

**CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL**

**CAMILLA GODOY DE SIQUEIRA SANTOS**

**NOVOS PARADIGMAS NA UTILIZAÇÃO DO PRP E SUA EFICÁCIA  
NA RESPOSTA TECIDUAL**

**RECIFE**

**2018**

**CAMILLA GODOY DE SIQUEIRA SANTOS**

**NOVOS PARADIGMAS NA UTILIZAÇÃO DO PRP E SUA EFICÁCIA  
NA RESPOSTA TECIDUAL**

Monografia apresentada ao Centro de Capacitação Educacional, como exigência do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial.

Orientadora: Profª Bruna Rios

**RECIFE**

**2018**

Dados internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

S199n Santos, Camilla Godoy de Siqueira

Novos paradigmas na utilização do PRP e sua eficácia na resposta tecidual /  
Camilla Godoy de Siqueira Santos, Recife, 2018.

38 f.:

Orientador: Profa. Bruna Rios.  
Pós-Graduação Lato Sensu em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial  
– Centro de Capacitação Educacional, Recife, 2018.

1. PRP. 2. REGENERAÇÃO TECIDUAL. 3. CICATRIZAÇÃO. I. Rios, Bruna  
(orient.) II. Título.

CDD 23<sup>th</sup> ed. – 616.15  
Jaqueline Fatima da Costa Buzzo – CRB4/2221

**CAMILLA GODOY DE SIQUEIRA SANTOS**

**NOVOS PARADIGMAS NA UTILIZAÇÃO DO PRP E SUA EFICÁCIA  
NA RESPOSTA TECIDUAL**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial.

Recife, 26 de outubro de 2018.

**EXAMINADOR:**

Nome:

Titulação:

**PARECER FINAL:**

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta monografia a todos que, direta ou indiretamente, contribuem para o meu crescimento profissional. Em especial, ao meu marido Antônio e meus filhos Gabriel e Sophia, que por muitas vezes suportaram minha ausência e que sempre vibram a cada conquista minha.

## **AGRADECIMENTOS**

Sou grata primeiramente a Deus por estar presente todos os dias em meu ser, aumentando a minha fé e me mostrando a verdadeira face da vida; entendendo que tudo que vivemos faz parte de um plano maior e que as coisas acontecem no momento certo.

Agradeço a todos os meus familiares e amigos que torcem para eu conseguir concretizar meus sonhos.

Á minha orientadora, professora Bruna Rios, por dividir de maneira tão solícita seus conhecimentos e seu tempo para que esta monografia fosse finalizada com sucesso.

“A maior recompensa para o trabalho do homem não é o que ele ganha com isso, mas o que ele se torna com isso.”

John Ruskin

## RESUMO

Diferentes áreas das ciências da saúde buscam encontrar novas biotecnologias, a fim de emprega-las na bioengenharia tecidual. Neste contexto, está inserido o plasma rico em plaquetas (PRP), que consiste em um hemocomponente contendo alta concentração de plaquetas e fatores de crescimento que favorece o reparo de diferentes tecidos no âmbito da medicina regenerativa. Diante disso o objetivo do estudo foi compreender os novos protocolos de utilização do PRP, descrevendo as principais substâncias ativas indicando os interferentes que comprometem a eficácia da terapia, através de uma revisão bibliográfica em sites de busca. Considerando que o PRP tem se mostrado uma técnica segura, eficaz, de baixo custo e confiável, trazendo avanços promissores quanto ao tempo de regeneração tecidual, ainda se faz necessário desenvolver pesquisas clínicas quanto à eficácia e segurança do processo em longo prazo, e ainda de se padronizar os protocolos de obtenção e definir a concentração ideal de plaquetas.

**Palavras-chaves:** PRP. Utilização do PRP. PRP na regeneração tecidual. Cicatrização. Métodos de obtenção do PRP.

## **ABSTRACT**

Different areas of health sciences seek to find new biotechnologies in order to use them in tissue bioengineering. In this context, platelet rich plasma (PRP), which consists of a blood component containing high concentration of platelets and growth factors that favors the repair of different tissues in the scope of regenerative medicine. Therefore, the objective of the study was to understand the new PRP protocol, describing the main active substances indicating the interferences that compromise the efficacy of the therapy, through a bibliographic review in search sites. Considering that PRP has proved to be a safe, effective, low cost and reliable, bringing promising advances in time of tissue regeneration, it is still necessary to develop clinical research on the efficacy and safety of it is still necessary to develop clinical research on the efficacy and safety of the long-term process, and also to standardize the protocols of obtaining and to define the ideal concentration of platelets.

Keywords: PRP. Use of PRP. PRP in tissue regeneration. Healing. Methods of obtaining PRP.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

<b>Figura 1: Camadas da Pele .....</b>	<b>18</b>
<b>Figura 2: Epiderme e camadas da Derme.....</b>	<b>19</b>
<b>Figura 3: Fibroblastos e Colágeno na Derme.....</b>	<b>20</b>
<b>Figura 4: Obtenção do PRP.....</b>	<b>22</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>CP</b>	<b>Concentrado de plaquetas</b>
<b>DB</b>	<b>Doença de Behçet</b>
<b>EC</b>	<b>Estria cutânea</b>
<b>EGF</b>	<b>Fator de crescimento epidermal</b>
<b>FC</b>	<b>Fator de crescimento</b>
<b>FGT</b>	<b>Fator de crescimento de fibroblasto</b>
<b>HPO</b>	<b>Hiperpigmentação periorbital</b>
<b>IGF</b>	<b>Fator de crescimento de insulina</b>
<b>OA</b>	<b>Osteoartrite</b>
<b>PDGF</b>	<b>Fator de crescimento derivado de plaquetas</b>
<b>PRF</b>	<b>Plasma rico em Fibrina</b>
<b>PRP</b>	<b>Plasma rico em Plaquetas</b>
<b>TGF</b>	<b>Fator de crescimento de transformação</b>
<b>TGF-a</b>	<b>Fator de crescimento de transformação alfa</b>
<b>TGF-b</b>	<b>Fator de crescimento de transformação beta</b>
<b>VEGF</b>	<b>Fator de crescimento endotelial</b>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b> ..	<b>14</b>
<b>1.2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b> ..	<b>15</b>
<b>1.2.1</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2.2</b>	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>16</b>
<b>3</b>	<b>FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1</b>	<b>Pele e Cicatrização</b>	<b>17</b>
<b>3.2</b>	<b>Obtenção do PRP</b>	<b>21</b>
<b>3.3</b>	<b>Fatores de Crescimento no PRP</b>	<b>24</b>
<b>3.4</b>	<b>Perspectivas na aplicação do PRP</b>	<b>26</b>
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>30</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>31</b>
	<b>ANEXO A.....</b>	<b>34</b>
	<b>DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS</b>	



## 1 INTRODUÇÃO

O plasma rico em plaquetas (PRP) é um produto derivado de sangue total obtido por processo laboratorial simples e de baixo custo, caracterizado por elevadas concentrações de plaquetas, seus fatores de crescimento (FC) e proteínas em um pequeno volume de plasma. Tem a vantagem de ser um produto autólogo sendo então orgânico, atóxico e não imunorreativo (PAVANI, A.A.; FERNANDES, T.R.L., 2017).

Esses fatores de crescimento, provenientes dos agrânulos plaquetários, são componentes importantes na homeostase de tecidos lesados, iniciando e regulando alguns estágios da cicatrização tecidual, por promover quimiotaxia, proliferação e diferenciação celular, neovascularização e deposição de matriz extracelular (PEREIRA, 2016).

Dentro do processo de cicatrização, a inflamação é a fase mais importante, uma vez que é liberada grande quantidade de citocinas e nutrientes são levados para a área a ser reparada, removendo bactérias e restos celulares estimulando a reparação da lesão. As citocinas são mediadores químicos que ativam processos celulares (interleucinas, interferons, ativadores de plaquetas e fatores de crescimento) por meio de receptores presentes no exterior das células epiteliais (LIMA et al., 2015).

O uso de plaquetas como uma fonte rica de fatores bioativos foi sugerido inicialmente como um complemento para a cola de fibrina. Porém, a disponibilidade dos fatores de crescimento nos concentrados de plaquetas tornou-se um grande atrativo em várias áreas de saúde, em especial, na ortopedia, odontologia, medicina esportiva, dermatologia e medicina veterinária, como adjuvante terapêutico em processo de regeneração tecidual (POCHINI et al., 2016).

As plaquetas representam o componente mais importante quando o objetivo é a modulação cicatricial, apresentando propriedades anti-inflamatória se regenerativas. Diversos estudos na literatura demonstram que os fatores de crescimento derivados das plaquetas são os principais responsáveis pela aceleração da regeneração tecidual e outros efeitos terapêuticos do PRP, sendo que se destacam entre os fatores de crescimento presentes no PRP o PDGF (Fator de crescimento derivado de plaquetas), TGF- $\alpha$  e TGF- $\beta$  (Fatores de crescimento de Transformação  $\alpha$  e  $\beta$ ), sendo o PDGF considerado iniciador universal da maior parte do processo de cicatrização (COSTA, P.A.; SANTOS, P., 2014).

O Plasma Rico em Fibrina (PRF) é um subproduto obtido do Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e foi desenvolvido para intensificar o aceleração da reparação de tecidos (ALMEIDA et al, 2016). A membrana de Fibrina rica em Plaquetas promove uma favorável arquitetura fisiológica para apoiar o processo de cicatrização, demonstrando ser um potencial componente no auxílio da regeneração tecidual. Seu protocolo de produção faz tentativas de acumular as plaquetas e liberar citocinas em um coágulo de fibrina (RODRIGUES, et al., 2015)

Sabe-se que a eficácia na utilização do PRP está na necessidade de se padronizar os protocolos para a obtenção do ideal concentrado de plaquetas. Vários estudos demonstram resultados promissores, entretanto algumas questões ainda necessitam serem esclarecidas para que o PRP possa ser adotado definitivamente (PAVANI, A.A.; FERNANDES, T.R.L., 2017).

O objetivo geral do estudo será compreender os novos protocolos de utilização do PRP, descrevendo suas principais substâncias ativas e seus efeitos no nível tecidual, exemplificando suas aplicações terapêuticas em diversas áreas da saúde, indicando os interferentes que comprometem a eficácia do seu uso.

## **1.1 JUSTIFICATIVA**

Diferentes áreas das ciências da saúde buscam encontrar novas biotecnologias, a fim de empregá-las na bioengenharia tecidual. Nesse contexto, está inserido o plasma rico em plaquetas (PRP), que consiste em hemoderivado autólogo contendo alta concentração de plaquetas. Se trata de um método potencial de baixo custo, que fornece um complexo de fatores de crescimento que favorecem o reparo de diferentes tecidos no âmbito da medicina regenerativa. Diante disso, o objetivo desse estudo está em compreender os novos protocolos de utilização do PRP, descrevendo suas principais substâncias ativas e seus efeitos no nível tecidual, exemplificando suas aplicações terapêuticas em diversas áreas da saúde, indicando os interferentes que comprometem a eficácia do uso do PRP. Para o desenvolvimento da pesquisa, optou-se por um estudo de revisão de literatura, a partir de sites de busca, não sendo necessária a submissão para o Comitê de Ética e Pesquisa por ser um estudo secundário que irá trabalhar apenas com dados publicados.

## **1.2 OBJETIVOS**

### **1.2.1 Objetivo Geral**

- Compreender os novos protocolos de utilização do PRP

### **1.2.2 Objetivos Específicos**

- Descrever as principais substâncias ativas do PRP e seus respectivos efeitos no nível tecidual
- Exemplificar as aplicações terapêuticas do PRP nas diversas áreas da saúde
- Indicar os interferentes que comprometem a eficácia do uso do PRP

## **2 METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão bibliográfica que atendeu os critérios de pesquisa e análise. Esses critérios tangem a fonte de informação, período, consolidação da área

e relação com o tema da pesquisa. Desta forma, foram consultados artigos científicos, a partir de sites de busca, através da plataforma Scielo e Bireme, onde se utilizou artigos de língua inglesa, portuguesa e espanhola publicados entre os anos de 2013 à 2018.

O critério vinculado em relação com o tema da pesquisa foi aplicado a partir dos seguintes descritores: PRP, Utilização do PRP, PRF, Regeneração tecidual, PRP na regeneração tecidual, Cicatrização e Métodos de obtenção do PRP.

Sendo assim, após o levantamento bibliográfico, os artigos foram analisados a fim de verificar sua relação com a construção do atendimento aos objetivos propostos nessa monografia.

### **3 FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

#### **3.1 Pele e Cicatrização:**

A pele é o órgão mais extenso do corpo humano; recobre a superfície corporal e participa de forma ativa na defesa do organismo. Na maioria dos casos é a maior barreira frente as agressões. Impede a perda de fluídos corpóreos essenciais, prevenindo desequilíbrios hidroeletrolíticos, protegendo contra a desidratação e atuando na regulação do calor. Reduz ainda a penetração de micro-organismos patogênicos, produtos químicos e quantidades excessivas de radiação ultravioleta, protegendo contra correntes elétricas e forças mecânicas. Possui ainda outras funções como: imunológica, metabólica, enzimática, termorreguladora e sensorial (GARCIA et al., 2015) (PAVANI, A.A.; FERNANDES, T.R.L., 2017).

É composta por duas camadas principais: a epiderme e a derme. A epiderme normal é altamente celular e avascular, caracterizada por um epitélio estratificado escamoso em constante renovação formado em sua maior parte por queratinócitos e, em menor proporção, por outros tipos celulares, como melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel. As camadas que compõe a epiderme são: estrato córneo, estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato basal (LIMA et al., 2015) (PAVANI, A.A.; FERNANDES, T.R.L., 2017) (SZWED, D.N.; SANTOS, V.L.P., 2015)

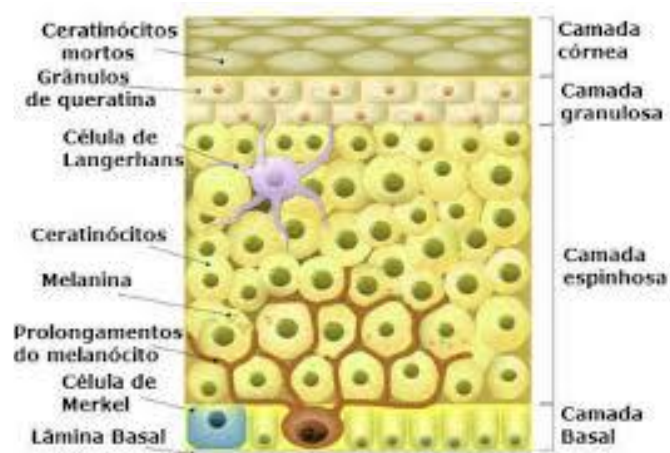
A camada basal é a mais profunda da epiderme estando em contato com a derme. É constituída por uma única camada de células cubóides pouco diferenciadas que se dividem continuamente, dando origem a todas as outras camadas. Algumas destas células diferenciam-se e passam para as camadas mais superficiais, enquanto outras permanecem na camada basal e continuam a se dividir (PAVANI, A.A.; FERNANDES, T.R.L., 2017).

Os melanócitos estão distribuídos nesta camada, sendo células formadoras de pigmentos. As células de Merkel são terminações nervosas modificadas, também podem ser encontradas na camada basal. Sobre essa camada encontra-se a espinhosa, composta por várias camadas de células poligonais que produzem queratina e se unem por ligações intercelulares (desmossomos) entre os queratinócitos adjacentes. As células de Langerhans aí presentes são especializadas de vigilância do sistema imunológico e apresentadoras de antígenos (PAVANI, A.A.; FERNANDES, T.R.L., 2017).

Acima desta tem-se a camada granulosa, composta por duas a quatro camadas de células achatadas com grânulos de queratina no citoplasma, produzem também grânulos de substância fosfolipídica associada à glicosaminoglicanos que são

expulsos das células formando uma barreira proteica que confere grande resistência às células. A camada córnea, a mais externa da pele, é formada por queratinócitos que perderam suas organelas e núcleo, apresentam forma achatada e destacam-se da pele no processo de renovação celular (descamação) (PAVANI, A.A.; FERNANDES, T.R.L., 2017).

**Figura 1: Camadas da Pele**



Fonte: <https://www.todamateria.com.br/epiderme/>; acesso em 21 de junho de 2018.

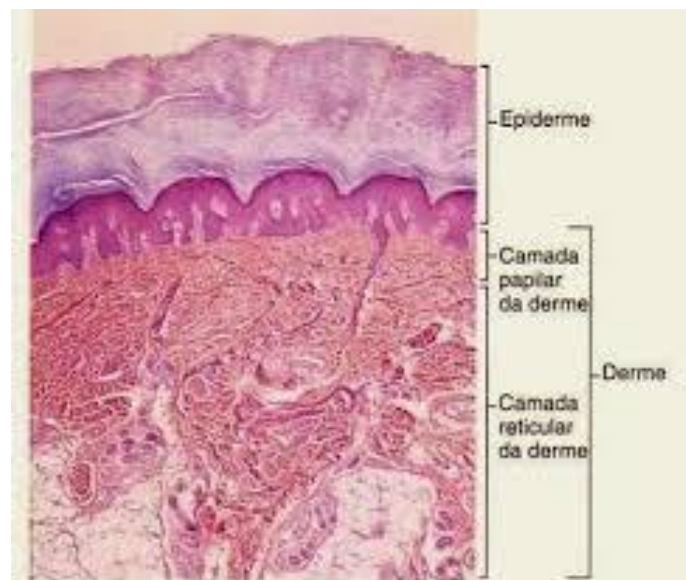
Segundo SZWED, D.N.; SANTOS, V.L.P. (2015) a derme é o tecido conjuntivo onde está apoiada a epiderme. Considerada um tecido firme e elástico, favorece a resistência física ao corpo diante de uma agressão mecânica, oferece nutrientes à epiderme e acomoda anexos cutâneos, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, além de células de origem conjuntiva e sanguínea. É composta por duas regiões distintas, porções papilares e reticulares.

A derme papilar é justaposta à epiderme sobrejacente e são compostas por feixes frouxamente organizados de colágeno, fibras elásticas, fibrócitos, capilares e terminações nervosas. Já a derme reticular, contém fibras de colágeno compacto, fibras elásticas grossas, parte profunda de anexos epidérmicos e, redes vasculares e nervosas (SZWED, D.N.; SANTOS, V.L.P. 2015).

O colágeno é o principal constituinte da derme e é sintetizado pelos fibroblastos. Mais de 90% de fibras dérmicas são feitas de colágeno intersticial, principalmente dos tipos I e III, proporcionando resistência à tração mecânica. As

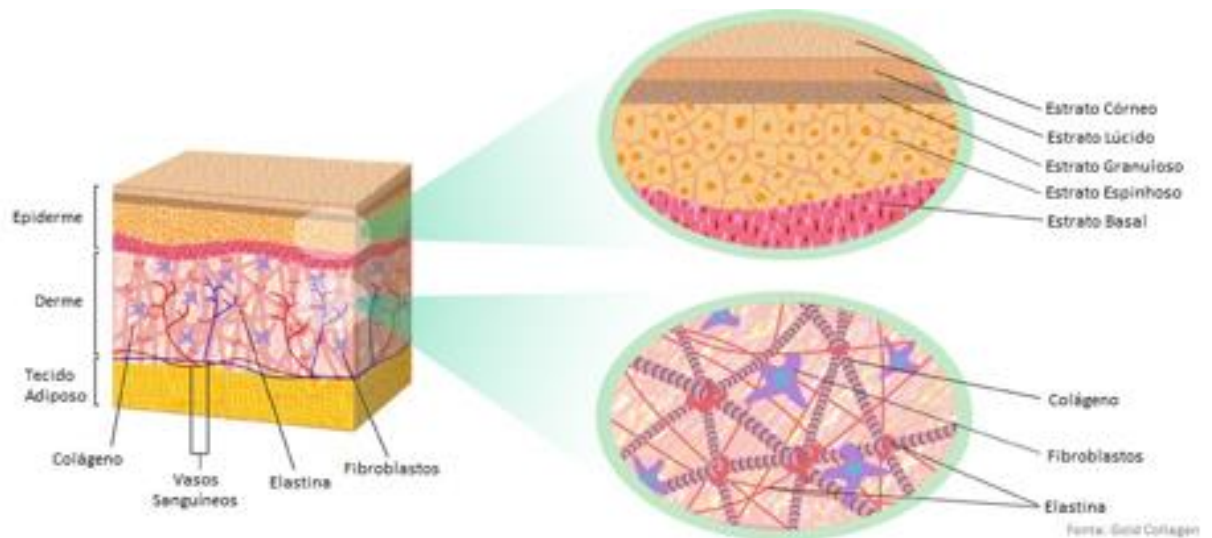
fibras elásticas são responsáveis pela elasticidade da pele e se estendem da lâmina densa da junção dermo-epidérmica à derme reticular. As fibrilas especiais de colágeno inserem-se na membrana basal de um lado a outro e penetram profundamente na derme, ajudando na sua fixação à epiderme, além de facilitar a nutrição das células da epiderme devido sua vascularização (LIMA et al., 2015) (PAVANI, A.A.; FERNANDES, T.R.L., 2017) (SZWED, D.N.; SANTOS, V.L.P. 2015). Subjacente à pele encontra-se um tecido adiposo subcutâneo, a hipoderme. Este tecido é rico em células adiposas e tem como função principal a reserva calórica. Desempenha também um papel mecânico, absorvente do choque e isolador de calor (LOPES, 2017) (SZWED, D.N.; SANTOS, V.L.P. 2015).

**Figura 2: Epiderme e Camadas da Derme**



Fonte: <https://www.mundoestetica.com.br/esteticageral/epiderme-derme-camadas-pele/>; acesso em 21 de junho de 2018.

**Figura 3: Fibroblastos e Colágeno na Derme**



Fonte: <http://blog.buonavita.com.br/index.php/2016/01/12/elastina-quando-e-como-produzimos/>; acesso em 21 de junho de 2018.

Um dano ocasionado na pele como uma injúria, pode afetar sua fisiologia, em especial se acometer a camada dérmica (SZWED, D.N.; SANTOS, V.L.P. 2015). A cicatrização de feridas é um processo íntegro e complexo, que envolve atividade celular e quimiotática, com liberação de mediadores químicos e respostas vasculares. Na derme lesionada, ocorre uma série de eventos que levam à regeneração e à restauração do tecido lesionado. Em meados de 1985, Clark classificou o processo de cicatrização normal em três fases: fase inflamatória, fase proliferativa ou de granulação e de remodelamento. A fase inflamatória tem início imediato após a lesão, a proliferativa é responsável pela reconstituição epidérmica, à chamada reepitelização e na fase de remodelamento ocorre deposição de tecido neoformado, que contribui para maturação de tecido cicatricial (MACEDO et al., 2017) (SZWED, D.N.; SANTOS, V.L.P. 2015).

Alguns fatores podem influenciar no processo de cicatrização, tais como: isquemia, infecção, técnicas cirúrgicas, presença de corpo estranho, edema e pressão tecidual elevada; ou seja, estes são os fatores que influenciam na cicatrização podendo ser extrínsecos ou intrínsecos ao organismo (SZWED, D.N.; SANTOS, V.L.P. 2015). Os fatores de crescimento são peptídeos sinalizadores que regulam o metabolismo da célula através de interação com uma cadeia de receptores de superfície celular, das vias de sinalização intracelular e, finalmente, do aumento da transcrição de fatores e produção de proteínas que estimulam a proliferação e a

diferenciação celular e o aumento da produção da matriz extracelular (OLIVEIRA, 2018). Tais proteínas trabalham atuando em receptores de membrana que ativam uma cascata bioquímica promovendo a transcrição de genes específicos (SZWED, D.N.; SANTOS, V.L.P. 2015).

Tendo em vista a importância dos fatores de crescimento envolvidos na cicatrização e regeneração tecidual, a disponibilidade dos fatores de crescimento nos concentrados de plaquetas tornou-se um grande atrativo, sendo considerada uma alternativa eficiente e de baixo custo (POCHINI et al., 2016)

### **3.2 Obtenção do PRP**

O plasma rico em plaquetas (PRP) é uma técnica inovadora e vantajosa que tem apresentado resultados significativos em diversos ramos da medicina. O gel de plaquetas surgiu como uma alternativa viável para minimizar as complicações decorrentes do uso da cola de fibrina, procedimento utilizado há mais de sessenta anos. Porém, é válido ressaltar que esta preparação pode conter variações em seu volume e osmolaridade, tendo alguns eletrólitos mais abundantes, como o sódio e o cloreto de bicarbonato (COSTA, P.A.; SANTOS, P., 2014).

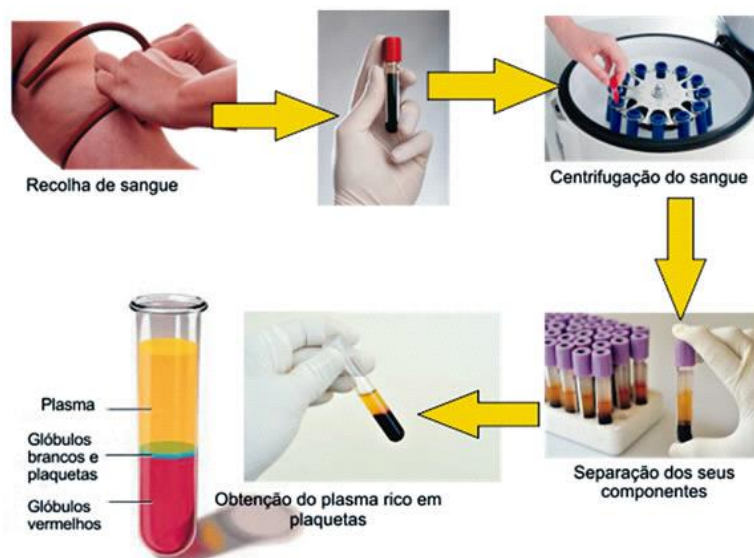
Na literatura, o PRP apresenta diversas definições: concentrado de plaquetas (CP), plasma rico em fatores de crescimento, plasma enriquecido em plaquetas ou gel de plaquetas. Mais precisamente, o PRP ou plasma enriquecido em plaquetas seria obtido a partir de uma centrifugação leve do sangue total, este plasma quando novamente centrifugado, desta vez em alta rotação, originaria o CP, enquanto que o gel de plaquetas seria obtido após a adição de trombina ou gluconato de cálcio ao PRP ou CP resultando na gelificação destes para facilitar a aplicação (COSTA, P.A.; SANTOS, P., 2014). Para melhor entendimento, o termo PRP se refere a um hemocomponente autólogo obtido a partir da centrifugação do sangue total contendo um elevado número de plaquetas e fatores de crescimento em um pequeno volume de plasma (MARQUES et al., 2014) (SOUZA et al., 2014).

As células sanguíneas são constituídas de uma parte líquida passível de obtenção do plasma, originam-se na medula pela hematopoiese e dão origem a diversas linhagens: glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. As plaquetas representam o componente mais importante quando o objetivo é a modulação

cicatricial, apresentando propriedades anti-inflamatórias e regenerativas. Todavia, existem outros componentes atuando juntamente com o PRP, como os leucócitos que garantem a resistência natural aos fatores que dizem respeito a processos infecciosos ou alérgicos. Por isso a importância destes componentes, sendo que a principal função do nosso organismo é a defesa contra os agentes estranhos (COSTA, P.A.; SANTOS, P., 2014).

O PRP pode ser obtido por uma ou duas centrifugações, sendo o protocolo de dupla centrifugação a técnica que oferece melhores resultados. A centrifugação deve ser precisa para separar plaquetas de hemácias, mas objetivando-se obter um plasma com altas concentrações de plaquetas íntegras, pois a fragmentação com liberação dos fatores de crescimento reduz a eficácia terapêutica do PRP (MARQUES et al., 2014) (COSTA, P.A.; SANTOS, P., 2014).

**Figura 4: Obtenção do PRP**



Fonte: [http://edicoes.jornalmexa-se.com.br/edicao/0163/\\_saude\\_11.asp](http://edicoes.jornalmexa-se.com.br/edicao/0163/_saude_11.asp); acesso em 25 de junho de 2018.

Algumas metodologias para obtenção de PRP exigiam o uso de grandes equipamentos de autotransusão, com necessidade de grandes volumes de sangue e processamento sob supervisão de um profissional experiente. Alguns equipamentos automáticos menos sofisticados foram propostos, mas com custo elevado. Com a

finalidade de reduzir os gastos, protocolos utilizando-se centrífugas convencionais foram propostos (MARQUES et al., 2014).

Atualmente existem três métodos para obtenção de PRP: automático, semiautomático e manual. O método manual utilizando uma centrífuga convencional em ambiente laboratorial ou a campo é o mais simples e com menor custo, exigindo rigorosa assepsia, com a possibilidade de se preparar um PRP de boa qualidade (COSTA, P.A.; SANTOS, P., 2014).

A preparação do PRP se dá por meio de um procedimento simples, sob condições controladas, obtida pela sequestração e concentração por gradiente de densidade. Esta centrifugação visa obter um plasma com a maior concentração de plaquetas quando comparada com a contagem basal do sangue periférico. É necessário ter o cuidado minucioso para não ocorrer contaminação no procedimento durante a sua realização, permitindo a separação de plasma com elevado número de plaquetas, rico em PDGF, TGF- $\alpha$  (Fator de crescimento de transformação) e TGF- $\beta$ , entre outros fatores (COSTA, P.A.; SANTOS, P., 2014).

A regeneração tecidual é um processo complexo que envolve uma série de eventos biológicos. O procedimento do uso do PRP inicia-se com a aplicação das plaquetas no local lesionado, as quais se aderem ao colágeno formando um tampão plaquetário, ativando os fatores de crescimento. Cabe ressaltar que não apenas eles são ativados, mas também os macrófagos, osteoblastos, fibroblastos e células mesenquimais indiferenciadas, atuando conjuntamente na lesão (COSTA, P.A.; SANTOS, P., 2014) (LIMA, et al., 2015).

Atualmente um subproduto do Plasma Rico em Plaquetas vem sendo cada vez mais estudado. O Plasma Rico em Fibrina (PRF) foi desenvolvido para intensificar o aceleração da reparação dos tecidos ósseos e moles. A fibrina rica em plaquetas é um concentrado, obtido através de uma membrana de fibrina, com alto potencial de regeneração tecidual. Esses concentrados liberam fatores de crescimento que melhoram a ação regeneradora, além de que, a matriz de fibrina proporciona a angiogênese, simplificando o acesso à área lesionada, com importante atribuição na cicatrização tecidual (ALMEIDA et al., 2016) (MÜLLER, 2017).

A confecção deste biomaterial é muito simples e com baixo custo, onde o sangue é recolhido em tubos de vidro ou de plástico revestidos com vidro e logo em seguida centrifugado. O coágulo da (PRF) é elaborado através por um processo de

polimerização natural durante a centrifugação, e a sua estrutura composta de fibrina é responsável pela lenta liberação dos fatores de crescimento e glicoproteínas que estão presentes na matriz por um período em torno de 7 dias (ALMEIDA et al., 2016).

Dentre as vantagens do Plasma Rico em Fibrina estão a alta potencialidade de reestruturação tecidual e a capacidade de regenerar a vascularidade dos tecidos. O protocolo de fabricação da PRF foi definido como um conceito mecânico onde as plaquetas e leucócitos são inseridos para dentro do coágulo de fibrina de forma segura, mesmo que ocorram rápidas alterações de produção. Portanto, a estrutura do coágulo é similar independentemente do método de compressão do coágulo, dos pacientes ou do tubo de coleta (ALMEIDA et al., 2016).

Se não houver cautela durante o protocolo original pode haver formações inadequadas de coágulos de PRF e também diferentes concentrações de plaquetas e leucócitos, comprometendo assim a incorporação intrínseca de fatores de crescimento dentro da tela de fibrina, resultando em variações de eficiência nos resultados clínicos (ALMEIDA et al., 2016) MÜLLER, 2017).

### **3.3 Fatores de Crescimento no PRP**

As plaquetas derivam-se de células gigantes (megacariócitos) produzidas pela medula óssea e são caracterizadas primordialmente por serem responsáveis pela hemostasia (CONCEIÇÃO et al., 2017) (KNOP et al.,2016). Sua ativação resulta de uma resposta a um dano tecidual e vascular, onde há a formação de um tampão plaquetário e um coágulo sanguíneo para providenciar a hemostasia e secretar suas proteínas biologicamente bioativas, como fatores de crescimento, citocinas e proteínas que residem no seu interior em grânulos (AGUIAR, G.R.; RIBEIRO,I.M., 2018).

Os fatores de crescimento (FC) são peptídeos sinalizadores, derivados dos grânulos plaquetários alfa, que produzem quimiotaxia dos neutrófilos, macrófagos, fibroblastos e linfócitos com a produção de interleucina, proliferação e diferenciação celular, neovascularização e deposição de matriz extracelular; além disso estimulam principalmente a reepitelização, a angiogênese, a mitose celular e a síntese de colágeno (AGUIAR, G.R.; RIBEIRO,I.M., 2018) (BONFÁ et al., 2017) (CONCEIÇÃO et al.,2017).

A sinalização realizada pelos FC é mediada por receptores de tirosina - quinase localizados na superfície das membranas das células teciduais onde atuam, determinando especificidade de ação frente a cada situação e promovendo proliferação ou inibição (AGUIAR, G.R.; RIBEIRO, I.M., 2018).

Sendo o papel fisiológico principal das plaquetas a homeostasia, em caso de lesões estas são ativadas acumulando-se no local em questão. No entanto, perante uma situação de lesão, as plaquetas aderem e agregam-se de forma a prevenir não só excessiva hemorragia, mas também de forma a promover a regeneração das paredes vascular lesadas e dos tecidos circundantes (AMORIM, 2017). Os FC mais importantes são:

- TGF (Transforming Growth Factor) Tipos  $\alpha$  e  $\beta$ - fator de crescimento de transformação responsável pelo controle da proliferação e diferenciação de inúmeros tipos celulares;
- PDGF (Platelet derived growth factor)  $\alpha$ ,  $\beta$ , C, D - fator de angiogênese derivado da plaqueta: Potente mitógeno para células do tecido conectivo, inibidor de apoptose, aumenta a motilidade de células mesenquimais, fibroblastos, células endoteliais e neurônios. Pode estar envolvido em processos fisiológicos e em doenças como câncer e aterosclerose;
- IGF I (Insulin-like growth factor I)- fator de crescimento semelhante à insulina: Promove a mediação dos vários efeitos do hormônio do crescimento;
- FGF I (Fibroblast growth factor I) – fator de crescimento fibroblástico: Indução da proliferação de fibroblastos e angiogênese;
- EGF (Epidermal growth factor) - fator de crescimento epidermal: Indutor da diferenciação de células e de mitoses de células de origem ecto e mesodérmicas;
- VEGF A, B e C (Vascular Endothelial growth factor) - fator de crescimento vascular endotelial: Induz angiogênese através da indução de mitoses em células endoteliais, promove alteração da permeabilidade e fisiologia vascular (RIENZI et al., 2017).

De acordo com AGUIAR, G.R.; RIBEIRO, I.M. (2018) o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) é um importante fator de crescimento para diversas células do organismo por exercer seu efeito quimiotático. Ele está envolvido em quase todo o reparo tecidual, devido ao seu duplo papel de reservatório de fator de crescimento e fator de hemostasia, sendo liberado de plaquetas ativadas pela

trombina ou colágeno. Seu principal efeito é servir de mediador regulando a migração, proliferação e síntese de matriz de uma variedade de células.

Exerce seus efeitos sobre células alvo pela ativação de dois receptores estruturalmente relacionados aos receptores da proteína tirosina quinase, denominados alfa e beta, que traduzem potentes sinais mitogênicos. A atividade mitogênica do PDGF observada sobre diversos tipos celulares, principalmente fibroblastos e leiomiócitos, mostrando ser de grande importância no processo de regeneração tecidual. Este fator tem sido usado, com sucesso, para acelerar o processo de regeneração tecidual, sozinho ou em combinação com outros fatores de crescimento que parecem desenvolver uma função crítica sobre a cicatrização (AGUIAR, G.R.; RIBEIRO, I.M., 2018) (RODRIGUES, 2017).

É recomendado que as plaquetas sejam ativadas próximo ao momento da aplicação terapêutica, de forma a assegurar uma concentração adequada de FC no local da lesão. AGUIAR, G.R.; RIBEIRO, I.M. (2018) relatam que em dez minutos e na primeira hora, 70% e 100% dos FC já foram liberados, respectivamente. A liberação dos FC inicia aproximadamente dez minutos após a ativação plaquetária desses 95% já estão pré-sintetizados e em uma hora todos já foram liberados, porém, as plaquetas continuam a sintetizar e a secretar proteínas adicionais até a sua morte (5 a 10 dias).

Devido a isto, o processo de liofilização do PRP surge como uma possibilidade muito interessante na prática clínica (RODRIGUES, 2017). Estudos com utilização de PRP liofilizado em enxerto ósseo demonstraram resultados promissores, devido ao potencial em concentrar plaquetas e fatores de crescimento, mesmo sendo armazenado por diversas semanas após seu preparo (PAN, 2016).

### **3.4 Perspectivas na aplicação do PRP:**

Devido as comprovadas ações das plaquetas, a maioria das publicações sobre PRP estão relacionadas as áreas de Ortopedia, Medicina Esportiva e Odontologia. Na área de estética poucos trabalhos são produzidos e estão mais envolvidos em utilizar o PRP com o intuito de promover a aceleração de cicatrização de feridas, como tratamento coadjuvante de rejuvenescimento, alopecias e mesmo após sessões de laser para redução de seus efeitos negativos (PAVANI, A.A.; FERNANDES, T.R.L., 2017).

Nesse contexto, o plasma rico em plaquetas (PRP) tem se configurado como uma perspectiva para estimular a reparação da cartilagem degradada devido principalmente à presença de fatores de crescimento que podem regular o *turnover* da cartilagem articular. Sendo a osteoartrite (OA) uma das doenças musculoesqueléticas de maior prevalência no mundo, o seu tratamento ainda é relativamente limitado. Diante disso, estudos comprovam que o PRP parece acarretar melhoria na dor e função articular na osteoartrite dos joelhos, tanto comparado ao placebo quanto ao ácido hialurônico. A resposta pode ser sustentada por um período de até dois anos e parece ser mais evidente nos casos de OA mais leves. Apesar de o PRP parecer uma opção eficaz, é necessária cautela na interpretação dos resultados (KNOP et al., 2016).

No âmbito da dermatologia estética, pacientes com hiperpigmentação periorbital (HPO), também conhecida como: melnose periorbital ou popularmente conhecida como “olheiras”, estão obtendo melhora significativa na homogeneidade da cor da região infraorbital quando tratados com o PRP. A avaliação foi realizada por três indivíduos independentes que relataram melhora de moderada a boa em oito dos dez pacientes. Esses pacientes avaliaram seus resultados e 90% descreveram a melhora como boa ou excelente (OLIVEIRA, G.A.; PAIVA, A.R., 2016).

Segundo LOPES (2017) as estrias cutâneas (EC) são cicatrizes dérmicas atróficas lineares cobertas com epiderme atrófica plana. Um estudo investigou o uso combinado do PRP com microdermoabrasão nas EC e concluiu que é satisfatório, pois a utilização de PRP isolado apesar de aumentar os níveis de colágeno não tem um efeito positivo já que segundo esse estudo 13% indivíduos pioraram (HAGUE, A.; BAYAT, A., 2017). Em relação à cicatrização de feridas, úlceras cutâneas crônicas, o tratamento com PRP resultou em menor tempo de cura. Com relação a estética da pele, pode-se dizer que com base nos estudos pesquisados, que o tratamento com o PRP seja capaz de promover o rejuvenescimento cutâneo, pois a maioria dos estudos mostraram resultados positivos (AGUIAR, G.R.; RIBEIRO, I.M., 2018)

A obtenção dos fatores de crescimento por meio do plasma rico em plaquetas vem demonstrando eficácia e sua aplicação em feridas pode representar importante elemento terapêutico por apresentar características angiogênica e mitogênica que estimulam as diferentes fases do processo de cicatrização, diminuindo assim o tempo de fechamento da ferida e possíveis complicações dessas lesões. SZWED, D.N.;

SANTOS, V.L.P. indicam que os fatores de crescimento, desempenham importante papel nas fases do processo de cicatrização da pele danificada por uma injúria, provocada por trauma, queimadura ou cirurgia.

O efeito terapêutico do PRP em pacientes com Doença de Behçet (DB) tem apresentado uma mudança favorável da diminuição do número de dias para o fechamento das úlceras. A doença de Behçet (DB) é uma doença inflamatória sistêmica crônica que causa vasculite, com quadro clínico caracterizado principalmente por lesões aftosas orais e genitais, lesões de pele e alterações oculares. O PRP nessa patologia apresenta algumas características que poderiam indicar o seu uso como imunomodulador devido a vasta gama de citocinas secretadas, especialmente pela participação do TGF- $\beta$  na diferenciação das células Treg (HUBER, 2017).

O grande potencial dos fatores de crescimento também estão envolvidos na regulação da morfogênese e crescimento do cabelo e na transformação cíclica do folículo piloso. O PRP ativado parece promover a diferenciação de células-tronco foliculares de cabelo através da estimulação da atividade de transcrição de beta catenina. A alopecia androgenética é uma queixa frequente nos consultórios de dermatologia e como o tratamento ainda é um desafio, estudos comprovam que o PRP possui um grande potencial terapêutico, apresentando resultados positivos principalmente após o primeiro mês de tratamento, se tornando um recurso terapêutico eficaz e seguro (MARQUES et al, 2016) (CAVALCANTI, 2015).

Ao usar o PRP como tratamento da osteoartrose (OA) muitas variáveis devem ser consideradas: o método de preparação, depende do número de vezes, velocidade e tempo, que o preparado passa pelo processo de centrifugação levando as diferenças na concentração de plaquetas e número de leucócitos (FREIRE, 2018).

BARAÚNA (2016) diz que o uso do PRP no tratamento da OA no joelho apresenta melhores resultados em lesões de baixo grau e em pessoas jovens permanecendo por um período de 6 meses e após esse tempo começa a decair. Para melhor uso dessa técnica terapêutica é necessário mais estudos para padronizar o processo de aplicação e preparo; além disso, deve-se nos realizar intervenção mais longa para se descobrir os benefícios de reaplicações após os seis meses da primeira injeção.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O plasma rico em plaquetas (PRP) é um hemocomponente rico em fatores de crescimento, obtido através da centrifugação do sangue e usado com sucesso em diferentes áreas das ciências da saúde. Várias metodologias têm sido propostas para obtenção do PRP, mas sem uma padronização quanto à velocidade ou número de centrifugações que otimize o resultado final.

As principais substâncias ativas biologicamente derivadas das plaquetas responsáveis pelos efeitos terapêuticos do PRP são os fatores de crescimento. É de suma importância o conhecimento da fisiologia do local a ser tratado e sobre os fatores de crescimento, tendo em vista, que cada fator tem diferentes áreas de atuação, podendo não ser eficaz caso aplicada de maneira errada.

A aplicação do PRP tem se mostrado uma técnica segura, eficaz e confiável, trazendo avanços promissores quanto ao tempo de regeneração tecidual. Por ser um tratamento autólogo, se torna não imunorreativo, atóxico e de baixa morbidade.

No entanto, devem-se desenvolver pesquisas clínicas quanto à eficácia e segurança do processo em longo prazo. Há necessidade de se padronizar os protocolos de obtenção e definir a concentração ideal de plaquetas, avaliando sua viabilidade; pois, como são produtos sintetizados biologicamente existe variação em sua composição e qualidade. Outro critério importante que deve ser investigado e padronizado é o plano ideal de aplicação do PRP, referente ao volume, camada da pele, número e intervalo das aplicações.

## **REFERÊNCIAS**

AGUIAR, G.R.; RIBEIRO, I.M. Benefícios/eficácia do plasma rico em plaquetas no rejuvenescimento da pele. Artigo apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso de Pós-Graduação e Estética e Bem Estar da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Estética e Bem Estar, 2018.

- ALMEIDA, R.C.C et al. A aplicabilidade da membrana de fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) na odontologia: uma revisão de Literatura. Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica (EEDIC), 12., 2016, Quixadá. Anais... Quixadá: Centro Universitário Católica de Quixadá, 2016. ISSN: 2446-6042
- AMORIM, A. R.S. Plasma rico em plaquetas em medicina dentária. Dissertação de Investigação do Programa de Mestrado Integrado em Medicina Dentária apresentado à Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, 2017.
- BARAUNA, D.V. PRP (plasma rico em plaquetas) opção de tratamento para osteoartrite no joelho: revisão sistemática da literatura. Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED- B60/2015.2 para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina, 2016.
- BONFA, A.F et al. Efeito do gel de plasma rico em plaquetas na cicatrização de enxertos cutâneos em equinos. Ciênc. anim. bras. vol.18 Goiânia 2017 Epub Ago 21, 2017.
- CAVALCANTI, C.P. Protocolos de tratamento de alopecia: uma revisão. Trabalho de conclusão de curso - TCC apresentado ao departamento de farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, 2015.
- CONCEIÇÃO, M.L. Plasma rico em plaquetas: estudo comparativo entre a dupla centrifugação e o filtro E-PET (*Equine Platelet Enhancement Therapy*). Pesq. Vet. Bras. vol.37 no.3 Rio de Janeiro Mar. 2017.
- COSTA, P.A.; SANTOS, P. Plasma rico em plaquetas: uma revisão sobre seu uso terapêutico. Caçador, Vol.3, n. Especial, p. 68-70, 2014.
- FREIRE, M.R. et al. Efeito comparativo entre a infiltração de plasma rico em plaquetas e o uso de corticosteroides no tratamento de osteoartrite do joelho: estudo clínico prospectivo e randomizado. Rev Bras Ortop. 2018.
- GARCIA, L.K.R. et al. Bioestimulación cutánea periorcular con plasma rico em plaquetas. Rev Cubana Oftalmol vol.28, no.1, Ciudad de la Habana ene.-mar. 2015.
- HAGUE, A.; BAYAT, A. Therapeutic targets in the management of striae distensae: A systematic review. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017; 77(3), 559–568.e18. doi:10.1016/j.jaad.2017.02.048.
- HUBER, S.C. Caracterização do plasma rico em plaquetas (prp) autólogo e seus

efeitos biológicos em pacientes portadores da doença de behçet. Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências, 2017.

KNOP, E. et al. Plasma rico em plaquetas no tratamento da osteoartrite. *Ver bras reumatol.* 2016;56(2):152–164.

LIMA, A.A. et al. Os Benefícios do microagulhamento no tratamento das disfunções estéticas. *Rev. Científica da FHO Uniararas.* V.3, n.1, 2015.

LOPES, I. F. Estrias Cutâneas: Processo/ Estratégias para prevenir e retardar o aparecimento. Instituto superior de ciências da saúde Egas Moniz. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Nov 2017.

MARQUES, A.P.L. et al. Padronização de técnica manual para obtenção de plasma rico em plaquetas de bovino. *Pesq. Vet. Bras.* 34(Supl.1):1-6, dez 2014.

MARQUES, C.C. et al. Estudo comparativo e randomizado do Plasma Rico em Plaquetas na Alopecia Androgenética Masculina. *Surg Cosmet Dermatol* 2016;8(4):336-40.

MÜLLER, J.B. Influência da medicação anti-inflamatória no sucesso cirúrgico da fibrina rica em plaquetas (PRF). Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Odontologia. 2017.

OLIVEIRA, B.C. Avaliação da efetividade do fator de crescimento epidérmico recombinante humano sintético (rhEGF) na cicatrização de feridas crônicas: ensaio clínico randomizado. 107f. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Ciências do Cuidado em Saúde) - Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa, Niterói, 2018.

OLIVEIRA, G.A.; PAIVA, A.R. Causas e tratamento da hiperchromia periorbital. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba.* 2016;18(3):133-9.

PAN, L. et al. Growth Factor Release from Lyophilized Porcine Platelet-Rich Plasma: Quantitative Analysis and Implications for Clinical Applications. *Aesthetic Plast Surg.* 2016;40;157–163.

PAVANI, A.A.; FERNANDES, T.R.L. Plasma Rico em Plaquetas no Rejuvenescimento Cutâneo facial: Uma Revisão de Literatura. *Revista UNINGÁ Review.* Vol.29, n.1, p.227-236, jan-mar/2017. PEREIRA,R.C.F. Efeito Clínico do Plasma rico em Plaquetas em lesões cutâneas, tendíneas e ligamentares de equinos. Universidade Federal de Santa Maria. Mar/2016.

- POCHINI, A.C. et al. Análise do perfil de citocinas e fatores de crescimento em plasma rico em plaquetas obtido por meio das metodologias do Sistema aberto e colunas. Einstein. Vol.14, n.3, São Paulo, Jul-Set/2016.
- RENZI, A. et al. Plasma rico em plaquetas - Indicações em lesões deportivas. Tendencias en medicina. Ano XII No 12: 115-122. Agosto 2017.
- RODRIGUES, B.L. Número de plaquetas e níveis de fatores de crescimento no plasma rico em plaquetas (PRP) fresco e liofilizado, e sua correlação com parâmetros de crescimento capilar e efeito clínico na alopecia androgenética. Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências. Campinas, 2017.
- RODRIGUES, G. et al. Fibrinas ricas em plaquetas, uma alternativa para regeneração tecidual: revisão de literatura. J.oralinvest. V.4, n.2, p. 57-62, 2015.
- SOUZA, M.V. et al. Expressão gênica do colágeno em ferida cutânea de equinos tratada com plasma rico em plaquetas. Pesq. Vet. Bras. vol.34, no. 3, Rio de Janeiro. Mar/2014.
- SOUZA, M.V. et al. Quantificação de fatores de crescimento na pele de equinos tratada com plasma rico em plaquetas. Pesq. Vet. Bras. vol.34, no.6, Rio de Janeiro. Jun/2014
- SZWED, D.N.; SANTOS, V.L.P. Fatores de Crescimento Envolvidos na Cicatrização da Pele. Cad. da Esc. de Saúde, Curitiba, V.1, N.15, p.7-17, nov/2015.

## **ANEXO A**

### **DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS**

Eu, Camilla Godoy de Siqueira Santos , portadora do documento de identidade RG 6714574 SDS/PE, CPF 045.954.384-94, aluna regularmente matriculada no curso de Pós- Graduação em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial, do programa de *Lato Sensu* da INESP – INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA, declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

1. Sou a legítima autora da monografia cujo título é: “NOVOS PARADIGMAS NA UTILIZAÇÃO DO PRP E SUA EFICÁCIA NA RESPOSTA TECIDUAL”, da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS;
2. Respeitei a legislação vigente sobre direitos autorais, em especial, citado sempre as fontes as quais recorri para transcrever ou adaptar textos produzidos por terceiros, conforme as normas técnicas em vigor.

Declaro-me, ainda, ciente de que se for apurado a qualquer tempo qualquer falsidade quanto às declarações 1 e 2, acima, este meu trabalho monográfico poderá ser considerado NULO e, conseqüentemente, o certificado de conclusão de curso/diploma correspondente ao curso para o qual entreguei esta monografia será cancelado, podendo toda e qualquer informação a respeito desse fato vir a tornar-se de conhecimento público.

Por ser expressão da verdade, dato e assino a presente DECLARAÇÃO,

Em Recife, \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ de 2018.

---

Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura, pelo funcionário da Secretaria da Pós- Graduação <i>Lato Sensu</i>
---