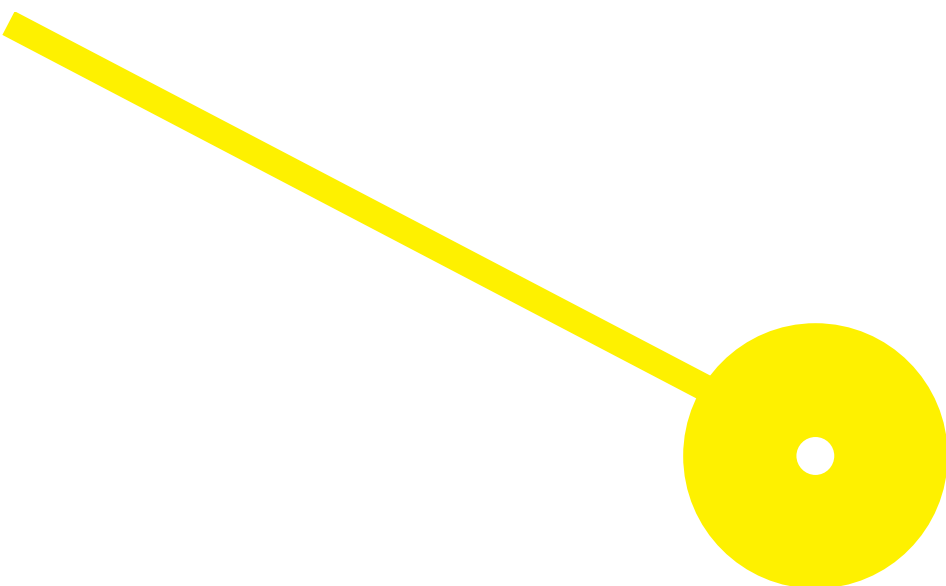




O Uso de Plasma Rico em Plaquetas na Dermatologia

Starley Gustavo Silva Duarte

07/2023





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**

O Uso de Plasma Rico em Plaquetas na Dermatologia

Autor

Starley Gustavo Silva Duarte

Orientador

Professora Especialista Maria do Ceu Ribeiro Lamas

Dissertação apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de **Mestre em análises clínicas e Saúde Pública – ramo em Imunoterapia e Transplantação** pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus, a oportunidade de concluir mais uma etapa, mais um ciclo de estudos finalizado com sucesso.

Agradeço a minha família, que mesmo longe, no Brasil, sempre me deu o alicerce, e o apoio pra vir para outro país para concluir esse curso que sempre desejei fazer.

Agradeço ao meu parceiro Junior, por embarcar na minha aventura, me dar apoio, confiança, me dar a mão para que realize tudo que almejo.

Agradeço aos novos amigos que conquistei nessa jornada, aos antigos que sempre estão na torcida.

Agradeço ao IPP e aos professores, mesmo com as dificuldades que enfrentamos durante o curso, pela pandemia, estiveram ali se reinventando, para nos proporcionar a melhor aprendizagem.

Resumo

O Plasma Rico em Plaquetas no âmbito da dermatologia é um produto autólogo preparado a partir do próprio sangue do paciente. É usado como terapia, na forma de injeções com concentração de plaquetas para acelerar a cicatrização de tendões, ligamentos, músculos e articulações lesionados. Desta forma, as injeções de PRP estimulam o sistema de recuperação individual para melhorar os problemas musculoesqueléticos e cicatrizações. Neste enquadramento, o estudo teve por objetivo analisar se uma nova formulação simples contendo material autólogo derivado de plaquetas permite a geração rápida e de baixo custo de uma matriz de fibrina derivada da matriz plaquetária, podendo ser usada para melhorar a cicatrização após procedimentos cutâneos. Esta revisão sistemática sobre o uso do PRP na dermatologia, que englobou 46 artigos. Toda a informação considerada relevante, foi sistematizada de acordo com as variáveis em estudo. Concluiu-se, que o PRP pode ser usado para tratamento e estimulação da cicatrização de feridas de todos os tipos, incluindo queimaduras e zonas dadores de enxerto de pele de espessura parcial, usados com frequência para tratamento de queimaduras. De referir ainda, a existência de estudos relacionados com metodologias de obtenção do PRP, com o objetivo de maximizar as técnicas e obter proteção máxima para os elementos celulares.

Palavras-Chave: Cicatrização; Dermatologia; Plasma Rico em Plaquetas.

Abstract

Platelet-rich plasma is an autologous product prepared from the patient's own blood. It is used as therapy in the form of injections of a concentrated concentration of platelets to speed the healing of injured tendons, ligaments, muscles, and joints. In this way, PRP injections stimulate the individual's recovery system to improve musculoskeletal problems and scarring. In this context, the study aimed to analyze whether a new simple formulation containing autologous platelet-derived material allows the rapid and low-cost generation of a fibrin matrix derived from platelet matrix, which can be used to improve healing after cutaneous procedures. This is a systematic review of the use of PRP in dermatology, which included 46 articles. All information considered relevant and related to the topic was systematized according to the variables under study. By analyzing the results, it was concluded that PRP can be used for the treatment and stimulation of wound healing of all types, including burns and split-thickness skin graft donor sites, often used to treat burns. It should also be noted that there are studies related to methodologies for obtaining PRP, with the aim of maximizing the techniques and obtaining maximum protection for cellular elements.

Keywords: Healing; Dermatology; Platelet Rich Plasma.

Índice

1. Introdução	1
1.1. Plasma Rico em plaquetas.....	2
1.1.1. Processo obtenção.....	3
1.2. Aplicabilidade do PRP na dermatologia.....	4
1.3 Objetivos	5
2. Métodos	5
3. Resultados.....	6
4. Discussão.....	18
4.1 Métodos de obtenção do PRP.....	18
4.2 Custo-Benefício.....	19
4.3 Rejuvenescimento.....	20
4.4 Cicatrização de feridas.....	21
4.5 Cicatrização facial.....	22
4.6 Vitiligo.....	22
4.7 Eficácia da técnica PRP.....	23
5. Conclusão.....	25
Referências Bibliográficas.....	27

1. Introdução

Na maioria das culturas, a aparência é altamente valorizada, pelo que o envelhecimento natural da pele é uma preocupação assumida por muitos.¹ Nesta perspetiva, as mudanças na aparência podem afetar a autoestima das pessoas, em geral, os relacionamentos interpessoais e até mesmo o avanço na carreira.¹ De acordo com estudos recentes a aparência exterior influencia a maneira como os outros percebem uma pessoa, o que inclui suposições sobre inteligência e confiabilidade.¹

O processo de envelhecimento, apesar de ser um processo natural, consiste numa realidade que deixa muitas pessoas isoladas, duvidando de seu valor próprio. Tais suposições culturais, profundamente enraizadas, são difíceis, senão impossíveis, de evitar, o que explica a popularidade dos procedimentos de promoção da juventude.² Contudo, nos últimos anos, tornou-se evidente que o corpo tem a capacidade de se regenerar. Neste âmbito, a medicina regenerativa tem aproveitado essa capacidade através da terapia com Plasma Rico em Plaquetas (PRP), e assim amplificar os fatores de crescimento natural para recuperar tecidos.³

A partir da metade do século XIX, há um desejo de democratizar o corpo e torná-lo acessível à cultura de massa, principalmente pela invenção da fotografia como meio de contemplação estética do corpo, restrita, até então, à pintura e à escultura.⁴

Na pós modernidade o corpo encontra-se em plena metamorfose. Os assuntos não se fundamentam em aceita-lo ou não, mas de corrigi-lo, transformá-lo e reconstruí-lo.⁵

A década de 60, do século XX é um marco na relação do indivíduo com os outros e com o mundo.⁴ Neste sentido um novo imaginário de luxúria invade a sociedade, afetando todas as esferas sociais, as quais nenhuma sai ileso das reivindicações que se desenvolvem com relação à condição corporal. Passa a existir o distanciamento do próprio corpo e dos próprios desejos, rumo a uma busca insaciável cuja imagem corporal e o desejo são impostos compulsivamente por interesses financeiros. Quando a imagem real do próprio corpo se torna visível, este parece ser desconsiderado, necessitando ser transformado pela plástica, lipoaspiração, exercícios físicos vigorosos, remédios e anabolizantes, para que o indivíduo forje uma relação de reapreciação de si com seu corpo, ainda que o faça segundo o modelo da aquisição de bens, modelo tragicamente incompatível com qualquer intimidade.⁵

1.1. Plasma Rico em Plaquetas

O plasma é a porção líquida do sangue total. É composto principalmente de água e proteínas, e fornece um meio para os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas circularem pelo corpo. As plaquetas, também chamadas de trombócitos, são fragmentos celulares provenientes de células gigantes poliploides localizadas na medula ossea.⁶ A ativação das plaquetas desempenha um papel fundamental no processo natural de regeneração celular. Um elevado número de plaquetas, amplia a quantidade de fatores de crescimento que segregam, auxiliando na propagação de células estaminais, para induzir a regeneração de tecidos.⁷

Por sua vez, o PRP consiste num concentrado de plaquetas⁸ e, por isso, tem a capacidade de estimular a produção de novas células na região onde o mesmo é aplicado. Apresenta uma alta concentração de fatores de crescimento, como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de forma transformadora (TGF), aqueles que segregam dos vasos endoteliais, ou seja, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e, por último, aqueles fatores com soro atividade semelhante à insulina, isto é, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), bem como proteínas plasmáticas como fibrina, fibronectina e vitronectina. O fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) é localizado nas formas de IGF1 e IGF2. Tratam-se de fatores secretados pelos osteoblastos e sua presença nas plaquetas atua como precursora de osteoblastos.⁹ Na tabela 1, estão representados os vários fatores de crescimento plaquetário (PGFs) e respectivas funções específicas

Tabela 1: Fatores de crescimento baseados em PRP e citocinas plaquetárias, fontes e funções

PGF e Citocinas	Fontes de células	Funções e Efeitos
PDGF (AA-BB-AB)	Plaquetas, células endoteliais, macrófagos, Células musculares lisas	Mitogénico para células mesenquimais e osteoblastos; estimula a quimiotaxia e a mitogénese em fibroblastos/células gliais/músculos lisos; regula a secreção de collagenase e a síntese de colágeno; estimula a quimiotaxia de macrófagos e neutrófilos
TGF (α - β)	Macrófagos, linfócitos T, queratinócitos	Estimula a proliferação de células mesenquimais indiferenciadas; regula a mitogénese endotelial, fibroblástica e osteoblástica; regula a síntese de colágeno e a secreção de collagenase; regula os efeitos mitogénicos de outros fatores de crescimento; estimula a quimiotaxia endotelial e a angiogénese; inibe a proliferação de macrófagos e linfócitos
VEGF	Plaquetas, macrófagos, queratinócitos, células endoteliais	Aumenta a angiogénese e a permeabilidade dos vasos; estimula a mitogénese para células endoteliais
EGF	Plaquetas, macrófagos, monócitos	Proliferação de queratinócitos, fibroblastos, estimula a mitogénese para células endoteliais

PGF e Citocinas	Fontes de células	Funções e Efeitos
(a-b)-FGF	Plaquetas, macrófagos, células mesenquimais, condrócitos, osteoblastos	Promove o crescimento e diferenciação de condrócitos e osteoblastos; mitogênico para células mesenquimais, condrócitos e osteoblastos
CTGF	Plaquetas, fibroblastos	Promove angiogênese, regeneração da cartilagem, fibrose e adesão plaquetária
IGF-1	Plaquetas, plasma, células epiteliais, células endoteliais, fibroblastos, osteoblastos, matriz óssea	Quimiotático para fibroblastos e estimula a síntese de proteínas. Melhora a formação óssea por proliferação e diferenciação de osteoblastos
HGF	Plaquetas, células mesenquimais	Regula o crescimento celular e a motilidade em células epiteliais/endoteliais, apoiando o reparo epitelial e a neovascularização durante a cicatrização de feridas
KGF	Fibroblastos, células mesenquimais	Regula a migração e proliferação epitelial
Ang-1	Plaquetas, neutrófilos	Induz a angiogênese estimulando a migração e proliferação de células endoteliais. Apoia e estabiliza o desenvolvimento dos vasos sanguíneos através do recrutamento de pericito
PF4	Plaquetas	Chama leucócitos e regula a sua ativação. Atividades microbicidas
SDF-1 α	Plaquetas, células endoteliais, fibroblastos	Chama células CD34+, induz seu retorno, proliferação e diferenciação em células endoteliais células progenitoras estimulando a angiogênese. Chama células-tronco mesenquimais e leucócitos
TNF	Macrófagos, mastócitos, linfócitos T	Regula a migração de monócitos, proliferação de fibroblastos, ativação de macrófagos, angiogênese

Adaptado de Everts et al.⁶⁴ e Giusti et al.⁶⁵

Legenda

PDGF: fatores de crescimento derivados de plaquetas; TGF: fator transformador de crescimento; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; EGF: fator de crescimento epidérmico; FGF: fator de crescimento de fibroblastos; CTGF: fator de crescimento do tecido conjuntivo; IGF: fator de crescimento semelhante à insulina; HGF: fator de crescimento de hepatócitos; KGF: fator de crescimento de queratinócitos; Ang-1: angiopoietina-1; PF4: fator plaquetário 4; SDF: fator derivado de células estromais; TNF: fator de necrose tumoral.

1.1.1. Processo de obtenção de PRP

O PRP é um produto derivado do sangue do próprio indivíduo (autólogo). Os profissionais de saúde habilitados, colhem 10 ml de sangue sobre um anticoagulante, como o citrato de sódio, que impede a ativação das plaquetas antes da injeção.¹⁶ Este é um quelante de cálcio que reage com o cálcio livre do sangue formando sais insolúveis, pelo que a ausência de cálcio livre impede o mecanismo de coagulação sanguínea. Acresce que não modifica os recetores de membrana das plaquetas e, portanto, o processo de quelação pode ser revertido pelo acréscimo do cloreto de cálcio para formação do gel de plaquetas.¹⁶

Para obter as injeções de PRP, a amostra de sangue total é submetida a centrifugação para se obter uma alta concentração de plaquetas num volume de plasma limitado. Neste processo,

ocorre a separação dos eritrócitos e da mistura de leucócitos e plaquetas, conhecido como “camada leucocitária”.¹⁵ A centrifugação secundária concentra 6 a 7 vezes as plaquetas existentes na amostra de sangue total. A preparação final pode ser injetada por via intradérmica ou aplicada topicamente após extensa microcoagulação, como com o *facelift*.¹⁵

Essas plaquetas ativadas são injetadas diretamente no tecido ou região pretendida. Ocorre posteriormente a liberação de fatores de crescimento que estimulam a autoprodução e o aumento do número de células reparadoras.¹¹

1.2. Aplicabilidade do PRP na dermatologia

O PRP tem sido amplamente utilizado para acelerar a restauração dos tecidos da pele humana. Os procedimentos da sua preparação diferem de acordo com a sua concentração. No campo do rejuvenescimento da pele, a teoria mais aceita é que o PRP, por meio de vários fatores de crescimento segregados e citocinas, pode promover a produção de colágeno e a multiplicação de fibroblastos na pele envelhecida.⁸

Descobriu-se que o PRP melhora significativamente o processo de cicatrização. Assim, uso de uma injeção de PRP em situações de dores no ombro causadas por ruturas do manguito rotador, para ruturas do tendão de Aquiles e outras lesões de tecidos moles, tem-se tornado uma intervenção comum.¹² O PRP também demonstrou melhorar a função e reduzir a dor em pessoas com tendinite ou condições de tendinite crônica, como cotovelo de tenista ou cotovelo de jogador de golfe.¹² Neste contexto, milhares de clínicas em todo o mundo disponibilizam procedimentos de rejuvenescimento da pele que utilizam o potencial regenerativo do PRP.

Uma das vantagens das injeções de PRP, consiste na redução da utilização de anti-inflamatórios ou medicamentos mais agressivos, como opioides. Por outro lado, os efeitos colaterais destas injeções de PRP são muito limitados porque, como derivam do sangue do próprio indivíduo, o organismo não as rejeitará ou reagirá negativamente a elas.¹³

Os estudos positivos baseiam-se principalmente em estudos de caso, em vez de grandes ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo.⁸ Um estudo clínico de Pavlovic *et al.* (2016), com concentrados de plaquetas em pacientes atendidos nos departamentos de cirurgia plástica e ortopédica, mostra que benefícios foram demonstrados, como melhora significativa dos pacientes atendidos com a técnica. Contudo, o interesse diminuiu devido ao custo do procedimento, quantidade de sangue necessária, necessidade de pessoal experiente e, o mais importante, a falta de vantagem clinicamente significativa.¹⁴

Como já se sabe, a terapia de PRP usa injeções de uma concentração de plaquetas do próprio paciente para acelerar a cicatrização de tendões, ligamentos, músculos e articulações lesionados. Desta forma, as injeções de PRP usam o sistema de cura de cada paciente individual para melhorar os problemas musculoesqueléticos.¹⁰

1.3 Objetivos

Devido à enorme dificuldade com tratamentos regenerativos, o objetivo deste trabalho consistiu em recolher e compilar informações sobre uma nova formulação simples, contendo material autólogo derivado de plaquetas que permite a geração rápida e de baixo custo de uma matriz plaquetária, podendo ser usada para melhorar a cicatrização após procedimentos cutâneos.

2. Métodos

O presente estudo consiste numa revisão sistemática da literatura desenvolvida segundo as guidelines da PRISMA (do inglês, *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*).⁶³ No dia 25 de fevereiro de 2023, foi realizada a pesquisa com as palavras-chave: ("Healing"[Mesh]) AND ("Dermatology"[Mesh]); AND ("Platelet Rich Plasma"[Mesh]). Nas seguintes bases de dados: *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*, PubMed, e *Web of Science*, entre 01/01/2010 a 25/02/2023.

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão aplicados, a saber:

Critérios de inclusão:

- Artigos integrais publicados em inglês ou português;
- Publicação do estudo entre 2010 até 2023;
- Estudos que incluam a utilização do PRP em dermatologia;
- O estudo ser de caráter experimental ou ensaio clínico.

Critérios de exclusão:

- Estudos de revisão;
- Estudos em animais;
- Estudos que não incluam a utilização do PRP em dermatologia;
- Estudos *In Vitro*;
- Artigos que incluam outras técnicas além do PRP na dermatologia.

Assim, dos 92 artigos selecionados, foram incluídos neste estudo 44. Na base de dados SCIELO, foram encontrados um total de 50 artigos, sendo selecionados 29 artigos, sendo excluídos 21 artigos que não atendem aos critérios. Na base de dados PUBMED, foram encontrados um total de 30 artigos, sendo selecionados 8 artigos, sendo excluídos 22 artigos que não atendem aos critérios. A pesquisa foi repetida, seguindo os mesmos critérios na Web of Science, e foram encontradas um total de 12 artigos, sendo excluídos 5 artigos que não atenderam aos critérios de inclusão e exclusão. O processo de seleção dos artigos está representado na figura 1.

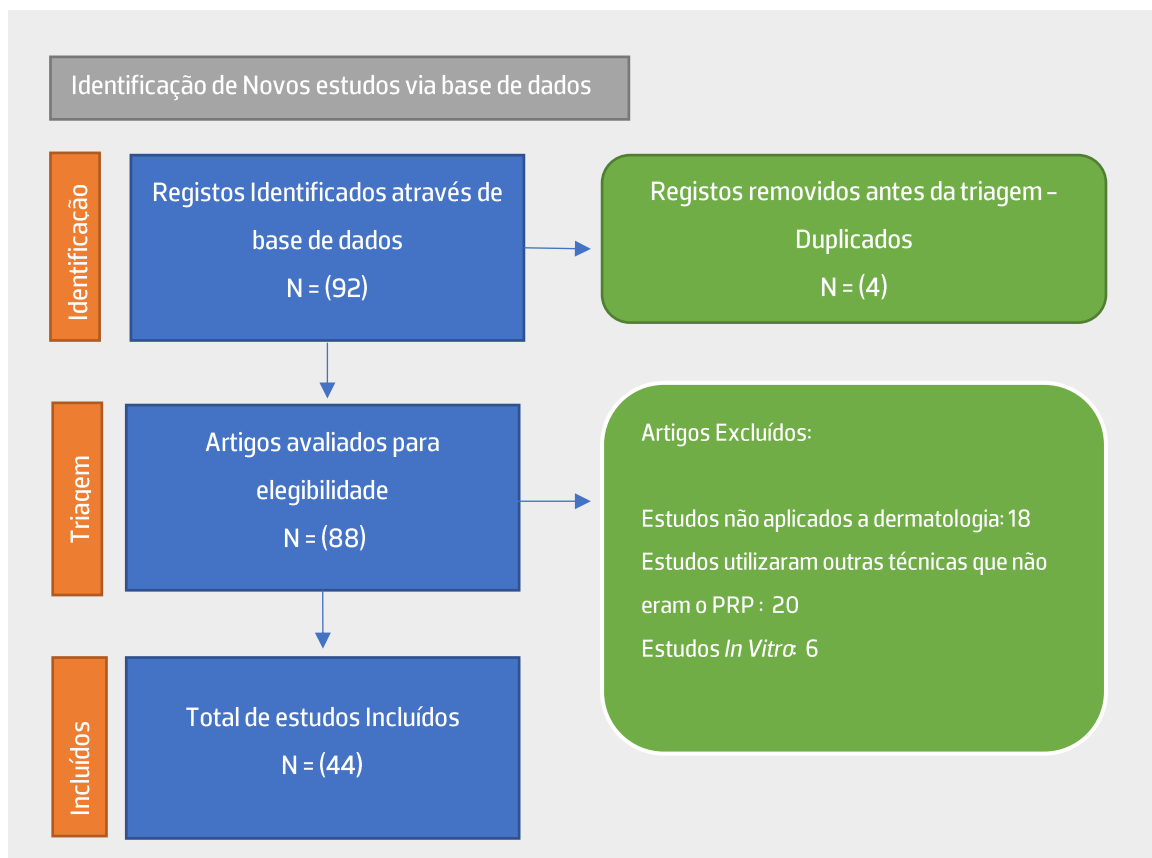


Figura 1. Estudos Incluídos apos critérios de Inclusão e Exclusão

3. Resultados

A partir de cada artigo selecionado, foram extraídas as informações relevantes e relacionadas com o ano de publicação, o tipo de estudo, o tamanho da amostra, as metodologias usadas, os resultados e principais conclusões, e sistematizadas na tabela 2, para posterior análise comparativa.

Tabela 2: Caracterização dos estudos relacionados com a investigação da utilização do PRP na dermatologia

Autor (ano)/Título	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusão
<p>Redaelli, A., Romano, D., & Marciano (2010)</p> <p>Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients</p>	<p>Avaliar os benefícios e efeitos colaterais decorrentes da implementação de um protocolo de injeção padronizado de PRP após 3 sessões contínuas, sem grupo controlo.</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>Avaliação após 1 mês da última sessão, dos 23 pacientes avaliados, segundo pontuações relacionadas a: melhoria do score fotografico, satisfação do paciente e satisfação do médico. Por fim, foi calculado um escore graduado definitivo para cada paciente. No geral, os resultados foram satisfatórios e não foram identificados efeitos colaterais graves e persistentes.</p>	<p>A revitalização da face e pescoço com PRP é uma técnica promissora de fácil execução no rejuvenescimento da face e pescoço e atenuação de cicatrizes. Mais trabalhos precisam ser realizados para investigar seu mecanismo exato de ação.</p>
<p>Frykberg et al. (2010)</p> <p>Chronic wounds treated with a physiologically relevant concentration of platelet-rich plasma gel: a prospective case series</p>	<p>Avaliar como uma concentração fisiologicamente relevante de um gel autólogo de PRP afeta as fases iniciais de cicatrização de feridas crônicas não cicatrizantes de várias etiologias e em diferentes ambientes de cuidados.</p>	<p>Estudo prospetivo</p>	<p>As feridas mais comuns foram úlceras de pressão (n = 21), úlceras venosas (n = 16) e úlceras do pé diabético (n = 14). A área e o volume médios da ferida foram de 19 cm² (DP 29,4) e 36,2 cm³ (DP 77,7), respetivamente. Após uma média de 2,8 (DP 2,4) semanas com 3,2 (DP 2,2) aplicações, reduções no volume da ferida (média de 51%, SD 43,1), área (39,5%, SD 41,2), descolamento (77,8%, SD 28,9) e trato sinusal/tunelamento (45,8%, SD 40,2) foram observados.</p>	<p>Para todas as etiologias das feridas, verificou-se melhoria em 97% dos casos. Os resultados sugerem que a aplicação deste gel de PRP pode reverter as tendências de não cicatrização em feridas crônicas.</p>
<p>Dohan Ehrenfest et al. (2010)</p> <p>Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane</p>	<p>Determinar a composição celular e a organização tridimensional deste biomaterial autólogo e avaliar a influência de diferentes tubos e procedimentos de compressão no resultado final de membrana PRF.</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>Aproximadamente 97% das plaquetas e dos leucócitos estavam concentrados no coágulo de PRF e apresentavam distribuição específica, dependendo das forças de centrifugação. As plaquetas e a fibrina formaram grandes aglomerados de coagulação nos primeiros milímetros da membrana além da base das hemácias.</p>	<p>O protocolo PRF concentrou a maioria das plaquetas e leucócitos de uma amostra de sangue em um único biomaterial de fibrina autólogo. Este protocolo oferece resultados reprodutíveis desde que sejam respeitados os principais princípios de produção.</p>
<p>Randelli et al. (2011)</p> <p>Platelet rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a prospective RCT study, 2-year follow-up</p>	<p>Analisar se a aplicação local de plasma rico em plaquetas (PRP) autólogo melhora a cicatrização do tendão em pacientes submetidos ao reparo artroscópico do manguito rotador.</p>	<p>Estudo prospetivo, randomizado, controlado, duplo-cego;</p>	<p>Não houve diferença entre os 2 grupos após 6, 12 e 24 meses. A ressonância magnética de acompanhamento não mostrou diferença significativa na taxa de cicatrização da ruptura do manguito rotador. No subgrupo de lesões de grau 1 e 2, com menor retração, no grupo PRP foi significativamente maior aos 3, 6, 12 e 24 meses de pós-operatório (P < 0,05).</p>	<p>Os resultados do nosso estudo mostraram que o PRP autólogo reduziu a dor nos primeiros meses de pós-operatório. Os resultados a longo prazo dos subgrupos de lesões de grau 1 e 2 sugerem que o PRP afetou positivamente a cicatrização do manguito rotador.</p>

<p>Rappl (2011)</p> <p>Effect of platelet rich plasma gel in a physiologically relevant platelet concentration on wounds in persons with spinal cord injury</p>	<p>Investigar o uso de um gel de plasma rico em plaquetas (PRP) com concentração de plaquetas 13 vezes maior para tratar feridas crônicas para a cicatrização em pessoas com lesão medular (SCI).</p>	<p>Estudo de caso</p>	<p>Após tratamentos durante 3,4 semanas, as feridas fecharam em média 47,9% em área e 56,0% em volume. O descolamento fechou em média 31,4% usando 3 a 5 tratamentos ao longo de 2 a 6 semanas. Os ST/Ts fecharam em média 26,1% após 2 a 3 tratamentos ao longo de 15 semanas. Relevância clínica por porcentagem de participantes positivos e sua resposta: na área, 90,0% dos indivíduos responderam positivamente, a redução média foi de 53,8%. Em volume, 90,0% responderam, com redução média de 67,3%. Dos quatro sujeitos com descolamento, 75% fecharam 47,0% em média. Dos três com ST/Ts, 100% fecharam 26,1% em média. Os níveis médios de hemoglobina e hematócrito estavam abaixo do normal.</p>	<p>O gel de PRP 1:3× fez progredir feridas crônicas que não cicatrizam em pacientes com LME para a fase de granulação da cicatrização rapidamente.</p>
<p>Kim et al. (2011)</p> <p>Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast</p>	<p>Investigar os efeitos do plasma rico em plaquetas ativado (aPRP) e do plasma pobre em plaquetas ativado (aPPP) na remodelação da matriz extracelular, processo que requer ativação de fibroblastos dérmicos, essencial para rejuvenescimento da pele envelhecida.</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>O número de plaquetas no PRP aumentou 9,4 vezes em relação aos valores basais. aPRP e aPPP estimularam a proliferação celular, com pico de proliferação ocorrendo em células cultivadas em 5% de aPRP. Os níveis de PIP foram mais altos em células cultivadas na presença de 5% de aPRP. Além disso, aPRP e aPPP aumentaram a expressão de colágeno tipo I, proteína MMP-1 e mRNA em fibroblastos dérmicos humanos.</p>	<p>O aPRP e aPPP promovem remodelação tecidual na pele envelhecida e podem ser utilizados como tratamento adjuvante aos lasers para rejuvenescimento cutâneo em dermatologia cosmética.</p>
<p>Oh et al. (2011)</p> <p>Activated platelet-rich plasma improves fat graft survival in nude mice: a pilot study</p>	<p>Avaliar o efeito do PRP ativado na qualidade e sobrevida do enxerto humano.</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>O volume e o peso do enxerto de gordura foram significativamente maiores no grupo PRP do que no grupo controle, e a avaliação histológica revelou maior vascularização, menos cistos e vacúolos e menos fibrose no grupo PRP do que no grupo controle. A integridade celular e inflamação não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos.</p>	<p>O tratamento com PRP melhorou a sobrevida e a qualidade dos enxertos de gordura. Métodos mais seguros de ativação e preparação do PRP devem ser investigados para uma possível aplicação em humanos.</p>
<p>Scherer et al. (2012)</p> <p>Nonactivated versus thrombin-activated platelets on wound healing and fibroblast-to-myofibroblast differentiation in vivo and in vitro</p>	<p>Investigar as diferenças entre plaquetas não ativadas e ativadas por trombina na cicatrização de feridas.</p>	<p>Estudo Controlado</p>	<p>As feridas tratadas com plaquetas atingiram 90% de cicatrização após 15 dias, mais rápido que as plaquetas ativadas (26 dias), e com níveis mais elevados de miofibroblastos e angiogênese. In vitro, as plaquetas aumentaram a migração celular e induziram uma diferenciação e contração de miofibroblastos duas vezes maior em comparação com as plaquetas ativadas.</p>	<p>As plaquetas estimulam a cicatrização de feridas de forma mais eficiente em comparação com as plaquetas ativadas, aumentando a diferenciação dos fibroblastos e a função contrátil. Níveis semelhantes de fatores de crescimento podem induzir diferentes efeitos biológicos quando administrados "sob demanda".</p>
<p>Cervelli et al. (2012)</p> <p>Treatment of traumatic scars using fat grafts mixed with platelet-rich plasma, and</p>	<p>Comparar e avaliar a eficácia de três procedimentos para o tratamento de cicatrizes traumáticas.</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>A comparação entre os grupos mostrou que o PRP produziu diferença significativa nos tratamentos: o tratamento cicatricial mais eficaz foi a combinação de enxertos de gordura misturados com PRP mais resurfacing a laser não ablativo (grupo C). Este tratamento resultou no grupo C tendo um aumento de</p>	<p>Os dados confirmam a eficácia dos três tratamentos, sendo o tratamento cicatricial mais eficaz os enxertos de gordura misturados com PRP, seguidos do resurfacing com laser não ablativo. Este tratamento combinado mostrou-se seguro e eficaz para o tratamento de cicatrizes. Mais estudos são</p>

resurfacing of skin with the 1540 nm nonablative laser			22% na cicatrização de feridas em comparação com o grupo A, e um aumento de 11% em relação ao grupo B.	necessários para explorar o potencial uso deste tratamento combinado
Zhu et al. (2013) The efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with erbium fractional laser therapy for facial acne scars or acne	Avaliar a eficácia do plasma autólogo rico em plaquetas (PRP) combinado com a terapia com laser fracionado de érbio para acne facial ou cicatrizes de acne.	Estudo de Caso	O eritema foi moderado ou leve, enquanto sua duração total foi <3 dias; após receber o tratamento três vezes, 90,9% dos pacientes apresentaram melhora >50% e 91% dos pacientes ficaram satisfeitos; nenhuma inflamação da acne foi observada após o tratamento.	O PRP combinado com a terapia com laser fracionado de érbio é uma abordagem eficaz e segura para o tratamento de cicatrizes de acne ou acne, com efeitos colaterais mínimos e, simultaneamente, melhora a recuperação da pele danificada pelo laser.
Kim et al. (2013) Application of platelet-rich plasma accelerates the wound healing process in acute and chronic ulcers through rapid migration and upregulation of cyclin A and CDK4 in HaCaT cells	Avaliar o efeito do PRP nos processos de cicatrização de feridas de úlceras agudas e crônicas e os mecanismos moleculares subjacentes envolvidos.	Estudo de Caso	Em 11 pacientes com úlceras crônicas, incluindo úlceras de estase, úlceras diabéticas, úlceras venosas de perna, vasculite livedoide, pé em garra e úlceras traumáticas, 9 pacientes apresentaram 90-100% de epitelização após 15 a 18 dias. Em 5 pacientes com úlceras agudas, como deiscência, ferida aberta e queimadura, foi alcançada 80-100% de epitelização entre 4 a 20 dias	A aplicação tópica de PRP em úlceras cutâneas agudas e crônicas acelerou significativamente o processo de epitelização, provavelmente através da regulação positiva das proteínas reguladoras do ciclo celular ciclina A e CDK4.
Sarvajnamurthy et al. (2013) Autologous platelet rich plasma in chronic venous ulcers: study of 17 cases	Estudar a eficácia do plasma rico em plaquetas autólogo no tratamento da úlcera venosa crônica.	Estudo de Caso	12 pacientes que somadas continham 17 úlceras foram tratados com PRP. A média de idade dos pacientes foi de 33,5 anos (DP 9,82). 10 eram do sexo masculino e 2 do sexo feminino. A duração média da cicatrização das úlceras foi de 5,1 semanas (DP 3,1). A percentagem média de melhoria na área e volume da úlcera foi de 94,7% (DP 11,12) e 95,6% (DP 10,19), respectivamente.	O PRP é procedimento seguro, simples e eficaz no tratamento de úlceras venosas crônicas.
Pinto et al. (2014)) Application of platelet-rich plasma in the treatment of chronic skin ulcer – Case report	Realizar um relato de caso com aplicação de plasma rico em plaquetas no tratamento de úlcera crônica de pele	Estudo de Caso	O PRP tem-se mostrado promissor quanto a sua aplicabilidade na dermatologia, principalmente na cicatrização de úlceras crônicas	O produto final é um gel rico em fatores de crescimento que atuam no reparo tecidual ativando fibroblastos e induzindo a remodelação da matriz extracelular.
Peterson e Reeves (2014) Efficacy of One Day Training in Low-Cost Manual Preparation	Analisar a eficácia do treinamento de um dia na preparação manual de baixo custo de plasma rico em plaquetas celular	Estudo de Caso	Durante a sessão matinal supervisionada de 4 horas, todos os 28 participantes produziram PRP com concentração de plaquetas > 4X pelo menos uma vez. Vinte e sete indivíduos participaram da sessão da tarde e todos os 27 atingiram a meta de enriquecimento plaquetário, com média de 6,4(4,2-	Preparadores iniciantes, com observação direta e feedback imediato dos resultados, aprenderam rapidamente a produzir PRP celular alto com uma taxa de enriquecimento satisfatória. A produção de baixo PRP celular usando técnicas de treinamento semelhantes merece investigação.

of High Cellular Platelet Rich Plasma			9,6), e contagem média de plaquetas de 1.582.000 (947.000 a 2.410.000). A distribuição média do volume plaquetário foi consistente com plaquetas viáveis. As contagens médias de WBC e RBC foram 30,2 (17,5-55,1) x 10 ³ e 3,7(1,9-6,4) X 10 ³ por microlitro, respectivamente. O custo dos materiais foi <\$10 por cada 9 ml de PRP produzido	
Ghanaati et al. (2014) Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells	Pesquisar sobre o novo conceito para engenharia de tecidos baseada em células por meio de células inflamatórias	Estudo de Caso	Diminuir a rpm enquanto aumentava o tempo de centrifugação no grupo A-PRF originou maior concentração de granulócitos neutrófilos na parte distal do coágulo. No grupo S-PRF, os neutrófilos foram encontrados principalmente na interface glóbulos vermelhos (RBC)-BC. Os granulócitos neutrofilicos contribuem para a diferenciação de monócitos em macrófagos. Assim, uma maior presença dessas células pode influenciar a diferenciação de macrófagos e macrófagos do hospedeiro dentro do coágulo após a implantação.	A-PRF pode influenciar a regeneração óssea e de tecidos moles, principalmente pela presença de monócitos/macrófagos e seus fatores de crescimento. A relevância e viabilidade deste conceito de engenharia de tecidos devem ser comprovadas através de estudos in vivo.
Mehryan et al. (2014) Assessment of efficacy of platelet-rich plasma (PRP) on infraorbital dark circles and crow's feet wrinkles	Avaliar a eficácia da injeção de plasma rico em plaquetas (PRP) no tratamento de olheiras periorbitais e pés de galinha.	Estudo de Caso	A melhoria na homogeneidade da cor infraorbitária foi estatisticamente significativa (P = 0,010), mas não foram observadas alterações estatisticamente significativas no conteúdo de melanina, hidratação do estrato córneo, volume de rugas e índice de visibilidade. A pontuação de satisfação do participante e a pontuação da avaliação global do médico foram 2,2 e 1,7, respectivamente, em uma escala de 0 a 3.	O plasma rico em plaquetas pode ter o potencial de melhorar a olheira infraorbitária em termos de homogeneidade de cor da região, embora isso ainda precise ser comprovado em estudos maiores e controlados com múltiplas injeções.
Nofal et al. (2014) Platelet-rich plasma versus CROSS technique with 100% trichloroacetic acid versus combined skin needling and platelet rich plasma in the treatment of atrophic acne scars: a comparative study	Avaliar a eficácia e segurança da injeção intradérmica de PRP, TCA 100% focal e agulhamento cutâneo combinado mais PRP tópico no tratamento de cicatrizes atróficas de acne.	Estudo de Caso	Todos os pacientes completaram o estudo. Os 3 grupos mostraram melhora estatisticamente significativa no grau de cicatrizes de acne após o tratamento (p < 0,001). Não foram observados efeitos adversos importantes nos grupos estudados.	Este é o primeiro estudo a utilizar a injeção intradérmica de PRP isoladamente para o tratamento de cicatrizes atróficas de acne. As 3 modalidades mostraram eficácia e segurança promissoras no tratamento de cicatrizes atróficas de acne.
Oliveira e Oliveira (2015) Cost of the treatment for venous ulcers in an outpatient clinic and in the household: a descriptive study.	Comparar os custos diretos do tratamento de úlceras venosas envolvendo o uso de gel de carboximetilcelulose em ambiente domiciliar e ambulatorial.	Estudo Descritivo	Após 84 dias de seguimento, os custos do tratamento em ambulatório foram superiores aos custos do atendimento domiciliar, e o principal motivo dessa diferença foi o custo associado à mão de obra de enfermagem.	É necessário definir estratégias para a realização de consultas de enfermagem efetivas e essas estratégias devem incluir orientações para o atendimento domiciliar e a dispensação do material aos pacientes.

<p>Kamakura et al. (2015)</p> <p>Platelet-Rich Plasma with Basic Fibroblast Growth Factor for Treatment of Wrinkles and Depressed Areas of the Skin</p>	<p>Analisar o Plasma Rico em Plaquetas com fator básico de crescimento de fibroblastos para tratamento de rugas e áreas deprimidas da pele</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>Dos 2.005 pacientes atendidos, 1.889 eram do sexo feminino e 116 do sexo masculino; pacientes tinham idade média de 48,2 anos. As áreas tratadas incluíram 1461 sulcos nasolabiais, 437 linhas de marionete, 1413 sulcos nasojugais, 148 sulcos supraorbitais, 253 sulcos médios da bochecha, 304 testas, 49 têmporas e 282 glabélares. Os resultados da Global Aesthetic Improvement Scale indicaram que o nível de satisfação do paciente foi de 97,3% e o nível de satisfação do investigador foi de 98,4%. O período para que a eficácia da terapia se tornasse aparente foi em média de 65,4 dias. Plasma rico em plaquetas mais terapia com bFGF resultou em um grau melhorado na Escala de Gravidade de Rugas. A melhoria foi de 0,55 para um grau de Escala de Gravidade de Rugas de 2,113 para um grau de Escala de Gravidade de Rugas de 3,182 para um grau de Escala de Gravidade de Rugas de 4 e 2,23 para um grau de Escala de Gravidade de Rugas de 5.</p>	<p>O plasma rico em plaquetas mais bFGF é eficaz no tratamento de rugas e áreas deprimidas da pele da face e do corpo. O estudo revelou que o plasma rico em plaquetas mais bFGF é uma terapia inovadora que causa complicações mínimas.</p>
<p>Kobayashi et al. (2016)</p> <p>Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF</p>	<p>Comparar a liberação de fator de crescimento ao longo do tempo de plasma rico em plaquetas (PRP), fibrina rica em plaquetas (PRF) e um protocolo modernizado para PRF, PRF avançado (A-PRF).</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>O fator de crescimento mais alto liberado dos concentrados de plaquetas foi PDGF-AA seguido por PDGF-BB, TGFβ1, VEGF e PDGF-AB. Em geral, após 15-60 min de incubação, o PRP liberou fatores de crescimento significativamente maiores quando comparado ao PRF e A-PRF. Em pontos de tempo posteriores até 10 dias, verificou-se rotineiramente que o A-PRF liberou os fatores de crescimento totais mais altos. Além disso, o A-PRF liberou proteína total significativamente maior acumulada ao longo de um período de 10 dias quando comparado ao PRP ou PRF.</p>	<p>Os resultados do presente estudo indicam que os diversos concentrados de plaquetas apresentam cinéticas de liberação bastante diferentes. A vantagem do PRP é a liberação de proteínas significativamente mais altas em momentos anteriores, enquanto o PRF exibiu uma liberação contínua e constante de fatores de crescimento durante um período de 10 dias. Além disso, em geral, observou-se que a nova formulação de PRF (A-PRF) liberou quantidades totais de fatores de crescimento significativamente maiores quando comparada ao PRF tradicional.</p>
<p>Anandan et al. (2016)</p> <p>Platelet Rich Plasma: Efficacy in Treating Trophic Ulcers in Leprosy</p>	<p>Estudar a eficácia e segurança do PRP na cicatrização de úlceras tróficas secundárias à hanseníase em um centro terciário no sul da Índia.</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>46 pacientes (92%) apresentaram cicatrização completa. Em 4 pacientes (8%), houve redução acentuada no tamanho da ferida com reepitelização parcial. Em 88%, a cicatrização completa foi observada após a quarta sessão. O tempo médio de cicatrização da úlcera foi de cerca de 4,38 semanas.</p>	<p>A terapia com PRP leva a uma taxa mais rápida de indução de tecido de granulação com cura rápida. A cicatrização não teve correlação estatística direta com o tamanho, localização e duração da úlcera, o espectro da hanseníase e deformidades motoras associadas. É um procedimento em consultório simples, seguro e econômico, embora exija uma configuração e experiência ideais.</p>
<p>Abuaf et al. (2016)</p> <p>Histologic Evidence of New Collagen Formulation Using Platelet Rich Plasma in Skin Rejuvenation: A Prospective Controlled Clinical Study</p>	<p>Avaliar a eficácia e segurança da injeção intradérmica de PRP no rejuvenescimento facial humano.</p>	<p>Estudo Clínico Prospectivo</p>	<p>Vinte mulheres com idades entre 40 e 49 anos (média de idade, 43,65±2,43 anos) foram incluídas no estudo. As densidades ópticas médias (MODs) de colágeno no pré-tratamento, controle e área tratada com PRP foram medidas. Foram 539±93,2, 787±134,15, 1.019±178, respectivamente. No MOD do PRP, uma melhora de 89,05% foi encontrada quando o MOD do PRP foi comparado com o MOD do pré-tratamento. A</p>	<p>O PRP aumenta os níveis de colágeno dérmico não apenas pelos fatores de crescimento, mas também pelo agulhamento da pele (a técnica de mesoterapia 'ponto a ponto'). A aplicação do PRP pode ser considerada um procedimento eficaz (mesmo uma única aplicação) e seguro para o rejuvenescimento da pele facial.</p>

			MOD média das fibras de colágeno foi claramente maior no lado do PRP (p<0,001). A proporção de melhora PRP-solução salina (89,05% a 46,01%) foi de 1,93:1. Não foram detectados efeitos colaterais graves.	
Anitua (2017) Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants	Apresentar evidências clínicas preliminares do efeito benéfico do uso de plasma rico em fatores de crescimento de origem autóloga.	Estudo de Caso	O plasma é obtido do paciente individual por plasmaférese. Podem ser observados os resultados macroscópicos e microscópicos obtidos com a regeneração óssea por esta técnica.	A incorporação desses conceitos pode apresentar várias vantagens, incluindo o aprimoramento e aceleração da regeneração óssea e cicatrização mais rápida e previsível dos tecidos moles.
Fujioka-Kobayashi et al. (2017) Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response	Caracterizar a velocidade de centrifugação (G-force) juntamente com o tempo de centrifugação influenciam a liberação do fator de crescimento dos coágulos de fibrina, bem como a atividade celular dos fibroblastos gengivais expostos a cada matriz PRF.	Estudo Controlado	O conceito de baixa velocidade (A-PRF, A-PRF+) demonstrou um aumento significativo na liberação do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador (TGF)- β 1, fator de crescimento epidérmico e insulina- como fator de crescimento, com A-PRF+ sendo o mais alto de todos os grupos. Embora todas as formulações de PRF fossem extremamente biocompatíveis devido às suas fontes autólogas, tanto A-PRF quanto A-PRF+ demonstraram níveis significativamente mais altos de migração e proliferação de fibroblastos humanos em comparação com L-PRF. Além disso, fibroblastos gengivais cultivados com A-PRF+ demonstraram níveis significativamente mais altos de RNA mensageiro (mRNA) de PDGF, TGF- β e colágeno1 em 3 ou 7 dias.	Os achados do presente estudo demonstram que modificações na velocidade e no tempo de centrifugação com o conceito de baixa velocidade favorecem um aumento na liberação do fator de crescimento dos coágulos de PRF. Isso, por sua vez, pode influenciar diretamente a regeneração do tecido, e aumenta a migração de fibroblastos, proliferação e níveis de mRNA de colágeno. Futuros estudos em animais e clínicos agora são necessários.
Suther et al. (2017) Treatment of chronic non-healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series	Avaliar a segurança e eficácia do plasma rico em plaquetas autólogo para o tratamento de úlceras crônicas que não cicatrizam na extremidade inferior.	Estudo de Caso	A idade média dos pacientes tratados foi de 62,5 \pm 13,53 anos e foram acompanhados por um período de 24 semanas. Todos os pacientes apresentaram sinais de cicatrização da ferida com redução do tamanho da ferida, e o tempo médio de cicatrização da úlcera foi de 8,2 semanas. Além disso, um aumento médio de cinco vezes no concentrado de plaquetas foi observado no produto PRP final obtido usando o dispositivo de ponto de atendimento rápido, e a dose média de plaquetas administrada aos pacientes foi de 70,10 \times 10 ⁸ .	Esta série de casos demonstrou a potencial segurança e eficácia do plasma rico em plaquetas autólogo para o tratamento de úlceras crônicas que não cicatrizam.

<p>Nagaraju et al. (2017)</p> <p>Autologous Platelet-rich Fibrin Matrix in Non-healing Trophic Ulcers in Patients with Hansen's Disease</p>	<p>Demonstrar a eficácia da matriz de fibrina rica em plaquetas (PRFM) autóloga na cicatrização de úlceras tróficas em pacientes tratados para hanseníase.</p>	<p>Estudo Prospectivo</p>	<p>O percentual médio de melhora na área foi de 93,52%, e o volume foi de 97,74% ao final da segunda sessão. Todas as úlceras fechadas por um máximo de cinco sessões. Nenhum evento adverso foi observado.</p>	<p>PRFM para o tratamento de úlceras tróficas em pacientes tratados com hanseníase é um método viável, seguro, simples e barato.</p>
<p>Anitua et al (2017)</p> <p>Opening new horizons in regenerative dermatology using platelet-based autologous therapies</p>	<p>Resumo dos últimos avanços relacionados ao uso de terapias autólogas derivadas do sangue para o tratamento de distúrbios relacionados à pele. Os potenciais desafios, limitações e perspectivas futuras também são discutidos.</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>A atividade biológica dos fatores de crescimento autólogos, juntamente com a rigidez biomecânica das proteínas plasmáticas após a formação da malha de fibrina, demonstrou oferecer um microambiente único para células-tronco mesenquimais autólogas</p>	<p>Alguns estudos clínicos poderiam ter sido realizados em um número maior de pacientes para reforçar os benefícios hipotéticos da terapia autóloga baseada em plaquetas. Além disso, o efeito prolongado dos fatores de crescimento autólogos não foi extensivamente estudado, pois períodos de acompanhamento de 6 meses e dados de 7 a 12 dias após o tratamento foram relatados às vezes para estudos clínicos e in vivo</p>
<p>Bilsev Ince et al. (2018)</p> <p>Comparison of the Efficacy of Homologous and Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) for Treating Androgenic Alopecia</p>	<p>Comparar o aumento da densidade capilar, número médio de plaquetas, complicações, preparo e duração da aplicação no tratamento da AGA com a-PRP, n-PRP e h-PRP.</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>Aos 2, 6 e 12 meses após o primeiro tratamento, o aumento da densidade capilar foi calculado como 11,2, 26,1 e 32,4%, respectivamente, no Grupo 1; 8,1, 12,5 e 20,8%, respectivamente, no Grupo 2; e 16,09, 36,41 e 41,76%, respectivamente, no Grupo 3. O aumento na densidade do cabelo foi estatisticamente significativamente maior no Grupo 1 do que no Grupo 2 e mais no Grupo 3 do que em ambos os grupos entre todos os controles ($p < 0,05$).</p>	<p>A eficácia de ambos os PRPs foi determinada no tratamento da AGA em nosso estudo. No entanto, foi determinado estatisticamente que o aumento na densidade do cabelo com h-PRP foi maior do que com grupos de PRP autólogo. Acreditamos que a terapia com h-PRP pode ser usada em pacientes com AAG apresentando queda de cabelo.</p>
<p>El-Domyati; Abdel-Wahab; Hossam (2018)</p> <p>Combining microneedling with other minimally invasive procedures for facial rejuvenation: a split-face comparative study</p>	<p>Avaliar e comparar o uso e a eficácia do microagulhamento combinado com o peeling de plasma rico em plaquetas (PRP) ou ácido tricloroacético (TCA) para o rejuvenescimento facial.</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>O tratamento combinado de dermaroller e PRP ou dermaroller e TCA mostrou melhora significativa quando comparado ao dermaroller sozinho. Aumento significativo na espessura da epiderme foi aparente nos grupos estudados, especialmente após o tratamento combinado com TCA. Feixes de colágeno organizados com formação de colágeno recém-formado e fibras elásticas anormais acentuadamente diminuídas foram observados nos três grupos estudados. No entanto, a melhora das estruturas dérmicas foi melhor demonstrada após o tratamento combinado de Dermaroller e PRP do que Dermaroller e TCA 15%.</p>	<p>A maioria dos voluntários apresentou melhora clínica significativa após o tratamento apoiado pela avaliação histométrica e histoquímica; entretanto, o uso combinado de dermaroller com PRP é aparentemente mais benéfico para o rejuvenescimento facial.</p>
<p>Hamid (2018)</p> <p>Cost Effectiveness of a Platelet-rich Plasma Preparation Technique for Clinical Use</p>	<p>Explorar um método simples, fácil e econômico de preparação de PRP que seja prático para uso clínico.</p>	<p>Estudo Transversal</p>	<p>O PRP produzido por esta técnica continha níveis médios de plaquetas (1725,0 x 273,9 x 109/L) e leucócitos (33,6 x 7,7 x 109/L) significativamente maiores em comparação com o sangue total. Não houve diferença significativa nos níveis médios de plaquetas e leucócitos entre o PRP produzido neste estudo e por um sistema comercial de PRP.</p>	<p>Um protocolo de centrifugação única usando materiais prontamente disponíveis em um ambiente clínico típico pode produzir PRP de qualidade comparável aos de um sistema de produção comercial de PRP.</p>

<p>Alam et al. (2018)</p> <p>Effect of Platelet-Rich Plasma Injection for Rejuvenation of Photoaged Facial Skin: A Randomized Clinical Trial</p>	<p>Investigar se a injeção de PRP melhora a aparência visual, incluindo textura e cor, da pele facial fotodanificada.</p>	<p>Ensaio Clínico Randomizado</p>	<p>Aos 6 meses após um único tratamento, os participantes classificaram o lado tratado com PRP como significativamente mais melhorado em comparação com solução salina normal para textura (média [SD] pontuação de autoavaliação, 2,00 [1,20] vs 1,21 [0,54]; P = 0,02) e rugas (média [SD] pontuação de autoavaliação, 1,74 [0,99] vs 1,21 [0,54]; P = 0,03).</p>	<p>Os participantes mascarados notaram que tanto a textura fina quanto a grossa melhoraram significativamente mais com um único tratamento de PRP do que com solução salina normal. Tanto os participantes quanto os avaliadores descobriram que o PRP era nominalmente, mas não significativamente, superior à solução salina normal.</p>
<p>Austetal (2018)</p> <p>Platelet-rich Plasma for Skin Rejuvenation and Treatment of Actinic Elastosis in the Lower Eyelid Area</p>	<p>Abordar um tratamento minimamente invasiva que melhore visivelmente a elasticidade da pálpebra inferior, e que envolva risco mínimo e carga para o paciente</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>Uma melhora progressiva no resultado estético e um alto nível de satisfação do paciente foram determinados. As medidas do cutômetro mostraram um nível estatisticamente significativo de firmeza da pele (devido ao aumento da produção de colágeno) e um aumento estatisticamente significativo da elasticidade da pele (graças ao aumento da produção de elastina). Além do inchaço visível previsto diretamente após a injeção de PRP, não ocorreram outros efeitos colaterais indesejáveis ou complicações. A sensação de queimação típica durante a injeção não havia sido relatada.</p>	<p>Os resultados indicam que uma série de injeções de PRP na região da pálpebra inferior é uma opção de tratamento segura, eficiente, praticamente indolor, simples e rápida para uma área com alternativas de tratamento limitadas.</p>
<p>Abdullah, Atasoy e Omer (2018)</p> <p>Evaluate the effects of platelet rich plasma (PRP) and zinc oxide ointment on skin wound healing</p>	<p>Estudar a eficiência do plasma rico em plaquetas (PRP) e óxido de zinco na cicatrização de feridas.</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>Como resultado, determina-se que as taxas de contração acelerada da ferida por PRP e óxido de zinco entre os grupos foram determinadas com o 3º dia p=0,007, 7º dia p=0,0002 e 15º dia p=0,002.</p>	<p>Pode-se concluir que os resultados do PRP com análise de dados macroscópicos e microscópicos descobriram que o tempo de cicatrização de feridas do grupo de terapia com PRP foi menor que o da terapia com óxido de zinco, e a reepitelização completa foi feita nos grupos PRP em comparação com os grupos de óxido de zinco. Esses resultados podem ser valiosos para cientistas nos campos em desenvolvimento de reparo de tecidos e teste de cicatrização de feridas.</p>
<p>Porwal, Chahar e Singh (2018)</p> <p>A Comparative Study of Combined Dermaroller and Platelet-Rich Plasma Versus Dermaroller Alone in Acne Scars and Assessment of Quality of Life Before and After Treatment</p>	<p>Comparar a eficácia da terapia combinada de dermaroller e PRP com dermaroller sozinho em cicatrizes de acne facial e avaliar o impacto psicossocial devido a cicatrizes de acne e seu tratamento.</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>Foi observada melhora percentual significativa em ambos os grupos. No entanto, o Grupo B tratado com ambas as modalidades teve melhores resultados quando comparado ao Grupo A.</p>	<p>Uma abordagem combinada usando dermaroller e PRP foi uma opção segura e melhor do que o uso de dermaroller sozinho em cicatrizes de acne atróficas para melhora clínica, bem como para melhora na pontuação do índice de qualidade de vida em dermatologia.</p>
<p>Kadry et al. (2018)</p> <p>Platelet-rich plasma versus combined fractional carbon dioxide laser with platelet-rich plasma in the treatment of vitiligo: a comparative study</p>	<p>Avaliar a eficácia do plasma rico em plaquetas (PRP) versus laser de CO2 fracionado combinado (Fr:CO2) com PRP no tratamento de lesões estáveis de vitiligo não segmentar (NSV).</p>	<p>Estudo prospectivo, randomizado, intrapaciente e controlado comparativo</p>	<p>Uma redução altamente significativa foi demonstrada através da análise de vitiligo por grade assistida por computador (VACAG) no laser de Fr:CO2 combinado com PRP e nos grupos somente PRP do que os outros grupos. Esses resultados foram confirmados pelo escore médio de melhora por médico (MISP) e pela EVA sem diferença estatística entre eles. O grupo</p>	<p>De acordo com nosso estudo, o laser de Fr:CO2 combinado com PRP obteve repigmentação superior ao PRP intradérmico (ID). No entanto, Fr:CO2 sozinho mostrou uma melhora pobre. Fr ablativo combinado: terapia com laser de CO2 e PRP seguida de exposição ao sol pode ser usada de forma eficaz e segura para tratar NSV refratário.</p>

			<p>combinado Fr:CO2 laser com PRP apresentou efeitos colaterais mínimos. Independentemente das modalidades, melhor melhora foi observada no tronco do que na face, extremidades e lesões acrais com redução significativa em todas as regiões. A face apresentou resposta máxima com o laser combinado de Fr:CO2 com PRP. O tronco apresentou maior resposta com PRP. Os membros superiores apresentaram maior resposta com o laser combinado de Fr:CO2 com PRP. Os membros inferiores apresentaram a maior melhora com o laser de Fr:CO2.</p>	
<p>Everts; Pinto e Girão (2019)</p> <p>Autologous pure platelet-rich plasma injections for facial skin rejuvenation: Biometric instrumental evaluations and patient-reported outcomes to support antiaging effects</p>	<p>Avaliar a eficácia das injeções autólogas de PRP para o rejuvenescimento da pele facial, medida por avaliações instrumentais biométricas e resultados relatados pelo paciente.</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>Onze voluntários foram incluídos no estudo, recebendo 3 tratamentos PurePRP®. Uma diminuição significativa na contagem e área de manchas marrons ($P < 0,05$) foi observada após 3 meses. A contagem e o volume das rugas foram significativamente reduzidos ($P < 0,05$ para a aparência total das rugas). Os parâmetros de firmeza da pele foram significativamente melhorados. A vermelhidão da pele melhorou significativamente após 169 dias pós-terapia para as áreas nasolabial e malar. Uma diminuição da espessura do SLEB já foi observada 2 meses após a primeira injeção, com aumento da densidade do SLEB ($P < 0,05$ para ambos os parâmetros), sem afetar a espessura da gordura subcutânea. A autoavaliação aos 6 meses de acompanhamento revelou uma pontuação média de satisfação de $>90\%$.</p>	<p>Uma série de 3 injeções de PurePRP em 6 meses de acompanhamento resultou em rejuvenescimento significativo da pele, conforme demonstrado por parâmetros biométricos e confirmado pelo escore de autoavaliação do paciente.</p>
<p>Nicoletti et al. (2019)</p> <p>Platelet Rich Plasma Enhancement of Skin Regeneration in an ex-vivo Human Experimental Model</p>	<p>Relatar o desenvolvimento de um protocolo original de cultura de pele ferida ex-vivo usando Plasma Rico em Plaquetas (PRP) autólogo e Meio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) enriquecido.</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>A experiência permitiu a demonstração histológica e imuno-histoquímica dos efeitos regenerativos passo a passo do Plasma Rico em Plaquetas no processo de reparo e regeneração de feridas da pele humana.</p>	<p>A pesquisa desenvolveu um modelo de cultura de pele confiável, com vitalidade estendida, que pode permitir uma avaliação mais completa da interação fisiológica dos princípios ativos tópicos com o processo de regeneração da pele humana.</p>
<p>Ozer; Colak (2019)</p> <p>Micro-Autologous Fat Transplantation Combined With Platelet-Rich Plasma for Facial Filling and Regeneration: A Clinical Perspective in the Shadow of Evidence-Based Medicine</p>	<p>Destacar algumas estratégias que devem ser feitas no enxerto de gordura, baseada em evidências e dos resultados relatados pelo paciente que podem ser de interesse dos médicos.</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>Não foram registradas complicações maiores. A satisfação do FACE-Q relatada pelo paciente e os resultados da qualidade de vida do FACE-Q no pré e pós-operatório mostraram melhora estatisticamente significativa ($<0,001$). A satisfação geral com o resultado foi de $87,6 \pm 16,8$ (intervalo 55-100).</p>	<p>Uma combinação de plasma rico em plaquetas e enxerto de microgordura com colheita e processamento suave pode ser visto como uma boa técnica cirúrgica para restaurar o volume e melhorar a qualidade da pele no aumento dos tecidos moles faciais.</p>

<p>Parambath et al. (2019)</p> <p>Use of platelet-rich plasma to suspend noncultured epidermal cell suspension improves repigmentation after autologous transplantation in stable vitiligo: a double-blind randomized controlled trial</p>	<p>Comparar a extensão da repigmentação alcançada pelo transplante de NCES (suspensão de células epidérmicas não cultivadas) suspenso em PRP com o de NCES suspenso em solução salina tamponada com fosfato (PBS).</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>Aos 6 meses de seguimento, a média de repigmentação por método de área no braço PRP foi de $75,6 \pm 30\%$ SD e no braço sem PRP foi de $65 \pm 34\%$ SD ($P = 0,0036$). A satisfação do paciente pela escala analógica visual aos 6 meses também apresentou melhores resultados no braço PRP ($P = 0,001$). A avaliação por três observadores independentes mostrou melhor repigmentação no lado PRP tanto em 3 quanto em 6 meses.</p>	<p>Suspender NCES em PRP pode resultar em repigmentação média significativamente maior e satisfação do paciente do que suspender em PBS.</p>
<p>Cho, EB ;Park, EJ (2019)</p> <p>Effect of platelet-rich plasma on proliferation and migration in human dermal fibroblasts</p>	<p>Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do PRP na remodelação da matriz extracelular, que requer a ativação de fibroblastos dérmicos.</p>	<p>Estudo de caso</p>	<p>O número de plaquetas aumentou 4,6 vezes no PRP em comparação com o sangue total. O PRP estimulou a proliferação e migração de fibroblastos dérmicos humanos e aumentou a expressão de procolágeno humano I alfa 1, elastina, MMP-1 e MMP-2 em fibroblastos dérmicos humanos. Os fibroblastos dérmicos humanos tratados com PRP também mostraram uma redução drástica na fosforilação da quinase N-terminal c-Jun (JNK), enquanto os níveis totais de JNK não foram significativamente reduzidos.</p>	<p>Coletivamente, o PRP induziu aumento da expressão de colágeno tipo I, elastina, MMP-1 e MMP-2, acelerando assim a cicatrização de feridas. Nossos achados revelam mecanismos básicos subjacentes à remodelação tecidual mediada pelo PRP. Assim, esses resultados poderiam ser explorados para dermatologia clínica e rejuvenescimento da pele.</p>
<p>Shashank,B ; Bhushan,M (2021)</p> <p>Injectable Platelet-Rich Fibrin (PRF): The newest biomaterial and its use in various dermatological conditions in our practice: A case series</p>	<p>Usar este biomaterial nas condições em que o PRP e o coágulo PRF estão sendo usados atualmente, como alopecia androgenética, rejuvenescimento periorbital, material de preenchimento temporário e como agente para promover a cicatrização de feridas com resultados favoráveis.</p>	<p>Estudo de casos</p>	<p>Verificou-se que o PRF injetável é útil no tratamento da alopecia androgenética, no rejuvenescimento da área sob os olhos, na correção temporária de dobras cutâneas faciais e na cicatrização de feridas e úlceras difíceis de tratar..</p>	<p>O uso de PRF injetável como biomaterial tem sido bem documentado na literatura, na dermatologia, os autores o consideram uma boa alternativa ao PRP, em todas as condições em que foi utilizado. Além disso, pode ser usado no lugar do coágulo/membrana PRF na cicatrização de feridas em certas situações, especialmente quando a ferida é grande e requer uma cobertura mais uniforme, o que não é possível com o coágulo PRF. No entanto, para verificar e potencializar nossos achados de PRF injetável em dermatologia, estudos em larga escala são necessários.</p>
<p>Kutlu, O (Kutlu, Omer) [1] ; Cetinkaya, PO (2021)</p> <p>Autologous blood injection for treatment of steroid atrophy: A case report</p>	<p>Com este caso, objetivou-se relatar que o ABI (injeção de sangue autólogo), pode ser uma opção segura e eficaz no tratamento da atrofia esteroidal.</p>	<p>Estudo de Caso</p>	<p>Paciente do sexo feminino, 17 anos, apresentou atrofia epidérmica/dérmica, despigmentação e atrofia da gordura subcutânea após injeção intramuscular de corticosteroide. O tratamento com ABI foi iniciado porque não havia sinais de melhora espontânea após 6 meses. 4 cc de sangue autólogo foram injetados em pequenos volumes nas partes superficial, média e profunda do tecido atrófico. Após 2 sessões de ABI, o tamanho e a profundidade da atrofia melhoraram acentuadamente e a despigmentação foi resolvida.</p>	<p>Existem várias opções de tratamento para atrofia esteróide localizada com taxas de sucesso variadas. Este é o primeiro relato que mostra que o ITB é um procedimento simples, eficaz e seguro para correção da atrofia cutânea e subcutânea induzida por corticosteroides com resultados satisfatórios.</p>

<p>Akhoundova et al (2022)</p> <p>Use of Autologous Platelet Rich Plasma (A-PRP) for Postpartum Perineal Repair Failure: A Case Report</p>	<p>Relato de caso de uma jovem submetida a injeções de A-PRP como parte do tratamento de deiscência de episiotomia.</p>	<p>Estudo de caso</p>	<p>A cicatrização completa da ferida perineal levou três semanas, com redução gradual da dor, que foi resolvida no 30º dia. Este resultado permitiu-lhe a possibilidade de continuar a amamentar, bem como iniciar a fisioterapia do pavimento pélvico dois meses após o parto.</p>	<p>A aplicação tópica de A-PRP foi testada em casos complexos de imunossupressão crônica, feridas infectadas e após terapia ineficaz de fechamento assistido a vácuo com resultados positivos. Além disso, o A-PRP melhorou a reepitelização em feridas agudas, como úlceras agudas, deiscência de feridas após cirurgia e queimaduras. Pode atingir até 80-100% de epitelização entre 4 e 20 dias.</p>
<p>Haiyang Yu et al (2022)</p> <p>Microspheres powder as potential clinical auxiliary materials for combining with platelet-rich plasma to prepare cream gel towards wound treatment</p>	<p>Estudo é inspirado na característica espalhável de cremes comumente usados em dermatologia, desenvolvendo um pó de microesferas, que pode ser usado facilmente para combinar com o PRP para formar um gel creme</p>	<p>Ensaio Clínico</p>	<p>Como uma droga clínica regenerativa, a alta concentração de plaquetas e a grande quantidade de GFs liberados no PRP tiveram um papel importante na cicatrização de feridas</p>	<p>Avaliação histológica, Western blot sequenciamento de mRNA, confirmou que o composto bioativo gel-PRP promoveu a cicatrização de feridas na pele, regulando positivamente a expressão de GFs e acelerando a angiogênese, exibindo grande importância no tratamento clínico de feridas de pele, além de fornecer um método econômico e eficaz solução para reparação da pele.</p>

4. Discussão

Em dermatologia, o PRP é uma terapia que usa um produto autólogo, derivado do sangue venoso e que apresenta resultados promissores como adjuvante cirúrgico ou regenerativo numa variedade de doenças dermatológicas, e em particular para condições dermatológicas crónicas, como o *vitiligo*. Decorrente dos diversos componentes subjacentes ao mecanismo terapêutico, as preparações de PRP, apresentam propriedades anti-inflamatórias, e ampliam o processo de formação do tampão de fibrina, auxiliando a cicatrização de feridas.

Decorrente da análise dos artigos constatou-se que 35 (76%) dos artigos são do tipo estudo de caso; e que alguns dos estudos, apesar de elegíveis, expressam maior enfoque sobre perspectivas mais específicas. Razão pela qual, optou-se por agrupar a discussão segundo as seguintes subcategorias: Métodos de obtenção do PRP; Custo-benefício; Rejuvenescimento; Cicatrização de feridas; Cicatrização facial; Vitiligo e Eficácia da técnica de PRP.

4.1 Métodos de obtenção de PRP

Dois estudos abordaram a questão das metodologias de obtenção do PRP. Redaelli e colaboradores²⁰ demonstraram *in vitro* que a estimulação biológica do crescimento celular varia com a dose. A comparação de diferentes concentrações mostrou que taxas de concentração moderadas de 2,5 vezes deram melhores resultados *in vitro* na proliferação e função de fibroblastos e osteoblastos do que as concentrações de PRP que eram menos ou mais concentradas.

Segundo Scherer *et al.*¹⁷, o conteúdo de PRP (plaquetas e leucócitos) em um estudo foi comparável ao observado por autores anteriores e dentro do nível terapêutico relatado anteriormente. Além disso, uma contagem média de plaquetas de $874,2 \times 10^9/L$ para $1369,0 \times 10^9/L$ no PRP foi relatada em estudos que utilizaram técnicas semelhantes de centrifugação de rotação única. Conforme Kaux *et al.*¹² uma contagem média de plaquetas seis vezes maior do que a linha de base (contagem média de plaquetas de $1725,04 \times 10^9/L$) foi alcançada usando a técnica de dupla centrifugação.

4.2. Custo-Benefício

Os estudos desenvolvidos para avaliar o custo de obtenção de PRP, tiveram como objetivo avaliar metodologias desenvolvidas nas instituições onde são desenvolvidas estas terapias.

Neste contexto, o estudo transversal conduzido na Malásia por Hamid (2018)²⁶ avaliou o custo do PRP autólogo (centrifugação única) comparativamente aos *kits* comerciais. Os resultados mostraram que o PRP produzido com esta técnica continha uma contagem média de plaquetas e leucócitos significativamente maior do que o sangue total, e nenhuma diferença foi encontrada no nível médio de leucócitos e plaquetas entre a técnica de centrifugação única e *kits* comerciais, demonstrando que pode ser produzida com recursos disponíveis de qualidade semelhante ao *kit* comercial, ao custo de US\$ 7,02, com tempo de preparo variando de 25 a 30 minutos da coleta ao produto final. Nos outros quatro *kits* comerciais avaliados, o tempo de preparo variou de 15 a 20 minutos, e os custos variaram de US\$22,70 a US\$33,60 (20,86 € a 30,87€, respetivamente). Peterson e Reeves²⁷ constataram que é possível treinar profissionais de saúde devidamente habilitados, para a obtenção do PRP através de um único ciclo de centrifugação a 3.200 RPM, durante dez minutos, com custo de material inferior a US\$ 10, com custo e tempo semelhante sugerido pelos fabricantes de *kits* comerciais. Neste estudo, embora o custo dos recursos humanos e da centrifuga não tenham sido contabilizados, fica claro que a preparação do PRP sem o *kit* comercial reduz o custo, possibilitando a sua utilização nos diferentes tipos de tratamento em que o PRP tem-se mostrado eficaz, inclusive no sector público. No entanto, para Oliveira e Oliveira²⁸, em relação ao procedimento, é importante considerar que a competência em realizar o procedimento influencia diretamente no custo de um produto. O treino é uma etapa importante e deve ser realizado por profissionais competentes. Isso é especialmente verdadeiro quando se observa que o custo dos recursos humanos é superior ao custo dos materiais no desenvolvimento de processos e produtos. Neste estudo os recursos humanos foram responsáveis por 85,8% do custo total de uma sessão de PRP por participante. Em outros estudos, o custo com recursos humanos representou o maior valor percentual dos custos dos procedimentos em ambulatório, como o tratamento de úlceras venosas com gel de carboximetilcelulose e a terapia compressiva.

Segundo Scherer *et al.*¹⁷, a maioria dos PRP usados em estudos anteriores foi preparada usando sistemas disponíveis comercialmente de várias empresas farmacêuticas. Como o método de preparação do PRP varia entre os diferentes sistemas comerciais existentes, consequentemente, o rendimento do PRP difere nas suas características. Também referem que

tais *kits* são caros o que pode influenciar a frequência de administração do PRP a cada participante, bem como o número total de participantes recrutados. Portanto, o desenvolvimento de um método de preparação de PRP que seja simples, seguro e de baixo custo, poderia incentivar mais pesquisas nessa área. Além disso, essa técnica poderia tornar o tratamento com PRP acessível aos menos privilegiados economicamente. Neste âmbito, já em 2011, Rapp¹⁸ refere os custos elevados dos kits comerciais, com custos relatados entre US\$ 175,00 e US\$ 1550,00. E que é possível que tais preços possam limitar o número de participantes recrutados, afetando os resultados do estudo. O desenvolvimento de uma técnica padronizada, simples e mais econômica de produção de PRP, pode encorajar mais estudos clínicos sobre os efeitos do PRP em lesões/doenças de tecidos moles. Peterson e Reeves²⁷ referem ainda que existe uma barreira quando se tenta comparar custos, pois, muitos estudos utilizam materiais e métodos que são utilizados com *kits* comerciais, o que aumenta o custo dos materiais e restringe o tratamento no setor público, pela burocracia de aprovação e alto custo. No Serviço Nacional de Saúde (SNS), ainda não há registro de compras de *kits* comerciais, o que dificulta a comparação de custos.

4.3 Rejuvenescimento

Neste domínio, um estudo recente³⁷, randomizado, de face dividida relatou melhoria significativa na textura grossa e fina da pele pelo uso do PRP intradérmico, conforme avaliado pelos próprios participantes mascarados. Benefícios semelhantes foram encontrados no estudo prospetivo composto por onze mulheres de Everts, Pinto e Girão³⁸. No entanto, no estudo³⁹ prospetivo em dez mulheres, observou-se melhoria significativa apenas na homogeneidade da cor infraorbitária e não no conteúdo de melanina, hidratação do estrato córneo, volume das rugas ou índice de visibilidade. Podemos concluir que o rejuvenescimento facial que envolve a maioria dos procedimentos na região da pálpebra inferior é tecnicamente difícil, devido à pele fina e alto risco de hematomas. Há relatos no estudo de Aust *et al.*⁴⁰ de melhora significativa na firmeza e elasticidade da pele com efeitos colaterais mínimos por injeções mensais de PRP em pacientes com elastose actínica na área da pálpebra inferior.

Kamakura *et al.*⁴¹ também trataram 2.005 pacientes com rugas ou áreas deprimidas da pele com uma combinação de 1 mL de injeção de PRP e 10–20 µg de fator de crescimento de fibroblastos básicos e relataram melhora significativa na escala de melhora da gravidade das rugas. No entanto, os autores supracitados também notaram a falta de padronização quanto à via de preparo e aplicação do PRP. De tal modo, olhando para as evidências atualmente disponíveis,

torna-se possível concluir que o PRP é uma modalidade potencialmente excitante no rejuvenescimento facial, especialmente rugas, devido ao seu papel favorável na remodelação tecidual.

4.4 Cicatrização de feridas

Neste âmbito, foi relatado por Kim e colaboradores⁴⁵ que o uso tópico de PRP melhora significativamente a epitelização em úlceras agudas e crônicas devido a etiologias variadas (incluindo estase, úlceras diabéticas, venosas e traumáticas, entre outros). A regulação positiva da ciclina A e da quinase 4 dependente de ciclina (CDK4) foi relatada também nos pacientes deste estudo. Já em 2011, Kim *et al.*²¹ observaram que estudos com PRP concentrado de uma a três vezes mostraram melhores resultados na cicatrização de feridas do que aqueles com concentrações mais altas. Estudos dentro de uma meta-análise de Wasterlain *et al.* (2012) revelaram que os trabalhos com tratamento benéfico de PRP realmente usaram protocolos com concentrações de plaquetas mais baixas

Efeitos benéficos semelhantes do PRP em úlceras de cotovelo bilaterais na dermatomiosite foram observados no estudo de Sarvajnamurthy *et al.*⁴⁷, onde também a cicatrização rápida de úlceras venosas pelo uso de PRP foi relatada em uma série de casos, englobando dezassete pacientes.

Do mesmo modo, no estudo de Suthar *et al.*⁴⁸, uma série de casos relatou boa eficácia de dose única de PRP subcutâneo, seguida de aplicação tópica de gel de PRP na cicatrização de úlceras crônicas que não cicatrizam de etiologias variadas em vinte e quatro pacientes. E finalmente, no trabalho de Abdullah; Atasoy e Omer⁴⁹, teve-se um estudo animal em coelhos que relatou melhora nas taxas de contração da ferida pelo uso combinado de PRP e óxido de zinco.

Ultimamente, com o estudo de Anandan *et al.*⁵⁰, descobriu-se que o PRP promove a cicatrização de úlceras tróficas em pacientes com hanseníase. Um estudo avaliou o uso de aplicação tópica de PRP sob curativos oclusivos em cinquenta pacientes de hanseníase com úlceras tróficas. Os autores relataram cicatrização completa em 92% dos pacientes, com os 8% restantes também apresentando redução no tamanho da ferida e reepitelização parcial.

Da mesma forma, no estudo de Nagaraju *et al.*⁵¹, há relatos de efeitos benéficos da matriz de FRP autóloga na hanseníase (lepra) com úlceras crônicas que não cicatrizam. Assim, pode-se dizer que o PRP parece ser uma terapia útil, isoladamente ou em conjunto com outras terapias tópicas, em úlceras de feridas crônicas que não cicatrizam devido a etiologias variadas.

4.5 Cicatrização Facial

O PRP tem um papel coadjuvante promissor no aumento de tecidos moles e tratamento de cicatrizes, especialmente cicatrizes pós-acne, que são comumente vistas em ambulatórios de dermatologia. Kaushik e Kumaran⁴⁴ mostram que os fatores de crescimento do PRP atuam sinergicamente com fatores de crescimento e indução de colágeno induzidas por técnicas de microagulhamento. O recente estudo experimental *ex-vivo* de Nicoletti *et al.*⁵² propôs que, em cultura de pele ferida, o PRP autólogo tem modulação favorável de fibras colágenas e elásticas com a promoção da regeneração da pele e processos de reparação da ferida. No estudo de Nofal *et al.*⁵³, foi demonstrada uma melhora significativa nas cicatrizes de acne pelo uso de PRP isolado, bem como em conjunto com microagulhamento.

Da mesma maneira, no estudo de Porwal, Chahar e Singh⁵⁴ envolvendo 55 pacientes adultos com cicatrizes de acne atróficas, verificou-se melhora significativa; e melhores pontuações do índice de qualidade de vida dermatológica foram relatados pelo uso de *derma roller* combinado com PRP, em comparação com *derma roller* sozinho.

Um estudo *in vitro* concretizado por Oh *et al.*⁵⁵ já mostrou que enxertos de gordura misturados com PRP apresentam maior vascularização, menos cistos e vacúolos e menor fibrose. Cervelli *et al.*⁵⁶ relataram tratamento bem-sucedido de cicatrizes traumáticas com enxertos de gordura misturados com PRP, seguido de *resurfacing* da pele com *laser* não ablativo de 1540 nm. Além disso, Ozer e Colak⁵⁷ mostraram resultados significativamente melhores quando o PRP foi associado ao transplante de gordura microautóloga para preenchimento facial.

Assim, de acordo com o exposto até aqui, pode-se dizer que as evidências atuais favorecem o PRP como uma modalidade adjuvante eficiente no tratamento de cicatrizes de acne. No entanto, como bem lembram Kaushik e Kumaran⁴⁴, sua utilização como terapia autônoma para essa condição precisa ser melhor definida.

4.6 Vitiligo

Observa-se que o tratamento do vitiligo é desafiador e uma modalidade de terapias tem sido utilizada isoladamente ou em combinação para interromper a progressão da doença e/ou promover a repigmentação. Neste seguimento, o estudo de Abuaf e colaboradores⁵⁹ mostrou que o PRP tem uma alta concentração de fatores de crescimento que podem estimular a proliferação de melanócitos e a repigmentação nas lesões de vitiligo.

Por outro lado, em pacientes com vitiligo estável, o transplante autólogo de suspensão de células epidérmicas não cultivadas no adesivo de vitiligo *derma-abraded* é uma terapia útil. No estudo randomizado duplo-cego de Parambath e colaboradores⁶¹ com vinte e um pacientes portadores de vitiligo estável, a técnica de células epidérmicas não cultivadas em PRP, seguido por transplante autólogo, produziu repigmentação significativamente melhor, e satisfação do paciente do que a suspensão em solução tamponada com fosfato. Igualmente, no estudo prospetivo randomizado desenvolvido por Kadry *et al.*⁶², em pacientes com vitiligo não segmentar estável, a combinação de PRP com *laser* de dióxido de carbono fracionado foi mais eficaz na produção de repigmentação do que o PRP isolado ou o *laser* fracionado de dióxido de carbono isolado. No entanto, embora o PRP pareça ser promissor no vitiligo, a evidência está no estágio primário e requer mais evidências reduzidas.

4.7 Eficácia da técnica de PRP

No geral, a técnica de preparação do PRP descrita no relatório de Kim *et al.*²¹ pode ser implementada na maioria dos ambientes clínicos, e pode ser implementada adequadamente por equipes médicas treinadas, sem treino especializado adicional, pois, já têm conhecimento de todos os riscos relacionados à colheita, transporte, processamento e injeção ou aplicação do PRP ao paciente.

Kaux *et al.*¹² demonstram que o PRP é uma modificação autóloga do coagulo de fibrina, que foi descrita e usada em várias aplicações com aparente sucesso clínico. O PRP obtido do sangue autóloga é usado para fornecer fatores de crescimento em altas concentrações a uma região que requer aumento de colágeno e elastina.

No estudo de Pinto *et al.*²², os autores falam que o método de produção do PRP é considerado simples, porém, requer centrifugação com regulação de velocidade e treino para manuseamento cuidadoso do material. A produção do gel de PRP no estudo destes autores foi autóloga, utilizando centrifugação única para uso tópico.

Frykberg *et al.*²³ observaram que existem vários métodos e processos para se obter o PRP para aplicação tópica; todos incluem centrifugação de sangue. As diferenças no processo de centrifugação incluem velocidade, aceleração, desaceleração, angulação e raio, bem como os tipos de ativadores que podem ser o cloreto de cálcio (com ou sem trombina), batroxobina e trombina.

Martinez-Zapata *et al.*⁶ alegam que a razão por trás do uso do PRP no tratamento é a noção de que fatores de crescimento e citocinas, são libertados das plaquetas grânulos que aumentariam o processo de cicatrização natural. Apesar dessa crença, o uso de PRP para doenças de tecidos moles ainda permanece controverso, pois, pesquisas demonstraram inconsistência nos efeitos clínicos após a administração de PRP. Essas inconsistências podem ser atribuídas à falta de padronização no protocolo de tratamento do PRP, incluindo concentração de plaquetas, dosagens, tempo de tratamento, frequência de administração, cuidados pós-administração e programas de reabilitação.

Kaux *et al.*¹² falam que o uso de PRP autólogo para lesões/doenças dos tecidos moles permanece controverso, com respostas clínicas contraditórias. Essas inconsistências podem ser parcialmente explicadas por diferenças no método usado para preparar o PRP por pesquisadores anteriores. Em muitos casos, os pesquisadores usaram sistemas PRP comercialmente disponíveis que diferem no protocolo de preparação, bem como na qualidade (conteúdo de plaquetas e leucócitos) do PRP produzido. No entanto, Pinto *et al.*²² falam que compreender as diferenças nas preparações de PRP é essencial ao interpretar os resultados dos estudos clínicos. Portanto, considerando a parca padronização até o momento, ainda há controvérsia quanto aos benefícios clínicos do PRP. Estudos prospectivos e randomizados são necessários para investigar a eficácia de preparações padronizadas de PRP, assim como, protocolos de reabilitação pós-injeção.

Uma das limitações do PRP relatadas foi a presença de anticoagulante externo. A libertação final de fatores de crescimento está intrinsecamente ligada ao mecanismo de coagulação e os anticoagulantes inibem esse mecanismo. Anitua³⁰ tentou preparar o PRP sem a necessidade de anticoagulante, e observou-se a necessidade de preparar os concentrados de plaquetas autólogos sem qualquer anticoagulante externo. Esta formulação acima foi denominada como Fibrina Rica em Plaquetas (FRP). Kobayashi *et al.*³³ ressaltam que a matriz de fibrina tridimensional fornece o suporte para a cicatrização e serve como um reservatório de fatores de crescimento que podem ser liberados até quatorze dias após a preparação. Estudos posteriores de Ghanaati *et al.*³⁴ e Fujioka-Kobayashi *et al.*³⁵ mostraram que as altas forças centrífugas empurravam os leucócitos e as plaquetas para o fundo dos tubos, enquanto a FRP era retirada da parte superior do tubo. Eles mostraram que diminuir a velocidade de centrifugação para 200 g (1300 RPM) e aumentar a duração do *spin* pode aumentar o número de leucócitos e plaquetas na FRP. Posteriormente, foi desenvolvido um novo protocolo com redução adicional da duração do

spin para oito minutos e mantendo as velocidades centrífugas iguais (200 g). Com estas alterações, os autores constataram um rendimento ainda maior do fator de crescimento. Kobayashi *et al.*³³ observaram ainda que a FRP mostrou produzir um rendimento cumulativo mais alto de fatores de crescimento do que o próprio PRP. Além disso, essa liberação é lenta e dura alguns dias, tornando-a ideal para regeneração de tecidos e estimulação do crescimento. No entanto, a injeção de membrana FRP sólida não é possível.

Segundo Randelli *et al.*¹⁸, vários métodos de protocolo de PRP foram descritos na literatura, incluindo técnicas de centrifugação e aférese. Embora uma técnica de aférese tenha alta repetibilidade e produza uma concentração de plaquetas consistentemente mais alta com um risco menor de contaminação, ela é cara e impraticável para ambientes clínicos em ambulatório, pois, requer equipamento especializado.

Atualmente, não há evidências que indicam que o PRP autólogo seja valioso para o tratamento de feridas crônicas. Os relatórios analisados por Kim *et al.*²¹ foram baseados em um pequeno número de estudos randomizados controlados para o tratamento de feridas crônicas, incluindo 325 pacientes, a maioria dos quais apresentava alto grau de lesões. As especificações técnicas para a preparação do PRP foram variadas, assim como as aplicações clínicas do material preparado.

Com o estudo de Scherer *et al.*¹⁷, observa-se que grandes estudos prospectivos e randomizados serão necessários para investigar a eficácia de preparações padronizadas de PRP na cicatrização de feridas. Assim, propõe-se que o primeiro passo para essa padronização seja a produção de um método de preparação de PRP mais económico e, portanto, mais acessível, que tornaria o PRP mais prontamente disponível para um maior número de pacientes e centros de tratamento, e facilitaria o desenvolvimento e a concepção de estudos clínicos.

5. Conclusão

Concluiu-se, que na literatura, há relatos de métodos económicos de preparação de PRP com o objetivo de obter proteção máxima para os elementos celulares. Neste caso, constatou-se que o PRP pode ser usado para tratamento e estimulação da cicatrização de feridas de todos os tipos, incluindo queimaduras e enxertos de pele.

Constatou-se que uma gama diversificada de produtos plaquetários de segunda geração mostrou-se promissora em várias indicações em dermatologia. Há uma infinidade de variações de cada etapa de preparação de produtos FRP que precisam ser compreendidas. Esses produtos

são relativamente subutilizados pelos dermatologistas. Portanto, mais pesquisas são necessárias para verificar a utilidade desses produtos na prática dermatológica.

Embora o PRP tenha sido usado para muitas indicações dermatológicas nos últimos tempos e seja muitas vezes hipotetizado como uma modalidade de tratamento potencialmente inovadora no rejuvenescimento facial e na alopecia androgenética, faltam evidências robustas da sua eficácia até a data.

Por fim, apesar de existirem evidências de que o PRP é eficaz em várias condições dermatológicas, observa-se falta de ensaios clínicos randomizados, adequados e alargados, para que a qualidade das evidências seja mais robusta. Além disso, quando se analisam os estudos disponíveis até o momento, verifica-se a ausência de padronização de dose do PRP, bem como a falta de esquemas de tratamento padronizados. Até mesmo a duração da administração e acompanhamento do PRP nos estudos é variável.

Além disso, e embora o PRP prometa ser um tratamento com potencial para muitas indicações dermatológicas problemáticas, as evidências atuais sugerem que o PRP funciona bem em terapias combinadas, especialmente em indicações como alopecia androgenética, rejuvenescimento da pele e úlceras crônicas. Mais evidências são necessárias, no entanto, para elucidar seu papel como monoterapia em disfunções dermatológicas. Revisões anteriores tentaram analisar e resumir as evidências para seu uso e a presente revisão contribui para o *corpus* crescente.

Referências Bibliográficas

- 1 - Sand JP, Nabili V, Kochhar A, Rawnsley J, Keller G. Platelet-Rich Plasma for the Aesthetic Surgeon. *Facial Plast Surg.* 2017 Aug;33(4):437-443. doi: 10.1055/s-0037-1604240. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28753720.
- 2- Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 21;21(20):7794. doi:10.3390/ijms21207794. PMID: 33096812; PMCID: PMC7589810.
- 3- El-Domyati M, Abdel-Wahab H, Hossam A. Combining microneedling with other minimally invasive procedures for facial rejuvenation: a split-face comparative study. *Int J Dermatol.* 2018 Nov;57(11):1324-1334. doi: 10.1111/ijd.14172. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30105816.
- 4- Fontana RAC. Pesquisas sobre o corpo: ciências humanas e educação. Pro-Posições [Internet]. 2009Jan;20(1):247-55. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0103-73072009000100015>
- 5-Missel A, Costa CC da, Sanfelice GR. HUMANIZAÇÃO DA SAÚDE E INCLUSÃO SOCIAL NO ATENDIMENTO DE PESSOAS COM DEFICIÊNCIA FÍSICA. *Trab educ saúde* [Internet]. 2017May;15(2):575-97. Available from: <https://doi.org/10.1590/1981-7746-sol00055>.
- 6- Frautschi RS, Hashem AM, Halasa B, Cakmakoglu C, Zins JE. Current Evidence for Clinical Efficacy of Platelet Rich Plasma in Aesthetic Surgery: A Systematic Review. *Aesthet Surg J.* 2017 Mar 1;37(3):353-362. doi:10.1093/asj/sjw178. PMID: 28207031.
- 7- Leo MS, Kumar AS, Kirit R, Konathan R, Sivamani RK. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology. *J Cosmet Dermatol.* 2015 Dec;14(4):315-23. doi: 10.1111/jocd.12167. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26205133.
- 8-Ince B, Yildirim MEC, Dadaci M, Avunduk MC, Savaci N. Comparison of the Efficacy of Homologous and Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) for Treating Androgenic Alopecia. *Aesthetic Plast Surg.* 2018 Feb;42(1):297-303. doi: 10.1007/s00266-017-1004-y. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29101437.
- 9- Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, Garcia J, Zaror C. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 25;2016(5):CD006899. doi: 10.1002/14651858.CD006899.pub3. PMID: 27223580; PMCID: PMC9308064.

- 10- Dhurat R, Sukesh M. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014 Oct-Dec;7(4):189-97. doi: 10.4103/0974-2077.150734. PMID: 25722595; PMCID: PMC4338460.
- 11- Zhu JT, Xuan M, Zhang YN, Liu HW, Cai JH, Wu YH, *et al.* The efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with erbium fractional laser therapy for facial acne scars or acne. *Mol Med Rep.* 2013 Jul;8(1):233-7. doi: 10.3892/mmr.2013.1455. Epub 2013 May 2. PMID: 23653117.
- 12- Kaux J-F, Le Goff C, Seidel L, P Péters , Um Gothot , um Alberto *et al.* Étude comparative de cinq techniques de préparation plaquettaire (platelet-rich plasma) [Comparative study of five techniques of preparation of platelet-rich plasma]. *Pathol Biol (Paris).* 2011 Jun;59(3):157-60. French. doi: 10.1016/j.patbio.2009.04.007. Epub 2009 May 28. PMID: 19481375.
- 13 - Randelli P, Arrigoni P, Ragone V, Aliprandi A, Cabitza P. Platelet rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a prospective RCT study, 2-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011 Jun;20(4):518-28. doi: 10.1016/j.jse.2011.02.008. PMID: 21570659.
- 14- Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, Stojanovic P. Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Med (Wars).* 2016 Aug 12;11(1):242-247. doi: 10.1515/med-2016-0048. PMID: 28352802; PMCID: PMC5329835.
- 15- Borrione P, Fagnani F, Di Gianfrancesco A, Mancini A, Pigozzi F, Pitsiladis Y. The Role of Platelet-Rich Plasma in Muscle Healing. *Curr Sports Med Rep.* 2017 Nov/Dec;16(6):459-463. doi: 10.1249/JSR.0000000000000432. PMID: 29135647.
- 16- Smith PA. Intra-articular Autologous Conditioned Plasma Injections Provide Safe and Efficacious Treatment for Knee Osteoarthritis: An FDA-Sanctioned, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Sports Med.* 2016 Apr;44(4):884-91. doi: 10.1177/0363546515624678. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26831629.
- 17 - Scherer SS, Tobalem M, Vigato E, Heit Y, Modarressi A , Hinz B *et al.* Nonactivated versus thrombin-activated platelets on wound healing and fibroblast-to-myofibroblast differentiation in vivo and in vitro. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Jan;129(1):46e-54e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182362010. PMID: 22186584.
- 18 - Rappil LM. Effect of platelet rich plasma gel in a physiologically relevant platelet concentration on wounds in persons with spinal cord injury. *Int Wound J.* 2011 Apr;8(2):187-95. doi: 10.1111/j.1742-481X.2011.00770.x. Epub 2011 Mar 8. PMID: 21385319; PMCID: PMC7950576.
- 19 - Bosch G, van Schie HT, de Groot MW, Jennifer A Cadby , Chris HA van de Lest , Ab Barneveld *et al.* Effects of platelet-rich plasma on the quality of repair of mechanically induced

core lesions in equine superficial digital flexor tendons: A placebo-controlled experimental study. *J Orthop Res.* 2010 Feb;28(2):211-7. doi: 10.1002/jor.20980. PMID: 19714688.

20 – Redaelli A, Romano D, Marcianó A. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol.* 2010 May;9(5):466-72. PMID: 20480789.

21 – Kim DH, Je YJ, Kim CD, Lee YH, Seo YJ, Lee JH, Lee Y. Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. *Ann Dermatol.* 2011 Nov;23(4):424-31. doi: 10.5021/ad.2011.23.4.424. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22148008; PMCID: PMC3229934.

22 –Pinto JM, Pizani NS, Kang HC, Silva LA. Application of platelet-rich plasma in the treatment of chronic skin ulcer – case report. *An Bras Dermatol.* 2014 Jul-Aug;89(4):638-40. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143004. PMID: 25054752; PMCID: PMC4148279.

23 – Frykberg RG, Driver VR, Carman D, Lucero B, Borris- Hale C, Fylling CP, *et al.* Chronic wounds treated with a physiologically relevant concentration of platelet-rich plasma gel: a prospective case series. *Ostomy Wound Manage.* 2010 Jun;56(6):36-44. PMID: 20567053.

26 Hamid MSA. Cost Effectiveness of a Platelet-rich Plasma Preparation Technique for Clinical Use. *Wounds.* 2018 Jul;30(7):186-190. PMID: 30059343.

27 – Peterson NS, Reeves D. Efficacy of one day training in low-cost manual preparation of high cellular Platelet Rich Plasma. *J Prolother.* 2014; 6: 922-7. Corpus ID: 74586755

28 – Oliveira AP, Oliveira BGRB. Cost of the treatment for venous ulcers in an outpatient clinic and in the household: a descriptive study . *Online Braz J Nurs.* 2015; 14(2): 221-8. DOI: 10.17665/1676-4285.20154842

30 – Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999 Jul-Aug;14(4):529-35. PMID: 10453668.

31 Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol.* 2010 Apr;81(4):546-55. doi: 10.1902/jop.2009.090531. PMID: 20373539.

33 – Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, *et al.* Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig.* 2016 Dec;20(9):2353-2360. doi: 10.1007/s00784-016-1719-1. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26809431.

- 34 – Ghanaati S, Booms P, Orłowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, *et al.* Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol.* 2014 Dec;40(6):679–89. doi: 10.1563/aaid-joi-D-14-00138. PMID: 24945603.
- 35 Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J Periodontol.* 2017 Jan;88(1):112–121. doi: 10.1902/jop.2016.160443. Epub 2016 Sep 2. PMID: 27587367.
- 37 – Alam M, Hughart R, Champlain A, Geisler A, Paghdal K, Whiting D, *et al.* Effect of Platelet-Rich Plasma Injection for Rejuvenation of Photoaged Facial Skin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2018 Dec 1;154(12):1447–1452. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3977. PMID: 30419125; PMCID: PMC6583756.
- 38 – Everts PA, Pinto PC, Girão L. Autologous pure platelet-rich plasma injections for facial skin rejuvenation: Biometric instrumental evaluations and patient-reported outcomes to support antiaging effects. *J Cosmet Dermatol.* 2019 Aug;18(4):985–995. doi: 10.1111/jocd.12802. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30350908.
- 39 – Mehryan P, Zartab H, Rajabi A, Pazhoohi N, Firooz A. Assessment of efficacy of platelet-rich plasma (PRP) on infraorbital dark circles and crow's feet wrinkles. *J Cosmet Dermatol.* 2014 Mar;13(1):72–8. doi: 10.1111/jocd.12072. PMID: 24641609.
- 40 – Aust M, Pototschnig H, Jamchi S, Busch KH. Platelet-rich Plasma for Skin Rejuvenation and Treatment of Actinic Elastosis in the Lower Eyelid Area. *Cureus.* 2018 Jul 18;10(7):e2999. doi: 10.7759/cureus.2999. PMID: 30515364; PMCID: PMC6260498.
- 41 – Kamakura T, Kataoka J, Maeda K, Teramachi H, Mihara H, Miyata K, *et al.* Plasma rico em plaquetas com fator básico de crescimento de fibroblastos para tratamento de rugas e áreas deprimidas da pele. *Plast Reconstr Surg.* 2015 novembro;136(5):931–939. doi: 10.1097/PRS.0000000000001705. PMID: 26171752.
- 45 – Kim SA, Ryu HW, Lee KS, Cho JW. Application of platelet-rich plasma accelerates the wound healing process in acute and chronic ulcers through rapid migration and upregulation of cyclin A and CDK4 in HaCaT cells. *Mol Med Rep.* 2013 Feb;7(2):476–80. doi: 10.3892/mmr.2012.1230. Epub 2012 Dec 12. PMID: 23242428.
- 47 – Sarvajnamurthy S, Suryanarayan S, Budamakuntala L, Suresh DH. Autologous platelet rich plasma in chronic venous ulcers: study of 17 cases. *J Cutan Aesthet Surg.* 2013 Apr;6(2):97–9. doi: 10.4103/0974-2077.112671. PMID: 24023432; PMCID: PMC3764770.

- 48 – Suthar M, Gupta S, Bukhari S, Ponemone V. Treatment of chronic non-healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series. *J Biomed Sci.* 2017 Feb 27;24(1):16. doi: 10.1186/s12929-017-0324-1. PMID: 28241824; PMCID: PMC5327512.
- 49 – Abdullah BJ, Atasoy N, Omer AK. Evaluate the effects of platelet rich plasma (PRP) and zinc oxide ointment on skin wound healing. *Ann Med Surg (Lond).* 2018 Dec 4;37:30-37. doi: 10.1016/j.amsu.2018.11.009. PMID: 30581567; PMCID: PMC6297907.
- 50 Anandan V, Jameela WA, Saraswathy P, Sarankumar S. Platelet Rich Plasma: Efficacy in Treating Trophic Ulcers in Leprosy. *J Clin Diagn Res.* 2016 Oct;10(10):WC06-WC09. doi: 10.7860/JCDR/2016/21899.8758. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27891436; PMCID: PMC5121774.
- 51 Nagaraju U, Sundar PK, Agarwal P, Raju BP, Kumar M. Autologous Platelet-rich Fibrin Matrix in Non-healing Trophic Ulcers in Patients with Hansen's Disease. *J Cutan Aesthet Surg.* 2017 Jan-Mar;10(1):3-7. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_17_16. PMID: 28529413; PMCID: PMC5418979.
- 52 – Nicoletti G, Saler M, Villani L, Rumolo A, Tresoldi MM, Faga A. Platelet Rich Plasma Enhancement of Skin Regeneration in an *ex-vivo* Human Experimental Model. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019 Jan 22;7:2. doi: 10.3389/fbioe.2019.00002. PMID: 30701173; PMCID: PMC6343075.
- 53 Nofal E, Helmy A, Nofal A, Alakad R, Nasr M. Platelet-rich plasma versus CROSS technique with 100% trichloroacetic acid versus combined skin needling and platelet rich plasma in the treatment of atrophic acne scars: a comparative study. *Dermatol Surg.* 2014 Aug;40(8):864-73. doi:10.1111/dsu.0000000000000091. PMID: 25006854.
- 54 – Porwal S, Chahar YS, Singh PK. A Comparative Study of Combined Dermaroller and Platelet-Rich Plasma Versus Dermaroller Alone in Acne Scars and Assessment of Quality of Life Before and After Treatment. *Indian J Dermatol.* 2018 Sep-Oct;63(5):403-408. doi: 10.4103/ijd.IJD_118_17. PMID: 30210162; PMCID: PMC6124227.
- 55 – Oh DS, Cheon YW, Jeon YR, Lew DH. Activated platelet-rich plasma improves fat graft survival in nude mice: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2011 May;37(5):619-25. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.01953.x. Epub 2011 Apr 14. PMID: 21492303.
- 56 – Cervelli V, Nicoli F, Spallone D, Verardi S, Sorge R, Nicoli M, *et al.* Treatment of traumatic scars using fat grafts mixed with platelet-rich plasma, and resurfacing of skin with the 1540 nm nonablative laser. *Clin Exp Dermatol.* 2012 Jan;37(1):55-61. doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04199.x. PMID: 22182435.

- 57 - Ozer K, Colak O. Micro-Autologous Fat Transplantation Combined With Platelet-Rich Plasma for Facial Filling and Regeneration: A Clinical Perspective in the Shadow of Evidence-Based Medicine. *J Craniofac Surg.* 2019 May/Jun;30(3):672-677. doi: 10.1097/SCS.00000000000005122. PMID: 30688814.
- 59 - Abuaf OK, Yildiz H, Baloglu H, Bilgili ME, Simsek HA, Dogan B. Histologic Evidence of New Collagen Formulation Using Platelet Rich Plasma in Skin Rejuvenation: A Prospective Controlled Clinical Study. *Ann Dermatol.* 2016 Dec;28(6):718-724. doi: 10.5021/ad.2016.28.6.718. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27904271; PMCID: PMC5125953.
- 61 - Parambath N, Sharma VK, Parihar AS, Sahni K, Gupta S. Use of platelet-rich plasma to suspend noncultured epidermal cell suspension improves repigmentation after autologous transplantation in stable vitiligo: a double-blind randomized controlled trial. *Int J Dermatol.* 2019 Apr;58(4):472-476. doi: 10.1111/ijd.14286. Epub 2018 Dec 2. PMID: 30506679.
- 62 - Kadry M, Tawfik A, Abdallah N, Badawi A, Shokeir H. Platelet-rich plasma versus combined fractional carbon dioxide laser with platelet-rich plasma in the treatment of vitiligo: a comparative study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018 Nov 8;11:551-559. doi:10.2147/CCID.S178817. PMID: 30510437; PMCID: PMC6231433.
- 63 - Trikalinos TA, Hoaglin DC, Small KM, Terrin N, Schmid CH. Methods for the joint meta-analysis of multiple tests. *Res Synth Methods.* 2014 Dec;5(4):294-312. doi: 10.1002/jrsm.1115. Epub 2014 May 7. PMID: 26052954.
- 64- Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 21;21(20):7794. doi:10.3390/ijms21207794. PMID: 33096812; PMCID: PMC7589810.
- 65- Giusti I, D'Ascenzo S, Macchiarelli G, Dolo V. In vitro evidence supporting applications of platelet derivatives in regenerative medicine. *Blood Transfus.* 2020 Mar;18(2):117-129. doi: 10.2450/2019.0164-19. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31657710; PMCID: PMC7141937.