



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CURSO DE MEDICINA– *CAMPUS* DE SOBRAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANTONIO FLAVIO QUEIROZ DE OLIVEIRA

**USO DE PLASMA RICO EM PLAQUETAS AUTÓLOGO NA ALOPÉCIA
ANDROGENÉTICA EM MULHERES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E
META-ANÁLISE**

SOBRAL

2021

ANTONIO FLAVIO QUEIROZ DE OLIVEIRA

**USO DE PLASMA RICO EM PLAQUETAS AUTÓLOGO NA ALOPÉCIA
ANDROGENÉTICA EM MULHERES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E
META-ANÁLISE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará – *Campus* Sobral, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Plácido Nogueira Arcanjo

SOBRAL

2021

ANTONIO FLAVIO QUEIROZ DE OLIVEIRA

**USO DE PLASMA RICO EM PLAQUETAS AUTÓLOGO NA ALOPÉCIA
ANDROGENÉTICA EM MULHERES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E
META-ANÁLISE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará – *Campus* Sobral, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 27/07/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco Plácido Nogueira Arcanjo (Orientador)
Universidade Federal do Ceará - *Campus* de Sobral

Prof. Dr. José Juvenal Linhares (Examinador)
Universidade Federal do Ceará - *Campus* de Sobral

Profa. Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar (Examinadora)
Universidade Federal do Ceará - *Campus* de Sobral

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- O45u Oliveira, Antonio Flavio Queiroz de.
Uso de plasma rico em plaquetas autólogo na alopecia androgenética em mulheres : : uma revisão sistemática e meta-análise / Antonio Flavio Queiroz de Oliveira. – 2021.
79 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Sobral, 2021.
Orientação: Prof. Francisco Plácido Nogueira Arcanjo.
1. Plasma rico em plaquetas. 2. Alopecia androgênica feminina. 3. Perda de cabelo de padrão feminino. 4. Revisão. I. Título.

CDD 610

RESUMO

A alopecia afeta até 30% das mulheres mais velhas e é a principal causa de queda de cabelo em mulheres adultas. A doença pode impactar gravemente na qualidade de vida e no bem-estar emocional de uma mulher. Poucos estudos questionaram diretamente o uso de plasma rico em plaquetas (PRP) autólogo como opção de tratamento em mulheres. Este trabalho se propõe a realizar uma revisão sistemática com meta-análise para verificar a eficácia do uso do PRP autólogo na alopecia feminina. Fontes de dados: MEDLINE / PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov e EMBASE até maio de 2021. Seleção de estudos e extração de dados: Identificamos todos os estudos que avaliam o efeito do PRP na alopecia feminina. Uma síntese narrativa foi realizada a partir de dados sobre a eficácia do tratamento com PRP e efeitos adversos; resultados quantitativos do uso de PRP em comparação com o tratamento de controle para mulheres com alopecia foram sintetizados. Os desfechos analisados foram densidade terminal e espessura do cabelo. Sete artigos foram selecionados para esta revisão. A meta-análise mostrou que as intervenções baseadas em PRP foram capazes de aumentar a densidade do cabelo terminal em comparação com o controle (SMD = 2,98, IC de 95% = 1,10, 4,85), sem aumento significativo na espessura do cabelo (SMD = 1,16, IC de 95% = - 0,96, 3,28). Durante e após o tratamento, nenhum efeito colateral importante foi relatado pelos pacientes ou pesquisadores. O uso de injeções de PRP autólogo em mulheres com alopecia parece promissor, com resultados mais consistentes na densidade do cabelo terminal. No entanto, recomenda-se cautela na interpretação desses resultados até que possam ser replicados em amostras maiores e mais representativas. Número de registro PROSPERO CRD42021257154.

Palavras-chave: Plasma rico em plaquetas; Alopecia androgênica feminina; Perda de cabelo de padrão feminino; Revisão.

ABSTRACT

Androgenetic alopecia (AGA) affects up to 30% of older females and is the main cause of hair loss in adult women. AGA can severely impact on a woman's quality of life and emotional well-being. Few studies have directly queried the use of autologous platelet-rich plasma (PRP) as treatment option in females. To conduct a systematic review and meta-analysis to verify the efficacy of using autologous PRP in female pattern alopecia. MEDLINE / PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov and EMBASE up to May 2021. We identified all studies evaluating the effect of PRP in female pattern alopecia. A narrative synthesis was performed from data on the efficacy of PRP treatment and adverse effects; quantitative results of PRP use compared to control treatment for female AGA were synthesized. The outcomes analyzed were terminal density and hair thickness. Seven articles were selected for this review. Meta-analysis showed that PRP-based interventions were able to increase terminal hair density compared to control (SMD = 2.98, 95% CI = 1.10, 4.85), with no significant increase in hair thickness (SMD = 1.16, 95% CI = -0.96, 3.28). During and after treatment, no major side effects were reported by patients or researchers. The use of autologous PRP injections in female AGA seems to be promising, with more consistent results on terminal hair density. However, caution is recommended in the interpretation of these results until they can be replicated in larger and more representative samples. PROSPERO registration number CRD42021257154.

Keywords: Platelet-rich plasma; Female androgenic alopecia; Female pattern hair loss; Review.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	12
2.1	Objetivo geral	12
2.1	Objetivos específicos	12
3	METODOLOGIA	13
3.1	Definição da questão clínica	13
3.2	Fontes de Informações	14
3.3	Estratégia de busca	14
3.4	CrITÉrios de seleção	16
3.5	Extração e avaliação dos dados	16
4	RESULTADOS	18
4.1	Seleção de estudos	18
4.2	Características dos estudos	19
4.3	Risco de viés dos estudos	23
4.4	Resultados de estudos individuais	26
4.4.1	Estudos comparando PRP com placebo	26
4.4.2	Estudos comparando diferentes preparações PRP	28
4.4.3	Estudos que analisam a eficácia do tratamento com PRP sozinho	28
4.4.4	Estudos comparando PRP e / ou outros tratamentos	29
4.5	Síntese de resultados	30
4.5.1	Densidade do cabelo terminal	30
4.5.2	Espessura do cabelo	31
4.5.3	Satisfação do paciente	32
4.5.4	Efeitos adversos	32

5	DISCUSSÃO	33
6	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS	37
	APÊNDICE A – PROTOCOLO REGISTRADO NO PROSPERO	41
	APÊNDICE B - ARTIGO PARA SUBMISSÃO	49
	ANEXO A –ACEITAÇÃO DE REGISTRO NO PROSPERO	80

1 INTRODUÇÃO

A alopecia androgenética é uma causa frequente de busca por consulta com o médico especialista em dermatologia (MARTINEZ-LOPEZ *et al.*, 2020). Essa demanda pode ser explicada por essa patologia apresentar grande impacto estético tanto em homens quanto em mulheres, já que a calvície frequentemente está associada ao envelhecimento que é algo que as pessoas desejam postergar (HO *et al.*, 2020).

A condição em questão é caracterizada por uma perda progressiva de pelos. A região dessa rarefação varia entre homens e mulheres. Nas mulheres os fios tornam-se reduzidos em diâmetro e comprimento e mais claro ou brancos. Essa alteração ocorre principalmente no couro cabeludo frontal, central e parietal, com preservação da linha frontal. Já nos homens há uma recessão profunda da linha do couro cabeludo fronto-temporal e o vértice do couro cabeludo também é atingido (BHAT *et al.*, 2021).

Tamashunas *et al.* (2021) ressalta que não é só no padrão anatômico que há diferença entre a alopecia observadas em homens e naquela observada nas mulheres. Acredita-se que a etiologia e a patogênese também diferem.

Nos homens, essa queda de cabelo ocorre como consequência de efeitos da diidrotestosterona, que é um metabólito da testosterona, nos folículos capilares suscetíveis. A diidrotestosterona (DHT) se liga aos receptores de andrógenos nos folículos capilares, resultando na regulação positiva dos genes responsáveis pela transformação gradual dos folículos capilares (HO *et al.*, 2020).

Nas mulheres, alguns autores acreditam que um processo semelhante ocorre, todavia há evidências do contrário. Quem defende essa teoria alega que em mulheres que apresentam distúrbios androgenéticos, como a Síndrome dos Ovários Micropolicísticos (SOP), a alopecia é uma característica (TAMASHUNAS *et al.*, 2021).

Por outro lado, quem refuta essa conjectura o faz com base em estudos como o de Futterweit *et al.* (1998). Esses autores testaram os níveis de androgênio de 109 mulheres com queda de cabelo. Ao fim, verificou-se que apenas 39% das participantes apresentavam sinais laboratoriais de hiperandrogenismo.

No que concerne à relação genética, em homens essa suscetibilidade já é bem estabelecida. Contudo, na alopecia feminina, pouco se sabe a respeito (REDLER;

MESSENGER; BETZ, 2017, HO *et al.*, 2020; TAMASHUNAS *et al.*, 2021). Ho *et al.* (2021) realizou uma revisão a respeito de tema e concluiu que os estudos publicados recentemente ainda não puderam identificar claramente qualquer *locus* ou gene de suscetibilidade alopecia em mulheres, mas sugerem que a etiologia difere substancialmente da alopecia androgenética masculina. Assim, embora os papéis cruciais dos andrógenos e da suscetibilidade genética alopecia androgenética masculina sejam bem aceitos, o grau que esses fatores contribuem para a alopecia de padrão feminino é menos claro.

Tamashunas *et al.* (2021) ressalta que foi essa ausência de evidências que contribuiu para que a terminologia “alopecia androgenética” utilizada para mulheres fosse substituída pelo termo “perda de cabelo de padrão feminino” (PCPF) ou “alopecia de padrão feminino” (APF).

Apesar dessa divergência, é inegável a essencialidade do tratamento em ambos os sexos, já que a calvície impacta na qualidade de vida dos pacientes. Para este fim, o minoxidil ® e os inibidores a alfa-5-redutase (finasterida, dutasterida) são frequentemente as terapêuticas mais adotadas, porém ainda possuem limites quanto à eficácia e, assim, a demanda por outras medidas tem crescido (HO *et al.*, 2020).

Diante desse cenário, o número de ensaios clínicos avaliando a eficácia do plasma rico em plaquetas (PRP) na alopecia androgênica masculina e feminina aumentou exponencialmente durante a última década e tem se mostrado promissora (TAMASHUNAS *et al.*, 2021).

Trata-se de um derivado centrifugado do sangue humano que contém uma alta concentração de citocinas, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador (TGF), interleucina - 1, VEGF, EGF e IGF. Esses fatores de crescimento estimulam as células-tronco do folículo piloso, promovendo a neovascularização por meio da interação com as células mesenquimais da papila dérmica (GENTILE; GARCOVICH, 2020).

Com isso, pesquisadores tem se empenhado em realizar revisões sistemáticas da literatura para garantir que o tratamento para alopecia androgenética com PRP tenha alto nível de evidência científica (EVANS *et al.*, 2020; GENTILE; GARCOVICH, 2020; ROOHANINASAB *et al.*, 2021). Entretanto, essas pesquisas englobam ensaios clínicos

randomizados que têm como participantes homens e mulheres. Assim, diante do que foi exposto até aqui, é possível presumir que a aferição da eficácia para mulheres pode ser errônea, já que há diferenças no modo da doença a depender do sexo.

A partir dessa conjectura, surge a seguinte questão de pesquisa: qual a eficácia do uso de plasma autólogo rico em plaquetas na alopecia de padrão feminino?

Para responder a essa indAlopécia androgenéticação foi realizada uma revisão sistemática da literatura e meta-análise para verificar a eficácia do uso de plasma autólogo rico em plaquetas (PRP) na alopecia de padrão feminino.

A hipótese é de que o tratamento direcionado a pacientes do sexo feminino apresente uma eficácia diferente da observada em indivíduos do sexo masculino.

Esse tema possui relevância tanto para médico quanto para os pacientes, já que permitirá que especialista baseie a sua terapêutica em evidências científicas de qualidade e que o paciente seja beneficiado com um método de eficácia comprovada e efeitos adversos presumidos garantindo, portanto, a segurança no tratamento.

A justificativa para realização deste estudo se baseia na carência de evidências científicas de nível I que avaliem o tratamento da alopecia no público feminino por meio do PRP.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática e meta-análise para verificar a eficácia do uso de PRP autólogo na alopecia feminina.

2.1 Objetivos específicos

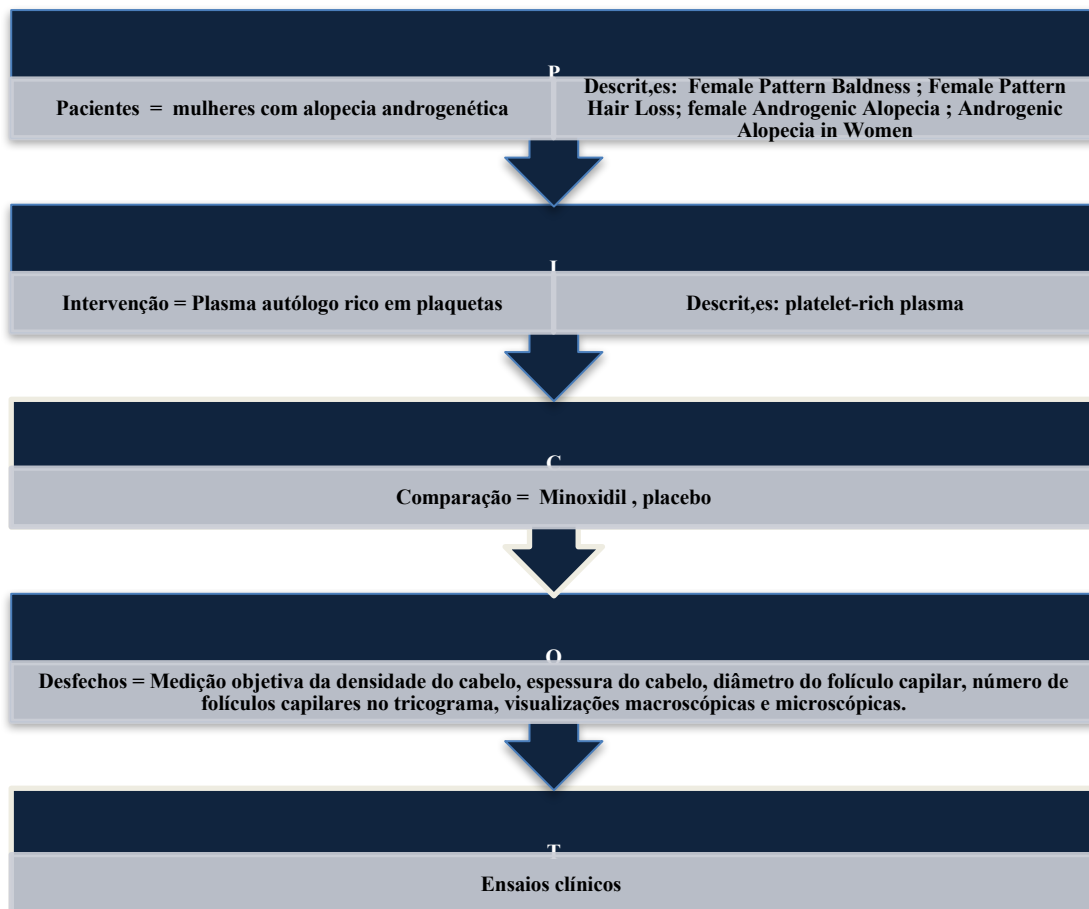
- Identificar a eficácia do tratamento com o PRP sobre a densidade do cabelo terminal
- Verificar o impacto da terapêutica na espessura do cabelo
- Determinar a segurança do método para o tratamento da patologia estudada
- Avaliar a satisfação do paciente diante do tratamento

3 METODOLOGIA

3.1 Definição da questão clínica

A definição da questão específica foi realizada sob o acrônimo PICOT, demonstrado na figura 1.

Figura 1. Pergunta PICOT



Fonte: autoria própria (2021)

3.2 Fontes de Informações

Para realização deste estudo foram utilizados os bancos de dados PUBMED/MEDLINE, Chochranlibrary, PROSPERO e Clinicaltrials.gov e EMBASE. Elas foram avaliadas sem restrições quanto a datas ou idiomas. Ademais, a lista de referências dos estudos incluídos também foi avaliada manualmente pelos revisores.

Esta revisão foi desenhada de acordo a recomendação PRISMA e o protocolo de pesquisa (APÊNDICE A) foi registrado no PROSPERO e aceito sob o número de identificação: **CRD42021257154**.

3.3 Estratégia de busca

Para recuperação dos artigos os seguintes termos de pesquisa foram utilizados até Março de 2021 utilizando os operadores booleanos OR e AND:

(Female Pattern Baldness), (Female Pattern Hair Loss), (Female Androgenic Alopecia), (Androgenic Alopecia in Women) AND (platelet-rich plasma).

Nas plataformas Chochranlibrary, PROSPERO e Clinicaltrials.gov os termos descritos foram inseridos sem modificações. Entretanto, para realização da pesquisa nas bases de dados PUBMED/ MEDLINE e EMBASE foram inseridos *MeSH terms* e *Emtree terms*, respectivamente

Assim, para realizar a pesquisa no PubMed, primeiramente foram pesquisados os *MeSH terms* adequados. Ao inserir a condição estudada (*Female Pattern Baldness, Female Pattern Hair Loss e Female Androgenic Alopecia*) a plataforma gerou os seguintes termos:

(Baldness), (Hair Loss), (Hair Losses), (Loss, Hair), (Losses, Hair), (Alopecia, Male Pattern), (Male Pattern Alopecia), (Baldness, Male Pattern), (Male Pattern Baldness), (Female Pattern Baldness), (Baldness, Female Pattern), (Androgenic Alopecia), (Pattern Baldness), (Baldness, Pattern), (Androgenic Alopecia), (Alopecia,

Androgenic), (Alopecias, Androgenic), (Androgenic Alopecias), (Alopecia, Androgenetic), (Pseudopelade), (Alopecia Cicatrisata), (Alopecia Cicatrisatas)

Após a exclusão dos termos que recuperassem artigos referentes a Alopecia androgenética masculina, restaram os termos de pesquisa abaixo:

(Baldness), (Hair Loss), (Hair Losses), (Loss, Hair), (Losses, Hair), (Female Pattern Baldness), (Baldness, Female Pattern), (Androgenetic Alopecia), (Pattern Baldness) , (Baldness, Pattern), (Androgenic Alopecia), (Alopecia, Androgenic), (Alopecias, Androgenic)

No que concerne ao público alvo de pesquisa (*Women e Female*), a plataforma gerou os seguintes termos:

(Females), (Girls), (Girl), (Woman), (Women's Groups), (Women Groups), (Women's Group.

Associou-se aos *MeSH terms* já descritos os seguintes filtros para ensaios clínicos randomizados já padronizados para este tipo de pesquisa por Robinson & Dickersin (2002):

(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])*

Para pesquisa na plataforma EMBASE, além dos termos acima listados, foram utilizados *Emtree terms* : platelet-rich plasma cell'/exp, 'female'/exp, 'alopecia'/exp.

Ademais, para pesquisa nessa base de dados também foram inseridos os filtros para ECR validados por Robinson & Dickersin (2002):

'crossover procedure'/exp AND [embase]/lim OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('single blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('double blind procedure'/exp AND

[*embase*]/lim) OR ('randomization'/exp AND [*embase*]/lim) OR ('controlled clinical trial'/exp AND [*embase*]/lim) OR ('randomized controlled trial'/exp AND [*embase*]/lim)

3.4 Critérios de seleção

3.4.1 Critérios de inclusão:

- a) Ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados
- b) Estudos que avaliavam o tratamento com plasma rico em plaquetas em mulheres com alopecia androgenética
- c) Estudos que utilizaram placebo como método comparativo
- d) Estudos que utilizaram minoxidil como método comparativo

3.4.2 Critérios de exclusão:

- a) Estudos que avaliaram o tratamento com plasma rico em plaquetas em homens com alopecia androgenética
- b) Modelo pré-clínico (estudos com animais)
- c) Estudos *in vitro*
- d) Revisões narrativas, estudos de caso / séries, casos hipotéticos, estudos observacionais;

3.5 Extração e avaliação dos dados

Os estudos foram selecionados e caracterizados em uma tabela de acordo com o tipo de estudo, ano de publicação, país de origem, número de participantes, idade dos participantes e desfechos analisados.

Em seguida, os artigos foram analisados quanto à qualidade por dois pesquisadores (AFQO e MRPR) usando a ferramenta ROB 2.0 (Sterne et al., 2019) para ensaios clínicos randomizados e a ferramenta ROBINS-I (Sterne et al., 2016) para não - ensaios clínicos randomizados. Após a análise inicial, as discrepâncias entre os itens foram discutidas e o consenso foi alcançado com o auxílio de um terceiro pesquisador (FPNA).

Uma síntese narrativa foi realizado a partir de dados sobre a eficácia do tratamento com PRP em comparação com o placebo, a eficácia do PRP em diferentes preparações, a eficácia do PRP sozinho, a satisfação do paciente e os efeitos adversos

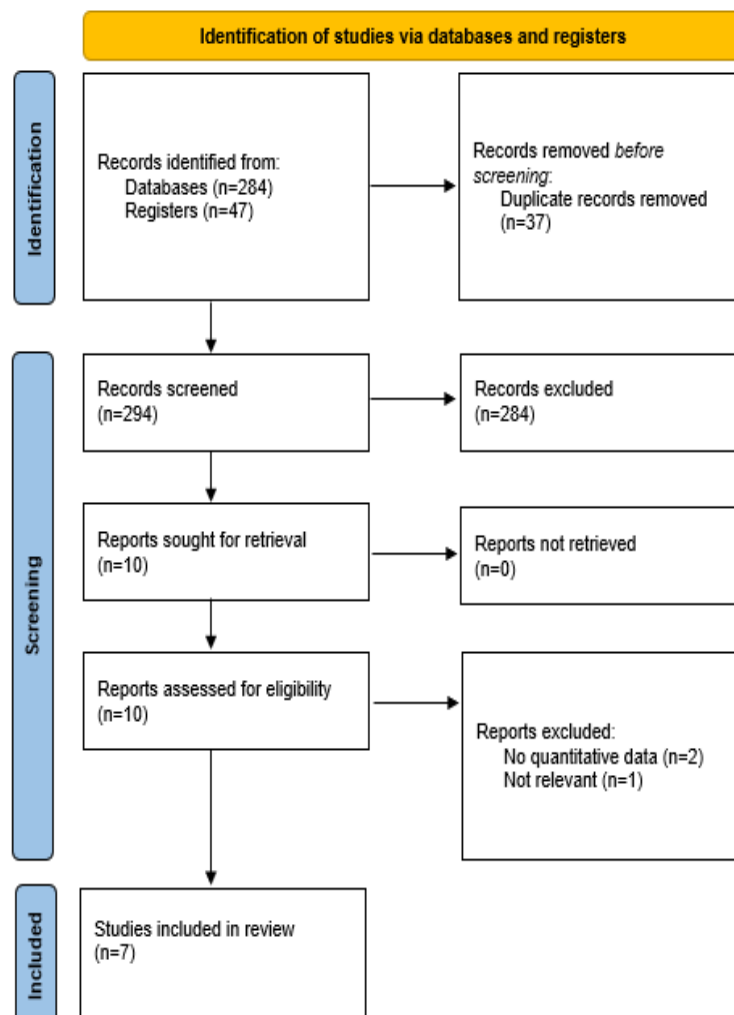
Os resultados quantitativos do uso de PRP em comparação com o controle para o tratamento com ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA feminina foram sintetizados. Os desfechos analisados foram densidade terminal e espessura do cabelo. A partir disso, foi possível realizar uma meta-análise usando diferença média padronizada (SMD) com intervalos de confiança de 95% (IC) dentro de um modelo de efeitos aleatórios. Os dados foram resumidos em um gráfico do tipo floresta-plot.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção de estudos

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar a eficácia do PRP autólogo em FPHL / ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA. Em nossa busca, encontramos 331 resumos (42 no MEDLINE / PubMed; 175 na Cochrane Library; 47 no ClinicalTrials.gov; e 67 no EMBASE). Destes 37 registros duplicados foram removidos. Todos os títulos e resumos foram revisados e, em seguida, 10 artigos foram lidos na íntegra e revisados para verificação de elegibilidade. Sete artigos foram selecionados para inclusão nesta revisão (Figura 2).

Figura 2. Estratégia de busca de acordo com o protocolo PRISMA



Fonte: Page *et al.* (2021)

4.2 Características dos estudos

Os estudos incluídos nesta revisão foram realizados entre 2013 e 2019 (Starace et al., 2018; Bruce et al., 2017; Dubin et al., 2020; El-Husseiny et al., 2020), três estudos não relataram o ano de intervenção (Lee et al., 2014; Puig et al., 2016; Tawfik & Osman 2017). Três estudos foram realizados nos EUA (Puig et al., 2016; Bruce et al., 2017; Dubin et al., 2020), dois no Egito (El-Husseiny et al., 2020; Tawfik & Osman 2017), um na Itália (Starace et al., 2018) e um na Coreia (Lee et al., 2014). Esses estudos incluíram um total de 171 participantes do sexo feminino, com idade ≥ 18 anos, com diagnóstico de ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA.

Cinco dos sete estudos foram relatados como randomizados, com 4 sendo considerados ensaios de grupos paralelos randomizados individualmente (Puig et al., 2016; Tawfik & Osman 2017; Lee et al., 2014; Dubin et al., 2020) e um como um ensaio cruzado, individualmente randomizado (Bruce et al., 2017); o estudo de El-Husseiny et al. (2020) foi um estudo clínico comparativo e todos os pacientes receberam ambos os regimes de tratamento nas diferentes metades do couro cabeludo; e o estudo de Starace et al., (2018) foi um estudo de grupo único antes e depois. Outras características dos estudos incluídos nesta revisão são apresentadas no quadro 1.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos da Revisão Sistemática

Detalhes de publicação	Método	Participantes	Intervenções	Desfechos	Notas
El-Husseiny <i>et al.</i> , 2020.	Estudo clínico comparativo com 3 sessões de PRP (3 semanas de intervalo), em uma única clínica no Egito, 2018-2019. Os pacientes foram acompanhados 6 semanas após a intervenção.	15 mulheres com idade entre 23-50 anos com alopecia de padrão feminino	Injeção intradérmica de PRP preparado com spin único na metade esquerda do couro cabeludo em comparação com PRP preparado com spin duplo na metade direita do couro cabeludo.	Satisfação dos pacientes e medição da densidade do cabelo terminal.	Financiamento: nenhum. Conflitos de interesse: nenhum.
Puig <i>et al.</i> , 2016.	Estudo piloto duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo conduzido nos EUA. Os pacientes foram acompanhados por 26 semanas após a intervenção.	Amostra randomizada de 26 mulheres (grupo intervenção, n = 15; grupo placebo, n = 11), com diagnóstico de Ludwig II feminino AIG, com idade mínima de 18 anos.	Injeções de PRP no couro cabeludo fabricadas a partir do próprio sangue dos pacientes usando o sistema Angel PRP no grupo de intervenção e uma injeção de solução salina no couro cabeludo no grupo de placebo.	Contagem de cabelo, índice de massa de cabelo e pesquisa do paciente.	Financiamento: Angel PRP e todos os produtos não flexíveis para fazer o PRP foram fornecidos pela Cytomedics. Conflitos de interesse: nenhum.
Tawfik & Osman, 2017.	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com no máximo 4 sessões semanais, recrutado do National Institute of Laser Enhanced Sciences no Egito. Os pacientes foram acompanhados por até 6 meses após a intervenção.	30 mulheres com idades entre 20-45 anos com FPHL, couro cabeludo de pacientes com padrão de queda de cabelo foram aleatoriamente designadas para intervenção ou placebo.	Injeção autóloga de PRP em uma área do couro cabeludo e injeção de solução salina normal na outra área.	Efeitos do tratamento no crescimento do cabelo, densidade do cabelo, diâmetro do cabelo, volume, teste de tração do cabelo e satisfação dos pacientes.	Financiamento: nenhum. Conflitos de interesse: nenhum.

Detalhes de publicação	Método	Participantes	Intervenções	Desfechos	Notas
Starace <i>et al.</i> , 2018.	Estudo piloto, aberto, não randomizado, de grupo único e centro único realizado na Itália, 2013-2014. Os pacientes foram acompanhados 12 semanas após a intervenção.	10 mulheres com idade entre 33-64 anos com , sem resposta ao tratamento com minoxidil tópico e / ou finasterida oral.	Injeção autóloga de PRP em uma área de couro cabeludo e injeção de solução salina normal na outra área.	Eficácia do tratamento com PRP na densidade do cabelo, diâmetro do cabelo, densidade do cabelo velo e segurança.	Financiamento: nenhum. Conflitos de interesse: nenhum.
Lee <i>et al.</i> , 2014.	Estudo clínico randomizado realizado na Coreia. Os pacientes foram acompanhados 1 semana após a última sessão de tratamento.	40 mulheres coreanas com idades entre 20-60 anos com FPHL foram randomizadas para 2 intervenções diferentes. 2 vezes coelhos da Nova Zelândia.	Para os pacientes: sessão única de injeção de PRP, seguida por 12 sessões de injeção intra-perifolicular de PDRN ou 12 sessões de injeção de PDRN apenas, no couro cabeludo em intervalos semanais. Para os coelhos: ½ das costas de dois coelhos foi injetada com a preparação de PRP, e a outra ½ foi injetada com solução salina tamponada com fosfato como controle.	Para os pacientes: efeitos de PRP e PDRN ou PDRN apenas na contagem média de cabelo e na espessura média do cabelo. Para os coelhos: expressão de mRNA de WNT, PDGF e FGF9 após tratamento com PRP em comparação com solução salina tamponada com fosfato.	Financiamento: nenhum. Conflitos de interesse: nenhum.
Dubin <i>et al.</i> , 2020	Ensaio clínico prospectivo randomizado realizado em um único centro nos EUA, 2018. Os pacientes foram acompanhados por 24 semanas.	30 mulheres com diagnóstico de ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA, com idade ≥ 18 anos, foram aleatoriamente designadas para intervenção ou placebo. 2 pacientes foram perdidos para acompanhamento (1 em cada grupo).	Injeções subdérmicas no couro cabeludo do sistema Eclipse PRP em 0, 4 e 8 semanas ou injeção de solução salina no grupo de placebo.	Efeitos do tratamento nas mudanças na densidade do cabelo, calibre do cabelo e avaliação fotográfica global cega (melhorou ou não) na semana 24. Os efeitos adversos também foram registrados.	Financiamento: Apoiado por Eclipse Aesthetics, LLC [Icahn School of Medicine no Mount Sinai Grants and Contracts Office No. 18-1714 (0001)]. Conflitos de interesse: O Dr. Farberg atualmente atua no conselho consultivo da Suneva Medical, Inc.

Detalhes de publicação	Método	Participantes	Intervenções	Desfechos	Notas
Bruce <i>et al.</i> , 2019	Ensaio piloto cruzado, randomizado e controlado realizado em uma única instituição nos EUA em 2017. Os pacientes foram acompanhados por 32 semanas.	20 pacientes do sexo feminino com ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA, com idade \geq 18 anos, em um grupo PRP e depois minoxidil (Braço A) ou minoxidil e depois PRP (Braço B). 2 pacientes foram perdidos para acompanhamento (1 em cada braço).	Os pacientes no braço A receberam injeções de PRP a cada 4 semanas para um total de 3 tratamentos, seguido por um washout de 8 semanas; na semana 20, eles receberam tratamento cruzado com minoxidil. Os pacientes randomizados para o Braço B receberam o mesmo tratamento na sequência reversa.	Os resultados de interesse foram contagem de cabelo, densidade do cabelo velo, densidade do cabelo terminal e espessura cumulativa. A análise adicional incluiu um questionário de qualidade de vida de 16 itens. Os efeitos adversos também foram avaliados.	Financiamento: nenhum. Conflitos de interesse: nenhum.

Fonte: autoria própria (2021)

4.3 Risco de viés dos estudos

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada de forma independente por dois pesquisadores (AFQO e FPNA) usando a ferramenta ROB 2.0 (Sterne et al., 2019) para ensaios clínicos randomizados e a ferramenta ROBINS-I (Sterne et al., 2016) para ensaios clínicos não randomizados. Após a análise inicial, as discrepâncias entre os itens foram discutidas e o consenso foi alcançado.

Os resultados da avaliação de qualidade para os ensaios individuais randomizados em grupos paralelos são mostrados na Tabela 2. Para o resultado de densidade de cabelo terminal, a classificação geral de um estudo (Dubin et al., 2020) foi de baixo risco, um estudo (Tawfik & Osman, 2017) foi classificado como algumas preocupações; e dois estudos (Puig et al., 2016; Lee et al., 2014) foram classificados como de alto risco. Para o resultado da espessura / calibre do cabelo, dois estudos (Tawfik & Osman, 2017; Dubin et al., 2019) foram avaliados como algumas preocupações; e um estudo (Lee et al., 2014) foi classificado como de alto risco. Também nesta revisão, houve um estudo individual randomizado cruzado (Bruce et al., 2019), que foi avaliado para o resultado da densidade do cabelo terminal e classificado como algumas preocupações (Tabela 4).

O desenho geral do estudo levantou alguma preocupação. Cinco intervenções (Puig et al., 2016; Tawfik & Osman, 2017; Lee et al., 2014; Dubin et al., 2020; Bruce et al., 2019) foram descritas como ensaios clínicos randomizados; no entanto, apenas dois ensaios (Puig et al., 2016; Dubin et al., 2020) tiveram com um grupo de controle; e em dois estudos (Tawfik & Osman, 2017; Bruce et al., 2019) os participantes representaram os braços de intervenção e controle.

Em apenas quatro dos sete estudos (El-Husseiny et al., 2020; Tawfik & Osman, 2017; Dubin et al., 2020; Bruce et al., 2019) algumas características de linha de base foram fornecidas; e em um estudo os dados de linha de base foram fornecidos apenas como figura, sem média, desvio padrão, etc. (Lee et al., 2014). Para os outros dois estudos, nenhum dado de linha de base foi informado, os dados foram relatados como ‘sem melhora’, ‘alguma melhora’ ou ‘melhora substancial’ nas porcentagens entre pré e

pós-tratamento (Puig et al., 2016); e mudança percentual relativa às 9, 12 e 24 semanas após a primeira visita (linha de base) (Starace et al., 2018).

Quadro 2. Avaliação da qualidade dos ensaios individuais randomizados em grupos paralelos.

Risco de viés de acordo com o desfecho							
KEY		Randomization process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall bias
	Low risk						
	Some concerns						
	High risk						
Terminal hair density outcome							
Study	Puig et al, 2016.						
	Tawfik & Osman, 2017.						
	Lee et al., 2014.						
	Dubin et al., 2020.						
Hair thickness / caliber outcome							
Study	Tawfik & Osman, 2017.						
	Lee et al., 2014.						
	Dubin et al., 2020.						

Fonte: autoria própria (2021)

Nos ensaios com diferentes braços de invenção, apenas 3 de seis estudos (Puig et al., 2016; Tawfik & Osman, 2017; Dubin et al., 2020) foram considerados duplo-cegos; em um ensaio (Lee et al., 2014), apenas os avaliadores estavam cegos; informações sobre cegamento não foram fornecidas em dois ensaios (El-Husseiny et al., 2020; Bruce et al., 2019).

Uma variedade de medidas de resultados foram relatadas, sendo as mais comuns a densidade do cabelo (velo e terminal), espessura / diâmetro do cabelo, crescimento do cabelo, contagem do cabelo, volume, teste de tração do cabelo e satisfação / qualidade de vida dos pacientes. Os dois mais comuns são a densidade do cabelo terminal (El-Husseiny et al., 2020; Tawfik & Osman, 2017; Lee et al., 2014; Dubin et al., 2020; Bruce et al., 2019) e a espessura do cabelo (Tawfik e Osman, 2017; Lee et al., 2014; Dubin et al., 2020; Bruce et al., 2019).

Quadro 3. Avaliação da qualidade do estudo individual randomizado cruzado.

Risco de viés de acordo com o desfecho							
KEY		Randomization process	Bias arising from period and carryover	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall bias
	Low risk						
	Algumas preocupações						
	High risk						
Resultado de densidade do cabelo terminal							
Study	Bruce et al, 2019.						

Fonte: autoria própria (2021)

Os dados sobre desistências foram informados para apenas dois estudos (Dubin et al., 2020; Bruce et al., 2019). Houve duas desistências em cada estudo, em cada braço de intervenção; apenas um estudo (Bruce et al., 2019) forneceu motivos de abandono, que foram motivos pessoais (1) e médicos (1).

A avaliação da qualidade dos ensaios não randomizados foi realizada por meio da ferramenta ROBINS-I (Sterne et al., 2016) (Tabela 4). A avaliação geral dos dois estudos foi séria (El-Husseiny et al., 2020; Starace et al., 2018).

Quadro 4. Avaliação da qualidade dos estudos não randomizados - intervenções.

Study	Pre-intervention		At intervention		Post-intervention			Overall risk of bias
	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing data	Bias in the selection of reported result	Bias in selection of the reported result	Low / Moderate / Serious / Critical
El-Husseiny et al., 2020	low	serious	low	low	low	low	low	serious
Starace et al., 2018	low	serious	low	low	low	moderate	moderate	serious

Fonte: autoria própria (2021)

4.4 Resultados de estudos individuais

4.4.1 Estudos comparando PRP com placebo

Dos sete estudos, três (Puig et al., 2016; Tawfik & Osman, 2017; Dubin et al., 2020) compararam o uso de PRP com placebo. Puig et al. (2016) conduziram um estudo piloto duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo. Este estudo foi realizado no Texas, EUA, com 26 mulheres (≥ 18 anos) com diagnóstico de Ludwig II feminino AAG. Os participantes foram avaliados a cada 4 semanas para possíveis efeitos adversos. Na semana 26, os dados finais foram coletados para contagem de cabelo, índice de massa de cabelo e pesquisa de paciente. Para a contagem de cabelo e índice de massa de cabelo, não houve diferença significativa entre os grupos intervenção e placebo ($p = 0,503$ e $0,202$, respectivamente); na pesquisa do paciente, 26,7% dos participantes no grupo de intervenção (em comparação com 18,2% no grupo de placebo) relataram cabelos mais pesados ou mais grossos após o tratamento.

Em outro estudo duplo-cego randomizado controlado realizado com 30 mulheres com idade entre 20-45 anos, com diagnóstico de FPHL (Tawfik & Osman, 2017). Os pacientes foram submetidos a quatro sessões de tratamento, com intervalo de 1 semana, com injeção autóloga (double-spin) de PRP em área randomizada do couro cabeludo e injeção de solução salina normal na outra. Os pontos finais de coleta de dados, avaliados 6 meses após o último tratamento, consistiram no crescimento do cabelo, densidade do cabelo, diâmetro do cabelo, volume, teste de tração do cabelo e satisfação do paciente. Para as áreas injetadas com PRP, houve um aumento significativo para a densidade e espessura do cabelo quando comparada à linha de base e ao placebo, $p < 0,005$. A satisfação média do paciente foi avaliada em 7,0 em uma escala de 1-10 para os locais injetados com PRP.

Por fim, em um ensaio clínico prospectivo randomizado realizado em um único centro nos EUA, Dubin et al. (2020) procuraram analisar se as injeções de PRP eram capazes de melhorar a ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA feminina. Este estudo incluiu 30 mulheres com diagnóstico de ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA, com idade ≥ 18 anos. Os participantes receberam injeções subdérmicas no couro cabeludo do sistema Eclipse PRP em 0, 4 e 8 semanas ou injeção de solução salina. As medidas de resultado foram analisadas na semana 24, e houve 2 desistências (1 em cada braço de intervenção). Os pesquisadores relataram uma melhora significativa na densidade do cabelo ($p < 0,01$), calibre médio do cabelo ($p < 0,01$) e avaliação fotográfica cega ($p < 0,01$); em relação aos efeitos adversos, o mais comum foi a dor de cabeça (ocorrendo em 50% daqueles no grupo PRP vs. 29% no grupo placebo), seguida por sensação de aperto no couro cabeludo (ocorrendo em 50% daqueles no grupo PRP vs. 21 % no grupo placebo), outros efeitos adversos foram citados apenas pelos participantes do grupo PRP, como inchaço, vermelhidão, formigamento e sangramento pós-injeção. Apesar disso, todos os eventos adversos foram classificados como leves e duraram até 24 horas.

4.4.2 Estudos comparando diferentes preparações PRP

Um estudo clínico comparou o uso de diferentes preparações de PRP (El-Husseiny et al., 2020). Neste estudo clínico comparativo, mulheres com idades entre 23-50 anos, com diagnóstico de FPHL, foram submetidas a 3 sessões de PRP (com intervalos de 3 semanas). Os participantes receberam uma injeção intradérmica de uma preparação de PRP de spin único na metade esquerda do couro cabeludo e uma preparação de PRP de spin duplo na metade direita. Os resultados do estudo foram a satisfação dos pacientes e a densidade do cabelo terminal foram medidos no início do estudo e 6 semanas após a última sessão. Para a satisfação do paciente, em uma escala de 1 a 10, a média de satisfação foi de $6,60 \pm 1,59$ DP; no entanto, os pacientes não notaram diferença significativa entre as 2 metades do couro cabeludo. A densidade do cabelo terminal melhorou em ambos os braços de tratamento, mas com diferença significativa (quando comparada à linha de base) na metade direita que foi tratada com PRP de duplo spin, $p = 0,001$.

4.4.3 Estudos que analisam a eficácia do tratamento com PRP sozinho

Um estudo realizado por Starace et al. (2018), em um único grupo de 10 mulheres com idade entre 33-64 anos, com diagnóstico de AAG, procuraram examinar a eficácia, tolerabilidade e melhora clínica do PRP para o tratamento da AAG. Os participantes receberam uma injeção interfolicular de preparação de PRP em um total de 4 sessões com intervalos de 2 semanas. A mudança percentual relativa (% RC) nos valores de densidade do cabelo, diâmetro do cabelo e densidade velo foi usada para avaliar a melhoria potencial em 12 e 24 semanas. A % RC média foi principalmente positiva para os parâmetros de densidade do cabelo em 24 semanas; o diâmetro médio do cabelo mostrou um aumento significativo em 12 e 24 semanas, % RC = 12,5, $p < 0,05$; % RC = 14,6, $p < 0,05$, respectivamente. Nenhum efeito adverso grave foi relatado por qualquer um dos participantes.

4.4.4 Estudos comparando PRP e / ou outros tratamentos

Um estudo clínico randomizado foi conduzido na Coreia com 40 mulheres coreanas de 20 a 60 anos com FPHL, randomizadas para duas intervenções diferentes, uma única sessão de injeção de PRP, seguida por 12 sessões de injeção intra-perifolicular de PDRN ou 12 sessões de injeção de PDRN apenas, no couro cabeludo em intervalos semanais (Lee et al., 2014). Os resultados primários deste estudo foram os efeitos de PRP e PDRN, ou PDRN apenas na contagem média do cabelo e na espessura média do cabelo. Furthermore, $\frac{1}{2}$ das costas de dois coelhos machos da Nova Zelândia foi injetado com a preparação de PRP, e o outro $\frac{1}{2}$ foi injetado com solução salina tamponada com fosfato como um controle para investigar os efeitos da injeção de PRP nas expressões de WNT, fator de crescimento derivado de plaquetas e fator de crescimento de fibroblasto. Ambas as intervenções de tratamento exibiram melhora clínica na contagem média de cabelo ($p < 0,001$) e espessura média de cabelo ($p < 0,001$), quando comparada à linha de base. Na comparação intergrupos, a terapia combinada induziu maior melhora na espessura do cabelo ($p = 0,031$), mas não na contagem de cabelo. Para os modelos animais, a preparação de PRP causou uma regulação positiva significativa de WNT, fator de crescimento derivado de plaquetas e expressão de fator de crescimento de fibroblastos quando comparado ao controle de solução salina.

Por fim, o ensaio piloto cruzado randomizado e controlado, realizado em uma única instituição nos EUA, conduzido com 20 pacientes consecutivas do sexo feminino com AAG, com idade ≥ 18 anos, investigou o PRP em comparação com o minoxidil tópico no tratamento de ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA FEMININA (Bruce et al., 2019).

Os pacientes foram randomizados em dois braços de intervenção, aqueles no braço A receberam injeções de PRP a cada 4 semanas para um total de 3 tratamentos, seguido por um washout de 8 semanas; na semana 20, eles receberam tratamento cruzado com minoxidil; e os do Braço B receberam o mesmo tratamento na sequência reversa. Os resultados do estudo foram contagem de cabelos, densidade do cabelo vello, densidade do cabelo terminal e espessura cumulativa, além de um questionário de qualidade de vida de 16 itens; efeitos adversos também foram avaliados. Os resultados

foram medidos 12 semanas após a intervenção para ambos os grupos. O tratamento com PRP resultou em aumento significativo na contagem de cabelos ($p = 0,002$) quando comparado ao minoxidil; no entanto, o tratamento com minoxidil produziu aumentos significativos na contagem de cabelo ($p < 0,001$), densidade do cabelo velo ($p = 0,03$), densidade do cabelo terminal ($p = 0,004$) e espessura cumulativa ($p = 0,004$). Para a análise de qualidade de vida, várias respostas mostraram melhora em 12 semanas apenas para o grupo PRP. Na 12ª semana, 2 participantes perderam o acompanhamento (1 em cada grupo), um por motivos pessoais e outro por motivos médicos. Os efeitos adversos foram experimentados em 21,1% dos participantes do grupo PRP, sendo eles dor / desconforto ou hematomas

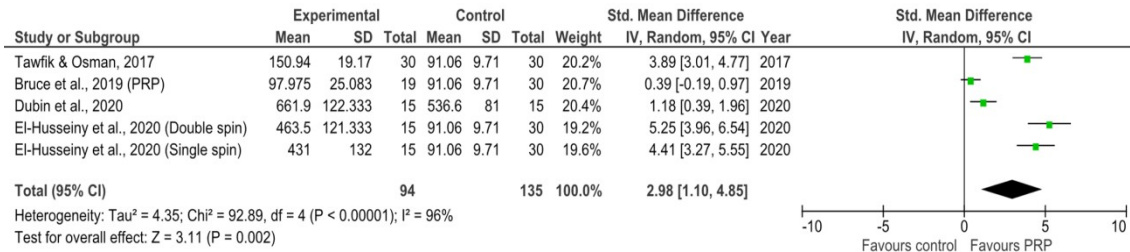
4.5 Síntese de resultados

Para a síntese dos resultados, quatro variáveis foram selecionadas devido à sua analisabilidade entre os estudos, a) densidade do cabelo terminal, b) espessura do cabelo, c) satisfação do paciente e d) efeitos adversos.

4.5.1 Densidade do cabelo terminal

Os valores da densidade do cabelo terminal (contagem por cm^2) foram extraídos e normalizados de 4 dos sete estudos nesta revisão (Tawfik & Osman, 2017; Bruce et al., 2019; Dubin et al., 2020; El-Husseiny et al., 2020) devido à disponibilidade de dados. O estudo de El-Husseiny et al. (2020) foi incluído duas vezes, conforme os dois braços de intervenção diferentes no estudo (spin único e spin duplo). A meta-análise mostrou que as intervenções baseadas em PRP foram capazes de aumentar a densidade do cabelo terminal em comparação com o controle (SMD = 2,98, IC de 95% = 1,10, 4,85, p para teste de heterogeneidade $< 0,00001$, $I^2 = 96\%$) (Figura 3).

Figura 3. Resultado da densidade do cabelo terminal (contagem por cm²): PRP vs. controle.

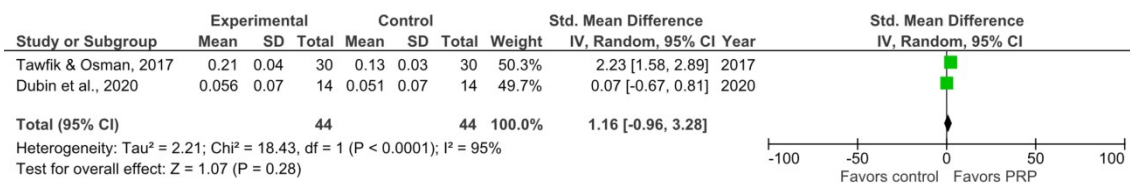


Fonte: autoria própria (2021)

4.5.2 Espessura do cabelo

Os resultados para a espessura do cabelo (mm) foram extraídos e normalizados de dois dos sete estudos (Tawfik & Osman, 2017; Dubin et al., 2020), poucos estudos forneceram dados comparáveis. Meta-análise mostrou que intervenções baseadas em PRP podem possivelmente aumentar a espessura do cabelo quando comparadas ao controle, mas sem significância estatística (SMD = 1,16, IC 95% = -0,96, 3,28, p para teste de heterogeneidade <0,0001, I² = 95%) (Figura 4).

Figura 4. Resultado da espessura / calibre (mm) do cabelo: PRP vs. controle.



Fonte: autoria própria (2021)

4.5.3 Satisfação do paciente

Esse aspecto foi relatado em quatro estudos (Puig et al., 2016; El-Husseiny et al., 2020; Tawfik & Osman, 2017, Bruce et al., 2019). No estudo de Puig et al. (2016), por meio de uma pesquisa com pacientes, 13,3% dos participantes afirmaram ter melhora substancial na queda de cabelo, taxa de queda de cabelo (queda), espessura do cabelo e facilidade no manejo ou modelagem do cabelo em comparação com o grupo placebo.

Para El-Husseiny et al. (2020), de acordo com um questionário respondido por pacientes 6 semanas após a última sessão de PRP, em uma escala de 1 a 10, a média de satisfação do paciente foi de $6,60 \pm 1,59$.

A satisfação do paciente também foi medida por Tawfik & Osman (2017), e também em uma escala de 1 a 10, no seguimento de 6 meses, a média de satisfação do paciente foi de 7,0.

Um questionário de qualidade de vida de 16 itens foi usado por Bruce et al. (2019) para os pacientes avaliarem o tratamento, no início e na semana 12; para aqueles no grupo de tratamento com PRP, houve uma melhora significativa em 11 dos 16 itens auto-relatados.

4.5.4 Efeitos adversos

Durante e após o tratamento com PRP, nenhum efeito colateral importante foi relatado pelos pacientes ou observado pelos pesquisadores. No entanto, alguns efeitos adversos leves foram relatados, como cefaleia, dor leve, edema e sensibilidade, aperto no couro cabeludo, vermelhidão e sangramento pós-injeção.

Nenhuma meta-análise foi realizada devido à ausência de dados quantitativos. Esses efeitos colaterais leves duraram, na maioria dos casos, até 24 horas e foram resolvidos sem intervenção clínica.

5 DISCUSSÃO

Até onde sabemos, esta é a primeira revisão sistemática com meta-análise de 7 estudos envolvendo aproximadamente 170 pacientes do sexo feminino que fornece uma visão abrangente sobre o efeito do PRP autólogo no tratamento da APF em comparação com o placebo. Nesta revisão, demonstramos os efeitos do PRP autólogo na densidade do cabelo terminal, espessura do cabelo, satisfação do paciente, efeitos adversos e outros resultados.

Após a análise dos dados sobre a densidade do cabelo terminal, observamos que o tratamento com PRP favoreceu a densidade, $SMD = 2,98$ ($IC\ 95\% = 1,10, 4,85$). O estudo conduzido por El-Husseiny et al. (2020), mostrou os resultados mais significativos no braço de intervenção double-spin; a densidade do cabelo terminal no início do estudo era $147,5 \pm 57,0 / cm^2$ em comparação com $463,5 \pm 121,3 / cm^2$, 6 semanas após a última sessão de PRP.

Este estudo descreve dois métodos diferentes para a preparação de PRP - 'Single spin' e 'Double spin'. A diferença é que, no método de dupla rotação, os 10 mL de sangue total autólogo venoso coletados em tubos contendo citrato trissódico foram então centrifugados a unidades de 112g (1000 rpm) por 10 minutos em temperatura ambiente para separar os glóbulos vermelhos na parte inferior do tubo, camada leucocitária (contendo glóbulos brancos) no meio e plasma acima (rotação suave). A porção de plasma foi então transferida para outros tubos simples (sem citrato de tri-sódio) e centrifugados ainda a 448g unidades (2000 rpm) por 10 minutos para obter um pellet de plaquetas no fundo do tubo e plasma pobre em plaquetas no principal. Esse plasma pobre em plaquetas foi removido e foi adicionado gluconato de cálcio (1: 9), resultando em uma preparação de PRP de dupla rotação. Esse método de duplo spin também foi usado por Tawfik e Osman (2020), que apresentaram resultados semelhantes ($SMD\ 3,89$, $IC\ 95\% = 3,01, 4,77$). No entanto, a interpretação adequada dos resultados foi prejudicada devido à alta heterogeneidade ($I^2 = 95\%$).

Este efeito positivo do tratamento com PRP na densidade do cabelo terminal também foi descrito em uma revisão anterior com participantes predominantemente do sexo masculino (Gupta et al., 2019); nesta revisão para analisar a eficácia das injeções

de PRP no tratamento de homens ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA, SMD geral na densidade do cabelo foi 0,58 e 0,51, em comparação com a linha de base e placebo, respectivamente. Além disso, o método de duplo spin relatado por El-Husseiny et al. (2020) também foi positivamente associado ao aumento da densidade do cabelo em diferentes populações por outros pesquisadores (Kachhawa et al., 2017; Gupta et al., 2017).

Em relação ao resultado da espessura / calibre do cabelo, a meta-análise conduzida nesta revisão mostrou que o PRP favoreceu a espessura do cabelo, sem significância estatística (SMD geral = 1,16, IC 95% = -0,96, 3,28). Novamente, esses resultados devem ser analisados com cautela devido à alta heterogeneidade ($I^2 = 95\%$). Além disso, apenas dois estudos foram incluídos nesta comparação devido à disponibilidade de dados (Tawfik & Osman, 2017; Dubin et al., 2020). Esse desfecho foi analisado em um terceiro estudo (Lee et al., 2014), mas, devido à natureza dos resultados (sem resultados basais e pós-intervenção), não foi possível incluir este estudo na comparação.

O efeito benéfico do PRP na espessura / calibre do cabelo também foi demonstrado em outros estudos. Em um estudo piloto, com participantes do sexo masculino e feminino, Schiavone et al., (2014) relataram que a melhora clinicamente visível em 6 meses foi devido ao aumento da espessura do cabelo. Outro estudo com participantes do sexo masculino também observou um aumento significativo na epiderme desta ckness em pele de cabelo tratada com PRP (Gentile et al., 2015).

Outro resultado importante analisado nos estudos incluídos na revisão foi a satisfação dos pacientes. Esse desfecho foi avaliado nos estudos de El-Husseiny et al. (2020), Puig et al. (2016), Tawfik & Osman (2017) e Bruce et al. (2019). No geral, houve um aumento na satisfação do paciente com os locais injetados com PRP. Os pacientes relataram que seus cabelos ficaram mais grossos ou pesados após o tratamento, sendo mais fáceis de manejar e com impacto positivo no bem-estar social. Em outra revisão com uma população de sexos mistos por Stevens & Khetarpal (2018), os autores relataram que os participantes do sexo masculino e feminino experimentaram uma melhoria na qualidade de vida.

Finalmente, avaliamos a segurança do tratamento com PRP autólogo. A partir dos resultados dos estudos incluídos na revisão, entendemos que este tratamento pode causar alguns efeitos adversos leves em alguns pacientes, tais efeitos incluem dor de cabeça, dor leve, edema e sensibilidade, aperto no couro cabeludo, vermelhidão e sangramento pós-injeção. Esses efeitos geralmente duram até 24 horas sem a necessidade de intervenção clínica.

Esses resultados estão de acordo com os de outra revisão de Stevens & Khetarpal (2018), aqui os autores relataram que o uso de PRP para o tratamento da ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA FEMININA apresenta problemas de segurança e efeitos colaterais mínimos. Portanto, pode-se concluir que esse tipo de intervenção é relativamente seguro. No entanto, os pacientes devem ser informados sobre os potenciais efeitos adversos.

Esta revisão sistemática com meta-análise tem várias limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados demonstrados. Em primeiro lugar, três dos estudos incluídos nesta revisão foram estudos piloto com pequenos tamanhos de amostra. Em segundo lugar, sobre a questão do tamanho da amostra, nenhum dos estudos forneceu cálculos de tamanho de amostra mínimo, portanto, não foi possível detectar um efeito de tratamento clinicamente relevante.

Outra limitação importante a ser considerada é que cada estudo apresentou um protocolo de tratamento diferente, com diferentes preparações de PRP, número variável de sessões de tratamento, tempos de acompanhamento, etc. Esta questão é importante para escolher o regime ideal e a duração ideal do regime.

Por fim, verifica-se que não existe um padrão ou consenso metodológico para avaliar os resultados do tratamento da alopecia androgênica, este aspecto dificultou a comparação direta entre os estudos.

6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados relatados nesta revisão, o uso de injeções autólogas de PRP em mulheres ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA FEMININA parece ser promissor, com resultados mais consistentes na densidade do cabelo terminal .

Outra consideração importante é a satisfação do paciente, que está relacionada às expectativas do paciente e tem um caráter subjetivo. Nesta revisão, os participantes relataram melhorias no gerenciamento e estilo do cabelo, satisfação geral com o tratamento e melhor bem-estar social.

No entanto, recomendamos cautela na interpretação desses resultados até que possam ser replicados em amostras maiores e mais representativas. Mais estudos são necessários para determinar a preparação ideal do PRP, concentração, número de sessões e intervalo entre as sessões.

Além disso, essas intervenções precisam ser ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, multicêntricos com cálculos de tamanho de amostra mínimo e acompanhamentos de longo prazo para determinar os efeitos reais e sustentados do tratamento com PRP.

REFERÊNCIAS

BHAT, Yasmeeen Jabeen; SAQIB, Najam-u-; LATIF, Insha; HASSAN, Iffat. Female Pattern Hair Loss—An Update. **Indian Dermatol Online J**, [s. l.], v. 4, n. 11, p. 493-501, jul. 2020. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7413422/>. Acesso em 03 mar 2021.

BRUCE, Alison J.; PINCELLI, Thais P.; HECKMAN, Michael G.; DESMOND, Cheryl M.; ARTHURS, Jennifer R.; DIEHL, Nancy N.; DOUGLASS, Erika J.; BRUCE, Charles J.; SHAPIRO, Shane A.. A Randomized, Controlled Pilot Trial Comparing Platelet-Rich Plasma to Topical Minoxidil Foam for Treatment of Androgenic Alopecia in Women. **Dermatologic Surgery**, [S.L.], v. 46, n. 6, p. 826-832, jun. 2020.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/dss.0000000000002168>.= Acesso em: 03 mar 2021

DUBIN, Danielle P.; LIN, Matthew J.; LEIGHT, Hayley M.; FARBERG, Aaron S.; TORBECK, Richard L.; BURTON, William B.; KHORASANI, Hooman. The effect of platelet-rich plasma on female androgenetic alopecia: a randomized controlled trial. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 83, n. 5, p. 1294-1297, nov. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1021>.

Acesso em: 03 mar 2021

EL-HUSSEINY, Rania Mahmoud; SALEH, Haitham M.; MOUSTAFA, Afaf A.; SALEM, Samar A.. Comparison between single- versus double-spin prepared platelet-rich plasma injection in treatment of female pattern hair loss: clinical effect and relation to vascular endothelial growth factor. **Archives Of Dermatological Research**, [S.L.], v. 313, n. 7, p. 557-566, 5 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00403-020-02134-6>.

EVANS, Adam G.; MWANGI, James M.; POPE, Rand W.; IVANIC, Mirjana G.; BOTROS, Mina A.; GLASSMAN, Gabriella E.; PEARCE, F. Bennett; KASSIS, Salam. Platelet-rich plasma as a therapy for androgenic alopecia: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Dermatological Treatment**, [S.L.], p. 1-14, 26 maio 2020.

Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2020.1770171>.

FUTTERWEIT, Walter; DUNAIF, Andrea; YEH, Hsu-Chong; KINGSLEY, Philip. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 19, n. 5, p. 831-836, nov. 1988. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622\(88\)70241-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622(88)70241-8).

GENTILE, Pietro; GARCOVICH, Simone; BIELLI, Alessandra; SCIOLI, Maria Giovanna; ORLANDI, Augusto; CERVELLI, Valerio. The Effect of Platelet-Rich Plasma in Hair Regrowth: a randomized placebo-controlled trial. **Stem Cells Translational Medicine**, [S.L.], v. 4, n. 11, p. 1317-1323, 23 set. 2015. Wiley.

<http://dx.doi.org/10.5966/sctm.2015-0107>.

GENTILE, Pietro; GARCOVICH, Simone. Systematic Review of Platelet-Rich Plasma Use in Androgenetic Alopecia Compared with Minoxidil®, Finasteride®, and Adult Stem Cell-Based Therapy. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 8, p. 2702, 13 abr. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21082702>.

GUPTA, Aditya K.; COLE, John; DEUTSCH, David P.; EVERTS, Peter A.; NIEDEBALKI, Robert P.; PANCHAPRATEEP, Ratchathorn; RINALDI, Fabio; ROSE, Paul T.; SINCLAIR, Rodney; VOGEL, James E.. Platelet-Rich Plasma as a Treatment for Androgenetic Alopecia. **Dermatologic Surgery**, [S.L.], v. 45, n. 10, p. 1262-1273, out. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/dss.0000000000001894>.

GUPTA, Shruti; REVATHI, Tn; SACCHIDANAND, S; NATARAJ, Hv. A study of the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of androgenetic alopecia in males. **Indian Journal Of Dermatology, Venereology And Leprology**, [S.L.], v. 83, n. 3, p. 412, 2017. Scientific Scholar. <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.191128>.

HO CH, SOOD T, ZITO PM. Androgenetic Alopecia. [Updated 2021 maio 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430924/>. Acesso em:03 ago 2021.

KACHHAWA, Dilip; VATS, Gauri; SONARE, Durgesh; RAO, Pankaj; KHURAIYA, Sandeep; KATAIYA, Rohit. A spilt head study of efficacy of placebo versus platelet-rich plasma injections in the treatment of androgenic alopecia. **Journal Of Cutaneous And Aesthetic Surgery**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 86, 2017. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/jcas.jcas_50_16.

LEE, Si-Hyung; ZHENG, Zhenlong; KANG, Jin-Soo; KIM, Do-Young; OH, Sang Ho; CHO, Sung Bin. Therapeutic efficacy of autologous platelet-rich plasma and polydeoxyribonucleotide on female pattern hair loss. **Wound Repair And Regeneration**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 30-36, jan. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/wrr.12250>.

MARTINEZ-LOPEZ, Antonio; MONTERO-VILCHEZ, Trinidad; SIERRA-SÁNCHEZ, Álvaro; MOLINA-LEYVA, Alejandro; ARIAS-SANTIAGO, Salvador. Advanced Medical Therapies in the Management of Non-Scarring Alopecia: areata and androgenic alopecia. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 21, p. 8390, 9 nov. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21218390>.

PAGE, Matthew J; MCKENZIE, Joanne e; BOSSUYT, Patrick M; BOUTRON, Isabelle; HOFFMANN, Tammy C; MULROW, Cynthia D; SHAMSEER, Larissa; TETZLAFF, Jennifer M; A AKL, Elie; BRENNAN, Sue e. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Bmj**, [S.L.], p. 71-75, 29 mar. 2021. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>.

PUIG, Carlos J.; REESE, Robert; PETERS, Michelle. Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study on the Use of Platelet-Rich Plasma in Women With Female Androgenetic Alopecia. **Dermatologic Surgery**, [S.L.], v. 42, n. 11, p. 1243-1247, nov. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1097/dss.0000000000000883>.

REDLER, Silke; MESSENGER, Andrew G.; BETZ, Regina C.. Genetics and other factors in the aetiology of female pattern hair loss. **Experimental Dermatology**, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 510-517, jun. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/exd.13373>.

A ROBINSON, Karen; DICKERSIN, Kay. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. **International Journal Of Epidemiology**, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 150-153, fev. 2002. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ije/31.1.150>.

ROOHANINASAB, Masoumeh; GOODARZI, Azadeh; GHASSEMI, Mohammadreza; SADEGHZADEH-BAZARGAN, Afsaneh; BEHRANGI, Elham; NOBARI, Niloufar Najar. Systematic review of platelet-rich plasma in treating alopecia: focusing on efficacy, safety, and therapeutic durability. **Dermatologic Therapy**, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 1-5, 2 fev. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14768>.

SCHIAVONE, Giovanni; RASKOVIC, Desanka; GRECO, Joseph; ABENI, Damiano. Platelet-Rich Plasma for Androgenetic Alopecia. **Dermatologic Surgery**, [S.L.], v. 40, n. 9, p. 1010-1019, set. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1097/01.dss.0000452629.76339.2b>.

STARACE, Michela; ALESSANDRINI, Aurora; D'ACUNTO, Carmine; MELANDRI, Davide; BRUNI, Francesca; PATRIZI, Annalisa; PIRACCINI, Bianca Maria. Platelet-rich plasma on female androgenetic alopecia: tested on 10 patients. **Journal Of Cosmetic Dermatology**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 59-64, 30 abr. 2018. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/jocd.12550>.

STERNE, Jonathan Ac; A HERNÁN, Miguel; REEVES, Barnaby C; SAVOVIĆ, Jelena; BERKMAN, Nancy D; VISWANATHAN, Meera; HENRY, David; ALTMAN, Douglas G; ANSARI, Mohammed T; BOUTRON, Isabelle. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **Bmj**, [S.L.], p. 14-19, 12 out. 2016. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>.

STERNE, Jonathan A C; SAVOVIĆ, Jelena; PAGE, Matthew J; ELBERS, Roy G; BLENCOWE, Natalie s; BOUTRON, Isabelle; CATES, Christopher J; CHENG, Hung-Yuan; CORBETT, Mark s; ELDRIDGE, Sandra M. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **Bmj**, [S.L.], p. 48-54, 28 ago. 2019. BMJ.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4898>.

STEVENS, J.; KHETARPAL, S.. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: a review of the literature and proposed treatment protocol. **International Journal Of**

Women'S Dermatology, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 46-51, fev. 2019. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijwd.2018.08.004>.

TAMASHUNAS, Nina L.; BERGFELD, Wilma F.. Male and female pattern hair loss: treatable and worth treating. **Cleveland Clinic Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 88, n. 3, p. 173-182, mar. 2021. Cleveland Clinic Journal of Medicine.
<http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.88a.20014>.

TAWFIK, Abeer Attia; OSMAN, Mai Abdel Raouf. The effect of autologous activated platelet-rich plasma injection on female pattern hair loss: a randomized placebo-controlled study. **Journal Of Cosmetic Dermatology**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 47-53, 14 maio 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.12357>.

APÊNDICE A – PROTOCOLO REGISTRADO NO PROSPERO

1. * Review title.

A systematic review on the use of autologous platelet-rich plasma (PRP) for female androgenetic alopecia.

2. Original language title.

Uma revisão sistemática do uso de plasma autólogo rico em plaquetas (PRP) na alopecia androgenética feminina.

3. * Anticipated or actual start date.

May 30th, 2021.

4. * Anticipated completion date.

July 30th, 2021.

5. * Stage of review at time of this submission.

The review has not yet started: Yes.

Review stage

Started	Completed	Preliminary searches:	No	No
		Piloting of the study selection process:	No	No
		Formal screening of search results	Alopécia androgenética inst eligibility criteria:	
No	No			
Data extraction:			No	No
Risk of bias (quality) assessment:			No	No
Data analysis:			No	No

6. * Named contact.

Antonio Flávio Queiroz de Oliveira.

Dr Queiroz de Oliveira.

7. * Named contact email.

antonioflavioq@yahoo.com.br

8. Named contact address

Universidade Federal do Ceará - Campus Sobral
Av. Comandante Maurocélvio Rocha Ponte, 100 – Derby
62.042-280 – Sobral, Ceará, Brazil.

9. Named contact phone number.

Telefax: +55 88 3677 8000

10. * Organisational affiliation of the review.

Universidade Federal do Ceará - Campus Sobral.
Organisation web address: <https://sobral.ufc.br/>

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Dr. Antonio Flávio Queiroz de Oliveira.
Universidade Federal do Ceará.
Brazil.
E-mail: antonioflavioq@yahoo.com.br

Ms. Maria Rosineida Paiva Rodrigues.
Universidade Federal do Ceará.
Brazil.
E-mail: rosy.mariadm@gmail.com

Ms. Ana Augusta Rosa e Silva.
Centro Universitário INTA.
Brazil.
E-mail: anaaugustamedicina@gmail.com

Dr. Francisco Plácido Nogueira Arcanjo.
Universidade Federal do Ceará.

Brazil.

E-mail: franciscoplacidoarcanjo@gmail.com

12. * Funding sources/sponsors.

This review will be self-funded by the authors.

13. * Conflicts of interest.

The authors have no conflicts of interest to declare.

14. Collaborators.

None.

15. * Review question.

How effective is the use of autologous platelet-rich plasma in female pattern hair loss?

16. * Searches.

We will search the following electronic databases from inception to May 30th, 2021: MEDLINE / PubMed, Cochrane Library, PROSPERO, ClinicalTrials.gov and Embase.

No language restrictions will be used in the selection.

References from identified studies will be cross-checked for possible additional studies.

17. URL to search strategy.

The following search strategy will be used: (Female Pattern Baldness) OR (Female Pattern Hair Loss) OR (Female Androgenic Alopecia) OR (Androgenic Alopecia in Women) AND (platelet-rich plasma)

Do not make this file publicly available until the review is complete.

18. * Condition or domain being studied.

The condition in question is characterized by hair loss that occurs as a result of the evolution of the follicular miniaturization process that culminates in a visible reduction in the density of the strands. This reduction is due to a progressive thinning of the hair, with a gradual decrease in the number of strands, mainly in the frontal, central and parietal regions of the scalp. Due to the emotional and esthetic impact that this disorder

has on women, there is a legitimate interest in studying therapeutic strategies to be instituted to solve the problem. Among these, the most recent strategies include the use of platelet-rich plasma (PRP). There are already many studies on the effectiveness of treatment in male androgenic alopecia, however, as the pathophysiology of the disease differs between genders, randomized clinical trials have been instituted to prove the effectiveness of PRP in women. PRP is a centrifuged derivative of human blood that contains a high concentration of cytokines, platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor, epithelial growth factor, among others. These growth factors stimulate the hair follicle stem cells, promoting neovascularization through interaction with the mesenchymal cells of the dermal papilla, representing a possible solution.

19. * Participants/population.

Inclusion: women with androgenetic alopecia.

Exclusion: pediatric population, men, adult women with other forms of alopecia (e.g., alopecia areata, cicatricial alopecia, universal alopecia, etc.), and animal studies.

20. * Intervention(s), exposure(s).

Platelet-rich plasma (PRP) is a derivative of human blood that contains growth factors. These factors regulate the hair cycle. Randomized clinical trials show that PRP injections into areas of the scalp affected by alopecia can stimulate hair growth, increase hair thickness and the number of hair follicles.

21. * Comparator(s)/control.

Inclusion: All studies comparing the use of PRP with any other therapy will be included.

Exclusion: Surgical methods to restore alopecia (e.g., extraction / transfer of the follicular unit).

22. * Types of study to be included.

Randomized clinical trials, and non-randomized clinical trials will be included.

Pre-clinical models (animal studies), in vitro studies and narrative reviews, case / series studies, hypothetical cases, and observational studies will be excluded.

23. Context.

Androgenetic alopecia is a frequent cause for seeking consultation with a dermatologist. This demand can be explained by this pathology having a great esthetic impact on both men and women, since baldness is associated with aging, which is something that people want to postpone. The importance of treating this pathology is undeniable since baldness impacts patients' quality of life. For this purpose, minoxidil® and the alpha-5 reductase inhibitors (finasteride and dutasteride) are frequently used. The number of clinical trials that have been conducted using platelet-rich plasma (PRP) in male and female androgenic alopecia has increased exponentially over the past decade and show promising results. There are systematic reviews assessing treatment in men, but to date there are still no studies dedicated to female androgenic alopecia. Thus, it is necessary to investigate the efficacy of this treatment in females.

24. * Main outcome(s).

Primary outcomes: Terminal hair density (count per cm²), mean shaft diameter (µm), anagen hair (%), telogen hair (%), and mean hair thickness.

Measures of effect: The studies will be analyzed for their suitability to be included in a meta-analysis. If this is possible, a meta-analysis will be performed using odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) within a random effects model.

25. * Additional outcome(s).

Patient safety (adverse effects, complications, etc.)

Measures of effect: The studies will be analyzed for their suitability to be included in a meta-analysis. If this is possible, a meta-analysis will be conducted using odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) within a random effects model.

26. * Data extraction (selection and coding).

Selection of studies

Articles will be screened and selected according to the PRISMA protocol (www.prisma-statement.org). Two reviewers will independently screen titles and abstracts for eligibility according to study question and inclusion criteria. Any disagreements between the two reviewers will be resolved through consensus. If consensus cannot be

reached, a third reviewer will be consulted for a final decision. Studies selected for full-text review will be reviewed independently by two reviewers to identify trials for inclusion and identify and record reasons for exclusion of the ineligible studies. Any disagreements between the reviewers will be resolved through consensus. If consensus cannot be reached, a third reviewer will be consulted for a final decision. At this stage, only clinical trials with female patients diagnosed with androgenetic alopecia and treated with PRP will be included in this review.

Data collection

Data will be collected independently by one investigator and verified by a second investigator from the included articles. Any disagreement will be evaluated by a third researcher.

The following data will be collected:

- a) Publication details
- b) Study methods: trial design, total duration of the trial, number of trial centers and location, trial setting, bias domain items, dropouts, and date of the trial.
- c) Participants: number of participants in each intervention group, mean age, age range, diagnostic criteria, inclusion criteria, and exclusion criteria.
- d) Interventions: intervention and comparison.
- e) Outcomes: primary and secondary outcomes specified and collected, and time points reported.
- f) Notes: funding for trial, and notable conflicts of interest of trial authors.

27. * Risk of bias (quality) assessment.

The quality of the included studies will be independently assessed by two researchers who will use the ROB 2.0 tool for randomized clinical trials. For non-randomized clinical trials, the ROBINS-I tool will be used. Any disagreement will be evaluated by a third researcher.

28. * Strategy for data synthesis.

Quantitative results of using PRP compared to the control treatment for female androgenetic alopecia will be synthesized. If possible, a meta-analysis will be conducted using odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) within a random effects

model. Data will be summarized in a flow diagram or tables. Studies must provide details about baseline characteristics, type of procedure, PRP processing method and results in hair growth compared to control patients or areas in the same patient. When quantitative data is not available, narrative synthesis will be conducted.

29. * Analysis of subgroups or subsets.

We do not plan to carry out any subgroup analyses.

30. * Type and method of review.

Systematic Review.

31. *Language.

English.

32. Country.

Brazil.

33. Other registration details.

None.

34. Reference and/or URL for published protocol.

None.

35. Dissemination plans.

The results of this systematic review will be published in a peer-reviewed journal.

36. Keywords.

Platelet-rich plasma; Female androgenic alopecia; Female pattern hair loss.

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

None.

38. * Current review status.

Ongoing.

39. Any additional information.

This review is being carried out to foster clinical decisions in dermatology on the different therapies for the treatment of female androgenetic alopecia.

APÊNCICE B - ARTIGO PARA SUBMISSÃO

Review Article

Use of autologous platelet-rich plasma in androgenetic alopecia in women: a systematic review and meta-analysis

Antonio Flávio Queiroz de Oliveira^a, Maria Rosineida Paiva Rodrigues^b, Ana Augusta Rosa e Silva^c, Francisco Plácido Nogueira Arcanjo^a.

^a Postgraduate program in Health Sciences, Federal University of Ceará, Sobral, Brazil.

^b Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, Sobral, Brazil.

^c Faculty of Medicine, Centro Universitário INTA, Sobral, Brazil.

Short Title: Androgenetic alopecia in women

Corresponding Author

Francisco Plácido Nogueira Arcanjo, PhD

Postgraduate program in Health Sciences

Universidade Federal do Ceará - Campus Sobral

Av. Comandante Maurocélvio Rocha Ponte, 100 – Derby

Sobral, Ceará, 62.042-280, Brazil.

Telefax: +55 88 3677 8000

E-mail: franciscoplacidoarcanjo@gmail.com

Manuscript details

Number of Tables: 4.

Number of Figures: 4.

Word count in abstract: 250.

Wordcount in manuscript (excluding tables and figures): 5141.

References: 26.

Keywords: Platelet-rich plasma; Female androgenic alopecia; Female pattern hair loss; Review.

Abstract

Introduction: Androgenetic alopecia (ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA) affects up to 30% of older females and is the main cause of hair loss in adult women. ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA can severely impact on a woman's quality of life and emotional well-being. Few studies have directly queried the use of autologous platelet-rich plasma (PRP) as treatment option in females.

Objective: To conduct a systematic review and meta-analysis to verify the efficacy of using autologous PRP in female pattern alopecia.

Data sources: MEDLINE / PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov and EMBASE up to May 2021.

Study selection and data extraction: We identified all studies evaluating the effect of PRP in female pattern alopecia. A narrative synthesis was performed from data on the efficacy of PRP treatment and adverse effects; quantitative results of PRP use compared to control treatment for female ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA were synthesized. The outcomes analyzed were terminal density and hair thickness.

Results: Seven articles were selected for this review. Meta-analysis showed that PRP-based interventions were able to increase terminal hair density compared to control (SMD = 2.98, 95% CI = 1.10, 4.85), with no significant increase in hair thickness (SMD = 1.16, 95% CI = -0.96, 3.28). During and after treatment, no major side effects were reported by patients or researchers.

Conclusion: The use of autologous PRP injections in female ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA seems to be promising, with more consistent results on terminal hair density. However, caution is recommended in the interpretation of these results until they can be replicated in larger and more representative samples. PROSPERO registration number CRD42021257154.

Introduction

Androgenetic alopecia (ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA) is a frequent cause of seeking consultation with a dermatologist (Martinez-Lopez *et al.*, 2020). This demand can be explained by the fact that this pathology has great esthetic impact on both men and women, as baldness is often associated with aging, something which people want to postpone (Ho *et al.*, 2021).

The condition in question is characterized by progressive hair loss. The region of this rarefaction varies between men and women. In women the threads become reduced in diameter and length, and lighter or whiter. This change occurs mainly in the frontal, central and parietal scalp, with preservation of the frontal line. In men, there is a deep recession of the frontotemporal hair line, and the apex of the scalp is also affected (Bhat *et al.*, 2021).

Tamashunas *et al.* (2021) emphasizes that it is not only in the anatomical pattern that they differentiate between alopecia observed in men and that observed in women, it is believed that the etiology and pathogenesis also differ.

In men, this hair loss occurs because of the effects of dihydrotestosterone (DHT), which is a metabolite of testosterone, on susceptible hair follicles. DHT binds to androgen receptors on hair follicles, resulting in an upregulation of genes responsible for the gradual transformation of hair follicles (HO *et al.*, 2021).

In women, some authors believe that a similar process occurs, but there is evidence to the contrary. Those who defend this theory claim that in women with androgenetic disorders, such as Micropolycystic Ovary Syndrome (MPOS), alopecia is a characteristic (Tamashunas *et al.*, 2021). On the other hand, those who refute this conjecture do so based on studies such as the one by Futterweit *et al.* (1998). These authors tested the androgen levels of 109 women with hair loss, and it was found that only 39% of the participants had laboratory signs of hyperandrogenism.

Regarding genetic relationship, in men this susceptibility is already well established. However, in female alopecia, little is known (Redler, Messenger & Betz, 2017; Ho *et al.*, 2021; Tamashunas *et al.*, 2021). Ho *et al.* (2021) conducted a review on the topic and concluded that recently published studies could not clearly identify any alopecia susceptibility locus or gene in women, but they suggest that the etiology differs substantially from male ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA. Thus, while the crucial roles

of androgens and genetic susceptibility to male ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA are well accepted, the degree to which these factors contribute to female pattern alopecia is less clear.

Tamashunas *et al.* (2021) emphasizes that it was lacking evidence that contributed to the replacement of the terminology “androgenetic alopecia” used for women by the term “female pattern hair loss” (FPHL) or “female pattern alopecia” (FPA).

Despite this divergence, the essentiality of treatment for both sexes is undeniable since baldness impacts the quality of life of patients. For this, minoxidil ® and alpha-5-reductase inhibitors (finasteride, dutasteride) are often the most adopted therapies, but they still have limits in terms of efficacy and, thus, the demand for other measures has grown (Ho *et al.*, 2021).

Given this scenario, the number of clinical trials evaluating the efficacy of platelet-rich plasma (PRP) in male and female androgenic alopecia has increased exponentially over the last decade and has shown promise (Tamashunas *et al.*, 2021). It is a centrifuged human blood derivative that contains a high concentration of cytokines, platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor (TGF), interleukin-1, VEGF, EGF and IGF. These growth factors stimulate hair follicle stem cells, promoting neovascularization through interaction with mesenchymal cells of the dermal papilla (Gentile & Garcovich, 2020).

With this, researchers have endeavored to conduct systematic literature reviews to ensure that the treatment for ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA with PRP has a high level of scientific evidence (Evans *et al.*, 2020; Gentile & Garcovich, 2020; Roohaninasab *et al.*, 2021). However, these studies encompass randomized clinical trials (RCTs) that have male and female participants. Thus, given what has been exposed so far, it is possible to assume that the measurement of effectiveness for women can be wrong, since there are differences in the mode of the disease depending on gender.

From this conjecture, the following research question arises: what is the efficacy of using autologous PRP in FPA?

To answer this question, a systematic literature review and meta-analysis was performed to verify the efficacy of using autologous PRP in FPA.

The hypothesis is that the treatment aimed at female patients has a different efficacy from that observed in male individuals.

This theme is relevant for both physicians and patients, as it will allow specialists to base their therapy on quality scientific evidence, and the patient to benefit from a method of proven efficacy and presumed adverse effects, thus ensuring treatment safety.

The justification for carrying out this study is based on the lack of level I scientific evidence that assesses the treatment of alopecia in women through PRP.

Method

Study design

This is a systematic review and meta-analysis to verify the efficacy and safety of using autologous PRP in the treatment of FPA.

Definition of the clinical issue

The definition of the specific question was carried out under the PICOT acronym, as shown in figure 1.

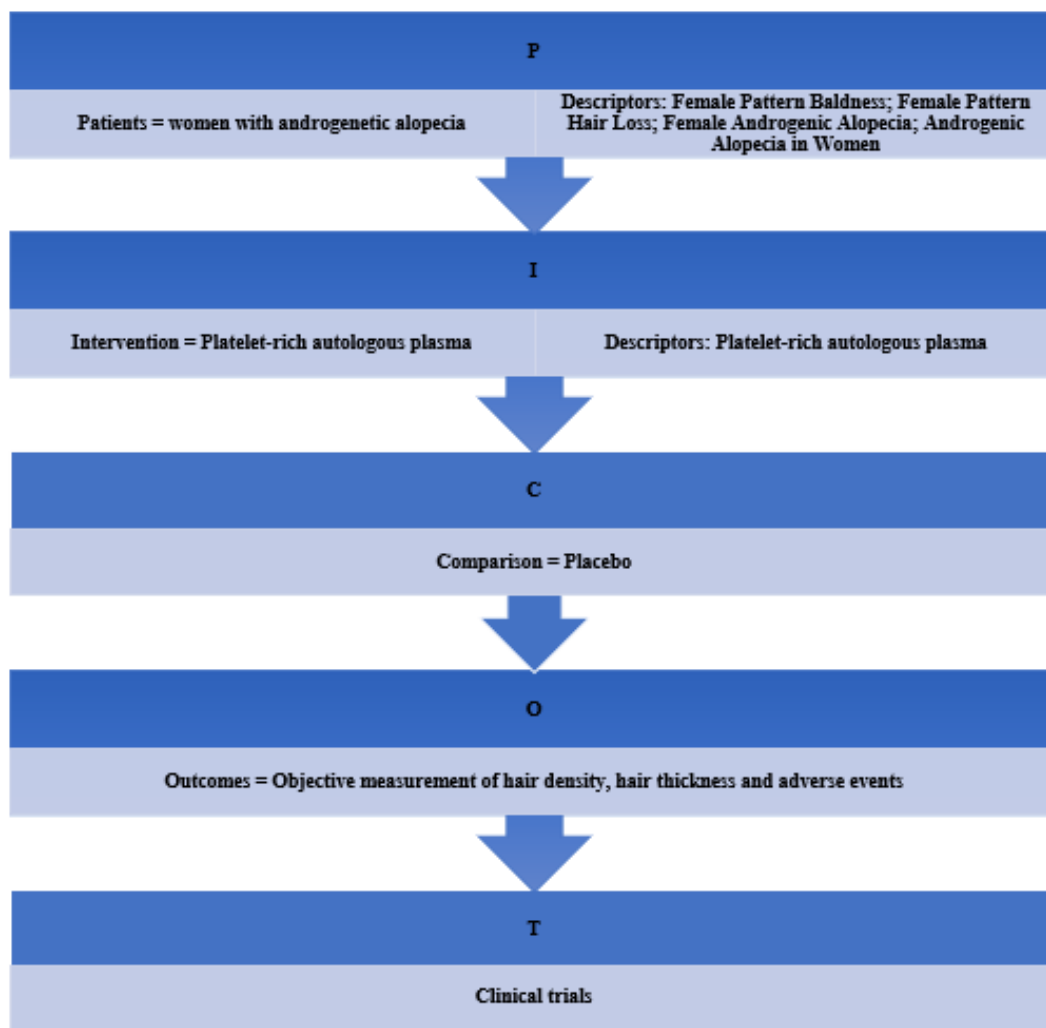


Figure 1. PICOT Question

Information sources

To conduct this study, the MEDLINE / PubMed, Cochrane library, Clinicaltrials.gov and EMBASE databases were used. They were searched without restrictions on dates or languages. In addition, the reference list of included studies was also manually analyzed by the reviewers.

This review was designed and conducted according to PRISMA recommendations (Page *et al.*, 2021), and the research protocol (Supplementary material A) was registered in PROSPERO (CRD42021257154).

Search strategy

To retrieve articles, the following search terms were used (the last search date was May 2021) using the Boolean operators OR and AND: (*Female Pattern Baldness*),

(Female Pattern Hair Loss), (Female Androgenic Alopecia), (Androgenic Alopecia in Women) AND (platelet-rich plasma).

On the Cochrane library and Clinicaltrials.gov platforms, the terms described were inserted without modification. However, to carry out the search in the MEDLINE / PubMed and EMBASE databases, MeSH and Emtree terms were inserted, respectively.

Therefore, to perform the PubMed search, the appropriate MeSH terms were first searched. By inserting the studied condition (Female Pattern Baldness, Female Pattern Hair Loss and Female Androgenic Alopecia) the platform generated the following terms: *(Baldness), (Hair Loss), (Hair Losses), (Loss, Hair), (Losses, Hair), (Alopecia, Male Pattern), (Male Pattern Alopecia), (Baldness, Male Pattern), (Male Pattern Baldness), (Female Pattern Baldness), (Baldness, Female Pattern), (Androgenic Alopecia), (Pattern Baldness), (Baldness, Pattern), (Androgenic Alopecia), (Alopecia, Androgenic), (Alopecias, Androgenic), (Androgenic Alopecias), (Alopecia, Androgenic), (Pseudopelade), (Alopecia Cicatrisata), (Alopecia Cicatrisatas).*

After excluding the terms that retrieved articles referring to male androgenic alopecia, the following search terms remained and were used together with the Boolean operators OR and AND: *(Baldness), (Hair Loss), (Hair Losses), (Loss, Hair), (Losses, Hair), (Female Pattern Baldness), (Baldness, Female Pattern), (Androgenic Alopecia), (Pattern Baldness), (Baldness, Pattern), (Androgenic Alopecia), (Alopecia, Androgenic), (Alopecias, Androgenic).*

Regarding the target audience of this review (Women and Females), the platform generated the following terms: *(Females), (Girls), (Girl), (Woman), (Women's Groups), (Women Groups), (Women's Group).*

The following filters for RCTs already standardized for this type of study by Robinson & Dickersin (2002) were associated with the MeSH terms already described: *(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up*

studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]).*

To search the EMBASE platform, in addition to the terms listed above, Emtree terms were used together with the Boolean operators OR and AND: ‘platelet-rich plasma cell’/exp, ‘female’/exp, ‘alopecia’/exp.

Furthermore, for the search in this database, filters for RCTs validated by Robinson & Dickersin (2002) were also inserted: ‘*crossover procedure*’/exp AND [embase]/lim OR (‘*prospective study*’/exp AND [embase]/lim) OR (‘*follow up*’/exp AND [embase]/lim) OR (‘*placebo*’/exp AND [embase]/lim) OR (‘*clinical trial*’/exp AND [embase]/lim) OR (‘*single blind procedure*’/exp AND [embase]/lim) OR (‘*double blind procedure*’/exp AND [embase]/lim) OR (‘*randomization*’/exp AND [embase]/lim) OR (‘*controlled clinical trial*’/exp AND [embase]/lim) OR (‘*randomized controlled trial*’/exp AND [embase]/lim).

Study selection

Inclusion criteria were randomized clinical trials, non-randomized clinical trials and studies assessing treatment with PRP in women with ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA. Studies evaluating treatment with PRP in men with ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA; pre-clinical model (animal studies); *in vitro* studies; and narrative reviews, case studies / series, hypothetical cases, observational studies were excluded.

Data collection process

The studies were selected and characterized in a table according to the type of study, year of publication, country of origin, number of participants, age of participants and analyzed outcomes.

After that, the articles were analyzed for quality by two researchers (AFQO and MRPR) using the ROB 2.0 tool (Sterne *et al.*, 2019) for randomized clinical trials and the ROBINS-I tool (Sterne *et al.*, 2016) for non- randomized clinical trials. After the initial analysis, discrepancies between items were discussed and consensus was reached with the help of a third researcher (FPNA).

A narrative synthesis was performed from data on the efficacy of PRP treatment compared to placebo, the efficacy of PRP in different preparations, the efficacy of PRP alone, patient satisfaction, and the adverse effects

Quantitative results of PRP use compared to control for female ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA treatment were synthesized. The outcomes analyzed were terminal density and hair thickness. From this, it was possible to carry out a meta-analysis using standardized mean difference (SMD) with 95% confidence intervals (CI) within a random effects model. Data were summarized in a forest-plot type graph.

Results

Study selection

This systematic review aimed to assess the effectiveness of autologous PRP in FPHL / ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA. In our search, we found 331 abstracts (42 in MEDLINE / PubMed; 175 in Cochrane Library; 47 in ClinicalTrials.gov; and 67 in EMBASE). Of these 37 duplicate records were removed. All titles and abstracts were reviewed and then 10 articles were read in full and reviewed for eligibility checking. Seven articles were selected for inclusion in this review (Figure 2).

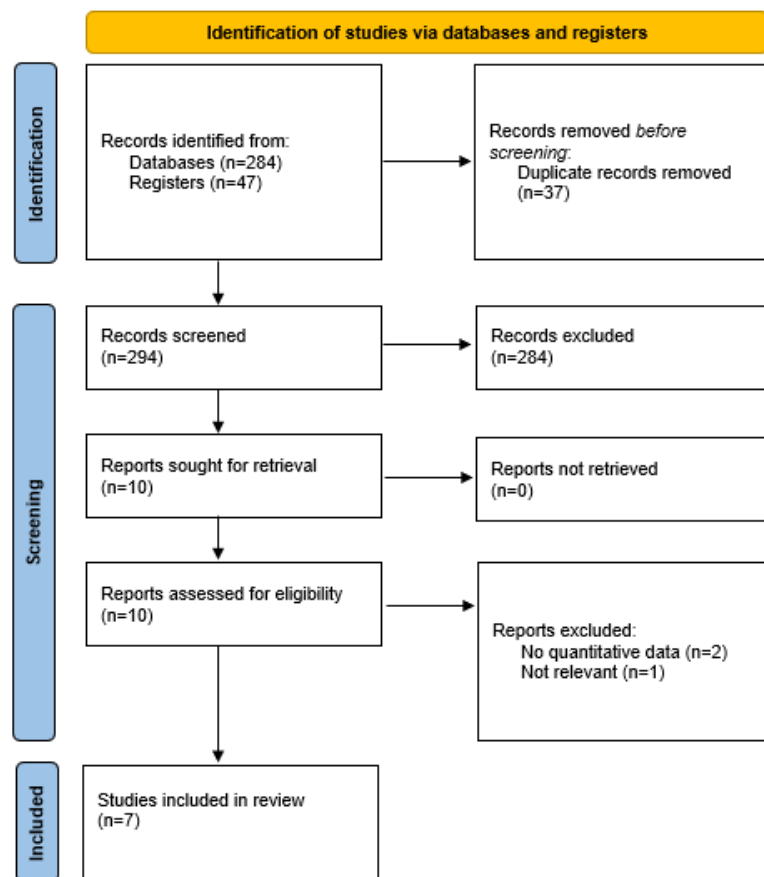


Figure 2. Search strategy according to the PRISMA protocol (Page *et al.*, 2021)

Study characteristics

The studies included in this review were conducted between 2013 and 2019 (Starace *et al.*, 2018; Bruce *et al.*, 2017; Dubin *et al.*, 2020; El-Husseiny *et al.*, 2020), three studies did not report year of intervention (Lee *et al.*, 2014; Puig *et al.*, 2016; Tawfik & Osman 2017). Three studies were conducted in the USA (Puig *et al.*, 2016; Bruce *et al.*, 2017; Dubin *et al.*, 2020), two in Egypt (El-Husseiny *et al.*, 2020; Tawfik & Osman 2017), one in Italy (Starace *et al.*, 2018) and one in Korea (Lee *et al.*, 2014). These studies included a total of 171 female participants, aged ≥ 18 years, diagnosed with ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA. Five out of the seven studies were reported as randomized, with 4 being considered as individually randomized, parallel group trials (Puig *et al.*, 2016; Tawfik & Osman 2017; Lee *et al.*, 2014; Dubin *et al.*, 2020) and one as an individually randomized, crossover trial (Bruce *et al.*, 2017); the study by El-Husseiny *et al.* (2020) was a comparative clinical study and all patients received both treatment regimens in the different halves of the scalp; and the study by Starace *et al.*,

(2018) was a single group before-and-after study. Further characteristics of the studies included in this review are presented in Table 1.

Table 1. Characteristics of studies included in this systematic review.

Publication details	Study methods	Participants	Interventions	Outcomes	Notes
El-Husseiny <i>et al.</i> , 2020.	Comparative clinical study with 3 PRP sessions (3 weeks apart), at a single clinic in Egypt, 2018-2019. Patients were followed 6 weeks after the intervention.	15 females aged 23-50 years with FPHL.	Intradermal injection of single-spin prepared PRP in the left half of the scalp compared with double-spin prepared PRP in the right half of the scalp.	Patients' satisfaction and measurement of terminal hair density.	Funding: none. Conflicts of interest: none.
Puig <i>et al.</i> , 2016.	Double-blind, multicenter, placebo-controlled pilot study conducted in the USA. Patients were followed for 26 weeks after the intervention.	A randomized sample of 26 women (intervention group, n=15; placebo group, n=11), diagnosed with Ludwig II female ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA, aged at least 18 years.	Scalp injections of PRP manufactured from patients own blood using the Angel PRP system in the intervention group, and a normal saline scalp injection in the placebo group.	Hair count, hair mass index, and patient survey.	Funding: Angel PRP and all the soft goods for making the PRP were provided by Cytomedics. Conflicts of interest: none.
Tawfik & Osman, 2017.	Double-blinded randomized placebo-controlled study, with up to a maximum of 4 weekly sessions,	30 females aged 20-45 years with FPHL, patients' scalps with pattern hair loss were randomly assigned to	Autologous PRP injection into one area of the scalp and a normal saline injection in the other area.	Effects of the treatment on hair growth, hair density, hair diameter, volume, hair pull test, and patients'	Funding: not informed. Conflicts of interest: none.

Publication details	Study methods	Participants	Interventions	Outcomes	Notes
	recruited from National Institute of Laser Enhanced Sciences in Egypt. Patients were followed for up to 6 months after the intervention.	intervention or placebo.		satisfaction.	
Starace <i>et al.</i> , 2018.	Pilot, open-label, not randomized, single-center study performed in Italy, 2013-2014. Patients were followed 12 weeks after the intervention.	10 females aged 33-64 years with ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA, not responding to treatment with topical minoxidil and/or oral finasteride.	Interfollicular injection of PRP preparation, every 2 weeks for a total of 4 sessions.	Efficacy of PRP treatment on hair density, hair diameter, vellus hair density, and safety.	Funding: not informed. Conflicts of interest: none.
Lee <i>et al.</i> , 2014.	Randomized clinical study carried out in Korea. Patients were followed 1 week after the last treatment session.	40 Korean females aged 20–60 years with FPHL were randomized to 2 different interventions. 2 male New Zealand rabbits.	For the patients: single session of PRP injection, followed by 12 sessions of PDRN intra-perifollicular injection or 12 sessions of PDRN injection only, in the scalp at weekly intervals. For the rabbits: ½ of the	For the patients: effects of PRP and PDRN or PDRN only on mean hair counts and mean hair thickness. For the rabbits: expression of WNT, PDGF, and FGF9 mRNA after treatment	Funding: none. Conflicts of interest: none.

Publication details	Study methods	Participants	Interventions	Outcomes	Notes
			backs of two rabbits was injected with the PRP preparation, and the other ½ was injected with phosphate buffered saline as a control.	with PRP compared with phosphate buffered saline.	
Dubin <i>et al.</i> , 2020	Prospective randomized clinical trial conducted at a single center in the USA, 2018. Patients were followed for 24 weeks.	30 women diagnosed with ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA, aged ≥ 18 years, were randomly assigned to intervention or placebo. 2 patients were lost to follow up (1 in each group).	Subdermal scalp injections of Eclipse system PRP at 0, 4 and 8 weeks or saline injection in the placebo group.	Effects of treatment on changes in hair density, hair caliber, and blinded global photographic assessment (improved or not improved) at week 24. Adverse effects were also recorded.	Funding: Supported by Eclipse Aesthetics, LLC [Icahn School of Medicine at Mount Sinai Grants and Contracts Office no. 18-1714(0001)]. Conflicts of interest: Dr Farberg currently serves on the advisory board of Suneva Medical, Inc.
Bruce <i>et al.</i> , 2019	Randomized, controlled crossover pilot trial performed at a single institution in the USA, 2017. Patients were	20 consecutive female patients with ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA, aged ≥ 18 years, into a PRP then minoxidil group (Arm A) or	Patients in arm A received PRP injections every 4 weeks for a total of 3 treatments, followed by an 8-week washout; at week	Outcomes of interest were hair count, vellus hair density, terminal hair density, and cumulative thickness.	Funding: not informed. Conflicts of interest: none.

Publication details	Study methods	Participants	Interventions	Outcomes	Notes
	followed for 32 weeks.	minoxidil then PRP group (Arm B). 2 patients were lost to follow up (1 in each arm).	20 they received crossover treatment with minoxidil. Patients randomized to Arm B received the same treatment in reverse sequence.	Additional analysis included a 16-item quality-of-life questionnaire. Adverse effects were also assessed.	

Risk of bias within studies

The quality of the included studies was independently assessed by two researchers (AFQO and FPNA) using the ROB 2.0 tool (Sterne *et al.*, 2019) for randomized clinical trials, and the ROBINS-I tool (Sterne *et al.*, 2016) for non-randomized clinical trials. After initial analysis, discrepancies between items were discussed, and consensus was reached.

The results of the quality assessment for the individual randomized, parallel group trials are shown in Table 2. For the terminal hair density outcome, the overall rating of one study (Dubin *et al.*, 2020) was low risk, one study (Tawfik & Osman, 2017) was rated as some concerns; and two studies (Puig *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2014) were rated as high risk. For the hair thickness / caliber outcome, two studies (Tawfik & Osman, 2017; Dubin *et al.*, 2019) were rated as some concerns; and one study Lee *et al.*, 2014) was rated as high risk. Also in this review, there was one individual randomized, crossover trial (Bruce *et al.*, 2019), which was assessed for the terminal hair density outcome and rated as some concerns (Table 4).

Overall study design raised some concern. Five interventions (Puig *et al.*, 2016; Tawfik & Osman, 2017; Lee *et al.*, 2014; Dubin *et al.*, 2020; Bruce *et al.*, 2019) were described as randomized clinical trials; however only two trials (Puig *et al.*, 2016; Dubin *et al.*, 2020) had with a control group; and in two studies (Tawfik & Osman, 2017; Bruce *et al.*, 2019) the participants represented both the intervention and control arms.

In only four out of seven studies (El-Husseiny *et al.*, 2020; Tawfik & Osman, 2017; Dubin *et al.*, 2020; Bruce *et al.*, 2019) some baseline characteristics were provided; and in one study baseline data was only provided as figure, with no mean, standard deviation, etc. (Lee *et al.*, 2014). For the other two studies, no baseline data were informed, data were reported as ‘no improvement’, ‘some improvement’ or ‘substantial improvement’ in percentages between pre- and post-treatment (Puig *et al.*, 2016); and relative percentage change at 9, 12, and 24 weeks after first visit (baseline) (Starace *et al.*, 2018).

In the trials with different invention arms, only 3 out of six studies (Puig *et al.*, 2016; Tawfik & Osman, 2017; Dubin *et al.*, 2020) were considered double-blind; in one trial (Lee *et al.*, 2014) only the assessors were blinded; information on blinding was not provided in two trials (El-Husseiny *et al.*, 2020; Bruce *et al.*, 2019).

able 2. Quality assessment of the individual randomized, parallel group trials.

		Risk of bias domains					
KEY		Randomization process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall bias
	Low risk						
	Some concerns						
	High risk						
Terminal hair density outcome							
Study	Puig et al, 2016.						
	Tawfik & Osman, 2017.						
	Lee et al., 2014.						
	Dubin et al., 2020.						
Hair thickness / caliber outcome							
Study	Tawfik & Osman, 2017.						
	Lee et al., 2014.						
	Dubin et al., 2020.						

A variety of outcome measures were reported, the most common being hair density (vellus and terminal), hair thickness/diameter, hair growth, hair counts, volume, hair pull test, and patients' satisfaction / quality of life. The two most common being terminal hair density (El-Husseiny *et al.*, 2020; Tawfik & Osman, 2017; Lee *et al.*,

2014; Dubin *et al.*, 2020; Bruce *et al.*, 2019), and hair thickness (Tawfik & Osman, 2017; Lee *et al.*, 2014; Dubin *et al.*, 2020; Bruce *et al.*, 2019).

Data on dropouts were informed for only two studies (Dubin *et al.*, 2020; Bruce *et al.*, 2019). There were two dropouts in each study, in each intervention arm; only one study (Bruce *et al.*, 2019) provided reasons of dropouts, which were personal (1) and medical (1) reasons.

Table 3. Quality assessment of the individual randomized, crossover trial.

Risk of bias domains							
		Randomization process	Bias arising from period and carryover	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall bias
KEY							
		Low risk					
		Some concerns					
		High risk					
Terminal hair density outcome							
Study	Bruce et al, 2019.						

The quality assessment for the non-randomized trials was carried out using the ROBINS-I tool (Sterne *et al.*, 2016) (Table 4). The overall rating for the two studies was serious (El-Husseiny *et al.*, 2020; Starace *et al.*, 2018).

Table 4. Quality assessment of non-randomized studies - interventions.

Study	Pre-intervention		At intervention		Post-intervention			Overall risk of bias
	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing data	Bias in the selection of reported result	Bias in selection of the reported result	Low / Moderate / Serious / Critical
El-Husseiny et al., 2020	low	serious	low	low	low	low	low	serious
Starace et al., 2018	low	serious	low	low	low	moderate	moderate	serious

Results of individual studies

Studies comparing PRP with placebo

Of the seven studies, three (Puig *et al.*, 2016; Tawfik & Osman, 2017; Dubin *et al.*, 2020) compared the use of PRP with placebo. Puig *et al.* (2016) conducted a double-blind, multicenter, placebo-controlled pilot study. This study was conducted in Texas, USA with 26 women (≥ 18 years) diagnosed with Ludwig II female ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA. Participants were assessed every 4 weeks for possible adverse effects. At week 26, final data were collected for hair count, hair mass index, and patient survey. For the hair count and hair mass index, there was no significant difference between the intervention and placebo groups ($p = .503$ and $.202$, respectively); in the patient survey, 26.7% of participants in the intervention group (compared to 18.2% in the placebo group) reported heavier or coarser hair after treatment.

In another double-blind randomized controlled study performed with 30 females aged 20-45 years, diagnosed with FPHL (Tawfik & Osman, 2017). Patients were submitted to four treatment sessions, with 1-week intervals, with an autologous (double-spin) PRP injection in a randomized area of the scalp and a normal saline injection in the other. The data collection end points, assessed at 6 months after the last treatment, consisted of hair growth, hair density, hair diameter, volume, hair pull test, and patients' satisfaction. For the PRP-injected areas, there was a significant increase for hair density and thickness when compared to baseline and placebo, $p < .005$. Mean patient satisfaction was rated at 7.0 on a scale of 1-10 for the PRP-injected sites.

Finally, in a prospective randomized clinical trial conducted at a single center in the USA, Dubin *et al.* (2020) sought to analyze whether PRP injections were able to improve female ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA. This trial included 30 females diagnosed with ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA, aged ≥ 18 years. Participants received subdermal scalp injections of Eclipse system PRP at 0, 4 and 8 weeks or saline injection. Outcome measures were analyzed at week 24, and there were 2 dropouts (1 in each intervention arm). Researchers reported a significant improvement in hair density ($p < .01$), mean hair caliber ($p < .01$), and blinded photographic assessment ($p < .01$); regarding adverse effects, the most common was headache (occurring in 50% of those in the PRP group vs. 29% in the placebo group), followed by sensation of scalp tightness (occurring in 50% of those in the PRP group vs. 21% in the placebo group),

other adverse effects were only cited by participants in the PRP group, such as swelling, redness, tingling and post-injection bleeding. Nevertheless, all adverse events were classified as mild and lasted up to 24 hours.

Studies comparing different PRP preparations

One clinical study compared the use of different PRP preparations (El-Husseiny *et al.*, 2020). In this comparative clinical study, females aged 23-50 years, diagnosed with FPHL were submitted to 3 PRP sessions (at 3-week intervals). Participants received an intradermal injection of a single-spin PRP preparation in the left half of the scalp and a double-spin PRP preparation in the right half. Study outcomes were patients' satisfaction and terminal hair density were measured at baseline and 6 weeks after the last session. For patient satisfaction, on a scale from 1-10, mean satisfaction was 6.60 ± 1.59 SD; however, patients did not notice significant difference between the 2 halves of the scalp. Terminal hair density improved in both treatment arms, but with significant difference (when compared to baseline) in the right half which was treated with double-spin PRP, $p = .001$.

Studies analyzing the efficacy of PRP treatment alone

One study carried out by Starace *et al.* (2018), in a single group of 10 females aged 33-64 years, diagnosed with ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA, sought to examine the efficacy, tolerability, and clinical improvement of PRP for the treatment of ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA. Participants received an interfollicular injection of PRP preparation in a total of 4 sessions with 2-week intervals. Relative percentage change (%RC) in the values of hair density, hair diameter, and vellus density was used to evaluate the potential improvement at 12 and 24 weeks. Median %RC were mostly positive for the parameters of hair density at 24 weeks; mean hair diameter showed a significant increase at 12 and 24 weeks, %RC = 12.5, $p < .05$; %RC = 14.6, $p < .05$, respectively. No severe adverse effects were reported by any of the participants.

Studies comparing PRP and/or other treatments

One randomized clinical study was conducted in Korea with 40 Korean females aged 20–60 years with FPHL, randomized to two different interventions, a single session of PRP injection, followed by 12 sessions of PDRN intra-perifollicular injection

or 12 sessions of PDRN injection only, in the scalp at weekly intervals (Lee *et al.*, 2014). The primary outcomes of this study were the effects of PRP and PDRN, or PDRN only on mean hair counts, and mean hair thickness. Furthermore, ½ of the backs of two male New Zealand rabbits was injected with the PRP preparation, and the other ½ was injected with phosphate buffered saline as a control to investigate the effects of PRP injection on the expressions of WNT, platelet-derived growth factor, and fibroblast growth factor 9. Both treatment interventions exhibited clinical improvement in mean hair counts ($p < 0.001$) and mean hair thickness ($p < 0.001$), when compared to baseline. In the intergroup comparison, the combined therapy induced greater improvement in hair thickness ($p = 0.031$), but not in hair counts. For the animal models, the PRP preparation caused significant up-regulation of WNT, platelet-derived growth factor, and fibroblast growth factor expression when compared to saline control.

Finally, the randomized, controlled crossover pilot trial, performed at a single institution in the USA, conducted with 20 consecutive female patients with ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA, aged ≥ 18 years, investigated PRP compared with topical minoxidil in the treatment of ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA (Bruce *et al.*, 2019). Patients were randomized into two interventions arms, those in arm A received PRP injections every 4 weeks for a total of 3 treatments, followed by an 8-week washout; at week 20 they received crossover treatment with minoxidil; and those in Arm B received the same treatment in reverse sequence. The study outcomes were hair count, vellus hair density, terminal hair density, and cumulative thickness, in addition to a 16-item quality-of-life questionnaire; adverse effects were also assessed. Outcomes were measured at 12 weeks after intervention for both groups. Treatment with PRP resulted in a significant increase in hair count ($p = .002$) when compared to minoxidil; however, treatment with minoxidil produced significant increases in hair count ($p < .001$), vellus hair density ($p = .03$), terminal hair density ($p = .004$), and cumulative thickness ($p = .004$). For the quality-of-life analysis, several responses showed improvement at 12 weeks for the PRP group only. At 12 weeks, 2 participants were lost to follow up (1 in each group), one for personal reasons and the other for medical ones. Adverse effects were experienced in 21.1% of participants in the PRP group, these being either pain/discomfort or bruising.

Synthesis of results

For the synthesis of results, four variables were selected due to their analyzability between the studies, a) terminal hair density, b) hair thickness, c) patient satisfaction and d) adverse effects.

Terminal hair density

Values for terminal hair density (count per cm²) were extracted and normalized from 4 out of the seven studies in this review (Tawfik & Osman, 2017; Bruce *et al.*, 2019; Dubin *et al.*, 2020; El-Husseiny *et al.*, 2020) due to the availability of data. The study by El-Husseiny *et al.* (2020) was included twice, conform the two different intervention arms in the study (single spin and double spin). Meta-analysis showed that PRP-based interventions were able to increase terminal hair density compared to control (SMD = 2.98, 95% CI = 1.10, 4.85, p for heterogeneity test < .00001, I² = 96%) (Figure 3).

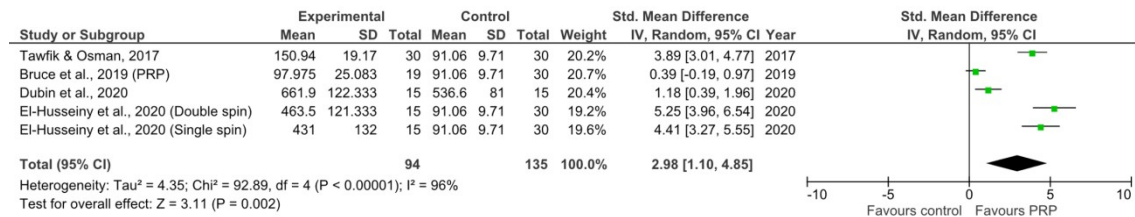


Figure 3. Terminal hair density (count per cm²) outcome: PRP vs. control.

Hair thickness

Outcomes for hair thickness (mm) were extracted and normalized from two out of seven studies (Tawfik & Osman, 2017; Dubin *et al.*, 2020), few studies provided comparable data. Meta-analysis showed that PRP-based interventions may possibly increase hair thickness when compared to control, but without statistical significance (SMD = 1.16, 95% CI = -0.96, 3.28, p for heterogeneity test < .0001, I² = 95%) (Figure 4).

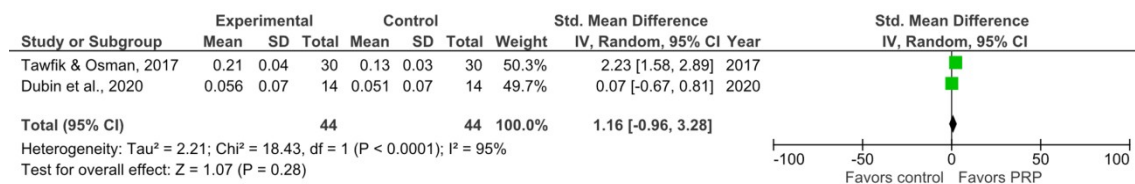


Figure 4. Hair thickness / caliber (mm) outcome: PRP vs. control.

Patient satisfaction

This aspect was reported in four studies (Puig *et al.*, 2016; El-Husseiny *et al.*, 2020; Tawfik & Osman, 2017, Bruce *et al.*, 2019). In the study by Puig *et al.* (2016), by means of a patient survey, 13.3% of participants claimed to have substantial improvement in hair loss, rate of hair loss (shedding), hair thickness, and ease in managing or styling hair in comparison with the placebo group. For El-Husseiny *et al.* (2020), according to a questionnaire completed by patients 6 weeks after the last PRP session, on a scale from 1-10, mean patient satisfaction was 6.60 ± 1.59 . Patient satisfaction was also measured by Tawfik & Osman (2017), and also on a scale from 1-10, at the 6 month follow up, mean patient satisfaction was 7.0. A 16-item quality-of-life questionnaire was used by Bruce *et al.* (2019) for patients to assess treatment, at baseline and at week 12; for those in the PRP treatment group, there was a significant improvement in 11 out of the 16 self-reported items.

Adverse effects

During and after PRP treatment, no major side effects were reported by patients or observed by researchers. However, some mild adverse effects were reported such as headache, mild pain, edema and tenderness, scalp tightness, redness, and post-injection bleeding. No meta-analysis was conducted due the absence of quantitative data. These mild side effects lasted in most cases up to 24 hours, and were solved without clinical intervention.

Discussion

To our knowledge, this is the first systematic review with meta-analysis of 7 studies involving approximately 170 female patients that provides a comprehensive view on the effect of autologous PRP in the treatment of FPA compared to placebo. In this review we demonstrated the effects of autologous PRP on terminal hair density, hair thickness, patient satisfaction, adverse effects, and other outcomes.

After analysis of data on terminal hair density, we observed that treatment with PRP favored density, SMD = 2.98 (95% CI = 1.10, 4.85). The study conducted by El-Husseiny *et al.* (2020), showed the most significant results in the double-spin intervention arm; terminal hair density at baseline was $147.5 \pm 57.0/\text{cm}^2$ compared to $463.5 \pm 121.3/\text{cm}^2$, 6 weeks after the last PRP session. This study describes two different methods for the preparation of PRP – ‘Single spin’ and ‘Double spin’. The difference being that in the double spin method, the 10 mL of venous autologous whole blood collected into tubes containing tri-sodium citrate was then centrifuged at 112g units (1000 rpm) for 10 minutes at room temperature to separate red blood cells at the bottom of the tube, buffy coat (containing white blood cells) in the middle, and plasma above (soft spin). The portion of plasma was then transferred into other plain tubes (free of tri-sodium citrate) and centrifuged further at 448g units (2000 rpm) for 10 minutes to obtain a platelet pellet at the bottom of the tube and platelet-poor plasma at the top. This platelet-poor plasma was removed, and calcium gluconate was added (1:9), resulting in a double-spin PRP preparation. This double-spin method was also used by Tawfik & Osman (2020), who presented similar results (SMD 3.89, 95% CI = 3.01, 4.77). Nevertheless, adequate interpretation of the results was hindered due to high heterogeneity ($I^2 = 95\%$).

This positive effect of PRP treatment on terminal hair density has also been described in a previous review with predominantly male participants (Gupta *et al.*, 2019); in this review to analyze the effectiveness of PRP injections in the treatment of male ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA, overall SMD in hair density was 0.58 and 0.51, compared to baseline and placebo, respectively. Furthermore, the double-spin method reported by El-Husseiny *et al.* (2020) has also been positively associated with increased hair density in different populations by other researchers (Kachhawa *et al.*, 2017; Gupta *et al.*, 2017).

Regarding the hair thickness / caliber outcome, the meta-analysis conducted in this review showed that PRP favored hair thickness, without statistical significance (Overall SMD = 1.16, 95% CI = -0.96, 3.28). Alopecia androgenética, these results should be analyzed with caution due to high heterogeneity ($I^2 = 95\%$). Furthermore, only two studies were included in this comparison due to the availability of data (Tawfik & Osman, 2017; Dubin *et al.*, 2020). This outcome was analyzed in a third

study (Lee *et al.*, 2014), but due to the nature of the results (without baseline and post-intervention results) we were unable to include this study in the comparison.

The beneficial effect of PRP on hair thickness / caliber has also been demonstrated in other studies. In a pilot study, with male and female participants, Schiavone *et al.*, (2014) reported that the clinically visible improvement at 6 months was due to increased hair thickness. Another study with male participants also noted a significant increase in epidermis thickness in PRP-treated hair skin (Gentile *et al.*, 2015).

Other important outcome analyzed in the studies included in the review was patients' satisfaction. This outcome was assessed in the studies by El-Husseiny *et al.* (2020), Puig *et al.* (2016), Tawfik & Osman (2017), and Bruce *et al.* (2019). Overall, there was an increase in patient satisfaction with PRP-injected sites. Patients reported that their hair felt coarser or heavier after treatment, being easier to manage with a positive impact on social well-being. In another review with a mixed sex population by Stevens & Khetarpal (2018), the authors reported that both male and female participants experienced an improved quality of life.

Finally, we assessed the safety of autologous PRP treatment. From the results of the studies included in the review, we understand that this treatment may cause some mild adverse effects in some patients, such effects include headache, mild pain, edema and tenderness, scalp tightness, redness, and post-injection bleeding. These effects usually last up to 24 hours without the need for clinical intervention. These results are in line with those in another review by Stevens & Khetarpal (2018), here the authors reported that the use of PRP for the treatment of ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA presents minimum safety issues and side effects. Therefore, it may be concluded that this type of intervention is relatively safe. Nevertheless, patients should be informed of potential adverse effects.

This systematic review with meta-analysis has several limitations which should be considered when interpreting the demonstrated results. First, three of the studies included in this review were pilot studies with small sample sizes. Second, on the issue of sample size, none of the studies provided minimal sample size calculations, therefore it was not possible to detect a clinically relevant treatment effect. Another important limitation to be considered is that each study presented a different treatment protocol, with different PRP preparations, variable number of treatment sessions, follow up times,

etc. This issue is important to choose the optimal regimen, and the optimal duration of the regimen. Finally, it appears that there is no standard or methodological consensus to evaluate the results of androgenic alopecia treatment, this aspect made it difficult to make direct comparisons between studies.

Conclusion

Based on the results reported in this review, the use of autologous PRP injections in female ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA seems to be promising, with more consistent results on terminal hair density. Another important consideration is patient satisfaction, which is related to the patient's expectations and has a subjective character. In this review, participants reported improvements in hair management and styling, general satisfaction with treatment and better social well-being. However, we recommend caution in the interpretation of these results until they can be replicated in larger and more representative samples. Further studies are necessary to determine optimal PRP preparation, concentration, number of sessions, and interval between sessions. In addition, these interventions need to be randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, clinical trials with minimal sample size calculations and long-term follow-ups to determine the real and sustained effects of PRP treatment.

Statements

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

None.

Author Contributions

All authors participated in the collection and analysis of data and in the writing and reviewing of the manuscript and gave their approval for the final manuscript.

References

- Bhat, Y. J., Saqib, N. U., Latif, I., & Hassan, I. (2020). Female Pattern Hair Loss-An Update. *Indian dermatology online journal*, 11(4), 493–501. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_334_19
- Bruce, A. J., Pincelli, T. P., Heckman, M. G., Desmond, C. M., Arthurs, J. R., Diehl, N. N., Douglass, E. J., Bruce, C. J., & Shapiro, S. A. (2020). A Randomized, Controlled Pilot Trial Comparing Platelet-Rich Plasma to Topical Minoxidil Foam for Treatment of Androgenic Alopecia in Women. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 46(6), 826–832. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002168>
- Dubin, D. P., Lin, M. J., Leight, H. M., Farberg, A. S., Torbeck, R. L., Burton, W. B., & Khorasani, H. (2020). The effect of platelet-rich plasma on female androgenetic alopecia: A randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(5), 1294–1297. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1021>
- El-Husseiny, R. M., Saleh, H. M., Moustafa, A. A., & Salem, S. A. (2020). Comparison between single- versus double-spin prepared platelet-rich plasma injection in treatment of female pattern hair loss: clinical effect and relation to vascular endothelial growth factor. *Archives of dermatological research*, 10.1007/s00403-020-02134-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02134-6>
- Evans, A. G., Mwangi, J. M., Pope, R. W., Ivanic, M. G., Botros, M. A., Glassman, G. E., Pearce, F. B., Jr, & Kassis, S. (2020). Platelet-rich plasma as a therapy for androgenic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of dermatological treatment*, 1–14. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1770171>
- Futterweit, W., Dunaif, A., Yeh, H. C., & Kingsley, P. (1988). The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 19(5 Pt 1), 831–836. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(88\)70241-8](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(88)70241-8)

Gentile, P., Garcovich, S., Bielli, A., Scioli, M. G., Orlandi, A., & Cervelli, V. (2015). The Effect of Platelet-Rich Plasma in Hair Regrowth: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Stem cells translational medicine*, 4(11), 1317–1323. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0107>

Gentile, P., & Garcovich, S. (2020). Systematic Review of Platelet-Rich Plasma Use in Androgenetic Alopecia Compared with Minoxidil®, Finasteride®, and Adult Stem Cell-Based Therapy. *International journal of molecular sciences*, 21(8), 2702. <https://doi.org/10.3390/ijms21082702>

Gupta, A. K., Cole, J., Deutsch, D. P., Everts, P. A., Niedbalski, R. P., Panchaprateep, R., Rinaldi, F., Rose, P. T., Sinclair, R., Vogel, J. E., Welter, R. J., Zufelt, M. D., & Puig, C. J. (2019). Platelet-Rich Plasma as a Treatment for Androgenetic Alopecia. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 45(10), 1262–1273. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001894>

Gupta, S., Revathi, T. N., Sacchidanand, S., & Nataraj, H. V. (2017). A study of the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of androgenetic alopecia in males. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 83(3), 412. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.191128>

Ho, C. H., Sood, T., & Zito, P. M. (2021). Androgenetic Alopecia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Kachhawa, D., Vats, G., Sonare, D., Rao, P., Khuraiya, S., & Kataiya, R. (2017). A Spilt Head Study of Efficacy of Placebo versus Platelet-rich Plasma Injections in the Treatment of Androgenic Alopecia. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, 10(2), 86–89. https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_50_16

Lee, S. H., Zheng, Z., Kang, J. S., Kim, D. Y., Oh, S. H., & Cho, S. B. (2015). Therapeutic efficacy of autologous platelet-rich plasma and polydeoxyribonucleotide on female pattern hair loss. *Wound repair and regeneration: official publication of the*

Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society, 23(1), 30–36.
<https://doi.org/10.1111/wrr.12250>

Martinez-Lopez, A., Montero-Vilchez, T., Sierra-Sánchez, Á., Molina-Leyva, A., & Arias-Santiago, S. (2020). Advanced Medical Therapies in the Management of Non-Scarring Alopecia: Areata and Androgenic Alopecia. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 8390. <https://doi.org/10.3390/ijms21218390>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Puig, C. J., Reese, R., & Peters, M. (2016). Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study on the Use of Platelet-Rich Plasma in Women with Female Androgenetic Alopecia. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al.], 42(11), 1243–1247. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000883>

Redler, S., Messenger, A. G., & Betz, R. C. (2017). Genetics and other factors in the aetiology of female pattern hair loss. *Experimental dermatology*, 26(6), 510–517. <https://doi.org/10.1111/exd.13373>

Robinson, K. A., & Dickersin, K. (2002). Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *International journal of epidemiology*, 31(1), 150–153. <https://doi.org/10.1093/ije/31.1.150>

Roohaninasab, M., Goodarzi, A., Ghassemi, M., Sadeghzadeh-Bazargan, A., Behrangi, E., & Najar Nobari, N. (2021). Systematic review of platelet-rich plasma in treating alopecia: Focusing on efficacy, safety, and therapeutic durability. *Dermatologic therapy*, 34(2), e14768. <https://doi.org/10.1111/dth.14768>

Schiavone, G., Raskovic, D., Greco, J., & Abeni, D. (2014). Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: a pilot study. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 40(9), 1010–1019. <https://doi.org/10.1097/01.DSS.0000452629.76339.2b>

Starace, M., Alessandrini, A., D'Acunto, C., Melandri, D., Bruni, F., Patrizi, A., & Piraccini, B. M. (2019). Platelet-rich plasma on female androgenetic alopecia: Tested on 10 patients. *Journal of cosmetic dermatology*, 18(1), 59–64. <https://doi.org/10.1111/jocd.12550>

Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A. W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., Ramsay, C. R., ... Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Clinical research ed.)*, 355, i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>

Sterne, J., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H. Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T.,

Li, T., McAleenan, A., ... Higgins, J. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, 14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>

Stevens, J., & Khetarpal, S. (2018). Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: A review of the literature and proposed treatment protocol. *International journal of women's dermatology*, 5(1), 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2018.08.004>

Tamashunas, N. L., & Bergfeld, W. F. (2021). Male and female pattern hair loss: Treatable and worth treating. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 88(3), 173–182. <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20014>

Tawfik, A. A., & Osman, M. (2018). The effect of autologous activated platelet-rich plasma injection on female pattern hair loss: A randomized placebo-controlled study. *Journal of cosmetic dermatology*, 17(1), 47–53. <https://doi.org/10.1111/jocd.12357>

ANEXO A –ACEITAÇÃO DE REGISTRO NO PROSPERO

[< Back](#)

Dear Dr Queiroz de Oliveira,

Thank you for submitting details of your systematic review "A systematic review on the use of autologous platelet-rich plasma (PRP) for female androgenetic alopecia" to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record will be published on our website within the next hour.

Your registration number is: CRD42021257154

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility and remember to update your record when your review is published. You can log in to PROSPERO and access your records at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>.

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at crd-register@york.ac.uk