

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CHRISTINE DE CAMPOS GRAF GUIMARÃES

INFLUÊNCIA DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS NO TRATAMENTO
CIRÚRGICO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA

CURITIBA

2017

CHRISTINE DE CAMPOS GRAF GUIMARÃES

INFLUÊNCIA DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS NO TRATAMENTO
CIRÚRGICO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA

Dissertação apresentada para a obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Betina Werner
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Fabiane M. Brenner

CURITIBA
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS – SIBI/UFPR,
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - SD, BIBLIOTECÁRIO FRANCISCO JOSÉ
CORDEIRO CRB9/1734, COM OS DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR.

G983 Guimarães, Christine de Campos Graf
Influência do plasma rico em plaquetas no tratamento cirúrgico da
alopecia androgenética masculina / Christine de Campos Graf
Guimarães. – Curitiba, 2017.
73 f.: il.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Betina Werner
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Fabiane M. Brenner
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina
Interna. Setor de Ciências da Saúde.
Universidade Federal do Paraná.

1. Alopecia - cirurgia. 2. Cabelo - transplante. 3. Alopecia - terapia.
4. Plasma rico em plaquetas. 5. Alopecia - reabilitação. 6. Regeneração.
7. Cicatrização. I. Werner, Betina. II. Brenner, Fabiane M. III. Programa
de Pós - Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde.
Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: WR 460



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **CHRISTINE DE CAMPOS GRAF GUIMARÃES** intitulada: **INFLUÊNCIA DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS NO TRATAMENTO CIRÚRGICO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA.**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 07 de Dezembro de 2017.

BETINA WERNER

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

MÁRCIA RAMOS E SILVA

Avaliador Externo (UFRJ)

KATIA SHEYLLA MALTA PURIM

Avaliador Interno (UFPR)

Dedico este trabalho ao meu marido, às minhas filhas e aos meus pais que me incentivaram desde sempre.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Betina Werner e à minha coorientadora, Prof.^a Dr.^a Fabiane Mulinari Brenner por acreditarem, apoiarem e orientarem meu estudo.

Ao Dr. Carlos Alberto Preto Guimaraes e à Dr.^a Mônica Preto Guimarães por realizarem a avaliação cega dos pacientes e permitirem os resultados deste estudo.

À Prof.^a Dr.^a Solena Ziemer Kusma Fidalski pela orientação e ajuda na organização e análise dos dados do estudo.

À Prof.^a Dr.^a Aline Donati pelas sugestões e contribuições ao trabalho.

À Enf.^a Tereza Baliski Assunção e à Farm.^a Guadalupe Do Rocio Lopes Cardozo, pela ajuda na padronização do protocolo de tratamento do plasma rico em plaquetas.

Às instrumentadoras Aline Cristine Grein da Silva Moraes e Silva, Bruna Goncalves Guilhermino, Daniela Ferreira da Silva, Enilda Mendes Correa, Sheila de Godoy, Simone Miranda pelo auxílio nos transplantes capilares com dedicação, atenção e capricho.

À Claudia Soares de Sá Flório por enfrentar comigo os desafios administrativos dos registros da pesquisa.

À Thais Larissa de Macedo, à Aline Minski Czepisny, à Kamila Regina da Silva e à Sabrina de Souza Vieira pelas fotografias padronizadas, listagens e dados....

À Andreza Kellen Mariani e à Marilene do Carmo pelo atendimento prestativo e atencioso à equipe cirúrgica e aos pacientes

À Fernanda Nascimento Martins, que participa da equipe cirúrgica, sempre prestativa.

À Kelly Maria Arruda Vale pela ajuda sempre.

À Luzia Aparecida Santos e à Neide Lemes de Proença Biscaia pelo atendimento carinhoso com a equipe e pacientes.

À Fernanda Ribas pela revisão da língua portuguesa.

Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer.

Albert Einstein

RESUMO

O Plasma rico em plaquetas tem sido usado como uma terapia adjuvante ao transplante capilar desde 2006. Mas até os dias de hoje os benefícios reais de seu uso não foram estabelecidos. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do plasma rico em plaquetas (PRP) sobre o resultado de pacientes com alopecia androgenética submetidos ao transplante de cabelo. Um estudo retrospectivo foi realizado em uma clínica privada em Curitiba, Brasil, usando fotografias padronizadas, randomizadas, caso-controle, revisão clínica de três avaliadores cegos. Foram comparados cento e sessenta e nove pacientes submetidos ao transplante capilar na técnica de faixa, com aplicação de plasma rico em plaquetas (TX-PRP), de março de 2013 a março de 2016, a 65 pacientes que fizeram o transplante capilar na técnica faixa sem o PRP, no mesmo período. O eritema e as crostas foram avaliadas em 10 a 15 dias pós-operatório; no retorno de 1 a 2 meses, eritema, eflúvio e perda dos cabelos transplantados; aos 3 a 4 meses, o brotamento dos cabelos transplantados; entre 5 e 7 meses a melhora dos cabelos não transplantados e o resultado parcial do transplante. O resultado final do transplante capilar foi avaliado entre 9 e 12 meses. Resultados: As diferenças estatísticas que ocorreram favoreceram o grupo controle. No grupo controle, o resultado final foi superior ao que foi transplantado, quando comparado ao grupo TX-PRP. Conclusão: O uso do plasma rico em plaquetas é seguro, mas ainda não é um método eficaz para o uso indiscriminado no tratamento da alopecia androgenética e na forma como é utilizado não traz os benefícios esperados quando associado ao transplante capilar.

Palavras-chaves: Alopecia androgenética. Transplante capilar. Plasma rico em plaquetas.

ABSTRACT

Platelet-rich plasma has been used as adjuvant therapy in hair transplants since 2006. But until nowadays the real benefits of its use hasn't been established. The goal of this study was to evaluate the influence of platelet-rich plasma (PRP) on the outcome of hair transplanted patients with androgenetic alopecia. A retrospective study was carried out in a private practice in Curitiba, Brazil, using standardized photographs, case-control, randomized, clinical review of three blind evaluators. One hundred and sixty-nine patients who underwent hair transplant in the strip technique with platelet-rich plasma application (TX-PRP) from March 2013 to March 2016 were compared to 65 patients who underwent hair transplant in the strip technique without the PRP, in the same period. Erythema and crusts were evaluated in 10 to 15 days post-operative; on return of 1 to 2 months, erythema, effluvium and loss of transplanted hair; at 3 to 4 months, the budding of transplanted hair; between 5 and 7 months the improvement of the non-transplanted hair and the partial result of the transplant. The final result of the hair transplant was evaluated between 9 and 12 months. Results: Statistical differences that occurred favored the control group. In the control group, the final result was of more hair when compared to the TX-PRP group. Conclusion: The use of platelet-rich plasma is safe, but not effective method for the indiscriminate use in the treatment of androgenetic alopecia and in the way it is used does not bring the expected benefits when associated with the hair transplant.

Key words: Androgenetic alopecia. Hair transplant. Platelet-rich plasma.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ORGANOGRAMA 01 –	DESCRIÇÃO DOS GRUPOS DE PACIENTES QUE RECEBERAM PRP	39
FOTO 01 –	PASSO A PASSO DO PREPARO DO PRP	42
FOTO 02 –	APLICAÇÃO DO PRP INTRADÉRMICA	42
ORGANOGRAMA 02 –	PACIENTES AVALIADOS NO ESTUDO	44
FOTO 03 –	EXEMPLO DE AVALIAÇÃO NA TELA DE UM <i>LAPTOP</i> E DA TELA DE REGISTRO DE FORMULÁRIOS DO <i>GOOGLE.DOCS^R</i> EM UM <i>SMARTPHONE</i>	46
FOTO 04 –	AVALIAÇÃO DE ERITEMA E CROSTAS 10 A 15 DIAS	47
FOTO 05 –	AVALIAÇÃO DE ERITEMA, EFLÚVIO E PERDA DOS CABELOS TRANSPLANTADOS, 1 A 2 MESES	47
FOTO 06 –	AVALIAÇÃO DO BROTAMENTO DOS CABELOS TRANSPLANTADOS, 3 A 4 MESES	48
FOTO 07 –	AVALIAÇÃO DA MELHORA DOS CABELOS NÃO TRANSPLANTADOS E RESULTADO PARCIAL DO TRANSPLANTE CAPILAR, 5 A 7 MESES	49
FOTO 08 –	AVALIAÇÃO DA PIORA DOS CABELOS NÃO TRANSPLANTADOS	49
FOTO 09 –	AVALIAÇÃO DE RESULTADOS FINAIS	50
FOTO 10 –	AVALIAÇÃO DE RESULTADOS FINAIS	50
GRÁFICO 01 –	RETORNO DOS PACIENTES NO PÓS-OPERATÓRIO	53

LISTA DE TABELAS

TABELA 01 – RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS DE PRP EM ALOPECIA	.36
TABELA 02 – CORRELAÇÃO ENTRE CASOS E CONTROLES E MEDICAMENTOS	43
TABELA 03 – REFERÊNCIAS DE KAPPA	51
TABELA 04 – DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS	52
TABELA 05 – AVALIAÇÃO DE CROSTAS E ERITEMA - 10 A 15 DIAS	53
TABELA 06 – AVALIAÇÃO DE ERITEMA E EFLÚVIO – 1 A 2 MESES	54
TABELA 07 – AVALIAÇÃO DA PERDA DOS CABELOS TRANSPLANTADOS – 1 A 2 MESES	54
TABELA 08 – AVALIAÇÃO DE BROTAMENTO DOS CABELOS TRANSPLANTADOS – 3 A 4 MESES	54
TABELA 09 – AVALIAÇÃO DA MELHORA DOS CABELOS NÃO TRANSPLANTADOS – 5 A 7 MESES.....	55
TABELA 10 – AVALIAÇÃO DE RESULTADO PARCIAL DO TRANSPLANTE CAPILAR – 5 A 7 MESES	55
TABELA 11 – AVALIAÇÃO DE PIORA DOS CABELOS NÃO TRANSPLANTADOS – 8 A 9 MESES	55
TABELA 12 – QUANTO FOI O RESULTADO FINAL EM RELAÇÃO AO QUE FOI IMPLANTADO	56
TABELA 13 – RESULTADO DA AVALIAÇÃO INTER-OBSERVADOR	57

LISTA DE ABREVIATURAS

- AAG – Alopecia androgenética
- ACHO – Anticoncepcional hormonal oral
- Bx – Biópsia
- Cont. Plaq. – Contagem de plaquetas
- EGF – Fator de crescimento epidérmico
- F – Folículos
- FC – Fatores de crescimento
- FGF-2 – Fator de crescimento de fibroblastos 2
- FUE – *Follicular unit extraction* (extração de unidades foliculares)
- FUT – Transplante com unidades foliculares
- IGF – Fator de crescimento tipo insulina
- ISHRS – *International Society of Hair Restoration Surgery*
- N- Número de pacientes
- NA – Não avaliado
- PDGF – Fator de crescimento derivado de plaquetas
- PPP – Plasma pobre em plaquetas
- PRP – Plasma rico em plaquetas
- Rpm – Rotações por minuto
- SC – Subcutâneo
- SF – Soro fisiológico
- TGF-b – Fator transformador de crescimento beta
- TTO - Tratamento
- TX-PRP – Transplante capilar com aplicação do plasma rico em plaquetas
- UF – Unidades foliculares
- VEGF – Fator de crescimento vascular endotelial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	DESENVOLVIMENTO.....	16
2.1	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1.1	Alopecia Androgenética	16
2.1.1.1	Alopecia Androgenética – Descrição.....	16
2.1.1.2	Alopecia Androgenética – Diagnóstico.....	17
2.1.1.3	Diagnósticos Diferenciais.....	19
2.1.1.3.1	Alopecia Areata Difusa.....	19
2.1.1.3.2	Tricotilomania.....	19
2.1.1.3.3	Eflúvio Telógeno.....	20
2.1.1.3.4	Alopecia Cicatricial.....	20
2.1.1.4	Exames Laboratoriais na Alopecia Androgenética.....	21
2.1.1.5	Tratamentos para Alopecia Androgenética.....	21
2.1.1.5.1	Tratamentos Clínicos.....	21
2.1.1.5.1.1	Minoxidil.....	21
2.1.1.5.1.2	Finasterida.....	23
2.1.1.5.2	Tratamentos Cirúrgicos.....	24
2.1.1.5.2.1	Transplante Capilar Técnica de Faixa ou Fut.....	25
2.1.1.5.2.2	Transplante Capilar pela Técnica Fue.....	26
2.1.1.5.3	Tratamentos Experimentais.....	26
2.1.1.5.3.1	Supressores de Androgênio ou Antagonistas	26
2.1.1.5.3.2	Dutasterida	26
2.1.1.5.3.3	Laser de Baixa Potência.....	27
2.1.1.5.3.4	Fatores de Crescimento.....	27
2.1.1.5.3.5	Serenoa Repens.....	27
2.1.1.5.3.6	Latanoprost	28
2.1.1.5.3.7	Mesoterapia.....	28
2.1.1.5.3.8	Microagulhamento.....	29
2.1.1.5.3.9	Laser Fracionado 1550	30
2.1.1.5.3.10	Plasma Rico em Plaquetas.....	30
2.2	MÉTODOS	39
2.2.1	Tratamentos Realizados	39
2.2.1.1	Transplante Capilar em Faixa ou Fut.....	39

2.2.1.2	PRP	40
2.2.2	Procedimentos Metodológicos	39
2.2.3	Procedimentos de Análise dos Dados.....	50
2.2.4	Procedimentos Éticos.....	51
2.3	RESULTADOS	52
2.4	DISCUSSÃO	58
2.5	CONCLUSÃO	63
	REFERÊNCIAS.....	64
	ANEXO 1 – LIBERAÇÃO DO USO DO PRP PELO CRM-PR	69
	ANEXO 2 – DESAUTORIZAÇÃO DO USO DO PRP PELO CRM-PR.....	70
	ANEXO 3 – PARECER DO CEP	71

1 INTRODUÇÃO

A alopecia androgenética afeta 70% da população masculina e 40% da população feminina. (ISHRS, 2016) Apesar de acometer uma grande parcela da população mundial e de ter um grande impacto psicológico nas pessoas afetadas, os únicos medicamentos disponíveis até o momento, com comprovação de eficácia, são o minoxidil e a finasterida, este para homens, e fornecem soluções parciais e muitas vezes com efeitos colaterais que impedem o seu uso. O transplante capilar corrige a área calva. É uma redistribuição do cabelo da região doadora, principalmente occipito-temporal, sem tendência a calvície, para a área calva. Hoje, com os avanços das técnicas e o uso de unidades foliculares, os resultados são naturais, mas a quantidade de cabelo disponível para o transplante é limitada e assim também são os seus resultados (KANTI *et al.*, 2017).

O plasma rico em plaquetas (PRP), um concentrado de plaquetas obtido a partir da centrifugação do sangue total, é usado em medicina desde a década de 1970. O uso do PRP tem sido descrito na cicatrização de feridas, nas cirurgias buco-maxilo-faciais, na recuperação de lesões ósteo-articulares, em grandes áreas descoladas em cirurgia plástica, entre outros (UEBEL, 2006; GKINI, 2015). Em 2006, seu uso no transplante capilar foi associado ao melhor crescimento dos enxertos (UEBEL, 2006). Desde então, outros estudos foram publicados demonstrando melhor recuperação pós-operatória, com menos eritema e formação de crostas, crescimento melhor e mais rápido das unidades foliculares transplantadas (RINALDI, 2007; REESE, 2008, 2010). E, ainda, foram feitos estudos com o plasma rico em plaquetas no tratamento da alopecia androgenética, mostrando a recuperação dos cabelos miniaturizados, sem efeitos colaterais (TAKIKAWA, 2011; LI, 2012; ZHENG, 2012; LOPEZ, 2013; KHATU, 2014; GKINI, 2014; CERVELLI, 2014; SCHIAVONE, 2014; VASCONCELOS, 2015; ALVES, 2016). Porém, estes estudos foram feitos com grupos pequenos de pacientes e cada um com uma metodologia diferente, restando ainda a necessidade de estudos maiores para comprovar a eficácia do uso do plasma rico em plaquetas no transplante capilar e no tratamento da alopecia androgenética.

Assim, apesar do tempo do início do seu uso em medicina, perfil de segurança e eficácia demonstrada em estudos *in vitro* e *in vivo*, seu uso ainda é considerado experimental.

No Brasil a utilização do PRP não é regulamentada pela ANVISA e Conselho Federal de Medicina. Diante dos resultados de estudos prévios, a Clínica GrafGuimarães organizou um protocolo de atendimento para a utilização do PRP em cirurgias de transplante capilar e teve a liberação de uso pelo Conselho Regional de Medicina do Paraná de outubro de 2014 a dezembro de 2015 (ANEXO 1 e 2). O uso de PRP no Brasil foi proibida. A decisão do Conselho Federal de Medicina e Anvisa de coibir o uso do PRP se deu em especial pelos tratamentos de lesões ósteo-articulares realizados por ortopedistas, alegando a inexistência de estudos com evidências científicas de melhor qualidade metodológica e que comprovem a eficácia da aplicação.

A suspensão da autorização motivou a revisão dos resultados dos pacientes tratados na Clínica GrafGuimarães.

Os objetivos deste estudo foram identificar a segurança do uso do plasma rico em plaquetas em associação com o transplante capilar no tratamento da alopecia androgenética, se melhora a evolução pós-operatória do transplante capilar, com menor formação de crostas e eritema, menos eflúvio e perda dos cabelos transplantados e se melhora o resultado final do transplante capilar, tanto pelo melhor crescimento das unidades foliculares transplantadas, quanto pela recuperação dos cabelos miniaturizados na região.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1.1 Alopecia Androgenética

2.1.1.1 Alopecia Androgenética – Descrição

A alopecia androgenética é uma desordem geneticamente determinada que se caracteriza pela conversão gradual dos cabelos terminais, de espessura e coloração normais, para cabelos *vellus*, finos e claros e, posteriormente, podendo evoluir para a completa eliminação dos cabelos. É extremamente comum e a prevalência aumenta com a idade: 12% nas mulheres na segunda década, 25% nas mulheres na quinta década e 50% nas acima de 80 anos (WERNER, 2012) e chega a afetar até 80% da população masculina com mais de 70 anos (KANTI, 2017).

Alopecia androgenética é a forma mais frequente de alopecia em homens e mulheres. Pode iniciar-se na adolescência e ser muito impactante, levando a baixa auto-estima e aflição psicológica (BLUMEYER, 2011).

Nos homens, as regiões frontal, temporal e parietal são afetadas com o início geralmente no recesso da linha de implantação frontal (FEINSTEIN, 2016).

Nas mulheres, a miniaturização capilar ocorre de forma mais difusa, parietal, raramente evoluindo para a eliminação completa dos cabelos e geralmente mantendo a linha anterior de implantação capilar (FEINSTEIN, 2016). Nas fases iniciais, com os cabelos repartidos ao meio é possível observar o afinamento capilar (MULINARI-BRENNER, 2009).

A alopecia androgenética (AAG) é causada pelo efeito dos andrógenos em folículos susceptíveis em homens e mulheres. A herança é poligênica. Em folículos susceptíveis, a diidrotestosterona liga-se a receptores androgênicos e o complexo hormônio-receptor ativa os genes responsáveis pela transformação gradual dos folículos terminais em miniaturizados (PRICE, 2003; MULINARI-BRENNER, 2009).

A enzima 5 alfa redutase tipo 2 é responsável pela transformação da testosterona em diidrotestosterona, principalmente nas áreas afetadas pela alopecia androgenética e menos onde a alopecia androgenética não se desenvolve (REBORA, 2004). Pessoas com AAG tem níveis aumentados de 5alfa redutase e de

receptores androgênicos nos folículos frontais se comparados aos occipitais. As mulheres têm níveis muito mais altos de citocromo p-450 aromatase nos folículos da região frontal do que os homens, e ambos têm níveis elevados na região occipital (PRICE, 2003; MULINARI-BRENNER, 2009). A aromatase é capaz de converter potentes androgênios, como a testosterona em estradiol e estrona e, assim, evita a miniaturização, o que pode explicar as diferenças na apresentação da clínica da alopecia androgenética em homens e mulheres (WERNER, 2012).

O cabelo tem uma vida cíclica que inclui as fases anágena, catágena e telógena. Anágena é a fase de crescimento do cabelo. Nesta fase, ocorre a replicação e diferenciação celular. No catágeno, o processo de diferenciação envolve todas as células remanescentes. No estágio final onde as mitoses e a diferenciação estão ausentes, telógeno, é a fase de descanso antes da extrusão (REBORA, 2004).

Se a taxa de mitose dos queratinócitos aumenta, a subfase proliferativa torna-se privilegiada sobre as fases de diferenciação, o que leva a um encurtamento do anágeno e não resta tempo suficiente para o cabelo se diferenciar. Como consequência, a haste capilar afina e encurta. A aceleração do ciclo capilar gera um maior número de cabelos evoluindo para o telógeno e portanto caindo (REBORA, 2004).

Quando um cabelo na fase telógena é expulso (teloptosis), outro cabelo na fase anágena já deve estar presente para substituí-lo. Os três meses de duração da fase telógena permite ao novo cabelo completar sua diferenciação para cabelo terminal. Mas alguns folículos permanecem vazios após a teloptosis, fase de demora ou de atraso na troca do cabelo telógeno - é o período quenógeno. A duração e frequência do quenógeno variam de acordo com a idade e a presença e severidade da alopecia androgenética (AAG). Fases quenógenas de longa duração e frequentes podem ser fatores patogênicos fundamentais na AAG, levando a rarefação capilar (REBORA, 2004).

2.1.1.2 Alopecia Androgenética – Diagnóstico

A história e o exame físico são os dados mais importantes para o diagnóstico da alopecia androgenética (FEINSTEIN, 2016).

O início da AAG é extremamente variável, podendo começar com queda ou rarefação do cabelo na adolescência, na idade adulta ou no idoso. A presença de andrógenos circulantes é fundamental para o desenvolvimento progressivo da rarefação (MULINARI-BRENNER, 2009).

Na alopecia androgenética, a inspeção do cabelo e do couro cabeludo mostra uma alopecia não cicatricial e de distribuição de padrão típico, afinamento dos cabelos na região frontal/parietal e maior densidade capilar na região occipital. O exame clínico deve incluir também teste de tração, bem como o exame facial e dos pêlos do corpo e das unhas para excluir diagnósticos diferenciais, como eflúvio telógeno difuso, alopecia areata e alopecia cicatricial. Se um diagnóstico diferencial não pode ser excluído clinicamente, avaliação da densidade do cabelo, exames laboratoriais ou histológicos podem ser necessários (BLUMEYER, 2011).

Nas fases iniciais da alopecia androgenética, a clínica pode ser muito discreta e a dermatoscopia pode revelar alterações precoces. As diferentes espessuras do cabelo são evidentes na área afetada, com uma variação de mais de 20 % do diâmetro das hastes, geralmente na área central do couro cabeludo, o que corresponde à miniaturização. A comparação da densidade dos cabelos da área afetada com a região occipital pode revelar a diferença e perda dos cabelos. Sinais peripilares, como um halo castanho perifolicular ou ligeira descamação, podem ser observados sem imersão. Escamas amareladas podem ser identificadas, bem como um aumento de vasos circulares, devido ao processo inflamatório (MULINARI-BRENNER, 2009; RAMOS, 2012).

A pigmentação do couro cabeludo em favo de mel, pela exposição solar é frequente. Pontos amarelos representam óstios foliculares vazios (atriquia), pois as glândulas sebáceas persistem ativas após miniaturização avançada dos folículos. São encontrados em outras doenças do couro cabeludo, como alopecia areata e alopecia incógnita (RAMOS, 2012).

Existem classificações dos graus de alopecia androgenética que, apesar de não englobarem todos os casos, auxiliam na descrição e avaliação da extensão e do acompanhamento dos pacientes. As mais utilizadas são Hamilton-Norwood I-VII, para alopecias androgenéticas padrão masculino, e Ludwig I-III para as alopecias androgenéticas padrão feminino. Na prática clínica, a avaliação e o acompanhamento do crescimento do cabelo são geralmente restritos à avaliação do paciente e do médico. Em estudos clínicos, o crescimento subjetivo do cabelo avaliado pelo paciente e

investigador são apoiados por métodos objetivos como a contagem, métodos de densidade e avaliação das fotografias globais padronizadas. A avaliação fotográfica completa é uma ferramenta semi-objetiva na avaliação do crescimento do cabelo. Fotografias globais podem ser avaliadas por especialistas cegos ao tratamento e tempo. Sistemas fotográficos digitalizados automáticos são capazes de quantificar a densidade do cabelo, a espessura, razão anágeno/ telógeno, a razão de cabelo terminal/*vellus*. Para assegurar a reprodutibilidade em estudos, uma tatuagem garante a análise da mesma área. A técnica é limitada pelo tamanho da área medida. Dentro do desenvolvimento da orientação das diretrizes para o tratamento da alopecia androgenética masculina e feminina, especialistas votaram em um *ranking* de diferentes métodos de investigação e parâmetros de resultados. A avaliação fotográfica completa foi escolhida por ser mais eficaz na avaliação do crescimento do cabelo, como todo o cabelo do couro cabeludo é avaliado de forma padronizada, a percepção do paciente e investigador pode ser excluída. Na opinião dos peritos, fotografias globais também devem ser utilizadas na prática clínica de rotina para acompanhamento de longo prazo (BLUMEYER, 2011).

2.1.1.3 Diagnósticos Diferenciais

2.1.1.3.1 Alopecia Areata Difusa

A alopecia areata é uma doença autoimune, na qual a perda de cabelo pode ser desencadeada por estresse. Tem predisposição genética. Pode ter episódios de falhas de cabelos circulares no couro cabeludo e outras áreas pilosas e pode ocorrer a forma difusa, simulando a alopecia androgenética. Afeta homens e mulheres. A presença de pêlos ponto de exclamação, *pitting* ungueal, história de recrescimento periódico ou fratura observadas na contagem de cabelos sugere o diagnóstico da alopecia areata difusa. Pode ser necessário o exame anátomo-patológico para confirmação diagnóstica (MULINARI-BRENNER, 2009; FEINSTEIN, 2016).

2.1.1.3.2 Tricotilomania

Arrancamento compulsivo de cabelos que pode se iniciar na infância, adolescência e mesmo na idade adulta. Esta desordem psiquiátrica afeta de 1 a

3,5% dos adolescentes e adultos jovens. As pessoas acometidas apresentam redução perceptível dos cabelos (FRANKLIN, 2011).

Na suspeita clínica deve-se questionar explicitamente, mas de modo acolhedor, sobre o hábito de arrancar cabelos e pêlos (LIMA, 2010).

O exame anátomo-patológico pode ser necessário para o diagnóstico.

2.1.1.3.3 Eflúvio Telógeno

Caracteriza-se pelo aumento súbito e intenso da queda de cabelos, de forma difusa no couro cabeludo. Não poupa região occipital. Tem como fatores desencadeantes cirurgias, febre, parto, deficiência de ferro, estresse, doenças crônicas e modificações dietéticas. Estes eventos precedem o início da queda de cabelos de um a três meses e o eflúvio telógeno agudo dura geralmente quatro a seis meses. O mecanismo sugerido é a entrada precoce na fase telógena, desencadeada pelo gatilho, de tal forma que a assincronia habitual da queda de cabelo passe por um período de queda sincrônica. O teste da tração leve é positivo na fase ativa da doença e são perdidos mais de 100 cabelos ao dia (BRENNER, 2009).

A forma crônica de eflúvio telógeno (ET) pode apresentar períodos de queda de cabelos com duração maior que seis meses, quando os fatores desencadeantes são persistentes ou múltiplos. A deficiência de ferro e o hipotireoidismo são as causas mais frequentes. A dosagem da ferritina é o exame que melhor reflete o aspirado de medula óssea e deve estar acima de 60ng/dl. Em mulheres com deficiência de ferro, a correção dos níveis de ferritina reduziu o número de fios telógenos no couro cabeludo em mais de 60%. Outros exames podem ser necessários de acordo com os achados clínicos do paciente. Após a fase do ET os cabelos voltam a crescer normalmente (BRENNER, 2009).

2.1.1.3.4 Alopecia Cicatricial

Este grupo de doenças com perda irreversível dos cabelos caracterizam-se clinicamente pela perda dos óstios foliculares nas áreas calvas, também dermatite com eritema perifolicular, associada a edema, manchas e cicatrizes atróficas e hipertróficas. Para a confirmação diagnóstica é necessário o exame anátomo-patológico. Pela classificação de Sperling de 2011, existem cinco subtipos: lúpus

eritematoso crônico, líquem plano, perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens, acne keloidans nuchae e a pseudopelada (BERGLER-CZOP, 2015).

2.1.1.4 Exames Laboratoriais na Alopecia Androgenética

No caso de uma mulher, se sinais de virilização estiverem presentes, dosar diidroepiandrosterona (DHEA) – sulfato e testosterona. Na suspeita de distúrbio tireoidiano, solicitar dosagem do TSH. Em eflúvio telógeno verificar ferritina (FEINSTEIN, 2016).

Uma biópsia raramente é necessária para fazer o diagnóstico da alopecia androgenética (FEINSTEIN, 2016). A biópsia do couro cabeludo em alopecia difusa é recomendada quando a clínica e os achados dermatoscópicos são inconclusivos. Obter amostras com *punches* de 4 a 6 mm, incluindo a hipoderme para acessar os bulbos pilosos dos folículos terminais, e cortes histológicos transversais para avaliar os folículos de uma maneira global são fatores essenciais para estudar casos de alopecia não cicatricial difusa. Na alopecia androgenética, a característica histológica mais marcante é a relação cabelo terminal: cabelo vélo < 4:1 (WERNER, 2012).

2.1.1.5 Tratamentos para Alopecia Androgenética

Tratamentos atuais consagrados para alopecia androgenética (AAG) incluem finasterida, minoxidil e transplante capilar. Finasterida inibe 5 – α redutase 2 (SRD5A2), que converte a testosterona para um androgênio mais potente, dihidrotestosterona. Embora os alvos do minoxidil na terapia AAG não sejam completamente conhecidos, os sugeridos incluem canais de potássio e prostaglandinas (GARZA, 2012).

2.1.1.5.1 Tratamentos Clínicos

2.1.1.5.1.1 Minoxidil

O minoxidil é um fármaco que foi inicialmente utilizado no controle da hipertensão arterial, por seu efeito vasodilatador. Percebeu-se que estimulava o crescimento de pêlos e foi então direcionado para o tratamento da calvície. É

necessário o uso contínuo do minoxidil para manter os resultados obtidos porque a descontinuação do tratamento produz uma reversão rápida ao o padrão pré-tratamento de calvície. Doentes que respondem melhor a esta droga são aqueles que têm um início recente da alopecia androgenética e pequenas áreas de perda de cabelo. A droga é comercializado como uma solução a 2% ou a 5% (FEINSTEIN, 2016). Em um estudo sobre o efeito de minoxidil tópico (1%, 3%, 5%) e o fluxo sanguíneo em área calva do couro cabeludo utilizando velocimetria de laser Doppler (LDV) e *plethymography photopulse*, ambos os métodos demonstraram um aumento no fluxo sanguíneo na pele após a aplicação do minoxidil, que foi estatisticamente significativa com a solução de 5%. Por outro lado, em outro estudo também usando LDV, não se pode encontrar qualquer alteração no fluxo sanguíneo da pele após a aplicação de solução tópica de 3% minoxidil no couro cabeludo em dez homens calvos, enquanto que todos, exceto um, mostraram um aumento no fluxo sanguíneo após a aplicação do vasodilatador nicotinato de hexilo 0,1%. A diferença nos resultados pode ter sido devido a maior concentração de minoxidil usado no primeiro estudo, embora, como os autores salientaram, solução tópica de minoxidil 3% é clinicamente eficaz. Em um estudo sobre o efeito da solução tópica de minoxidil na vasculatura do folículo de cabelo no rato, utilizando microscopia eletrônica de transmissão, os animais tratados com minoxidil, não tiveram diferença na avaliação total de folículos capilares em comparação com os controles, mas houve um aumento de fenestrações dos vasos sanguíneos . Os autores sugeriram que o aumento em fenestrações podem ser devido ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), mas o significado funcional desta observação não foi discutido (ROGERS, 2008)

VEGF tem um papel central na promoção de angiogênese, bem como influenciando diversas funções celulares, incluindo a sobrevivência celular, a proliferação e a produção de óxido nítrico e prostaciclina. A rede capilar perifolicular está acoplada ao ciclo do cabelo, aumentando durante a fase anágena e, em seguida, regredindo durante a catágena e a telógena. Em um estudo, os pesquisadores verificaram que a proliferação capilar anágena coincidiu temporal e espacialmente com a expressão de VEGF na bainha radicular externa dos folículos capilares de murinos. A sobre-expressão transgênica do VEGF na bainha radicular externa aumentou a vascularização perifolicular e levou a um crescimento de cabelo acelerado seguinte a depilação e o crescimento de cabelos maiores. Este efeito foi

prevenido através da administração sistêmica de um anticorpo anti-VEGF. Em outro estudo, os pesquisadores verificaram que a expressão de RNAm, de VEGF e proteína em células de papila dérmicas humanas cultivadas foram estimuladas por minoxidil de uma forma dependente da dose. Um aumento de cinco vezes na proteína VEGF ocorreu em extratos de células incubadas com 12 mmol L⁻¹ de minoxidil, e houve um aumento semelhante da expressão de RNAm. Um mecanismo possível para a estimulação do minoxidil de VEGF foi proposto por Li et al. a partir de experiências sobre células da papila dérmica de cultura. Eles descobriram que a adenosina também aumenta a liberação de VEGF e o VEGF resposta ao minoxidil foi prevenida por bloqueio farmacológico dos receptores de adenosina A1 e A2. Os RNAm para os receptores A1, A2a e A2b de adenosina, bem como o receptor de sulfonilureia SUR2B, foram detectados por reação em cadeia com polimerase-transcriptase reversa. Os autores sugeriram que a ligação de minoxidil para SUR2B promove a secreção de ATP, que é rapidamente convertido em adenosina e adenosina ativa vias de sinalização. O efeito do minoxidil no crescimento do cabelo humano não se limita aos folículos pilosos dependentes de androgênio e estes resultados são consistentes com a conclusão de que o minoxidil não atua através de vias de androgênio (MESSENGER, 2004).

Uma evidência adicional de que as prostaglandinas controlam o ciclo do folículo capilar e podem ser usadas terapeuticamente para tratar AAG surge a partir de conclusões sobre mais um possível mecanismo de ação do minoxidil na AAG. O minoxidil altera a cinética do canal de potássio, que também é conhecido por aumentar a produção de PGE2. Dada a diminuição da quantidade de PGE2 no couro cabeludo calvo contra o couro cabeludo com cabelos, o minoxidil pode normalizar os níveis de PGE2. Estudos futuros devem abordar se o minoxidil pode concomitantemente diminuir os níveis de PGD2 e, assim, normalizar múltiplas espécies de prostaglandinas como um mecanismo para melhorar a AAG (GARZA, 2012).

2.1.1.5.1.2 Finasterida

A finasterida tem sido usada para o tratamento da AAG em homens desde 1997. É um inibidor seletivo potente da 5 α -redutase do tipo 2. O medicamento liga-se à enzima, impedindo a conversão de testosterona em di-hidrotestosterona (DHT). Não ocorrendo a ação da DHT nas células do folículo capilar, os cabelos que não

estão completamente miniaturizados voltam a se recuperar e os cabelos normais são mantidos. Para manter os efeitos o tratamento deve ser contínuo (MULINARI-BRENNER, 2009).

Várias publicações têm estabelecido utilidade deste fármaco no tratamento da alopecia androgenética. Uma revisão sistemática de doze estudos mostraram com evidência de qualidade moderada que o uso diário de finasterida via oral aumenta o número de cabelos. Também melhora a aparência do cabelo (nível de evidência 1+). O uso contínuo a longo prazo diminui a probabilidade de progressão da calvície (nível de evidência 1+). Um estudo, com 270 homens com altos níveis séricos de 5-alfa-dihidrotestosterona, mostrou que o início da medicação em pacientes mais jovens levou a uma resposta melhor (nível de evidência 1+). Outro estudo avaliou a sua eficácia ao longo de um período de dez anos e ela não foi reduzida com o tempo. Um estudo indiano com 100 pacientes sugeriu que a finasterida sozinha, ou em combinação com minoxidil ou cetoconazol, causou melhora estatisticamente significativa ($P < 0,05$) se comparada ao minoxidil apenas (nível de evidência 1+). O estudo concluiu que a combinação de drogas melhora a eficácia. Estes estudos mostraram que o medicamento é eficaz na dose de 1 mg, uma vez ao dia. Ele funciona melhor quando iniciado cedo e o efeito é mantido com o uso a longo prazo. Embora tenha havido 1 + nível de evidência em apoio à segurança, publicações recentes mostraram que efeitos colaterais adversos podem persistir mesmo após a descontinuação da terapia resultando na chamada síndrome pós- finasterida. (MYSORE, 2016)

Os efeitos adversos descritos foram físicos, mentais, neurológicos e sexuais, que tanto podem ser reversíveis ou persistentes após a interrupção do tratamento. Quando persistentes (durando três meses após a cessação do medicamento), são nomeados síndrome pós-finasterida. (MANEA, 2015)

2.1.1.5.2 Tratamentos Cirúrgicos

A cirurgia de transplante de cabelo cosmética moderna foi propagada pelo trabalho do dermatologista de Nova York, Norman Orentreich no início de 1950. Antes de Orentreich, dermatologistas japoneses Sasagawa, Okuda, Tamura e Fujita já usavam pequenos enxertos contendo folículos pilosos para a correção de cicatrizes e alopecia cicatricial. Mas suas descrições em japonês não foram

divulgadas até há pouco tempo. Em 1970, a técnica era conhecida como *Punch grafting*, fragmentos cilíndricos de 4mm eram utilizados. Geravam transplantes capilares com aspecto de cabelo de boneca (SHIELL, 2008).

A cirurgia da calvície com micro e minienxertos realizados em megasessões foi descrita em 1989 e 1991 e permitia a correção da calvície masculina e feminina. Grandes quantidades de unidades foliculares (UF) eram retiradas da região occipital e transplantadas para corrigir as áreas calvas. As unidades foliculares mantêm as características genéticas da área doadora, assim não sofrem miniaturização (UEBEL, 2006).

As unidades foliculares (UFs) são grupos naturais de folículos como se encontram no couro cabeludo. Estes grupos são compostos por um a quatro folículos, glândula sebácea, músculo eretor do pêlo e glândula sudorípara écrina (JIMENEZ, 2016).

As UFs transplantadas sofrem um processo de involução, queda e latência, fases catágena e telógena do ciclo capilar. A queda dos cabelos transplantados ocorre aproximadamente após um mês da cirurgia. A fase de repouso dura em torno de 3 meses, mas o brotamento capilar vai ocorrendo de forma não sincronizada, gradual, podendo durar até 7 meses (UEBEL, 2006).

2.1.1.5.2.1 Transplante Capilar Técnica de Faixa ou Fut

No início da década de 1980, Carlos Uebel, no Brasil, e na Clínica Moser, em Viena, defenderam grandes sessões de transplante com enxertos capilares ainda menores, que contêm 3-4 cabelos (SHIELL, 2008). Era feito o corte de uma faixa doadora retirada da região occipital e os enxertos preparados eram inseridos em fendas feitas com uma lâmina de bisturi número 11. A nova técnica era muito mais trabalhosa, exigindo muitas horas para a dissecação e implantação de 1.000 pequenos enxertos. O cirurgião passava apenas 1-2 horas com o paciente e a maior parte do trabalho repetitivo e árduo era realizado pelos assistentes cirúrgicos. Os transplantes capilares evoluíram para mais de 3000 mini-enxertos. Isso exigiu uma equipe de um cirurgião e até dez assistentes para um tempo total de trabalho de cerca de 80 horas-homem. Foram feitas tentativas com bisturis multilâminas para acelerar a produção de pequenos enxertos, mas o grau de transecção folicular era muito grande. Iniciou-se então o uso de microscópios

estereoscópicos pelo Dr. Bob Limmer, do Texas, em 1987. Passou-se a dissecação microscópica, com média de apenas cerca de 150-200 enxertos por hora e um número maior de funcionários necessários para cada procedimento. Equipes de dissecação de dez ou mais assistentes tornaram-se comuns.

2.1.1.5.2.2 Transplante Capilar pela Técnica Fue

Para minimizar o risco de cicatriz inestética na área doadora, foi desenvolvida a técnica de extração de unidades foliculares, FUE (*follicular unit extraction*), por Rassman e colaboradores. Nesta técnica são utilizados *punches* de menos de 1 mm. Os *punches* são instrumentos cirúrgicos cilíndricos com borda cortante e são usados para separar as UF do tecido ao redor até o nível da derme média, seguido da extração da UF com o auxílio de pinças (RASSMAN, 2002).

2.1.1.5.3 Tratamentos Experimentais

2.1.1.5.3.1 Supressores de Androgênio ou Antagonistas

Em mulheres com alopecia androgenética, especialmente aquelas com um componente de hiperandrogenismo, fármacos que atuam como supressores de androgênio ou antagonistas (por exemplo, espironolactona, contraceptivos orais) podem ser benéficos. Existem evidências de uma associação entre a alopecia androgenética, hipertensão e hiperaldosteronismo. Espironolactona poderia desempenhar um papel duplo no tratamento (FEINSTEIN, 2016).

2.1.1.5.3.2 Dutasterida

Esta droga inibe tipo I e tipo II isoenzimas 5- α -redutase de forma mais intensa que a finasterida. Em estudo com 917 homens, randomizados para receber dutasterida (0.02, 0.1, ou 0.5 mg/d), finasterida (1 mg/d) ou placebo por 24 semanas, a contagem dos cabelos e calibre aumentaram de maneira dependente da dose de dutasterida. Dutasterida 0,5 mg aumentou significativamente a contagem do cabelo, o calibre e melhorou o crescimento do cabelo na semana 24 em comparação com finasterida ($P = 0,003$, $P = 0,004$ e $P = 0,002$, respectivamente) e placebo (todos P

\ 001). O número e a gravidade dos eventos adversos foram semelhantes entre os grupos de tratamento. O estudo foi limitado a 24 semanas (HARCHA, 2014).

2.1.1.5.3.3 Laser de Baixa Potência

Terapia de luz, laser de baixa potência, em particular um dispositivo tipo escova com luz no comprimento de onda vermelho, tem sido comercializado como uma técnica para estimular a recuperação dos cabelos miniaturizados. Em um estudo duplo cego, falso – dispositivo controlado, multicêntrico, de 26 semanas de teste, 110 pacientes no grupo de tratamento ativo que completaram o estudo apresentaram uma melhora significativa no crescimento do cabelo em geral em relação ao grupo de dispositivo inativo. Comercializado como o HairMax LaserComb, obteve a aprovação 510K do FDA para uso como um dispositivo médico . Note-se que esta aprovação refere-se à segurança, ao invés de real eficácia, e que os dados necessários para aprovação dos dispositivos médicos são bastante diferentes dos exigidos para demonstrar a segurança e eficácia dos medicamentos (FEINSTEIN, 2016).

2.1.1.5.3.4 Fatores de Crescimento

A fase de 1 de um ensaio clínico duplo cego, concebido para avaliar a segurança de um produto de bioengenharia, contendo folistatina, fator de crescimento de queratinócitos (EGF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) foi realizado para avaliar a eficácia em estimular o crescimento do cabelo. Vinte e seis indivíduos foram inseridos no estudo e nenhum mostrou reação adversa à injeção intradérmica simples. Após um ano, um aumento estatisticamente significativo na contagem de cabelo total continuou a ser visto (FEINSTEIN, 2016).

2.1.1.5.3.5 Serenoa Repens

Um estudo avaliou a eficácia do fitoterápico *Serenoa repens* tópica na alopecia androgenética. Cinquenta pacientes do sexo masculino foram estudados e foram tratados com produtos tópicos de *S repens* durante 24 semanas. O resultado foi que a contagem média de cabelo aumentou em 12 e 24 semanas, em comparação aos valores basais. Eles acreditam que o uso prolongado de tais

produtos para além das quatro semanas é necessário para a eficácia sustentada (FEINSTEIN, 2016).

2.1.1.5.3.6 Latanoprost

Foi observado que o análogo sintético da prostaglandina F2 (PGF2), latanoprost, tópico usado no tratamento de glaucoma, provoca hipertricose dos cílios. Em estudo subsequente, o tratamento tópico com o latanoprost, também estimulou o crescimento do cabelo no couro cabeludo em macacos *stumptail* carecas. Prostanóides têm muitas funções biológicas em diferentes tecidos, agindo através de receptores acoplados à proteína G específicas e, em alguns casos, através de receptores nucleares (GARZA, 2012).

Um estudo com o uso de latanoprot tópico por 24 semanas em dezesseis homens jovens com alopecia androgenética leve mostrou um aumento de densidade capilar na área tratada em relação ao placebo e aos valores basais. Eles aplicaram latanoprost 0,1% e placebo diariamente em duas regiões no couro cabeludo. As medições do crescimento do cabelo, densidade, diâmetro, pigmentação, e proporção anágena / telógena foram realizadas ao longo do estudo (FEINSTEIN, 2016).

2.1.1.5.3.7 Mesoterapia

Mesoterapia é um método de administração de fármaco que consiste em múltiplas injeções intradérmicas ou subcutâneas. Há poucos estudos esclarecedores sobre o papel da mesoterapia no tratamento da alopecia. Em um estudo verificou-se que a mesoterapia com a preparação contendo dutasterida foi significativamente eficaz na perda de cabelo padrão feminino em comparação com solução salina 0,9% após 16 semanas de tratamento por quatro métodos de avaliação: avaliação fotográfica, teste do puxão, calibre capilar e auto-avaliação do paciente. Apesar do fato de que não existem estudos publicados controlados sobre a eficácia da mesoterapia em doenças de cabelo, injeções de minoxidil, finasterida, lidocaína, multivitaminas e T3 / T4 e plasma rico em plaquetas são utilizados no tratamento da alopecia (KONDA, 2013).

As técnicas utilizadas na mesoterapia são ponto por ponto, *nappage*, epidérmica, formação de pápulas e mesoperfusão. Na técnica ponto por ponto são

feitas injeções de 0,02-0,05 ml da solução de fármaco perpendicular à pele (4 mm de profundidade), cerca de 1-2 cm de distância. Usado principalmente para a redução de gordura. *Nappage* ("cobertura") são injeções mais superficiais, com 2 mm de profundidade, a um ângulo de 45 graus. Em cada local, é introduzida uma gota de solução. A aplicação epidérmica é a mais superficial, 1 mm de profundidade e a camada basal não é atingida. Formação de pápula envolve a injeção das drogas na junção dérmico-epidérmica, entre 2 mm e 4 mm, criando uma pequena pápula. É usada principalmente para rugas, calvície e *mesobotox*. Na mesoperfusão o volume é injetado ao longo de dez minutos ao invés de 30 segundos como nas outras técnicas (KONDA, 2013).

2.1.1.5.3.8 Microagulhamento

É a utilização de um dispositivo que contém agulhas finas para perfurar a pele e criar uma lesão controlada. Pode ser utilizado isoladamente ou associado à aplicação de medicamentos, aumentando sua absorção. As lesões induzem uma resposta de cicatrização e com isso remodelação de colágeno e neovascularização. Tem sido utilizado no tratamento de cicatrizes de acne, estrias, flacidez e calvície. Entre os primeiros defensores, Michael Pistor, o médico francês que desenvolveu a mesoterapia em 1952. Na década de 1990, o cirurgião plástico Andre Camirand, de Montreal, experimentou com o uso de aparelhos de tatuagem sem tinta para tratar cicatrizes pós-cirúrgicas. Em 1996, o cirurgião plástico sul-africano Des Fernandes, demonstrou o uso de um rolo com agulhas para o tratamento de rugas periorais verticais no Congresso da Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética (ISAPS), em Taipei. Tem havido uma proliferação recente de dispositivos e sistemas no mercado nesta categoria que variam em diâmetro e no comprimento das microagulhas, geralmente variando de 0,5 a 3,0 mm (LEWIS, 2014).

As lesões causadas pelo microagulhamento desencadeiam reações de cicatrização de feridas que incluem liberação de fator de crescimento derivado das plaquetas e fator de crescimento epidérmico através da ativação plaquetária, ativação de células tronco no bulge, superexpressão de genes do crescimento do cabelo relacionados com fator de crescimento endotelial vascular, B catenina, Wnt3a e Wnt10 b. O presente estudo, randomizado, comparativo, com avaliação cega, de 12 semanas, incluiu 100 pacientes, divididos em dois grupos, primeiro

grupo (N=50) microagulhamento uma vez por semana e solução de minoxidil 5% 1ml duas vezes ao dia e o segundo grupo (N=50) aplicou minoxidil 5% 1ml duas vezes ao dia. O grupo tratado com *dermaroller* e minoxidil teve resultado estatisticamente superior ao grupo tratado somente com minoxidil na promoção do crescimento capilar nos homens com alopecia androgenética na contagem do cabelo, avaliação paciente/investigador do crescimento do cabelo e cobertura do couro cabeludo. Em questionário retrospectivo com os pacientes após oito meses da conclusão do estudo, todos os pacientes no grupo de microagulhamento relatavam uma resposta sustentada (DHURAT, 2013).

2.1.1.5.3.9 Laser Fracionado 1550

Estudos com o uso do laser fracionado 1550 nm em camundongos, em um grupo de 20 homens e outro com 28 mulheres mostraram um aumento significativo da densidade capilar em todos os grupos estudados (KIM, 2011; LEE, 2011).

O mecanismo de ação do laser fracionado de comprimento de onda próximo ao infra-vermelho ocorre pela indução de lesão microcoagulativa na derme, aumento do fluxo sanguíneo, promoção de crescimento de cabelos anágenos, maior conversão da fase telógena para a fase anágena e modulação do ciclo capilar. No estudo com camundongos C3H, foram capazes de identificar que a mudança do sinal WNT e a expressão de β – catenina podem estar relacionadas com o crescimento do cabelo induzido por irradiação do laser fracionado. Uma das primeiras vias moleculares que regulam positivamente a iniciação do folículo de cabelo é a via WNT / β – catenina. Beta-catenina é o mediador a jusante de sinalização Wnt. E a sinalização Wnt / β – catenina / Lef – 1 tem um papel importante na formação da haste do cabelo . Os mecanismos sugeridos são os seguintes: aumento do fluxo sanguíneo; citocinas e fatores de crescimento, tais como o PDGF, EGF, IGF e FGF induzidas pelo dano do laser; estímulo direto de células-tronco do bulge ou das células da papila dérmica; mecanismos desconhecidos (KIM, 2011, LEE, 2011).

2.1.1.5.3.10 Plasma Rico em Plaquetas

O plasma rico em plaquetas é um plasma autólogo que tem uma concentração de plaquetas maior que a basal. A concentração ideal de plaquetas ainda não é um consenso, mas se considera o valor de 1.000.000/mm³ como tendo maior evidência de eficácia clínica. As plaquetas circulantes no sangue periférico contêm em seu citoplasma alfa-grânulos. Estes alfa-grânulos quando são ativados liberam proteínas, entre elas, os fatores de crescimento. São os principais: PDGF- fator de crescimento derivado de plaquetas, TGF- β - fator transformador de crescimento beta, VEGF- fator de crescimento vascular endotelial, EGF- fator de crescimento epidérmico, FGF-2 – fator de crescimento de fibroblastos 2, IGF- fator de crescimento tipo insulina. Os fatores de crescimento têm efeito angiogênico, estimulam a replicação celular e sua diferenciação, a formação da pele, colágeno e matriz intercelular e regulam o funcionamento celular (MARX, 2001, 225-8).

Datam da década de 1970 os primeiros trabalhos sobre o uso do plasma rico em plaquetas (PRP) e os fatores de crescimento (FC) em cicatrização de úlceras de compressão e de grandes áreas descoladas. Também foram utilizados com a finalidade de reparação e hemostasia de tecidos e recomposição de enxertos ósseos na ortopedia e odontologia. A partir de 2001 vários estudos foram realizados com o PRP em cirurgia plástica, em áreas de descolamento na face e contorno corporal. (UEBEL, 2006; GKINI, 2015)

Os fatores de crescimento (FC) atuam na área do bulge do folículo, onde células tronco primitivas de origem ectodérmica são encontradas, dando origem a células epidérmicas e glândulas sebáceas. Na matriz, as células germinativas de origem mesenquimal são encontradas na papila dérmica (PD). A interação entre estes dois tipos de células, bem como com FC ligantes (PDGF, TGF β , e VEGF) ativa a fase proliferativa do cabelo, dando origem a futura unidade folicular. Vários tipos de células, tais como células endoteliais e, queratinócitos produzem PDGF, que é fundamental para o crescimento celular e proliferação. In vitro, citocinas, que são comprovadamente reguladoras positivas e negativas da atividade de crescimento do folículo capilar, modificam a expressão de isoformas de PDGF em folículos capilares. Além disso, PDGF induz e mantém a fase anágena no ciclo do pêlo do camundongo. PDGF está envolvido na interação, tanto epiderme-folículo e derme-mesênquima, necessário para a formação do canal do cabelo e o crescimento do mesênquima dérmico. O fator de crescimento vascular endotelial parece ser um importante mediador do crescimento do folículo e ciclo capilar,

forneendo evidência direta de que a melhoria da revascularização do folículo promove o crescimento do cabelo. O fator de crescimento tipo insulina 1 (IGF-I) também parece desempenhar um papel crítico na promoção de crescimento do cabelo. IGF-I, produzido por células da papila dérmica, atua no receptor de IGF-I de queratinócitos, que promovem o crescimento do cabelo através da estimulação da proliferação de queratinócitos nos folículos. Em estudos, IGF I e IGF-II impediram o folículo de entrar em um estado tipo catágeno. Outro estudo mostrou que o IGF-I tem um efeito significativo na taxa de crescimento do cabelo linear e estende-se à fase anágena global (GKINI, 2015).

O primeiro uso do PRP no transplante capilar foi em um estudo com 20 pacientes de 22 a 54 anos com alopecia androgenética submetidos a transplante capilar. Neles foram demarcados dois quadrados simétricos de 2,5 cm² e implantadas unidades foliculares (UF) embebidas em PRP do lado direito e UF sem PRP do lado esquerdo. O crescimento das UF com PRP foi 15,1% maior do que no lado não tratado ($P < 0.001$) (UEBEL, 2006).

No ano seguinte, um estudo duplo cego randomizado com o uso de uma solução contendo fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) com 104 pacientes (70 femininas e 34 masculinos) demonstrou uma vascularização dos folículos transplantados mais rápida, crescimento acelerado dos cabelos e aumento de tamanho das unidades foliculares transplantadas no grupo que recebeu VEGF (RINALDI, 2007).

Em 2008, foi publicado um estudo randomizado, duplo-cego, com 11 pacientes masculinos, Norwood-Hamilton V ou VI, sendo seis com o uso do PRP e cinco controles. A avaliação foi feita por fotografia a uma distância de conversa, para eritema e crostas. Os folículos do grupo-teste foram mantidos em solução de 5ml de PRP e 20ml de solução salina resfriada. E do grupo controle somente solução salina. Após o transplante capilar, o grupo teste recebeu curativo com gel de PRP e o grupo controle curativo com vaselina. Após o quinto dia a pontuação de crostas e eritema reduziu rapidamente no grupo-teste em relação ao grupo-controle, com diferença estatisticamente significativa. Nesta publicação, Reese citou estudos apresentados no Congresso da ISHRS em 2006, sobre o uso do PRP como um coadjuvante no transplante capilar. Perez-Meza relatou redução no eritema, formação de crostas e do desconforto com o uso do PRP e em sua apresentação no mesmo evento, o próprio Reese descreveu o estudo em que o uso do PRP levou a

uma diminuição do eritema, crostas e edema como resposta ao transplante de unidades foliculares no antebraço (REESE, 2008).

Em um estudo com 26 pacientes, treze receberam PRP com micropartículas de quitosana + protamina, 13 PRP e em todos foi aplicado soro fisiológico contralateral como controle. Foram feitas cinco aplicações nas semanas 2, 4, 6, 9 e 12. A partir da segunda aplicação já havia aumento do número e espessura dos cabelos. Até um aumento significativo na 12^a. semana nos lados tratados com PRP+DP e PRP em relação aos lados que receberam somente soro fisiológico. O grupo tratado com a solução PRP+DP teve resultado melhor do que o tratado somente com PRP. Exames histológicos antes e após as 12 semanas (após a quinta aplicação) mostraram espessamento de epitélio, proliferação de fibras colágenas e fibroblastos e maior número de vasos sanguíneos ao redor dos folículos capilares nos lados tratados com PRP+DP e PRP (TAKIKAWA, 2011).

No estudo de Li e colaboradores publicado em 2012, foi utilizado PRP ativado em células da papila dérmica *in vitro*. Houve aumento da proliferação de células da papila dérmica e estímulo da quinase de sinal-regulatório (ERK) e sinalização Akt, fator de crescimento fibroblástico 7 (FGF-7) e beta-catenina, estímulos potentes de crescimento capilar. No mesmo estudo aplicaram injeção de PRP ativado em camundongos, o que induziu a uma transição telógeno-anágena mais rápida que nos controles (LI, 2012).

Apesar dos estudos realizados até o momento, o mecanismo preciso pelo qual PRP promove o crescimento do cabelo não foi devidamente estudado. Embora a sinalização ERK contribua para a regulação do crescimento celular, Akt tem efeitos anti-apoptóticos em muitos tipos de células. O PRP ativado aumentou os níveis da proteína anti-apoptótica de Bcl 2, protegendo as células da apoptose. Além disso, o PRP ativado pareceu contribuir para a formação de epitélio capilar e para a diferenciação de células-tronco em células do folículo, através de uma regulação positiva de b-catenina, fortemente expressa na região do bulge do folículo anágeno humano, e prolongar a fase anágena do ciclo capilar, através de um aumento da expressão do fator de crescimento de fibroblastos 7. O PRP aumenta a proliferação de células da epiderme e das células do bulge do folículo capilar, revelada por um aumento em Ki-67 (marcador para a proliferação celular) em AAG. Na alopecia areata (AA), também, um aumento na Ki-67 foi observado e o PRP pareceu atuar como um

agente anti-inflamatório potente, suprimindo a liberação de citocinas inflamatórias (GKINI, 2015).

Onze pacientes com alopecia androgenética não responsivos ao uso de minoxidil e finasterida por seis meses foram estudados. Fizeram o teste do puxão antes de cada sessão de tratamento. De 2 a 3 ml de PRP eram injetados no couro cabeludo a cada duas semanas, quatro vezes. Resultados mostraram uma redução significativa de perda capilar, aumento médio de 22.09 UF/cm². Após a quarta sessão o teste do puxão foi negativo em nove pacientes (KHATU, 2014).

Gkini e colaboradores estudaram 20 pacientes, 18 masculinos e 2 femininas. O PRP foi injetado três vezes com intervalos de 21 dias e mais uma vez aos seis meses do início das aplicações. Foi observada melhora da queda de cabelos, que se normalizou com três meses da primeira aplicação. Pacientes ficaram satisfeitos com o resultado em uma média de 7.1 em escala de 1 a 10. Sem efeitos colaterais dignos de nota. A densidade capilar teve aumento significativo em relação a basal: em três meses 170.70 ± 37.81 (P < 0.001); seis meses 156.25 ± 37.75 (P < 0.001) e em um ano 153.70 ± 39.92 (P < 0.001) (GKINI, 2014).

No estudo que comparou injeções de PRP ativado com injeções de placebo em dez pacientes que variavam de Norwood II a Norwood IV. Foram realizados três tratamentos mensais comparando área de tratamento e controle no mesmo paciente. Foram acompanhados por 12 meses com fotografias globais, escalas de avaliação para os pacientes e médicos, Trichoscan (fototricogramas) com avaliador cego e biópsias no início e dois meses após a última aplicação, além de imunohistoquímica com anti- Ki67 e anti-CD31. Encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa na média de número de cabelos, aumento de 18 na área tratada contra uma redução de dois na região controle. A densidade aumentou 27.7 cabelos/cm² comparada ao basal e a região controle que teve um decréscimo médio de 3.0 cabelos/cm² (P < 0.0001). Houve aumento de células Ki67+ na epiderme e células do bulge folicular e um pequeno aumento dos vasos perifoliculares (CERVELLI, 2014).

Estudo publicado em 2015, com 100 pacientes, indicou que o plasma rico em fatores de crescimento é eficaz no tratamento da alopecia androgenética. Foram feitos dois ciclos intradérmicos com intervalo de 4 semanas . Os folículos anágenos aumentaram 6,2% em comparação com os valores basais e houve uma queda de

5,1% observada em folículos telógenos. Não foram observados efeitos adversos em qualquer um dos pacientes (NAVARRO, 2015).

Um estudo de 40 pacientes, sendo que 20 receberam PRP e 20 foram tratados com minoxidil 5%, ambos os tratamentos tiveram eficácia comparável na melhora da densidade capilar, grau de alopecia e na satisfação dos pacientes. Ambos foram bem tolerados mas o início de ação do minoxidil foi significativamente mais rápido (FARID, 2016).

O plasma rico em plaquetas é produzido utilizando métodos diferentes para a concentração de plaquetas por meio de centrifugação e separação de células. Existem vários sistemas disponíveis comercialmente. As diferenças também são observadas nos seus meios de ativação, sendo os mais comuns o cloreto de cálcio e gluconato de cálcio. Como resultado, diferentes concentrações de plaquetas e fatores de crescimento são obtidos, levando a resultados diferentes em ensaios clínicos. Além disso, não existe um protocolo de consenso quanto à concentração exata, dosagem e profundidade de injeções de PRP, bem como a frequência e número de sessões necessárias. Devido ao pequeno número de ensaios realizados, mais estudos são necessários para investigar a sua eficácia (REESE, 2010, GKINI, 2015).

Outras meta-análise e revisão sistemática não confirmaram os benefícios alardeados pelo uso do PRP, porque os estudos eram pequenos e utilizavam diferentes metodologias para a obtenção do PRP. Reforçaram a necessidade de mais estudos e com número maior de pacientes para a avaliação de eficácia (GKINI, 2015, GIORDANO, 2017).

Já a revisão sistemática que engloba 634 pacientes, infelizmente não apresentou qualquer avaliação feita dos 15 artigos selecionados e lidos por um único autor, mas enaltece os efeitos positivos dos tratamentos com plasma rico em plaquetas em homens e mulheres com alopecia androgenética (ALHARBI, 2017).

A alopecia androgenética é uma condição muito prevalente. Acomete a maioria das pessoas, traz grande angústia, baixa autoestima e pode afetar a vida pessoal, social e até mesmo profissional dos indivíduos acometidos. Poderia indicar os mais jovens como os que mais sofrem com o problema, mas mulheres e muitos homens adultos também expressam grande impacto. Referem que desejam aparentar a idade que possuem e desejam ter mais autoconfiança nas suas relações pessoais e profissionais. Os tratamentos com eficácia comprovada hoje para o uso no tratamento

da alopecia androgenética têm resultados limitados e muitas vezes inexpressivos diante das expectativas dos pacientes.

No *Guidelines Europeu* de 2017, são descritos estudos onde a maioria dos homens com alopecia androgenética nunca buscou tratamento para a condição, embora metade acredita que causa efeitos negativos na qualidade de vida. Os que buscaram tratamentos, o fizeram por conta própria, antes de procurar um especialista e não ficaram satisfeitos com os resultados, assim tem pouca adesão terapêutica. Homens que tiveram sucesso no tratamento da perda capilar relataram benefícios psicossociais com melhora na autoestima e sentiram-se mais atraentes (KANTI, 2017).

Apesar do plasma rico em plaquetas ser utilizado em medicina há muito tempo, são poucos os estudos e os existentes têm pequeno número de participantes, levando sempre à discussão sobre o real benefício do uso (TABELA 01).

A busca por um tratamento eficaz, seguro, de fácil uso, de baixo custo e a padronização do método foi minha motivação neste estudo.

Tabela 01 - Resumo dos principais estudos de PRP em alopecia:

Referência	Pacientes	Controles	Tipo estudo	Centrífuga	Avaliação	Tratamento	Observações
UEBEL 2006	20 homens	Os mesmos	Prospec-tivo, não cego, não randomi-zado Caso- controle	Não especi-ficada	contagem manual com lente de aumento de 3 X 2,5 cm x 2,5 cm, tatuados	Transplante capilar Folículos mantidos em PRP X folículos mantidos em SF	
REESE, 2008	6 homens	5 homens	estudo randomizado , duplo-cego,	Não especificada	fotografia a uma distância de conversa, para eritema e crostas	Transplante capilar Folículos mantidos em PRP X folículos mantidos em SF	
TAKIKAWA 2011	13 PRP-DP 13 PRP 16 homens 10mulheres	Meia- cabeça SF	Estudo prospectivo caso- controle	<i>table-Top Refrigerated Centrifuge 2800, Roter: RS-240,</i>	Foto global Foto dermatoscopica Cont de cabelos em area de 1cm2 em imagem dermatoscopicas Calibre dos cabelos medidos Media dos calibres calculada Bx com <i>punch</i> 4 mm	PRP +-6x mais concentrado 5x, intervalos de 2-3 semanas, avaliados por 12 semanas	Injeção SC de 3ml única por 5 x Apesar de excelente metodologia Os quadrados avaliados publicados nao estão perfeitamente posicionados e a luz das fotos esta diferente Os participantes do estudo nao foram randomizados, não cego.
GKINI 2014	18 homens 2 mulheres	Sem controle	Coorte prospectivo	<i>a single spin method Regenlab SA</i>	Avaliada perda dos cabelos t(este do puxão), satisfação do pcte - questionario e	Não usaram medicações concomitantes ao tto com prp	Aplicada anestesia local na área do tratamento,

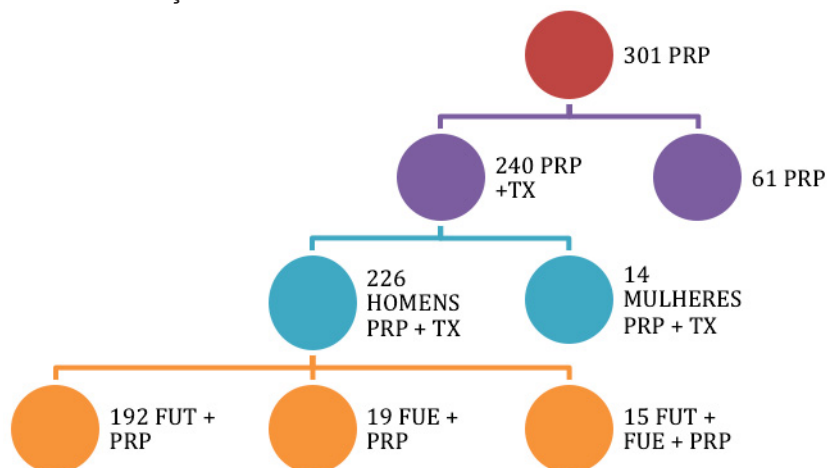
					cabelos/cm2 por fotodermatoscópicas, fotografias globais Avaliação até 1 ano	ativado com gluconato de cálcio PRP 5,8x + concentrado 3x intervalos de 21 d e novamente aos 6m	Fotos não estão bem pareadas. Melhora da densidade em área não demarcada por tatuagem, utilizando medidas de referência
CERVELLI 2014	10 homens	Meia-cabeça	Avaliador cego Prospectivo Placebo-controlado	<i>Cascade-Selphyl-Esforax system</i>	Fotografia global, escala de avaliação para paciente e médico, fototricogramas padronizados Tatuagem semi-permanente	Ca ²⁺ <i>extracted by Cascade-Selphyl-Esforax Kit</i> Sem medicações nos últimos 12 meses.	Difícil avaliar aumento de número de folículos por biopsia de 3 mm pré e pós tto. Fotos globais não padronizadas nem as fototricoscopias mostradas Quantas sessões de prp?
KHATU 2014	11 homens	sem controles	Prospectivo, não cego, não controlado	Centrífuga não especificada	Fotografias globais contagem manual com auxílio do trichoscan	Ativado 4x intervalos de 2 sem	Pouca precisão na área avaliada e reavaliada para o resultado, pacientes estavam em uso de minoxidil e finasterida por 6 meses previamente ao prp (após 6 meses começam a ficar evidentes os efeitos das medicações)
NAVARRO 2015	50 h 50m	SEM CONTROL ES	Retrospectivo ?	BTI	Fotografia global Tricograma	Prgf-endoret centrifugado por centrífuga BTI ativado, 2 x 1m, mestoterapia Acompanhamento 3m após última aplicação	subjetivamente a densidade capilar notadamente aumentada = como foi avaliado?? nao descreve a composição do ativador (2 pesquisadores da empresa do ativador participam do estudo) não fornece resultados da concentração do prp não relata uso de medicações
NAVARRO 2016	282 PRP mesoterapia 69 homens 213 mulheres	97 Minoxidil 3% 6x sem por 4 meses 65 homens 32 mulheres	Retrospectivo Caso-controle	<i>BTI system prgf activator</i>	Foto global e tricograma Antes e após 4 meses do início do tto	2x, mensal	Sem pareamento por sexo e idade dos grupos e fotos globais não padronizadas Faltou concentração do PRGF Não referem uso de medicações no período avaliado e no período que antecede a avaliação. O minoxidil pode causar eflúvio telógeno no início do tto que

							pode se estender por 6 -7 meses
FARID 2016	4 homens 16 mulheres	5 homens 15 mulheres	1 Avaliador Cego, Rando mizado prospectivo	<i>Plateletex kit</i>	classificação de calvície e reclassificação dos pacientes contagem de cabelos não vélos em quadrado tatuado antes e após o tratamento pesquisa de satisfação dos pacientes perda de cabelos, relatada pelos pacientes	Prp não ativado 1x mes 6x mesoterapia + microagulhament o Concentração 3- 5x minoxidil 5% 2x dia	+ mulheres, uso de ACHO 35% de alopecia severa no grupo prp x 15% grupo minoxidil
RUBINA 2016	11 homens 11 mulheres	Os mesmos	1 Avaliador Cego Randomizad o Duplo-cego Placebo controlado meia-cabeça Prospectivo	<i>Omnigrafter- proteal</i>	3 pontos de tatuagem onde foi aplicado de cada lado foto global e fototricograma	Meia cabeça prp ativado e meia SF 1x mês 3x Prp 3x + concentrado que no sangue total so referido, sem o result final do prp Última visita 6 meses	Aumento de densidade estatisticamente significativa Mas não na contagem (Densidade foi cabelos/cm2) Placebo também melhora anágeno- telógeno. fotografia global não mostra diferença, nem fototricograma – mais cabelos incluídos do contorno

2.2 MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo dos pacientes com o diagnóstico de alopecia androgenética tratados com PRP, na Clínica GrafGuimarães, em Curitiba/PR, no período de março de 2013 a março de 2016.

ORGANOGRAMA 1 – DESCRIÇÃO DOS GRUPOS DE PACIENTES QUE RECEBERAM PRP



Trezentos e um pacientes receberam PRP, duzentos e sessenta e dois pacientes eram homens e 39, mulheres. Duzentos e quarenta fizeram o transplante capilar com a aplicação do PRP. Entre os pacientes que fizeram o transplante capilar e receberam o PRP, duzentos e vinte e seis pacientes eram homens e quatorze mulheres. No grupo dos homens que fizeram transplante capilar, cento e noventa e dois, na técnica faixa (FUT), dezenove na técnica FUE e quinze nas duas técnicas combinadas (ORGANOGRAMA 1).

Foram selecionados para o estudo todos os homens com o diagnóstico de alopecia androgenética e submetidos ao transplante capilar na técnica faixa com PRP (casos) ou sem a aplicação do plasma rico em plaquetas (grupo controle) no período descrito.

2.2.1 Tratamentos Realizados

2.2.1.1 Transplante Capilar em Faixa ou Fut

No transplante capilar pelo método em faixa ou FUT fez-se sedação com Propofol, Midazolam e Fentanil, um bloqueio anestésico com marcaína na região occipito-temporal. Seguiu-se a anestesia tumescente com solução de lidocaína e adrenalina 1:240.000. Foi realizada uma incisão de uma orelha a outra, até o subcutâneo, retirando-se uma faixa de couro cabeludo com aproximadamente 1,8 cm de largura. Os cabelos da região doadora não foram cortados, foram transplantados no comprimento de 1 a 2 cm em média. Foi feita a sutura em dois planos, subcutâneo, com fio Vycril^R, absorvível, e dermo-epidérmico com *mononylon*. A faixa contendo as unidades foliculares foi então preparada por instrumentadoras cirúrgicas treinadas, com o uso de microscópios estereoscópicos Mantis^R e Coleman^R, com aumento de seis e dez vezes respectivamente. Primeiro foi feito o fatiamento da faixa (*slivering*). A faixa foi dissecada em fatias finas de um a duas unidades foliculares de espessura para serem em seguida separadas as unidades foliculares (UFs) uma a uma. As unidades foliculares foram classificadas e separadas em UFs de um, de dois, de três e de quatro folículos para serem reimplantadas na área calva. Foi feito bloqueio anestésico supra-orbital com marcaína, 2 a 3 ml de cada lado. A área receptora foi anestesiada com solução anestésica tumescente de lidocaína, soro fisiológico e adrenalina 1:480.000. Foram realizadas as incisões prévias com microlâminas de 1,25mm para as UFs de 1 folículo, na linha anterior, 1,5 mm para as UFs de 2 folículos e de 2mm para UFs de 3 a 4 folículos. As unidades foliculares foram implantadas com o auxílio de pinças delicadas de microcirurgia, seguindo direção, angulação e curvatura naturais dos cabelos da região. A duração total do procedimento cirúrgico variou conforme o número de UFs implantadas, entre oito e dez horas.

2.2.1.2 PRP

O preparo do PRP seguiu os protocolos de Gonshor, 2002, Hemobrás, 2013, Amable, 2013, Dhurat, 2014, conforme o passo a passo demonstrado na FOTO 01. Coletou-se de 61 ml de sangue antes do início da cirurgia por venóclise em antebraço, sendo que 1 ml foi colocado em tubo de EDTA para contagem inicial das plaquetas e 60 ml de sangue em tubos com ACD (citrato) para o preparo do PRP. A primeira centrifugação de 10 minutos a 1.300 rpm deu origem a dois produtos: o plasma (plasma pobre em plaquetas, PPP; e o plasma rico em plaquetas, PRP) e o

concentrado de hemácias. O plasma foi separado por aspiração do concentrado de hemácias e submetido a nova centrifugação por 10 minutos a 2.000 rpm. Ao final desta etapa, separamos o plasma pobre do plasma rico em plaquetas e aspiramos o plasma rico em plaquetas, pronto para o uso (GONSHOR, 2002; HEMOBRÁS, 2013; AMABLE, 2013; DHURAT, 2014). O preparo do PRP levou aproximadamente 40 minutos e foi feito simultaneamente à retirada e sutura da faixa de couro cabeludo da área doadora occipito-temporal na cirurgia de transplante capilar. A aplicação foi intradérmica (FOTO 02), com o uso de agulha de insulina e seringa, no volume médio de 4ml por paciente, na técnica de *nappage* descrita acima (MESOTERAPIA, p. 29). As plaquetas são ativadas em contato com o colágeno (AMABLE, 2013).

Para a aplicação os pacientes receberam sedação com Propofol, Midazolam e Fentanil e foi feito bloqueio anestésico supra-orbital com marcaína, 2 a 3 ml de cada lado. Após a aplicação do PRP foi feita a anestesia local, tumescente, com solução de lidocaína, 20 ml, adrenalina 1:480000 e soro fisiológico 100ml. Foram realizadas as incisões com microlâminas e a implantação das unidades foliculares na região receptora.

A partir do dia seguinte o paciente lavou a região transplantada com sabonete líquido antisséptico (triclosan 1%), duas vezes ao dia por 15 dias.

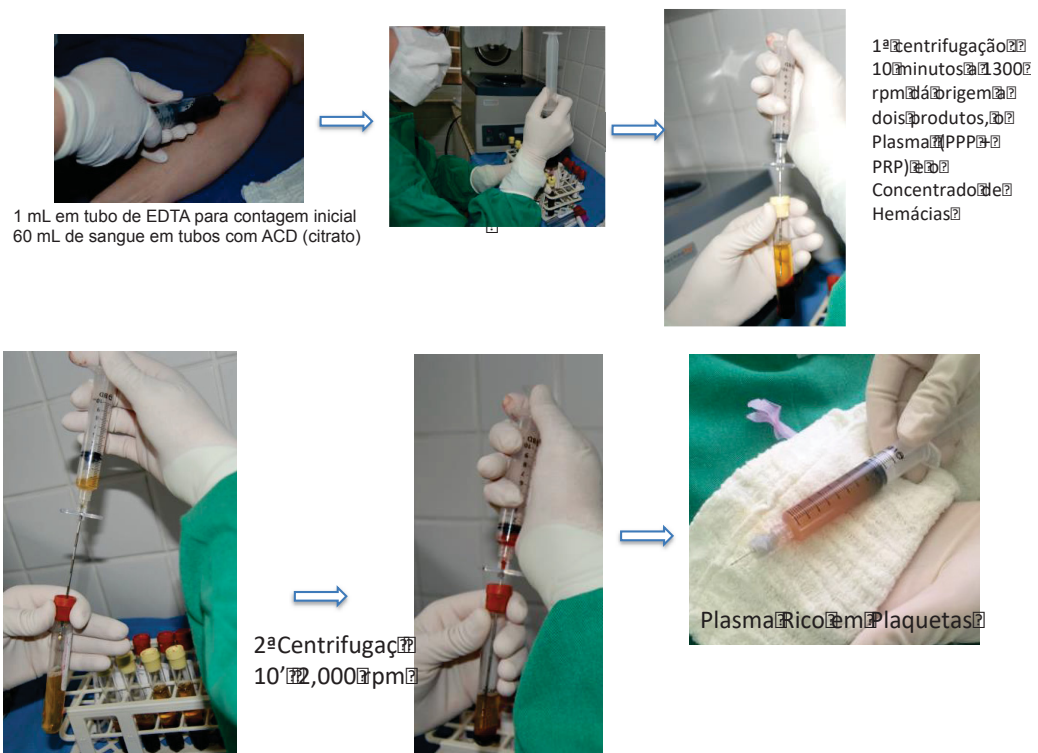


FOTO 02- APLICAÇÃO DO PRP INTRADÉRMICA



2.2.2 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

O estudo foi retrospectivo, com análise de prontuários médicos. Vale ressaltar que os pacientes eram orientados a fazer os tratamentos clínicos para a alopecia androgenética, minoxidil 5% tópico 1 ml duas vezes ao dia, finasterida 1 mg, via oral, dose única diária, xampu de cetozonazol 2% ou xampu de piritionato de zinco 1% duas a três vezes por semana, uso de fotobioestimulação e podiam estar usando suplementos alimentares. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao uso de medicações, a não ser pelo uso do xampu que era usado em 100% dos pacientes no grupo controle e 91% no grupo TX-PRP (TABELA 2).

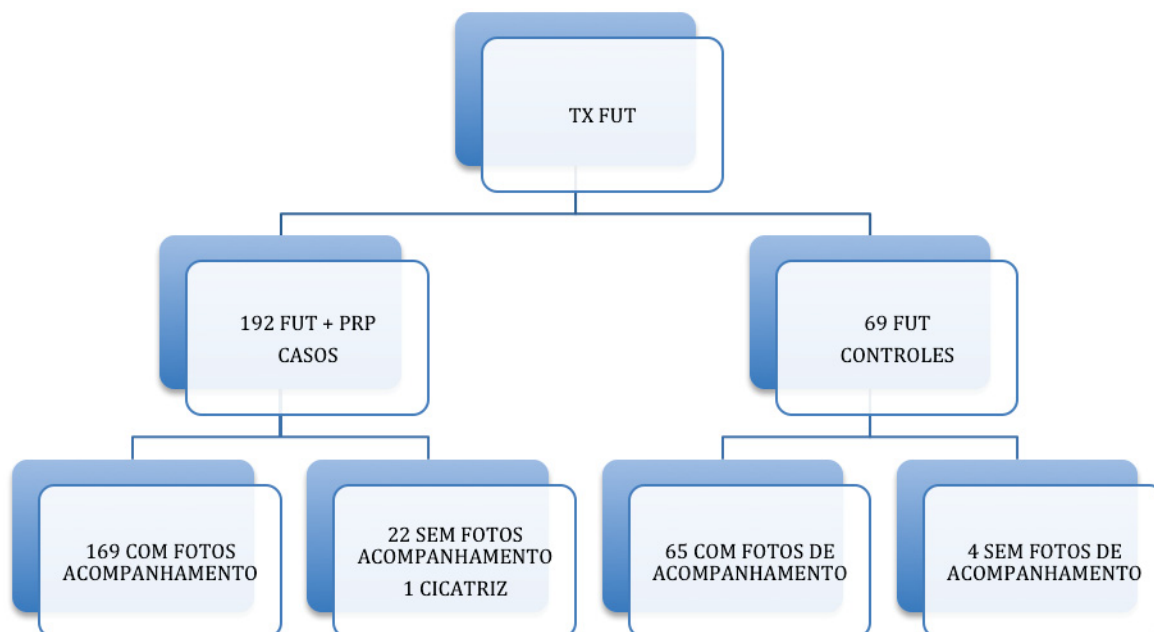
Tabela 02 - Correlação entre casos e controles e Medicamentos

Tratamentos Concomitantes		NÃO		SIM		Total		Valor de <i>p</i>
		n	%	n	%	n	%	
Fotobioestimulação	<i>Caso</i>	73	38,0	119	62,0	192	100,0	0,665
	<i>Controle</i>	24	34,8	45	65,2	69	100,0	
MINOXIDIL	<i>Caso</i>	8	4,2	184	95,8	192	100,0	0,289
	<i>Controle</i>	1	1,4	68	98,6	69	100,0	
FINASTERIDA	<i>Caso</i>	65	33,9	127	66,1	192	100,0	0,1
	<i>Controle</i>	16	23,2	53	69	69	100,0	
SHAMPOO CETOCONAZOL OU PIRITIONATO ZN	<i>Caso</i>	17	8,9	175	91,1	192	100,0	0,011*
	<i>Controle</i>	0	0	69	100	69	100,0	
SUPLEM. ALIMENTAR	<i>Caso</i>	180	93,8	12	6,2	192	100,0	0,116
	<i>Controle</i>	68	98,6	1	1,4	69	100,0	
17 ALFA ESTRADIOL	<i>Caso</i>	189	98,4	3	1,6	192	100,0	0,062
	<i>Controle</i>	65	94,2	4	5,8	69	100,0	

*valor de $p < 0,05$

Todos os pacientes fizeram eletrocardiograma, hemograma, coagulograma, glicemia de jejum, creatinina, transaminase oxalacética, transaminase pirúvica, sorologias para HIV e hepatite C e somente com todos os exames normais foram operados.

ORGANOGRAMA 2 – PACIENTES AVALIADOS NO ESTUDO



Foram excluídos 22 pacientes que tinham apenas fotografias do pós-operatório de um dia e um paciente que apresentava grande área cicatricial tratada concomitantemente no grupo FUT + PRP e quatro pacientes que não apresentavam fotos de acompanhamento no grupo controle (Organograma 2).

Dos 169 pacientes FUT +PRP e dos 65 pacientes FUT sem PRP foram revisados os prontuários, fotografias padronizadas realizadas antes e após os procedimentos, por duas dermatologistas e um cirurgião plástico.

Os pacientes foram fotografados antes da cirurgia, no dia seguinte, após dez a quinze dias da cirurgia, após 45 dias da cirurgia, a cada três meses após este retorno até completar 1 ano da cirurgia, alguns pacientes não tiveram todos os retornos, esse não foi considerado um critério de exclusão. Foram avaliadas as fotos que estavam presentes nos prontuários médicos, com no mínimo 3 momentos diferentes (foto antes da cirurgia, foto com 01 dia e algum outro retorno para avaliação). Para análise dos dados os pesquisadores avaliaram as fotos, sem necessitar o retorno presencial dos pacientes com fotos faltantes. Essa situação não inviabilizou a análise dos resultados finais, pois os grupos foram comparados como um todo.

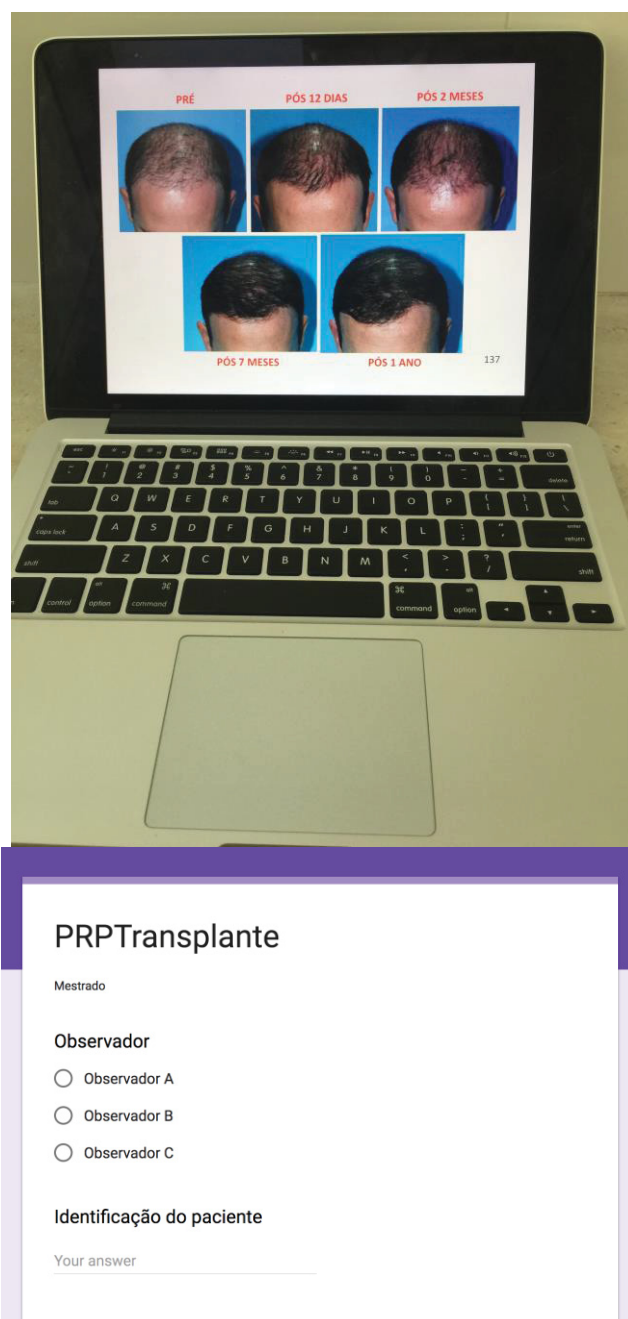
Todas as fotografias foram realizadas na mesma sala, com a mesma iluminação, mesmo aparelho fotográfico, câmara fotográfica Nikon D80, com as

poses seguindo marcação no chão e paredes ao redor para onde o paciente deveria olhar.

As avaliações foram feitas por meio de fotografias padronizadas globais, mostrando a área transplantada, sem a face, protegendo a identidade do paciente. As fotografias dos pacientes que participaram do estudo foram numeradas de forma randomizada. Assim, os avaliadores - uma dermatologista e um cirurgião plástico que trabalham com tratamentos e/ou transplante capilar que não participaram do tratamento ou acompanhamento dos pacientes - fizeram a avaliação cega (observadores A e C). A pesquisadora, dermatologista, que aplicou o plasma rico em plaquetas e realizou os transplantes capilares, também fez a avaliação das fotografias, sem a identificação dos pacientes, também randomizados (observadora B).

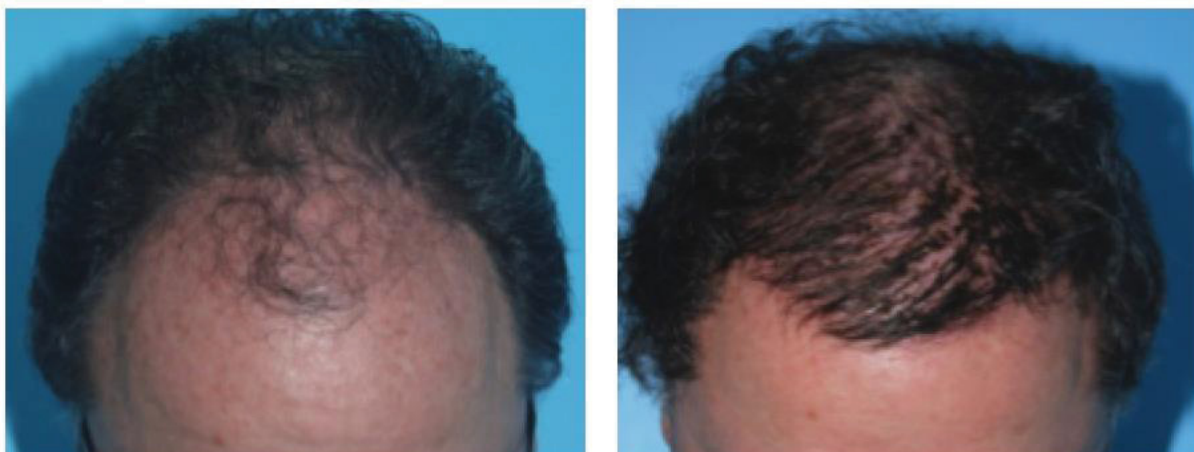
As avaliações foram realizadas a partir de um único *slide* de *Powerpoint*^R, de cada paciente, identificadas por um número, compostas pelo conjunto dos registros fotográficos de toda a evolução pré e pós-operatória, na tela de um laptop (FOTO 03) e registradas por meio de formulários do *Google.docs*^R abertos em *smartphones*.

FOTO 03 – EXEMPLO DE SLIDE AVALIADO NA TELA DE UM LAPTOP E DA TELA DE REGISTRO DE FORMULÁRIOS DO GOOGLE.DOCS^R EM UM SMARTPHONE.



A primeira avaliação, conforme a descrição dos efeitos do plasma rico em plaquetas nos artigos publicados, foi feita comparando o pré-operatório, primeiro dia pós-operatório e o 10º. ao 15º. dia pós-operatório quanto ao grau de eritema (ausente, pouco, moderado e intenso) e de crostas (ausente, pouca, moderada e abundante) (FOTO 04).

FOTO 04 – Avaliação: eritema pouco, crostas abundantes ENTRE 10 E 15 DIAS*



Comparamos então o pós-operatório de um a dois meses quanto ao eritema (ausente, pouco, moderado e intenso), eflúvio - perda dos cabelos não transplantados (ausente, pouco, moderado e intenso) e a perda dos cabelos transplantados (ausente, 0-25%, 26-50%, 51-75%, 76-99% e 100%) (FOTO 05).

FOTO 05 – AVALIAÇÃO: ERITEMA = MODERADO, EFLÚVIO = MODERADO E A PERDA DOS CABELOS TRANSPLANTADOS = 100%.



Avaliamos as fotos de três a quatro meses de pós-operatório, quanto ao brotamento dos cabelos transplantados, comparando com o pré-operatório e pós-operatório de um dia: ausente, pouco, moderado e abundante (FOTO 06).

FOTO 06 – AVALIAÇÃO: BROTAMENTO DOS CABELOS TRANSPLANTADOS = ABUNDANTE



Para avaliar se houve melhora no grau de miniaturização, foram pareadas as fotografias de pré-operatório, pós-operatório de um dia, pós-operatório de cinco a sete meses e as respostas possíveis foram: ausente, pouco, moderado e intenso (FOTO 07).

Resultado parcial do transplante capilar, crescimento dos cabelos transplantados, foi avaliado pareando as fotos de pré-operatório, primeiro dia pós-operatório, pós-operatório de cinco a sete meses, conforme: ausente, 0-25%, 26-50%, 51- 75%, 76-99% e 100% (FOTO 07)

FOTO 07 – AVALIAÇÃO: MELHORA DOS CABELOS NÃO TRANSPLANTADOS = MODERADA;
RESULTADO PARCIAL DO TRANSPLANTE CAPILAR = 26-50%



Nas comparações de pré-operatório, pós-operatório de um dia, pós cinco a sete meses e de oito a nove meses, buscamos observar se houve piora dos cabelos não transplantados, anotando: melhora, sem piora, <25%, 26-50%, 51- 75%, 76-99% e 100%. (FOTO 08).

FOTO 08 – AVALIAÇÃO: PIORA DOS CABELOS NÃO TRANSPLANTADOS = SEM PIORA



O resultado final foi avaliado comparando as fotografias com as de pré-operatório e de um dia de cirurgia, em relação ao que foi implantado, se os resultados foram iguais, menores ou maiores e em uma nova pergunta no final do questionário: sem resultados aparentes, fraco de 0 a 25% de crescimento, leve, entre 51% e 75% de crescimento, moderado, entre 51% e 75%, grande melhora, entre 76 e 99% e excelente resultado, 100% (FOTOS 09 e 10).

FOTO 09 – AVALIAÇÃO: RESULTADOS FORAM IGUAIS, EXCELENTE RESULTADO, 100%



FOTO 10– AVALIAÇÃO: RESULTADOS MAIORES, EXCELENTE RESULTADO, 100%



71

2.2.3 PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE DOS DADOS

A organização dos dados foi realizada pelas tabelas geradas no Google docs^R e Microsoft Excel^R. A análise dos dados foi realizada com a utilização do programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Os resultados serão expressos por medias, medianas, valores mínimos e máximos e desvios padrões (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis qualitativas). A análise inferencial foi realizada por meio de testes estatísticos como teste exato de Fisher, teste Qui-quadrado e teste T de *Student*. A análise de

concordância inter-observador foi realizada por meio do teste Kappa. A avaliação da concordância entre os observadores foi realizada por meio da referência de Kappa apresentada na TABELA 03.

Tabela 03 – Referências de Kappa

Valores de Kappa	Interpretação
< 0,00	Sem concordância
0,00-0,19	Concordância baixa
0,20-0,39	Concordância regular
0,40-0,59	Concordância moderada
0,60-0,79	Concordância substancial
0,80-1,00	Concordância excelente

Fonte: adaptado de Perroca e Gaidzinski.

Diferenças estatisticamente significativas foram consideradas com valor de $p < 0.05$.

2.2.4 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, CAAE: 56439516.1.0000.0096.

2.3 RESULTADOS

Foram avaliados cento e sessenta e nove homens, tratados com o transplante capilar na técnica faixa com a aplicação do plasma rico em plaquetas (grupo TX-PRP), sendo os casos, e sessenta e cinco homens foram tratados com o transplante capilar na técnica faixa, sem PRP, grupo controle.

Os dois grupos (casos e controles) foram avaliados de maneira descritiva e comparados. Identificou-se que era possível a comparação, pois não apresentaram diferenças estatísticas, conforme apresenta a TABELA 04. Quantidade de folículos e unidades foliculares transplantadas foram comparáveis entre os grupos TX-PRP e controle. A contagem média de plaquetas no sangue periférico antes das centrifugações foi de $208.1 \times 10^3/\mu l$ e do PRP foi de $1.100.8 \times 10^3/\mu l$, sendo o PRP em média 5,4 vezes mais concentrado que a contagem inicial de plaquetas (TABELA 04).

Tabela 04 - Descrição das Variáveis Quantitativas

Variáveis	Casos n=192					Controles n= 69					Valor de p*
	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	
Idade na Cirurgia	40,5	40,0	10,0	21	74	40,2	40,0	10,2	19	69	0,832
Unidade Folicular	2927,2	2854,0	2209,5	640,0	32171,0	2706,2	2729,0	559,4	1410	3972	0,413
Folículos	6108,8	6261,5	1626,5	1236	10278	6201,9	6187,0	1491,0	2716	9861	0,678
Total	61,3	60,0	5,4	48,0	120,0						
Plaquetas Sangue Total	208,1	209,5	47,0	75,0	373,0						
Volume de PRP	5,8	5,5	2,4	2,0	32,0						
Valor de PRP*10 ³	1100,8	1016,0	453,1	398,0	2690,0						
Concentração	5,4	4,9	2,2	2,0	15,4						

* Teste T de Student

O número de pacientes em cada retorno variou conforme compareceram ou não nas consultas de retorno. Assim nem todos os pacientes foram avaliados em todos os retornos e não foram sempre os mesmos em todos os retornos, conforme o GRÁFICO 1, abaixo:

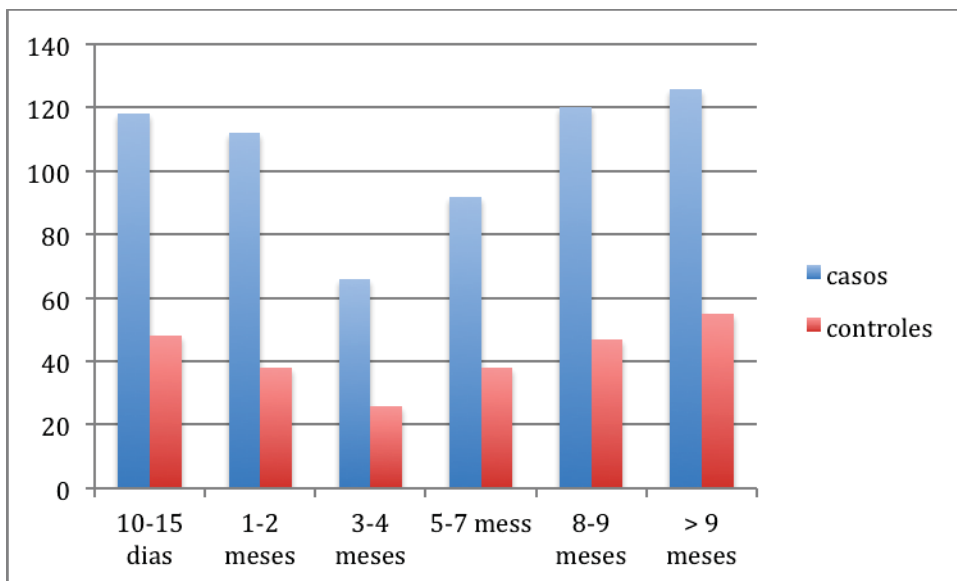


GRÁFICO 1 - RETORNOS DOS PACIENTES NO PÓS-OPERATÓRIO

A avaliação de crostas e eritema, em dez a quinze dias de pós-operatório, foi difícil por fotografias globais e em muitas os cabelos cobriam a pele. Os grupos foram uniformes a não ser na avaliação do observador C. Para ele as crostas estavam ausentes em maior número de pacientes no grupo controle, apresentando diferença estatística entre o grupo caso e controle ($p < 0,05$), conforme (TABELA 5).

Tabela 05 - Avaliação das Crostas e Eritema entre 10 e 15 dias

Avaliação	Observador	Não Avaliado		Ausente		Pouca		Moderada		Intenso		Total		Valor de p	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Crostas	Observador A	Casos	51	30,2	4	2,4	62	36,7	45	26,6	7	4,1	169	100,0	0,761
		Controles	17	26,2	1	1,5	28	43,1	18	27,7	1	1,5	65	100,0	
	Observador B	Casos	51	30,2	23	13,6	46	27,2	33	19,5	16	9,5	169	100,0	0,054
		Controles	17	26,2	11	16,9	9	13,8	23	35,4	5	7,7	65	100,0	
	Observador C	Casos	51	30,2	14	8,3	66	39,1	32	18,9	6	3,6	169	100,0	0,030*
		Controles	17	26,2	15	23,1	23	35,4	7	10,8	3	4,6	65	100,0	
Eritema	Observador A	Casos	52	30,8	14	8,3	100	59,2	3	1,8	0	0	169	100,0	0,142
		Controles	17	26,2	2	3,1	42	64,6	4	6,2	0	0	65	100,0	
	Observador B	Casos	52	30,8	34	20,1	74	43,8	8	4,7	1	0,6	169	100,0	0,822
		Controles	17	26,2	13	20	30	46,2	5	7,7	0	0	65	100,0	
	Observador C	Casos	52	30,8	18	10,7	85	50,3	14	8,3	0	0	169	100,0	0,108
		Controles	17	26,2	15	23,1	29	44,6	4	6,2	0	0	65	100,0	

*valor de $p < 0,05$

Após um a dois meses da cirurgia, os pacientes foram avaliados quanto ao eritema, ao eflúvio e à perda dos cabelos transplantados e não houve diferença estatística entre os grupos (TABELAS 6 E 7).

Tabela 06 - Avaliação de Eflúvio e Eritema entre 1 e 2 meses

Avaliação	Observador		Não Avaliado		Ausente		Pouca		Moderada		Intenso		Total		Valor de p
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Eflúvio	Observador A	Casos	57	33,7	27	16	65	38,5	19	11,2	1	0,6	169	100,0	0,749
		Controles	27	41,5	9	13,8	24	36,9	5	7,7	0	0	65	100,0	
	Observador B	Casos	57	33,7	57	33,7	38	22,5	15	8,9	2	1,2	169	100,0	
		Controles	27	41,5	18	27,7	17	26,2	3	4,6	0	0	65	100,0	
	Observador C	Casos	57	33,7	43	25,4	49	29	19	11,2	1	0,6	169	100,0	
		Controles	27	41,5	17	26,2	16	24,6	5	7,7	0	0	65	100,0	
Eritema	Observador A	Casos	57	33,7	5	3	77	45,6	29	17,2	1	0,6	169	100,0	0,354
		Controles	27	41,5	0	0	24	36,9	14	21,5	0	0	65	100,0	
	Observador B	Casos	57	33,7	18	10,7	64	37,9	28	16,6	2	1,2	169	100,0	
		Controles	27	41,5	8	12,3	23	35,4	7	10,8	0	0	65	100,0	
	Observador C	Casos	57	33,7	42	24,9	65	38,5	5	3	0	0	169	100,0	
		Controles	27	41,5	12	18,5	23	35,4	3	4,6	0	0	65	100,0	

*valor de p<0,05

Tabela 07 - Avaliação da perda dos cabelos transplantados - 1 a 2 meses

Observador		<25%		26-50%		51-75%		76-99%		100%		Ausente		Total		Valor de p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Observador A	Casos	0	0	2	1,8	11	9,9	52	46,8	46	41,4	0	0	111	100,0	0,087
	Controles	0	0	1	2,6	9	23,7	19	50	9	23,7	0	0	38	100,0	
Observador B	Casos	0	0	3	2,7	19	17,1	78	70,3	9	8,1	2	1,8	111	100,0	0,292
	Controles	0	0	0	0	11	28,9	26	68,4	1	2,6	0	0	38	100,0	
Observador C	Casos	12	10,8	21	18,9	31	27,9	30	27	14	12,6	3	2,7	111	100,0	0,384
	Controles	3	7,9	6	15,8	12	31,6	7	18,4	6	15,8	4	10,5	38	100,0	

No retorno de três a quatro meses de pós-operatório, não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao brotamento de cabelos transplantados (TABELA 08).

Tabela 08- Avaliação do Brotamento dos cabelos - Pós 3-4 meses

Observador		Não Avaliado		Ausente		Pouca		Moderada		Intenso		Total		Valor de p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Observador A	Casos	99	58,6	6	3,6	45	26,6	18	10,7	1	0,6	169	100,0	0,332
	Controles	39	60	0	0	17	26,2	7	10,8	2	3,1	65	100,0	
Observador B	Casos	99	58,6	0	0	27	16	24	14,2	19	11,2	169	100,0	0,878
	Controles	39	60	0	0	8	12,3	11	16,9	7	10,8	65	100,0	
Observador C	Casos	99	58,6	4	2,4	38	22,5	22	13	6	3,6	169	100,0	0,784
	Controles	39	60	0	0	14	21,5	9	13,8	3	4,6	65	100,0	

Melhora dos cabelos não transplantados após cinco a sete meses teve diferença estatisticamente significativa, como moderada, para o grupo controle, para o observador A, conforme a TABELA 09. Resultado parcial do Transplante, crescimento dos cabelos transplantados, comparação pré, pós-operatório de um dia

e pós cinco a sete meses do transplante capilar teve diferença estatisticamente significativa, com melhor crescimento dos cabelos transplantados para o grupo controle, para o observador A, conforme a TABELA 10.

Tabela 09 - Avaliação da melhora dos cabelos não transplantados - Pós de 5-7 meses

Observador		Não Avaliado		Ausente		Pouca		Moderada		Intenso		Total		Valor de p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Observador A	Casos	77	45,6	44	26,0	41	24,3	7	4,1	0	0,0	169	100,0	0,000*
	Controles	27	41,5	6	9,2	13	20,0	17	26,2	2	3,1	65	100,0	
Observador B	Casos	77	45,6	66	39,1	9	5,3	14	8,3	3	1,8	169	100,0	0,513
	Controles	27	41,5	22	33,8	5	7,7	10	15,4	1	1,5	65	100,0	
Observador C	Casos	77	45,6	59	34,9	20	11,8	12	7,1	1	0,6	169	100,0	0,093
	Controles	27	41,5	17	26,2	13	20,0	5	7,7	3	4,6	65	100,0	

*valor de $p < 0,05$

Tabela 10 - Avaliação do resultado parcial do transplante - Crescimento dos cabelos transplantados Pós 5-7 meses

Observador		<25%		26-50%		51-75%		76-99%		100%		Ausente		Total		Valor de p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Observador A	Casos	2	2,2	27	29,7	49	53,8	13	14,3	0	0,0	0	0,0	91	100,0	0,000*
	Controles	3	7,9	3	7,9	11	28,9	20	52,6	1	2,6	0	0,0	38	100,0	
Observador B	Casos	0	0,0	13	14,3	35	38,5	42	46,2	0	0,0	1	1,1	91	100,0	0,061
	Controles	2	5,3	4	10,5	15	39,5	15	39,5	2	5,3	0	0,0	38	100,0	
Observador C	Casos	12	13,2	31	34,1	34	37,4	13	14,3	0	0,0	1	1,1	91	100,0	0,125
	Controles	4	10,5	10	26,3	13	34,2	7	18,4	3	7,9	1	2,6	38	100,0	

*valor de $p < 0,05$

Após oito a nove meses, foram avaliados 120 casos (71%) e 47 controles (72,3%) para verificar se houve piora dos cabelos não transplantados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (TABELA 11).

Tabela 11 - Avaliação de piora dos cabelos não transplantados Pós 8-9 meses

Observador		Não Avaliado		<25%		26-50%		76-99%		Melhora		Sem piora		Total		Valor de p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Observador A	Casos	49	29,0	1	0,6	0	0,0	0	0,0	48	28,4	71	42,0	169	100,0	0,920
	Controles	18	27,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	18	27,7	29	44,6	65	100,0	
Observador B	Casos	49	29,0	2	1,2	1	0,6	0	0,0	34	20,1	83	49,1	169	100,0	0,460
	Controles	18	27,7	2	3,1	0	0,0	1	1,5	10	15,4	34	52,3	65	100,0	
Observador C	Casos	49	29	3	1,8	3	1,8	0	0,0	32	18,9	82	48,5	169	100,0	0,155
	Controles	18	27,7	2	3,1	0	0	0	0,0	21	32,3	24	36,9	65	100,0	

*valor de $p < 0,05$

Quando comparamos o pré-operatório, pós-operatório de um dia e o resultado final, em relação aos cabelos transplantados com fios longos, foram avaliados 126 (74,6%) pacientes de transplante capilar com PRP e 55 (84,6%)

pacientes de transplante capilar sem PRP, conforme apresentado na TABELA 12. Nesta comparação, os controles (sem PRP) tiveram resultado final superior ao que foi transplantado em comparação com os pacientes que receberam o pPRP, com teste Qui-quadrado $p < 0,05$, para todos os observadores. O resultado final foi igual ao previsto no primeiro pós-operatório pelo transplante capilar com fios longos entre os grupos TX-PRP e controle, sem diferença estatística. E em um pequeno número de pacientes caso e controle, o brotamento dos cabelos transplantados foi menor do que o que foi transplantado, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Quarenta e três pacientes-casos (25,4%) e dez pacientes-controle (15,4%) não tiveram a avaliação final, mas participaram das avaliações de evolução pós-operatória quanto a eritema, crostas, eflúvio e brotamento capilar, por isso foram mantidos no estudo.

Tabela 12 - Avaliar quanto foi o resultado final em relação ao que foi implantado

Observador		Não Avaliado		Igual		Maior		Menor		Total		Valor de p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Observador A	Casos	43	25,4	83	49,1	32	18,9	11	6,5	169	100,0	0,022*
	Controles	10	15,4	29	44,6	24	36,9	2	3,1	65	100,0	
Observador B	Casos	43	25,4	98	58,0	27	16,0	1	0,6	169	100,0	0,018*
	Controles	10	15,4	33	50,8	22	33,8	0	0	65	100,0	
Observador C	Casos	43	25,4	67	39,6	45	26,6	14	8,3	169	100,0	0,003*
	Controles	10	15,4	18	27,7	34	52,3	3	4,6	65	100,0	

*valor de $p < 0,05$

Neste estudo as fotografias foram avaliadas por três observadores cegos, foi feita a avaliação de concordância inter-observador, que é apresentada na TABELA 13.

Tabela 13 - Resultados da Avaliação Inter-Observador

QUESTÕES	OBSERVADOR A_B	OBSERVADOR A_C	OBSERVADOR B_C
Prê e Pós 1 dia e resultado final	Concordância substancial	Concordância substancial	Concordância moderada
Crostas - 10 a 15 dias	Concordância moderada	Concordância moderada	Concordância moderada
Eritema - 10 a 15 dias	Concordância moderada	Concordância substancial	Concordância moderada
Eritema - 1 a 2 meses	Concordância substancial	Concordância moderada	Concordância moderada
Eflúvio - perda dos cabelos não transplantados - 1 a 2 meses	Concordância moderada	Concordância moderada	Concordância substancial
Pós - 3-4 meses - Brotamento dos cabelos - comparação Pré/Pós 1 dias X Pós 3-4 meses	Concordância moderada	Concordância substancial	Concordância moderada
Melhora dos cabelos não transplantados - Comparação Pré/Pós 1 dia X Pós de 5-7 meses	Concordância moderada	Concordância substancial	Concordância substancial
Resultado parcial do Transplante - crescimento dos cabelos transplantados - Comparação Pré/Pós 1 dia X Pós 5-7 meses	Concordância regular	Concordância regular	Concordância baixa
Pós 8-9 meses - Avaliar piora dos cabelos não transplantados - comparação Pré/Pós 1 dia X Pós 5-7 meses X Pós 8-9 meses	Concordância regular	Concordância regular	Concordância regular
Perda dos cabelos transplantados - 1 a 2 meses	Concordância baixa	Sem concordância	Concordância baixa

2.4 DISCUSSÃO

A alopecia androgenética afeta grande parte da população mundial, atingindo oitenta por cento dos homens caucasianos e quarenta e dois por cento das mulheres. Pode se iniciar desde a adolescência. Apesar de não comprometer o bom funcionamento do organismo, afeta a autoestima trazendo prejuízos sociais importantes, levando o indivíduo até mesmo à depressão (KANTI *et al.*, 2017).

Os medicamentos disponíveis para o tratamento da alopecia androgenética, minoxidil e finasterida, tem eficácia parcial e pouca adesão terapêutica. Têm a necessidade de uso contínuo. Apesar do baixo risco de efeitos colaterais, o tratamento tópico, minoxidil, modifica negativamente o aspecto estético dos cabelos. A finasterida, oral, para o tratamento da alopecia androgenética masculina, traz riscos de efeitos colaterais como diminuição da libido, impotência, ginecomastia, infertilidade, e mais recentemente tem-se discutido sobre os riscos de efeitos colaterais permanentes como depressão e ansiedade (KANTI *et al.*, 2017).

O transplante capilar tem se aprimorado e atingiu um excelente patamar, de resultados completamente naturais com uso das unidades foliculares, linha anterior irregular, degradê de cabelos mais finos de unidades foliculares de um folículo para unidades foliculares de 3 e 4 folículos, seguindo direção, angulação e curvatura dos cabelos da região. Sua correção da calvície é definitiva. Para cobrir uma área extensa de alopecia podem ser necessárias duas ou mais cirurgias. Os resultados dependem da área doadora, densidade de cabelos, tipo dos cabelos e das boas práticas cirúrgicas. Cabelos mais espessos dão uma melhor cobertura que cabelos mais finos, cabelos cacheados preenchem mais que os lisos, menor contraste da cor dos cabelos com o couro cabeludo também passa a impressão de maior número. O transplante capilar é uma redistribuição dos cabelos geralmente das regiões occipito-temporais para as áreas calvas. O objetivo é oferecer uma cobertura cosmética e que pareça original. Mas a densidade nunca é igual a que havia na região. No transplante, a viabilidade dos enxertos é fundamental para o resultado. Pouca e delicada manipulação dos enxertos, mantê-los úmidos e resfriados, reimplantá-los em um período de até 8 horas em incisões de tamanho compatível ao tamanho dos enxertos, enfim, boas práticas cirúrgicas são fundamentais para o bom resultado. As unidades foliculares transplantadas podem perder os cabelos após 15

a 30 dias da cirurgia. Geralmente começam a brotar novamente a partir do terceiro mês e os folículos podem permanecer dormentes por até 1 ano.

Padronizamos avaliar neste estudo somente as cirurgias realizadas pela técnica de faixa com e sem a aplicação do plasma rico em plaquetas, porque a cirurgia de transplante capilar na técnica FUE é menos traumática tanto na extração das unidades foliculares da área doadora quanto na implantação dos enxertos na região calva, com incisões muito menores, recuperação muito mais rápida, com menor reação inflamatória, menos eflúvio e menos crostas, tendo assim e por si só uma evolução pós-operatória muito diferente da técnica faixa. No período do estudo a maioria dos pacientes foi operada pela técnica faixa, o uso da técnica FUE estava no seu início.

A soma com tratamentos que possam melhorar os cabelos ainda existentes traz resultados melhores. Houve a preocupação neste estudo em conferir o uso de medicações que têm efeito de tratamento para a alopecia androgenética pelos pacientes do grupo TX-PRP e controle. Os grupos não tiveram diferença estatística quanto ao uso de medicações que auxiliam no tratamento da calvície, a não ser pelos xampús de cetoconazol ou de piritionato de zinco que foram utilizados por todos os pacientes do grupo controle e 91% dos pacientes do grupo TX-PRP, o que teve diferença estatisticamente significativa. Os xampús de cetoconazol e piritionato de zinco têm efeito anti-androgênico local por isso são indicados no tratamento complementar da calvície, mas seria seu efeito tão significativo a ponto de trazer as diferenças de resultado, favorecendo o grupo controle? Os estudos envolvendo estes xampús os coloca em associação a outros tratamentos como finasterida e minoxidil, mostrando benefício na associação, principalmente para o xampú de cetoconazol (KANTI *et al.*, 2017). Alguns estudos não citam o uso de medicações. Podem sem dúvida interferir grandemente nos resultados (NAVARRO *et al.*, 2015; NAVARRO *et al.*, 2016).

O plasma rico em plaquetas tem sido utilizado em medicina desde a década de 1970 para tratamentos de feridas, enxertia óssea, lesões articulares e desde 2006 associado ou não ao transplante capilar para o tratamento da alopecia androgenética (MAN *et al.*, 2001; RUMALLA E BORAH EM 2001; BHANOT E ALEX, 2002; CHAJCHIR *et al.*, 2005; UEBEL, 2006).

Plasma rico em plaquetas é um plasma autólogo que tem uma concentração de plaquetas maior que a basal. Tem-se a concentração de 1.000.000/mm³ como a

concentração na qual o PRP teria maior eficácia clínica. Os resultados de PRP que obtivemos foram compatíveis com o que é preconizado na literatura (MARX, 2001).

O uso do PRP associado ao transplante capilar teve aplicação única, intra-dérmica, na técnica de *nappage*, abrangendo toda a área de rarefação capilar, conforme descrito nos estudos com o uso do PRP no tratamento da alopecia androgenética (NAVARRO *et al.*, 2015). Houve o cuidado para não ocorrer a ativação plaquetária previamente a aplicação. Foram colhidas amostras de PRP em lâminas que foram encaminhadas para laboratório de análises clínicas externo para verificação da integridade plaquetária, que foi confirmada.

A liberação dos fatores de crescimento ocorre com a ativação das plaquetas. As plaquetas são naturalmente ativadas em contato com o colágeno, por isso é questionável a ativação com gluconato de cálcio, e não foi feito nestas aplicações de PRP (AMABLE *et al.*, 2013).

Apesar de uma hipótese de que maiores concentrações de PRP podiam levar a uma inibição do crescimento capilar, o estudo com o uso de PRP ativado com concentrações de 8,8 vezes maior que a do sangue total, apresentou-se eficaz (UEBEL, 2006; LI, 2012). Neste estudo a concentração média foi de 5,4 vezes, o PRP em relação a contagem de plaquetas no sangue total, comparável aos estudos de Takikawa, 2011, PRP 6 vezes mais concentrado e de Gkini, 2014, 5,8 vezes mais concentrado. Não houve inibição de crescimento dos cabelos transplantados, poucos pacientes do grupo TX-PRP e do grupo controle tiveram resultado de crescimento capilar final inferior ao que foi implantado, sem diferença estatística entre os grupos (TABELA 12).

Fotografias globais foram consideradas como o melhor método de avaliação e acompanhamento de tratamento dos pacientes com alopecia androgenética (BLUMEYER, 2011; KANTI *et al.*, 2017). Porém mudanças de espessura dos cabelos e recuperação de cabelos miniaturizados podem passar despercebidas.

Em um estudo duplo-cego, placebo-controlado, onde os pacientes recebiam PRP em meio couro cabeludo e placebo no outro lado, fotografias globais também foram utilizadas para a avaliação. Mesmo nas fotografias publicadas como apresentando melhora pelo uso do PRP no lado tratado, não é possível ao leitor perceber esta diferença (ALVES, 2016). Outros estudos com pequeno grupo de pacientes utilizaram este método de acompanhamento, mas demonstraram nas fotografias publicadas pouca padronização e assim grande dificuldade de avaliação

de resultados, ainda assim enalteceram os resultados positivos obtidos com o PRP no tratamento da calvície masculina e feminina (TAKIKAWA, 2011; KHATU, 2014; CERVELLI, 2014; GKINI, 2014; NAVARRO, 2016).

Foi difícil a avaliação de crostas e eritema no período de 10 a 15 dias de pós-operatório por fotografias globais, padronizadas, neste estudo, pois os cabelos em alguns casos cobriam a área tratada. No estudo de REESE, 2008, a avaliação de crostas e eritema também foi feita por fotografias globais, avaliadas a uma distância de conversa, por um único observador. Encontrou melhores resultados para o PRP.

Em estudos *in vitro*, o PRP ativado aumentou a proliferação de células da papila dérmica e estimulou quinase de sinal-regulatório (ERK) e sinalização Akt, fator de crescimento fibroblástico 7 (FGF-7) e beta-catenina, que são estímulos potentes de crescimento capilar e estavam aumentados nas células da papila dérmica. Injeção de PRP ativado em camundongos induziu a uma transição telógeno-anágena mais rápida que nos controles (LI, *et al.*, 2012).

Uma meta-análise e uma revisão sistemática não confirmaram os benefícios alardeados pelo uso do PRP, porque os estudos eram pequenos e utilizavam diferentes metodologias para a obtenção do PRP. Reforçaram a necessidade de mais estudos e com número maior de pacientes para a avaliação de eficácia (GKINI, 2015, GIORDANO, 2017).

Em um estudo de 40 pacientes, sendo que 20 receberam PRP e 20 foram tratados com minoxidil 5%, ambos os tratamentos tiveram eficácia comparável na melhora da densidade capilar, grau de alopecia e na satisfação dos pacientes. Ambos foram bem tolerados, mas o início de ação do minoxidil foi significativamente mais rápido (FARID, 2016).

Neste estudo, participaram 3 avaliadores cegos, que avaliaram fotografias padronizadas e randomizadas, ao contrário de outros estudos em que há apenas um avaliador (CERVELLI, 2014; FARID, 2016; RUBINA, 2016) ou em que os avaliadores têm conhecimento do tratamento usado, não cegos (UEBEL, 2006; TAKIKAWA, 2011; KHATU, 2014) ou ainda sem randomização (UEBEL, 2006; TAKIKAWA, 2011). Houve também neste estudo grupo controle, diferente de estudos que contaram somente com o grupo de tratamento com o PRP (KHATU, 2014; GKINI, 2014; NAVARRO *et al.*, 2015). O que diminuiu, neste estudo, o risco de viés de observador. A concordância foi alta entre os observadores, substancial e

moderada em 67% dos quesitos avaliados. Trinta por cento, regular e baixa e em apenas 3% não houve concordância entre os observadores, conforme a TABELA 13.

Diferente dos dados publicados em estudos anteriores não obtivemos melhores resultados no grupo tratado com o PRP em relação ao grupo controle.

Grandes limitações deste estudo, por ser um estudo retrospectivo, que utilizou fotografias feitas para o controle pós-operatório, foram não ter fotografias mais direcionadas para a avaliação mais precisa da reação pós-operatória (crostas e eritema) e a ausência de dermatoscopia em três pontos, padronizados com marcação com tatuagem.

Por outro lado, em uma avaliação imparcial de três diferentes observadores, o grupo controle obteve no geral melhor evolução pós-operatória e resultados de transplante capilar superiores. Talvez uma menor manipulação da área receptora, traga maiores benefícios que a aplicação do plasma rico em plaquetas.

Teriam ficado sem serem publicados outros estudos sem resultados positivos para o plasma rico em plaquetas?

Existe uma ansiedade muito grande por parte dos pacientes e médicos que tratam calvície por tratamentos que tragam resultados quase milagrosos. Isto pode induzir a um erro de avaliação, por parte dos médicos e dos pacientes, quanto a eficácia real dos tratamentos. Por isso é necessário um acompanhamento fotográfico da evolução dos pacientes e resultados de tratamentos, para haver um dado mais objetivo, além de estudos prospectivos, envolvendo grande número de participantes e diferentes métodos, mais precisos de acompanhamento e avaliação de eficácia para poder avaliar definitivamente a eficácia do plasma rico em plaquetas no tratamento da alopecia androgenética. Também são necessários estudos com o uso dos fatores de crescimento encontrados nas plaquetas isolados e associados, avaliação de dose, intervalos e as melhores formas de administração do PRP.

2.5 CONCLUSÃO

Quanto às questões trazidas para este estudo:

O plasma rico em plaquetas representa um método seguro? Sim, não ocorreram efeitos colaterais nos pacientes tratados com PRP e transplante capilar atribuíveis ao PRP.

O plasma rico em plaquetas melhora a evolução pós-operatória do transplante capilar, com menor formação de crostas e eritema, menos eflúvio e perda dos cabelos transplantados? Neste estudo não se mostrou eficaz.

O plasma rico em plaquetas melhora o resultado do transplante capilar tanto pelo melhor crescimento das unidades foliculares transplantadas quanto pela recuperação dos cabelos miniaturizados na região? Não melhora o resultado a ponto de ser detectado em fotografias globais.

O PRP ainda não é um método efetivo para o uso indiscriminado no tratamento da alopecia androgenética e na forma como é utilizado não traz os benefícios esperados quando associado ao transplante capilar.

REFERÊNCIAS

- ALHARBI, A., *et al.* Systematic review to assess effects of platelet-rich plasma (PRP) injections for the treatment of androgenetic alopecia (AGA). **EJPMR**. 2017; 4(1), 594-6.
- 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: 491-497.
- AMABLE, P.R., *et al.* Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. **Stem Cell Research & Therapy**. 2013; 67(4).
- BERGLER-CZOP, B., ARASIEWICZ, H., BRZEZIŃSKA-WCISŁO, L. Cicatricial alopecia: What's new in etiology? **EJI** 2015, v. 13(3) 139-147.
- BLUMEYER, A., *et al.* Evidence Based (S3) Guidelines For The Treatment Of Androgenetic Alopecia In Women And In Men. **Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft** 2011;9:S1-57.
- CASTRO, R.F., *et al.* Safety And Efficacy Analysis Of Liposomal Insulin-Like Growth Factor-1 In A Fluid Gel Formulation For Hair-Loss Treatment In **A Hamster Model**. **Clin Exp Dermatol**. 2012 Dec;37(8):909-12. Doi: 10.1111/J.1365-2230.2012.04441.X. Epub 2012 Aug 27.
- CERVELLI, V., *et al.* The effect of autologous activated platelet rich plasma (AA-PRP) injection on pattern hair loss: clinical and histomorphometric evaluation. **Biomed Res Int'l**. 2014; ID760709. 9 p.
- CHAMBERLAIN, A.J., DAWBER, R.P.R. Methods of evaluating hair growth. **Austral J of Dermatol**. 2003; 44: 10-18.
- COLE, J.P.; WOLF, B.R. Platelet rich plasma (PRP): pseudoscience or fact. **Hair Transplant Forum International**. 2015; 25 (3): 110-4.
- COTSARELIS, G.; MILLAR, S. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. **Trend Mol Med**. 2001; 7(7): 293-301.
- DHURAT, R.; SUKESH, M. S.; 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 Trichol** 2013; 5:6-11
- DHURAT, R.; SUKESH, M.S. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: A review and author's perspective. **J Cutan Aesthet Surg**. 2014;7:189-97.
- FARID, C.; ABDELMAKSOU, R. A. Platelet-rich plasma microneedling versus 5% topical minoxidil in the treatment of patterned hair loss. **J Egypt W Dermatol S**. 2016; 13(1), p 29-36. Doi:10.1097/01.EWX.0000472824.29209.a8.

FEINSTEIN, R.P. **Androgenetic Alopecia** Updated: Jun 24, 2016
<<http://emedicine.medscape.com/article/1070167-overview>>.

FRANKLIN, M.E.; ZAGRABBE, K.; BENAVIDES, K.L. Trichotillomania and its treatment: a review and recommendations. **Expert Rev Neurother**. 2011 August; 11(8): 1165-1174. Doi:10.1586/ern.11.93.

GARZA, L.A., *et al.* Prostaglandin D2 Inhibits Hair Growth and Is Elevated in Bald Scalp of Men with Androgenetic Alopecia **Sci Transl Med**. 2012 March 21; 4(126): 126ra34. Doi:10.1126/scitranslmed.3003122.

GIORDANO, S.; ROMEO, M.; LANKINEN, P. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: Does it work? Evidence from meta analysis. **JCD**. 2017; 16:374-81.

GKINI, M.A., *et al.* Study of Platelet-Rich Plasma Injections in the Treatment of Androgenetic Alopecia Through an One-Year Period. **J Cutan Aesthet Surg**. 2014; 7:213-9.

GKINI, M. A., Platelet-rich plasma as a potential treatment for noncicatricial alopecias. **Int J Trichol** 2015;7:54-63.

GNANN *et al.* Hematological and hepatic effects of vascular epidermal growth factor (VEGF) used to stimulate hair growth in an animal model. **BMC Dermatology** 2013 13:15.

GONSHOR, A. Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: background and process. **Int J Periodontics Restorative Dent**. 2002; 22 (6): 547-557.

GRECO, J.; BRANDT, R. The effects of autologous platelet rich plasma and various growth factors on non-transplanted miniaturized hair. **Hair Transplant Forum Int** 2009;19:49-50.

GUBELIN HARCHA W., *et al.* A randomized, active- and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia. **J Am Acad Dermatol**. 2014 Mar;70(3): 489-498.

INTERNATIONAL SOCIETY OF HAIR RESTORATION SURGERY. **Platelet-Rich Plasma in Hair Transplantation**. Disponível em: <<http://www.ishrs.org/article/platelet-rich-plasma-hair-transplantation>>.

JOHNSTONE, M.A.; ALBERT, D.M. Prostaglandin-induced hair growth. **Surv Ophthalmol**. 2002; 47(Suppl 1):S185-S202. [PubMed: 12204716].

JIMENEZ, F. The Eccrine Gland is part of the Scalp Follicular Unit. ISHRS 2016 LV abstract book web version 19-09-16. pdf(p 37 de 459).

KANTI, V., Messenger A., Dobos G., Reygagne P., et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men—short version. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2018;32:11-22.

KHATU, S.S., et al. Platelet-rich plasma in androgenic alopecia: Myth or an effective tool. **J Cutan Aesthet Surg**. 2014; 7:107-10.

KIM, W.S.; LEE, H.I.; LEE, J.W.; LIM, Y.Y.; LEE, S.J.; KIM, B.J.; KIM, M.N.; SONG, K.Y.; PARK, W.S. Fractional photothermolysis laser treatment of male pattern hair loss. **Dermatol Surg**. 2011 Jan; 37(1):41-51. Doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01833.x. Epub 2010 Dec 28.

KONDA, D.; THAPPA, D.M. Mesotherapy: What is new?. **Indian J Dermatol Venereol Leprol** 2013; 79: 127-34.

LACHARRIÈRE, O., *et al.* Hair Diameter Diversity A Clinical Sign Reflecting the Follicle Miniaturization. **Arch Dermatol**. 2001; 137(5): 641-646.

LEE, S.J.; KIM, W.S. The effect of a 1550 nm fractional erbium-glass laser in female pattern hair loss. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. 2011 Dec; 25(12): 1450-4. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04183.x. Epub 2011 Aug 4.

LEWIS, W. **Is Microneedling Really the Next Big Thing?** Disponível em <<http://www.plasticsurgerypractice.com/2014/06/microneedling-really-next-big-thing>>.

LI, Z.J., *et al.* Autologous Platelet-Rich Plasma: A Potential Therapeutic Tool for Promoting Hair Growth. **Dermatol Surg**. 2012; 38: 1040-1046.

LIMA, M.C.P., *et al.* Tricotilomania: dificuldades diagnósticas e relato de dois casos Trichotillomania: difficulties in diagnosis and report of two clinical cases. **Rev Paul Pediatr** 2010; 28(1): 104-8.

LOPEZ, V.; VAYA, A.; BAUTISTA, D.; RICART, J.M. Autologous platelet-rich plasma as a potential therapeutic tool in androgenetic alopecia. **J Am Acad Dermatol**. 2013;68:SAB103.

MANEA, M., *et al.* Finasteride side effects and post-Finasteride syndrome in male androgenic alopecia. **JMMS** 2015, 2(2): 142-149.

MARX, R.E. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? **Implant Dentistry**. 2001; 10(4): 225-8.

MATRAS, H., *et al.* [Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin]. **Osterr Z Stomatol**. 1970 Sep; 67(9): 338-59. German.

MESSENGER, A.G.; RUNDEGREN, J. Minoxidil: Mechanisms of Action on Hair Growth. **The British Journal of Dermatology**. 2004; 150 (2). Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/470297_5>.

Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Diretoria Colegiada. (Brazil) Determina o regulamento sanitário para serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais. 16 Dec 2010. 40 pages. Resolution 57. http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/RDC%2057_161210%20Hemoterapia.pdf (last accessed 03.10.2019)

MONTEIRO, M. R. Plasma rico em plaquetas em dermatologia. **Surg Cosmet Dermatol**. 2013; 5(2): 155-9.

MULINARI-BRENNER, F.; SOARES, I.F. Alopecia androgenética masculina: uma atualização. **Rev. Ciênc. Méd.**, Campinas, 18(3):153-161, maio/jun., 2009.

MYSORE V, SHASHIKUMAR B M. Guidelines on the use of finasteride in androgenetic alopecia. **Indian J Dermatol Venereol Leprol** [serial online] 2016 [cited 2016 Aug 10];82:128-34. Available from: <<http://www.ijdv.com/text.asp?2016/82/2/128/177432>>.

NAMAS. Disponível em: <<http://namas.co/clinical-auditing-improvement-cai/>>.

NAVARRO, M.R., *et al*. Plasma rich in growth factors (PRGF) for the treatment of androgenetic alopecia. **Eur J Plast Surg** . 2015; 38:437-42. Doi:10.1007/s00238-015-1116-z.

NAVARRO, M.R., *et al*. Management of androgenetic alopecia: a comparative clinical study between plasma rich in growth factors and topical minoxidil. **Eur J Plast Surg** . 2016; 39:173-80. Doi:10.1007/s00238-015-1175-1.

PERROCA MG, GAIDZINSKI RR. Avaliando a confiabilidade interavaliadores de um instrumento para classificação de pacientes – coeficiente Kappa. **Rev. Esc. Enferm. USP**. 2003;37(1):72-80.

PRICE, V.H. Androgenetic Alopecia in Women. **JID Symposium Proceedings**. 2003; 8: 24-27.

RAMOS, L.D.; SANTILI, M.C.N.; BEZERRA, F.C.; RUIZ, M.F.M.A.; PETRI, V.; PATRIARCA, M.T. Achados dermatoscópicos na alopecia androgenética feminina. **An Bras Dermatol**. 2012; 87(5): 691-4.

RASSMAN, W., *et al*. Follicular Unit Extraction: Minimally Invasive Surgery for Hair Transplantation. **Derm Surg**. 2002; 28(8): 720-728.

RASSMAN, W.; HARRIS, J.; BERNSTEIN, R. Follicular Unit Extraction in Hair Transplantation. *In*: HABER R, STOUGH DB, editors. **Philadelphia**: Elsevier Saunders; 2006. p. 133-37.

REBORA, A.; GUARRERA, M. Teloptosis and Kenogen: Two New Concepts in Human Trichology. **Arch Dermatol**. 2004; 140(5): 619-620. Doi: 10.1001/archderm.140.5.619.

REESE, R.J. A single-blinded, randomized controlled study of the use of autologous platelet rich plasma (PRP) as a medium to reduce scalp hair transplant adverse effects. **Hair Transplant Forum Intl.** 2008; 18(2): 51-52.

REESE, R.J. Autologous platelet rich plasma (PRP): what do we know? Important concepts relevant to hair restoration surgery. **Hair Transplant Forum Intl.** 2010; 20(1): 14-17.

RINALDI, F., *SORBELLINI, E., BEZZOLA, P.* Improving the revascularization of transplanted hair follicles through up-regulation of angiogenic growth factors. **Hair Transplant Forum Intl.** 2007; 17(4): 117-126.

SCHIAVONE, G., *et al.* Platelet-Rich Plasma for Androgenetic Alopecia: A Pilot Study. **Dermatol Surg.** 2014; 40: 1010-1019.

SHIELL, R.C. A review of modern surgical hair restoration techniques. **J Cutan Aesthet Surg** [serial online] 2008; 1: 12-6.

TAKIKAWA, M., *et al.* Enhanced Effect of Platelet-Rich Plasma Containing a New Carrier on Hair Growth. **Dermatol Surg.** 2011; 37: 1721-1729.

TRINK, A., *et al.* A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. **BJ Dermatol.** 2013; 169(3): 690-4.

TRUEB, R.M. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. **Experimental Gerontology.** 2002; 37: 981-990.

UEBEL, C.O. **Ação do plasma rico em plaquetas e seus fatores de crescimento na cirurgia dos microimplantes capilares.** 2006. 116 f. Tese (Doutorado em Cirurgia) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina, Porto Alegre, 2006.

UEBEL, C.O., da Silva, J.B., Cantarelli, D., Martins, P. The Role of Platelet Plasma Growth Factors in Male Pattern Baldness Surgery. **Plast Reconstr Surg.** 2006; 118(6) 1458-66.

VASCONCELOS, R.C.F., *et al.* A aplicação do plasma rico em plaquetas no tratamento da alopecia androgenética. **Surg Cosmet Dermatol.** 2015; 7(2): 130-7.


WAN, J., *et al.* Reliability and validity of a photographic method for measuring facial hair density in men. **Arch Dermatol.** 2011 Nov; 147(11): 1328-1329.

WERNER, B.; MULINARI-BRENNER, F. Desafio clínico e histológico no diagnóstico diferencial da alopecia difusa: alopecia androgenética, eflúvio telógeno e alopecia areata – Parte I. **An Bras Dermatol.** 2012; 87(5): 742-7.

WERNER, B., MULINARI-BRENNER, F. Desafio clínico e histológico no diagnóstico diferencial de alopecia difusa: alopecia androgenética, eflúvio telógeno e alopecia areata – Parte II. **An Bras Dermatol.** 2012; 87(6): 884-890.

ZHENG, J.L., *et al.* Autologous Platelet-Rich Plasma: A Potential Therapeutic Tool for Promoting Hair Growth. **Dermatol Surg.** 2012; 38: 1040-1046

ANEXO 1 – LIBERAÇÃO DO USO DO PRP PELO CRM-PR


 **CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO PARANÁ**
Rua Victório Vilezzer, 84 - Vista Alegre - Curitiba - PR - CEP 80810-340
Telefone: (041) 3240-4000 - Fax: (041) 3240-4001 - Email: protocolo@crmpr.org.br - Site: www.crmpr.org.br

OF. N.º 579/2014 – SECON Curitiba, 21 de outubro de 2014.

Prezada Doutora,

Em atenção à correspondência encaminhada a este Conselho Regional de Medicina do Estado do Paraná e protocolada sob o n.º 27682/2014, temos a informar que diante das evidências apensas à sua consulta a este CRM-PR não identificamos empecilhos para o uso do plasma rico em plaquetas como medida complementar na terapêutica da calvície através de transplante capilar, desde que respeitados todos os parâmetros de segurança na realização do procedimento, assim como na obtenção do PRP.

Atenciosamente,


CONS. LUIZ ERNESTO PUJOL
VICE-PRESIDENTE.

DR.ª CHRISTINE DE CAMPOS GRAF GUIMARÃES
AV SENADOR SOUZA NAVES, 1025
80050-152 – CURITIBA - PR
EMRM

Dóina

ANEXO 2 – DESAUTORIZAÇÃO DO USO DO PRP PELO CRM-PR



CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO PARANÁ

Rua Victório Viezzer, 84, Vista Alegre, CEP 80810-340, Curitiba-PR
Fone: (41) 3240-4000 | Fax: (41) 3240-4001 | protocolo@crmpr.org.br | www.crmpr.org.br

Ofício nº 749/2015 - Seccon

Curitiba, 03 de novembro de 2015.

A Doutora
CHRISTINE DE CAMPOS GRAF GUIMARÃES
RUA SENADOR SOUZA NAVES 1025
80050040 – CURITIBA – PR
E-mail: drachristine@clinicagrafguimaraes.com.br

Assunto: Resposta Protocolo nº 24421/2014

Prezada Doutora,

Por força da Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 2.128/2015, publicada no D.O.U. em 29 de Outubro de 2015, Seção 1, p.236 (em anexo), o Ofício nº 579/2014-SECON de 21 de Outubro de 2014 por mim emitido para Vossa Senhoria, sobre a utilização de Plasma Rico em Plaquetas como medida complementar na terapêutica da calvície através de transplante capilar, fica desautorizada e a impede de divulgar e utilizar tal procedimento fora dos Protocolos do sistema CEP/CONEP.

A obediência ética da referida Resolução obriga-nos a desconsiderar a anterior manifestação efetivada a Vossa Senhoria.

Sem mais para o momento, subscrevemo-nos.
Atenciosamente,


Cons.º Luiz Ernesto Pujol
Presidente



CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO PARANÁ

RUA VICTÓRIO VIEZZER, 84 - VISTA ALEGRE - CEP 80810-340 - CURITIBA - PR
FONE: (41) 3240-4000 - FAX: (41) 3240-4001 - SITE: www.crmpr.org.br - E-MAIL: protocolo@crmpr.org.br

Remetente:
IB - SECOS - CONS REGIONAL DE
Rua Victório Viezzer, 84
Vista Alegre
80810-340 Curitiba-PR

DESTINATÁRIO:
SENHORA CHRISTINE DE CAMPOS GRAF
AVENIDA SENADOR SOUZA NAVES, 1025
CRISTO REI
80050-152 Curitiba/PR
OB: OF. 749/2015 - SECON PROT. 24421/2014



AR



ANEXO 3 – PARECER DO CEP



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HCUFPR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA **Título da Pesquisa:** Influência do Plasma Rico em Plaquetas no tratamento cirúrgico da Alopecia

Androgenética Masculina **Pesquisador:** CHRISTINE CAMPOS GRAF GUIMARÃES

Área Temática: **Versão:** 2 **CAAE:** 56439516.1.0000.0096 **Instituição**

Proponente: CLINICA MEDICA CIRURGICA GRAF GUIMARAES - EPP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER **Número do Parecer:** 1.699.231

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo com análise comparativa de fotos padronizadas nos pacientes masculinos com alopecia androgenética, submetidos ao transplante capilar na Clínica GrafGuimarães, comparando o grupo que recebeu aplicação de plasma rico em plaquetas com o grupo que não recebeu. Pareando número de unidades foliculares transplantadas, estágio da calvície e idade. Avaliação será por dermatologistas que trabalham ou não com transplante capilar e não participaram do tratamento dos pacientes do estudo, de forma cega. Propondo identificar se os valores obtidos no concentrado de plaquetas em relação ao basal do indivíduo interferiu nos resultados clínicos

Objetivo da Pesquisa:

Em um estudo retrospectivo, avaliar eficácia clínica obtida com o uso do plasma rico em plaquetas em associação com o transplante capilar. Sugerir uma padronização do processo e identificar fatores de melhor resultado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco de violação da identidade dos pacientes, que sera minimizada segundo informação do pesquisador.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181 **Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900 **UF:** PR

Município: CURITIBA **Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:**

cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HCUFPR

Continuação do Parecer: 1.699.231

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esclareceu as dúvidas pendentes do parecer anterior. Irá preservar a identidade dos pacientes e as imagens serão avaliadas pelo CEP antes da publicação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta todos os termos obrigatórios.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional No 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado. É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_681492.pdf	10/08/2016 10:37:27		Aceito
Declaração de Pesquisadores	cartaplatBR.docx	10/08/2016 10:36:51	CHRISTINE CAMPOS GRAF	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_assinada.docx	25/05/2016 11:27:03	CHRISTINE CAMPOS GRAF	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	declarousodosdados.docx	23/05/2016 15:57:49	CHRISTINE CAMPOS GRAF GUIMARÃES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	compresultpublicos.docx	23/05/2016 15:34:15	CHRISTINE CAMPOS GRAF	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181 **Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900 **UF:** PR

Município: CURITIBA **Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:**

cep@hc.ufpr.br

Página 02 de 03



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HCUFPR

Continuação do Parecer: 1.699.231

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetomestrado.docx	23/05/2016 15:30:25	CHRISTINE CAMPOS GRAF GUIMARÃES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensatermo.docx	23/05/2016 15:09:34	CHRISTINE CAMPOS GRAF GUIMARÃES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declarpesquisador.docx	23/05/2016 15:01:49	CHRISTINE CAMPOS GRAF	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordanciaservico.docx	23/05/2016 14:52:14	CHRISTINE CAMPOS GRAF GUIMARÃES	Aceito
Cronograma	relatevolpesquisacronog.docx	23/05/2016 14:50:24	CHRISTINE CAMPOS GRAF	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	23/05/2016 14:47:53	CHRISTINE CAMPOS GRAF	Aceito
Brochura Pesquisa	projetoplataforma.docx	22/05/2016 17:41:44	CHRISTINE CAMPOS GRAF	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 18 de Agosto de 2016

Assinado por:

maria cristina sartor (Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181 **Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900 **UF:** PR

Município: CURITIBA **Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:**

cep@hc.ufpr.br