

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – UFMG  
FACULDADE DE MEDICINA**

**JOVINO GENTILINI JUNIOR**

**AVALIAÇÃO DE CICATRIZES DE CIRURGIAS ESTÉTICAS DE MAMA E  
ABDOME APÓS APLICAÇÃO DE PLASMA RICO EM PLAQUETAS AUTÓLOGO**

Estudo Prospectivo e Randomizado

**BELO HORIZONTE – MG  
Agosto 2016**

**JOVINO GENTILINI JUNIOR**

**AVALIAÇÃO DE CICATRIZES DE CIRURGIAS ESTÉTICAS DE MAMA E  
ABDOME APÓS APLICAÇÃO DE PLASMA RICO EM PLAQUETAS AUTÓLOGO**

Estudo Prospectivo e Randomizado

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina.

**Área de concentração:** Cicatrização

**Linha de Pesquisa:** Fatores intervenientes na cicatrização

**Orientadora:** Profa. Dra. Vivian Resende

**BELO HORIZONTE – MG  
Setembro 2016**

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO: Profa. Dra. Denise Maria Trombert de Oliveira

PRÓ-REITOR DE PESQUISA: Profa. Dra. Adelina Martha dos Reis

### **FACULDADE DE MEDICINA**

DIRETOR: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA: Prof. Dr. Renato Santiago Gomez

### **CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

COORDENADOR: Prof. Dr. Luiz Armando de Marco

### **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E OFTALMOLOGIA**

COLEGIADO:

COORDENADOR: Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo

SUB-COORDENADOR: Prof. Dr. Túlio Pinho Navarro

Prof. Dr. Agnaldo Soares Lima

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Marco Aurélio Lana

Prof. Dr. Renato Santiago Gomez

REPRESENTANTE DISCENTE: Taíse Míriam Cruz Mosso Ramos

**JOVINO GENTILINI JUNIOR**

**AVALIAÇÃO DE CICATRIZES DE CIRURGIAS ESTÉTICAS DE MAMA E  
ABDOME APÓS APLICAÇÃO DE PLASMA RICO EM PLAQUETAS AUTÓLOGO**

Estudo Prospectivo e Randomizado

Dissertação apresentada e defendida perante a Comissão Examinadora constituída pelos Professores:

Profa.Dra. Vivian Resende

---

Orientadora

Profa.Dra. Carla Jorge Machado

---

Examinador 1

Prof. Dr. João Bosco Dupin

---

Examinador 2

Profa.Dra. Sumara Marques Barral

---

Suplente

Belo horizonte, 21 de setembro de 2016

À minha esposa Ana e minha filha Amanda,  
pelas sugestões, ajuda e incentivo.  
Aos meus pais Jovino e Ruth (in memoriam)  
por me ensinarem os caminhos a seguir.

## **AGRADECIMENTOS**

À Profa. Dr<sup>a</sup>. Vivian Resende, orientadora, pela competência e sabedoria que tornaram possível esse projeto.

À Profa. Dr<sup>a</sup>. Carla Jorge Machado por ter traduzido e interpretado os números, deixando-os coerentes e compreensíveis.

Ao Dr. Luiz Alberto Lamana, cirurgião plástico do STK Núcleo de Cirurgia Plástica, pela generosa e imprescindível colaboração nessa pesquisa.

Aos colegas, anestesistas e cirurgiões, pela valiosa e inestimável participação:

Dr. Célio José de Oliveira, cirurgião plástico do STK.

Dr. Antonio Caminhas Fasciani, anesthesiologista.

Dra. Natália Pinho Tavares, anesthesiologista.

Dr. Daniel Stefenoni Carvalho, anesthesiologista.

Dra. Heloisa Terezinha Garrido, anesthesiologista.

Dr. Fernando Antonio Lamana dos Santos, cirurgião plástico do STK.

Ao Rodrigo Campanella, doutorando em Comunicação na UFMG.

À Luiza Guasti, arquiteta, pela ajuda na organização das fotos.

À Thayse Franco, pela formatação da dissertação.

Às Sras.:

Lúcia Maria Gonçalves, auxiliar da equipe de anesthesiologista.

Maria das Dores Miranda Ramos, auxiliar e circulante do bloco cirúrgico.

Lúcilene Antonia Cardozo, instrumentadora cirúrgica. Dayse Maria Nascimento Cesar Chagas, enfermeira.

Pela valiosa colaboração nos procedimentos de preparo do PRP.

A todos os pacientes que participaram dessa pesquisa. Pela gentileza, paciência, cooperação, demonstrados ao longo de todo esse trabalho.

## RESUMO

A cicatrização dos tecidos é mediada por uma grande e variada sequência de eventos, intra e extracelulares, nos quais as plaquetas têm papel relevante. Define-se como Plasma Rico em Plaquetas (PRP) um volume da fração do plasma de sangue autólogo com uma concentração de plaquetas acima de 1000.000/ $\mu$ l. O PRP tem sido utilizado em vários campos da atividade médica e odontológica, com efeitos benéficos já descritos em implantes dentários, enxertos ósseos e ulcerações cutâneas. As plaquetas são essenciais, na cicatrização dos tecidos, com os Fatores de Crescimento (FC) por elas liberados desempenhando um importante papel nesse processo. O PRP e Fatores de Crescimento têm sido amplamente descritos na literatura para fins estéticos e reparadores, mas são poucas as pesquisas com nível de evidência, que comprovam os seus benefícios. Da mesma forma, em Cirurgia Plástica, embora muito utilizado, as pesquisas são também insuficientes, se considerarmos o modelo aqui adotado. Foram selecionados 48 pacientes, submetidos a abdominoplastia e mamoplastia, com idade entre 22 e 68 anos, (média de 35 anos), para um trabalho experimental, randomizado, prospectivo, emparelhado, em que cada paciente serviu como seu próprio controle. No per-operatório, o PRP foi aplicado intradermicamente, nas bordas de um segmento da cicatriz previamente demarcada, para fins de comparação com o segmento cicatricial oposto sem a aplicação de PRP. Atribuiu-se um escore para a melhor cicatriz com valores variando de zero a três, correspondendo respectivamente a: indiferente, levemente, moderadamente e acentuadamente melhor. As cicatrizes foram avaliadas por dois cirurgiões plásticos (aos quais denominamos Avaliador 1 e Avaliador 2), utilizando-se fotografias feitas com quatro dias, um mês, três meses e 12 meses de pós-operatório. Houve concordância entre os avaliadores, quanto à melhor cicatriz, com aplicação de PRP, em torno de 70%, aos quatro dias de pós-operatório e essa tendência se repetiu aos três meses. Ambas as avaliações foram estatisticamente muito próximas da concordância além do acaso, com índice Kappa moderado (estatisticamente significativo, acima de 0,40). Não houve concordância entre os dois avaliadores no pós-operatório de um mês. No entanto, os dois avaliadores voltaram a apresentar concordância aos 12 meses, com índice kappa precário (abaixo de 0,20), não indo além do acaso. Quanto aos escores, observou-

se a manutenção da tendência dos quatro dias iniciais, com avaliações moderadamente e acentuadamente melhores com PRP, para ambos os avaliadores, porém sem significância estatística, com p igual a 0,82 para avaliador 1 e p igual a 0,070 para avaliador 2. Com um mês de pós-operatório, o avaliador 1 considerou 6 cicatrizes (37,6%) moderadamente melhores e 7 cicatrizes acentuadamente melhores (43,7) com PRP num total de 16 cicatrizes. O avaliador 2 não considerou nenhuma cicatriz acentuadamente melhor sem PRP. Ambas as avaliações sem significância pelo número insuficiente de casos avaliados. Aos três meses, foi mantida essa tendência e as cicatrizes tratadas com PRP foram consideradas melhores. Aos 12 meses, o avaliador 1, classificou em torno de 40% das cicatrizes com PRP como acentuadamente melhores e 17,7% das cicatrizes sem PRP como acentuadamente melhores. Portanto, o uso intradérmico do PRP, apresentou-se promissor, contribuindo beneficentemente de forma evidente na evolução do processo cicatricial, com melhores resultados aos 4 dias e 90 dias de pós-operatório. Não se observou nenhum efeito colateral sobre as mesmas, em qualquer das fases cicatriciais estudadas.

**Palavras Chave:** Sangue. Plaquetas. Plasma Rico em Plaquetas. Cicatrização. Fator de Crescimento derivado das plaquetas. Abdominoplastia. Mamoplastia. Cirurgia Plástica.



## ABSTRACT

The healing of tissues is mediated by a large and varied sequence of events, intra and extracellular, in which platelets play an important role. Platelet Rich Plasma (PRP) is defined as a volume fraction of autologous blood plasma with concentration above 1000,000 platelets / microl. The PRP has been used in various fields of medical and dental activity, with beneficial effects already described in dental implants, bone grafts and skin ulcerations. Platelets are essential in healing of tissues, with Growth Factors (GF) released by them playing an important role in this process. The PRP and growth factors have been widely described in the literature for aesthetic and restorative purposes, but there are few studies with level of evidence, to justify their benefits. Similarly, in plastic surgery, although widely used, research is also insufficient, considering the adopted model here. We've selected 48 patients who underwent abdominoplasty and mammoplasty, aged between 22 and 68 years (average 35 years), for an experimental, randomized, prospective and paired work, in which each patient served as his own control. During the procedure, the PRP was applied intradermally, on the edges of a segment previously marked scar, for comparison with the opposite scar segment without the application of PRP. It was assigned a score to the best scar with values ranging from zero to three corresponding respectively to: indifferent, mildly, moderately and markedly better. The scars were evaluated by two plastic surgeons (named here as Evaluator 1 and Evaluator 2), using photographs taken four days, one month, three months and 12 months post-operatively. There was agreement among raters in around 70% as the best scar being the one with PRP application in the fourth day after the operation with this same trend repeated at three months. Both assessments were statistically very close to agreement beyond chance, with moderate Kappa index (statistically significant above 0,40). There was no agreement between the two raters in the one month postoperative evaluation. However, the two evaluators again present agreement at 12 months, with poor kappa index (below 0,20), not going beyond chance. As for the scores, there was the continuing trend of the first four days, with assessments moderately and markedly better for scars with PRP for both evaluators, but not statistically significant, with p equal to 0,82 for evaluator 1 and p equal to 0,070 for evaluator 2. One month after surgery, the evaluator 1 considered 6 scars

(37,6%) moderately better and 7 scars markedly better (43,7) with a total of 16 PRP scars. The evaluator 2 saw no scar markedly better without PRP. Both assessments were considered without significance due to the small number of cases evaluated. At three months, it was maintained this trend and the scars treated with PRP were considered better. At 12 months, the evaluator 1 ranked around 40% of scars with PRP as markedly better and 17,7% of the scars without PRP as markedly better. Therefore, intradermal use of PRP was presented as promising, beneficially contributing in an evident way in the evolution of the healing process, with best results at 4 days and 90 days after surgery. There was no side effect observed in any of the scarring phases studied.

**Key Words:** Blood. Platelet. Platelet-rich plasma. Wound healing. Platelet-derived growth factor. Abdominoplasty. Mammoplasty. Plastic Surgery

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Esquema mostrando a ativação plaquetária, liberação de fatores de crescimento pelos grânulos $\alpha$ . (Everts et al. 2006) .....	19
<b>Figura 2</b> - Quadro com as contra-indicações absolutas e relativas ao uso de PRP .....	20
<b>Figura 3</b> - Cascata de coagulação. Mecanismo de coagulação, vias intrínseca e extrínseca. (Disponível em: <a href="http://4.bp.blogspot.com">http://4.bp.blogspot.com</a> /acesso em dez.2015.....	24
<b>Figura 4</b> - Hemostasia Primária e Secundária. (Disponível em <a href="http://www.esteticnat.com.br">http://www.esteticnat.com.br</a> /acesso em ago.2015 .....	24
<b>Figura 5</b> - Plaquetas. Microfotografia eletrônica, mostrando a formação de pseudópodes. (Disponível em <a href="http://3.bp.blogspot.com">http://3.bp.blogspot.com</a> /acesso em dez.2015.....	25
<b>Figura 6</b> - Fases da cicatrização e Fatores de Crescimento.....	28
<b>Figura 7</b> - Gráfico da especificidade celular imunológica e o tempo decorrido do trauma. (Park & Barbul,2004).....	29
<b>Figura 8</b> - Fatores de crescimento (roxo, e amarelo) presos aos receptores tirosina quinases (azul, e verde) na superfície celular. (Art: Nicolle Rager Fuller).....	30
<b>Figura 9</b> - Mecanismo de sinalização dos Fatores de crescimento (FC). (Disponível em: <a href="http://science.sciencemag.org">http://science.sciencemag.org</a> /acesso em dez.2015.....	30
<b>Figura 10</b> - Quadro representativo dos principais Fatores de Crescimento.....	33
<b>Figura 11</b> - Formação do trombo e liberação dos Fatores de Crescimento.....	33
<b>Figura 12</b> - Preparo de Plasma Rico em Plaquetas, coleta e 1ª centrifugação do sangue. ....	36
<b>Figura 13</b> - Preparo do Plasma Rico em Plaquetas, após 2ª centrifugação.....	37
<b>Figura 14</b> - Marcação dos segmentos direito (D) e esquerdo (E) no abdome.....	38
<b>Figura 15</b> - Descolamento justa-aponeurótico e exposição do retalho dermogorduroso. ....	39
<b>Figura 16</b> - Seringas de 1 ml, com PRP para aplicação na cicatriz.....	39
<b>Figura 17</b> - Aplicação intra-dérmica de PRP, nas áreas demarcadas com azul de metileno.....	40
<b>Figura 18</b> - Cicatriz cirúrgica de mama marcada com azul de metileno.....	41
<b>Figura 19</b> - Aplicação intra-dérmica de PRP na mama em área demarcada com azul de metileno.....	41

<b>Figura 20</b> - Quadro de concordâncias, discordâncias e escores atribuídos às comparações, entre cicatrizes com PRP e sem PRP.....	45
<b>Figura 21</b> - Pós-operatório de abdominoplastias em diferentes pacientes, com 4 dias (1), 1 mês (2), 3 meses (3) e 12 meses (4) .....	47
<b>Figura 22</b> - Cicatrizes de mama de mesma paciente, com <b>4 dias</b> de pós-operatório <b>SEM PRP (1)</b> e <b>COM PRP (2)</b> . Cicatrizes de mama de mesma paciente, com <b>1 mês</b> de pós-operatório <b>SEM PRP (3)</b> e <b>COM PRP (4)</b> .....	48
<b>Figura 23</b> - Cicatrizes de mama do mesmo paciente com <b>3 meses</b> de pós-operatório de mama direita (D) <b>SEM PRP (1)</b> e cicatriz de mama esquerda (E) <b>COM PRP (2)</b> Cicatrizes de mesma paciente com <b>12 meses</b> de pós-operatório de mama direita (D) <b>SEM PRP (3)</b> e cicatriz de mama esquerda(E) <b>COM PRP (4)</b> .....	49

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Total e percentual de concordância, discordância e indiferentes pela avaliação, em 4 momentos diferentes, de cicatrizes com e sem a aplicação de PRP .....	51
<b>Tabela 2</b> - Concordância percentual geral e valores de Kappa para avaliações, em 4 momentos diferentes, de cicatrizes que tiveram ou não a aplicação de PRP .....	52
<b>Tabela 3</b> - Avaliação dos escores (levemente, moderadamente e acentuadamente melhor), segundo a escolha da melhor cicatriz por cada avaliador, <b>após 4 dias</b> da intervenção.....	53
<b>Tabela 4</b> - Avaliação dos escores (levemente, moderadamente e acentuadamente melhor) para a melhor cicatriz, segundo a escolha de cada avaliador, <b>após 1 mês</b> da intervenção.....	54
<b>Tabela 5</b> - Avaliação dos escores (levemente, moderadamente e acentuadamente melhor) para a melhor cicatriz, segundo a escolha de cada avaliador, <b>após 3 meses</b> da intervenção.....	55
<b>Tabela 6</b> - Avaliação dos escores (levemente, moderadamente e acentuadamente melhor) para a melhor cicatriz, segundo a escolha de cada avaliador, <b>após 12 meses</b> da intervenção.....	56

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>%</b>	Percentual
<b><math>\alpha</math></b>	Alfa
<b><math>\beta</math></b>	Beta
<b>cm</b>	Centímetro
<b>COEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CFF</b>	Conselho Federal de Farmácia
<b>CFM</b>	Conselho Federal de Medicina
<b>CNS</b>	Conselho Nacional de Saúde
<b>EGF</b>	Fator de Crescimento Epidérmico
<b>FCP</b>	Fatores de Crescimento Plaquetários
<b>FGF</b>	Fator de Crescimento de Fibroblastos.
<b>g</b>	Força da gravidade
<b>GF</b>	Fator de Crescimento
<b>KDA</b>	Quilodalton (molecular weight)
<b><math>\mu</math>l</b>	Microlitro
<b>ml</b>	Mililitro
<b>ng</b>	Nanograma
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PDGF</b>	Fator de Crescimento derivado das Plaquetas
<b>PN</b>	Plasma Normal
<b>PRF</b>	Plasma Rico em Fibrina
<b>PRP</b>	Plasma Rico em Plaquetas
<b>r</b>	Raio
<b>rpm</b>	Rotações por minuto
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<b>TF</b>	Fator Tecidual
<b>TGF<math>\alpha</math></b>	Fator de Crescimento de Transformação $\alpha$
<b>TGF<math>\beta</math></b>	Fator de Crescimento de Transformação $\beta$
<b>UFMG</b>	Universidade Federal de Minas Gerais
<b>VEGF</b>	Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	22
Objetivos Gerais.....	22
Objetivo Específico .....	22
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	23
<b>3.1. Coagulação e Hemostasia</b> .....	23
<b>3.2. Fases da Cicatrização</b> .....	25
<b>3.1.1. Fase Inflamatória</b> .....	25
<b>3.1.2. Fase Proliferativa</b> .....	26
<b>3.1.3. Fase de Maturação</b> .....	28
<b>3.2. Fatores de Crescimento</b> .....	29
<b>3.2.1. Principais Fatores de Crescimento</b> .....	31
<b>4. MATERIAL e MÉTODO</b> .....	34
<b>4.1. Aspectos éticos e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)</b> 34	
<b>4.2. Delineamento</b> .....	34
<b>4.3. Critérios de Seleção</b> .....	34
Critérios de Inclusão .....	34
Critérios de Exclusão .....	34
<b>4.4. Coleta do Sangue e Preparo do Plasma Rico em Plaquetas</b> .....	35
<b>4.5. Protocolo Cirúrgico</b> .....	37
<b>4.5.1. Descrição de Abdominoplastia e Aplicação do PRP</b> .....	38
<b>4.5.2. Descrição de Mamoplastia e Aplicação do PRP</b> .....	40
<b>4.5.3. Acompanhamento Pós-Operatório</b> .....	41
<b>4.5.4. Avaliação das Cicatrizes</b> .....	42
<b>4.6. Análise Estatística</b> .....	42
<b>4.6.1. Concordância entre Lado de Aplicação de PRP e Avaliadores</b> .....	43
<b>4.6.2. Concordância entre Avaliador 1 e Avaliador 2</b> .....	44
<b>4.6.3. Escores dos avaliadores: comparação entre cicatrizes com PRP e sem PRP</b> .....	44
<b>5. RESULTADO</b> .....	46
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	57
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	65

<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>66</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>70</b>
<b>Anexo I.....</b>	<b>70</b>
<b>Anexo II.....</b>	<b>71</b>



## 1. INTRODUÇÃO

Durante o processo de cicatrização de feridas, uma série de eventos celulares e moleculares interagem entre si, contribuindo para que ocorra a reconstituição dos tecidos. Fenômenos bioquímicos e fisiológicos acontecem de forma harmônica com o objetivo de reparar a lesão. A alta incidência de feridas crônicas e as sequelas decorrentes das mesmas, têm um custo social relevante. A cada ano cerca de 100 milhões de pessoas adquirem cicatrizes, que podem ter repercussões físicas, estéticas, psicológicas e sociais, graves. Cerca de 55 milhões de cirurgias eletivas e 25 milhões decorrentes de traumatismos, são realizadas em todo o mundo.

Problemas circulatórios, infecções, uso de medicamentos, desnutrição, diabetes, hipertensão, obesidade, deficiências imunológicas, e outras situações, podem interferir negativamente na qualidade final da mesma. Durante toda a evolução cicatricial, afastadas as causas descritas anteriormente, como potenciais modificadores desse processo, a síntese e degradação do colágeno, são diretamente responsáveis pelo bom ou mau resultado de uma ferida. Quando o equilíbrio dinâmico, entre síntese e degradação é quebrado, uma cicatriz hipertrófica ou queloidiana pode ser adquirida.

Para a Cirurgia Plástica, em especial, os aspectos relativos às cicatrizes, são relevantes, para o sucesso ou fracasso de um procedimento cirúrgico com finalidade estética. Uma cicatriz disforme, hipertrófica, ou queloidiana pode ser causa de desconforto e insatisfação quanto ao resultado estético esperado.

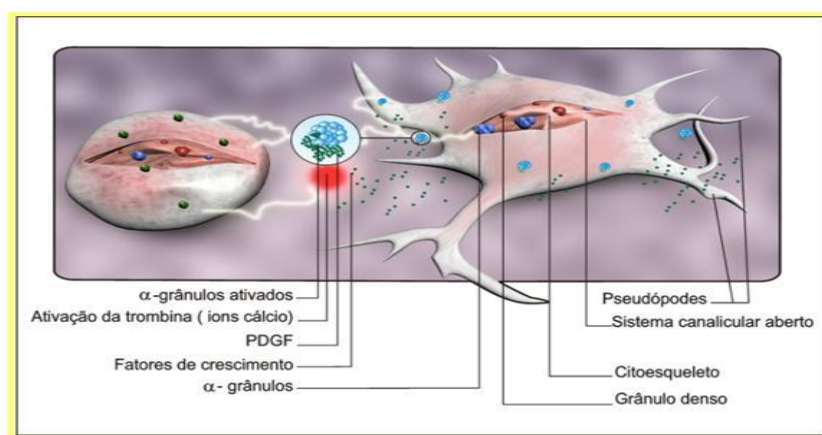
A cicatrização dos tecidos é mediada por uma grande e variada sequência de eventos, intra e extracelulares, nos quais as plaquetas têm papel relevante. Entende-se como Plasma Rico em Plaquetas, concentrações de plaquetas superiores a 1000.000/ul, como preconizaram Marx<sup>1,2</sup> em 1998 e Lemos et al.<sup>3</sup> em 2002. Em 2008, Witlow et al.<sup>4</sup>, consideraram também como PRP, as concentrações de plaquetas três a cinco vezes superiores àquelas encontradas no sangue. O Plasma rico em Plaquetas (PRP) é obtido por centrifugação de sangue autólogo. Começaram a ser utilizados no início da década de 70, inicialmente nos processos cirúrgicos

odontológicos e posteriormente no tratamento de áreas cruentas extensas e úlceras de compressão. Knighton et al.<sup>5</sup> em 1986, utilizaram PRP em feridas crônicas, em pacientes diabéticos. Lynch et al.<sup>6,7</sup> em 1987, do mesmo modo utilizaram o PRP, em diversas reparações teciduais. Estes autores demonstraram o sinergismo entre os fatores de crescimento epidérmico (Epitelial Growth Factor - EGF) e o fator de crescimento semelhante à insulina (Insulina Growth Factor - IGF. Em 1989, Lynch et al.<sup>6,7</sup> empregaram o PRP na regeneração periodontal, nas formas líquida e gel, em cirurgias com retalhos. Em 1991, observaram, na sequência de seus estudos, os benefícios na cicatrização do tecido ósseo ao redor dos implantes dentários.

Marx et al.<sup>1,2</sup> em 1988 publicaram o artigo que foi a principal base teórica para a utilização do PRP, no qual descreveram sua biologia e bioquímica. A partir dessa publicação, o PRP passou a ser considerado uma nova possibilidade terapêutica, especialmente na regeneração óssea. Foi demonstrada a sua atuação no reparo ósseo, assim como a participação dos fatores plaquetários neste processo. Em 1999, Anitua<sup>8,29</sup> demonstrou a possibilidade de se obter o PRP, pela centrifugação de sangue, em laboratório. No Brasil, os trabalhos de Rossi et al.<sup>9</sup> e Lemos et al.<sup>3</sup> contribuíram para o emprego do PRP, na Odontologia. Na Cirurgia Plástica Estética, Man<sup>10</sup> em 2001, Rumalla et al.<sup>11</sup> em 2001, Bhanot et al.<sup>12</sup> em 2002, Chajchir<sup>13</sup> em 2005, entre outros descreveram novas aplicações do PRP em áreas cruentas. Ressalta-se a importância dos trabalhos publicados por Marx<sup>1,2</sup> em 2004, dando impulso às pesquisas de engenharia de tecidos e sobre a liberação dos fatores de crescimento plaquetários, presentes nos alfa-grânulos (**Figura 1**). Seus estudos estabeleceram a relação direta dos fatores de crescimento e a formação de tecidos novos, neoangiogênese, atividade mitogênica e quimiotática.

Também de vital importância, os trabalhos pioneiros do bioquímico norte-americano, Stanley Cohen<sup>14</sup> e a bióloga italiana Rita Levi -Montalvani<sup>15</sup> que identificaram pela primeira vez os fatores de crescimento em células nervosas, no início da década de 50. Foram denominados fatores de crescimento do nervo (Nerve Growth Factor-NGF) e fatores de crescimento epidérmico (Epidermal Growth Factor-EGF). Comprovaram sua efetiva participação, no mecanismo de crescimento e diferenciação celular. Em 1986, por essa descoberta, foram contemplados com o prêmio Nobel de Medicina e

Fisiologia. A partir de 1950, nos 10 anos seguintes inúmeros fatores de crescimento foram identificados, entre eles, o fator de crescimento derivado das plaquetas, (Platelet Derived Growth Factor- PDGF), o fator de crescimento das células endoteliais, (Vascular Endotelial Growth Factor-VEGF), o fator de crescimento de fibroblastos, (Fibroblast Growth Factor -FGF). Os fatores de crescimento juntamente com as citocinas fazem parte de polipeptídios secretados por moléculas reguladoras do nosso organismo.



**Figura 1** - Esquema mostrando a ativação plaquetária, liberação de fatores de crescimento pelos grânulos  $\alpha$ .

Fonte: Everts et al. 2006

No transplante de órgãos, citocinas e fatores de crescimento desempenham um papel central como mediadores dos eventos imunológicos. O papel destas moléculas é relevante no desencadeamento da resposta imunológica pós-transplantes, e também nos efeitos citotóxicos nas células alvo e organização do processo inflamatório local. Os fatores de crescimento atuam ainda como mediadores na maturação celular, nos processos de reparação de danos teciduais, na angiogênese, aumentando a microcirculação e ativando vários grupos celulares na integração e vitalidade dos tecidos. Às citocinas cabem mais as respostas imunológicas do organismo.

O PRP tem sido utilizado em vários campos da atividade médica e odontológica, em implantes dentários, enxertos ósseos e ulcerações cutâneas. Sua utilização em cicatrizes cirúrgicas, principalmente em intervenções estéticas, ainda é pouco estudada. Por ser autólogo, não há descrição de reações de sensibilidade na

literatura. Também não há relatos de casos de infecção, provocados por sua aplicação. Preparado dentro das normas técnicas exigidas, não existe risco de contaminação. Os trabalhos publicados sobre os efeitos benéficos na cicatrização de lesões cutâneas crônicas, em procedimentos odontológicos, dermatológicos e ortopédicos são extensos. Existem contraindicações relativas e absolutas ao uso de PRP, que devem ser observadas (**Figura 2**). Em cirurgia plástica, os fatores de crescimento têm sido usados em procedimentos estéticos, de rejuvenescimento facial. Diferentes fatores de crescimento foram sintetizados em laboratório, e estão disponíveis comercialmente em diversos países. Os efeitos benéficos na cicatrização de feridas, têm sido relatados em pesquisas randomizadas, porém em sua maioria utilizando o modelo animal nas pesquisas. São escassos os trabalhos publicados utilizando seres humanos na pesquisa. Embora, já esteja sendo amplamente usado em cicatrização de feridas cirúrgicas de procedimentos estéticos, sem efeitos colaterais relatados, não encontramos estudos com grau elevado de evidência na literatura, que dêem embasamento científico, aos seus reais benefícios. Não foi relatado até o presente momento, nenhum efeito colateral quando aplicado na forma injetável ou topicamente, na forma de gel.

<b>Absolutas</b>	<b>Relativas</b>
Alterações funcionais das plaquetas	Injeção de corticoide no local
Instabilidade hemodinâmica	Uso sistêmico de corticoides
Septicemia	Febre ou enfermidades recentes
Infecção no local da aplicação	Neoplasias malignas
Não aceitação do paciente (TCLE não assinado)	Nível de hemoglobina < 10 g/dl
	Contagem de plaquetas < 105µl

**Figura 2** - Quadro com as contraindicações absolutas e relativas ao uso de PRP.

Por se tratar de procedimento de baixo custo e relativamente simples, o PRP pode se tornar um importante recurso terapêutico coadjuvante, no tratamento das feridas crônicas, tais como as observadas em pacientes diabéticos e imunodeprimidos. O PRP é facilmente obtido laboratorialmente, não necessitando de tecnologia sofisticada e cara. Essa pesquisa visa comprovar sua eficácia em promover uma cicatrização de melhor qualidade, e verificar também se os benefícios no processo cicatricial das feridas cirúrgicas são significativamente relevantes. Não existem relatos de efeitos colaterais indesejáveis, na literatura. Esta pesquisa, no modelo que foi feita, randomizada e controlada, procura corroborar os achados já descritos, quanto à segurança de sua aplicação. Trata-se de um trabalho inédito, que procura oferecer subsídios científicos relevantes, quanto à eficácia do PRP autólogo, em promover uma cicatrização de melhor qualidade.

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivos Gerais**

Através de um estudo randomizado e controlado, verificar a segurança da aplicação intradérmica de PRP em feridas cirúrgicas de abdominoplastias e mamoplastias. Observar se haverá ocorrência de efeitos colaterais locais e sistêmicos.

### **Objetivo Específico**

Verificar os efeitos da aplicação intradérmica do Plasma Rico em Plaquetas autólogo, nas cicatrizes cirúrgicas de cirurgias estéticas de abdome e de mama. Avaliar sua eficácia em promover uma cicatrização de melhor qualidade, aos quatro dias, um mês, três meses, e 12 meses, de pós-operatório.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

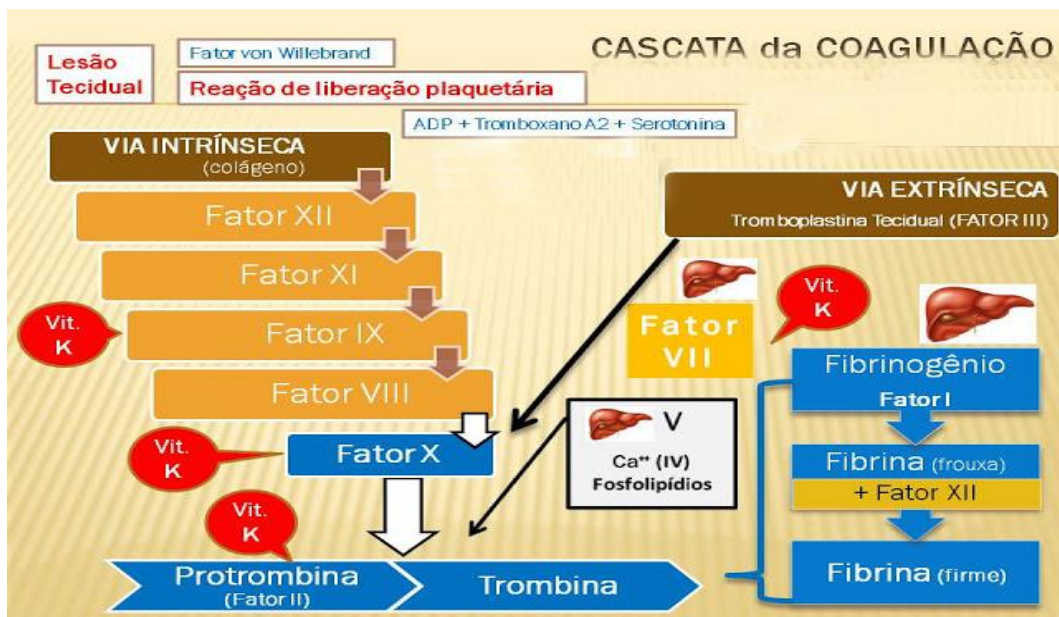
#### 3.1. Coagulação e Hemostasia

Define-se hemostasia como o equilíbrio entre a hemorragia e a trombose. Os fatores que concorrem para este equilíbrio, são os fatores plasmáticos da coagulação, os inibidores fisiológicos, antifibrinolíticos, as células endoteliais e as plaquetas. Estas participam da hemostasia primária<sup>16</sup> que ocorre a nível da microcirculação e também da hemostasia secundária, onde atuam os fatores de coagulação denominada cascata de coagulação (**Figura 3**).

Na hemostasia primária, (**Figura 4**) ocorre a vasoconstrição e adesão das plaquetas, através da ligação entre a glicoproteína Ib/IX/V, existente na célula sanguínea e o colágeno do vaso. As plaquetas ativadas, liberam substâncias que vão estimular a sua agregação, alterando a sua forma, produzindo pseudópodes, que por sua vez se unem a outras plaquetas (**Figura 5**).

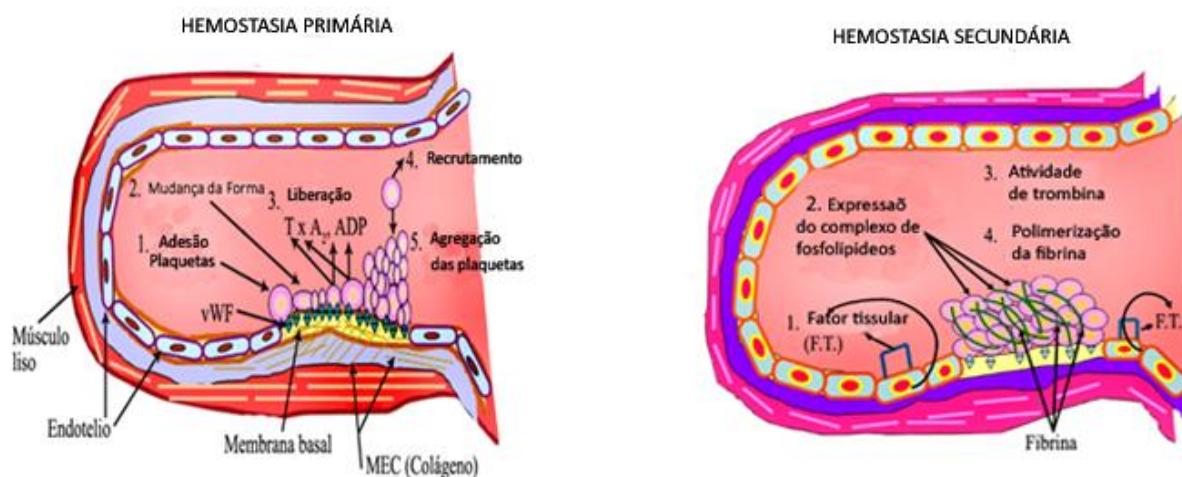
Na denominada cascata de coagulação, um conjunto de fatores, substâncias e reações regulam e auxiliam a formação de coágulos, na ocorrência de uma ferida. Esse mecanismo é constituído basicamente por três vias: extrínseca, intrínseca e comum. Pela via extrínseca, a lesão dos vasos faz com que as células circundantes produzam um fator tecidual, TF (também chamado tromboplastina tecidual) não presente no plasma, que se liga ao fator VII (originando o fator VII ativado). Este por sua vez ativa o fator IX (via intrínseca), o qual associado ao fator VIII, plaquetas e cálcio, ativa o fator X (via comum). Nessa fase ocorre a transformação da protrombina (fator II) em trombina, que por sua vez, transforma o fibrinogênio em fibrina (atividade pró-coagulante).

A trombina, também, tem uma ação anticoagulante, quando limita a formação do coágulo no local da lesão, estimulando o endotélio a sintetizar e liberar substâncias, que inibem outras potencialmente vasodilatadoras. A trombina apresenta ainda atividade de fator de crescimento e citocina, com atuação nos processos aterosclerótico, cicatricial e inflamatório.



**Figura 3** - Cascata de coagulação. Mecanismo de coagulação, vias intrínseca e extrínseca.

Fonte: Disponível em: <http://4.bp.blogspot.com/> / acesso em dez.2015



**Figura 4** - Hemostasia Primária e Secundária.

Fonte: Disponível em <http://www.estetic.nat.com.br/> / acesso em ago.2015





**Figura 5** - Plaquetas. Microfotografia eletrônica, mostrando a formação de pseudópodes.

Fonte: Disponível em <http://3.bp.blogspot.com> / acesso em dez.2015

### **3.2. Fases da Cicatrização**

A cicatrização visa restabelecer a integridade morfológica e funcional de qualquer tecido ou órgão lesado. É uma cascata de eventos celulares e moleculares perfeitamente coordenados, interagindo entre si. O tipo de pele, a localização anatômica da lesão, a idade, o estado nutricional do paciente, as alterações cardiocirculatórias, os problemas de coagulação, o uso de alguns fármacos sistêmicos dentre outros, podem interferir no processo cicatricial.

Fundamentalmente, a cicatrização se divide em 3 fases: a inflamatória, a proliferativa e a de remodelação ou maturação. Cada fase tem características próprias, porém se sobrepõem umas às outras, de forma harmônica e orquestrada (**Figura 6**).

#### **3.1.1. Fase Inflamatória**

Inicia-se no momento da lesão e pode durar até 4 dias, dependendo da extensão e natureza da área afetada. Esta fase é caracterizada por dois processos que buscam limitar a lesão tecidual: a hemostasia e a resposta

inflamatória aguda. Assim, a ferida nesse momento, pode se apresentar edemaciada, hiperemiada e dolorosa.

Os eventos iniciais do processo de reparo, estão primeiramente voltados para o tamponamento dos vasos lesados. A ruptura do endotélio, desencadeia a deposição de plaquetas, que ativadas, formam o trombo, limitando a perda de constituintes circulatórios para os interstícios celulares. Esse trombo, fornece uma matriz preliminar, que dará suporte à migração de outras células envolvidas no reparo. As plaquetas ativadas, liberam fatores de crescimento como PDGF (fator de crescimento derivado das plaquetas) e o TGF- $\beta$  (fator transformador de crescimento beta), quimiocinas, fibrinogênio, fibronectina e tromboplastina. Os neutrófilos, após o rompimento dos vasos, migram em grande quantidade para a superfície da ferida, formando uma barreira contra a invasão de microrganismos. Ao final do primeiro dia, estes representam 50% das células migradas ao local. Outros elementos contribuem para a quimiotaxia dos neutrófilos, como a bradiginina (propriedades vasoativas e nociceptivas), complementos e eicosanoides.

A última contribuição quimiotáxica, na resposta inflamatória inicial, é dada pelos monócitos, e fibroblastos. As citocinas IL-1 (Interleucina-1) e TNF $\alpha$  (Fator de necrose tumoral  $\alpha$ ) produzidos pelos macrófagos, mastócitos, e células estromais, expressam em suas membranas, proteínas de adesão de leucócitos favorecendo sua fixação. Os macrófagos, (derivados dos monócitos) por fagocitose, promovem a eliminação de fragmentos teciduais e neutrófilos inativos. Também produzem e exportam citocinas, FC, fatores de coagulação e frações de complementos.

### **3.1.2. Fase Proliferativa**

A fase proliferativa ou fibroblástica é de deposição de matriz. Inicia-se por volta do 4<sup>o</sup> dia e pode durar cerca de 2 a 3 semanas. A produção e liberação dos mediadores químicos produzidos pelos macrófagos, levam a uma intensa ativação de fibroblastos. Estes são os principais componentes do tecido de

granulação, e sofrem a influência dos fatores de crescimento e demais mediadores, derivados dos macrófagos.

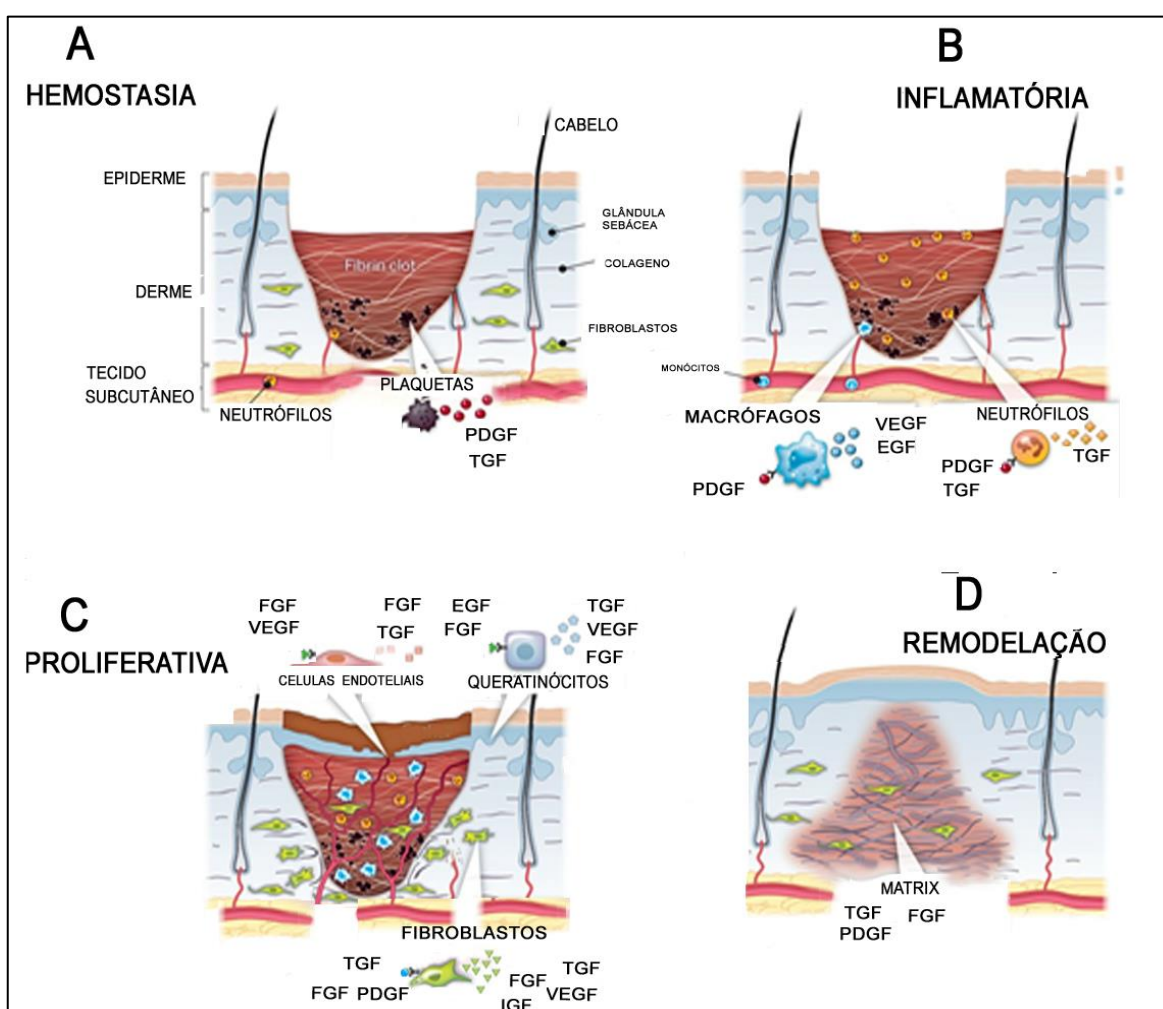
Com o aumento do número de fibroblastos ativados para a produção de colágeno, a matriz extracelular começa a ser substituída por um tecido conjuntivo mais forte e elástico. É a chamada fibroplasia, que vem acompanhada de neoformação vascular. O tecido de granulação formado nessa fase é composto principalmente por macrófagos, fibroblastos, vasos neoformados, sustentados por uma matriz mais frouxa de fibronectina, ácido hialurônico e colágeno tipos I e II.

Os fatores de crescimento e outros mediadores, as células endoteliais dos capilares intactos, nas margens da ferida, passam a secretar colagenase e ativador de plasminogênio. Essas substâncias promovem migração das células endoteliais, para o local da lesão. A presença de fibroblastos, juntamente com vasos neoformados inicia a produção da nova matriz extracelular.

Já nas bordas da lesão, os fibroblastos se diferenciam em miofibroblastos, com capacidade contrátil. Juntamente com as células basais adjacentes, os miofibroblastos promovem intensa mitose aproximando as bordas da lesão. No início do reparo, a baixa de O<sub>2</sub>, no local, estimula a produção de fatores de crescimento, pelos macrófagos. Com a grande produção de colágeno pelos fibroblastos, o processo de contração da ferida, alcança sua maior eficiência, aumentando intensamente a força e a tensão entre as células. A reepitelização ocorre de forma mais acentuada quando o processo de granulação começa a atingir a superfície a nível de epiderme e a proliferação celular se torna mais intensa. Ao final dessa etapa, o leito da ferida está totalmente preenchido pelo tecido de granulação e a circulação totalmente reestabelecida, pela neovascularização.

### 3.1.3. Fase de Maturação

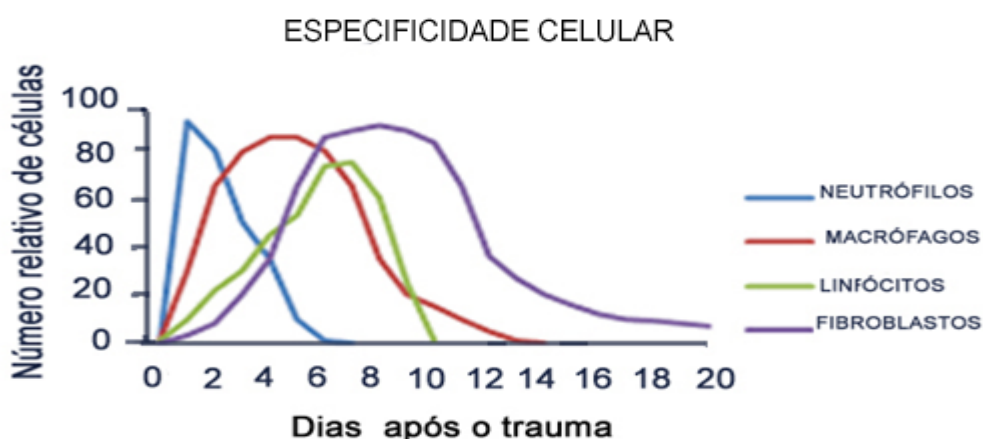
Inicia-se por volta do 10º dia e tende a se estabilizar em torno do 12º mês, podendo se prolongar por até 24 meses. Com o acúmulo de colágeno, o tecido de granulação começa a adquirir a aparência de fibrose, característica da cicatriz. A cicatriz completamente madura, possui apenas 70% da resistência da pele normal. Nessa fase final, os linfócitos constituem o subsistema leucocitário mais abundante. A infiltração de neutrófilos e macrófagos, a fibroplasia e deposição da matriz extracelular e angiogênese, são eventos que não acontecem isoladamente (**Figura 6 e 7**)



**Figura 6** - Fases da cicatrização e Fatores de Crescimento.

FGF (Fator de crescimento fibroblástico), EGF (Fator de crescimento epidérmico), VEGF (Fator de crescimento endotelial vascular), PDGF (Fator de crescimento derivado das plaquetas), TGF $\beta$  e TGF $\alpha$  (Fator de crescimento transformador  $\beta$  e  $\alpha$ ).

Fonte (Disponível em <http://science.sciencemag.org> / acesso dez. 2015)



**Figura 7** – Gráfico da Especificidade celular em função do tempo decorrido do trauma  
 Fonte: Park & Barbul,2004

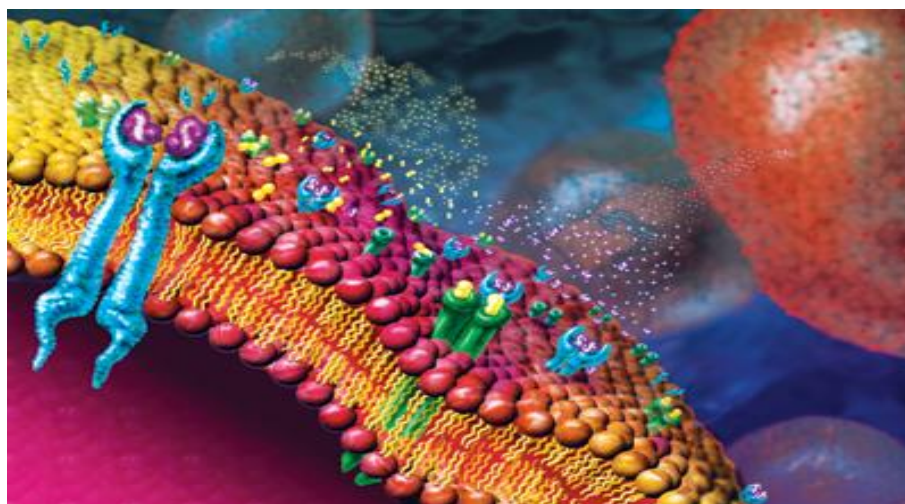
### 3.2. Fatores de Crescimento

Diversos mediadores químicos estão envolvidos no processo cicatricial, em todas as suas fases. Mediadores derivados da circulação (frações livres dos complementos, fatores de coagulação, moléculas do sistema fibrinolítico, hormônios esteroidais, tireoideanos, insulina, cininas. Somam-se a estes, os mediadores peptídicos (citocinas, fatores de crescimento, neuropeptídios), mediadores lipídicos e outros elementos.

Todas estas substâncias têm sua importância nas diversas fases do processo cicatricial. Dentre estes, destacam-se os fatores de crescimento, que são membros de um grande grupo de polipeptídeos secretados por várias moléculas reguladoras do nosso organismo. Também ocupam papel importante na reparação de danos teciduais, os fibroblastos, osteoblastos, células epidérmicas, o fígado e rins. Além de atuarem na reparação tecidual, exercem papel de mediadores na maturação celular, através de moléculas sinalizadoras na superfície da membrana, os chamados receptores tirosina quinase (**Figura 8**) e (**Figura 9**).

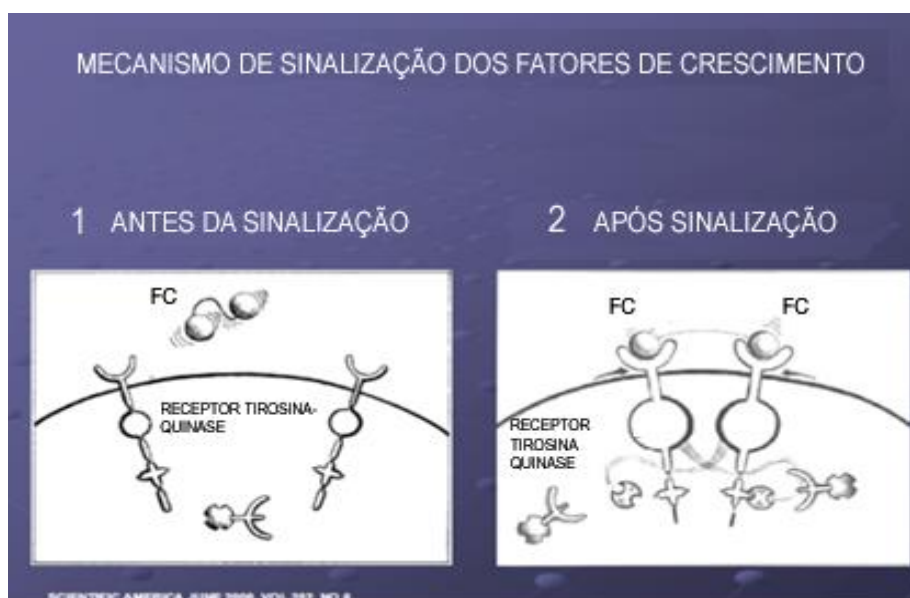
Estes receptores estão relacionados a diversos processos fundamentais, como a proliferação, diferenciação, mobilidade e sobrevivência ou morte celular. Na espécie humana há receptores para os fatores de crescimento: epidérmico, EGFR

(Fator de crescimento epidérmico), de fibroblastos, FGFR (receptor de fator de crescimento de fibroblastos), derivado das plaquetas, PDGFR (receptor de fator de crescimento derivado das plaquetas ) e receptor do fator de crescimento do endotélio vascular VEGFR (receptor de fator de crescimento do endotélio vascular)



**Figura 8** - Fatores de Crescimento (roxo, e amarelo) presos aos receptores tirosina quinases (azul e verde) na superfície celular.

Fonte: Nicolle Rager Fuller



**Figura 9** - Mecanismo de sinalização dos Fatores de Crescimento (FC) antes e depois da sinalização.

Fonte: Disponível em: <http://science.sciencemag.org> / acesso em dez. 2015

### 3.2.1. Principais Fatores de Crescimento

Mais de 50 fatores de crescimento já foram identificados. Dentre estes se destacam **(Figura 10)**.

**PDGF** (Platelet-Derived Growth Factor) - Fator de Crescimento Derivado da Plaqueta. É um peptídeo plaquetário tendo uma ação mitogênica sobre as células do tecido conjuntivo e dos fibroblastos. Atua como regulador na proliferação e quimiotaxia de células mesenquimais. Possui dois genes distintos em duas correntes, 28 e 31 KDA (quilodalton) e é liberado após a agregação plaquetária **(Figura 11)**.

O PDGF estimula de forma intensa a migração de fibroblastos para a ferida. Também é secretado por macrófagos estimulando a síntese de colágeno. Existem na forma de isômeros, ou seja, PDGF  $\alpha\alpha$ , PDGF  $\beta\beta$  e PDGF  $\alpha\beta$ . Há cerca de 0.06ng (nanograma) de PDGF por milhão de plaquetas. Cada plaqueta tem em torno de 1200 moléculas de PDGF.

**TGF $\beta$**  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ) - Fator de Crescimento de Transformação Beta. É liberado por macrófagos e fibroblastos, mas encontra-se em maior concentração nas plaquetas. Estão presentes também na forma de isômeros:  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  e  $\beta 3$ . Dentre estes, o TGF- $\beta 1$  tem papel mais importante, estando diretamente envolvido na maturação celular, migração fibroblástica e síntese de matriz extracelular. Estes três isômeros são responsáveis pela formação de colágeno, e aparecem em grande número nas cicatrizes hipertróficas e queloidianas. Estão praticamente ausentes no feto, portanto, não se forma praticamente nenhuma cicatriz, em lesões intrauterinas.

Em doenças como esclerodermia, doença pulmonar fibrocística, encontra-se o TGF- $\beta$  em níveis muito elevados. O TGF- $\beta$  estimula o crescimento de células mesenquimais na papila dérmica. Em níveis elevados inibe a proliferação de células epiteliais e endoteliais. concentração, a ação inibitória de TGF- $\beta$  é maior do que a ação proliferativa do PDGF.

**VEGF** (Vascular Endothelial Growth Factor) - Fator de Crescimento Endotelial Vascular). Como o próprio nome indica, este fator está vinculado ao sistema vascular. Tem ação na permeabilidade vascular aumentando a angiogênese e assim, incrementando o aporte sanguíneo necessário para o processo de reparação tecidual. Atrai os fibroblastos para o sistema de produção de tecido conjuntivo e participa também na cascata de transformação de fibrinogênio em fibrina. A malha resultante da ação do VEGF, suporta o crescimento de células endoteliais e fibroblastos, favorecendo a formação de um novo sistema micro circulatório local.

**EGF** (Epidermal Growth Factor) - Fator de Crescimento Epidérmico.. O EGF é mitogênico para uma variedade de células epiteliais, hepatócitos e fibroblastos. É amplamente distribuído nas secreções e nos líquidos teciduais, como suor, saliva, urina e conteúdos intestinais. No processo cicatricial da pele, o EGF é produzido por queratinócitos, macrófagos e outras células inflamatórias que migram para dentro da área lesionada. Todos estes fatores interagem entre si.

**FGF** (Fibroblast Growth Factor) - Fator de Crescimento Fibroblástico. O FGF promove a a proliferação de fibroblastos, células endoteliais e estimula a angiogênese. É importante nas lesões musculoesqueléticas e tendinosas.

**IGF** (Insulin Growth Factor) - Fator de Crescimento semelhante à Insulina. Importante na formação óssea, e também na proliferação e diferenciação celular.

**KGF** ( keratinocyte growth factor )- Fator de crescimento dos queratinócitos. Está presente na fase de epitelização da cicatrização da ferida. Nesta fase, os queratinócitos cobrem o ferimento, formando o epitélio.

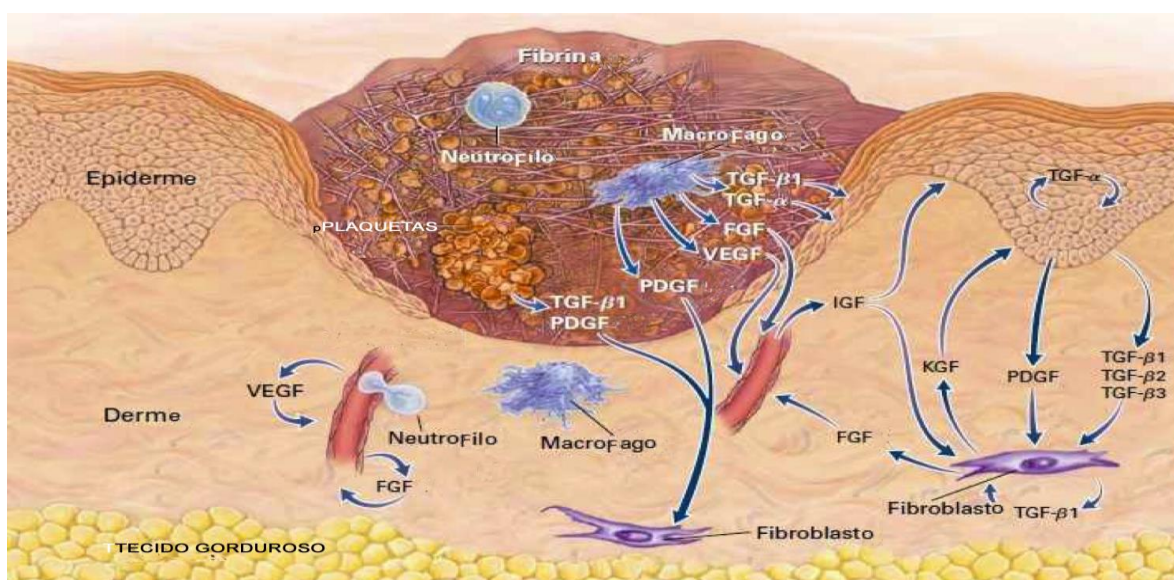


<b>PDGF</b>	Fator de crescimento derivado da plaqueta	Mitógeno, quimiotático, promove a angiogênese, ativa o TGF $\beta$
<b>TGF</b>	Fator de crescimento transformador - $\alpha$ e $\beta$	Promove a formação da matriz extracelular, síntese de colágeno e elastina, proliferação e diferenciação celular
<b>FGF</b>	Fator de crescimento fibroblástico	Promove a proliferação de fibroblastos, célula endotelial e estimula a angiogênese. Importante nas lesões musculares e tendinosas
<b>IGF</b>	Fator de crescimento semelhante a insulina	Proliferação e diferenciação celular. Importante na formação óssea
<b>EGF</b>	Fator de crescimento epitelial	Mitógeno, promove a reepitelização e síntese de colágeno. Importante no tratamento de feridas, tratamento de pele e lesão na córnea
<b>VEGF</b>	Fator de crescimento do endotélio vascular	Angiogênico (vascularização), diferenciação celular e síntese de colágeno.

**Figura 10** - Quadro representativo dos Principais Fatores de Crescimento liberados pelas plaquetas.

**PDGF** - Fator de crescimento derivado das plaquetas. **FGF**- Fator de crescimento fibroblástico. **IGF**- Fator de crescimento semelhante a insulina. **TGF**- Fator de crescimento transformador  $\alpha$  e  $\beta$ . **EGF**- Fator de crescimento epidérmico. **VEGF**- Fator de crescimento do endotélio vascular.

Fonte: Disponível em <http://biodermiscosmetics.com.br> / acesso dez. 2015



**Figura 11** - Formação do trombo e liberação dos Fatores de Crescimento.

PDGF (Fator de crescimento derivado das plaquetas) EGF (Fator de crescimento epidérmico), VEGF (Fator de crescimento endotelial vascular) FGF (Fator de crescimento fibroblástico), TGF $\beta$ 1, $\beta$ 2, $\beta$ 3,  $\alpha$  (Fator de crescimento transformador  $\beta$ 1, $\beta$ 2, $\beta$ 3,  $\alpha$ ), KGF (Fator de crescimento dos queratinócitos).

Fonte: Disponível em <http://www.esteticnat.com.br> / acesso dez. 2015

## **4. MATERIAL e MÉTODO**

### **4.1. Aspectos éticos e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de ética em Pesquisa da UFMG-COEP, em 12 de agosto de 2013 (parecer nº 357.067) – Anexo 1.

Os pacientes foram informados quanto aos aspectos éticos e receberam esclarecimentos quanto à pesquisa, participando de forma espontânea, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Anexo 2

### **4.2. Delineamento**

Este é um trabalho experimental, controlado, randomizado e prospectivo, emparelhado em que cada paciente serviu como seu próprio controle, na aplicação ou não do PRP em feridas cirúrgicas após abdominoplastias ou mamoplastias realizadas isoladamente ou associadas.

Esta pesquisa foi realizada na clínica STK Núcleo de Cirurgia Plástica, em 48 pacientes, sendo 46 do gênero feminino e 2 do masculino, com idades variando de 22 a 68 anos, média de 35 anos. Os pacientes tiveram suas cicatrizes cirúrgicas fotografadas aos quatro dias, 1 mês, três meses e 12 meses.

### **4.3. Critérios de Seleção**

#### **Critérios de Inclusão**

Pacientes clinicamente hígidos, com exames pré-operatórios dentro dos parâmetros normais, submetidos a cirurgias estéticas de mama (mamoplastias redutoras) e abdome (abdominoplastias), isoladamente e/ou associadas. Assinaram o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) todos os participantes da pesquisa.

#### **Critérios de Exclusão**

Pacientes portadores de diabetes mellitus, doenças do colágeno, distúrbios de coagulação. Pacientes com obesidade mórbida, tabagistas, melanodérmicos.

Foram excluídos também, os pacientes com estrias abdominais ou mamárias, em grande quantidade na área de aplicação do PRP, no abdome ou mama.

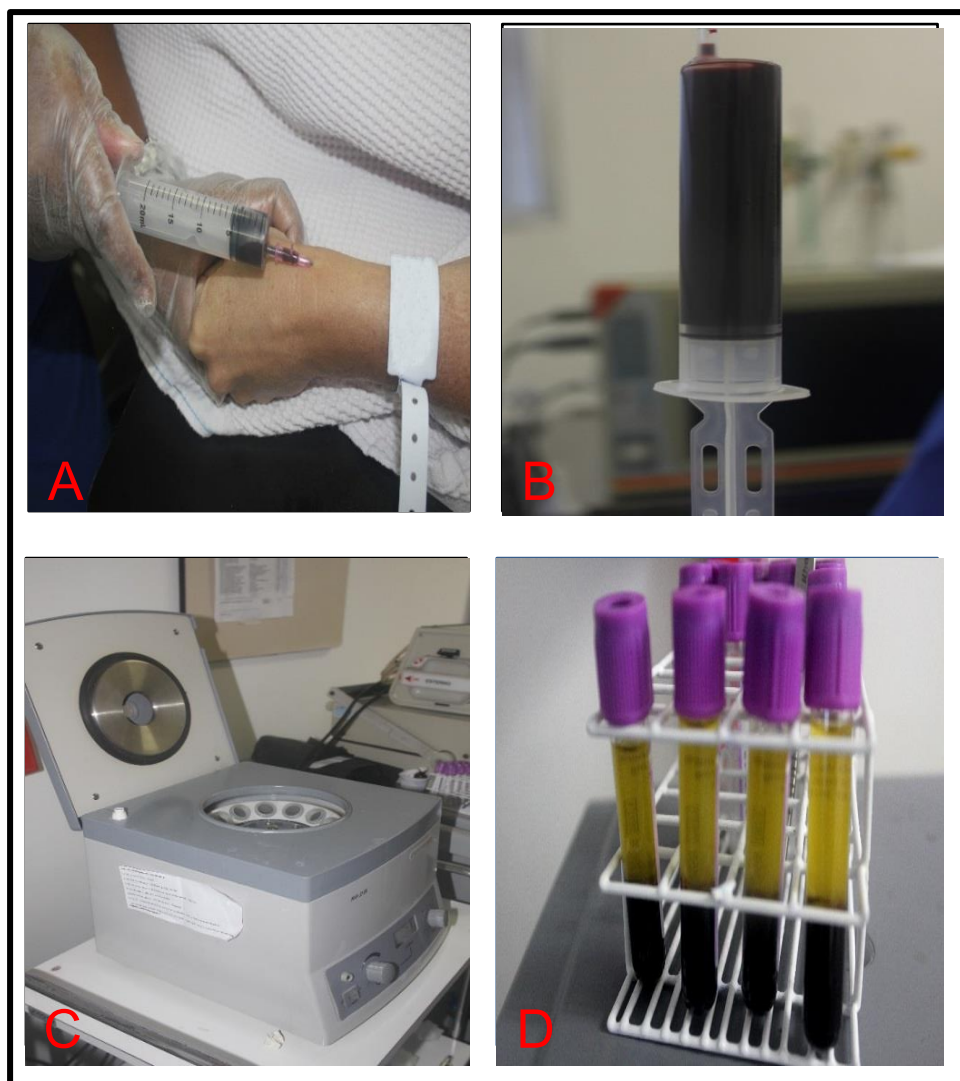
#### **4.4. Coleta do Sangue e Preparo do Plasma Rico em Plaquetas**

O método utilizado para o preparo do PRP foi aquele descrito por Vendramin et al.<sup>17,18</sup> em 2009. Com o paciente no bloco cirúrgico, realizou-se a punção de uma veia periférica com cateter calibre 22G (Descarpack<sup>®</sup>) e coletou-se 40ml de sangue total em duas seringas de 20ml, com agulha 25 x 7 mm (BD Plastipack<sup>®</sup>), O sangue foi transferido para tubos a vácuo de 4,5 ml (Vacuontainer<sup>®</sup>) contendo citrato de sódio a 3,2%.

Em seguida, foi realizada uma primeira centrifugação do sangue a 400g (gravidade), equivalente a 1300 rpm (rotações por minuto), durante 10 minutos. (Centrífuga de 8x15 ml, modelo Centribio 80 2B), (**Figura 12**).

O plasma foi coletado até o limite da zona de névoa e transferido para um tubo seco. Realizou-se uma segunda centrifugação a 800g (2600 rpm) por 10 minutos. Em seguida de cada tubo foi retirado e descartado 50% do plasma sobrenadante, correspondente ao Plasma Pobre em Plaquetas. O plasma restante e o sedimento ( pellet ) depositado no fundo do tubo constituiu o Plasma Rico em Plaquetas (**Figura 13**).

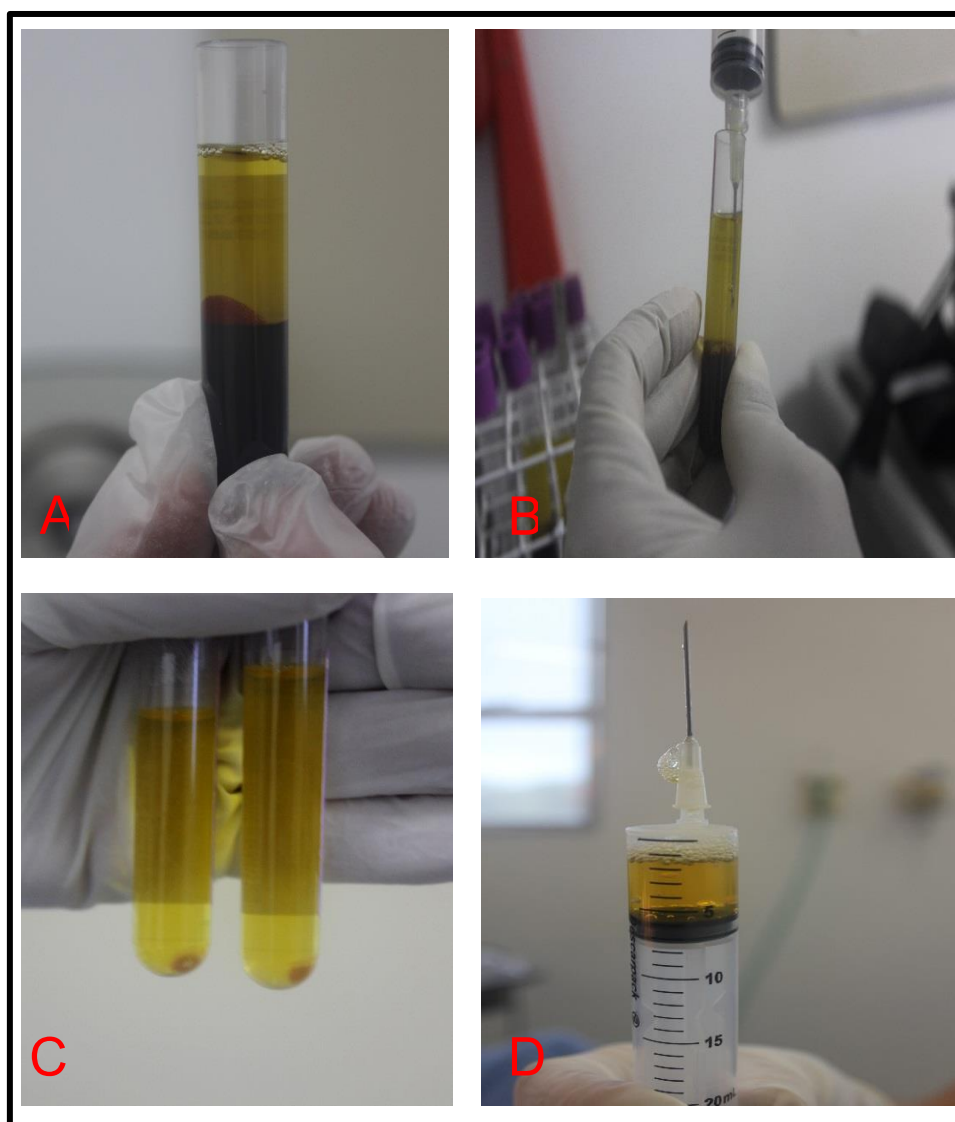
Cinco minutos antes da injeção do volume obtido na ferida cirúrgica, para desencadear a agregação plaquetária, o PRP foi ativado com gluconato de cálcio a 10% (Gluconato de Cálcio 10%<sup>®</sup>) na proporção de 1:10. Em seguida, imediatamente após o término da síntese cirúrgica, para cada 1 cm da cicatriz, previamente marcada com azul de metileno, foi injetado 0,5 ml de PRP na margem superior e inferior da cicatriz. Para aplicação do PRP, utilizou-se uma seringa de 1 ml (BD ultrafine-fine<sup>™</sup> acoplada a uma agulha de 12,7 mm). No segmento oposto, homolateral, nada foi injetado. A escolha do lado a ser aplicado foi feita de modo aleatório.



**Figura 12** - Preparo de Plasma Rico em Plaquetas, coleta e 1<sup>a</sup> centrifugação do sangue.

- A-** Coleta do sangue.
- B-** Sangue total na seringa.
- C-** Centrífuga modelo 80 2B.
- D-** Tubos com sangue após 1<sup>a</sup> centrifugação.

Fonte: Elaborada pelo autor.



**Figura 13** - Preparo do Plasma Rico em Plaquetas, após 2<sup>a</sup> centrifugação.

Coleta do plasma até a zona inferior da névoa (“pellet”). PRP para aplicação na ferida cirúrgica.

**A-** Detalhe do sangue após 1<sup>a</sup> centrifugação.

**B-** Retirada de todo o plasma até o limite inferior da zona de névoa.

**C-** Plasma total após 2<sup>a</sup> centrifugação (com “pellet” depositado no fundo do tubo).

**D-** Plasma Rico em Plaquetas.

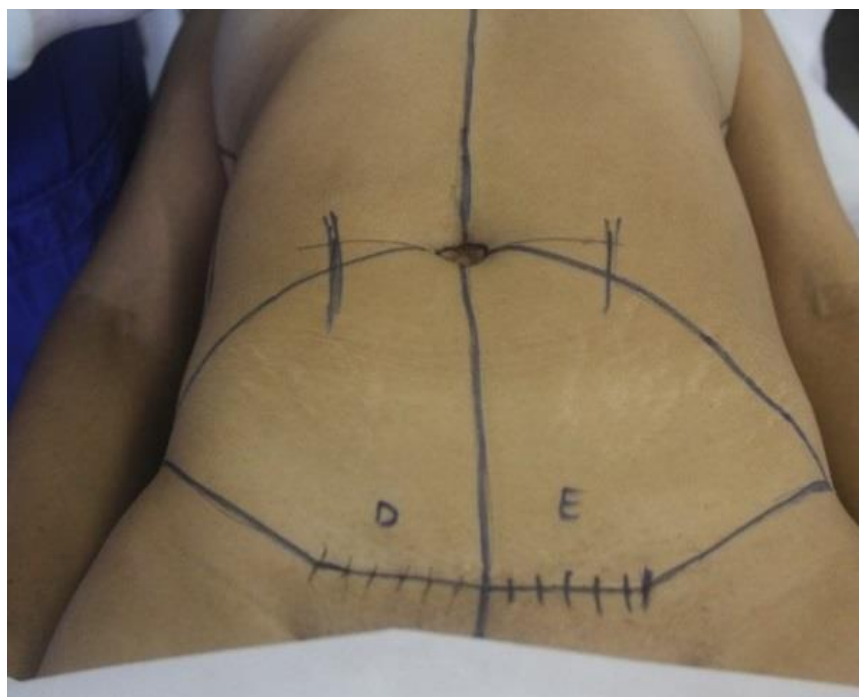
Fonte: Elaborada pelo autor.

#### 4.5. Protocolo Cirúrgico

Todas as operações foram realizadas no bloco cirúrgico da clínica STK Núcleo de Cirurgia Plástica, num período médio de 12 meses. Os procedimentos cirúrgicos foram sistematizados, com todos os pacientes submetidos à mesma técnica cirúrgica. Todos os pacientes submeteram-se à mesma técnica cirúrgica. Os fios de sutura, curativos e cuidados pós-operatórios seguiram o mesmo padrão.

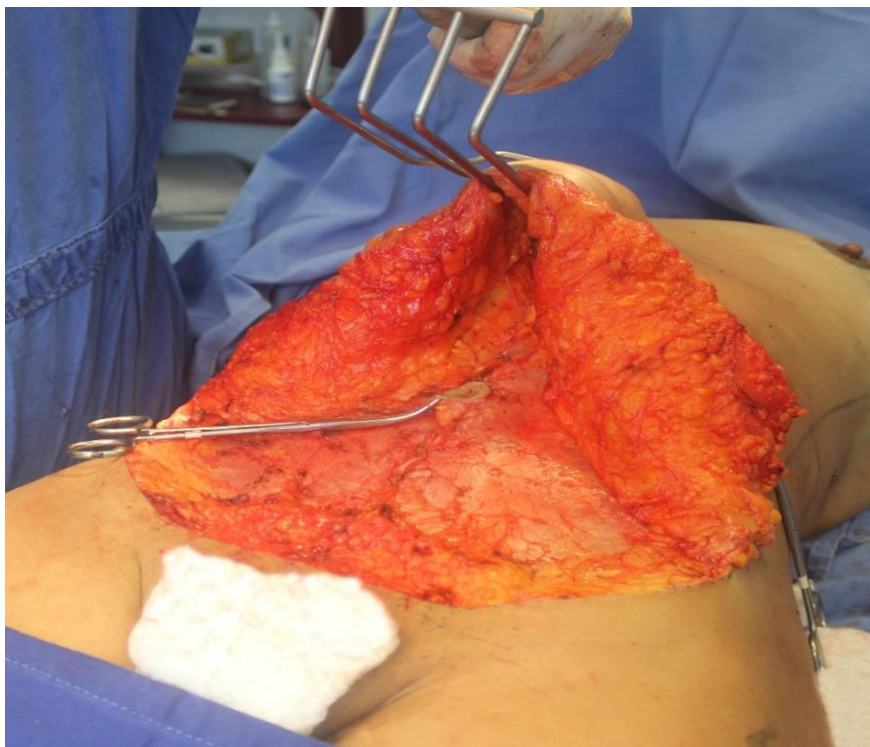
#### 4.5.1. Descrição de Abdominoplastia e Aplicação do PRP.

A operação foi feita sob sedação e anestesia peridural em todos os pacientes e lipoaspiração prévia inicial<sup>19,20</sup>. Foi feita a demarcação cirúrgica padronizada, pré-operatória, infra umbilical, supra-púbica e a limitação dos segmentos cutâneos a serem injetados com PRP (**Figura 14**). Foi feita a dissecação do retalho dermo-gorduroso no plano justa aponeurótico da região supra umbilical, até a região do apêndice xifoide (**Figura 15**). Foi feita em seguida ressecção do retalho dermo-gorduroso excedente. Foi feita a plicatura da aponeurose do músculo reto abdominal com pontos separados de Mononylon 3.0 (Ethicon®). Feita a incisão cutânea, para confecção do neo umbigo. A sutura foi finalizada por planos, com fios Mononylon 4-0 (Ethicon®) incolor, subdérmico, e Mononylon 4-0 (Ethicon®) preto ou azul, intra-dérmico. Seringas de 1 ml, sobre a compressa cirúrgica, prontas para aplicação do PRP (**Figura 16**). Foi aplicado 0,5 ml de PRP intradérmico, para cada 1 centímetro da ferida, suprapúbica, (segmentos D ou E) de forma aleatória, com uma seringa de 1 ml (BD ultrafine-fine™) acoplada a uma agulha de 12,7 mm (**Figura 17**).



**Figura 14** – Fotografia de paciente em decúbito dorsal com segmento tóraco-abdominal desnudo e marcado com azul de metileno, para a aplicação do PRP de forma aleatória.

Fonte: Elaborada pelo autor.



**Figura 15** - Descolamento justa aponeurótico e tração do retalho do retalho dermo-gorduroso.

Fonte: Elaborada pelo autor.



**Figura 16** – Fotografia de paciente em decúbito dorsal, após a síntese da pele abdominal. Seringas de 1 ml posicionadas para aplicação do PRP na ferida operatória..

Fonte: Elaborada pelo autor.



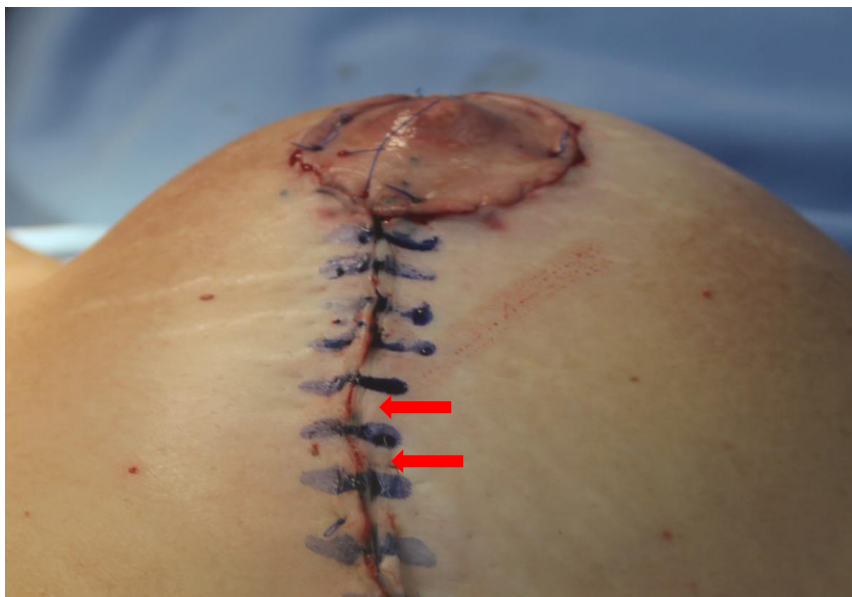
**Figura 17** - Aplicação intra-dérmica de 0,5 ml de PRP para cada centímetro nas bordas da ferida em áreas demarcadas com azul de metileno.

Fonte: Elaborada pelo autor

#### **4.5.2. Descrição Mamoplastia e Aplicação do PRP**

As cirurgias foram realizadas sob sedação e anestesia peridural alta. Em sua maioria foi adotada a técnica de Mamoplastia em L ou LT<sup>21,22,23</sup>. Decorticação epidérmica periareolar (manobra de Schartzman<sup>24</sup>) seguida de incisões cutâneas sobre a marcação prévia, a ressecção em cunha e amputação da base da mama. A sutura do parênquima mamário foi feita com fio monofilamentar (Mononylon 3.0<sup>®</sup>), em seguida ressecções cutâneas, hemostasia, sutura por planos. A sutura da pele, foi feita com Mononylon 4-0 (Ethicon<sup>®</sup>) subdérmico e Mononylon 4-0 (Ethicon<sup>®</sup>) preto ou azul, intradérmico. A ferida operatória foi marcada com azul de metileno (**Figura 18**). Foi Injetado 0,5 ml de PRP em cada margem, a cada 1 centímetro de cicatriz, com uma seringa de 1 ml (BD ultrafine-fine<sup>™</sup>) acoplada a uma agulha de 12,7 mm (**Figura 19**). Foram feitos curativos oclusivos com Micropore<sup>®</sup>, na ferida cirúrgica.





**Figura 18** – Fotografia de mama de paciente em decúbito dorsal demarcadas com azul de metileno, no pós-operatório imediato. As setas indicam os pontos de aplicação do PRP.

Fonte: Elaborada pelo autor.



**Figura 19** - Aplicação intra-dérmica de PRP, em ambas as margens da ferida cirúrgica na mama, em área demarcada com azul de metileno.

Fonte: Elaborada pelo autor.

#### 4.5.3. Acompanhamento Pós-Operatório

O tempo estipulado para o primeiro curativo foi de 4 dias e a retirada de pontos, 12 dias.

#### **4.5.4. Avaliação das Cicatrizes**

As cicatrizes foram fotografadas pelo autor, aos quatro dias, um, três e 12 meses. A máquina fotográfica utilizada foi da marca Canon, EOS Rebel T21, 18 megapixels. As fotografias foram tiradas com cerca de 30cm de distância, sem flash, em mesmo ambiente e luminosidade. As fotografias foram avaliadas por dois cirurgiões plásticos, individualmente, em cada tempo pós-operatório pré-determinado.

Nas abdominoplastias, o avaliador comparou ambos os segmentos cicatriciais direito e esquerdo, conforme a demarcação cirúrgica pré-operatória. Quanto às mamoplastias, comparou-se o segmento cicatricial vertical de uma mama com o da mama oposta.

Os avaliadores elegeram a cicatriz que tinha o melhor aspecto, baseando-se nos seguintes critérios: pigmentação, espessura, cooptação das bordas, reação inflamatória, presença de equimoses e hematomas superficiais. O avaliador teve também a opção de considerar as duas cicatrizes como iguais (indiferente).

Além disso, quando o avaliador elegeu uma das cicatrizes como melhor, atribuiu-lhe um escore que foi definido da seguinte forma: escore zero (indiferente), um (levemente melhor), dois (moderadamente melhor) e três (acentuadamente melhor).

#### **4.6. Análise Estatística**

A análise estatística envolveu a verificação da validade da aplicação de Plasma Rico em Plaquetas, frente à avaliação de dois cirurgiões plásticos. Essa análise é imprescindível para verificar se a aplicação per-operatória intradérmica de PRP nas feridas cirúrgicas, proporcionou melhores resultados em relação à não aplicação. Essa análise é feita conforme descrito nos itens a, b e c. Verificou-se ainda a confiabilidade entre os avaliadores, o que é importante para comprovar a robustez, reprodutibilidade das avaliações quando os avaliadores forem diferentes.

#### 4.6.1. Concordância entre Lado de Aplicação de PRP e Avaliadores

Para avaliar a concordância entre o lado de aplicação do PRP e cada avaliador em cada um dos tempos de avaliação das cicatrizes (quatro dias, um mês, três meses e 12 meses), foram calculados:

- a. Concordância percentual entre avaliador e o lado da cicatriz em que o PRP foi aplicado.
- b. Estatística Kappa que avalia se houve concordância além do acaso, ou seja, se a concordância calculada no item a está além da aleatoriedade.
- c. Valor de  $p$  associado a cada estatística Kappa obtida. Níveis de Kappa: precários (iguais ou inferiores a 0,20), razoáveis (entre 0,20 e 0,40), moderados (de 0,40 a 0,60), substanciais (de 0,60 a 0,80), bons (acima de 0,80).

Foram consideradas concordâncias e discordâncias as situações, conforme disposto na **Figura 20**.

É importante observar que a estatística Kappa usualmente é calculada para concordância entre avaliadores. Ou seja, não é comumente utilizada para comparar um padrão-ouro (o lado em que o PRP foi aplicado, que é sabidamente conhecido) e o avaliador (aquele que não sabe onde foi aplicado). Contudo, ela foi utilizada nessa pesquisa e não há restrições quanto a isso, já que o motivo da avaliação é constatar se a concordância obtida no item **a** está ocorrendo além do acaso. Além disso, o item **c** propõe o cálculo do valor de  $p$  associado à avaliação desta concordância além do acaso.

Finalmente, cabe observar que a estatística Kappa foi calculada apenas quando o avaliador se manifestou sobre qual o lado a cicatriz estava melhor. Quando o avaliador se revelou indiferente (ou seja, não sabia qual a cicatriz estava melhor), essa situação foi excluída da análise.

#### 4.6.2. Concordância entre Avaliador 1 e Avaliador 2

Para avaliar a concordância dos avaliadores (1 e 2), em cada um dos quatro tempos de pós-operatório (quatro dias, um mês, três meses e 12 meses), foram calculados:

- a. Concordância percentual entre a opinião de cada avaliador sobre o lado em que o PRP foi aplicado no momento em que as fotos foram por eles avaliadas.
- b. Estatística Kappa (que avalia se houve concordância além do acaso);
- c. Valor de  $p$  associado a cada estatística Kappa obtida.

#### 4.6.3. Escores dos avaliadores: comparação entre cicatrizes com PRP e sem PRP

Nos quatro momentos de observação, foram atribuídos escores pelos avaliadores. Para a melhor cicatriz atribuiu-se o escore **um** (levemente melhor), **dois** (moderadamente melhor) e **três** (acentuadamente melhor), independentemente se a cicatriz considerada melhor tivesse ou não sido contemplada com a aplicação de PRP. Para essa análise, foram excluídas situações nas quais o avaliador não tinha opinião sobre qual a melhor cicatriz entre as duas apresentadas, ou seja, escore zero (indiferente). Em seguida, a proporção dos escores nessas cicatrizes foi comparada, usando o teste exato de Fisher. Para efeito de significância estatística, em todas as situações (levemente, moderadamente e acentuadamente) considerou-se o valor de  $p$  menor ou igual a 0,05. As situações de concordâncias e discordâncias atribuídas às comparações, assim como os escores estão descritas na **Figura 20**.

Descrição de concordâncias, discordâncias e escores atribuídos às comparações		
Ações do avaliador frente às fotos apresentadas	Concordância / Discordância / escore atribuído	Comentários
Avaliador compara as fotos e diz que cicatriz <b>com</b> aplicação de PRP está melhor	Concordância	
Avaliador compara as fotos e diz que está indiferente à qual a cicatriz está melhor	Indiferente	Esse caso é excluído da análise de concordância.
Avaliador compara fotos e diz que cicatriz <b>sem</b> aplicação de PRP está melhor	Discordância	
Avaliador diz que cicatriz que está avaliando está <b>levemente</b> melhor em relação a outra	Escore levemente melhor	Se a cicatriz avaliada tiver recebido PRP, chamamos de PRP com escore levemente melhor; caso contrário chamamos de controle com escore levemente melhor.
Avaliador diz que cicatriz que está avaliando está <b>moderadamente</b> melhor em relação a outra	Escore moderadamente melhor	Se a cicatriz avaliada tiver recebido PRP, chamamos de PRP com escore moderadamente melhor; caso contrário chamamos de controle com escore moderadamente melhor.
Avaliador diz que cicatriz que está avaliando está <b>acentuadamente</b> melhor em relação a outra	Escore acentuadamente melhor	Se a cicatriz avaliada tiver recebido PRP, chamamos de PRP com escore acentuadamente melhor; caso contrário chamamos de controle com escore acentuadamente melhor.

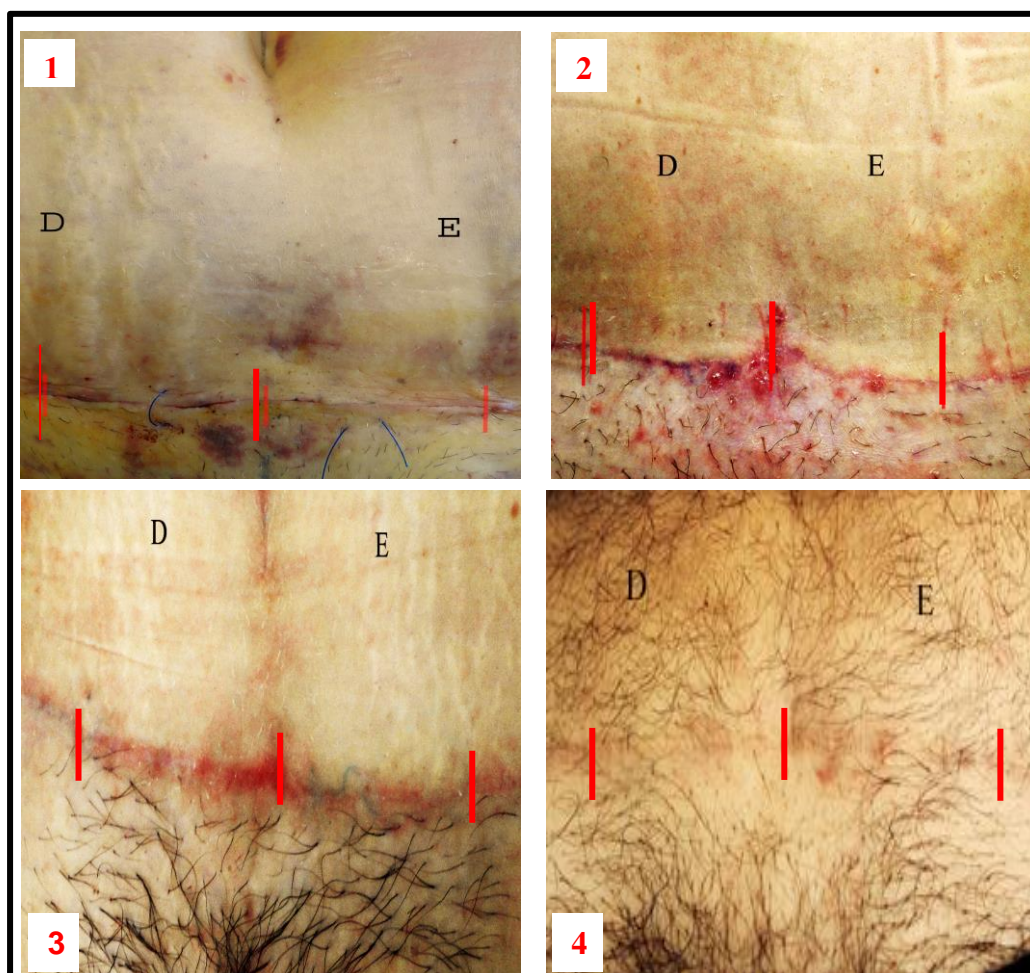
**Figura 20** - Quadro explicativo sobre os critérios utilizados na pesquisa: concordâncias, discordâncias e escores atribuídos às comparações, para as feridas operatórias nas quais o PRP foi utilizado ou não.

## 5. RESULTADOS

Foram avaliadas 129 fotografias por cada um dos cirurgiões plásticos. Com pós-operatório de quatro dias foram 48 fotografias; com um mês, 31; com três meses, 21; 29 fotografias com 12 meses. Foram estabelecidos escores variando de zero a três, correspondendo a indiferente, levemente, moderadamente, e acentuadamente melhor respectivamente. Clinicamente, aos quatro dias de pós-operatório, a cooptação das margens da ferida, sangramentos, equimoses, hematomas, deiscências, foram significativamente inferiores no segmento cicatricial com PRP comparados ao segmento sem PRP. Em um mês de pós-operatório, os fenômenos inflamatórios, se fizeram menos presentes, com alterações macroscópicas, pouco evidentes, entre ambos os segmentos. Em torno de três meses, observou-se uma cicatriz mais aparente em ambos os segmentos com e sem PRP. As cicatrizes se apresentaram mais largas e hiperemiadas. Estas alterações ficaram mais evidentes no segmento sem PRP. Aos 12 meses, ambos os segmentos cicatriciais se apresentaram mais homogêneos, sem diferenças macroscópicas significativas. Observou-se uma tendência à melhor cicatriz, no segmento com PRP. Essa diferença, no entanto, não foi acentuadamente evidente aos 12 meses. Portanto, no presente estudo, observou-se de forma mais evidente, macroscopicamente, diferenças entre os segmentos cicatriciais com PRP e sem PRP, principalmente aos quatro dias e três meses. Aos quatro dias o segmento da ferida com PRP, geralmente se apresentou com melhor cooptação, menor sangramento, em relação ao segmento sem PRP. Esta diferença, foi perceptível até mesmo por muitos pacientes, que espontaneamente, consideraram a melhor cicatriz, como aquela com PRP. Esta aparência diferenciada e mais favorável, se evidenciou também, de forma mais acentuada com três meses de pós-operatório. Observou-se menor hiperemia, alargamento e hipertrofia, nessa fase, no segmento de cicatriz com PRP. A observação direta das cicatrizes, em suas diferentes fases, seria a forma ideal para avaliá-las. No entanto, as fotografias se apresentam como uma forma aceitável de avaliação nessa pesquisa. O abandono espontâneo do protocolo e o não comparecimento às datas pré-estabelecidas para as fotografias, foram as principais causas de diminuição do número de cicatrizes avaliadas. Não houve exclusão de participantes decorrentes de intercorrências clínicas. Os resultados estatísticos

obtidos corroboraram os achados clínicos observados, aos quatro dias e três meses de pós-operatório. Aos 12 meses, houve uma tendência à homogeneização, corroborada estatisticamente, com nivelamento entre os segmentos analisados, sem diferenças macroscópicas significativas. Não foram observadas cicatrizes defeituosas como queloides e/ou hipertrofias nos segmentos com PRP, assim como no segmento oposto sem PRP. A pesquisa realizada, não nos forneceu elementos suficientes para se afirmar quanto à possível ação do PRP na formação ou não de cicatrizes patológicas.

Fotografias de cicatrizes cirúrgicas, de abdominoplastias, de pacientes diferentes, com os segmentos direito e esquerdo (D e E), SEM e Com PRP respectivamente. Fotografias com quatro dias, um , três e 12 meses, (**Figura 21**).

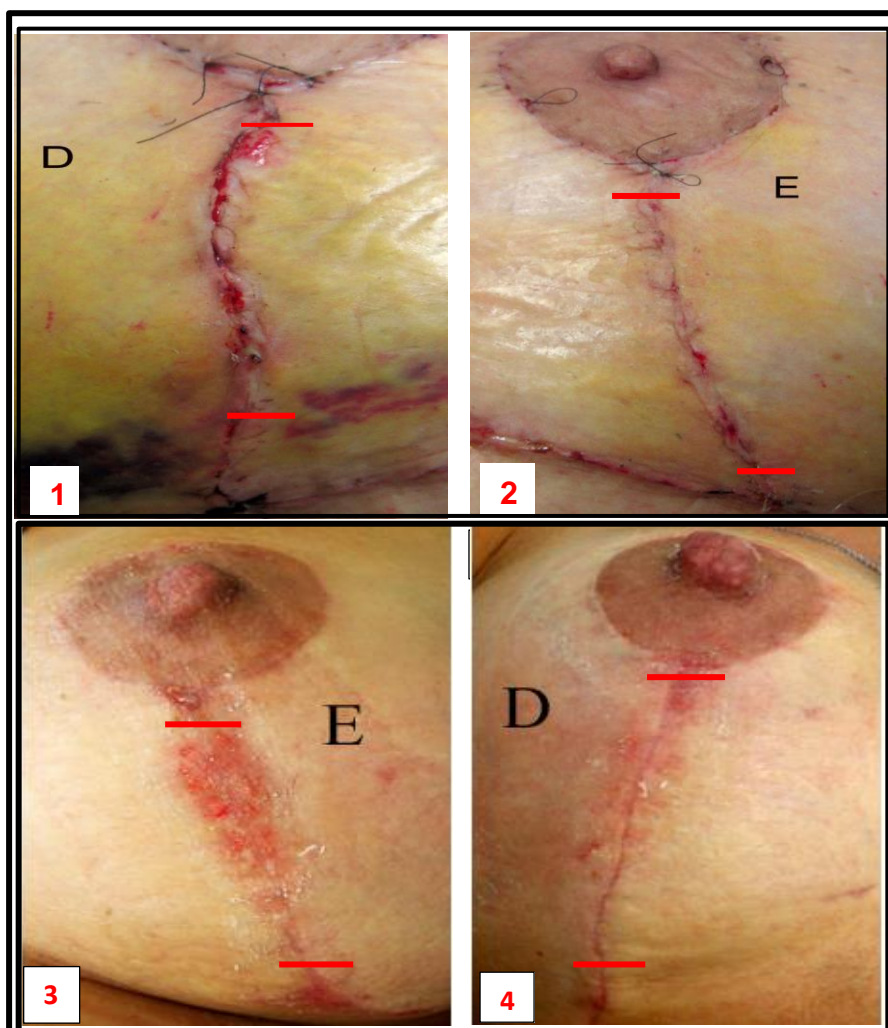


**Figura 21-** Pós-operatório de abdominoplastias em diferentes pacientes, com quatro dias (1), um mês (2), três meses (3) e 12 meses (4) .

Segmentos cicatriciais direitos (D), em 1, 2, 3, 4 **SEM** PRP. Segmentos cicatriciais esquerdos (E) em 1, 2, 3, 4 **COM** PRP.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Fotografias de cicatrizes de mesma paciente, de mama direita (D) sem PRP e mama esquerda (E) com PRP com quatro dias de pós-operatório (figuras 1 e 2). Cicatrizes de mesma paciente de mama direita (D) sem PRP e mama esquerda (E) com PRP (figuras 3 e 4) com um mês de pós-operatório, (**Figura 22**).

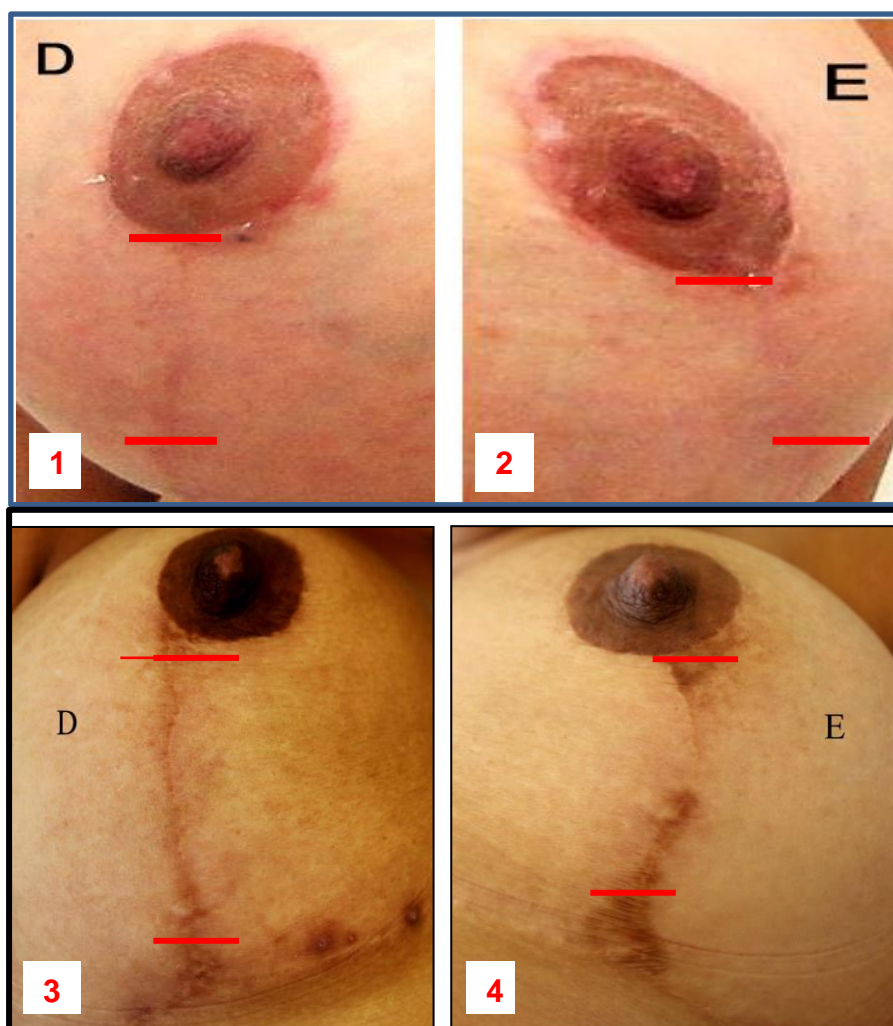


**Figura 22** - Cicatrizes de mama de mesma paciente, com **quatro dias** de pós - operatório **SEM PRP (1)** e **COM PRP (2)**. Cicatrizes de mama de mesma paciente, com **um mês** de pós-operatório **SEM PRP (3)** e **COM PRP (4)**.

Fonte : Elaborada pelo autor.



Fotografias de cicatrizes de mesma paciente, de mama direita (D) sem PRP (1) e mama esquerda (E) com PRP (2) com três meses de pós-operatório. Cicatrizes de mesma paciente de mama direita (D) sem PRP (3) e mama esquerda (E) com PRP (4) com 12 meses de pós-operatório, (**Figura 23**).



**Figura 23** - Cicatrizes de mama de mesmo paciente com **três meses** de pós-operatório: mama direita (D) **SEM** PRP (1) e cicatriz de mama esquerda (E) **COM** PRP (2). Cicatrizes de mesma paciente com **12 meses** de pós-operatório: de mama direita (D) **SEM** PRP (3) e cicatriz de mama esquerda (E) **COM** PRP (4).  
Fonte: Elaborada pelo autor.

A **Tabela 1** mostra o total de cicatrizes avaliadas, com ou sem a aplicação de PRP, e o percentual de concordância, discordância e de indiferentes segundo dois avaliadores, em 4 momentos diferentes. Um total de de 48 cicatrizes foram avaliadas após quatro dias da cirurgia; 31 cicatrizes com um mês; 21 cicatrizes após três

meses e 29 aos 12 meses. A diminuição do número de cicatrizes aconteceu por abandono espontâneo do protocolo pelos pacientes, e também por não comparecimento dos mesmos às datas pré-estabelecidas para as fotografias.

Aos quatro dias da avaliação o percentual de escolha da melhor cicatriz em concordância com o lado de aplicação do PRP pelo avaliador 1 e 2 foi divergente. O avaliador 1 foi aquele que apresentou maior índice de concordância entre a cicatriz escolhida como melhor e o lado no qual foi aplicado (70,83%). Para o avaliador 2 este percentual foi de apenas 54,16%. Aos quatro dias, o percentual de cicatrizes consideradas iguais foi de 25% para o avaliador 2, enquanto o avaliador 1 não apontou nenhuma como igual.

Decorridos um mês da cirurgia, entre 31 cicatrizes avaliadas, o percentual de concordância do avaliador 1 e do avaliador 2 foi bastante homogêneo na escolha da melhor cicatriz como aquela em que o PRP foi aplicado, apesar de inferior em relação aos 4 dias. O percentual de escolha do avaliador 1 apontou como melhor cicatriz em acordo com o lado em que havia recebido a aplicação do PRP foi de 51,61% enquanto do avaliador 2 foi de 54,83%. Com um mês, o percentual de cicatrizes consideradas iguais foi de 25,8% para o avaliador 2 enquanto o avaliador 1 não apontou nenhuma como igual.

Decorridos três meses da intervenção cirúrgica, entre as 21 cicatrizes avaliadas, o percentual de escolha do avaliador 1 da melhor cicatriz em acordo com o lado que havia recebido a aplicação do PRP foi de 66,65%, enquanto a do avaliador 2 foi de 52,38%. Com três meses, o percentual de cicatrizes consideradas iguais foi de 33,33% para o avaliador 2, enquanto o avaliador 1 não apontou nenhuma como igual.

Decorridos 12 meses da intervenção cirúrgica, entre as 29 cicatrizes avaliadas o percentual de escolha da melhor cicatriz em acordo com o lado de aplicação do PRP pelo avaliador 1 e 2 foi homogêneo, porém, houve considerável diminuição no percentual de concordância que foi apenas 34,48% para ambos os avaliadores. O avaliador 2 considerou oito cicatrizes como iguais, enquanto o avaliador 1 apontou somente duas.

**Tabela 1** - Total e percentual de concordância, discordância e indiferentes pela avaliação, em momentos diferentes, de cicatrizes com e sem a aplicação de PRP.N<sup>0</sup> absoluto e relativo (parêntesis)

Avaliadores	4 dias	1 mês	3 meses	12 meses
	Total (%)	Total (%)	Total (%)	Total (%)
<b>Avaliador 1</b>				
Concordantes	34 (70,83)	16 (51,61)	14 (66,66)	10 (34,48)
Discordantes	14 (29,16)	15 (48,38)	7 (33,33)	17 (58,62)
Indiferentes	0 (0,00)	0 (0,00)	(0,00)	2 (6,89)
Total de cicatrizes	48 (100,00)	31 (100,00)	21 (100,00)	29 (100,00)
<b>Avaliador 2</b>				
Concordantes	26 (54,16)	17 (54,83)	11 (52,38)	10 (34,48)
Discordantes	10 (20,83)	6 (19,35)	3 (14,28)	11 (37,93)
Indiferentes	12 (25,00)	8 (25,80)	7 (33,33)	8 (27,58)
Total de cicatrizes	48 (100,0)	31 (100,0)	21 (100,0)	29 (100,0)

A **Tabela 2** mostra a concordância percentual geral e valores de Kappa. A estatística Kappa foi significativamente além do acaso, sendo classificadas como moderadas aos quatro dias. Após três meses a concordância entre o avaliador e o lado de aplicação foi próxima a 70% (66,7%) para o avaliador 1 e o Kappa (0,34) foi considerado razoável e estatisticamente muito próximo da concordância além do acaso ( $p=0,052$ ). Aos 12 meses, as concordâncias não foram além do acaso.

#### Valores do Índice Kappa

Precário  $\leq 0,20$                       Substancial 0,60 a 0,80  
 Razoável 0,20 a 0,40                Bons >0,80  
 Moderado 0,40 a 0,60

Quando se comparou os avaliadores, os Kappa foram classificados como razoáveis e as concordâncias estatisticamente além do acaso para todos meses, exceto o primeiro mês.

**Tabela 2** - Concordância percentual geral e valores de Kappa para avaliações, em 4 momentos diferentes, de cicatrizes que tiveram ou não a aplicação de PRP.

Tempo da observação	Concordância Percentual	Kappa (valor de p)
<b>4 dias</b>		
<b>PRP e avaliador 1</b>	<b>70,8</b>	<b>0,42 (0,002)</b>
<b>PRP e avaliador 2</b>	<b>70,3</b>	<b>0,41 (0,006)</b>
<b>Avaliador 1 e Avaliador 2</b>	<b>60,4</b>	<b>0,36 (&lt;0,001)</b>
<b>1 mês</b>		
PRP e avaliador 1	51,6	0,02 (0,451)
<b>PRP e avaliador 2</b>	<b>73,9</b>	<b>0,49 (0,006)</b>
Avaliador 1 e Avaliador 2	45,2	0,087 (0,232)
<b>3 meses</b>		
<b>PRP e avaliador 1</b>	<b>66,7</b>	<b>0,34 (0,052)</b>
<b>PRP e avaliador 2</b>	<b>78,6</b>	<b>0,57 (0,009)</b>
<b>Avaliador 1 e Avaliador 2</b>	<b>52,4</b>	<b>0,29 (0,016)</b>
<b>12 meses</b>		
PRP e avaliador 1	37,0	-0,14 (0,817)
PRP e avaliador 2	47,6	0,18 (0,551)
Avaliador 1 e Avaliador 2	55,2	0,28 (0,011)

A **Tabela 3** mostra a avaliação dos escores (levemente, moderadamente e acentuadamente melhor), segundo a escolha da melhor cicatriz por cada avaliador, decorridos **quatro dias** da intervenção.

Não se obteve significância estatística nos achados aos quatro dias. Contudo, observa-se que o avaliador 1 nomeou maior porcentagem de cicatrizes com PRP como moderada ou acentuadamente melhor (23,5%+44,1%=67,6%)

comparativamente àquelas sem PRP (14,3%+50,0%=64,3%). A mesma tendência foi encontrada para o avaliador 2, cujos percentuais foram 50,0% e 10,0%, com e sem PRP, respectivamente. Ou seja, as cicatrizes com PRP foram em maior medida avaliadas como moderada ou acentuadamente melhor aos quatro dias, comparadas àquelas sem PRP.

**Tabela 3** - Avaliação dos escores (levemente, moderadamente e acentuadamente melhor), segundo a escolha da melhor cicatriz por cada avaliador, **após 4 dias** da intervenção. Valor absoluto e relativo (entre parêntesis).

<b>Escore atribuído aos 4 dias</b>	<b>Total*</b>	<b>Sem PRP</b>	<b>Com PRP</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Avaliador 1</b>				
Total	48 (100,0)	14 (100,0)	34(100,0)	
– Levemente Melhor	16 (33,3)	5 (35,7)	11(32,4)	0,842
<b>– Moderadamente Melhor</b>	10 (20,8)	2 (14,3)	<b>8 (23,5)</b>	
<b>– Acentuadamente Melhor</b>	22 (45,8)	7 (50,0)	<b>15 (44,1)</b>	
<b>Avaliador 2</b>				
Total	36 (100,0)	10 (100,0)	26 (100,0)	0,070
– Levemente Melhor	22 (62,1)	9 (90,0)	<b>13 (50,0)</b>	
<b>– Moderadamente Melhor</b>	13 (36,1)	<b>1(10,0)</b>	<b>12 (46,1)</b>	
– Acentuadamente Melhor	1(2,8)	0 (0,0)	1 (3,9)	

Notas: \*excluídas as situações nas quais o avaliador não tinha opinião sobre qual a melhor cicatriz das duas apresentadas (Indiferente).

A **Tabela 4** mostra a avaliação dos escores (levemente, moderadamente e acentuadamente melhor), segundo a escolha da melhor cicatriz por cada avaliador, decorrido 1 mês da intervenção. Observa-se a mesma tendência observada aos quatro dias: maior proporção de cicatrizes com PRP, tanto para o avaliador 1 quanto para o avaliador 2, foram avaliadas como moderadamente melhor ou acentuadamente melhor, comparativamente àquelas sem PRP. Chamam a atenção duas ocorrências: o avaliador 1 ter classificado 20% das cicatrizes sem PRP como acentuadamente melhor, sendo esse percentual de 43,7% no caso de cicatrizes com PRP e o avaliador 2, que não avaliou qualquer cicatriz sem PRP, como

acentuadamente melhor. Ou seja, maior proporção de cicatrizes com PRP tiveram classificação moderada/acentuadamente melhor comparativamente sem PR.

**Tabela 4** - Avaliação dos escores (levemente, moderadamente e acentuadamente melhor) para a melhor cicatriz, segundo a escolha de cada avaliador, **após 1 mês** da intervenção. Valor absoluto e relativo (parêntesis).

<b>Escore atribuído após 1 mês</b>	<b>Total*</b>	<b>Sem PRP</b>	<b>Com PRP</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Avaliador 1</b>				
Total	31 (100,0)	15 (100,0)	16 (100,0)	
– Levemente Melhor	10 (32,3)	7 (46,7)	3 (18,8)	
<b>– Moderadamente Melhor</b>	11 (35,5)	5 (33,3)	<b>6 (37,5)</b>	<b>0,451</b>
<b>– Acentuadamente Melhor</b>	10 (32,3)	3 (20,0)	<b>7 (43,7)</b>	
<b>Avaliador 2</b>				
Total	23 (100,0)	6 (100,0)	17 (100,0)	
<b>– Levemente Melhor</b>	19 (82,6)	5 (83,3)	<b>14 (82,3)</b>	
– Moderadamente Melhor	2 (8,7)	1 (16,7)	1 (5,9)	<b>0,731</b>
<b>– Acentuadamente Melhor</b>	2 (8,7)	0 (0,0)	<b>2 (11,8)</b>	

Notas: excluídas as situações nas quais o avaliador não tinha opinião sobre qual a melhor cicatriz das duas apresentadas (Indiferente).

A **Tabela 5** mostra a avaliação dos escores (levemente, moderadamente e acentuadamente melhor), segundo a escolha da melhor cicatriz por cada avaliador, decorridos três meses da intervenção. Mantêm-se a mesma tendência observada anteriormente com escores com melhor avaliação entre aquelas cicatrizes com PRP. Os avaliadores 1 e 2 não nomearam nenhuma cicatriz sem PRP como acentuadamente melhor. O avaliador 2 não chamou qualquer cicatriz sem PRP como moderadamente melhor, sendo este percentual diferente de zero entre cicatrizes com PRP (18,2%). Mais uma vez, é importante ressaltar que não houve

diferenças estatisticamente significativas nos achados, muito possivelmente pelo pequeno número de cicatrizes avaliadas.

**Tabela 5** - Avaliação dos escores (levemente, moderadamente e acentuadamente melhor) para a melhor cicatriz, segundo a escolha de cada avaliador, **após 3 meses** da intervenção. Valor absoluto e relativo (entre parêntesis).

<b>Escore atribuído aos 3 meses</b>	<b>Total*</b>	<b>Sem PRP</b>	<b>Com PRP</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Avaliador 1</b>				
Total	21 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)	
– Levemente Melhor	10 (47,6)	4 (57,1)	6 (42,8)	<b>0,417</b>
– Moderadamente Melhor	7 (33,3)	3 (42,9)	4 (28,6)	
– <b>Acentuadamente Melhor</b>	4 (19,1)	0 (0,0)	<b>4 (28,6)</b>	
<b>Avaliador 2</b>				
Total	14 (100,0)	3 (100,0)	11 (100,0)	
– Levemente Melhor	12 (85,7)	3 (100,0)	9 (81,8)	<b>0,999</b>
– <b>Moderadamente Melhor</b>	2 (14,3)	0 (0,0)	<b>2 (18,2)</b>	
– Acentuadamente Melhor	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Notas: \*excluídas as situações nas quais o avaliador não tinha opinião sobre qual a melhor cicatriz das duas apresentadas (Indiferente).

A **Tabela 6** mostra a avaliação dos escores (levemente, moderadamente e acentuadamente melhor), segundo a escolha da melhor cicatriz por cada avaliador, decorridos 12 meses da intervenção. Observa-se a mesma tendência observada nas outras avaliações (quatro dias, um mês, três meses), exceção feita ao avaliador 1, cuja avaliação merece maior detalhe. No caso do avaliador 1, aos 12 meses, 41,2% das cicatrizes sem PRP foram classificadas como moderadamente melhor, enquanto 20,0%, ou seja, um percentual menor, das cicatrizes com PRP foram classificadas de tal maneira. Contudo, houve inversão no caso de acentuadamente melhor: o avaliador 1 classificou 17,7% como acentuadamente melhor entre aquelas sem PRP, mas esse percentual foi maior entre aquelas com PRP, em torno de 40,0%.

**Tabela 6** - Avaliação dos escores (levemente, moderadamente e acentuadamente melhor) para a melhor cicatriz, segundo a escolha de cada avaliador, **após 12 meses** da intervenção. Valor absoluto e relativo (entre parêntesis).

<b>Escore atribuído aos 12 meses</b>	<b>Total*</b>	<b>Sem PRP</b>	<b>Com PRP</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Avaliador 1</b>				
Total	27 (100,0)	17 (100,0)	10 (100,0)	
– Levemente Melhor	11 (40,7)	7 (41,2)	4 (40,0)	
– Moderadamente Melhor	9 (33,3)	7 (41,2)	2 (20,0)	0,420
<b>– Acentuadamente Melhor</b>	7 (25,9)	3 (17,7)	<b>4 (40,0)</b>	
<b>Avaliador 2</b>				
Total	21 (100,0)	11 (100,0)	10 (100,0)	
– Levemente Melhor	15 (71,4)	8 (72,7)	7 (70,0)	
– Moderadamente Melhor	6 (28,6)	3 (27,3)	3 (30,0)	0,999
– Acentuadamente Melhor	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Notas: \*excluídas as situações nas quais o avaliador não tinha opinião sobre qual a melhor cicatriz das duas apresentadas (Indiferente).



## 6. DISCUSSÃO

O Plasma Rico em Plaquetas é um produto autólogo, rico em fatores de crescimento produzidos pelos grânulos  $\alpha$ -plaquetários. É também chamado de plasma autógeno, plasma enriquecido com plaquetas, concentrado de plaquetas, gel de plaquetas. Por ser o PRP um produto autólogo, não apresenta reações de histocompatibilidade, e, portanto, não possui efeitos tóxicos, sobre o organismo de quem o recebe<sup>32,53</sup>.

O PRP é constituído basicamente de plasma, leucócitos e plaquetas. O soro, parte do plasma, possui os fatores de coagulação (fibrinogênio e fibrina) e eletrólitos, como sódio, cloreto, bicarbonato. Por apresentar elementos da série branca do sangue, pode contribuir para a defesa do organismo contra agentes infecciosos, tendo um papel relevante na prevenção e combate a microrganismos, potencialmente patogênicos. As plaquetas, atuam no processo de hemostasia, cicatrização de feridas e reepitelização dos tecidos. Os fatores de crescimento, liberados pelas plaquetas têm importante papel, na angiogênese, proliferação de fibroblastos e conseqüentemente aumento na síntese de colágeno, contribuindo diretamente na cicatrização das feridas<sup>27,28,50</sup>.

Há mais de três décadas, o PRP vem sendo utilizado na medicina, sobretudo em ortopedia e odontologia. Uma grande quantidade de trabalhos tem sido publicada nessa área relatando uso do PRP em processos inflamatórios tendinosos, ligamentares e processos degenerativos osteomusculares<sup>30,33</sup>. No entanto, ainda existem controvérsias quanto aos benefícios de seu emprego.

Embora o PRP venha sendo utilizado em larga escala, principalmente na Medicina Esportiva, as bases científicas para sua aplicação ainda não foram totalmente elucidadas. Muitos estudos foram publicados com diferentes resultados quanto à atuação do PRP. Revendo a literatura, utilizando como base de pesquisa, Cochrane Library e PubMed, encontramos apenas doze protocolos de pesquisas randomizadas relacionadas ao uso do PRP em experiências clínicas controladas<sup>7,33,38</sup>. Os trabalhos publicados sobre a utilização do PRP, são em sua grande maioria relacionados à ortopedia. No entanto são escassos os estudos publicados que dêem respaldo

científico ao seu emprego. As pesquisas relevantes, com randomização e controle são em pequeno número.

Em Cirurgia Plástica, encontramos apenas nove estudos randomizados e controlados<sup>10,12,13,42</sup>. O PRP autólogo na forma injetável, intradérmico, tem sido empregado em procedimentos estéticos de rejuvenescimento e em feridas cirúrgicas. No entanto, não existe na literatura, até o presente momento, nenhum trabalho publicado, randomizado e controlado, de aplicação intradérmica de PRP, em feridas cirúrgicas de abdominoplastias e mamoplastias. Muitos trabalhos têm sido publicados sobre o PRP, utilizando animais. Dessa forma, em uma pesquisa com equinos, De Rossi et al.<sup>25</sup> em 2009, testaram o PRP em gel, em feridas induzidas cirurgicamente na região cervical. O grupo tratado com PRP, teve menor resposta inflamatória em biópsias realizadas com 5, 15 e 45 dias. Os resultados histológicos mostraram uma melhor organização tecidual, e maior angiogênese, no grupo tratado com PRP em relação ao grupo controle. No entanto, Monteiro et al.<sup>26</sup> em 2009, utilizando também equinos em sua pesquisa, não observaram aceleração e nem melhora na qualidade da reparação, ao tratar lesões na região metacarpiana. O PRP teve um efeito deletério estimulando o tecido de granulação, atrasando significativamente a cicatrização. Uma provável justificativa seria a elevada concentração de TGF- $\beta$  (Fator de crescimento transformador  $\beta$ ) que aceleraria a diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos, reduzindo a síntese e quantidade de colágeno no tecido cicatricial. Camargo FF<sup>27</sup> em 2013, em tese de mestrado, num trabalho utilizando ratos, constataram que as feridas dermoepidérmicas tratadas com PRP e PRF (fibrina rica em plaquetas), não apresentaram diferenças significativas em relação ao grupo controle. Apesar de observarem maior concentração de colágeno no grupo tratado com PRP, através de análise histomorfométrica. Pazzini<sup>28</sup> em 2014, em tese de mestrado, utilizando coelhos, divididos em dois grupos estudou a evolução cicatricial em feridas dermoepidérmicas. Os estudos histológicos levaram à conclusão de que o grupo tratado com PRP, teve melhor cicatrização, caracterizada por aumento significativo de colágeno no sítio cirúrgico. Atribuiu esse achado, à proliferação dos fibroblastos, aumento da angiogênese, e síntese da matriz celular. Anitua et al.<sup>8,29,50</sup> em 2006, relata a variação na regeneração dos tecidos em uma cicatriz, teria como explicação entre outras variáveis, as diferenças das espécies de animais utilizados.

Marni et al.<sup>30</sup> em 2016, em um estudo randomizado, com base em imagens de Ressonância Magnética, comprovaram melhora nos tecidos musculares lesionados seis meses após a aplicação do PRP em cinco de sete pacientes estudados. Estes autores concluíram que, apesar do pequeno número de pacientes, os resultados foram clinicamente relevantes. Foi constatada melhora morfofuncional significativa e uma diminuição da dor nos pacientes. Mishra et al.<sup>31</sup> em 2012, afirmaram que apesar dos dados científicos sobre o PRP serem ainda incipientes, a sua utilização é promissora, requerendo, no entanto, maiores pesquisas. Em um estudo inédito Wasterlain A.S et al.<sup>32</sup> em 2013, sobre os efeitos sistêmicos do PRP, encontraram evidências de que algumas substâncias no sangue se elevariam após sua aplicação. O PRP, era até então, considerado um medicamento potencialmente estimulante e o seu uso, classificado como doping. Até a publicação desse trabalho, era proibido empregar o PRP em atletas competitivos. Estes autores mostraram elevação nos níveis sanguíneos de VEGF (Fator de Crescimento Endovascular) quando o PRP era administrado. Não se comprovou, no entanto, que se aplicado nos músculos e tendões poderia haver melhora na performance dos atletas, por efeitos sistêmicos. A partir dessa data o VEGF foi considerado como potencial marcador molecular para detectar quando o atleta foi tratado com PRP. Drago JL et al.<sup>33</sup> em 2014, através de um estudo randomizado, duplo cego, demonstraram que o PRP rico em leucócitos, acelerou a recuperação das lesões patelares. No entanto constataram que essa vantagem desapareceu com o tempo. Yuksel et al.<sup>34</sup> em 2014, relataram melhores resultados quando se utilizava o PRP associado ao laser, no tratamento de cicatrizes atróficas, ocasionadas por acne. Willensen et al.<sup>35</sup> em 2014, num estudo retrospectivo, relataram melhores resultados, na associação tópica do PRP e enxerto de gordura, em procedimentos de rejuvenescimento facial. Nesses pacientes, constataram menor tempo de recuperação, em relação aos enxertos e lifting realizados sem o PRP.

Nofal et al.<sup>36</sup> em 2014, publicaram trabalhos sobre o uso tópico do PRP em úlceras de membros inferiores, com resultados positivos. Shan et al.<sup>37</sup> Em 2013 e Saad et al.<sup>38</sup> em 2011 mostraram resultados satisfatórios com a aplicação do PRP em úlceras de membros inferiores, em pacientes diabéticos, portadores de vasculopatia periférica grave. Sclafani AP et al.<sup>39</sup> em 2005, em uma revisão bibliográfica, em

cirurgia plástica, a partir de 2001, mostraram que em 13 estudos in vitro, a utilização de PRP e (PRFM) matriz de fibrina rico em plaquetas teve um efeito positivo sobre a atividade celular. Vinte e quatro , dos vinte e oito estudos em animais, exibiram resultados favoráveis com o PRP, quando utilizado em enxerto. Ramos –Torrecillas J et al.<sup>40</sup> em 2014, numa revisão da literatura, sobre a ação do PRP e fatores de crescimento, em odontologia, cirurgia plástica, ortopedia e dermatologia, encontraram diferentes resultados, os quais atribuíram à ausência de padronização nos protocolos. O grupo que recebeu PRP, teve recuperação mais rápida. Os pacientes foram avaliados através de fotografias, antes e depois das cirurgias. Alsousou J. et al.<sup>41</sup> em 2013, com base em revisão da literatura, mostraram controvérsias, mas também resultados encorajadores, como maior velocidade de recuperação e melhor cicatrização. Sommeling CE et al.<sup>42</sup> em 2013, numa revisão sistemática de trabalhos publicados sobre PRP até 2011, em cirurgia plástica estética e reconstrutora, encontraram 40 estudos com critérios de inclusão relevantes, num total de 82. Foram incluídas pesquisas com cicatrização, enxertos de gordura e ósseos. Desse total, 15 estudos randomizados, e 25 casos controles. Foram favoráveis ao uso do PRP, 36 estudos. De Pascale et al.<sup>43</sup> em 2015 fizeram uma revisão dos produtos biológicos derivados do PRP, e constataram uma ampla variação na eficácia terapêutica. Atribuíram esses diferentes resultados à falta de protocolos de preparação e reprodutibilidade. Segundo a pesquisa, a lógica da terapia com derivados de plaquetas ainda está em discussão. Os autores estão com cerca de 14 ensaios clínicos, na fase 3 ou 4, com grupos significativamente grandes. Wang L et al.<sup>44</sup> em 2014, numa revisão, mostraram que a utilização do PRP em feridas de pacientes internados, reduziu o tempo de recuperação e conseqüentemente o de hospitalização. Concluíram que o PRP reduziu a incidência de complicações, melhoram a dor pós-traumática, e também a incidência de infecções. Marques LF et al.<sup>45</sup> em 2015, afirmaram que, apesar do grande potencial de aplicabilidade, a implementação terapêutica do PRP, torna-se difícil, devido à falta de pesquisas relacionadas á padronização das técnicas, e a insuficiente descrição dos procedimentos adotados. Recomendaram maior números de estudos para determinar a concentração apropriada de plaquetas para as diferentes condições clínicas. Eppley BL et al.<sup>46</sup> em 2004 relataram estudo sobre PRP e os fatores de crescimento analisando a quantidade dos mesmos no plasma e sua relação com a cicatrização.

Kamakura T et al.<sup>47</sup> em 2015 e Hersant B et al.<sup>48</sup> em 2016 melhores resultados quando utilizaram PRP no tratamento de acne associado à dermoabrasão. Cobos R et al.<sup>49</sup> em 2015, relataram benefícios do uso de PRP em úlceras em diabéticos com diminuição do tempo de cicatrização. Prado R et al.<sup>50</sup> em 2015, relataram diferentes protocolos para obtenção dos fatores de crescimento. Díaz-Ley B et al.<sup>51</sup> em 2015, num estudo controlado e randomizado, observaram boa resposta no grupo tratado com PRP intradérmico, no rejuvenescimento facial. Lynch et al.<sup>6,7</sup> em 2016, numa revisão crítica de pesquisas que utilizaram modelos animais e humanos não encontraram evidências suficientes da eficácia do uso do PRP que justificassem seu emprego como rotina, em procedimentos dermatológicos.

Para obtenção do PRP, numerosos protocolos já foram descritos, não havendo padronização quanto ao método. Na década de 70, quando seu uso começou a se popularizar, máquinas sofisticadas eram utilizadas para a plasmaferese. A preparação do PRP, demandava uma coleta de cerca de 500 ml de sangue, em veia central, para se obter uma quantidade significativa de PRP. O uso da centrífuga de mesa tornou a técnica mais simples e acessível.

Na nossa pesquisa, foi adotado o protocolo descrito por Vendramin et al.<sup>17,18</sup> em 2009. Esses autores analisaram sete formas de preparação do PRP, variando a força de centrifugação, em gravidade (g) e o tempo de centrifugação (T). Foram realizados 10 testes para definir reprodutibilidade. O melhor protocolo obtido por esses autores foi adotado em nossa pesquisa que consistiu em dois tempos de centrifugação. A primeira centrifugação foi a 400 g (gravidade) equivalente a 1300 rpm (rotações por minuto) e a segunda a 800 g (gravidade) equivalente a 2600 rpm (rotações por minuto).

A pesquisa avaliou cicatrizes com 4 dias, 1, 3, e 12 meses após a aplicação do PRP. Essas datas foram estabelecidas, por estarem relacionadas com as diversas fases do processo cicatricial, ou seja, a fase inflamatória inicial, (de mais ou menos 4 dias), a proliferativa, (em torno de 10 a 21 dias) e a fase de maturação (que pode ir além dos 12 meses). No decorrer da pesquisa houve variação no número de cicatrizes analisadas, por abandono espontâneo do protocolo de pesquisa. Aos 4 dias, a

presença de hiperemia, sangramento, hematoma, equimose, deiscência, bem como a cooptação da ferida foram considerados na avaliação da qualidade cicatricial. No decorrer da cicatrização, outros fatores relacionados aos aspectos estéticos das cicatrizes foram acrescentados tais como: pigmentação, hipertrofia, largura, sinais inflamatórios e infecção. A padronização da técnica cirúrgica, os cuidados pós-operatórios uniformizados, bem como a não realização de outros procedimentos cirúrgicos, concomitantes, ao longo de todo o estudo, possibilitou a eliminação de vieses, que poderiam interferir nos resultados.

As diferenças mais evidentes em favor da cicatriz na qual foi aplicado o PRP autólogo aconteceram, na avaliação com 4 dias de pós-operatório. Essa observação foi corroborada principalmente pelos resultados do avaliador **1**, que escolheu como melhor cicatriz aquela na qual houve aplicação do PRP em 70% das vezes. O fato do avaliador **2** ter tido opinião coincidente em apenas 53,4% das vezes pode ser explicado pelo maior número de cicatrizes nomeadas por ele como iguais (indiferente). Ambos apresentaram  $P \leq 0,05$  e Índice Kappa moderado. Os resultados mostraram que a intensidade na gradação da qualidade das cicatrizes não foi predominantemente acentuada, porém os avaliadores foram capazes de discernir as diferenças entre as mesmas. Vale salientar que, a diferença nas cicatrizes foi observada pelos próprios pacientes que, muitas vezes manifestaram sua opinião sobre o lado com melhor resultado estético, coincidindo com o lado em que o PRP foi aplicado.

Também aos 3 meses, a concordância entre avaliador **1** e o lado no qual o PRP foi aplicado foi próxima a 70% (66,7%) e o Kappa (0,34), considerado razoável e estatisticamente, muito próximo da concordância além do acaso ( $p=0,05$ ). Quando se comparou os avaliadores, os índices Kappa foram classificados como razoáveis e as concordâncias, estatisticamente além do acaso, para todos os meses, exceto para o primeiro mês.

Aos 12 meses, as concordâncias não foram além do acaso. Não se pode afirmar também, que nesse tempo cirúrgico, houveram diferenças significativas entre ambos os segmentos cicatriciais estudados e se ocorreram por ação direta do PRP.

Nessa fase da cicatrização houve um equilíbrio na qualidade das cicatrizes, pois não foram observadas diferenças significativas entre os segmentos com e sem PRP, por ambos avaliadores. A ausência de complicações, como processo inflamatório acentuado, infecção, sangramento, má cooptação da ferida, foi importante para demonstrar que a aplicação do PRP foi segura e isenta de efeitos colaterais. Se tais efeitos tivessem ocorrido, certamente teria comprometido o resultado estético cicatricial final.

Para graduar a intensidade das diferenças entre as cicatrizes com e sem aplicação de PRP, optou-se pela atribuição de escores na avaliação da melhor cicatriz. Demonstrou-se que, apesar de uma proporção de cicatrizes com a aplicação de PRP ter sido apontada como melhor em relação às que não receberam PRP, a gradação na intensidade dessa diferença observada não foi estatisticamente significativa nos dois grupos de cicatrizes.

Aos 4 dias de avaliação, observou-se que o avaliador **1** nomeou maior porcentagem de cicatrizes **com** PRP como moderada ou acentuadamente melhor (23,5% e 44,1% respectivamente), totalizando 67,6%. Quanto às cicatrizes **sem** PRP encontrou-se 14,3% e 50,0%, respectivamente, totalizando 64,3% para o avaliador **1**. A mesma tendência foi encontrada para o avaliador **2** nessas cicatrizes, cujos percentuais foram 50,0% e 10,0% respectivamente. Ou seja, as cicatrizes com PRP, foram em maior medida avaliadas como moderada ou acentuadamente melhor aos 4 dias, comparadas àquelas sem PRP.

Na avaliação de um mês de pós-operatório, manteve-se a mesma tendência observada aos 4 dias. A proporção de cicatrizes com PRP, tanto para o avaliador **1** quanto para o avaliador **2**, foram classificadas como moderadamente melhor ou acentuadamente melhor, comparativamente àquelas sem PRP.

Após 3 meses da intervenção, manteve-se a mesma tendência observada anteriormente: escores com melhor avaliação entre aquelas cicatrizes com PRP. Os avaliadores **1** e **2** não nomearam quaisquer cicatrizes **com** PRP como acentuadamente melhor. O avaliador **2** não nomeou qualquer cicatriz **sem** PRP como

moderadamente melhor, sendo este percentual diferente de zero entre cicatrizes com PRP (18,2%).

É importante ressaltar que não houve diferenças estatisticamente significativas nos achados, possivelmente pelo número insuficiente de cicatrizes avaliadas. Entretanto, constatou-se uma tendência dos avaliadores, a nomearem como melhores, as cicatrizes nas quais foi aplicado o PRP. Em dois tempos distintos (aos 4 dias e 3 meses), a qualidade da cicatriz com PRP foi significativamente melhor. Observou-se também uma tendência à melhor cicatriz com PRP, na maioria das análises, embora sem significância estatística.

Essa pesquisa demonstrou a eficácia e segurança do uso de PRP autólogo nas cirurgias estéticas de mama e abdome. O modelo randomizado e controlado, adotado nessa pesquisa, para se avaliar os efeitos da aplicação do PRP nas cicatrizes, é inédito, não havendo estudos semelhantes descritos na literatura. São numerosos os trabalhos publicados sobre o uso do PRP autólogo, em diversas especialidades porém são escassos os estudos com relevância. São necessárias mais pesquisas para eliminar as controvérsias que ainda cercam o seu uso, bem como padronizar os métodos de obtenção do mesmo. Nessa pesquisa, o abandono espontâneo do protocolo, por alguns pacientes interferiu na obtenção de significância estatística, por diminuição do número de cicatrizes avaliadas.

O uso intradérmico de PRP autólogo pré-operatório nas margens cirúrgicas mostrou-se promissor e benéfico na evolução do processo cicatricial. Pesquisas complementares serão necessárias utilizando-se maior número de casos para se obter significância estatística e comprovar inequivocamente, os benefícios da aplicação do PRP autólogo na cicatrização.



## 7. CONCLUSÃO

A aplicação do PRP em feridas cirúrgicas de abdominoplastias e mamoplastias demonstrou-se segura, sem efeitos colaterais de ordem sistêmica ou locais que pudessem comprometer prejudicar o paciente e também o processo cicatricial.

A melhor eficácia com a aplicação do PRP foi observada aos quatro dias de avaliação, quando as melhores cicatrizes foram aquelas que tiveram a aplicação do PRP. Apesar de o PRP ter se mostrado mais eficaz na fase inicial de cicatrização, a sua ação foi indiferente nos períodos tardios da cicatrização. Aos doze meses de avaliação, houve uma homogeneização na qualidade das cicatrizes, não sendo possível observar-se diferenças macroscópicas significativas entre os lados com e sem aplicação de PRP.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas cicatrizes quanto à gradação levemente, moderadamente e acentuadamente melhores nos grupos com e sem aplicação do PRP, em nenhum tempo da pesquisa.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001;10(4):225-8.
2. Marx RE *et al.* Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol, Oral Radiol. Endod,* 1998 Jun; 85(6): 638-46.
3. Lemos J. J, Rossi R. Jr, Vila N. Análise do potencial osteogênico do Plasma Rico em Plaquetas no reparo de cavidades ósseas - Estudo histológico em cães – Dissertação de Mestrado em Implantodontia pela Faculdade de Odontologia da Universidade de Santo Amaro. Nov, 2002.
4. Whitlow J *et al.* The acceptance and use of autologous platelet gel. *Perfusion,* v.23, p. 283-289, 2008.
5. Knighton DR. The use of platelet derived wound healing formula in human clinical trials. *Prog Clin Biol Res.* 1988; 266:319-29.
6. Lynch- Introduction. *Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics.* Illinois: Quintessence Books, cap 1, p.1-23, 1999.
7. Lynch- Applications of platelet-rich plasma in dermatology: A critical appraisal of the literature. *J Dermatolog Treat* 2016 Jun;27(3):285-9.
8. Anitua E E *et al.* Plasma rich in growth factors: The pioneering autologous technology for tissue regeneration. *J Biomed Mater Res A* 2011;97(4):536.
9. Rossi Júnior R, Souza Filho Map. Uso de trombina autógena em plasma rico em plaquetas – Proposta de um protocolo simplificado e de fácil reprodução clínica. *Rev. Paul. Odontol.* 2004 set-out; 26(5): 4-9.
10. Man D, Plosker H, Winland Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001;107(1):229-37.
11. Rumalla VK, Borah GL. Cytokines, growth factors, and plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 108:719-33.
12. Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plastic Surgery* v.18 n1 p27-33,2002.
13. Chajchir A. Growth factors in plastic surgery *Aesthetic Plast Surg.* 2005; 29:295-9.
14. Stanley Cohen. Origins of growth Factors: NGF and EGF *J Biol chem.*2008 Dec 5;283(49).

15. Rita Levi-Montalcini & Pietro Calissano: The Nerve-Growth Factor. Scientific American 1979, 240, pp. 44-53.
16. Paulo Henrique da Silva, Yoshio Hashimoto. Coagulação Visão Laboratorial da Hemostasia Primária e Secundária Livraria e Editora Revinter Ltda., 2006.
17. Vendramin FS et al. Plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento, técnica de preparo e utilização em cirurgia plástica. Rev. Col. Bras. Cir. 2006, 33(1):24-8.
18. Vendramin FS, Franco D. & Franco TR. 2009. Método de obtenção do gel de plasma rico em plaquetas autólogo. Revta Bras. Cir. Plást. 24(2):212- 218.
19. Avelar J.M. Abdominoplasty: a new technique without undermining and fat layer removal. Arq. Catarinense de Méd., 29: 147-9, 2000.
20. Pontes R. Abdominoplastia – Ressecção em bloco e sua aplicação em lifting de coxa e torsoplastia. Rio de Janeiro, Revinter, 2004.
21. Saldanha OR et al. Mamoplastia redutora com implante de silicone. Rev Bras Cir Plást. 2010;25(2):317-2.
22. Bozzola AR. Mamoplastia em L. In: Ribeiro L. Cirurgia plástica da mama. Rio de Janeiro: Medsi 1989. p.129-85.
23. Strombeck JO. Macromastia in women and its surgical treatment: a clinical study based on 1.042 cases. Acta Chir Scand 1964; 89(Suppl 341):1-128.
24. Schartzman E. Die technik der mammoplastik. Der Chirurg. 1930; 2:932.
25. De Rossi R et al. Effects of platelet-rich plasma gel on skin healing in surgical wound in horses. Acta Cir Bras. 2009; 24:276-81.
26. Monteiro SO, Lepage OM, Theoret CL. Effects of platelet-rich plasma on the repair of wounds on the distal aspect of the forelimb in horses. Am J Vet Res. 2009; 70:277-81.
27. Camargo F F. Efeito do plasma rico em plaquetas e da fibrina rica em plaquetas na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. (Tese de Mestrado). Porto Alegre: PUCSRS, 2013.
28. Pazzini JM. Plasma rico em Plaquetas empregado na cirurgia reconstrutiva de coelhos. Avaliação de exequibilidade da técnica, achados macroscópicos, e histopatológicos. Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias. Jaboticabal, 2014 XVI 88f.
29. Anitua E Et al. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. Trends Biotechnol. 2006 May;24(5):227-34.

30. Marni W et al. A Pilot Study Evaluating the Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Therapy for Treating Degenerative Tendinopathies: A Randomized Control Trial with Synchronous Observational Cohort. *PLOS ONE*, 2016; 11 (2): e0147842.
31. Mishra A Et al. Sports medicine applications of platelet-rich plasma. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Jun; 13(7): 1185-95. Review.
32. Wasterlain As et al. The systemic effects of platelet-rich plasma injection. *Am J Sports Med.* 2013 Jan; 41:186-93.
33. Dragoo JL et al. Platelet-rich plasma as a treatment for patellar tendinopathy: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2014; 42(3):610-8.
34. Yuksel EP et al. Evaluation of effects of platelet –rich plasma on human skin. *J Cosmetic laser Ther.* 2014 oct, 16(5):206-8.
35. Willemsen JC, Vander Lei B, Stevens Hp. The effects of platelet –rich plasma on recovery time and aesthetic outcome in facial rejuvenation: preliminary retrospective observations. *Aesthetic Plast Surg.* 2014 Oct; 38(5):1057-63.
36. Nofal E Et al. Platelet-rich plasma versus CROSS technique with 100% trichloroacetic acid versus combined skin needling and platelet –rich plasma in t treatment of atrophic acne scars: a comparative study. *Dermatology*
37. Shan GQ et al. Evaluation of the effects of homologous platelet gel on healing lower extremity wounds in patients with diabetes. *Int J. Low Extrem Wounds.* 2013 Mar; 12(1):22-9.
38. Saad S Et al. Platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study. *Int Wound J* 2011 Jun; 8(3):307e12.
39. Sclafani A.P. et al. Modulation of wound response and soft tissue ingrowth in synthetic and allogeneic implants with platelet concentrate. *Arch Facial Plast Surg.* 2005 May-Jun; 7(3):163-9.
40. Ramos-torresilha. *WOUNDS* 2014; 26(7):207-213 Clinical Utility of Growth Factors and Platelet-Rich Plasma in Tissue Regeneration: A Review.
41. Alsousou J, Ali A, Willet K, Harrison P, The role of platelet –rich plasma in tissue regeneration. *Platelets.* 2013; 24: 173-82.

42. Sommeling CE et al. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: A systematic review. *Journal of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery*, v. 66, p. 301– 312, 2013.
43. De Pascale MR et al. Platelet derivatives in regeneration medicine: an Update. *Transfus Med Ver.*2015; Jan:29(1):52-61.
44. Wang L Et al. Platelet –rich plasma for treating acute wounds: a meta –analysis) *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*2014 Jul 22;94(28):2169-74.
45. Marques LF et al. Platelet –rich plasma (PRP}): methodological aspects and clinic applications. *Platelets.* 2015; 26(2):101-13.
46. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(6):1502-8.
47. Kamakura T et al. Platelet-Rich Plasma with Basic Fibroblast Growth Factor for Treatment of Wrinkles and Depressed Areas of the skin. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Nov; 136(5):931-
48. Hersant B Et al. The growing evidence for the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: A review and a proposal for a new standard care. *Wound Repair and Regeneration.* 2015 August 17.
49. Cobos R Et al. Effectiveness and efficiency of platelet rich plasma in the treatment of diabetic ulcers. *curr Pharm Biotechnol.*2015;16(7):630-4.
50. Prado R, Padilla S, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF) technology: simple facts that turn on the lights. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Sep;19(18):3329.
51. Díaz-Ley B Et al. Benefits of plasma rich in growth factors (PRGF) in skin photodamage clinical response and histological assessmen. *Dermatol Ther.* 2015 Jul-Aug;28(4):258-63.
52. Everts PA, Brown Mahoney C, Hoffmann JJ et al. Platelet-rich plasma preparation using three devices: implications for platelet activation and platelet growth factor release. *Growth Factors.* 2006;24(3):165-71.
53. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2003; 83:835-70.

## 9. ANEXOS

### Anexo I

Documento oficial de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG, em 12 de agosto de 2013 (parecer nº 357.067).



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE –15466913.4.0000.5149

Interessado(a): **Profa. Vivian Resende**  
Departamento de Cirurgia  
Faculdade de Medicina- UFMG

#### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 12 de agosto de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "**Uso per-operatório de plasma rico em plaquetas autólogo, nas cicatrizes de abdominoplastias**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Prof. Maria Teresa Marques Amaral**  
Coordenadora do COEP-UFMG

## Anexo II

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLC)

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Eu, \_\_\_\_\_,  
RG \_\_\_\_\_, aceito participar dessa pesquisa, durante procedimento cirúrgico que irei submeter-me nesta clínica (STK Núcleo de cirurgia Plástica) e autorizo os procedimentos abaixo explicitados, estando plenamente consciente e informada em relação aos mesmos. Estou ciente, de que se trata de um trabalho científico, que visa estabelecer os efeitos da aplicação do Plasma Rico em Plaquetas (PCR) autólogo, responsável, pela liberação dos chamados Fatores de Crescimento (FC) na cicatriz cirúrgica e que fazem parte de um conjunto de substâncias que atuam normalmente em todo processo cicatricial, e que são responsáveis, juntamente com outros fatores intervenientes pela boa evolução e qualidade da mesma. Estou ciente de que os Fatores de Crescimento existem normalmente no meu organismo, sendo liberados toda vez que se produz um ferimento. Estou sendo informada que o Plasma Rico em Plaquetas, por se apresentar em concentração mais elevada, após manipulação mecânica laboratorial, ao ser aplicado na ferida cirúrgica, proporciona uma maior concentração de Fatores de Crescimento que segundo trabalhos já publicados e acompanhamento realizados, demonstraram não oferecer nenhuma espécie de malefício, ou interferência negativa na qualidade cicatricial. Estou ciente, de que não terei gastos extras acrescidos às despesas normais contratadas por este procedimento. Os dados coletados, ou seja, observação da cicatriz ao longo do acompanhamento pós-cirúrgico, normal, serão mantidos em sigilo, aos quais terei amplo acesso. Estou ciente, de que uma pequena fração de sangue será coletada, através de punção de veia periférica, (em torno de 40ml), que irá ser processada por centrifugação, e aplicada em uma pequena área (em torno de 5cm) da ferida cirúrgica, ainda na sala de cirurgia. Essa área será comparada posteriormente com o

segmento contralateral, sem a presença de PRP. O restante da cicatriz não receberá qualquer medicação extra, durante o ato cirúrgico. Este procedimento é único, e restrito ao ato cirúrgico em questão. Estou ciente da necessidade de seguir as recomendações pós-operatórias. Estou ciente de que, as possíveis complicações que possam ocorrer, como infecção, deiscência, seromas, são intercorrências que podem acontecer, independentemente do PRP. Não receberei qualquer espécie de pagamento ou vantagens de qualquer natureza por participar dessa pesquisa, a qual me submeto por livre e espontânea vontade.

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_

(dia/mês/ano)

\_\_\_\_\_

(assinatura)