



ARTIGO ORIGINAL

O plasma autólogo rico em plaquetas é capaz de aumentar a densidade capilar em pacientes com alopecia androgenética? Revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados ☆,☆☆



Lucas Kieling ¹, Ana Terezinha Konzen ², Rafaela Koehler Zanella ³ e Denis Souto Valente ¹

¹ Divisão de Clínicas Cirúrgicas, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

² Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Recebido em 2 de agosto de 2023; aceito em 12 de janeiro de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Alopecia;
Metanálise;
Plasma rico em
plaquetas;
Revisão sistemática

Resumo

Fundamentos: O plasma rico em plaquetas (PRP) vem expandindo seu uso para a alopecia androgenética (AAG).

Objetivos: Avaliar a eficácia do PRP em comparação ao placebo na AAG.

Métodos: Foi realizada busca abrangente em sete bases de dados, até 01/04/2023. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados com foco no uso de PRP na AAG para aumentar a densidade capilar. Foram incluídos pacientes com idade entre 15 e 63 anos, com diagnóstico de AAG caracterizada pelas escalas Norwood I–VII e Ludwig I–III. Foram excluídos estudos com tamanho amostral < 10, sem método de processamento do PRP, com foco em terapias complementares ou outras alopecias. Foram realizadas análises de subgrupos para ativador, método de centrifugação, desenho do estudo, risco de viés e gênero. A metarregressão foi conduzida para ativador, método de centrifugação, desenho e gênero. GRADEpro foi utilizado para avaliar a certeza das evidências, e a ferramenta RoB-2 para avaliar o risco de viés. A assimetria foi medida por meio do gráfico de funil seguido do teste de Egger. O protocolo do estudo foi registrado na base de dados PROSPERO (CRD42023407334).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.01.002>

☆ Como citar este artigo: Kieling L, Konzen AT, Zanella RK, Valente DS. Is autologous platelet-rich plasma capable of increasing hair density in patients with androgenic alopecia? a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. An Bras Dermatol. 2024;99:847–62.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mails: lucas.kieling@ufcspa.edu.br, kieling_lucas@hotmail.com (L. Kieling).

Resultados: Foram selecionados 555 registros e incluídos 14 estudos envolvendo 431 pacientes para síntese qualitativa, com 13 estudos incluídos na metanálise. A metanálise demonstrou diferença média de 27,55 fios/cm² e IC95% (14,04; 41,06), I² = 95,99%, p < 0,05. A metanálise do diâmetro do cabelo apresentou diferença média de 2,02 μm, IC95% (-0,85 μm; 4,88 μm) e I² = 77,11% (p = 0,02), com evidência de baixa qualidade.

Limitações do estudo: Os estudos eram altamente heterogêneos, de baixa qualidade e apresentavam evidente viés de publicação.

Conclusões: Estudos altamente heterogêneos com viés de publicação sugerem que o PRP efetivamente aumenta a densidade capilar na AAG, assim sendo são recomendados mais ensaios clínicos randomizados de alta qualidade para fortalecer as evidências.

© 2024 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A alopecia androgenética (AAG) é condição comum caracterizada pela perda progressiva de cabelo e diminuição da densidade capilar, afetando a cor, o diâmetro e o comprimento do cabelo. É condição poligênica que afeta uma proporção significativa da população, com até 80% dos homens e 50% das mulheres experimentando-a em algum momento da vida.^{1,2}

Nos homens, o padrão de queda de cabelo normalmente envolve recuo nas regiões temporais e afinamento no vértice, resultando em padrão capilar característico em forma de ferradura.^{3,4} Em contraste, as mulheres tendem a apresentar queda de cabelo na região médio-frontal, com início tardio e menor perda geral da densidade capilar.^{5,6}

A importância do cabelo e seu impacto na vida dos indivíduos não devem ser subestimados. O cabelo é uma das primeiras características que notamos nos outros, e estudos demonstraram que a perda de cabelo pode ter impacto na vida social e no estilo de vida geral de um indivíduo.^{7,8} A condição do cabelo de um indivíduo desempenha papel crucial em sua autopercepção e atratividade, influenciando as interações e oportunidades sociais.⁹ Portanto, compreender a queda de cabelo e suas opções de tratamento é essencial para melhorar a qualidade de vida.

O plasma rico em plaquetas (PRP) é uma forma concentrada de plasma obtida do próprio sangue do paciente, contendo níveis mais elevados de plaquetas em comparação aos níveis basais.¹⁰ Existem várias técnicas para preparar o PRP, pois ainda não foi alcançado um consenso.¹¹ O PRP tem sido utilizado há muitos anos na medicina regenerativa, particularmente no tratamento de lesões osteoartísticas e danos no manguito rotador. Recentemente, seu uso se expandiu, e o PRP agora é amplamente utilizado mundialmente por dermatologistas para diversas indicações, como rejuvenescimento da pele e tratamento de AAG.¹²⁻¹⁵ A ação do PRP no couro cabeludo está relacionada aos fatores de crescimento presentes nas plaquetas concentradas.¹⁶ Por exemplo, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*) estimula as células da papila dérmica por meio da via VEGFR-2/ERK.¹⁷ O fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1, do inglês *insulin-like growth factor 1*) e o fator de crescimento de fibroblastos (FGF, do inglês *fibroblast growth factor*) promovem a fase anágena dos folículos pilosos e inibem a transição para a fase catágena.¹⁸⁻²⁰ Além disso, o fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês *epidermal growth*

factor) induz a proliferação das células da papila dérmica pela via de sinalização Notch e demonstrou promover o crescimento dos cabelos em estudos experimentais.^{21,22} O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, do inglês *platelet-derived growth factor*) também induz e mantém os folículos pilosos na fase anágena em modelos animais.^{23,24}

Revisões sistemáticas sugerem que o PRP aumenta a densidade capilar média na queda de cabelo de padrão masculino e feminino e na alopecia areata.^{25,26} Embora algumas tenham sido exclusivamente realizadas em ensaios clínicos, a qualidade da evidência é persistentemente baixa.²⁷⁻²⁹ Ensaios clínicos não randomizados são, de fato, inferiores aos ensaios clínicos randomizados. Como tal, são considerados fornecedores de qualidade de evidência de alto nível e, se avaliados separadamente, podem fornecer melhores informações sobre a qualidade da evidência existente.

Apesar do aumento na pesquisa e no uso do PRP para a alopecia androgenética, atualmente não há consenso baseado em evidências substanciais de ensaios clínicos randomizados. Dessa maneira, o objetivo do presente estudo é avaliar as evidências existentes sobre a aplicação de injeções de PRP para aumentar a densidade capilar em pacientes com AAG, especificamente através de revisão de ensaios clínicos randomizados.

Métodos

Desenho do estudo

O presente estudo empregou metodologia de revisão sistemática e metanálise, seguindo as diretrizes descritas na lista de verificação PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Critérios de elegibilidade

A pergunta do estudo foi criada no formato PICO: em pacientes com AAG, o plasma autólogo rico em plaquetas, quando comparado a um placebo, resulta em aumento da densidade capilar em ensaios clínicos randomizados?

Para serem incluídos na análise, os estudos precisavam atender os critérios de elegibilidade. Primeiramente, foram considerados apenas artigos originais completos que relatassem ensaios clínicos randomizados. A intervenção de interesse foi a administração de injeções de PRP, que pode ser ativado ou não ativado. O uso de PRP em combinação

com o ativador/agonista plaquetário permite a liberação de múltiplos fatores de crescimento e fatores de diferenciação após a ativação plaquetária, o que pode melhorar o processo.³⁰ A ativação pode ser realizada adicionando-se um ativador/agonista plaquetário como trombina bovina tópica ou cloreto de cálcio a 10% à solução de PRP logo antes da injeção. O grupo controle foi composto por indivíduos que receberam placebo, com o objetivo de controlar a eficácia do PRP. A comparação com outras terapias padrão, como minoxidil ou inibidores da 5-alfa-redutase, pode contaminar os dados e fornecer resultados não representativos. Se o PRP não apresentar benefício em relação ao placebo, não faz sentido compará-lo com outras terapias. O principal resultado de interesse foram as mudanças, positivas ou negativas, na densidade capilar. Isso refere-se a alterações no número de fios de cabelo por unidade de área (cm²) na superfície da pele. Mudanças no diâmetro dos fios de cabelo foram resultados secundários.

A população-alvo incluiu pacientes com idade entre 15 e 63 anos com diagnóstico de AAG, pois é a população com maior probabilidade de ser afetada pela AAG, que potencialmente procuraria e se beneficiaria de intervenções de PRP. Em segundo lugar, mulheres e homens podem ser incluídos, uma vez que a AAG pode afetar ambos os gêneros. Embora seja mais prevalente em homens, as mulheres também podem apresentar essa condição. A caracterização foi realizada pelas classificações Norwood I-VII e Ludwig I-III. Alguns estudos utilizam comparação entre pacientes e outros utilizam comparação intrapaciente; essa revisão incluiu ambos os tipos. Foram excluídos estudos com amostra < 10 pacientes, aqueles sem informações sobre o método de processamento do PRP ou estudos que avaliaram subjetivamente o aumento da densidade capilar.

Além disso, também foram excluídos pacientes com doenças crônicas, indivíduos em terapia anticoagulante, gestantes, pacientes com neoplasias malignas e aqueles em uso de terapias complementares. Não foram considerados estudos com foco em outros tipos de alopecia, como alopecia areata, alopecia cicatricial ou líquen plano pilar. Não houve limitações quanto ao método de processamento do PRP.

Fontes de dados

Foi realizada busca abrangente até 1º de abril de 2023, em sete bases de dados. Essas bases de dados incluíam MEDLINE (através do PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EMBASE, Biblioteca Cochrane, Web of Science, Scopus e MedRxiv (uma fonte de literatura cinzenta, abrangendo estudos pré-impressos). A seleção dessas bases de dados teve como objetivo capturar ampla gama de estudos relevantes para inclusão na revisão e metanálise. As referências dos estudos citados nesse processo de redação da revisão também foram avaliadas e consideradas elegíveis para inclusão.

Estratégia de busca

Para a busca nas bases de dados eletrônicas, foram utilizados termos e palavras-chave relevantes do Medical Subject Headings (MeSH). Esses termos foram adaptados de acordo

com a base de dados específica. Os seguintes termos foram empregados para garantir uma pesquisa abrangente: "Hair regrowth", "Hair restoration", "Hair regeneration", "Hair Growth", "Alopecia", "Baldness", "Hair Loss", "Hair Losses", "Loss, Hair", "Losses, Hair", "Alopecia, Male Pattern", "Male Pattern Alopecia", "Baldness, Male Pattern", "Male Pattern Baldness", "Female Pattern Baldness", "Baldness, Female Pattern", "Androgenetic Alopecia", "Pattern Baldness", "Baldness", "Pattern", "Androgenic Alopecia", "Alopecia, Androgenic", "Alopecias, Androgenic", "Pseudopelade", "Alopecia Cicatrisata", "Alopecia Cicatrisatas", "Platelet-Rich Plasma", "Plasma, Platelet-Rich", "PRP", "thrombocyte rich plasma", e "Randomized Clinical Trial (Publication Type)". Com o objetivo de melhorar a sensibilidade para identificar ensaios clínicos randomizados, foram seguidas as recomendações da McGill University³¹ Estratégias de busca específicas para cada base de dados utilizada neste estudo podem ser encontradas no arquivo suplementar.

Seleção de estudos

Dois revisores independentes conduziram a avaliação dos títulos e resumos de todos os relatos de ensaios clínicos identificados. O estudo cego foi garantido, com cada revisor desconhecendo as decisões tomadas pelo outro. Quando possível, os estudos que atendiam os critérios de inclusão foram selecionados para avaliação posterior. Nos casos de divergência entre os revisores, um terceiro revisor foi chamado para tomar a decisão final quanto à inclusão ou exclusão do estudo. O *software* Rayyan foi utilizado para facilitar o processo de seleção, principalmente para leitura e avaliação dos títulos e resumos.

Extração de dados

Cada revisor realizou a extração dos dados de forma independente, sem acesso à extração do outro revisor. Os seguintes dados foram extraídos dos estudos selecionados: autor, ano, local, comparador, desenho do estudo, tamanho da amostra, tempo de seguimento, método de preparo do PRP, medidas de densidade e diâmetro dos cabelos e fontes de financiamento. Uma planilha Excel predefinida foi utilizada para registrar os dados extraídos por cada revisor.

Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados para revisão sistemática

A avaliação do risco de viés foi realizada utilizando a ferramenta RoB-2 fornecida pela Cochrane. Essa ferramenta avalia possíveis vieses em cinco domínios, incluindo randomização, intervenção pretendida, dados ausentes, medidas de desfecho e relato de resultados.³² O método GRADE foi empregado para avaliar a força da recomendação para a intervenção.³³

Análise de dados

Os estudos incluídos foram agrupados com base nas características fornecidas na [tabela 1](#). Os dados extraídos foram

Tabela 1 Características dos estudos

Características	Amostra (n)	%
<i>Desenho</i>		
Grupo de comparação entre sujeitos	8	57,14%
Grupo de comparação intra-sujeitos	6	42,86%
<i>Uso de ativador</i>		
PRP ativado	7	50,00%
PRP não ativado	7	50,00%
<i>Localização geográfica</i>		
América	5	35,71%
Ásia	4	28,57%
África	2	14,29%
Oceania	0	
Europa	3	21,43%
<i>Aumento da densidade capilar</i>		
Sim	13	92,86%
Não	1	7,14%
<i>Aumento do diâmetro capilar</i>		
Sim	5	35,71%
Não	2	14,29%
Não medido	7	50,00%
<i>Ano de publicação</i>		
Antes de 2019	5	35,71%
2019-2023	9	64,29%
<i>Alopecia de alto grau (Estágio > IV NH e > II Ludwig)</i>		
Incluído	9	64,29%
Excluído	5	35,71%

sintetizados qualitativamente e registrados em planilha dedicada. Para os estudos que forneceram a média e o desvio padrão (DP) dos desfechos de interesse, foi realizada uma metanálise de efeitos aleatórios utilizando o método de máxima verossimilhança restrita. Quando esses dados estavam ausentes, os autores foram contatados. Se os autores não respondessem, mas houvesse dados suficientes para estimar a média e o DP, o estudo era incluído na metanálise. O tamanho do efeito e o intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados pela diferença média. A heterogeneidade estatística foi avaliada pela estatística I^2 , com valores abaixo de 25% considerados baixos, entre 25% e 50% moderados, e acima de 50% altos. A análise de subgrupos e a metarregressão foram realizadas com base no uso de ativador pré-aplicação, gênero, desenho do estudo, risco de viés e método de centrifugação seguindo o modelo metanalítico mencionado anteriormente. O pacote estatístico STATA® versão 16 foi utilizado para análise dos dados. O gráfico de funil seguido do teste de Egger foi elaborado para avaliar assimetria e viés de publicação.

Estimativa de dados

Gressenberger P:³⁴ O intervalo interquartil (IIQ) foi calculado a partir do intervalo relatado como intervalo/4. Esse valor do IIQ foi então utilizado para estimar o DP de acordo com a relação da regra empírica do IIQ/1,349. A mediana foi usada como estimativa pontual inicial da média. A par-

tir dessas estimativas, a variância foi determinada como o quadrado do DP. Por fim, IC de 95% foi colocado em torno da média estimada utilizando uma distribuição t , com graus de liberdade com base no tamanho da amostra. Esse processo possibilita a quantificação aproximada da média e da variação com base em estatísticas resumidas limitadas quando o conjunto de dados completo não está disponível para cálculo direto.

Chuah SY:³⁵ Os valores de densidade capilar aos seis meses foram calculados tomando os valores basais e adicionando ou subtraindo os valores relatados para as diferenças. Os DP também foram ajustados para acomodar a variabilidade das diferenças entre os grupos. Especificamente, as médias da linha basal e o DP foram utilizados como ponto de partida. Em seguida, a diferença nas médias foi adicionada ou subtraída com base no fato de a diferença ser positiva ou negativa. O DP da diferença também foi adicionado ao DP basal ou subtraído do mesmo. Isso permitiu determinar toda a gama de valores, incorporando ao mesmo tempo a variabilidade representada pelo IC. O DP foi calculado por: $DP = \sqrt{(DP \text{ basal} + DP \text{ da diferença})}$.

Dubin DP:³⁶ O intervalo basal foi usado para estimar o DP para cada grupo de acordo com a fórmula do intervalo/4 * (tamanho da amostra/(tamanho da amostra - 1)). A diferença média basal foi então adicionada à média da linha de base original para calcular a média estimada pós-tratamento. Considerou-se que o DP da linha de base se aplicava após o tratamento. Finalmente, um IC de 95% foi colocado em torno de cada média estimada pós-tratamento usando a distribuição t , com graus de liberdade com base

no tamanho da amostra e no DP estimado. Esse processo permitiu a estimativa das principais métricas após a intervenção com base apenas nos dados basais resumidos e nas diferenças médias de tratamento relatadas para cada condição experimental.

Rodrigues BL:³⁷ Os dados da [figura 1](#) foram extraídos com WebPlotDigitizer (Ankit Rohatgi, versão 4.6, 2022). Em seguida, a média e o DP foram calculados com base nos trabalhos de Luo et al. e Shi et al. para estimar a média e o DP do tamanho da amostra, valor mínimo, primeiro interquartil, mediana, terceiro interquartil e valor máximo.^{38,39}

Não foi possível estimar ou recuperar dados de Siah et al.; portanto, esse relato foi incluído apenas na síntese qualitativa, sem participação no modelo de metanálise.⁴⁰

Protocolo de pesquisa

O protocolo de pesquisa foi registrado na base de dados PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) sob número de registro CRD42023407334.

Resultados

Estudos selecionados

Após uma pesquisa abrangente nas bases de dados, foram identificados 545 artigos. Desses, foram removidos 227 estudos em duplicata, restando 318 artigos para avaliação de texto completo. Após cuidadosa triagem das referências, dez artigos também foram adicionados. Desses, 26 artigos eram potencialmente elegíveis para inclusão. Todos os relatos foram recuperados. Por fim, 14 artigos foram incluídos na síntese qualitativa.^{34–37,40–49} Entre os estudos incluídos, 13 forneceram dados suficientes para síntese quantitativa por meio de metanálise. É importante observar que alguns estudos tiveram média e DP estimados como explicado na seção de métodos. O [Material Suplementar](#) contém a lista dos artigos excluídos. A [figura 1](#) apresenta o fluxograma PRISMA.

A revisão incluiu 431 participantes, dos quais 319 sujeitos foram submetidos à intervenção PRP e 310 indivíduos receberam placebo. Participantes intra-sujeitos foram considerados em ambos os grupos. A maioria dos ensaios clínicos randomizados foi realizada após 2019 e utilizou comparações entre indivíduos. Metade utilizou ativadores de pré-aplicação e os estudos incluíram pacientes com todos os graus de alopecia. A [tabela 1](#) resume as características dos estudos incluídos.

A maioria dos estudos utilizou o dispositivo *Trichoscan* e fotos dos pacientes para auxiliar na análise e medida da densidade capilar como desfecho. Em relação à aplicação do PRP, a maioria dos estudos administrou injeções mensais a uma taxa de 0,1–0,2 mL/cm², embora Tawfik et al. tenham obtido melhores resultados com injeções semanais.⁴¹ O método de obtenção e aplicação do PPR é apresentado para cada estudo na [tabela 2](#).

A maioria dos estudos incluídos demonstrou baixo risco de viés. No entanto, Siah et al. exibiram alto risco de viés em virtude da falta de explicação sobre o processo de randomização.⁴⁰ Da mesma maneira, Rodrigues et al. apresentaram alguns riscos nos domínios 1 e 4 relacionados à randomização e medida de resultados, respectivamente.³⁷ Qu Q, Chuah SY e Toama MA também apresentaram algumas dúvidas relacionadas à randomização, pois nenhuma informação de ocultação foi fornecida.^{35,48,49} A [figura 2](#) demonstra todos os resultados do risco de viés utilizando a ferramenta RoB-2.

Densidade capilar

Dos 14 estudos incluídos na síntese, 13 demonstraram melhora na densidade capilar em comparação com a linha de base pré-tratamento. Entretanto, Gressenberger et al. relataram piora na condição dos cabelos sem diferença significativa entre os grupos.³⁴ Cerca de 57% dos estudos mostraram diferença estatisticamente significativa na densidade capilar entre o grupo tratado e o grupo placebo.

A metanálise mostrou diferença média de 27,55 fios/cm² entre os grupos, com IC95% variando de 14,04 a 41,06. O gráfico *forest plot* é apresentado na [figura 3](#).

A estatística I² indicou alta heterogeneidade entre os estudos, com valor de 95,99% e Q(12) = 279,84. Esse resultado foi estatisticamente significativo (p < 0,00).

Na análise de subgrupos, os relatos que utilizaram PRP ativado demonstraram diferença média ligeiramente inferior de 25,25 fios/cm², com IC95% variando de 4,89 a 45,61, I² de 96,78%, p < 0,05 e Q(6) = 225,89. Ao mesmo tempo, estudos que utilizaram PRP inativado mostraram diferença média semelhante de 29,79 fios/cm², com IC95% variando de 11,16 a 48,41, I² de 85,98%, p < 0,05 e Q(5) = 35,55.

Também foi realizada análise de subgrupo da preparação do PRP relacionada ao método de centrifugação. Ambas as preparações de centrifugação simples e dupla foram eficazes no aumento da densidade capilar (p < 0,05). A análise de subgrupos também foi realizada considerando o desenho do estudo, entre ou intra-sujeitos. As comparações entre sujeitos apresentaram diferença média de 33,72 fios/cm², I² = 78,19, IC95% de 14,04 a 49,68 (p < 0,05) e Q(7) = 44,20. A comparação intra-sujeitos apresentou piores resultados, com diferença média de 19,20 fios/cm², I² = 98,46%, IC95% de –4,02 a 42,43 (p = 0,10) e Q(4) = 209,61. O último subgrupo foi de estudos relacionados ao gênero. Apenas dois estudos somente com mulheres apresentaram dados suficientes para metanálise, o que limita o agrupamento de dados. Estudos exclusivamente com indivíduos masculinos mostraram diferença média de 39,12, I² = 53,65%, IC95% de 24,94 a 53,30 (p = 0,06) e Q(5) = 10,64. Os estudos mistos mostraram diferença média de 7,39, I² = 73,01%, IC95% de 1,57 a 13,22 (p < 0,05) e Q(4) = 18,96. Alto risco de viés apresentou aumento médio da densidade capilar = 7,34 n/cm², I² = 79,77%, IC95% de 0,96 a 13,73 e Q(3) = 18,87. Baixo risco de viés apresentou aumento médio da densidade capilar de 39,98, I² = 77,49%, IC95% de 25,09 para 54,87 e Q(8) = 41,08, ambos com p < 0,00. Gráficos *forest*

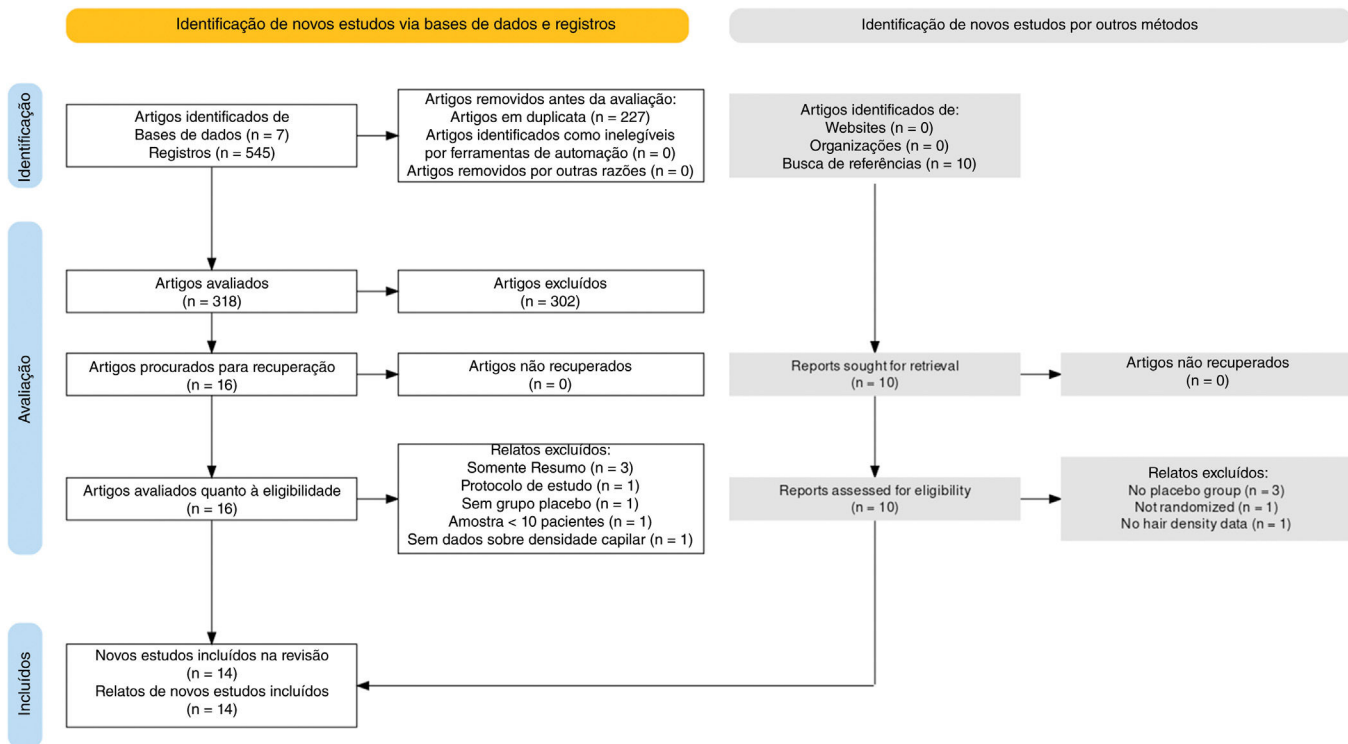


Figura 1 Diagrama de fluxo do Prisma.

	D1	D2	D3	D4	D5	Resultado
Shapiro, 2020	+	+	+	+	+	+
Gressenberger, 2020	+	+	+	+	+	+
Siah, 2020	-	!	+	!	+	-
Singh, 2020	+	+	+	+	+	+
Dicle, 2018	+	+	+	+	+	+
Gentile, 2015	+	+	+	+	+	+
Tawfik, 2018	+	+	+	+	+	+
Alves, 2016	+	+	+	+	+	+
Rodrigues, 2019	!	+	+	!	+	!
Qu, 2021	!	+	+	+	+	!
Chuah, 2021	!	+	+	+	!	!
Toama, 2017	!	+	+	!	+	!
Dubin, 2020	+	+	+	+	+	+
Gentile, 2017	+	+	+	+	+	+

+ Baixo risco

! Algumas dúvidas

- Alto risco

D1 Processo de randomização

D2 Desvios das intervenções pretendidas

D3 Sem dados de desfecho

D4 Avaliação do desfecho

D5 Seleção do resultado relatado

Figura 2 Risco geral de viés com Rob-2.

Tabela 2 Resumo dos estudos

Autor e Ano	Financiamento	Desenho do estudo	Comparador	Amostra	Tempo de seguimento	Método de aplicação do PRP	Resultados
Shapiro, 2020	Regen Labs SA (Le Mont-sur-Lausanne, Suíça)	Ensaio clínico randomizado, metade do couro cabeludo, intra-sujeito	Controlado por placebo (solução salina)	35, 17 mulheres e 18 homens	Uma aplicação por mês durante 3 meses, os resultados foram medidos um mês após o término do tratamento. 0,1-0,2 mL/cm ² de PRP utilizado	10 mL de sangue centrifugado a 1.500 g, utilizando gel tixotrópico para preparar aproximadamente 5 mL de PRP	↑ Densidade capilar (DNSEG); ↑ diâmetro capilar (DNSEG)
Gressenberger, 2020		Estudo piloto unicêntrico, randomizado e cego entre sujeitos	Controlado por placebo (solução salina)	30 homens. 20 PRP e 10 placebo	Foram realizados cinco tratamentos com 0,1 mL/cm ² de PRP, em intervalos de quatro a seis semanas. Densidade capilar medida no início do estudo, quatro semanas e seis meses após o tratamento	20 mL de sangue coletado em tubo contendo citrato de sódio, utilizando um único procedimento de rotação (2.800 rpm por 9 minutos)	↓ Densidade capilar (DNSEG); ↓ diâmetro capilar
Siah, 2020	Recebeu financiamento irrestrito de RepliCel Life Sciences Inc, Vancouver, Canadá	Randomizado, intra-sujeito	Controlado por placebo (solução salina)	10, 9 mulheres e 1 homem	Foram utilizadas cinco injeções com intervalo de duas semanas cada, 0,1 mL/cm ² de PRP. Medida no início do estudo, após quatro semanas (antes da 3 ^a aplicação) e oito semanas após o final do tratamento	20 mL de sangue venoso foram centrifugados a 300 g a 18 °C por cinco minutos, o PRP1 foi transferido e centrifugado a 700 g a 18 °C por 17 minutos, e subsequentemente, o plasma pobre em plaquetas (PPP) foi removido e ressuspensão para formar PRP2	↑ Densidade capilar (DNSEG)
Singh, 2020	Bolsa de pesquisa institucional	Ensaio de controle unicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, entre sujeitos	Minoxidil 5%, placebo (solução salina), minoxidil + PRP	80. todos homens. 20 minoxidil 5% + PRP, 20 minoxidil 5%, 20 PRP, e 20 solução salina	0,05-0,1 mL/cm ² de PRP foi injetado, tratamento realizado três vezes com intervalo de um mês entre cada um. Medida realizada antes do tratamento e documentada todos os meses durante cinco meses	18 mL de sangue coletados em tubo de 2 mL com 2,8% de citrato de sódio. Centrifugação a 2.200 rpm por 12 minutos, separação da camada leucoplaquetária e do plasma para 2 ^a centrifugação a 3.000 rpm por seis minutos. Foram obtidos 3-3,5 mL de PRP que foi adicionado a uma seringa com gluconato de cálcio (1:9) como ativador	↑ Densidade capilar (DNSEG)
Dicle, 2018	Akdeniz University, Scientific Research Projects Coordination Unit, Antalya, Turquia	Estudo randomizado, controlado por placebo, cruzado entre sujeitos	Controlado por placebo (solução salina)	25 homens G1 = 10, G2 = 15	Aplicação mensal durante três meses, e posterior pausa de três meses. Então aconteceu o <i>crossover</i> e o grupo placebo recebeu PRP. Os pacientes foram avaliados três vezes: no início do estudo (M0), no 4 ^o mês (M4) e no 9 ^o mês (M9)	Uma amostra de 28 cc de sangue foi coletada e misturada com citrato dextrose A (ACD-A). 30 cc foram transferidos para um tubo PRP e centrifugados a 1.700 g por 5 minutos. 5 mL de PRP foram colocados em uma seringa e ativados utilizando um bioativador antes da aplicação	↑ Densidade capilar (DSEG)
Rodrigues, 2019	Apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico	Estudo prospectivo piloto investigativo duplo-cego, randomizado, entre sujeitos	Controlado por placebo (solução salina)	26 homens. Grupo PRP (n = 15) e grupo controle (n = 11)	Quatro aplicações a cada 15 dias, totalizando 20 injeções. 100 uL de PRP ou solução salina por injeção, total de 2 mL. Densidade capilar medida antes do tratamento, 15 dias e três meses após o final do tratamento	O sangue foi coletado em seis tubos de citrato ácido dextrose de 8,5 mL, um tubo de ácido etilenodiaminotetracético de 4 mL e um tubo sem anticoagulante. Centrifugação a 300 g por cinco minutos a 18 °C, e a fração superior (PRP1) foi separada sem perturbar a camada leucoplaquetária. O PRP1 foi centrifugado a 700 × g por 17 minutos a 18 °C. O <i>pellet</i> de plaquetas do PRP1 foi ressuspensão em 300 µL de PPP (PRP2). Foram utilizados 20 mM de CaCl ₂ e 25 UI/mL de trombina humana ou apenas CaCl ₂ para ativar. Incubação a 37 °C durante uma hora e a 4 °C durante 16 horas. O PRP2 ativado foi recuperado por centrifugação a 3.000 × g por 20 minutos a 18 °C. O soro autólogo foi utilizado como ativador e preparado a partir do tubo sem anticoagulante: após centrifugação a 1.258 g por 15 minutos; 1 mL foi separado e adicionado ao PRP	↑ Densidade capilar (Grupo 1 DNSEG; Grupo 2 DSEG)

Tabela 2 (Continuação)

Autor e Ano	Financiamento	Desenho do estudo	Comparador	Amostra	Tempo de seguimento	Método de aplicação do PRP	Resultados
Gentile, 2015		Randomizado, cego para avaliador, intra-sujeito	Controlado por placebo (solução salina)	23 homens	0,1 mL/cm ² de PRP foi aplicado mensalmente durante três meses (três injeções). A avaliação aconteceu antes do tratamento (T0), e após 2 (T1), 6 (T2), 12 (T3), 16 (T4) e 24 (T5) meses	Foram coletados 18 mL de sangue e centrifugados em dois tubos contendo citrato de sódio a 1.100 g por 10 minutos. Em seguida, o PRP autólogo que não foi ativado após a centrifugação (9 mL) foi colocado em tubos de 10 mL contendo Ca ²⁺ extraído pelo sistema Cascade-Selphyl-Esforax	↑ Densidade capilar (DSEG);
Tawfik, 2018		Randomizado, duplo-cego, intra-sujeito	Controlado por placebo (solução salina)	30 mulheres	Foram realizados quatro tratamentos em cada paciente, em semanas consecutivas. As pacientes foram acompanhadas por seis meses após a última sessão	Foram coletados 10 mL de sangue, com 1,5 mL de citrato de sódio como anticoagulante. Em seguida, centrifugou-se a 1.200 g por 15 minutos. A camada leucoplaquetária foi separada juntamente com o plasma pobre em plaquetas e centrifugada a 2.000 g por 10 minutos. O PPP foi descartado e o concentrado de plaquetas foi colocado em seringas de insulina de 1 mL contendo gluconato de cálcio na proporção de 1:9 (0,1 mL de gluconato de cálcio para 0,9 mL de PRP)	↑ Densidade capilar (DSEG); ↑ diâmetro capilar (DSEG);
Alves, 2016		Randomizado, duplo-cego, intra-sujeito	Controlado por placebo (solução salina)	25, 12 homens e 13 mulheres. 22 pacientes completaram o tratamento (11:11)	Aplicação mensal de 0,15 mL/cm ² durante três meses; os pacientes foram avaliados antes, após o segundo e terceiro tratamentos e seis meses após o término do tratamento	18 mL de sangue foram transferidos para um tubo com 2 mL de citrato de sódio a 3,8%. Em seguida, centrifugou-se a 460 g por oito minutos. O PPP foi descartado e foram obtidos 3 mL de PRP. O PRP foi ativado com 0,15 mL de cloreto de cálcio a 10%	↑ Densidade capilar (DSEG)
Qu, 2021	National Natural Science Foundation of China	Randomizado, duplo-cego, intra-sujeito	Controlado por placebo (solução salina)	32 homens; 20 mulheres	O PRP foi injetado em metade do couro cabeludo nas áreas de alopecia, com aplicação de 0,05 a 0,1 mL em sessão mensal ao longo de 3 m; seguimento 0, 3 m e 6 m	40 mL de sangue no kit Tricell. centrifugação a 310 g por quatro min e adicionalmente a 300 g por 3 minutos	↑ Densidade capilar (DSEG); ↑ diâmetro capilar (DSEG);
Chuah, 2021		Randomizado, duplo-cego, intra-sujeito	Controlado por placebo (solução salina)	32 homens, 18 mulheres	Quatro sessões, com intervalo de três semanas e avaliação aos 0, 3 m e 6 m	Centrifugação por cinco min a 1.500 g, tubo contendo solução de citrato de sódio como anticoagulante. Remoção do PPP. Ativação com gluconato de cálcio 1:9	↑ Densidade capilar (DNSEG); ↑ diâmetro capilar (DSEG);
Toama, 2017		Randomizado, entre sujeitos	Controlado por placebo (solução salina)	40 (PRP (11 homens e 9 mulheres) (Solução salina 8 homens e 12 mulheres)	Cinco sessões (uma sessão a cada duas semanas). Avaliação em 0; 3 m e 6 m	Tubos com anticoagulante citrato de Na 3,8%. Centrifugação a 1.700 rpm por 15 minutos; nova centrifugação a 3.000 rpm por 10 minutos; PPP foi descartado e feita ativação por cloreto de cálcio 1:9	↑ Densidade capilar (DSEG);
Dubin, 2020	Eclipse Aesthetics, LLC	Randomizado, duplo-cego, entre sujeitos	Controlado por placebo (solução salina)	30 mulheres (15 PRP)	Três injeções mensais; avaliação aos seis meses	Centrifugação a 3.500 rpm durante 10 minutos e remoção do PPP. Os 4,0 mL restantes de sobrenadante foram suavemente invertidos no <i>vacutainer</i> sete vezes para ressuspender as plaquetas no plasma.	↑ Densidade capilar (DSEG); ↑ diâmetro capilar (DSEG);
Gentile, 2017		Randomizado, duplo-cego, intra-sujeito	Controlado por placebo (solução salina)	18 homens (9 PRP)	Três injeções mensais; avaliação aos três meses	Centrifugação (1.200 rpm por 10 minutos)	↑ Densidade capilar (DSEG);

DNSEG, diferença não significativa entre os grupos; DSEG, diferença significativa entre os grupos.

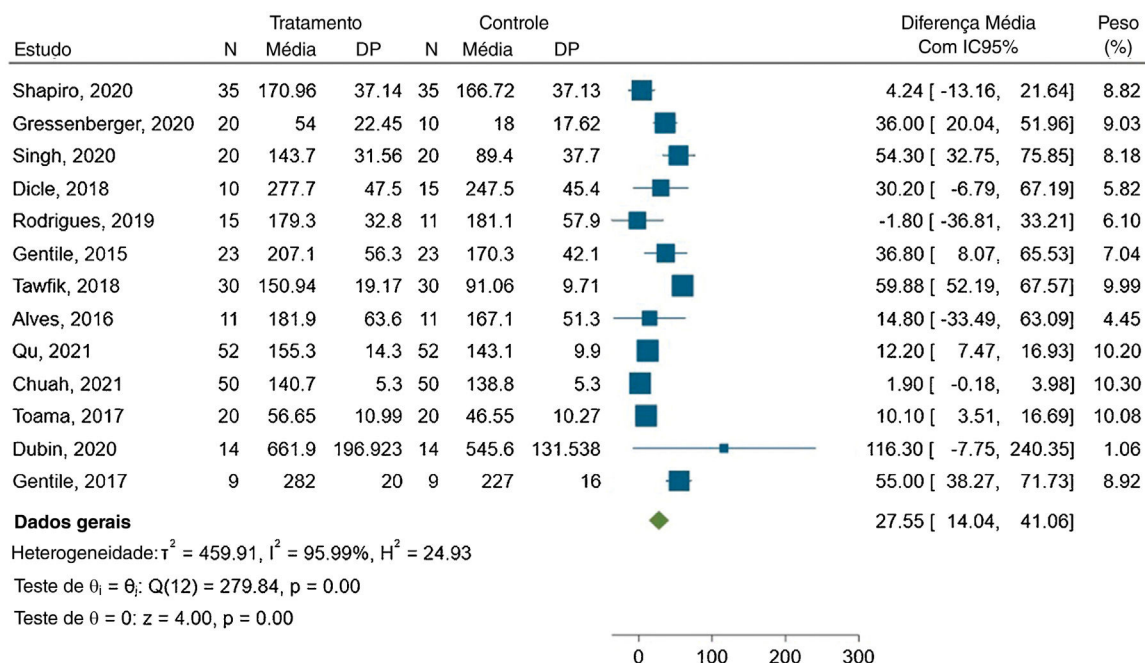
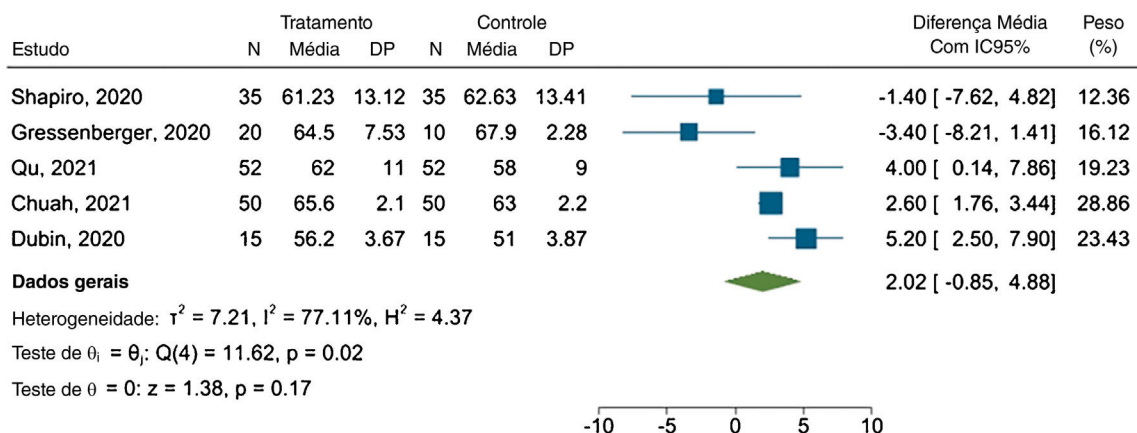


Figura 3 Gráfico forest plot da densidade capilar.



Modelo REML de efeitos aleatórios

Figura 4 Metanálise do diâmetro capilar.

plot exclusivos dos subgrupos estão disponíveis no [Material Suplementar](#).

Diâmetro capilar

Cinco estudos forneceram dados suficientes para a metanálise. A [figura 4](#) apresenta o gráfico *forest plot*.

Os resultados revelaram diferença média de 2,02 μm entre os grupos tratado e placebo, com IC95% variando de -0,85 μm a 4,88 μm e $I^2 = 77,11\%$ ($p = 0,02$).

Assimetria e viés de publicação

O viés de publicação não foi avaliado em relação ao diâmetro capilar, pois havia apenas cinco estudos, e o *Cochrane*

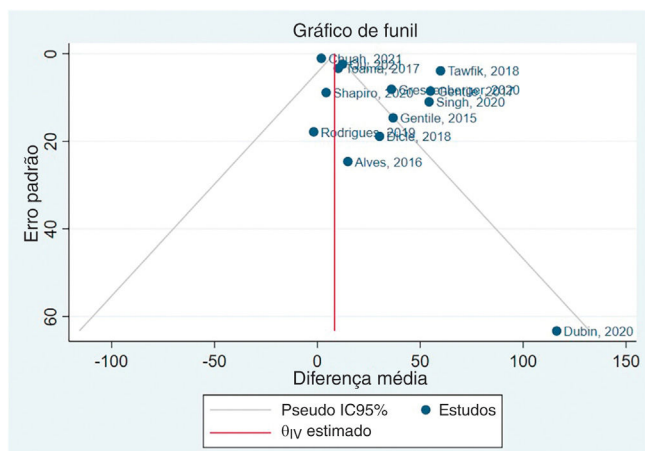


Figura 5 Gráfico de funil.

Handbook sugere um mínimo de dez estudos.⁵⁰ O gráfico de funil gerado após a metanálise da densidade capilar está disponível na [figura 5](#). A seguir, foi realizado o teste de Egger, $\beta_1 = 0,83$, EP de $\beta_1 = 0,816$, $z = 1,01$, $\text{Prob} > |z| = 0,3115$.

Com base nesses resultados, o coeficiente β_1 não é estatisticamente significativo ao nível de 5%, uma vez que o valor de p é superior a 0,05. O erro padrão de β_1 também é bastante elevado em relação ao valor do coeficiente. Embora o teste de Egger não tenha identificado viés de publicação, os resultados de assimetria do gráfico de funil indicam clara presença de viés de publicação. O [Material Suplementar](#) apresenta gráficos de funil de subgrupos específicos.

Avaliação GradePro

A análise GRADEPro GDT classificou a evidência do PRP na densidade capilar como evidência de baixa qualidade (+ +). Essa classificação foi baseada em um baixo risco geral de viés, alta heterogeneidade, desfechos diretos, viés de publicação e alta precisão nos resultados. Quanto ao diâmetro capilar, foi atribuída classificação de evidência de qualidade muito baixa (++) . Essa classificação baseou-se em vários fatores, incluindo um risco global grave de viés, elevada heterogeneidade, inconsistência grave, falta de desfechos diretos e imprecisão nos resultados. A avaliação pode ser vista na [tabela 3](#).

Metarregressão

Os resultados da metarregressão podem ser encontrados na [tabela 4](#).

O R-quadrado mede a proporção da variação total na variável de desfecho que é explicada pelos preditores do modelo. Nesse caso, o valor de 0,00% sugere que os preditores incluídos no modelo explicam muito pouco da variação total.

O teste Qui-Quadrado de Wald é usado para avaliar a significância geral do modelo de metarregressão. Nesse caso, a estatística Qui-Quadrado é 2,68 e o valor de p é 0,6134.

Como o valor de p é maior que o nível de significância típico de 0,05, não houve rejeição da hipótese nula, indicando que o modelo geral não é estatisticamente significativo.

Discussão

Apesar da elevada heterogeneidade, que limita o agrupamento de dados por metanálise, os resultados do presente estudo indicam que a terapia com PRP pode aumentar significativamente a densidade capilar em comparação com o placebo. As evidências obtidas dos estudos incluídos são de baixa qualidade e os estudos foram realizados em vários locais, aumentando a validade externa dos achados.

Um aspecto importante a destacar é o perfil de segurança da terapia com PRP. Nenhum efeito adverso intolerável ou de alto risco foi relatado nos pacientes incluídos nessa pesquisa. O efeito adverso mais comum observado foi dor local de curta duração, o que é consistente com estudos anteriores. Roohaninasab et al., em uma revisão que avaliou a eficácia, a segurança e os efeitos adversos da terapia com PRP, também relataram alta eficácia e baixos riscos associados à intervenção.⁵¹

Essas descobertas são encorajadoras, pois sugerem que a terapia com PRP para AAG não é apenas eficaz, mas também segura. Contudo, é essencial notar que a ausência de efeitos adversos relatados nos estudos incluídos não garante a ausência de riscos potenciais.

Mecanismo do plasma rico em plaquetas

A ação do PRP no tratamento da AAG é atribuída principalmente aos fatores de crescimento e às citocinas presentes no concentrado de plaquetas. Essas substâncias bioativas desempenham papel crucial na estimulação das vias anti-inflamatórias, angiogênicas e proliferativas.⁵² Os principais fatores associados ao crescimento capilar incluem o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que é regulado positivamente durante a fase anágena e desempenha papel na determinação do tamanho folicular e na indução da angiogênese perifolicular; o fator neurotrófico derivado da linhagem celular glial (GDNF, do inglês *glial cell line-derived neurotrophic factor*), que suprime a transição para a fase catágena e exibe um declínio na expressão ao longo do tempo durante a fase anágena; o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), que atua sinergisticamente com o GDNF para promover a proliferação de queratinócitos Ki67+ basais e prolongar a fase anágena; e fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF-2), que promove a proliferação da papila dérmica e pode ser potencializado pela aplicação de adenosina ou em conjunto com nanopartículas.⁵³⁻⁵⁸ Considerando a importância destes fatores, a regulação pré-aplicação dos mesmos pode ser crucial para alcançar excelentes resultados. Dois estudos incluídos nesta revisão examinaram o papel dos fatores de crescimento no crescimento capilar. Siah et al. demonstraram associação significativa entre GDNF e densidade capilar. Além disso, observaram tendência a correlação entre VEGF e FGF-2, embora esse achado possa ter sido limitado pelo tamanho da amostra.⁴⁰ Rodrigues et al., embora não tenham estabelecido correlação expli-

Tabela 3 Avaliação com GradePro

Na alopecia androgenética, o plasma autólogo rico em plaquetas, comparado ao placebo, aumenta a densidade e a espessura capilar, em ensaios clínicos randomizados?

Paciente ou população: Alopecia androgenética

Situação:

Intervenção: Plasma rico em plaquetas

Comparação: Placebo

Resultados	Nº de participantes (estudos) Seguimento	Qualidade da evidência (GRADE)	Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos esperados	
				Risco com placebo	Diferença de risco com plasma rico em plaquetas
Aumento da densidade do cabelo avaliado com: n/cm ²	609 (13 ECRs)	⊕⊕○○ Baixo ^a	-		MD 27,55 fios de cabelo/cm ² maior (14,04 maior até 41,06 maior)
Espessura capilar	294 (5 ECRs)	⊕⊕○○ Muito baixo ^b	-		MD 2,02 μm maior (0,85 menor a 4,88 maior)

*O risco no grupo de intervenção (e o seu intervalo de confiança de 95%) baseia-se no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e no seu IC de 95%).

CI, intervalo de confiança; MD, média de diferença.

GRADE Working Group grades of evidence

Qualidade alta: os autores tem muita confiança de que o verdadeiro efeito está próximo daquele da estimativa do efeito.

Qualidade moderada: os autores tem confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Qualidade baixa: a confiança dos autores na estimativa do efeito é limitada: o efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. **Qualidade muito baixa:** os autores têm muito pouca confiança na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja substancialmente diferente da estimativa do efeito.

^a Foi decidido rebaixá-lo porque há muitas diferenças nos métodos de preparação, seleção de grupos, tamanho da amostra, tempo de seguimento e presença evidente de viés de publicação.

^b Rebaixado porque amostra é ainda menor, os estudos são inconsistentes, e há evidências de risco de viés de publicação.

Tabela 4 Metarregressão

Preditor	Coeficiente	Erro padrão	z	p > z	IC 95%	
Ativador	-10,56124	17,29447	-0,61	0,541	-44,45779	23,3353
Desenho	39,81193	25,13887	1,58	0,113	-9,459344	89,08321
Centrifugação	-4,740055	18,24044	-0,26	0,795	-40,49065	31,01054
Gênero	25,06502	19,76032	1,27	0,205	-13,6645	63,79453
Constante	-52,9052	62,47287	-0,85	0,397	-175,3498	69,53936

cita entre fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), VEGF e resultados estéticos, demonstraram aumento na densidade capilar e presença de folículos em fase anágena, o que não foi observado no grupo tratado apenas com injeção de solução salina.³⁷

Essas descobertas apoiam ainda mais a hipótese da eficácia do concentrado de plaquetas na promoção do cres-

cimento capilar. Além disso, Gentile et al., embora não tenham estudado diretamente os fatores de crescimento, também observaram efeitos benéficos após a aplicação do PRP, incluindo espessamento epidérmico, aumento da vascularização perifolicular e aumento de queratinócitos ki67+, reforçando assim a ação do PRP.⁴⁶

Qu Q, em sua análise, forneceu informações importantes sobre rotas alternativas após estudar a pelagem de ratos.

Ele sugere que o tratamento com PRP pode ativar as vias de sinalização de β -catenina, PDGF e AKT, juntamente com a supressão dos níveis de p53 para induzir o crescimento capilar.⁴⁸ Isso fornece novas informações para direcionar pesquisas futuras que podem levar à melhor compreensão do crescimento capilar com PRP.

Métodos de preparação

A técnica ideal para preparar o PRP continua a ser um assunto de debate e investigação contínuos. Em um esforço para identificar o método de preparação mais eficaz, Stevens et al. conduziram uma revisão da literatura disponível.⁵⁹ Seus achados sugeriram diversas recomendações, incluindo o uso de injeções subdérmicas em bólus para minimizar o desconforto, a incorporação de um ativador, intervalos mensais de tratamento e preparação usando o método de centrifugação única. Essas sugestões tinham como objetivo melhorar os resultados do tratamento, ao otimizar o processo de preparação do PRP.

Em contraste, a presente metanálise revelou que o uso de um ativador pré-aplicação proporcionou aumentos ligeiramente menores na densidade capilar quando comparado ao não ativado. Esses achados indicam que a pré-ativação do PRP antes da aplicação pode diminuir a sua eficácia na promoção do crescimento capilar. Apesar disso, a diferença encontrada é muito pequena. Portanto, recomenda-se que estudos futuros explorem a dualidade entre pré-ativação ou não do PRP como método de preparo.

Em contraste, o estudo de Tawfik AA utilizou abordagem diferente, com injeções mais frequentes em intervalos semanais usando o método de centrifugação dupla em mulheres com alopecia.⁴¹ Notavelmente, esse estudo demonstrou resultados excepcionais, mostrando crescimento capilar sustentado mesmo após seis meses de tratamento. Da mesma maneira, Singh et al. obtiveram resultados significantes utilizando o método de centrifugação dupla, excluindo o plasma pobre em plaquetas (PPP) e adotando aplicações mensais menos frequentes.⁴³ Esses achados sugerem que intervalos mais curtos entre as injeções e a utilização do método de centrifugação dupla podem contribuir para melhora mais eficaz da densidade capilar. Apesar desses dados, a metanálise de subgrupos do método de centrifugação revelou maiores diferenças com a centrifugação dupla. Entretanto, a diferença foi pequena entre as duas preparações.

O desenho do estudo é de extrema importância. É interessante notar que a metanálise de subgrupos considerando comparações intra/entre sujeitos apresentou melhores resultados com desenhos entre sujeitos. Isso pode estar relacionado à disseminação do PRP no couro cabeludo, afetando áreas de aplicação de placebo em comparações intra-sujeitos. Conseqüentemente, pesquisas conduzidas com esse desenho podem sugerir efeitos menores.

A última metanálise de subgrupos foi relacionada ao gênero, para explicar a alta heterogeneidade presente. Embora tenha sido capaz de reduzir a heterogeneidade, os resultados não foram estatisticamente significantes. Além disso, não foi possível verificar as alterações de indivíduo para indivíduo, limitando a capacidade de análise. Mais estu-

dos devem ser realizados exclusivamente em cada gênero para que essa questão seja respondida.

Considerando esses achados, é evidente que vários métodos de preparação do PRP podem produzir resultados positivos. Mais pesquisas são necessárias para determinar a técnica de preparação ideal para o PRP em tratamentos de crescimento capilar. Fatores como frequência da injeção, protocolos de ativação e método específico de centrifugação empregado podem influenciar a eficácia do tratamento com PRP. Estudos futuros devem ter como objetivo comparar diferentes métodos de preparação e avaliar seu impacto nos resultados do crescimento capilar para estabelecer diretrizes mais precisas para a prática clínica.

Comparação de terapias atuais

Globalmente, a abordagem de tratamento para AAG geralmente envolve o uso de inibidores da 5-alfa redutase, como finasterida e dutasterida, bem como soluções tópicas contendo minoxidil, um abridor de canais de potássio sensível à adenosina 5'-trifosfato.^{4,60-62} Adil A e Godwin M conduziram uma revisão sistemática e metanálise comparando os efeitos desses medicamentos com os de um placebo.⁶³ A análise revelou diferenças médias na densidade capilar em comparação com o placebo, como mostrado a seguir: finasterida 1 mg = 18,37 fios/cm², minoxidil 5% = 14,94 fios/cm² e minoxidil 2% = 8,11 fios/cm². Notavelmente, a finasterida exibiu alta heterogeneidade ($I^2 = 91\%$), enquanto o minoxidil demonstrou heterogeneidade não significativa ($I^2 = 0\%$).

Na presente revisão, a terapia com PRP apresentou diferença média de 27,55 fios de cabelo/cm² em relação ao placebo, valor superior à melhora observada com finasterida. No entanto, tanto o PRP quanto a finasterida exibiram alta heterogeneidade. Essa melhora é clinicamente relevante, pois o PRP proporciona aumento notável na densidade capilar sem a necessidade de uso diário e sem risco de efeitos colaterais indesejados. Além disso, o mecanismo de ação do PRP difere de outros tratamentos capilares, ou seja, pode ser utilizado em terapia combinada, potencializando ainda mais os resultados de crescimento capilar. Esses achados são consistentes com os resultados relatados por Gentile et al., que conduziram revisão sistemática comparando a terapia com PRP aos tratamentos convencionais, bem como com os achados de Singh et al. e Pakhomova EE, que compararam o PRP ao minoxidil e às terapias combinadas.^{43,64,65} As evidências sugerem que a terapia com PRP é mais eficaz do que o minoxidil isoladamente, e a terapia combinada pode oferecer eficácia ainda maior. Isso sugere que o PRP poderia ser opção de tratamento viável para AAG.

Em resumo, a terapia com PRP mostrou resultados promissores no aumento da densidade capilar em pacientes com AAG. Parece ser melhor opção de tratamento quando comparada à finasterida e pode proporcionar maior eficácia quando usada em combinação com outras terapias. Esses achados apoiam o crescente conjunto de evidências que destacam o potencial do PRP como abordagem terapêutica valiosa para o tratamento da AAG.

Limitações

A presente metanálise engloba os estudos mais atualizados acessíveis nesse tema. Ao incorporar as mais recentes descobertas das pesquisas, foi garantido que a presente análise reflita o estado atual do conhecimento sobre o assunto. Essa faceta tem significado substancial, especialmente em domínios em rápido desenvolvimento, no qual novas evidências podem influenciar consideravelmente as sugestões de tratamento. Foram empregados métodos estatísticos sofisticados e abordagens metodológicas para aumentar a exatidão e a confiabilidade das presentes descobertas. Por meio de técnicas de metanálise e estimativas de última geração, potenciais vieses foram mitigados e a precisão das estimativas foi aumentada.

Foi realizada investigação completa de diferentes subcategorias dentro da pesquisa abrangida. Por meio do processo de categorização dos dados de acordo com variáveis pertinentes, incluindo idade, gênero, método de centrifugação e ativador, foi possível investigar com sucesso possíveis disparidades no impacto do tratamento em diversas populações. Essa análise de subgrupos produz perspectivas valiosas sobre a diversidade dos achados e auxilia na identificação de atributos específicos dos pacientes que podem impactar os resultados do tratamento.

Há uma enorme heterogeneidade evidente na gravidade da AAG entre os estudos. Como mostrado na [tabela 1](#), nove artigos incluíram AAG de alto grau e cinco incluíram apenas pacientes com situações menos graves. A heterogeneidade pode ser atribuída tanto à seleção dos pacientes quanto ao método de medida, nos quais não há especificação nos estudos se a densidade capilar total ou a densidade capilar terminal foi medida. É importante notar que alguns dos estudos relatados, como o de Rodrigues et al., apresentaram diferenças na densidade basal do cabelo entre os grupos. Isso certamente influenciou nos resultados finais, pois o grupo PRP de fato apresentou aumento maior, mas não conseguiu impactar o suficiente para superar a diferença anterior entre os grupos. Portanto, pesquisas futuras devem se concentrar na estratificação dos grupos de gravidade da AAG para obter mais evidências sobre a eficácia do PRP.

Apesar do rigoroso processo de pesquisa realizado em múltiplas bases de dados e da inclusão de literatura cinzenta, é possível que alguns estudos relevantes tenham sido perdidos, o que poderia introduzir potenciais vieses nos resultados.

Outra limitação importante a considerar é a inclusão de estudos intra-sujeitos, que podem introduzir fatores de confusão. O efeito de disseminação sistêmica local da dispersão do PRP e o impacto potencial do agulhamento regional nas vias de regeneração celular poderiam influenciar os resultados observados, como sugerido pela metanálise de subgrupos. Esses fatores devem ser levados em consideração na interpretação dos resultados.^{42,66}

Além disso, vale ressaltar que a heterogeneidade observada entre os estudos incluídos, indicada pelos elevados valores de I^2 , também pode contribuir para limitações na

obtenção de conclusões definitivas. Apesar dos esforços dos autores em agrupar estudos para minimizar a heterogeneidade e possibilitar explorações adicionais, os estudos incluídos têm amostras pequenas, diferem nos protocolos de PRP e apresentam diferentes tempos de seguimento. As variações na contagem final de plaquetas após a centrifugação são outro tema de destaque, já que a maioria dos métodos de centrifugação não coincide nos estudos, com inúmeras variações no tempo e nas rotações por minuto. A gravidade da AAG nos estudos variou até dentro dos mesmos grupos, promovendo maior variabilidade. A abordagem de dados no presente estudo também pode ter sido influenciada pelas diferenças anteriores presentes nos grupos em relação à gravidade da AAG, pois estudos como o de Rodrigues et al. apresentaram evidente crescimento de cabelos no grupo PRP, mas não grande o suficiente para suprimir a diferença em relação ao grupo controle, que não apresentou evidente crescimento de cabelos. Essas variações no desenho dos estudos, nas características dos pacientes e nos métodos de preparação do PRP certamente influenciam os resultados do tratamento e introduzem fontes potenciais de viés. Além disso, há evidências claras de viés de publicação, como demonstrado pela assimetria no gráfico de funil.

Para mitigar essas limitações, pesquisas futuras nessa área devem buscar amostras maiores, protocolos padronizados e períodos de seguimento mais longos. Além disso, a realização de mais estudos com desenho de ensaio clínico randomizado melhoraria a qualidade da evidência e permitiria avaliação mais abrangente da eficácia e segurança da terapia com PRP para AAG.

De maneira geral, embora esta revisão sistemática forneça informações valiosas sobre as evidências atuais sobre a terapia com PRP para AAG, é importante considerar suas limitações e interpretar os resultados com cautela.

Conclusão

Com base nas evidências disponíveis em ensaios clínicos randomizados, o uso de injeções de PRP para o tratamento da AAG demonstrou eficácia no aumento da densidade capilar. No entanto, é importante notar que a qualidade das evidências está atualmente em nível baixo, e são necessários mais estudos robustos para fortalecer os resultados. Por fim, o presente estudo destaca a falta de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade. Além disso, a alta heterogeneidade e estudos com pequeno tamanho amostral ressaltam a necessidade de ensaios bem conduzidos sobre a eficácia do PRP na AAG.

As recomendações para pesquisas futuras incluem o uso de preparações de PRP que excluam PPP, pré-ativação do PRP antes da aplicação e consideração cuidadosa de fatores de confusão, como microagulhamento ou difusão de PRP, ao comparar resultados entre indivíduos. Além disso, estudos futuros devem investigar a frequência ideal dos intervalos de tratamento com PRP, explorar a eficácia do método de dupla centrifugação para preparação do PRP e avaliar os

benefícios potenciais da combinação da terapia de PRP com outras modalidades de tratamento.

De maneira geral, embora as evidências atuais apoiem o uso de injeções de PRP para AAG, são necessárias mais pesquisas para melhorar a compreensão do seu uso ideal, melhorar a qualidade das evidências e expandir o conhecimento sobre potenciais terapias combinadas.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Lucas Kieling: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do artigo ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Ana Terezinha Konzen: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do artigo ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Rafaela Koehler Zanella: Elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Denis Souto Valente: Elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Anexo. Material Suplementar

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.07.001>.

Referências

- Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine*. 2017;57:9–17.
- Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Ann N Y Acad Sci*. 1951;53:708–28.
- Otberg N, Finner AM, Shapiro J. Androgenetic Alopecia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36:379–98.
- Alessandrini A, Starace M, D'Ovidio R, Villa L, Rossi A, Stan TR, et al. Androgenetic alopecia in women and men: Italian guidelines adapted from European dermatology forum/European academy of dermatology and venereology guidelines. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020;155:622–31.
- Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol*. 1977;97:247–54.
- Sinclair R, Patel M, Dawson TL Jr, Yazdabadi A, Yip L, Perez A, et al. Hair loss in women: medical and cosmetic approaches to increase scalp hair fullness: approaches to increase scalp hair fullness. *Br J Dermatol*. 2011;165:12–8.
- Patzer GL. Psychologic and sociologic dimensions of hair: an aspect of the physical attractiveness phenomenon. *Clinics in Dermatology*. 1988;6:93–101.
- Zac RI, da Costa A. Patient satisfaction and quality of life among adult women with androgenetic alopecia using 5% topical minoxidil. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14:26–30.
- Gordon RA, Crosnoe R, Wang X. Physical attractiveness and the accumulation of social and human capital in adolescence and young adulthood: assets and distractions. *Monogr Soc Res Child Dev*. 2013;78:1–137.
- Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dentistry*. 2001;10:225–8.
- Everts PAM, Knape JTA, Weibrich G, Schönberger JPAM, Hoffmann J, Overvest EP, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol*. 2006;38:174–87.
- O'Connell B, Wragg NM, Wilson SL. The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. *Cell Tissue Res*. 2019;376:143–52.
- Sari A, Eroglu A. Comparison of ultrasound-guided platelet-rich plasma, prolotherapy, and corticosteroid injections in rotator cuff lesions. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2020;33:387–96.
- Buzalaf MAR, Levy FM. Autologous platelet concentrates for facial rejuvenation. *J Appl Oral Sci*. 2022;30:e20220020.
- Oth O, Stene JJ, Glineur R, Vujovic A. Injection of PRP (Platelet-rich plasma) as a treatment for androgenetic alopecia: a systematic review of the literature. *Rev Med Brux*. 2018;39:438–46.
- Badran KW, Sand JP. Platelet-rich plasma for hair loss. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2018;26:469–85.
- Li W, Man XY, Li CM, Chen JQ, Zhou J, Cai SQ, et al. VEGF induces proliferation of human hair follicle dermal papilla cells through VEGFR-2-mediated activation of ERK. *Exp Cell Res*. 2012;318:1633–40.
- Shimizu Y, Ntege EH, Sunami H, Inoue Y. Regenerative medicine strategies for hair growth and regeneration: a narrative review of literature. *Regen Ther*. 2022;21:527–39.
- Paus R, Müller-Röver S, Botchkarev VA. Chronobiology of the hair follicle: hunting the "hair cycle clock." *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1999;4:338–45.
- Trueb R, Dias MRG. A Comment on trichoscopy. *Int J Trichol*. 2018;10:147.
- Zhang H, Nan W, Wang S, Zhang T, Si H, Wang D, et al. Epidermal growth factor promotes proliferation of dermal papilla cells via Notch signaling pathway. *Biochimie*. 2016;127:10–8.
- Zhao B, Li J, Chen Q, Yang N, Bao Z, Hu S, et al. A treatment combination of IGF and EGF promotes hair growth in the angora rabbit. *Genes (Basel)*. 2020;12:24.
- Tomita Y, Akiyama M, Shimizu H. PDGF isoforms induce and maintain anagen phase of murine hair follicles. *J Dermatol Sci*. 2006;43:105–15.
- McElwee K, Hoffmann R. Growth factors in early hair follicle morphogenesis. *Eur J Dermatol*. 2000;10:341–50.

25. Cruciani M, Masiello F, Pati I, Marano G, Pupella S, De Angelis V. Platelet-rich plasma for the treatment of alopecia: a systematic review and meta-analysis: PRP for treatment of alopecia. *Blood Transfusion*. 2021;21:24–36.
26. De Oliveira AFQ, Arcanjo FPN, Rodrigues MRP, Rosa E, Silva AA, Hall PR. Use of autologous platelet-rich plasma in androgenetic alopecia in women: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Treat*. 2023;34:2138692.
27. Evans AG, Mwangi JM, Pope RW, Ivanic MG, Botros MA, Glassman GE, et al. Platelet-rich plasma as a therapy for androgenic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Treat*. 2022;33:498–511.
28. Gupta AK, Bamimore M. Platelet-Rich Plasma Monotherapies for androgenetic alopecia: a network meta-analysis and meta-regression study. *J Drugs Dermatol*. 2022;21:943–52.
29. Mao G, Zhang G, Fan W. Platelet-rich plasma for treating androgenic alopecia: a systematic review. *Aesthetic Plast Surg*. 2019;43:1326–36.
30. Wang HL, Avila G. Platelet rich plasma: myth or reality? *Eur J Dent*. 2007;1:192–4.
31. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and Selecting Studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6*.
32. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
33. McMaster University and Evidence Prime. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software] [Internet]. 2022. Disponível em: <gradepr.org>.
34. Gressenberger P, Pregartner G, Gary T, Wolf P, Kopera D. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia treatment: a randomized placebo-controlled pilot study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:adv00247.
35. Chuah SY, Tan CH, Wang ECE, Tan KT, Chan RKW, Zhao X, et al. Efficacy of platelet-rich plasma in Asians with androgenetic alopecia: a randomized controlled trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;89:135–8.
36. Dubin DP, Lin MJ, Leight HM, Farberg AS, Torbeck RL, Burton WB, et al. The effect of platelet-rich plasma on female androgenetic alopecia: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1294–7.
37. Rodrigues BL, Montalvão SAL, Cancela RBB, Silva FAR, Urban A, Huber SC, et al. Treatment of male pattern alopecia with platelet-rich plasma: a double-blind controlled study with analysis of platelet number and growth factor levels. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:694–700.
38. Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res*. 2018;27:1785–805.
39. Shi J, Luo D, Weng H, Zeng X, Lin L, Chu H, et al. Optimally estimating the sample standard deviation from the five-number summary. *Res Synth Methods*. 2020;11:641–54.
40. Siah TW, Guo H, Chu T, Santos L, Nakamura H, Leung G, et al. Growth factor concentrations in platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: an intra-subject, randomized, blinded, placebo-controlled, pilot study. *Exp Dermatology*. 2020;29:334–40.
41. Tawfik AA, Osman MAR. The effect of autologous activated platelet-rich plasma injection on female pattern hair loss: A randomized placebo-controlled study. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17:47–53.
42. Shapiro J, Ho A, Sukhdeo K, Yin L, Lo Sicco K. Evaluation of platelet-rich plasma as a treatment for androgenetic alopecia: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1298–303.
43. Singh S, Kumar V, Rai T. Comparison of efficacy of platelet-rich plasma therapy with or without topical 5% minoxidil in male-type baldness: a randomized, double-blind placebo control trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020;86:150–7.
44. Dicle Ö, Bilgic Temel A, Gülkesen KH. Platelet-rich plasma injections in the treatment of male androgenetic alopecia: a randomized placebo-controlled crossover study. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19:1071–7.
45. Gentile P, Cole JP, Cole MA, Garcovich S, Bielli A, Scioli M, et al. Evaluation of not-activated and activated PRP in hair loss treatment: role of growth factor and cytokine concentrations obtained by different collection systems. *Int J Mol Sci*. 2017;18:408.
46. Gentile P, Garcovich S, Bielli A, Scioli MG, Orlandi A, Cervelli V. The effect of platelet-rich plasma in hair regrowth: a randomized placebo-controlled trial. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4:1317–23.
47. Alves R, Grimalt R. Randomized placebo-controlled, double-blind, half-head study to assess the efficacy of platelet-rich plasma on the treatment of androgenetic alopecia. *Dermatol Surg*. 2016;42:491–7.
48. Qu Q, Zhou Y, Shi P, Du L, Fan Z, Wang J, et al. Platelet-rich plasma for androgenic alopecia: a randomized, placebo-controlled, double-blind study and combined mice model experiment. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20:3227–35.
49. Toama MA, Khater EM, Soliman MI. Platelet rich plasma treatment of androgenetic alopecia in men and women. *J Clin Invest Dermatol*. 2017;5:5.
50. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539–58.
51. Roohaninasab M, Goodarzi A, Ghassemi M, Sadeghzadeh-Bazargan A, Behrangi E, Najari Nobari N. Systematic review of platelet-rich plasma in treating alopecia: focusing on efficacy, safety, and therapeutic durability. *Dermatol Ther*. 2021;34:e14768.
52. Alves R, Grimalt R. A Review of platelet-rich plasma: history, biology, mechanism of action, and classification. *Skin Appendage Disord*. 2018;4:18–24.
53. Yano K, Brown LF, Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *J Clin Invest*. 2001;107:409–17.
54. Adly MA, Assaf HA, Pertile P, Hussein MR, Paus R. Expression patterns of the glial cell line-derived neurotrophic factor, neurturin, their cognate receptors GFR α -1, GFR α -2, and a common signal transduction element c-Ret in the human skin hair follicles. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:238–50.
55. Panchaprateep R, Asawanonda P. Insulin-like growth factor-1: roles in androgenetic alopecia. *Exp Dermatol*. 2014;23:216–8.
56. Du Cros DL. Fibroblast growth factor and epidermal growth factor in hair development. *J Invest Dermatol*. 1993;101:1065–135.
57. Hwang KA, Hwang YL, Lee MH, Kim NR, Roh SS, Lee Y, et al. Adenosine stimulates growth of dermal papilla and lengthens the anagen phase by increasing the cysteine level via fibroblast growth factors 2 and 7 in an organ culture of mouse vibrissae hair follicles. *Int J Mol Med*. 2012;29:195–201.
58. Takabayashi Y, Nambu M, Ishihara M, Kuwabara M, Fukuda K, Nakamura S, et al. Enhanced effect of fibroblast growth factor-2-containing dalteparin/protamine nanoparticles on hair growth. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:127–34.
59. Stevens J, Khetarpal S. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: a review of the literature and proposed treatment protocol. *Int J Womens Dermatol*. 2018;5:46–51.
60. Manabe M, Tsuboi R, Itami S, Osada SI, Amoh Y, Ito T, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of male-

- pattern and female-pattern hair loss, 2017 version. *J Dermatol.* 2018;45:1031–43.
61. Kanti V, Röwert-Huber J, Vogt A, Blume-Peytavi U. Cicatricial alopecia: CME article. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16:435–61.
 62. Wang T. The effects of the potassium channel opener minoxidil on renal electrolytes transport in the loop of henle. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;304:833–40.
 63. Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:136–41.e5.
 64. Gentile P, Garcovich S. Systematic review of platelet-rich plasma use in androgenetic alopecia compared with minoxidil®, finasteride®, and adult stem cell-based therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2702.
 65. Pakhomova EE, Smirnova IO. Comparative evaluation of the clinical efficacy of PRP-therapy, minoxidil, and their combination with immunohistochemical study of the dynamics of cell proliferation in the treatment of men with androgenetic alopecia. *Int J Mol Sci.* 2020;21:6516.
 66. Dhurat R, Sukesh M, Avhad G, Dandale A, Pal A, Pund P. A randomized evaluator blinded study of effect of microneedling in androgenetic alopecia: a pilot study. *Int J Trichology.* 2013;5:6–11.