

TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA ATRAVÉS DA APLICAÇÃO DE PLASMA RICO EM PLAQUETAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Luana Viera Furtado¹, Robertson Torres Dutra²

Resumo

A alopecia androgenética (AAG) trata-se do distúrbio capilar mais comum em ambos os sexos e apresenta maior prevalência com o avanço da idade. Seus tratamentos disponíveis atualmente são limitados, sendo importante a busca por novos métodos eficazes. A partir do conhecimento sobre a função secretora das plaquetas, surgem os estudos sobre as aplicações do plasma rico em plaquetas (PRP) na área da saúde como um biomaterial, rico em fatores de crescimento, capaz de induzir a regeneração tecidual através da proliferação e diferenciação celular. O presente trabalho possui o objetivo de esclarecer a fisiopatogenia da AAG e apresentar o PRP como uma alternativa terapêutica através de revisão de literatura com artigos científicos que relatem sua eficácia. A AAG é responsável por ocasionar um processo progressivo de miniaturização folicular através da alteração no ciclo de crescimento capilar. Sua ocorrência é influenciada pela ação de hormônios androgênicos, principalmente da di-hidrotestosterona (DHT), sobre receptores foliculares e pela ação de fatores genéticos de característica poligênica. O PRP é obtido do sangue do próprio paciente, por processo de centrifugação, e deve conter concentração elevada de plaquetas em relação aos seus níveis normais na circulação. A aplicação do PRP para o tratamento capilar pode ser realizado através de injeções intradérmicas ou subcutâneas nas áreas afetadas (técnica *Nappage*). Estudos recentes demonstraram resultados satisfatórios no crescimento, densidade e redução da queda capilar em homens e mulheres tratados com PRP. Análises *in vitro* e *in vivo* sobre os efeitos do PRP no tratamento capilar relataram a ação de fatores de crescimento, como o PDGF, o TGF-beta e o VEGF, além da ativação das vias de sinalização mediadas pelas quinases ERK e Akt, maior atividade das proteínas Bcl-2 e beta-catenina, e ação do FGF-7, que, em geral, estimularam o crescimento capilar e a sobrevivência de células foliculares. No entanto, a aplicação do PRP no tratamento da AAG necessita de maiores evidências científicas, sendo importante a ação do profissional Biomédico na realização de pesquisas mais aprofundadas que comprovem seus efeitos, e também através de sua especialização na área de estética atuando em procedimentos injetáveis não invasivos.

Palavras-chave: Alopecia androgenética. Plasma rico em plaquetas. Fatores de crescimento. Tratamento capilar.

Abstract

Androgenetic alopecia (AGA) is the most common capillary disorder in both sexes and is more prevalent with advancing age. Their currently available treatments are limited, and the search for effective new methods is important. From the knowledge on the secretory function of platelets, studies on the applications of platelet-rich plasma (PRP) in the health area as biomaterial, rich in growth factors, capable of inducing tissue regeneration through proliferation and differentiation cell phone. The present work aims to clarify the pathophysiology of AAG and to present PRP as a therapeutic alternative through literature review with scientific articles that report its effectiveness. The AAG is responsible for bringing about a progressive process of follicular miniaturization through the change in hair growth cycle. Its occurrence is influenced by the action of androgenic hormones, mainly dihydrotestosterone (DHT), on follicular receptors and by the action of genetic factors of polygenic trait.

PRP is obtained from the patient's own blood by centrifugation and should contain high platelet concentration relative to its normal circulating levels. The application of PRP for capillary treatment can be performed through

1 Acadêmica do Curso Superior de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço eletrônico para correspondência: luana.v.furtado@gmail.com
2 Biomédico, Prof. Mestre da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço eletrônico para correspondência: robertson.dutra@utp.br

intra dermal or subcutaneous injections in the affected areas (Nappage technique). Recent studies have shown satisfactory results in growth, density and reduction of hair loss in men and women treated with PRP. In vitro and in vivo analyzes on the effects of PRP on capillary treatment reported the action of growth factors such as PDGF, TGF-beta and VEGF, as well as activation of signaling pathways mediated by ERK and Akt kinases, increased activity of Bcl-2 and beta-catenin proteins, and FGF-7 action, which generally stimulated capillary growth and follicular cell survival. However, the application of PRP in the treatment of AAG requires greater scientific evidence, and it is important the action of the Biomedical professional to carry out more in depth research that proves its effects, and also through its specialization in the area of aesthetics acting in injectable procedures non invasive.

Keywords: Androgenetic alopecia. Platelet-rich plasma. Growth factors. Hair treatment.

1 Introdução

Desde os primórdios da sociedade, os cabelos têm sido associados como forma de representação do estilo de vida, afirmação sociocultural e desenvolvimento da autoestima. Na Antiguidade, os cabelos já eram valorizados como símbolo de poder, sedução ou religiosidade. Sendo assim, a perda capilar sempre foi indesejada por ambos os sexos estimulando o interesse pelo estudo de suas causas e pela busca de tratamentos eficazes (UZEL, 2013).

A alopecia androgenética (AAG) é conhecida como a causa mais comum de alteração capilar que acomete cerca de 80% dos homens e 40% das mulheres com descendência caucasiana durante a sétima década de vida, sendo menos frequente em asiáticos e afrodescendentes. Pode ser detectada em qualquer faixa etária após a puberdade e apresenta maior incidência com o aumento da idade. Trata-se de um distúrbio no ciclo de crescimento capilar que ocasiona uma modificação na estrutura folicular de maneira progressiva, transformando capilares cada vez mais finos, curtos e menos pigmentados. Sua susceptibilidade possui interferência de fatores genéticos e da ação de hormônios androgênicos sobre receptores foliculares, os quais estão mais esclarecidos no sexo masculino (VASCONCELOS *et al.*, 2015; MULINARI-BRENNER, SEIDEL, HEPP, 2011).

Os tratamentos disponíveis atualmente para os casos de AAG são limitados. Entre os mais utilizados estão o minoxidil e a finasterida como drogas tópicas ou orais, aprovadas pela FDA (*Food and Drug Administration*), que promovem a recuperação gradual da estrutura capilar, exigem períodos de administração prolongados e são relacionados com diversos efeitos colaterais. Outro método conhecido é a cirurgia de implante capilar. Dessa forma, é importante a busca por novos métodos terapêuticos que apresentem a capacidade de prevenir ou estabilizar a manifestação da alopecia androgenética através do restabelecimento da espessura e da cobertura capilar (VASCONCELOS *et al.*, 2015; GKINI *et al.*, 2014; KHATU *et al.*, 2014).

Sabe-se que as plaquetas são componentes sanguíneos que quando estão ativadas, além de exercer sua função hemostática, secretam diversas substâncias, incluindo diferentes fatores de crescimento que induzem a regeneração de tecidos através da proliferação e da diferenciação celular. Diante desse contexto, surge o crescente interesse da área da saúde pelo estudo do plasma rico em plaquetas (PRP) como uma fonte natural de fatores de crescimento capaz de estimular a

regeneração tecidual, principalmente em procedimentos ortopédicos, odontológicos e, recentemente, estéticos (MONTEIRO, 2013).

O PRP consiste em um concentrado plasmático obtido a partir da centrifugação do sangue do próprio paciente, que possui quantidade de plaquetas superior aos seus níveis normais na circulação (150000 a 400000 plaquetas por microlitro). Devido seus benefícios já comprovados cientificamente, sua aplicação tem sido atualmente investigada para a indução do crescimento capilar no tratamento da alopecia androgenética (MONTEIRO, 2013; VASCONCELOS *et al.*, 2015).

O presente trabalho tem como objetivos esclarecer a fisiopatogenia da alopecia androgenética e apresentar a aplicação do plasma rico em plaquetas como alternativa no tratamento da mesma, em ambos os sexos, através de artigos científicos que relatem sua eficácia.

2 Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura sobre tratamento da alopecia androgenética com plasma rico em plaquetas, onde as bases de dados consultadas foram: Scielo, Pubmed, Portal Capes e Google Acadêmico, para selecionar os artigos e textos foram utilizados como os seguintes descritores: alopecia androgenética, plasma rico em plaquetas, entre outros. O período da pesquisa de literatura foi realizado entre agosto de 2016 a novembro de 2016, e a revisão contou com trabalhos dos últimos 11 anos.

3 Discussão

3.1 Fisiopatogenia Da Alopecia Androgenética

3.1.1 Estrutura e ciclo capilar

Os folículos pilosos são definidos como estruturas anexas da pele originadas por meio da interação da neuroectoderme com a mesoderme durante o desenvolvimento embrionário (CAVALCANTI, 2015; REBELO, 2015).

A unidade folicular constitui um canal revestido por bainhas, externa e interna, que permitem a passagem do folículo e nas quais são fixadas as glândulas sebáceas e o músculo-pelo-erector, responsáveis pela estrutura e proteção capilar. Na bainha externa há um reservatório, nomeado *bulge*, constituído de numerosas células-tronco de origem ectodérmica, formadoras de células epidérmicas e glândulas sebáceas, que atuam no controle do desenvolvimento capilar. Adicionalmente, nesse local, ocorre a ação de fatores de crescimento (UEBEL, 2006; UEBEL *et al.*, 2013).

Cada folículo possui em sua extremidade inferior, uma camada espessa de tecido conjuntivo denominado papila dérmica. A papila dérmica é revestida por uma matriz germinativa composta por células de origem mesenquimal, incluindo fibroblastos que promovem o crescimento e a vascularização capilar (CAVALCANTI 2015; UEBEL *et al.*, 2013).

As células responsáveis pelo desenvolvimento folicular não apresentam proliferação constante, elas passam por ciclos com fases de repouso e crescimento presentes em todos os folículos pilosos humanos. São três etapas principais que caracterizam o desenvolvimento folicular: fase anágena ou de crescimento, fase catágena ou de regressão e fase telógena ou de repouso, as quais ocorrem em ciclos sucessivos (MULINARI-BRENNER, SOARES, 2009; MULINARI-BRENNER, SEIDEL, HEPP, 2011).

Na fase anágena ou de crescimento é observada uma acentuada atividade mitótica na matriz folicular que dura aproximadamente seis anos e ocorre, normalmente, em cerca de 90% dos capilares. A fase catágena ou de regressão representa a interrupção da proliferação celular, é considerada a etapa de transição entre as fases de crescimento e repouso que permanece de três a quatro semanas e está presente em apenas 1% dos capilares. Na fase telógena ou de repouso ocorre desprendimento do pelo da papila dérmica em um processo que dura por volta de três meses e atinge 11% a 15% dos folículos do couro cabeludo. Em condições normais, a fase telógena indica o fim de um ciclo e o começo de outro, ocorrendo substituição do pelo que soltou do folículo, denominado exógeno, por um pelo anágeno no mesmo local (MULINARI-BRENNER, SOARES, 2009; MACHADO FILHO, 2011).

3.1.2 Manifestação clínica

Na alopecia androgenética, os capilares caem muito precocemente, ocasionando um período de latência ou fase quenógena caracterizada pela ausência de pelo no canal folicular com retardamento de um novo ciclo capilar. Essa alteração provoca uma miniaturização progressiva do folículo piloso devido ao prolongamento do período de latência com consequente redução na duração da fase anágena e aumento da fase telógena. Como a fase anágena é essencial para o crescimento capilar, na AAG o comprimento do novo fio sempre será menor que o seu antecessor, sendo esse período, ao longo do tempo, tão curto que o fio procedente não conseguirá atingir a superfície do couro cabeludo. Dessa forma, o número de cabelos visíveis é reduzido conforme a passagem dos ciclos em conjunto com a alteração de toda a estrutura folicular que compreende a papila, a matriz e o fio capilar (MULINARI-BRENNER, SOARES, 2009; REBELO, 2015).

Nos homens, os primeiros sinais da AAG são comumente relatados após a puberdade. Aos 50 anos de idade, aproximadamente 50% dos homens caucasianos são afetados, sendo essa prevalência cerca de quatro vezes menor em afrodescendentes. De acordo com a classificação de Hamilton-Norwood (1975), demonstrada na figura 1, a AAG masculina inicia com uma rarefação capilar simétrica na linha frontal da região bitemporal e segue com acometimento do vértice do couro cabeludo. Com a progressão da alopecia, pode haver união das áreas afetadas com perda total dos cabelos nas mesmas. As regiões parietal e occipital são preservadas, mas podem apresentar rarefação capilar. Porém, cerca de 5% dos homens podem apresentar manifestação

difusa da calvície parecida com o padrão feminino (MULINARI-BRENNER, SEIDEL, HEPP, 2011; MULINARI-BRENNER, SOARES, 2009).

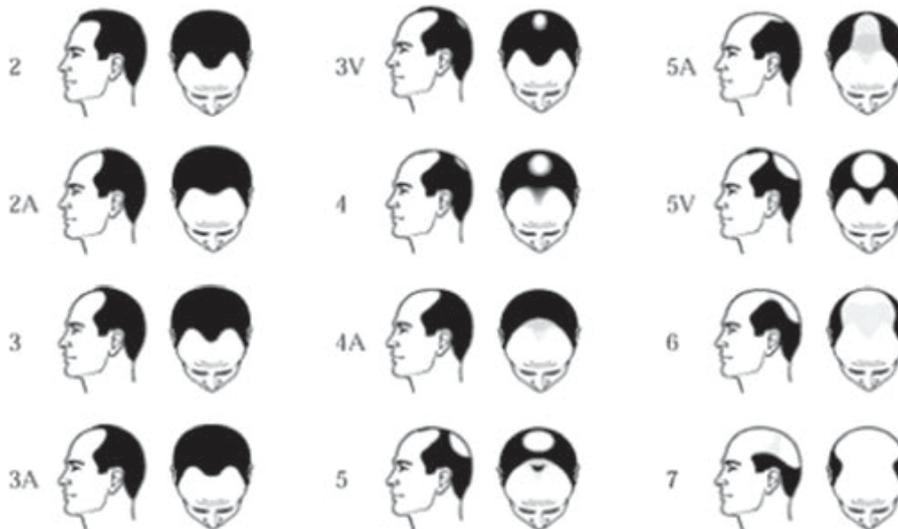


Figura 1: Classificação de Hamilton-Norwood (1975)
 Fonte: Vasconcelos et al., 2015.

Nas mulheres, as primeiras manifestações da AAG são observadas com maior frequência entre os 30 e 40 anos de idade. Segundo a classificação de Ludwig (1977), ilustrada na figura 2, o padrão mais comum da AAG feminina é caracterizado por rarefação difusa na região central do couro cabulo com preservação da linha frontal. Em alguns casos, como em mulheres após a menopausa, pode haver acometimento semelhante ao padrão masculino (MULINARI-BRENNER, SEIDEL, HEPP, 2011; BIENOVÁ *et al*, 2005).

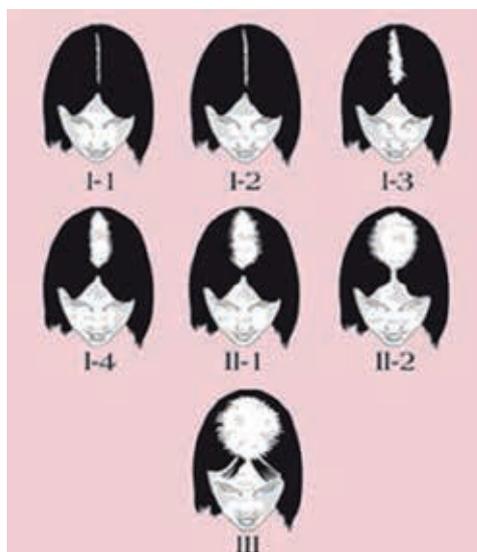


Figura 2: Classificação de Ludwig (1977)
 Fonte: Vasconcelos et al., 2015.

3.1.3 Ação dos andrógenos

O crescimento capilar segue um padrão mosaico no couro cabeludo. Cada folículo é estimulado individualmente através de diferentes substâncias como hormônios, citocinas, fatores de crescimento e interferentes do meio ambiente como a radiação ultravioleta e distúrbios nutricionais. O controle do ciclo folicular é mediado pela ação reguladora entre moléculas e seus receptores presentes no próprio folículo. Na AAG é evidenciada a diminuição de fatores estimulantes e maior atividade de citocinas que induzem apoptose (MULLINARI-BRENNER, SEIDEL, HEPP, 2011).

De acordo com Rebelo (2015), a principal causa das alterações foliculares evidenciadas na alopecia androgenética é a ação de andrógenos no folículo piloso que podem ser produzidos localmente ou atingirem a derme através da circulação. No bulbo folicular há receptores específicos que permitem a ligação de andrógenos responsáveis por alterar o tamanho da papila dérmica interferindo conseqüentemente no crescimento capilar.

A testosterona é o andrógeno mais abundante no sexo masculino, somente uma pequena quantidade encontra-se na circulação em sua forma livre, sendo que sua maior concentração (70%) está ligada a uma globulina ligante de hormônios sexuais (SHBG) cujos níveis circulantes são inversamente proporcionais à gravidade da alopecia. No entanto, o desenvolvimento da AAG é induzido principalmente por seu metabólito, a di-hidrotestosterona (DHT), que possui afinidade cerca de cinco vezes maior que a testosterona por receptores androgênicos. (MULLINARI-BRENNER, SEIDEL, HEPP, 2011).

No folículo piloso ocorre a conversão da testosterona em DHT mediada pela enzima 5-alfa-redutase. Sendo assim, a di-hidrotestosterona se liga aos receptores androgênicos ativando processos celulares específicos que ocasionam a redução da fase anágena no ciclo capilar. Conforme a passagem dos ciclos, o cabelo torna-se mais fino e curto, ou seja, miniaturizado (BIENOVÁ *et al.*, 2005).

Nos homens, a interferência dos andrógenos no acometimento da AAG é evidenciada por estudos que comprovam que indivíduos como os eunucos ou estéreis, que não possuem andrógenos naturais, os pseudo-hermafroditas, que não apresentam a enzima 5-alfa-redutase, ou aqueles com receptores androgênicos deficientes, não desenvolvem alopecia androgenética. Além disso, pacientes com AAG, mesmo após a puberdade, possuem níveis elevados de 5-alfa-redutase, DHT e receptores de andrógenos no couro cabeludo. No entanto, na maioria dos casos de AAG masculina, os níveis circulantes de andrógenos permanecem normais indicando produção excessiva de andrógenos ou expressão elevada de receptores androgênicos na região folicular (STOUGH *et al.*, 2005; MULLINARI-BRENNER, SEIDEL, HEPP, 2011).

Nas mulheres, a influência dos andrógenos no desenvolvimento da alopecia androgenética não é bem esclarecida. Há estudos que apontam uma maior atuação de dois andrógenos, a androstenediona e o sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA), produzidos pelas glândulas suprarrenais, na indução da alopecia. A DHEA apresenta baixa afinidade pelos receptores

androgênicos, mas pode ser transformada em testosterona e DHT. As mulheres também possuem maiores concentrações de aromatase no couro cabeludo, cerca de 80% a mais que os homens, uma enzima responsável por converter a testosterona em estradiol diminuindo os níveis de testosterona livre e, conseqüentemente, de DHT como um possível efeito protetor contra a alopecia. No entanto, na AAG feminina também há aumento de receptores androgênicos e enzimas responsáveis pela metabolização dos mesmos no couro cabeludo (REBELO, 2015; MULLINARI-BRENNER, SEIDEL, HEPP, 2011; UZEL, 2013).

Apesar de apresentarem etiologias diferentes, em ambos os sexos as alterações histopatológicas da AAG parecem ser as mesmas indicando um mesmo mecanismo de miniaturização folicular (MULLINARI-BRENNER, SEIDEL, HEPP, 2011).

Segundo Rebelo (2015), a ação dos andrógenos ocorre de maneira diferenciada de acordo com o local atingido, pois é observada alteração capilar apenas em algumas regiões do couro cabeludo enquanto outras, como a região occipital, e os pelos corporais, permanecem inalterados indicando uma predisposição intrínseca individual do folículo afetado.

3.1.4 Predisposição genética

Atualmente, há pesquisas que comprovam o envolvimento genético na predisposição da AAG sugerindo uma herança de característica poligênica, no entanto, os genes envolvidos ainda não estão totalmente esclarecidos. De acordo com estudos, é provável que a ação dos andrógenos interfira na regulação da expressão de genes que controlam o ciclo folicular, sendo necessária a presença dos mesmos e de seus receptores para o desenvolvimento da alopecia (REBELO, 2015; MULLINARI-BRENNER, SEIDEL, HEPP, 2011).

Na AAG masculina, a interferência genética foi evidenciada através do estudo do gene codificador do receptor de androgênio denominado AR (*androgen receptor*). A partir do seu sequenciamento, em homens calvos e não calvos, foi determinada a interferência de uma repetição de códon CAG na ativação do mesmo. Segundo o estudo, a extensão das repetições CAG apresenta relação inversa com a atividade do gene AR, ou seja, uma menor quantidade de repetições indica maior chance de desenvolver AAG. Nesse mesmo gene, também foi descoberta uma sequência GCC e um fragmento de restrição, nomeado STUL, como possíveis interferentes na predisposição da AAG. Em relação à hereditariedade, o gene AR não explica a herança paterna no acometimento da alopecia androgenética devido sua localização no cromossomo X (MULLINARI-BRENNER, SEIDEL, HEPP, 2011).

Conforme relatado por Uzel (2013), na AAG feminina o envolvimento genético ainda não foi evidenciado. Diversos estudos associaram as mesmas variações do gene AR, presentes nos homens, com a predisposição da AAG em mulheres, mas não houve relação confirmada.

Apesar de ser comprovada a interferência do gene AR na predisposição da AAG masculina, os estudos indicam que sua presença não é suficiente no desenvolvimento da mesma, sendo

ainda avaliados outros genes como possíveis interferentes que atuem em conjunto nesse processo (MULLINARI-BRENNER, SOARES, 2009).

3.2 O Plasma Rico em Plaquetas

3.2.1 Definição e composição

O plasma rico em plaquetas (PRP) trata-se de um produto biológico caracterizado pela concentração de plaquetas em um pequeno volume de plasma obtido a partir da centrifugação do sangue do próprio paciente. Este é considerado uma fonte natural de fatores de crescimento constituído basicamente por plasma, leucócitos e plaquetas. O interesse nesse biomaterial teve início através de estudos que demonstraram seus efeitos na indução da reparação óssea. Desde então, o PRP tem recebido atenção de diversas áreas da saúde em estudos que exploram seus efeitos na regeneração de diversos tecidos, envolvendo aplicações em cirurgias odontológicas, ortopédicas e plásticas, na cicatrização de lesões de pele em dermatologia, e, mais recentemente, na recuperação capilar (YAZIGI JUNIOR *et al.*, 2015; KLEIN, WAGNER, SILVA, 2011).

As plaquetas são células anucleadas formadas pela fragmentação do citoplasma de megacariócitos na medula óssea que permanecem na circulação sanguínea por volta de 7 a 10 dias, até serem removidas pelo sistema reticuloendotelial. Seu meio interno é composto por grânulos responsáveis pela secreção de diversas substâncias, principalmente fatores de crescimento, citocinas, moléculas de adesão e proteínas de coagulação (CAMARGO, 2013; MONTEIRO, 2013).

A função secretora das plaquetas depende de sua ativação por moléculas de adesão presentes no endotélio lesionado como colágeno, fibronectina e fator de Von Willebrand, ou por indutores fisiológicos como a trombina, adenosina difosfato e epinefrina. As plaquetas ativadas expõem pseudópodos que permitem sua agregação para formação de um tampão hemostático primário que, conseqüentemente, ocasiona a abertura do sistema canalicular responsável pela liberação do conteúdo de seus grânulos. A ativação dos fatores de coagulação promove a constituição de uma rede de fibrina, na presença da trombina, para estabilização do tampão plaquetário em um processo hemostático secundário. A degradação da fibrina é regulada pelo sistema fibrinolítico (DONADUSSI, 2012; CAMARGO, 2013).

Além de sua função hemostática, as plaquetas ativadas liberam polipeptídeos conhecidos como fatores de crescimento, armazenados em seus grânulos alfa, que induzem o processo de reparação tecidual promovendo quimiotaxia, angiogênese, proliferação e diferenciação celular. Esses efeitos podem ocorrer de forma autócrina ou parácrina e são ocasionados através do estímulo ou inibição da expressão genética de células-alvo, incluindo células-tronco mesenquimais, osteoblastos, fibroblastos, células endoteliais e epidérmicas. Dessa forma, os fatores de crescimento são considerados mediadores biológicos que atuam na regulação da

resposta celular por meio da ligação com receptores transmembranares específicos em diferentes tecidos (CAMARGO, 2013; ARORA *et al.*, 2009; DHURAT, SUKESH, 2014).

Conforme demonstrado no quadro 1, existem diversos fatores de crescimento em suas variadas isoformas capazes de atuar em conjunto para promoção de seus efeitos biológicos. Nos estudos sobre os concentrados plaquetários recebem maior importância o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador beta (TGF-beta), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e fator de crescimento epidérmico (EGF) (CAMARGO, 2013; LAGUNAS, 2006; BECA *et al.*, 2007).

Não há evidências da interferência do sexo e idade do paciente nos níveis de fatores de crescimento obtidos nos concentrados plaquetários (FLORES, GALLEGO, GARCÍA-DENCHE, 2012).

Quadro 1: Fatores de Crescimento Presentes nas Plaquetas

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

Fonte: Monteiro, 2013.

3.2.2 Métodos de obtenção

Para ser considerado um plasma rico em plaquetas, o plasma preparado deve conter concentração de plaquetas acima dos seus níveis normais na circulação (150.000 a 400.000 plaquetas/microlitro). Há controvérsia sobre a concentração ideal de plaquetas, os estudos atuais relatam aumento de 5 a 10 vezes em relação aos níveis basais, ou seja, cerca de um milhão de plaquetas por microlitro são necessárias para promover resultados terapêuticos satisfatórios (MONTEIRO, 2013; PAVANI, FERNANDES, 2015; LEE *et al.*, 2015).

Na literatura são encontrados diversos protocolos de obtenção do PRP que buscam as melhores condições para sua aplicação terapêutica. Estes apresentam divergências envolvendo o volume de sangue coletado, tubos e anticoagulantes utilizados, além do número, tempo e velocidade de centrifugação. No entanto, todos os métodos são baseados no processo de centrifugação diferencial que, por meio do ajuste da força de aceleração, permite a separação dos componentes celulares sanguíneos de acordo com seus diferentes gradientes de densidade (DHURAT, SUKESH, 2014; MONTEIRO, 2013).

No mercado, são encontrados diferentes “kits” desenvolvidos para a preparação do PRP, porém, devido a seus custos mais elevados, estão sendo recentemente substituídos por métodos mais baratos que utilizam centrífugas de bancada e podem ser realizados em ambientes ambulatoriais ou de pesquisa. Estudos relatam que a técnica de centrifugação promove um rendimento de aproximadamente 10% em volume do PRP em relação ao sangue total (GARCEZ, 2012; EPPLEY, PIETRZAK, BLANTON, 2006; CAMARGO, 2013).

Em geral, o processo de preparação do PRP consiste na coleta prévia de pequenos volumes de sangue do paciente, em torno de 20 a 60 mL, por punção venosa, em tubos estéreis contendo anticoagulante que, em seguida, são levados para a centrifugação (MONTERO, SANTOS, FERNÁNDEZ, 2015; DHURAT, SUKESH, 2014; KHATU *et al.*, 2014).

Normalmente, o anticoagulante de escolha é o citrato de sódio a 3,2% devido à sua capacidade de manter a integridade da membrana das plaquetas e inibir a coagulação de modo reversível através da ligação com íons de cálcio na amostra (VENDRUSCOLO *et al.*, 2012; YAZIGI JUNIOR *et al.*, 2015).

A maioria dos estudos sugere a realização de duas centrifugações. Primeiramente, o sangue total é centrifugado em velocidades mais leves, que variam entre 1200 e 1800 rpm (rotações por minuto) durante 6 a 20 minutos, para a separação dos seus três constituintes principais, referentes aos eritrócitos na camada inferior, aos leucócitos e plaquetas na camada intermediária, conhecida como “*buffy coat*”, e ao plasma na camada superior. Sendo assim, a fração do plasma em conjunto com o “*buffy coat*” é transferida para outro tubo estéril, sem anticoagulante, e submetida novamente à centrifugação. A segunda centrifugação normalmente é mais veloz, variando entre 1939 e 3600 rpm durante 10 a 15 minutos, a fim de ocasionar a sedimentação das plaquetas separando o plasma em duas frações. A fração superior, considerada como plasma pobre em plaquetas (PPP), é descartada deixando cerca de um terço do volume total que é homogeneizado para utilização como plasma rico em plaquetas (PRP) (KHATU *et al.*, 2014; MIAO *et al.*, 2013; KLEIN, WAGNER, SILVA, 2011; CAMARGO, 2013).

De acordo com a escolha terapêutica, o PRP pode ser aplicado com constituição líquida ou em gel. Para isso, muitos autores defendem que, antes de sua aplicação, as plaquetas devem ser ativadas exogenamente para que sua ação secretora seja eficaz no tecido tratado. Em geral, a ativação é realizada por meio da adição de gluconato ou cloreto de cálcio a 10% e/ou trombina no concentrado preparado. A trombina promove a ativação direta das plaquetas e o cloreto ou

gluconato de cálcio antagoniza a ação do citrato de sódio, sendo assim, ambos iniciam o processo de coagulação formando um gel de plaquetas solúvel e rico em fatores de crescimento (GARCEZ, 2012; CAMARGO, 2013; VENDRAMIN, FRANCO, FRANCO, 2009; PAVANI, FERNANDES, 2015).

Em aplicações que utilizam o PRP líquido, como no tratamento capilar, pode ser utilizado somente cloreto ou gluconato de cálcio (1 parte de cloreto ou gluconato de cálcio para 9 partes de PRP) como ativador, o qual deve ser injetado em torno de dez minutos devido a formação do gel. Após sua ativação, as plaquetas iniciam a secreção de fatores de crescimento com um pico de liberação estimado em torno de dez minutos, sendo 95% dos mesmos secretados dentro da primeira hora (MONTERO, SANTOS, FERNÁNDEZ, 2015; KHATU *et al.*, 2014; GKINI *et al.*, 2014; ARORA *et al.*, 2009).

É importante que todo o procedimento seja realizado de modo estéril e preciso para que seja produzido um material de qualidade. As plaquetas devem ser mantidas íntegras para que não ocorra sua ativação precoce com conseqüente liberação antecipada de seus componentes bioativos comprometendo a eficácia do tratamento, como, por exemplo, em centrifugações muito rápidas (GARCIA *et al.*, 2005; MEHTA, WATSON, 2008; FLORES, GALLEGO, GARCÍA-DENCHE, 2012).

3.2.3 Aplicação no tratamento da Alopecia Androgênica

De acordo com estudos experimentais, o tratamento da AAG com plasma rico em plaquetas pode ser realizado através da aplicação do concentrado preparado por meio de várias injeções intradérmicas ou subcutâneas superficiais em padrão linear (técnica *Nappage*) nas regiões acometidas. São utilizadas seringas de 1 mL com agulhas de 26 a 30 G para administração de pequenos volumes de PRP que, conforme a área tratada, variam em torno de 0,05 a 0,1 mL/cm². Há trabalhos publicados envolvendo pacientes de ambos os sexos, a partir de 18 anos de idade, com diferentes graus de AAG e que não apresentaram indícios de outras causas de alteração capilar por meio de exames clínicos e laboratoriais. Em geral, as terapias variam entre 3 e 4 sessões com intervalos de 14 a 30 dias (GENTILE *et al.*, 2015; GKINI *et al.*, 2014; KHATU *et al.*, 2014; VASCONCELOS *et al.*, 2015).

Estudos atuais têm relatado melhoras significativas na espessura, no crescimento e na redução da queda capilar com bons níveis de satisfação de homens e mulheres tratados com PRP. Os resultados são baseados em fotografias (figura 3), dermatoscopia capilar (figura 4), testes de puxar o cabelo, contagem de unidades capilares, análise histopatológica do couro cabeludo e questionários de satisfação. São descritos resultados visíveis com cerca de três meses de tratamento que tendem a regredir após a última sessão, porém não há observação de reversão do quadro inicial de AAG em casos acompanhados durante um ano após o fim das aplicações. Em relação aos efeitos colaterais, foram identificados apenas dor leve e eritema nos locais das aplicações com regressão espontânea (GENTILE *et al.*, 2015; GKINI *et al.*, 2014; KHATU *et al.*, 2014; VASCONCELOS *et al.*, 2015).

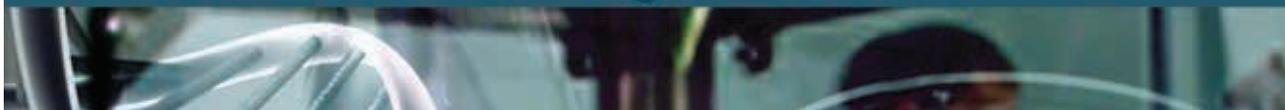


Figura 3: Fotografias de paciente do sexo masculino tratado com PRP

Nota: As fotos foram tiradas nos períodos pré-tratamento (esquerda) e pós-tratamento após 3 meses de tratamento com PRP (direita).

Fonte: KHATU *et al.*, 2014.

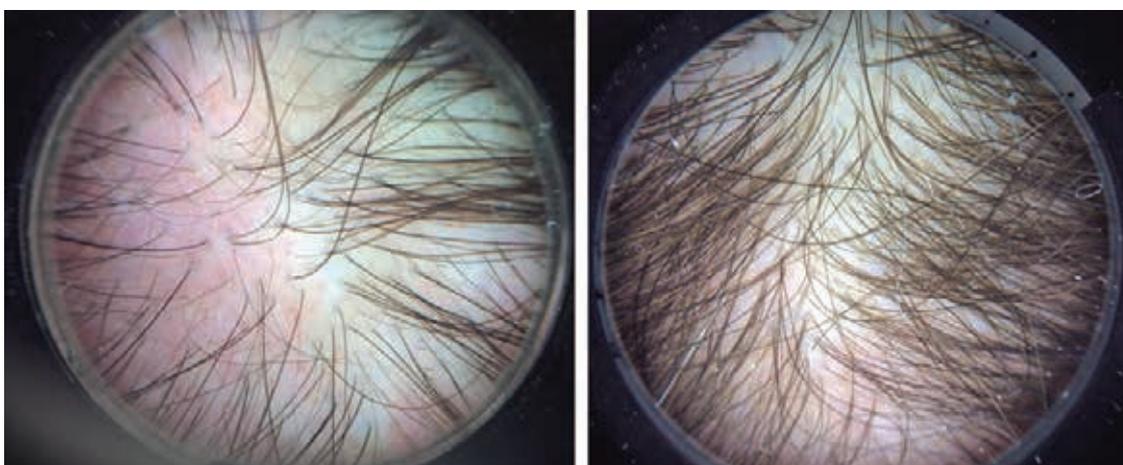


Figura 4: Dermatoscopia capilar em paciente do sexo feminino tratado com PRP

Nota: As imagens foram tiradas nos períodos pré-tratamento (esquerda) e pós-tratamento de 3 sessões com PRP (direita).

Fonte: VASCONCELOS *et al.*, 2015.

De acordo com Uebel (2006), os principais fatores de crescimento envolvidos no ciclo de crescimento capilar são o PDGF, o TGF-beta e o VEGF. Durante a fase embrionária, o folículo é originado pela associação de células epiteliais com células de origem mesenquimal, sendo que o PDGF atua na formação do *bulge* folicular enquanto o TGF-beta e o VEGF promovem a constituição da papila dérmica. No folículo já maduro, esses fatores de crescimento continuam estimulando o crescimento folicular e o contínuo desenvolvimento da unidade capilar, sendo que o PDGF induz a proliferação de células-tronco no *bulge* folicular, o TGF-beta estimula as células da papila dérmica

e inibe a apoptose celular, e o VEGF proporciona a vascularização folicular. Na prática, a atuação dos fatores de crescimento ocorre em sinergismo permitindo a continuidade do ciclo de crescimento capilar. Em seu estudo, Uebel (2006) relatou que os microimplantes capilares previamente tratados com PRP proporcionaram melhor integração folicular e consequente aumento da densidade capilar.

No estudo de Li *et al.* (2012), foram realizadas análises *in vitro* e *in vivo* sobre a ação do PRP em células de papila dérmica (DP) humanas e através de aplicações subcutâneas em ratos. No estudo *in vitro*, houve maior proliferação das DP humanas na presença do PRP. Na investigação dos mecanismos envolvidos, foi observado aumento acentuado na ativação das vias de sinalização mediadas pelas quinases ERK e Akt, responsáveis pelo crescimento celular e inibição de apoptose, respectivamente. Também foram identificadas maiores expressões de FGF-7 (fator de crescimento de fibroblastos 7) e beta-catenina, os quais estimulam potencialmente o crescimento capilar, e da proteína anti-apoptótica Bcl-2. O FGF-7 é relacionado com o prolongamento da fase anágena no ciclo de crescimento capilar e a beta-catenina é uma proteína que parece estar envolvida na diferenciação de células-tronco em células foliculares. O estudo *in vivo* revelou crescimento capilar mais rápido nos ratos tratados com PRP quando comparados aos controles.

O tratamento capilar com PRP, por se tratar de um material autólogo, possui a vantagem de apresentar riscos mínimos de infecções ou reações imunológicas aos pacientes. Suas contraindicações geralmente incluem processos infecciosos agudos, imunossupressão, doenças dermatológicas no couro cabeludo, doenças autoimunes, neoplasias, distúrbios hematológicos, disfunções plaquetárias, administração de anticoagulantes ou antiagregantes e tendência de queloides. Para pacientes que fazem administração contínua de aspirina ou outros anti-inflamatórios não esteroides (AINES's) é indicada interrupção uma semana antes do começo do tratamento (CAMARGO, 2013; GKINI *et al.*, 2014).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o uso do PRP para fins terapêuticos possui caráter experimental devido à necessidade de comprovação de seu grau de utilidade e de evidências científicas mais consolidadas (ANVISA, nota técnica nº012/2015).

Em outro parecer, a ANVISA definiu que as aplicações do PRP com finalidade terapêutica devem ser regulamentadas e reconhecidas pelos respectivos Conselhos Profissionais (ANVISA, nota técnica nº064/2015).

Considerações Finais

Apesar de ser considerada a causa mais comum de distúrbio capilar, responsável por ocasionar impactos psicossociais nos indivíduos acometidos, a alopecia androgenética possui alternativas terapêuticas limitadas. O conhecimento sobre sua fisiopatogenia, desde as alterações no ciclo capilar até os fatores hormonais e genéticos envolvidos, é essencial para a busca de novos tratamentos capazes de prevenir ou reverter o processo de miniaturização capilar. Estudos recentes

têm demonstrado resultados promissores sobre a ação do plasma rico em plaquetas no estímulo do crescimento capilar, sendo este um biomaterial, rico em fatores de crescimento, capaz de induzir a proliferação, a diferenciação e a sobrevivência de células foliculares. A aplicação do PRP no tratamento da alopecia androgenética parece ser um método eficaz, de simples realização e que apresenta efeitos colaterais mínimos aos pacientes. No entanto, seu uso terapêutico ainda não é reconhecido e, para isso, são necessárias maiores evidências científicas que comprovem seus efeitos.

Diante desse contexto, surge o importante papel do Biomédico, como um profissional da área da saúde capaz de atuar em pesquisas científicas mais aprofundadas que investiguem os possíveis efeitos do PRP, envolvendo análises moleculares e histopatológicas, públicos maiores de ambos os sexos, e buscando padronizar um protocolo de obtenção e aplicação do concentrado plaquetário. Além disso, a especialização do Biomédico na área da estética permite sua atuação na realização de procedimentos injetáveis não invasivos, assim como a aplicação do PRP para fins estéticos, se esta for regulamentada.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Nota técnica nº012/2015: Questionamentos acerca do uso terapêutico do Plasma Rico em Plaquetas – PRP no âmbito da medicina. Brasília, 23 de janeiro de 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Nota técnica nº064/2015: Utilização de Plasma Rico em Plaquetas – PRP para fins terapêuticos não transfusionais. Brasília, 14 de julho de 2015.

ARORA, N. S.; RAMANAYAKE, T.; REN, Y.; ROMANOS, G. E. Platelet-Rich Plasma: A Literature Review. *Implant Dentistry*, v. 18, n. 4, New York, 2009.

BECA, T.; HERNÁNDEZ, G.; MORANTE, S.; BASCONES, A. Plasma rico em plaquetas. Una revisión bibliográfica. *Av Periodon Implantol*, v. 19, n. 1: 39-52, 2007.

BIENOVÁ, M.; KUCEROVÁ, R.; FIURÁSKOVÁ, M.; HAJDÚCH, M.; KOLÁR, Z. Androgenetic alopecia and current methods of treatment. *Acta Dermatoven APA*, v. 14, n. 1, 2005.

CAMARGO, F. F. *Efeito do plasma rico em plaquetas e da fibrina rica em plaquetas na cicatrização de feridas cutâneas em ratos*. 184 p. Dissertação (Mestrado em Clínica cirúrgica) - Programa de pós-graduação em medicina e ciências da saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

CAVALCANTI, C. P. *Protocolos de tratamento da alopecia: uma revisão*. 30 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2015.

DHURAT, R.; SUKESH, M. S. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, v. 7: 189-97, 2014.

DONADUSSI, M. *Revisão sistemática da literatura sobre a efetividade clínica do plasma rico em plaquetas para o tratamento dermatológico estético*. 98 p. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) – Programa de pós-graduação em medicina e ciências da saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

EPPLEY, B. L.; PIETRZAK, W. S.; BLANTON, M. Platelet-Rich Plasma: A Review of Biology and Applications in Plastic Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 118, n. 6, 147-159, 2006.

FLORES, J. R.; GALLEGO, M. A. P.; GARCÍA-DENCHE, J. T. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Rev esp cir oral maxilofac*, 34(1): 8–17, 2012.

GARCEZ, T. N. A. *Células-tronco mesenquimais e plasma rico em plaquetas como adjuvantes na cicatrização de lesões cutâneas experimentais em coelhos Nova Zelândia*. 112 p. Dissertação (Mestrado em Morfologia, Cirurgia e Patologia Animal) – Programa de pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

GARCIA, R. L. L.; COSTA, J. R. S.; PINHEIRO, S. S.; TORRIANI, M. A. Plasma Rico em Plaquetas: uma Revisão de Literatura. *Rev Bras Implantodont Prótese Implant*, 12(47/48): 216-9, 2005.

GENTILE, P.; GARCOVICH, S.; BIELLI, A.; SCIOLI, M. G.; ORLANDI, A.; CERVELLI, V. The Effect of Platelet-Rich Plasma in Hair Regrowth: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Stem Cells Translational Medicine*, 4:1317–1323, 2015.

GKINI, M. A.; KOUSKOUKIS, A. E.; TRIPSANIS, G.; ROGOPOULOS, D.; KOUSKOUKIS, K. Study of Platelet-Rich Plasma Injections in the Treatment of Androgenetic Alopecia Through an One-Year Period. *J Cutan Aesthet Surg*, 7: 213-9, 2014.

KHATU, S. S.; MORE, Y. E.; GOKHALE, N. R.; CHAVHAN, D. C.; BENDSURE, N. Platelet-Rich Plasma in Androgenic Alopecia: Myth or an Effective Tool. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, v. 7: 107-10, 2014.

KLEIN, C. P.; WAGNER, S. C.; SILVA, J. B. Obtenção do plasma rico em plaquetas: avaliação do efeito da centrifugação sobre a concentração de plaquetas através da comparação entre protocolos. *Revista Brasileira de Biociências*, v. 9, n. 4, p. 509-513, Porto Alegre, 2011.

LAGUNAS, J. G. Plasma rico en plaquetas. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac*, 28, 2: 89-99, Barcelona, 2006.

LEE, S.; ZHENG, Z.; KANG, J.; KIM, D.; OH, S. H.; CHO, S. B. Therapeutic efficacy of autologous platelet rich plasma and polydeoxyribonucleotide on female pattern hair loss. *Wound Rep Reg*, 23: 30–36, 2015.

LI, Z. J.; CHOI, H.; CHOI, D.; SOHN, K.; IM, M.; SEO, Y.; LEE, Y.; LEE, J.; LEE, Y. Autologous Platelet-Rich Plasma: A Potential Therapeutic Tool for Promoting Hair Growth. *Dermatol Surg*, 38:1040–1046, 2012.

MACHADO FILHO, C. B. *Alopecia androgenética masculina: revisão e atualização em tratamentos*. 5 p. Pós-Graduação de Medicina Estética, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, 2011.

MEHTA, S.; WATSON, J. T. Platelet Rich Concentrate: Basic Science and Current Clinical Applications. *J Orthop Trauma*, v. 22, n. 6, 433–438, 2008.

MIAO, Y.; SUN, Y.; SUN, X.; DU, B.; JIANG, J.; HU, Z. Promotional Effect of Platelet-Rich Plasma on Hair Follicle Reconstitution in vivo. *Dermatol Surg*, 1–9, 2013.

MONTEIRO, M. R. Plasma rico em plaquetas em dermatologia. *Surg Cosmet Dermatol*, 5(2): 1559, São Paulo, 2013.

MONTERO, E. C.; SANTOS, M. E. F.; FERNÁNDEZ, R. S. Plasma rico en plaquetas: aplicaciones en dermatologia. *Actas Dermosifiliogr*, 106(2): 104-111, 2015.

MULINARI-BRENNER, F.; SEIDEL, G.; HEPP, T. Entendendo a alopecia androgenética. *Surg Cosmet Dermatol*, 3(4): 329-37, Curitiba, 2011.

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

PAVANI, A. A.; FERNANDES, T. R. L. Plasma rico em plaquetas no rejuvenescimento cutâneo facial: uma revisão de literatura. In: ENCONTRO INTERNACIONAL DE PRODUÇÃO CIENTÍFICA UNICESUMAR, n. 9, p. 4-8, 2015. *Anais eletrônico*. Maringá, 2015.

REBELO, A. S. *Novas estratégias para o tratamento da alopecia*. 38 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2015.

STOUGH, D.; STENN, K.; HABER, R.; PARSLEY, W. M.; VOGEL, J. E.; WHITING, D. A.; WASHENIK, K. Psychological Effect, Pathophysiology, and Management of Androgenetic Alopecia in Men. *Mayo Clin Proc.*, 80(10): 1316-1322, 2005.

UEBEL, C. O. *Ação do plasma rico em plaquetas e seus fatores de crescimento na cirurgia dos microimplantes capilares*. 114 p. Tese (Doutorado em Cirurgia Médica) – Programa de pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

UEBEL, C.O.; MARTINS, P. D. E.; SILVEIRA, J. A. M.; GAZZALLE, A. Megassessões de unidades foliculares e fatores de crescimento plaquetário. *Rev Bras Cir Plást.*, 28(1):156-64, 2013.

UZEL, B. P. C. *Estudo comparativo randomizado cego para avaliar a eficácia e segurança da infiltração intralesional com minoxidil 0,5% versus placebo no tratamento da alopecia androgenética feminina*. 172 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

VASCONCELOS, R. C. F.; AZUAGA, K.; ARENAS, G. C. F.; VASCONCELOS, J. G. F.; BORELLI, N. S. A aplicação do plasma rico em plaquetas no tratamento da alopecia androgenética. *Surg Cosmet Dermatol*, 7(2): 130-7, São Paulo, 2015.

VENDRAMIN, F. S.; FRANCO, D.; FRANCO, T. R. Método de obtenção do gel de plasma rico em plaquetas autólogo. *Rev. Bras. Cir. Plást.*, 24(2): 212-8, 2009.

VENDRUSCOLO, C. P.; CARVALHO, A. M; MORAES, L. F.; MAIA, L.; QUEIROZ, D. L.; WATANABE, M. J.; YAMADA, A. L. M.; ALVES, A. L. G. Avaliação da eficácia de diferentes protocolos de preparo do Plasma Rico em Plaquetas para uso em Medicina Equina. *Pesq. Vet. Bras.*, 32(2): 106-110, 2012.

YAZIGI JUNIOR, J. A.; SANTOS, J. B. G.; XAVIER, B. R.; FERNANDES, M.; VALENTE, S. G.; LEITE, V. M. Quantification of platelets obtained by different centrifugation protocols in SHR rats. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 50(6): 729–738, São Paulo, 2015.