

Plasma rico em plaquetas em dermatologia

Platelet-rich plasma in dermatology

Artigo de revisão

RESUMO

Neste artigo, descrevemos o que é o Plasma Rico em Plaquetas com ênfase na sua utilização em Dermatologia. A aplicação do Plasma Rico em Plaquetas em Medicina vem se tornando mais frequente na última década. A maioria das publicações existentes sobre o tema, vem de áreas como Ortopedia, Medicina Esportiva, e Odontologia. Na nossa área, o PRP vem sendo utilizado com o intuito de promover a aceleração de cicatrização de feridas, como tratamento coadjuvante de rejuvenescimento, alopecias e mesmo após sessões de laser. Para elaboração desta revisão, utilizamos artigos publicados na área e atribuímos a estes, a classificação de “Nível de Evidência Científica” do Oxford Centre for Evidence Based Medicine.

Palavras-chave: plaquetas; dermatologia; sangue.

ABSTRACT

The present article describes Platelet-Rich Plasma, with emphasis on its use in dermatology. The application of this procedure in medicine has become increasingly frequent during the last decade. Most publications on the topic arise from areas such as Orthopaedics, Sports Medicine, and Odontology. In the dermatologic field, Platelet-Rich Plasma has been used in order to promote accelerated wound healing, as an adjuvant treatment in rejuvenation and alopecia, and even after laser sessions. In the present review, the authors used articles published on the subject, attributing the Oxford Centre for Evidence Based Medicine's “Level of Scientific Evidence” classification.

Keywords: blood platelets; dermatology; blood.

INTRODUÇÃO

O uso do plasma rico em plaquetas (PRP) em medicina vem-se tornando mais frequente na última década. A maioria dos estudos sobre o tema é de áreas como ortopedia, medicina esportiva e odontologia. Apenas recentemente começamos a observar publicações em dermatologia. Na nossa área, o PRP vem sendo utilizado com o intuito de promover a aceleração da cicatrização de feridas, como tratamento coadjuvante de rejuvenescimento, alopecias e mesmo após sessões de laser.

O objetivo principal deste artigo é descrever o que vem a ser o PRP e apresentar algumas das publicações existentes em dermatologia.

Em relação às publicações, vamos classificá-las levando em conta os critérios do Oxford Centre for Evidence Based Medicine^{1,2} de “Nível de Evidência Científica”, também adotados pelo Ministério da Saúde como norma para a elaboração de pareceres técnico-científicos (Quadro 1).³

Autores:

Marcia Regina Monteiro¹

¹ Preceptora da Residência de Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes (UMC) – Mogi das Cruzes (SP), Brasil e Fellow em Dermatopatologia na Thomas Jefferson University – Philadelphia, EUA.

Correspondência para:

Dra. Marcia Regina Monteiro
Rua Itapeva 240, cjs 503-4
01332-000 São Paulo - SP
Email: dermarciamonteiro@yahoo.com.br

Data de recebimento: 10/05/2013

Data de aprovação: 05/06/2013

Trabalho realizado em clínica privada – São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

QUADRO 1: Fatores de crescimento presentes nas plaquetas

FATOR DE CRESCIMENTO	ATIVIDADE BIOLÓGICA
TGF (Transforming Growth Factor) Tipos α e β	Controle da proliferação e diferenciação de inúmeros tipos celulares
PDGF (Platelet derived growth factor) α, β, C, D	Potente mitógeno para células do tecido conectivo, inibidor de apoptose, aumenta a motilidade de células mesenquimais, fibroblastos, células endoteliais e neurônios. Pode estar envolvido em processos fisiológicos e em doenças como câncer e aterosclerose
IGF I (Insulin-like growth factor I)	Promove a mediação dos vários efeitos do hormônio do crescimento
FGF I (Fibroblast growth factor I)	Indução da proliferação de fibroblastos e angiogênese
EGF (Epidermal growth factor)	Indutor da diferenciação de células e de mitoses de células de origem ecto e mesodérmicas
VEGF A, B e C (Vascular Endothelial growth factor)	Induz angiogênese através da indução de mitoses em células endoteliais, promove alteração da permeabilidade e fisiologia vascular

A definição aqui utilizada¹ de nível de evidência científica leva em conta os métodos para a realização dos estudos e foi elaborada, com o objetivo de auxiliar os clínicos na tomada de decisões terapêuticas, com base na literatura científica disponível.

Finalmente, é importante destacar que, em julho de 2011, o Conselho Federal de Medicina (CFM) em resposta a uma solicitação da Anvisa, emitiu parecer sobre o uso do PRP. O parecer foi solicitado após reportagens na mídia destacarem os efeitos dessa terapia em ortopedia e dermatologia. O parecer, que pode ser lido na íntegra na página do CFM⁴ na internet, declara: “O plasma rico em plaquetas vem sendo utilizado por alguns médicos com resultados diversos. Em virtude da variedade de tais resultados, ainda não é possível se definir o grau de utilidade nem aprovar em definitivo seu uso na prática terapêutica, tratando-se de procedimento experimental.”

PLASMA RICO EM PLAQUETAS: DO QUE SE TRATA?

Definição

A expressão plasma rico em plaquetas é usada genericamente para descrever uma suspensão de plasma obtida a partir do sangue total, preparada de forma a conter concentrações de plaquetas superiores às encontradas normalmente no sangue circulante. Não há consenso no que diz respeito a qual concentração acima dos valores de referência definiriam o PRP. (Os valores de referência usados para definir normalidade na concentração plaquetária no sangue são de $1,5$ a 4×10^5 plaquetas por μl .)

Entre os pesquisadores ainda não se formou consenso em relação aos valores adequados para se classificar uma amostra de plasma como PRP. Essa é uma das dificuldades que encontramos para avaliação e comparação de resultados em trabalhos científicos. Há pesquisadores preocupados em obter uma padronização desses derivados do sangue, levando em conta quantidades de componentes no PRP, além das plaquetas propriamente ditas.⁵

Sabe-se que o PRP contém diferentes concentrações de células brancas e vermelhas, e que isso pode ter impacto no resultado final do tratamento proposto.

Em 2008, o Ministério da Saúde publicou um guia para o uso de hemocomponentes,⁶ considerando que o concentrado de plaquetas usado para transfusão deveria conter $1 \times 10^7/\mu\text{l}$.

Alguns trabalhos^{7,8} mostram divergência nos conteúdos celulares e de fatores de crescimento nos PRPs obtidos de um mesmo indivíduo quando métodos diferentes são empregados (uma *versus* duas centrifugações, por exemplo). Isso também foi observado quando kits comerciais diferentes são utilizados no preparo das amostras sanguíneas.⁷ Diferenças significativas no resultado final do PRP também foram encontradas num mesmo indivíduo, submetido a coletas sanguíneas sucessivas⁸

Há inúmeros protocolos de obtenção do PRP descritos,^{9,10} porém, genericamente, todos incluem um processo de centrifugação pelo qual os diferentes componentes do sangue total são separados, de acordo com suas diferentes densidades.

Os protocolos diferem em número, tempo e velocidades de centrifugação a que o sangue total é submetido. O volume da amostra inicial de sangue e os tipos de tubos coletores e anticoagulantes utilizados também são diferentes para cada método.

COMPONENTES CELULARES

As plaquetas são fragmentos anucleados de megacariócitos, produzidos na medula óssea.¹¹ Possuem grânulos em seu interior, cujo conteúdo é formado por diversas substâncias, que são liberadas no momento da ativação plaquetária.¹² Entre as principais substâncias liberadas estão os fatores de crescimento (ver tabela), citocinas, moléculas de adesão, integrinas e proteínas da coagulação.

Um aspecto importante a ser considerado, conforme já mencionado, é a quantidade de hemácias e leucócitos no PRP obtido.

Há divergência quanto ao efeito exercido pelos leucócitos remanescentes no PRP nos tecidos tratados. Alguns autores atribuem um efeito inflamatório e portanto maléfico, à presença das células brancas no PRP,¹³ enquanto outros atribuem efeito antibacteriano e imunológico à presença dessas células.¹⁴ A noção atual é de que há diferenças significativas no efeito bioló-

gico do PRP em função de seu conteúdo celular. No estudo de Dohan e colaboradores,¹⁵ os autores procuraram agrupar os diferentes tipos de PRP de acordo com sua composição de leucócitos e fibrina. Sugerem que a quantidade de células brancas presentes no PRP tem grande influência na liberação de fatores de crescimento desse produto. Esse fato teria impacto no efeito biológico do PRP, implicando dificuldade para a comparação e avaliação de resultados clínicos obtidos em pacientes tratados com diferentes composições de PRP, por exemplo.

COMPONENTES SOLÚVEIS

A ativação das plaquetas provoca a liberação dos fatores solúveis presentes no interior dos seus grânulos.¹² A ativação plaquetária depende da adesão de sua superfície a moléculas presentes no endotélio lesado (fator de Von Willebrand, colágeno, fibronectina e laminina) ou se faz através da epinefrina, por exemplo. É muito importante ressaltar que as moléculas presentes no endotélio também são expressas em outros tipos celulares, como demonstrado por Monteiro:¹⁶ a glicoproteína GPIIb/IIIa, presente na membrana das plaquetas e mediadora da adesão ao fator de Von Willebrand no endotélio vascular, foi demonstrada também na membrana de células dérmicas conhecidas como dendrócitos dérmicos.

A presença de receptores de membrana das plaquetas em células dérmicas pode indicar a participação dessas células em processos de reparação e cicatrização.

É importante lembrar que a pele abriga diferentes tipos de células-tronco, entre elas, células presentes no *bulge* do folículo piloso e também células de origem mesenquimal dispersas na derme.¹⁷ Em teoria, os fatores de crescimento liberados pelas plaquetas poderiam atuar nessas células, promovendo diferenciação e proliferação. Esse dado deve ser levado em conta quando se planeja alcançar um objetivo específico com o uso do PRP na pele.

Na tabela abaixo, descrevemos algumas das funções dos fatores de crescimento liberados durante a ativação plaquetária.

APLICAÇÕES EM DERMATOLOGIA

A utilização do PRP em medicina se baseia no fato de as plaquetas conterem diversos fatores de crescimento em seus alfa-grânulos. Esses fatores têm papel conhecido nos processos de reparação tecidual. Desse modo, a concentração dessas substâncias em tecidos lesados poderia ser benéfica para atribuir mais agilidade aos processos de regeneração.

ALOPECIAS

Nos últimos anos, a aplicação do PRP em tratamentos de alopecia vem sendo investigada com mais interesse. Alguns estudos procuram estabelecer os mecanismos moleculares pelos quais o PRP poderia beneficiar esses pacientes. Em um estudo *in vitro* e *in vivo* em animais, Li e colaboradores¹⁸ mostraram que há maior proliferação de células da papila dérmica quando incubadas com PRP, em comparação aos controles. Esse efeito ocorreu por aumento na expressão de FGF-7 (*Fibroblast growth factor 7*) e beta catenina, bem como aumento na sinalização extracelular de Akt e ERK.

Os animais que receberam injeções de PRP subcutâneo mostraram mais velocidade de transição da fase telógena para a anágena, quando comparados aos controles, que receberam apenas injeções de solução salina. Esse estudo indica os mecanismos moleculares pelos quais esses resultados foram encontrados, o que reforça a importância de se continuar estudando o uso do PRP para essa indicação. Esse estudo apresenta nível de evidência 5, já que se baseia em mecanismos fisiológicos em animais e culturas celulares (Quadro 2).

Em estudo publicado em 2006, Uebel¹⁹ mostrou aparente melhora na sobrevivência e pega dos enxertos capilares expostos a PRP, previamente à sua implantação, quando comparados a controles contralaterais, em 20 pacientes do sexo masculino. A limitação desse trabalho se deve ao fato de que a interpretação dos resultados não foi realizada por pesquisadores independentes e também porque a área que recebeu os implantes tratados com PRP não estava bem delimitada. Esse estudo tem nível de evidência 4.

QUADRO 2: Nível de evidência científica por tipo de estudo	
NÍVEL DE EVIDÊNCIA	TIPO DE ESTUDO
1	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados e randomizados
2	Revisões sistemáticas de estudos de coorte
3	Revisões sistemáticas de estudos caso-controle
4	Relato de casos
5	Estudo fisiológico ou estudo em animais

CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

A utilização do PRP para acelerar a cicatrização de feridas é a que mais inspira estudos clínicos. As publicações abordam vários temas, como, por exemplo, seu uso no tratamento de feridas crônicas em pacientes diabéticos, na avaliação da velocidade de reepitelização de áreas doadoras para enxertos de pele e fechamento de úlceras crônicas devido a insuficiências vasculares, entre outros.

Duas revisões sistemáticas de estudos controlados e randomizados sobre a utilização do PRP no tratamento das feridas crônicas tiveram conclusões divergentes.

Após a avaliação de nove ensaios clínicos, Sommeling e colaboradores²⁰ consideraram que o uso do PRP pode ser benéfico como medida adjuvante no tratamento de úlceras crônicas. No entanto, os autores ressaltam a pouca qualidade dos ensaios utilizados na revisão e também da falta de padronização nos métodos empregados para a obtenção do PRP e da forma pela qual foi utilizado.

Na revisão de Cochrane²¹ nove estudos foram incluídos, totalizando 325 pacientes tratados. Os autores utilizaram estudos controlados randomizados, que compararam a utilização do PRP *versus* placebo ou terapias alternativas, no tratamento de úlceras crônicas de qualquer etiologia, em adultos. Os estudos foram selecionados com base em critérios definidos previamente.

te, como por exemplo, seleção de pacientes, coleta de dados e risco de viés. Após a avaliação desses estudos por dois autores independentes, chegou-se à conclusão de que não houve evidência a favor do uso do PRP no tratamento das úlceras, quando comparado a placebo ou outras alternativas. No entanto, devido ao pequeno número de trabalhos incluídos na revisão, alguns com risco de *bias*, os autores sugerem que estudos maiores e mais bem formatados seriam necessários.

De acordo com a classificação de Oxford, revisões sistemáticas de estudos controlados e randomizados correspondem ao nível de evidência 1.

LASER

Há poucas publicações sobre a associação de tratamentos a laser e aplicação concomitante de PRP. Nesses estudos, um número pequeno de pacientes foi submetido a tratamentos com laser fracionado (comprimentos de onda 1550nm²² e 10600nm^{23,24}).

No estudo de Shin,²² 22 pacientes foram tratados com laser de 1550nm, e apenas metade deles recebeu aplicação tópica de PRP após as sessões de laser. Ao final do estudo, o grupo tratado com a combinação de laser e PRP apresentou menor eritema e maior satisfação subjetiva. A conclusão dos autores não mostra superioridade evidente do método combinado sobre a aplicação isolada do laser fracionado.

Em dois estudos^{23,24} associando o tratamento de laser de CO₂ fracionado à aplicação de PRP (injetada intradérmica ou aplicada topicamente após o laser) houve mais rapidez na recuperação do edema e eritema pós-laser em comparação aos pacientes que não receberam esse tratamento, bem como melhor resultado final (avaliado subjetivamente).

Do mesmo modo que em outras aplicações, nesse caso também não houve padronização no método de obtenção do PRP.

Esses estudos estão enquadrados no nível de evidência científica 4.

REJUVENESCIMENTO

Há poucos trabalhos clínicos^{25,26} publicados a respeito da utilização do PRP para fins de rejuvenescimento, e a maioria deles não descreve com clareza o método de obtenção do PRP nem esclarece o conteúdo do material obtido. Conforme já exposto, esses dados têm impacto fundamental na avaliação dos resultados. Além disso, muitos dos trabalhos²⁵ não apresentam grupos-controle e têm como método de avaliação de resultados apenas imagens fotográficas e impressões subjetivas dos pesquisadores e dos pacientes sobre os resultados finais. Esses estudos se enquadram no nível de evidência 4.

Os trabalhos que utilizam animais²⁷ ou culturas celulares^{28,29} estão enquadrados no nível de evidência 5.

A introdução de PRP junto ao meio de cultura de fibroblastos dérmicos humanos levou à maior proliferação dessas células, bem como aumentou sua produção de colágeno,²⁸ em comparação às culturas-controle, que não foram incubadas com PRP. Da mesma forma, a cultura de células-tronco derivadas de tecido adiposo em meio com PRP também aumentou a proliferação dessas células.²⁹ Esse achado reforça a possibilidade de o PRP interferir na biologia das células-tronco presentes na pele. Estudo semelhante em animais demonstrou igual resultado.²⁶

ANEXO: NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

Medicina com base em evidência é conceito que une a boa pesquisa científica e a prática clínica. A prática dessa medicina pressupõe que a escolha de intervenções terapêuticas se deva apoiar, entre outros critérios, na hierarquia das evidências disponíveis no momento. Isso não quer dizer que a experiência profissional do clínico não deva ser levada em conta, mas que a boa pesquisa científica pode auxiliar enormemente na tomada de decisões terapêuticas.

Apresentamos na quadro 2 esquema resumido dos níveis de evidência¹ proposto pelo Oxford Centre for Evidence Based Medicine, que deve ser entendido em associação com o documento introdutório² que o acompanha. Esses níveis dizem respeito exclusivamente a questões relacionadas a tratamento.

O Ministério da Saúde³ adota essa classificação em seus pareceres técnicos. ●

REFERÊNCIAS

- OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> * OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson
- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine [Internet]. Jeremy Howick, Iain Chalmers, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, and Hazel Thornton. "The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence (Introductory Document)". [cited 2013 Jul 09]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 2 ed., rev e ampl. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 62p.
- Portalmedico.org [Internet]. Brasília: Conselho Federal de Medicina; 2010-2013. Processo-consulta CFM nº 1.477/10 – Parecer CFM nº 20/11. [citado 09 Jul 2013]. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/pareceres/CFM/2011/20_2011.htm
- Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T Classification of platelet concentrates: from pure platelet rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009; 27(3):158-67.
- Guia para o uso de hemocomponentes / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 140 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
- Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowanec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, Arciero RA, Beitzel K. Platelet rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 15;94(4):308-16.
- Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, Karas V, Fortier LA. Platelet rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy.* 2012;28(3):429-39
- Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, Guaschino R, Borzini P. Not every PRP-gel is born equal. Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet, RegenPRP-Kit, Plateltex and one manual procedure. *Vox Sang.* 2009;97(2):110-8.
- Dohan Ehrenfest D, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnol.* 2009; 27(3):158-67.
- JWright JH. "The origin and nature of blood plates". *Boston Med Surg Journal.* 1906;154: 643-5.
- Weyrich AS, Schwertz H, Kraiss LW, Zimmerman GA. Protein synthesis by platelets: historical and new perspectives. *J Thromb Haemost.* 2009;7(2):241-6.
- Tidball JG. Inflammatory cell response to acute muscle injury. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27(7):1022-32.
- Moojen DJ, Everts PA, Schure RM, Overdevest EP, van Zundert A, Knape JT, et al. Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Res.* 2008;26(3):404-10.
- Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbé G, Del Corso M, Inchingolo F, et al. The fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(7):1145-52.
- Monteiro MR, Shapiro SS, Takafuta T, Menezes DW, Murphy GF. Von Willebrand factor receptor GPIb alpha is expressed by human factor XIIIa-positive dermal dendrocytes and is upregulated by mast cell degranulation. *J Invest Dermatol.* 1999;113(2):272-6.
- Monteiro MR. Células tronco na pele. *Surg Cosmet Dermatol* 2012;4(2):159-63.
- Li ZJ, Choi HI, Choi DK, Sohn KC, Im M, Seo YJ, Lee YH, Lee JH, Lee Y. Autologous platelet rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatol Surg.* 2012;38 (7 Pt 1):1040-6.
- Uebel CO, da Silva JB, Cantarelli D, Martins P. The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(6):1458-66.
- Sommeling CE, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Stillaert FB, Monstrey S. The use of platelet rich plasma in plastic surgery: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013; 66(3):301-11.
- Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, García J. Autologous platelet rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012:CD006899.
- Shin MK, Lee JH, Lee SJ, Kim NI. Platelet rich plasma Combined with Fractional Laser Therapy for Skin Rejuvenation. *Dermatol Surg.* 2012;38(4):623-30.
- Na Ji, Choi JW, Choi HR, Jeong JB, Park KC, Youn SW, et al. Rapid healing and reduced erythema following ablative fractional CO2 laser resurfacing combined with the application of autologous platelet-rich plasma. *Dermatol Surg.* 2011;37(4):463-8.
- Lee JW, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. The efficacy of autologous platelet rich plasma combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for acne scars: a simultaneous split-face trial. *Dermatol Surg.* 2011;37(7):931-8.
- Redaelli A, Romano D, Marciánó A. Face and neck revitalization with platelet rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(5):466-72.
- Kim IS, Park KY, Kim BJ, Kim MN, Kim CW, Kim SE. Efficacy of intradermal radiofrequency combined with autologous platelet rich plasma in striae distensae: a pilot study. *Int J Dermatol.* 2012;51(10):1253-8.
- Cho JM, Lee YH, Baek RM, Lee SW. Effect of platelet rich plasma on ultraviolet b-induced skin wrinkles in nude mice. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011 Feb;64(2):e31-9.
- Kim DH, Je YJ, Kim CD, Lee YH, Seo YJ, Lee JH, Lee Y. Can Platelet rich plasma be used for skin rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet rich plasma on Human Dermal Fibroblast. *Ann Dermatol.* 2011;23(4):424-31.
- Kakudo N, Minakata T, Mitsui T, Kushida S, Notodihardjo FZ, Kusumoto K. Proliferation-promoting effect of platelet rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(5):1352-60.