEOS AUTÓLOGOS NA ESTÉTICA

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Harmonização Orofacial da Faculdade FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial .

Área de concentração:
Odontologia

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

Prof.

Prof.

Prof.

Uberlândia, novembro de 2022

*A minha família e aos meus pacientes que me estimulam sempre a buscar
novos conhecimentos e a ser alguém melhor.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os professores e colegas do curso de especialização em Harmonização Orofacial que compartilharam seus conhecimentos e me ajudaram nessa nova especialidade.

Agradeço também a todos os pacientes do curso que confiaram em nós mesmo sabendo que éramos alunos.

E fica meu agradecimento especial ao meu esposo Gilberto pela paciência, amor, incentivo e ajuda.

RESUMO

Os concentrados sanguíneos autólogos vêm sendo utilizados há alguns anos em diversas áreas da odontologia e da medicina. O plasma rico em plaquetas (PRP) é um concentrado de plaquetas de primeira geração em que anticoagulantes são geralmente adicionados. Já a fibrina rica em plaquetas (PRF) faz parte da segunda geração e pode ser em formas sólida (gel) ou líquida, neste caso denominado fibrina líquida em plaquetas injetável (iPRF). A principal diferença entre o PRP e o PRF é a sua polimerização que leva às suas características biológicas distintas. A polimerização do PRP é induzida por adição de anticoagulantes, enquanto a polimerização do PRF é um processo natural e lento, mediado pela centrifugação, sem aditivos. Com uma tendência crescente para soluções mais naturais para obter uma aparência mais jovem, as soluções autólogas vêm sendo utilizadas para pacientes que procuram um tratamento minimamente invasivo que seja seguro e bem tolerado. Apesar de sua popularidade, as evidências existentes para apoiar a sua eficácia clínica ainda são limitadas.

Palavras-chave: 1- Concentrados Sanguíneos, 2- Plasma rico em plaquetas (PRP), 3- Fibrina rica em Plaquetas (PRF), 4 - Fibrina rica em plaquetas injetável (iPRF), 5- Estética facial

ABSTRACT

Autologous blood concentrates have been used for some years in several areas of dentistry and medicine. Platelet rich plasma (PRP) is a first-generation platelet concentrate to which anticoagulants are usually added. Platelet-rich fibrin (PRF) is part of the second generation and can be in solid (gel) or liquid form, in this case called injectable liquid platelet fibrin (iPRF). The main difference between PRP and PRF is their polymerization which leads to their distinct biological characteristics. The polymerization of PRP is induced by the addition of anticoagulants, while the polymerization of PRF is a natural and slow process, mediated by centrifugation, without additives. With a growing trend towards more natural solutions to achieve a more youthful appearance, autologous solutions have been used for patients looking for a minimally invasive treatment that is safe and well tolerated. Despite its popularity, the existing evidence to support its clinical efficacy is still limited.

Keywords: 1- Blood Concentrates, 2- Platelet-rich plasma (PRP), 3- Platelet-rich fibrin (PRF), 4- Injectable platelet-rich fibrin (iPRF), 5- Facial aesthetics

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	09
PROPOSIÇÃO	10
METODOLOGIA	11
DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO	12
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

Introdução

Os concentrados sanguíneos autólogos vêm sendo utilizados há alguns anos em diversas áreas da odontologia e da medicina. O uso do plasma rico em plaquetas (PRP) iniciou-se na década de 1970 como produto de transfusão em pacientes com trombocitopenia e posteriormente começou a ser utilizado em cirurgias bucomaxilofaciais (GENTILE, 2020). Mais adiante, seu uso estendeu-se para diversas situações clínicas, como recuperação funcional em condições musculoesqueléticas, hemostasia, angiogênese, cicatrização óssea e cirurgia periodontal (ANDIA I, ABATE 2013).

O PRP é um concentrado de plaquetas de primeira geração em que anticoagulantes são geralmente adicionados para prevenir a coagulação e a secreção prematura dos grânulos alfa das plaquetas (MERCURI *et al*, 2021). Apesar do seu uso generalizado, algumas preocupações surgiram em relação a utilização de trombina e anticoagulantes durante a preparação, uma vez que estes podem prejudicar a cicatrização de feridas por inibir o processo de coagulação (MIRON *et al*, 2017) e causar reações de hipersensibilidade (SHASHANK & BHUSHAN, 2020).

Em 2001 foi desenvolvido um concentrado de plaquetas de segunda geração através de centrifugação em baixa velocidade sem o uso de anticoagulantes e, assim, totalmente autólogo (SHASHANK & BHUSHAN, 2020; HASSAN *et al*. 2020). O produto resultante foi denominado fibrina rica em plaquetas (PRF) e é constituída de células (plaquetas, leucócitos, glóbulos vermelhos), uma matriz extracelular de fibrina e uma série de moléculas bioativas (predominantemente fatores de crescimento) (HASSAN *et al*. 2020).

Dependendo do tubo de coleta de sangue e do protocolo de centrifugação utilizado, o PRF pode ser em formas sólida (gel) ou líquida, neste caso denominado fibrina líquida em plaquetas injetável (iPRF) (HASSAN *et al*. 2020).

Proposição

Verificar os tratamentos relatados na literatura utilizando os concentrados sanguíneos autólogos na estética facial e os resultados atingidos, bem como os protocolos disponíveis.

Metodologia

Para a realização deste trabalho foi realizado um levantamento bibliográfico qualitativo (Pereira, *et al.*, 2018). A pesquisa do artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, Scielo e Google acadêmico.

Como descritores foram utilizados “plasma rico em plaquetas”, “fibrina rica em plaquetas”, “fibrina rica em plaquetas injetável”, “concentrados sanguíneos autólogos”. Nos critérios de inclusão foram considerados artigos publicados em revistas científicas (artigos originais, revisões sistemáticas, relatos de experiências, ensaios teóricos, reflexões) em inglês e português que continham os assuntos acima relacionados a estética facial.

Resultados e Discussão

Composição do Sangue

O sangue é um tecido conjuntivo formado por diferentes tipos de células (glóbulos sanguíneos) que ficam suspensas no plasma (parte líquida). Os glóbulos sanguíneos são os eritrócitos ou hemácias, as plaquetas (fragmentos do citoplasma dos megacariócitos da medula óssea) e diversos tipos de leucócitos ou glóbulos brancos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2007; JUNQUEIRA, 2013).

O plasma é uma matriz líquida contendo componentes de baixo e alto peso molecular, que equivalem a aproximadamente 10% do seu volume. Destes, 7 % são proteínas plasmáticas, 0,9% são sais inorgânicos e o restante são compostos orgânicos diversos, como hormônios, aminoácidos, vitaminas e glicose (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2007; JUNQUEIRA, 2013).

As proteínas plasmáticas se distribuem em cinco grupos principais:

- Albumina: constitui cerca de 60% das proteínas plasmáticas. É sintetizada exclusivamente pelo fígado e tem como funções transportar diversas substâncias e manter a pressão osmótica e oncótica do sangue;
- Globulinas alfa (α) e beta (β): são compostas por grupos heterogêneos de proteínas produzidas principalmente pelo fígado. Nesse grupo, estão vários fatores de transporte (tais como a transferrina, que se liga ao ferro e o transporta) e os fatores de coagulação;
- Globulinas gama (γ): constituídas por imunoglobulinas (Igs) que são anticorpos produzidos pelos plasmócitos, quando estimulados por antígenos ou devido à desordem clonal maligna dessas células. Há diferentes classes de Igs, sendo que todas são formadas por duas cadeias pesadas (G, A, M, D e E) e duas cadeias leves (kappa ou lambda) e são responsáveis pela defesa do organismo;

- Fibrinogênio: é uma proteína de coagulação produzida pelos hepatócitos. Sofre mudanças estruturais durante a coagulação, o que permite a formação do coágulo que, por sua vez, evita o extravasamento do sangue (hemorragia) a partir de um vaso sanguíneo danificado. Converte-se em fibrina pela ação da trombina;
- Proteínas do complemento: um grupo de proteínas que se ativam em múltiplos eventos inflamatórios e ajudam na eliminação de microorganismos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2007, PAULA E SILVA *et al*, 2008).

Além das funções específicas descritas anteriormente, as proteínas plasmáticas atuam como tampões para manter o valor homeostático do pH sanguíneo (7.4). Essas proteínas conseguem se ligar a substâncias ácidas ou básicas para neutralizá-las, de forma que não alterem o pH do sangue. Isso faz com que as proteínas plasmáticas sejam um dos mais potentes sistemas-tampão, ajudando a manter o equilíbrio ácido-base do corpo.

Quando o sangue sai dos vasos sanguíneos, os fatores de coagulação e o fibrinogênio reagem entre si para produzir o coágulo. O soro é o que resta no plasma após a formação do coágulo. Basicamente, as definições de plasma e soro são:

- Plasma: parte líquida do sangue, composta por água, proteína e nutrientes.
- Soro: parte do plasma sem o fibrinogênio e os fatores de coagulação brancos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2007; JUNQUEIRA, 2013).

Elementos Celulares do Sangue

Hemácias (eritrócitos/glóbulos vermelhos)

As hemácias são específicas ao sistema circulatório, são células arredondadas, anucleadas com formato bicôncavo, compostas por

membrana plasmática, citoesqueleto, hemoglobina e enzimas glicolíticas. Seu citoplasma é rico em hemoglobina, que tem a função é transportar o oxigênio (principalmente) e o gás carbônico (CO₂) (em menor quantidade) aos tecidos e globulina que é uma das proteínas presentes no plasma sanguíneo (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2007; JUNQUEIRA, 2013).

Leucócitos (Glóbulos Brancos)

Os leucócitos são as células do sistema imunológico que circulam pelo sangue. Essas células fazem um patrulhamento dos vasos sanguíneos em busca de microrganismos ou partículas estranhas, e se ativam quando entram em contato com os mesmos. Quando sofrem um estímulo, os leucócitos podem sair da corrente sanguínea (diapedese) e entrar no tecido conjuntivo por um mecanismo de direcionamento, local onde muitos morrem por apoptose (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2007; JUNQUEIRA, 2013).

Diferentemente dos eritrócitos, os leucócitos contêm núcleos e alguns grânulos citoplasmáticos. Estas características, assim como sua coloração e seu tamanho, nos ajudam a diferenciá-los em dois grupos morfológicos ou funcionais diferentes: os granulócitos e os agranulócitos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2007; JUNQUEIRA, 2013).

Os granulócitos são o grupo de leucócitos que contêm grânulos em seu citoplasma. Todos têm lisossomos (algumas vezes chamados de grânulos azurófilos) e outros grânulos específicos que nos ajudam a diferenciá-los. De acordo com a coloração de seus grânulos, podemos dividi-los em três grupos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2007; JUNQUEIRA, 2013).

- Granulócitos neutrófilos (neutrófilos ou polimorfonucleares): têm núcleos lobulados (3 a 5 lóbulos) e granulações específicas que se coram de rosa claro nas preparações histológicas. São as primeiras células que defendem o organismo de microrganismos, como por exemplo, bactérias. Eles atuam fagocitando esses microorganismos estranhos e ao mesmo tempo liberando

enzimas hidrolíticas na matriz extracelular. Após o início desse processo de fagocitose os neutrófilos morrem, dando origem ao pus que nada mais é que a junção dos materiais estranhos com os neutrófilos mortos.

- Granulócitos eosinófilos (eosinófilos): têm um núcleo bilobulado e algumas granulações específicas que se coram de vermelho ou rosa escuro nas preparações histológicas. Sua função principal está envolvido com o combate de infecções parasitárias, processos inflamatórios e alérgicos.
- Granulócitos basófilos (basófilos): têm um núcleo bilobulado ou em formato de 'S', e suas granulações se coram de roxo ou azul escuro nas preparações histológicas. Sua função principal é liberar histamina durante uma resposta ou reação de hipersensibilidade, assim como modular os eventos inflamatórios (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2007; JUNQUEIRA, 2013).

Os agranulócitos contêm lisossomos (grânulos azurófilos), mas não têm grânulos específicos. Se dividem em:

- Linfócitos: células da imunidade adaptativa. Identificam moléculas estranhas contidas em diferentes agente infecciosos, agindo e combatendo-as por resposta humoral e citotóxica. Sendo assim, os linfócitos tem a função de defender imunologicamente do organismo (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2007; JUNQUEIRA, 2013). Classificados em:
 - Linfócitos B: atuam no reconhecimento de antígenos realizado pelo receptor chamado de receptor de linfócito B (BCR), que consequentemente produz e libera proteínas imunológicas (anticorpos) que reconhecem e promovem uma série de reações contra esses invasores (ABBAS *et al*, 2015)
 - Linfócitos T: medeiam a produção de anticorpos e regulam a resposta imune celular (ABBAS *et al*, 2015)
 - Linfócitos NK (do inglês, *natural killer*): linfócitos primitivos que destroem células infectadas por vírus ou alguns tipos de células tumorais (ABBAS *et al*, 2015)

- Monócitos: células precursoras do sistema fagocitário mononuclear (macrófagos, osteoclastos, micróglia) (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2007; JUNQUEIRA, 2013). Tem a função de defender o organismo de corpos estranhos, como bactérias e vírus. Têm núcleo ovóide em formato de rim, sua cromatina é mais clara e seu citoplasma possui granulações pouco visíveis. Seu citoplasma contém lisossomos, vacúolos fagocíticos e filamentos de citoesqueleto. Essas células são responsáveis pela produção de mediadores inflamatórios, além disso são recrutadas para locais de infecção ou de tecido danificado (ABBAS *et al*, 2015).

Plaquetas

As plaquetas, também chamadas de trombócitos, são fragmentos citoplasmáticos anucleados presentes no sangue e produzidos a partir de megacariócitos, sendo estes, células gigantes e poliplóides da medula óssea (DEUTSCH & TOMER, 2006). Uma pessoa normal tem entre 150.000 e 450.000 plaquetas por milímetro cúbico de sangue (ROSS *et al*, 1998).

As plaquetas possuem uma estrutura discóide complexa formado por quatro zonas: 1- zona periférica que é composta pelas membranas internas e externas e estruturas associadas, responsáveis pela troca com o meio externo, incluindo a liberação de diversas moléculas após a sua ativação e ligação de diferentes moléculas em seus receptores; 2- zona sol-gel que se encontra abaixo da zona periférica e é composta de citoesqueleto que dá sustentação para a forma discóide da plaqueta e do sistema contrátil, que, sob ativação, permite a mudança da forma discóide, o prolongamento de pseudópodos, a contração interna e a liberação dos constituintes granulares; 3- a zona de organelas que consiste basicamente em grânulos alfa, que contêm proteínas adesivas, fator de von Willebrand (FvW), trombospondina, vitronectina, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator IV plaquetário, fatores da coagulação (exemplo: fator XI) e inibidor do ativador plasminogênio; grânulos densos, que contêm trifosfato de adenosina (ATP),

difosfato de adenosina (ADP), serotonina, cálcio e; componentes celulares, tais como lisossomos e mitocôndria, que além de conter ATP e ADP também participam dos processos metabólicos da plaqueta e armazenam enzimas e outras moléculas críticas para a função plaquetária; e 4 - sistema membranar, que inclui o sistema tubular denso, onde se encontra concentrado o cálcio, importante para desencadear os eventos contráteis, e os sistemas enzimáticos, envolvidos na produção de síntese de prostaglandinas (CASTRO, 2006).

As plaquetas desempenham funções hemostáticas e não hemostáticas. Em relação às funções não hemostáticas, elas são importantes na inflamação e na cicatrização de feridas pois interagem com leucócitos e liberam aminas vasoativas, citocinas, mitógenos e fatores de crescimento. Os fatores de crescimento, contidos nos α -grânulos plaquetários, promovem quimiotaxia, proliferação e diferenciação celular, neovascularização e deposição de matriz extracelular. Todavia, a principal função das plaquetas é a hemostática, que consiste em auxiliar na reparação da lesão vascular e impedir a ocorrência de hemorragia por participação na formação do tampão hemostático primário (NAVARRO, 2005).

O metabolismo plaquetário compreende uma série de reações que ocorre na plaqueta quando ela está desempenhando sua função na hemostasia primária, através da adesão, ativação (secreção) e agregação plaquetária (KICKLER, 2006).

A adesão plaquetária à parede do vaso danificado é a primeira etapa da hemostasia que envolve a participação da plaqueta e ocorre em torno de 1 a 3 segundos após a lesão vascular. Quando a integridade do sistema vascular é rompida, as plaquetas interagem com os componentes da matriz extracelular expostos na parede do vaso sanguíneo. A plaqueta apresenta diversos receptores de adesão, entre eles o complexo glicoprotéico Ib (GPIb α , GPIb β , GPIX e GPV), que a liga ao fator de von Willebrand (FvW). A ligação entre o complexo glicoprotéico Ib e o FvW possibilita a adesão de outras plaquetas circulantes na superfície vascular. Assim será formada uma

monocamada de células que cobrirá o tecido exposto. Esses mecanismos são

considerados responsáveis pela regulação primária da adesão plaquetária. O FvW é um multímero produzido normalmente pelas células do endotélio e age produzindo uma espécie de 'gancho' entre a plaqueta e o colágeno subendotelial. Se o FvW não existisse, a força da corrente sanguínea não permitiria a adesão plaquetária por um período suficiente para dar a continuidade ao processo de hemostasia primária (KICKLER, 2006).

A ligação do FvW ao complexo glicoprotéico Ib também induz a secreção de ADP, que aumenta a adesão plaquetária e contribuem para a formação posterior de um agregado plaquetário pela ligação ao fibrinogênio. A adesão plaquetária induz uma rápida transdução de sinal, desencadeando uma série de eventos (ativação plaquetária, mudanças no citoesqueleto associadas à alteração na conformação, expansão de pseudópodos, contração e secreção dos conteúdos granulares) que sustentarão a adesão e a subsequente agregação plaquetária via receptor GpIIb/IIIa (KICKLER, 2006).

O primeiro sinal de ativação plaquetária é sentido na sua membrana externa, onde os fatores capazes de promover esta ativação (agonistas plaquetários) se ligam aos seus receptores específicos. Os agonistas plaquetários são o ADP, a trombina, a epinefrina, o fator de ativação plaquetária (PAF), o tromboxano e o colágeno. Uma vez que um agonista se liga ao seu receptor específico (receptor de membrana plasmática), a sua proteína G ativa uma enzima geradora de sinal, a fosfolipase C. A fosfolipase C que já se encontra no citosol da plaqueta, hidrolisa o fosfolípido da membrana plaquetária, o fosfatidilinositol 4-difosfato (PIP-2), gerando os segundos mensageiros: o diacilglicerol (DAG) e o trifosfato de inositol (IP3). O IP3 provoca o aumento do cálcio iônico intraplaquetário (Ca^{2+}) e o DAG ativa a proteína quinase C (PKC), que leva à fosforilação de diversos substratos, inclusive da p47-phox, que contribuem para a secreção plaquetária de substâncias contidas nos grânulos densos e mudança de

forma e agregação plaquetária. O aumento de Ca^{2+} intraplaquetário, gera estímulo para a síntese do tromboxano A₂ (TXA₂) e produz a fosforilação da cadeia leve da miosina. A síntese do TXA₂ ocorre a partir de uma série de reações: o aumento de Ca^{2+} intraplaquetário estimula a fosfolipase A₂ (PLA₂) que hidrolisa fosfolípidos da membrana, particularmente fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, liberando assim o ácido araquidônico. Este ácido liberado é então substrato para as enzimas cicloxigenases (COX1, COX2 e peroxidase), que desencadeiam a síntese das prostaglandinas. A enzima tromboxano sintetase age sobre a prostaglandina, realizando assim a síntese do TXA₂. O TXA₂ age como um potente agregador de plaquetas (maior descoberto até agora) e vasoconstritor. A miosina, ao interagir com a actina, promove, por contração, a compressão dos constituintes do citosol plaquetário, inclusive dos corpos densos e grânulos alfa, e com isso leva à secreção de substâncias. A actina e a miosina também promovem a mudança de forma das plaquetas. Após a ativação, as plaquetas secretam o conteúdo dos grânulos densos (ADP, cálcio, ATP, GTP, tromboxano e serotonina). O ADP irá promover maior ativação plaquetária. Os grânulos α fundem-se para a membrana plasmática e libertam o seu conteúdo após a ativação das plaquetas. Estes grânulos contêm as moléculas adesivas, fator de crescimento, fibrinogênio, FvW, fibronectina e trombospondina, que promovem a adesão e a agregação adicional. Com a secreção do conteúdo dos grânulos, irá ocorrer a mudança de forma das plaquetas, levando a forma de pseudópode que facilitará a agregação de outras plaquetas (KICKLER, 2006).

As plaquetas ligam-se umas às outras, levando a formação da “teia plaquetária”. A ligação de uma plaqueta à outra é o resultado da ligação do fibrinogênio à glicoproteína IIb – IIIa. O fibrinogênio se encontra solúvel no plasma e a glicoproteína IIb – IIIa está presente na membrana fosfolipídica da plaqueta. A glicoproteína IIb – IIIa apenas se liga ao fibrinogênio após a plaqueta sofrer a alteração para a forma de pseudópode, ou seja, a glicoproteína IIb-IIIa é cálcio-dependente. Essa reação de agregação

plaquetária é auto-catalítica ativando outras plaquetas, levando à formação do tampão hemostático primário (KICKLER, 2006).

Agregados Plaquetários Autólogos

No processo de cicatrização de feridas, as plaquetas são ativadas pelo contato com o colágeno exposto à corrente sanguínea após a lesão ao endotélio, e assim, secretam os mediadores intercelulares e citocinas e liberam o conteúdo de seus grânulos alfa após a agregação. Na primeira hora, essa secreção é intensa e ela continua por pelo menos mais sete dias (SENZEL *et al*, 2009). Mais de 800 proteínas diferentes são secretadas no meio circundante, tendo um efeito parácrino em diversos tipos de células: miócitos, células de tendão, células-tronco mesenquimais de diferentes origens, condrócitos, osteoblastos, fibroblastos e células endoteliais (AMABLE, 2013). A proliferação celular, a angiogênese e a migração celular são estimuladas, sucedendo na regeneração tecidual. Além dos seus efeitos antiinflamatórios e analgésicos, acredita-se ainda que as plaquetas secretam peptídeos antimicrobianos, indicando um efeito antibiótico (AMABLE, 2013; DRAGO *et al*, 2013).

A ideia de que os agregados plaquetários autólogos possam ser usados como forma de terapia está relacionado ao fato de que elas contribuem para diferentes processos biológicos: hemostasia, angiogênese, inflamação e síntese de matriz (ANDIA I, ABATE 2013).

Plasma Rico em Plaquetas (PRP)

O plasma rico em plaquetas (PRP) é um concentrado de plaquetas obtido a partir da centrifugação do sangue autólogo do paciente no período pré-operatório. É rico em fatores de coagulação, fatores de crescimento, citocinas e outras proteínas plasmáticas (GARCIA *et al*, 2005; COSTA & SANTOS, 2016).

Em relação ao preparo do PRP, há duas técnicas: a técnica aberta em que o produto é exposto ao ambiente da área de trabalho e entra em contato com diferentes materiais que devem ser utilizados para sua produção, como pipetas ou tubos de coleta, garantindo-se que o produto não seja contaminado durante o manuseio microbiológico. E a técnica fechada, melhor recomendada, pois envolve o uso de dispositivos comerciais em que o produto não é exposto ao meio ambiente (ALVES & GRIMALT, 2018).

Há variados protocolos de obtenção do PRP relatados na literatura, onde pequenas modificações vêm sendo agregadas à obtenção deste material (GARCIA et al, 2005). No geral, todos operam com um determinado volume de sangue coletado e no princípio da centrifugação. O sangue total é obtido por punção venosa em tubos anticoagulados e é então centrifugado com centrifugação simples ou dupla, a depender do tipo de dispositivo. As configurações da centrífuga estabelecidas para obtenção do PRP em concentração ajustável são definidas pelo fabricante (ALVES & GRIMALT, 2018).

Para retirada de sangue, muitos protocolos de PRP usam anticoagulantes para evitar a sua coagulação. A maioria dos kits usa ACDA ou citrato de sódio para quelar íons de cálcio, prevenindo a conversão de pró-trombina em trombina. Outros anticoagulantes (como heparina e EDTA) são evitados pois podem comprometer a estabilidade e a ativação das plaquetas. O ACDA e citrato de sódio tornam o plasma ácido e alguns protocolos recomendam tamponar o PRP de volta a um intervalo fisiológico antes da injeção (ANDIA *et al*, 2015).

Após a centrifugação, o tubo exibe três camadas básicas: no fundo do tubo, encontram-se os glóbulos vermelhos com leucócitos depositados imediatamente acima; a camada do meio corresponde ao PRP e, no topo, o plasma pobre em plaquetas (PPP). O PPP é removido e o PRP é obtido (ARSHDEEP, 2014).

Previamente a aplicação do PRP, as plaquetas podem ser ativadas, utilizando indutores de agregação, como a trombina e o cloreto de cálcio,

que estimulam a degranulação e a liberação de fatores de crescimento, embora isso não seja um consenso na literatura (ALVES & GRIMALT, 2018).

Estudos recentes demonstraram que o uso de tais agregadores não é necessário, uma vez que, no instante da administração, as plaquetas são automaticamente liberadas e prontas para exercer sua função (ALVES & GRIMALT, 2018).

Os sistemas de obtenção de PRP divergem largamente na capacidade de coletar e concentrar plaquetas gerando produtos com variadas concentrações de plaquetas e leucócitos, sendo complicado dizer qual é superior ou inferior. Ainda, variadas preparações têm diferentes aplicações. E não há consenso sobre a quantidade de centrifugações necessárias, nem sobre a duração da velocidade (ALVES & GRIMALT, 2018).

O PRP vem sendo utilizado para o tratamento de feridas que não cicatrizam, na cirurgia bucomaxilofacial e odontologia, incluindo o preenchimento de alvéolos de extração, cirurgias de implante, misturado com enxertos ósseos durante a osteodistração e no tratamento de ressecção de tumores mandibulares e no tratamento de doenças periodontais, na dermatologia para tratamento de alopecia androgenética, tratamento de cicatrizes e acnes, entre outros, no tratamento de problemas ortopédicos, na osteoartrite e em tratamentos oculares (ANDIA *et al*, 2015).

A desvantagem de usar o PRP é que os fatores de crescimento são liberados excessivamente após a adição de coagulantes, de modo que atingem seu pico de concentração na primeira hora e diminuem significativamente depois (ALKERDI *et al*, 2022).

Fibrina Rica em Plaquetas (PRF)

O uso clínico do PRP é limitado devido à heterogeneidade das técnicas de preparação e administração empregadas e à falta de padronização das medidas de resultado. Além disso, há preocupações com o uso de trombina e anticoagulantes, pois podem interferir na cicatrização de

feridas por inibir o processo de coagulação. Para superar esses desafios, foi introduzido um concentrado de plaquetas de segunda geração, a fibrina rica em plaquetas (PRF) (ALKERDI *et al*, 2022).

O PRF foi desenvolvido pela primeira vez na França por Choukroun *et al*. para uso específico em cirurgia oral e maxilofacial. Esta técnica não requer o uso de anticoagulantes, nem de trombina bovina (nem qualquer outro agente gelificante). Nada mais é do que sangue centrifugado sem aditivos (DOHAN *et al*, 2006).

Sem a presença do anticoagulante, as plaquetas da amostra de sangue se ativam rapidamente em contato com as paredes do tubo e assim, iniciam as cascatas de coagulação. Inicialmente, o fibrinogênio se concentra na parte mais superior do tubo, até que a trombina circulante o transforme em fibrina. Um coágulo de fibrina é então obtido no centro do tubo, entre os glóbulos vermelhos que ficam na parte inferior e o plasma acelular que fica na parte superior (DOHAN *et al*, 2006; DOHAN *et al*, 2006).

O sucesso desta técnica depende inteiramente da velocidade de coleta de sangue e transferência para a centrifuga. O manuseio rápido é a única maneira de obter um coágulo de PRF clinicamente utilizável. Se o tempo gasto para coletar o sangue e iniciar a centrifugação for muito longo, ocorrerá falha: a fibrina polimerizará de maneira difusa no tubo e apenas um pequeno coágulo sanguíneo sem consistência será obtido. Assim, o protocolo de PRF possibilita a coleta de um coágulo de fibrina carregado com soro e plaquetas e ao expulsar os fluidos presos na matriz de fibrina, os profissionais obterão membranas autólogas de fibrina muito resistentes (DOHAN *et al*, 2006)

Dohan *et al*. analisaram a composição bioquímica do PRF e chegaram a conclusão de que ele consiste em uma matriz de fibrina polimerizada em uma estrutura tetramolecular, com a incorporação de plaquetas, leucócitos e citocinas e a presença de células-tronco circulantes, que juntos tem efeitos sinérgicos conhecidos nos processos de cicatrização, indicando que o PRF não seria apenas um concentrado de plaquetas, mas

também um nódulo imunológico capaz de estimular mecanismos de defesa e acelerar os processos de cicatrização (DOHAN *et al*, 2006; DOHAN *et al*, 2006, CHOUKROUN *et al*, 2006).

O coágulo de PRF pode ser descrito como constituído por duas partes principais observáveis a olho nu: uma porção amarela de fibrina, constituindo o corpo principal e uma porção vermelha localizada no final do coágulo (cheia de hemácias). Entre essas duas áreas, há uma camada esbranquiçada chamada "buffy coat" (semelhante à camada esbranquiçada nas tecnologias de PRP) que concentra a maior quantidade de plaquetas e leucócitos (EHRENFEST *et al*, 2010).

A principal diferença entre o PRP e o PRF é a sua polimerização que leva às suas características biológicas distintas. A polimerização do PRP é induzida por adição de anticoagulantes, enquanto a polimerização do PRF é um processo natural e lento, mediado pela centrifugação, sem aditivos. Assim, o PRF possui uma rede de fibrina mais adequada para o armazenamento de citocinas e fatores de crescimento e para migração celular (CHOUKROUN *et al*, 2006).

O PRP e outros concentrados de plaquetas de geração anterior tem a liberação dos fatores de crescimento inicialmente rápida, produzindo benefícios de cura precoces e de curta duração sem melhora a longo prazo. Já o PRF libera fatores de crescimento por um período prolongado, até sete dias para a maioria dos fatores de crescimento e ainda mais para os outros, sendo eficaz em estimular a angiogênese, cicatrização de feridas e regeneração de tecidos (KARIMI *et al*, 2019).

Ainda, a centrifugação de baixa velocidade de PRF tende a preservar melhor o conteúdo celular benéfico dentro da camada de PRF resultante, enquanto a centrifugação de alta velocidade, como a observada no estágio hardspin da preparação do PRP, tende a empurrar a maioria das células para o fundo do tubo (KARIMI *et al*, 2019).

Fibrina rica em plaquetas injetável (i-PRF)

Em 2014, uma forma de fluido injetável de PRF (I-PRF) foi desenvolvida reduzindo a força de centrifugação. O uso de uma velocidade de centrifugação mais baixa aumenta seletivamente os fatores de crescimento, plaquetas e leucócitos dentro da matriz fluida PRF. Plaquetas e citocinas são engatadas na matriz de fibrina I-PRF após a injeção, resultando na liberação lenta e gradual de fatores de crescimento ao longo do tempo (ALKERDI *et al*, 2022).

O PRP em sua composição original é um coágulo que tem seu uso dificultado para fins estéticos na pele, entretanto, através da diminuição da rotação e do tempo de centrifugação é possível obter o PRF na forma líquida, também denominado fibrina rica em plaquetas injetável (i-PRF), facilitando seu uso de forma tópica e injetável. Para sua obtenção, o tubo deverá ser centrifugado a 750 rpm por três a cinco minutos e deve ser utilizado preferencialmente tubos plásticos pois estes têm uma menor tendência a iniciar a coagulação quando comparados aos tubos de vidro, não sendo necessário a utilização de anticoagulantes (GENTILE, 2020).

Para se utilizar o i-PRF, aspire a camada de PRF âmbar do tubo e use de forma tópica ou injetada, a depender da indicação. A solução é estável e não coagula por aproximadamente quinze minutos (GENTILE, 2020).

Varela *et al*, 2018, coletaram sangue venoso periférico (51 mL) de cada um dos 15 voluntários, saudáveis, do sexo masculino para obtenção de i-PRF e encontraram através de análises histológicas e morfológicas que o i-PRF fornece uma rede tridimensional de fibrina incorporando plaquetas, leucócitos, colágeno tipo I, osteocalcina e fatores de crescimento, indicando ser uma boa abordagem para a cicatrização de tecidos moles e mineralizados e pode ser indicada em diversas aplicações médicas quanto à bioatividade, técnica simplificada e mistura fluida com outros biomateriais .

A injeção de PRP tem sido amplamente utilizada em vários contextos clínicos, incluindo cirurgia cardíaca, medicina esportiva e tratamento de feridas. O PRP atraiu a atenção nesses campos médicos devido a uma ampla variedade de benefícios clínicos potenciais (GENTILE, 2020). O PRP é utilizado como uma alternativa interessante de tratamento de feridas recalcitrantes por ser fonte de fatores de crescimento e, conseqüentemente, possuir propriedades mitogênicas, angiogênicas e quimiotáticas (MONTERO *et al*, 2016).

No entanto, o PRP ganhou recentemente maior popularidade na estética, tornando-se uma terapia de tendência na medicina estética (GENTILE, 2020).

Como o PRF tem altas concentrações e liberação lenta de fatores de crescimento fibroblásticos, quando injetado sob a pele, deve estimular a formação de fibroblastos e, posteriormente, aumentar o conteúdo de colágeno e ácido hialurônico. O PRF também envolve o ácido hialurônico, sustentando-o onde injetado. Ao formar um gel, o PRF produz um efeito de volumização imediato; embora essa volumização tenha uma duração de apenas algumas semanas, os tratamentos repetidos produzem efeitos a longo prazo da produção prolongada de colágeno e atividade regenerativa localizada (KARIMI *et al*, 2019).

Além disso, com base em evidências histológicas, o PRP injetado na derme profunda humana e subderme imediata induz aumento de tecido mole, ativação de fibroblastos e nova deposição de colágeno, bem como novos vasos sanguíneos e formação de tecido adiposo (GENTILE, 2020).

Outra aplicação do PRP é a melhora de cicatrizes de queimaduras, cicatrizes pós-cirúrgicas e cicatrizes de acne. De acordo com os poucos artigos disponíveis, o PRP sozinho ou em combinação com outras técnicas parece melhorar a qualidade da pele e leva ao aumento das fibras colágenas e elásticas (GENTILE, 2020).

Hassan H *et al* (2020), publicou um estudo prospectivo de centro único em que onze indivíduos saudáveis do sexo feminino receberam injeções intradérmicas de i-PRF (a tecnologia do sistema PROCESS foi

usada para preparo), em três sessões com intervalos de 4 semanas entre as sessões, em três regiões faciais: áreas malar (1 mL de cada lado), sulco nasolabial (0,5 mL de cada lado) e pele do lábio superior acima a borda do vermelhão (1 mL). A eficácia dos procedimentos foi avaliada por análise objetiva da pele (VISIA®) e uma avaliação subjetiva do resultado relatado pelo paciente (FACE-Q) no início e após 3 meses. Foi observado uma melhora significativa nas manchas da superfície da pele ($P= .01$) e poros ($P= .03$). A textura da pele, rugas, manchas ultravioletas e porfirinas apresentaram melhora numérica. A satisfação com a aparência relatada pelo próprio paciente mostrou uma melhora significativa em relação à linha de base, incluindo a satisfação com a pele ($P= .002$), satisfação com a aparência facial ($P= .025$), satisfação com bochechas ($P= .001$), satisfação com face inferior e linha do maxilar ($P= .002$), e satisfação com os lábios ($P= .04$). Não foram relatados efeitos adversos importante e pode-se concluir que uma série de três injeções de i-PRF resultou em rejuvenescimento significativo da pele do rosto em 3 meses de acompanhamento.

ALKERDI Kamal *et al* (2022) avaliou a eficácia do i-PRF adicionado ao enxerto de gordura para aumento nasolabial comparada com o enxerto de gordura convencional sem i-PRF em 20 pacientes. Em seu estudo, foi possível observar que após 1 mês do procedimento de enxertia de gordura, houve grande melhora em ambos os grupos. No entanto, essa melhora foi mais significativa em 1 ano após o tratamento com i-PRF, com grau de recidiva das rugas no lado i-PRF menor em relação ao outro lado em todos os pacientes. Isso pode ser atribuído ao enriquecimento do i-PRF com fatores de crescimento, especialmente PDGF, que é considerado o fator primário na cicatrização de feridas e angiogênese na área injetada.

BANSOD, S. & MADKE, B (2021) apresentaram de caso clínico uma mulher de 39 anos com queixas de aparência baça sob a pele dos olhos com rugas finas e descoloração marrom escura ao redor dos olhos, dando-lhe uma sensação de aparência cansada. Injetou-se 1,5 ml de i-PRF na região abaixo dos olhos por sessão, por olho, usando uma cânula romba de

25 G a partir de um ponto de entrada criado sobre a bochecha, na linha do canto lateral do olho, com uma agulha 19-G. A cânula romba foi inserida lentamente pelo ponto de entrada na direção da área medial, mantendo a cânula no plano subdérmico. Utilizando a técnica de rosqueamento linear, o produto foi depositado cuidadosamente ao longo da linha, e foi espalhado para a área circundante utilizando a técnica de abanação. Uma massagem suave para redistribuir o produto uniformemente foi feita após a injeção. O paciente foi submetido a 3 sessões, cada sessão com intervalo de um mês. Imediatamente após a injeção, houve um preenchimento visível da cavidade ocular, que durou cerca de 2 semanas. Ela também foi orientada quanto à importância do sono adequado e oportuno, redução do tempo de tela, inclusão de multivitaminas e minerais na dieta e controle do estresse. Nenhuma outra forma de tratamento foi dada. Ao final de três sessões, o paciente apresentou subjetivamente redução da flacidez da pele, melhora da textura da pele, redução da pigmentação e redução da cavidade infraorbitária, o que deu uma aparência rejuvenescida.

MOTOSKO *et al.* realizaram uma revisão sistemática de artigos publicados entre 2006 e 2015. Foram incluídos todos os estudos clínicos e relatos de casos que abordavam plasma rico em plaquetas isoladamente e/ou em combinação com lipoenxertia para rejuvenescimento facial, cicatrizes de acne ou alopecia androgênica. Dos 22 artigos incluídos na análise, sete estudos utilizaram plasma rico em plaquetas isolado para rejuvenescimento facial, sete em combinação com lipoenxertia, dois para tratamento de cicatrizes de acne e seis para tratamento de alopecia androgênica. A maioria dos estudos desta revisão relatou resultados positivos, apesar de existir variação significativa nos protocolos de preparação e no número e frequência de tratamentos clínicos.

Considerações Finais

Com uma tendência crescente para soluções mais naturais para obter uma aparência mais jovem, a solução autóloga de plasma rico em plaquetas atrai pacientes que procuram um tratamento minimamente invasivo que seja seguro e bem tolerado. Dentro da dermatologia e da cirurgia plástica, o plasma rico em plaquetas é hipotetizado para induzir inflamação leve e desencadear a cascata de cicatrização para aumentar a produção de colágeno, formação de matriz extracelular e recrutamento de células adicionais para o local da lesão (PURI, 2015).

Apesar de sua popularidade, as evidências existentes para apoiar a eficácia clínica do plasma rico em plaquetas são limitadas. A maioria dos estudos até o momento carece de relatórios consistentes de parâmetros de tratamento, uso de controles adequados e resultados objetivos. A variedade de protocolos e dispositivos existentes atualmente em uso para a preparação de plasma rico em plaquetas e da fibrina está associada a variações correspondentes nas concentrações de plaquetas e fatores de crescimento, e embora os sistemas de classificação tenham sido propostos para melhorar a comparação entre os estudos, eles ainda precisam ser amplamente adotados (MOTOSKO *et al*, 2018).

Ensaio controlado prospectivo com métricas de resultados quantificáveis são necessários para determinar o método de preparação e aplicação com maior probabilidade de produzir resultados clínicos ideais.

Referências Bibliográficas

1. ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. *Imunologia Celular e Molecular*. 8ª edição, Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2015.
2. ALKERDI, Kamal et al. Evaluation of the effect of injectable platelet-rich fibrin (I-PRF) in reducing the resorption of fat graft during facial liposuction: A randomized clinical trial, **Dent Med Probl**. v. 59, n. 1, p.131–136, 2022.
3. ALVES, Rubina; GRIMALT, Ramon. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. **Skin Appendage Disord**. v. 4, p.18–24, 2018.
4. AMABLE, Paola Romina et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. **Stem Cell Research & Therapy**. v.4, p. 67, 2013.
5. ANDIA Isabel, ABATE Michele, Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates, **Regen. Med**. v. 8, n. 5, p. 645–658, 2013.
6. ANDIA, Isabel et al. Current Concepts and Translational Uses of Platelet Rich Plasma Biotechnology. **Edited by Deniz Ekinçi, IntechOpen**,2015.
7. ARSHDEEP, Kumaran MS: Platelet-rich plasma in dermatology: boon or a bane? **Indian J Dermatol Venereol Leprol**. v. 80, p. 5–14, 2014.
8. BANSOD, Shashank; MADKE, Bhushan. Injectable Platelet Rich Fibrin (PRF): the newest biomaterial and its use in various dermatological conditions in our practice: A case series. **Journal of Cosmetic Dermatology**, 2021.
9. CASTRO, Helena Carla et al. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. **J Bras Patol Med Lab**. v. 42, n. 5, p. 321-332, outubro 2006.
10. CHOUKROUN, Joseph; DISS, Antonie; SIMONPIERI, Alain; et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. v. 101, p. E56-60, 2006.
11. CHOUKROUN, Joseph; DISS, Antonie; SIMONPIERI, Alain; et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. v. 101, p. 299–303, 2006.
12. COSTA, Pamela Aparecida; SANTOS, Patrícia. Plasma rico em plaquetas: uma revisão sobre seu uso terapêutico. **RBAC** v. 48, n. 4, p. 311-9, 2016.

13. DEUTSCH, Varda R; TOMER Aaron. Megakaryocyte development and platelet formation. **Journal Compilation, Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology**. v. 134, p. 453–466, 2006.
14. DOHAN, David M; CHOUKROUN, Joseph; DISS, Antonie et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. v. 101, p. e37-e44, 2006.
15. DOHAN, David M; CHOUKROUN, Joseph; DISS, Antonie et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** v. 101, p. E45-50, 2006.
16. DOHAN, David M; CHOUKROUN, Joseph; DISS, Antonie et al. 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** v. 101, p. E51-5, 2006.
17. DRAGO, Lorenzo; BORTOLIN, Monica; VASSENA, Christian; TASCHIERI, Silvio; DEL FABBRO, Massimo. Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity. **BMC Microbiol**. v. 13, p. 47–51, 2013
18. EHRENFEST, David M Dohan et al. Three-Dimensional Architecture and Cell Composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane. **J Periodontol**. v. 81, p. 546-555, 2010.
19. GARCIA, Rui Leonardo Lobato; COSTA, José Ricardo Souza; PINHEIRO, Silvano Santos; TORRIANI, Marcos Antonio. Plasma rico em plaquetas: uma revisão da literatura. *Rev Bras Implantodont Prótese Implant*. v. 12, n. 47/48, p. 216-9, 2005.
20. GENTILE, Richard D. Easy Platelet-Rich Fibrin (Injectable/Topical) for Post-resurfacing and Microneedle Therapy. **Facial Plast Surg Clin. Elsevier Inc**, 2020.
21. HASSAN, Haidar; QUINLAN, Daniel J; GHANEM, Ali. Injectable platelet-rich fibrin for facial rejuvenation: A prospective, single-center study. **J Cosmet Dermatol**, 2020.
22. JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. *Histologia básica I*. 12 .ed. Rio de Janeiro, **Guanabara Koogan**, 2013.
23. JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa; CARNEIRO, José. *Histologia Básica*. **Guanabara Koogan**, 11º edição. Rio de Janeiro, 2007.

24. KARIMI, Kian; ROCKWELL, Helena. The Benefits of Platelet Rich Fibrin. **Facial Plast Surg Clin.** v. 27, p.331–340, 2019.
25. KICKLER, Thomas S. Platelet biology – an overview. **Journal Compilation**, v. 2, p.79–85, 2006.
26. MERCURI, Santo Raffaele; PAOLINO, Giovanni; DI NICOLA, Matteo Riccardo; VOLLONO, Laura. Investigating the Safety and Efficacy of Platelet-Rich Plasma (PRP) Treatment for Female Androgenetic Alopecia: Review of the Literature. *Medicina.* v. 57, p. 311, 2021.
27. MIRON Richard J, ZUCHELLI Giovanni, PIKOS Michael A, et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. **Clin Oral Investig.** v. 21, p. 1913-1927, 2017.
28. MONTERO, Elena Conde; ALVES, Rubina; GRIMALT, Ramon. PRP in wound healing. In: Clinical indications and treatment protocols with platelet-rich plasma in dermatology. Barcelona (Spain): **Ediciones Mayo.** p. 59–72, 2016.
29. MOTOSKO, Catherine C; KHOURI, Kimberly S; POUDRIER, Grace; SINNO, Sammy; HAZEN, Alexes. Evaluating Platelet-Rich Therapy for Facial Aesthetics and Alopecia: A Critical Review of the Literature. **Plast Reconstr Surg.** May. v. 141, n. 5, p. 1115-1123, 2018.
30. NAVARRO, Carlos Eugênio Kantek Garcia. Manual de Hematologia Veterinária. Editora Varela. 2ª edição. São Paulo, 2005.
31. PAULA E SILVA, Roberta Oliveira; LOPES, Aline de Freitas; FARIA, Rosa Malena Delbone. Eletroforese de proteínas séricas: interpretação e correlação clínica. **Revista Médica de Minas Gerais**, 2008.
32. PEREIRA, Adriana Soares et al. Metodologia da pesquisa científica, 1. ed. – Santa Maria, RS : UFSM, NTE, 2018.
33. PURI, Neerja. Platelet rich plasma in dermatology and aesthetic medicine. **Our Dermatol Online.** v. 6, p. 207–211, 2015.
34. ROSS, Dennis W; AYSCUE, Lanier H; WATSON, Judith; BENTLEY, Stuart A. Stability of hematologic parameters in healthy subjects. Intraindividual versus interindividual variation. **American journal of clinical pathology.** doi:10.1093/ajcp/90.3.262, 1998.
35. SENZEL, Lisa; GNATENKO, Dmitri V; BAHOU, Wadie F. The platelet proteome. *Curr Opin Hematol.* v. 5, p. 329–333, 2009.

36. SHASHANK, Bansod; BHUSHAN, Madke. Injectable PRF: the newest biomaterial and its use in various dermatological conditions in our practice: A case series. **J Cosmet Dermatol**, 2020.
37. VARELA, Hugo Almeida et al. Injectable platelet rich fibrin: cell content, morphological, and protein characterization. **Clinical Oral Investigations**, 2018.