

A aplicação do plasma rico em plaquetas no tratamento da alopecia androgenética

The application of platelet-rich plasma in the treatment of androgenic alopecia

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201572658>

Autores:

Rossana Cantanhede Farias de Vasconcelos¹
Karla Azuaga²
Géssica Cantadori Funes Arenas³
João Guilherme Finizola de Vasconcelos⁴
Natalie Schnaider Borelli⁵

¹ Colaboradora e coordenadora do Ambulatório de Cosmiatria da Universidade de Santo Amaro (Unisa) – São Paulo (SP), Brasil.

² Médica dermatologista – Clínica privada – São Paulo (SP), Brasil.

³ Bióloga especialista em análises clínicas e toxicológicas pela Universidade de Guarulhos (UNG-SP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Colaborador do Ambulatório de Cirurgia Dermatológica da Universidade de Santo Amaro (Unisa) – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Residente em dermatologia na Universidade de Santo Amaro (Unisa) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Rossana Cantanhede Farias de Vasconcelos
Rua Barata Ribeiro, 490 – 5o andar – Cerqueira Cesar
01308-000 – São Paulo – SP – Brasil
E-mail: r.vasconcelos@clinicainomina.com.br

Data de recebimento: 26/01/2015

Data de aprovação: 14/06/2015

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro (Unisa) – São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

RESUMO

Introdução: O tipo mais comum de alopecia em ambos os sexos, a androgenética, se caracteriza por alteração no ciclo capilar que leva à miniaturização folicular progressiva. O plasma rico em plaquetas promove a angiogênese tecidual por ação de fatores de crescimento, estimulando o folículo piloso.

Objetivo: Avaliar o crescimento capilar na alopecia androgenética, através de estímulo celular com plasma rico em plaquetas

Métodos: Foram realizadas três injeções subcutâneas de plasma rico em plaquetas em 18 pacientes, em intervalos de 21 dias. A avaliação ocorreu através da comparação de fotos clínicas e dermatoscopia, bem como de questionários respondidos pelos pacientes e observador externo. Para a análise dos resultados foram utilizados testes de Mann-Whitney e de Wilcoxon.

Resultados: Para as 7 mulheres que finalizaram o estudo, a média de melhora foi de 42,85% (pacientes) e de 35,71% (observador externo). Para os 9 homens, a média de melhora foi de 25,55% (pacientes) e 18,88% (observador externo). Na dermatoscopia foram observados espessamento dos fios, melhora da circulação local e aumento do número de folículos

Conclusões: Foi constatada resposta eficiente e satisfatória na técnica de injeções subcutâneas do plasma rico em plaquetas em alopecia androgenética.

Palavras-chave: alopecia; plasma rico em plaquetas; dermatologia

ABSTRACT

Introduction: Introduction: Androgenic alopecia is the most common type of alopecia. It is characterized by alterations in the hair cycle, leading to progressive follicular miniaturization. Platelet-rich plasma, promotes angiogenesis in the tissue by action of growth factors, which stimulate the hair follicle

Objective: To evaluate the hair growth in androgenic alopecia, through cell stimulation performed with the subcutaneous injection of platelet-rich plasma.

Methods: Three injections of platelet-rich plasma were performed in 18 patients, at 21-day intervals. The evaluation was performed through comparative clinical photographs, dermoscopy, as well from responses to questionnaires. The Mann-Whitney test and Wilcoxon test were used to analyze the results.

Results: For seven women who completed the study, the average improvement was 42.85% (patients) and 35.71% (external observer). For the 9 males, the average improvement was 25.55% (patients) and 18.88% (external observer). In Dermoscopy were observed thickening of hairs, improved local circulation and increased number of follicles.

Conclusions: An effective and satisfactory response in androgenic alopecia was verified in relation to the platelet-rich plasma injection technique.

Keywords: alopecia; platelet-rich plasma; dermatology

INTRODUÇÃO

A alopecia androgenética (AAG) afeta homens e mulheres e é a alopecia mais comum em ambos os sexos. Sabe-se que seu aparecimento está relacionado com a idade e o sexo. Nos asiáticos e nos negros é um pouco menos frequente. Pode ter início em qualquer idade a partir da puberdade, acometendo até 80% dos homens e 40% das mulheres aos 70 anos (caucasianos), com aumento gradativo da incidência com a idade.^{1,2}

É caracterizada por alteração no ciclo de crescimento capilar levando à miniaturização folicular progressiva com transformação de fios terminais em velos e produção de hastes capilares mais curtas, finas e menos pigmentadas.³

Sabe-se que cada folículo possui mecanismo de controle individual, ditado por diversas substâncias como hormônios, citocinas, fatores de crescimento e influências do meio ambiente.³

A etiopatogenia é multifatorial, com predisposição genética de herança poligênica. A testosterona é o andrógeno circulante mais potente com concentrações superiores em homens, na região da papila dérmica folicular a enzima 5- α -redutase tipo II promove a conversão da testosterona em seu metabólito di-hidrotestosterona (DHT), que por sua vez promove encurtamento da fase anágena, aumento da porcentagem de telógenos, miniaturização dos folículos e desenvolvimento da AAG. Sua afinidade por receptores androgênicos é cinco vezes maior do que a da testosterona.^{2,3}

A 5 α -redutase está presente em maiores níveis e com atividade aumentada nos folículos do couro cabeludo de indivíduos acometidos. Além disso, seus níveis são mais elevados nos folículos frontais em comparação aos folículos occipitais de mulheres e homens com AAG. Já na AAG feminina, existe complexidade maior em relação à etiopatogenia, já que nem todos os casos apresentam resposta clara aos antiandrogênicos. As características clínicas da alopecia androgenética masculina e feminina também diferem entre si.^{2,3}

Clinicamente existe rarefação variável da região frontoparietal, vértex e bitemporal, sendo que usualmente a região occipital se apresenta normal. Para caracterizar esses diferentes padrões clínicos foram realizadas duas classificações distintas para cada tipo de alopecia: classificação de Ludwig para as mulheres e Hamilton-Norwood para os homens.⁴ Figuras 1 e 2

Em relação ao diagnóstico, não há exame padrão ouro para a AAG. Além do exame físico atentando para o padrão e grau de acometimento da alopecia, é fundamental a realização de anamnese completa visando descartar outras causas. A dermatoscopia é exame rápido, não invasivo, capaz de fornecer dados importantes para o diagnóstico. As principais alterações são: diminuição na densidade capilar, pontos amarelos, diversidade no diâmetro dos fios, que corresponde à miniaturização dos fios, e aumento do número de fios *vellus*.^{2,3}

O tratamento da alopecia androgenética tem, pelo menos, quatro objetivos básicos: prevenir a evolução da alopecia, estabilizar o processo de miniaturização, reverter o processo de miniaturização e aumentar a densidade capilar.⁴ A documentação fotográfica padronizada desde o início do tratamento, bem como no seguimento, permite decisões terapêuticas mais apropriadas

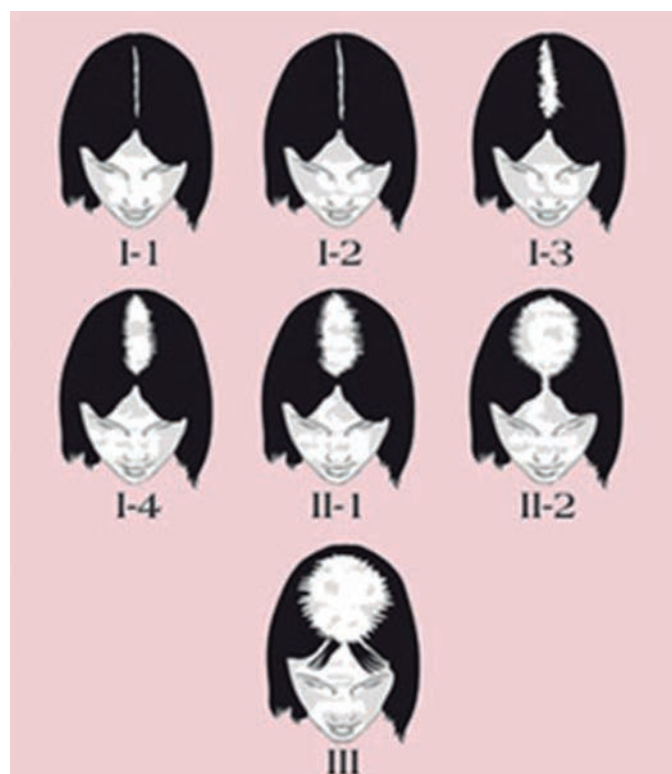


FIGURA 1: Classificação de Ludwig

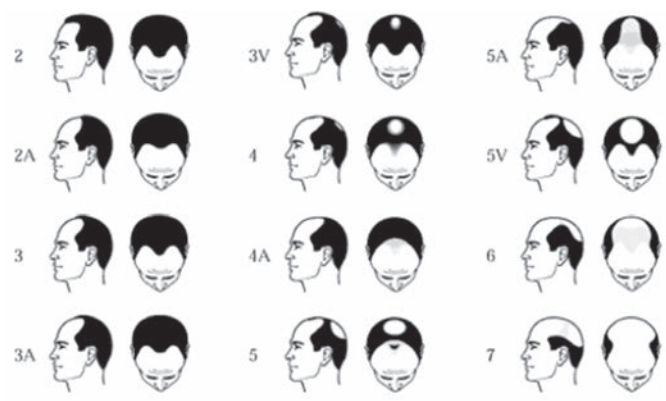


FIGURA 2: Classificação de Hamilton-Norwood

tanto por parte do médico como do próprio paciente.³

Embora inúmeras medicações tenham sido lançadas para o tratamento da AAG, poucas resistiram ao tempo. Dentre elas duas se destacaram por apresentar mais evidências de resultados: finasterida via oral e minoxidil tópico, ambas necessitando de uso crônico para resultados satisfatórios, e nenhuma delas restaura toda a perda capilar.²⁻⁴

Incentivar o estudo desses aspectos e a busca de novos conhecimentos é de fundamental importância diante da grande prevalência dessa desordem e do prejuízo psicossocial que ela acarreta.

É de conhecimento geral o papel das plaquetas na hemostasia; a utilização das plaquetas como veículo de armazenamento e transporte de sinais celulares, porém, é conceito novo.⁵

O plasma rico em plaquetas (PRP) é produto derivado do processamento laboratorial do sangue autógeno, coletado no período pré-operatório, processado para concentração das plaquetas sendo rico em fatores de crescimento, que são liberados dos grânulos alfa, contidos no interior da plaqueta, após a ativação plaquetária. Toda a carga proteica é liberada em 48 horas. É produto orgânico, atóxico e não imunorreativo, por ser autógeno.⁶⁻⁸

O objetivo da utilização do PRP consiste em acelerar a regeneração tecidual, partindo do princípio da influência das plaquetas nos processos de hemostasia, a partir da lesão endotelial, processos inflamatórios, com a presença de macrófagos e neutrófilos, e processo de regeneração e cicatrização, em que existe a presença de fatores de crescimento derivados das plaquetas que provocam a proliferação e diferenciação celular até o reparo e total regeneração do tecido lesado.⁵

A técnica foi inicialmente utilizada na odontologia e posteriormente na ortopedia, com benefícios cientificamente comprovados. Atualmente existem outras áreas de aplicações do PRP, como, por exemplo, no tratamento de fotoenvelhecimento,⁹ implante capilar,¹⁰⁻¹² pé diabético,^{13, 14} cirurgia plástica¹⁵⁻¹⁷ ou simplesmente para promover a angiogênese em tecidos com pouca vascularização ou circulação prejudicada.^{14,18-24}

Neste estudo, vamos avaliar o efeito do plasma rico em plaquetas em pacientes com quadro de alopecia androgenética.

OBJETIVO

O objetivo do estudo é avaliar o crescimento capilar através de estímulo celular realizado com as aplicações subcutâneas de plasma rico em plaquetas nas regiões acometidas. Não foi associado nenhum outro tratamento a fim de avaliar a resposta isolada do PRP nos pacientes com diferentes graus de alopecia androgenética.

METODOLOGIA

Foram selecionados 18 indivíduos voluntários entre homens e mulheres, de 18 a 60 anos de idade. Utilizamos como método de exclusão: pacientes com disfunções hormonais, deficiência nutricional, anemia, psoríase, doença autoimune, diabéticos, gestantes, lactantes, pacientes em uso de anticoagulantes e em uso de isotretinoína oral.

Os indivíduos foram submetidos à anamnese realizada pela médica responsável, e foram solicitados exames laboratoriais como: hemograma completo, ferro sérico, ferritina, zinco, TSH, T4L, FAN e glicemia de jejum, para avaliação e seleção dos indivíduos.

Todos os participantes do projeto assinaram termo de consentimento, em que era explicado cada passo do estudo, orientações e possíveis efeitos colaterais. Também foi assinado termo de autorização para divulgação de resultados e fotos em veículos de comunicação. O projeto foi enviado ao Comitê de

Ética e aprovado de acordo com CAAE 25086613.4.0000.0081.

Todos os procedimentos, como avaliações, preparo do PRP e infiltrações, foram realizados no Instituto de Terapia Celular Aplicada – ITCA, clínica particular envolvida no projeto de pesquisa, em conjunto com a equipe do estudo, médicos e bióloga.

O PRP foi processado pela bióloga responsável pela pesquisa, seguindo protocolo registrado como Protocolo Cantadori (Reg. 508.102 – Biblioteca Nacional do RJ), respeitando todas as normas de biossegurança e assepsia.

Foram programadas três aplicações de PRP a cada 21 dias. Em todas as sessões o voluntário passou pelo processo de coleta de sangue para o processamento do PRP e infiltrações nas áreas acometidas logo em seguida. O procedimento teve duração média de 90 minutos por paciente, sempre com acompanhamento da bióloga e da médica responsáveis pelo projeto.

As infiltrações foram realizadas pela médica responsável, com material estéril e agulhas 26 G ½. Foram aplicados 0,2ml de PRP intradérmico em cada ponto da região acometida, com espaços em torno de 2cm entre esses pontos. O volume de PRP processado foi individualizado de acordo com o tamanho da região a ser tratada em cada paciente.

Os voluntários foram avaliados através de fotos e dermatoscopia; ambas realizadas pré-tratamento e antes de cada sessão realizada. Trinta dias após o final da terceira aplicação, eles retornaram para nova documentação fotográfica e dermatoscópica, e responderam a um questionário onde havia uma escala de satisfação do tratamento, para a avaliação final do projeto.

RESULTADOS

Dos 18 pacientes atendidos, um desistiu após a primeira aplicação, e um não retornou para documentação final.

Entre as sete mulheres do grupo, a classificação da AAG (de acordo com a escala de Ludwig) encontrava-se entre GI2 e GIII1. (Quadro 1)

Nos nove homens, os graus variaram de GIIA a GVI, de acordo com a classificação de Hamilton-Norwood. (Quadro 2)

Foi realizada avaliação após o término das aplicações pelo próprio paciente e por um observador externo através da documentação fotográfica; além da avaliação dermatoscópica pré e pós-tratamento.

Os resultados são demonstrados na tabela 1.

Todos os pacientes apresentaram algum grau de melhora

QUADRO 1: Classificação dos pacientes do sexo feminino segundo classificação de Ludwig

Paciente número 1	Grau II1
Paciente número 2	Grau I2
Paciente número 3	Grau I3
Paciente número 4	Grau I4
Paciente número 5	Grau I3
Paciente número 6	Grau I3
Paciente número 7	Grau I4

QUADRO 2: Classificação dos pacientes do sexo masculino segundo classificação de Hamilton-Norwood

Paciente número 1	Grau III V
Paciente número 2	Grau III V
Paciente número 3	Grau II A
Paciente número 4	Grau V
Paciente número 5	Grau VI
Paciente número 6	Grau III V
Paciente número 7	Grau III
Paciente número 8	Grau V A
Paciente número 9	Grau IV A

TABELA 1: pacientes do gênero masculino ou feminino segundo as diferenças percentuais entre as avaliações do paciente e do observador

	Feminino		Masculino		$\Delta\%$
	Paciente	Observador	Paciente	Observador	
	70	40	20	20	0
	50	50	20	10	50
	30	30	20	10	50
	50	40	20	30	33,3
	40	30	30	0	33,3
	10	20	30	30	0
	50	40	30	20	33,3
			20	20	0,0
			30	20	33,3
Média	42,9	35,7	1,1	25	18,9
Mediana	50	40	20	30	20

$$z = 1,32 \text{ (} p = 0,1858 \text{)}$$

$$\Delta\% = \text{avaliação do paciente} - \text{avaliação do observador} \times 100$$

avaliação do paciente

tanto na sua própria avaliação como na avaliação do observador externo (Figuras 3 a 6).

O quadro 3 mostra o grau de melhora dos pacientes independente do sexo.

1. Teste de Mann-Whitney²⁵ com o objetivo de comparar os pacientes do gênero feminino ou masculino em relação às diferenças percentuais ($\Delta\%$) observadas entre as avaliações dos pacientes e observador externo, demonstrado na quadro 1. Para o cálculo dos valores ($\Delta\%$), aplicou-se a fórmula:

$$\Delta\% = \frac{\text{avaliação paciente} - \text{avaliação observador}}{\text{avaliação paciente}} \times 100$$

1. Teste de Wilcoxon²⁵ com o objetivo de comparar os escores (%) de avaliação de cada paciente e observador, em relação ao grau de melhora. Esse teste foi aplicado independente do gênero do paciente, conforme quadro 2.

Como podemos observar, no grupo das mulheres a média de melhora foi de 42,85% na avaliação das próprias pacientes; e para o observador externo foi de 35,71%. Para os homens, a média de melhora de acordo com os pacientes foi de 25,55%; e para o observador externo 18,88%. A porcentagem de melhora de todos os pacientes foi de 33,12% (no critério dos pacientes) e 26,25% (para o observador externo).

**FIGURA 3:** Pré e pós-tratamento com PRP**FIGURA 4:** Pré e pós-tratamento com PRP



FIGURA 5: Pré e pós-tratamento com PRP

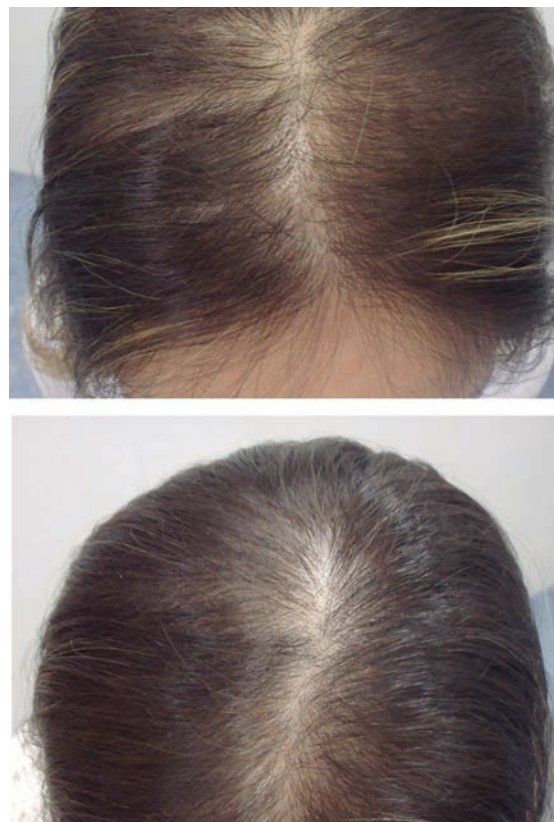


FIGURA 6: Pré e pós-tratamento com PRP

Na dermatoscopia foram observados as seguintes alterações: espessamento dos fios, melhora da circulação local e aumento do número de folículos (Figuras 7 e 8).

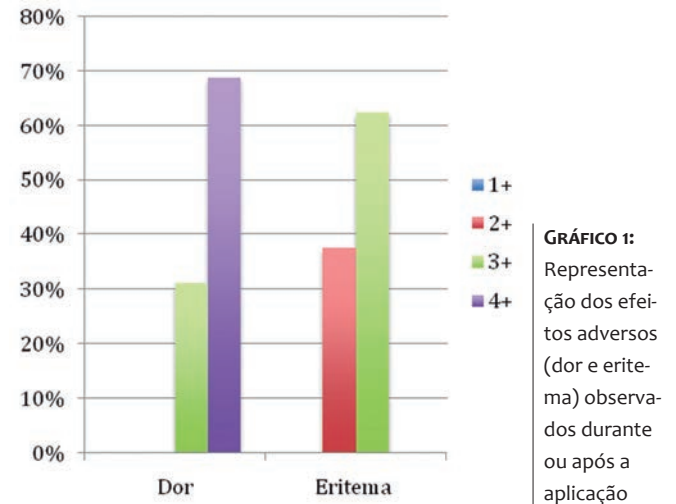
Como efeitos adversos foi relatada apenas dor local no momento da aplicação por todos os pacientes. Dois pacientes persistiram com a dor durante dois dias, um paciente relatou quadro de cefaleia um dia após a aplicação, e os outros 12 pacientes referiram melhora da dor algumas horas após o procedimento. Foi observado também um halo eritematoso no ponto da aplicação, não ocorrendo nenhum caso de hematoma local. A dor e o eritema foram classificados segundo escala de 1+ até 4+ (máximo do sintoma) e estão representados no gráfico 1 a seguir:

Nenhum outro sintoma ou efeito adverso foi relatado pelos pacientes.

DISCUSSÃO

Os fatores de crescimento podem agir como agentes mitogênicos, melhorando a proliferação de certos tipos de células, ou ser morfogênicos, alterando, assim, o fenótipo celular. Estudos específicos do PRP identificam uma lista completa de fatores de crescimento, entre eles, PDGF, FGF, TGF, IGF, EGF e VEGF⁶⁻⁸

Para os casos de alopecia existem trabalhos mostrando a eficiência do PRP no crescimento capilar. Em sua tese sobre a aplicação do PRP em cirurgias de microimplantes capilares, Mates²⁶ verificou a eficácia dos fatores de crescimento na



densidade e crescimento capilar, diminuição da abrupta apoptose e conseguiu, através da angiogênese, estimular novas e eficientes mitoses para o reinício da nova fase anágena; atuando assim como agente acelerador da regeneração e remodelagem tecidual em vários tipos de lesões.

Com base nas evidências científicas dos efeitos relatados do PRP, propusemos, em nosso estudo, avaliar a resposta isolada do PRP nos quadros de alopecia androgenética. Como constatado, todos os pacientes apresentaram algum grau de melhora, resultando em média de 33%. A análise estatística

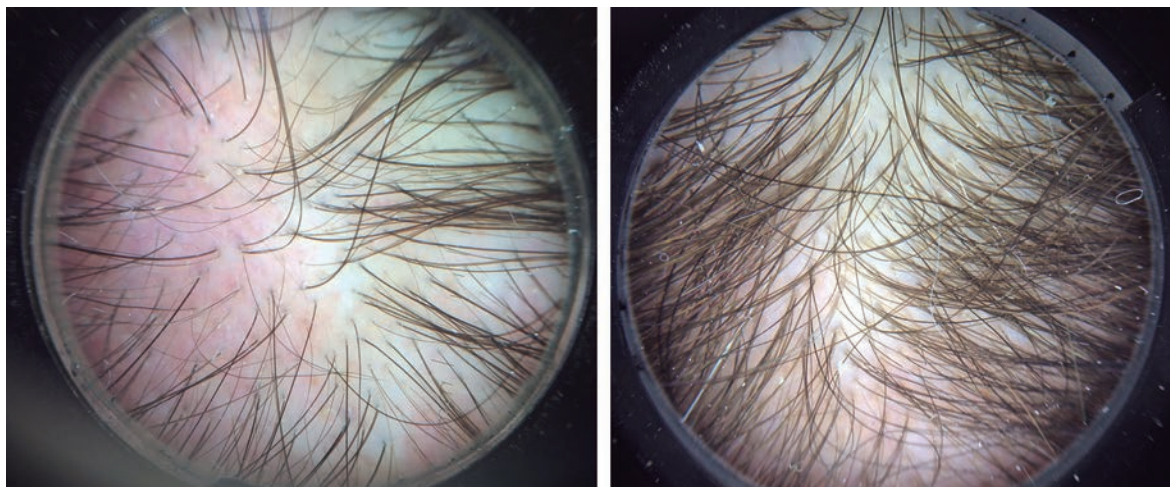


FIGURA 7: Dermatoscopia paciente do sexo feminino

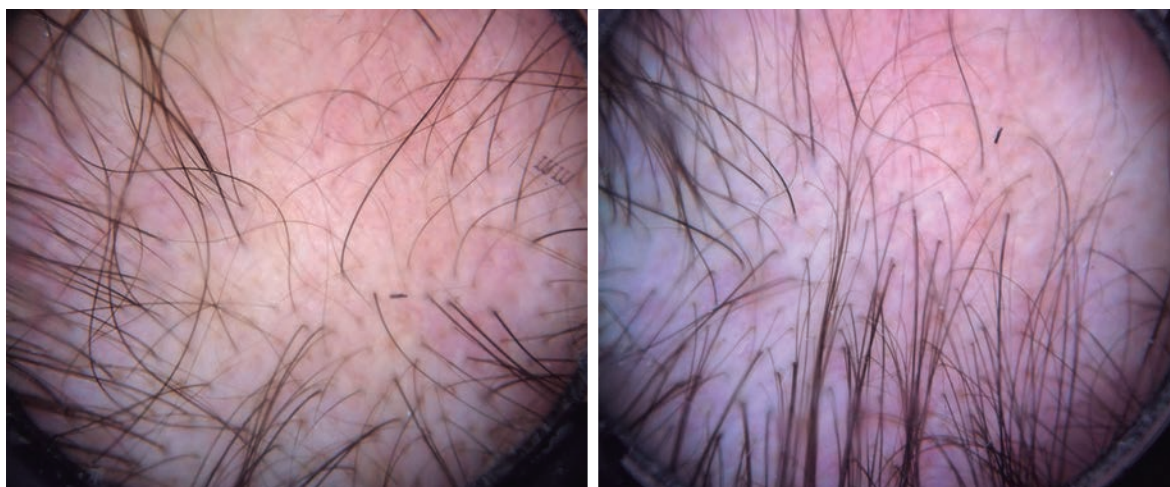


FIGURA 8: Dermatoscopia paciente do sexo masculino

mostrou ainda que os valores percentuais de satisfação dados pelos pacientes foram significativamente maiores do que os do observador externo ($p = 0,0072$). Esse fato foi ao encontro da resposta positiva da maioria dos pacientes quando questionados se se submeteriam a mais sessões do procedimento para melhores resultados. Quanto aos efeitos adversos, a queixa de todos os pacientes foi de dor no momento da aplicação com resolução em algumas horas.

Em relação às alterações observadas na dermatoscopia de nosso estudo, notamos melhora da circulação local, melhora da miniaturização e aumento dos folículos, assim como foi relatado em artigo publicado em 2013 na *Dermatologic Surgery*, que avaliou a ação do PRP no folículo piloso e revelou diferença significativa no número de folículos novos na área tratada.²⁷

Nos tratamentos já preconizados para alopecia androgenética, as medidas farmacológicas diferem entre homens e mulheres.^{1,4} Em nosso estudo notamos resultado desigual entre os sexos; resposta mais evidente e satisfatória no grupo das mulheres (média: 42,9%) em relação aos homens (média: 25,6%).

Embora a etiologia da AAG masculina e feminina seja diferente, a alteração folicular parece ser igual, havendo miniaturização folicular; nas mulheres, entretanto, a interferência hormonal é incerta e suspeita-se de que outros hormônios possam estar envolvidos, como estrogênio e prolactina.^{2,3}

Questionamos se essa diferença encontrada em nosso resultado seria atribuída simplesmente à menor influência androgênica ou ao estágio clínico do quadro em relação aos homens; assim como já relatado em estudo realizado por JM Pereira et al.²⁸

Como efeitos colaterais observamos apenas dor e eritema, com regressão espontânea. Trabalhos publicados mostram ainda que a ação biológica dos fatores de crescimento só aceleram todo o processo de regeneração e recuperação, sem ter nenhum potencial carcinogênico.²⁹ Estudo realizado em 2009 com objetivo de tratar carcinoma basocelular em paciente de 54 anos demonstrou possível regressão no estágio do tumor após o tratamento com PRP.²⁹

De acordo com a literatura, os fatores de crescimento do PRP atuam como mediadores na maturação celular e são responsáveis pelos processos de reparação de danos teciduais. Têm ação importante de angiogênese, aumentando o processo microcirculatório local e ativando vários grupos celulares na integração e vitalidade dos tecidos.^{26,30,31}

CONCLUSÃO

Os objetivos fundamentais no tratamento da alopecia androgenética visam aumentar a cobertura do couro cabeludo e retardar a progressão da queda. Além disso, esclarecer o paciente quanto aos mecanismos da doença e à sua expectativa na terapêutica é fundamental para a adesão ao tratamento.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia, a queixa de alopecia está entre as dez mais frequentes nos consultórios dermatológicos em pacientes de 15 a 39 anos.³ Apesar dessa elevada frequência e das medidas terapêuticas já

existentes, o tratamento satisfatório da AAG continua sendo um desafio para o dermatologista. Sendo assim, ainda que existam muitos estudos sobre o assunto, trabalhos científicos que evidenciem novas opções terapêuticas se tornam relevantes.

Constatamos neste estudo resposta eficiente e satisfatória na técnica de infiltrações do PRP, mesmo que de forma isolada. Sabemos que na AAG a ação da DHT é importante para o desencadeamento do quadro, e são necessários tratamentos que atuam nessa frente. Como o PRP não possui essa ação, ele se mostra como uma medida importante na associação com terapias de bloqueio androgenético para manutenção e melhora da resposta terapêutica.

Com base na revisão bibliográfica realizada e nos resultados do estudo apresentado, esse método nos proporciona uma alternativa interessante para o tratamento da alopecia androgenética; o que nos leva a pensar em mais uma opção eficaz para associar a outras já existentes, a fim de aprimorar os resultados terapêuticos da AAG. ●

REFERÊNCIAS

1. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia Básica*. 3a ed São Paulo: Artes Médicas; 2007. p. 432-34.
2. Torres F, Tosti A. *Atlas de Doenças do Cabelo*. Rio de Janeiro: Revinter; 2013. p. 13-63.
3. Brenner-Mulinari F, Seidel G, Hepp T. Entendendo a alopecia androgenética. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011;3(4): 329-37.
4. Junior WB, Chiacchio ND, Criado PR. *Tratado de Dermatologia*. São Paulo: Atheneu; 2010. p.984-99
5. Pontual MAB, Magini RS. Plasma Rico em Plaquetas PRP e Fatores de Crescimento das Pesquisas Científicas à Clínica Odontológica. São Paulo: Ed.Santos; 2004. p. 163-87.
6. Lieberman J, Daluiski A, Einhorn TA. The Role of Growth Factors in the Repair of Bone. *Biology and Clinical Applications*. Investigation performed at the Department of Orthopaedic Surgery, University of California at Los Angeles Medical Center, Los Angeles, California, and the Department of Orthopaedic Surgery, Boston University Medical Center, Boston, Massachusetts. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84(6):1032-44.
7. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of Growth Factor Levels Using a Simplified Method of Platelet-Rich Plasma Gel Preparation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 58(3):297-300
8. Sierra ALP, Aranegui RO, Ares MM, Martínez JLQ, González JMM. Quantification of growth factors by using a new system for obtaining platelet-rich plasma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(4): 614-8.
9. Redaelli A, Romano D, Marciàno A. Face and Neck Revitalization with Platelets - Rich Plasma (PRP). *Clinical Outcome in a series of 23 Consecutively Treated Patients*. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(5): 466-72
10. Uebel CO. *Ação do plasma rico em plaquetas e seus fatores de crescimento na cirurgia dos microimplantes capilares [tese]*. Porto Alegre: PU-CRS, 2006.
11. Li ZJ, Choi HI, Choi DK, Sohn KC, Im M, Seo YJ, et al. Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth. Department of Dermatology, School of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea. *Dermatol Surg*. 2012; 38(7): 1040-6
12. Takikawa M, Nakamura S, Nakamura S, Ishirara M, Kishimoto S, Sasaki K, et al. Enhanced Effect of Platelet-Rich Plasma Containing a New Carrier on Hair Growth. *Dermatol Surg*. 2011; 37(12): 1721-9.
13. Bennett SP, Griffiths GD, Schor AM, Leese GP, Schor SL. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Surg*. 2003;90(2): 133-46.
14. Buza PW. Combination Platelet Leukocyte Rich Plasma (PLRP/PRP) and Hyperbaric Systemic Oxygenation (HBO) is Safe and Effective in the Treatment of Refractory Wounds. 2003, 2-13 Não localizei publicação!
15. Cervelli V, Palla L, Pascali M, Angeli B de, Curcio BC, Gentile P. Autologous Platelet-Rich Plasma Mixed with Purified . Fat Graft in Aesthetic Plastic Surgery . *Aesth Plast Surg*. 2009,33(5): 716-21.
16. Clevens RA . Autologous Platelet Rich Plasma in Facial Plastic Surgery. *Proceedings. 8th International Symposium of Facial Plastic Surgery*. NewYork city, USA. Center for Facial Cosmetic Surgery - Melbourne, FL. 2002, May; 1-5.
17. Sclafani AP, McCormick AS . Induction of Dermal Collagenesis, Angiogenesis, and Adipogenesis in Human Skin by Injection of Platelet-Rich Fibrin Matrix. *Arch Facial Plast Surg*. 2012;14 (2):132-6.

18. Roy S, Driggs J, Elgharably H, Biswas S, Findley M, Khanna S, et al. Platelet-rich fibrin matrix improves wound angiogenesis via inducing endothelial cell proliferation. *Wound Rep Reg*. 2011; 19(6): 753-66.
19. Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, Gosens T. Positive Effect of an Autologous Platelet Concentrate in Lateral Epicondylitis in a Double-Blind. Randomized Controlled Trial: Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroid Injection With a 1-Year. *Am J Sports Med*. 2010; 38(2): 255-62.
20. Asahara T, Bauters C, Zheng LP, Takeshita S, Bunting S, Ferrara N, et al. Synergistic Effect of Vascular Endothelial Growth Factor and Basic Fibroblast Growth Factor on Angiogenesis in Vivo. *Circulation*. 1995;92(9 Suppl):II365-71.
21. Matsui M, Tabata T. Enhanced Angiogenesis by Multiple Release of Platelet-Rich Plasma Contents and Basic Fibroblast Growth Factor from Gelatin Hydrogels. *Acta Biomaterialia*. 2012; 8: 1792-1801.
22. Anitua E, Sánchez M, Zalduendo MM, Fuente M de La, Prado R, Orive G, et al. Fibroblastic response to treatment with different preparations rich in growth factors. *Cell Prolif*. 2009;42(2):162-70.
23. Yoshikawa T, Tohyama H, Katsura T, Kondo E, Kotani Y, Matsumoto H, et al. Effects of Local Administration of Vascular Endothelial Growth Factor on Mechanical Characteristics of the Semitendinosus Tendon Graft After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Sheep. Department of Sports Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan, the Department of Orthopaedic Surgery, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, and the Department of Orthopaedic Surgery, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan. *Am J Sports Med*. 2006; 34(12):1918-25.
24. Vang SN, Brady CP, Christensen KA, Allen KR, Anderson J E, Isler JR, et al. Autologous Platelet Gel in Coronary Artery Bypass Grafting: Effects on Surgical Wound Healing. *J Extra Corpor Technol*. 2007;39(1):31-8.
25. Siegel SE, Castellan JR, NJ. *Estatística não paramétrica para ciências do comportamento*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. p .448
26. Mates PC. *Plasma rico em plaquetas e seus fatores de crescimento na cirurgia de microimplantes capilares*. Curitiba: Universidade Tuiuti do Paraná; 2011.
27. Miao Y1, Sun YB, Sun XJ, Du BJ, Jiang JD, Hu ZQ. Promotional effect of platelet-rich plasma on hair follicle reconstitution in vivo. *Dermatol Surg*. 2013;39(12): 1868-76.
28. Yoshitake T, Takaeda A, Ohki K, Inoue Y, Yamawaki T, Otsuka S, et al. Five-year efficacy of finasteride in 801 Japanese men with androgenetic alopecia. *J Dermatol*. 2015; 42(1): 1-4.
29. Kleintjes WG. Treatment of basal cell carcinoma with autogenous growth factors and adipose-derived stem cells. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 126(6): 312-13.
30. Weinberg WC, Brown PD, Stetler-Stevenson WG, Yuspa SH. Growth factors specifically alter hair follicle cell proliferation and collagenolytic activity alone or in combination. *Differentiation*. 1990;45(3):168-78.
31. Vick VL, Holds JB, Hartstein ME, Rich RM, Davidson BR. Use of autologous platelet concentrate in blepharoplasty surgery. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2006;22(2):102-4.