

TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA: AVANÇOS RECENTES

Jamille Fernandes Santos de Sousa (1); Larissa Montanheiro Reis Caliman (2); Tarsila Auxiliadora Silva (3).

1. Médica, Pós-graduanda em Tricologia, Instituto Brasileiro de Ensino - ISBRAE, São Paulo (SP), Brasil.

2. Coordenação da pós-graduação em Tricologia, Instituto Brasileiro de Ensino - ISBRAE, São Paulo (SP), Brasil.

3. Docente da pós-graduação em Tricologia, Instituto Brasileiro de Ensino - ISBRAE, São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO: A alopecia androgenética pode afetar qualidade de vida do seu portador. Ela é mediada principalmente pela 5-alfa-redutase e pela diidrotestosterona, que promovem a miniaturização e encurtamento da fase anágena evoluindo com afinamento difuso do cabelo. Existem múltiplas opções de tratamento e escolher a melhor forma é desafiador. Devemos levar em consideração as evidências, a capacidade de adesão do paciente, a extensão da perda de cabelo, o orçamento e a ética. Assim os avanços biotecnológicos para um resultado mais efetivo e duradouro são cada vez mais exigidos e os tratamentos com células-tronco vêm com esta promessa. O objetivo do presente estudo é mostrar os avanços nos tratamentos da alopecia androgenética com células-tronco resumindo os métodos, eficácias, mecanismos e efeitos colaterais, através de pesquisa bibliográfica em publicações em base de dados eletrônicos. Estudos mostram que as terapias com células-tronco estimulam a proliferação de folículos capilares e aceleram a transição da fase telógena para fase anágena, com aumento da densidade média do cabelo e da espessura do fio. As técnicas atuais são: transplante de células-tronco, meio condicionado derivado de células-tronco e exossomos derivados de células-tronco. Todas com diferenciação multidirecional, baixa imunogenicidade, porém há risco de transmissão oncogênica no transplante de células-tronco. Desta forma, concluímos que terapias com células-tronco são promissoras, mas, necessitam de mais pesquisas para otimizar seu uso rotineiro na alopecia androgenética com ensaios maiores, randomizados, duplo-cegos e controlados, para finalmente formar um protocolo padronizado.

Palavras-chave/descriptores: Células-tronco; Alopecia androgenética; Terapias capilares.

INTRODUÇÃO:

A alopecia androgenética presente em pelo menos 80% dos homens e metade das mulheres aos 70 anos, com a incidência aumentando com a idade, e pode afetar a qualidade de vida do seu portador, porque o cabelo é considerado uma característica importante da beleza e da aparência estética, desta forma, a alopecia tem um grande impacto na autopercepção, autoestima e pode levar à depressão e outros transtornos de humor, além de estar ligada a um risco aumentado de desenvolvimento de infarto do miocárdio e síndrome metabólica. Ela é mediada principalmente pela 5-alfa-redutase e pela diidrotestosterona, que promovem a miniaturização do fio de cabelo pelo encurtamento dos ciclos anágenos sucessivos evoluindo com afinamento difuso do cabelo.^{1 2}

Existem múltiplas opções medicamentosas, fitoterápicas, cirúrgicas e físicas para o tratamento da alopecia androgenética e escolher a melhor forma é desafiador.^{2 3}

Devemos levar em consideração as evidências, a capacidade de adesão do paciente, a extensão da perda de cabelo, o orçamento, o treinamento do médico e a ética.¹

Assim os avanços biotecnológicos para um resultado mais efetivo e duradouro são cada vez mais exigidos e os tratamentos com células-tronco vêm com esta promessa.

O tratamento da alopecia androgenética com células-tronco utiliza o tecido mesenquimal como uma fonte prontamente acessível e abundante de células-tronco. As técnicas atuais são: exossomos derivados de células-tronco, meio condicionado derivado de células-tronco e transplante de células-tronco.²

Os exossomos derivados de células-tronco mesenquimais se mostram promissores na restauração capilar. Como são acelulares tem baixo risco de imunogenicidade e formação de tumores, pois contêm citocinas potentes e fatores de crescimento que promovem o crescimento do cabelo.⁴ Induzem a proliferação e migração de células de papila dérmica humanas e secreção de fatores de crescimento *in vitro*.⁵

Células-tronco derivadas de tecido adiposo em meios condicionados são relatadas em trabalhos para promover o crescimento do cabelo *in vitro*, mas, já iniciaram trabalhos que mostram a aplicação em humanos mostrando eficácia no tratamento.^{6 7}

Quanto ao transplante de células tronco, considera-se que os folículos pilosos são facilmente acessíveis e observáveis, e sua anatomia e a fisiologia são bem conhecidas. Os folículos pilosos e suas células derivadas podem ser cultivados *in vivo* e o transplante autólogo de folículos pilosos já é amplamente feito. Além disso, outras células-tronco pluripotentes, derivadas do tecido adiposo têm potencial como terapia baseada em células-tronco para alopecia.⁸

OBJETIVO:

O objetivo do presente estudo é mostrar os avanços nos tratamentos da alopecia androgenética com células-tronco resumindo os métodos, eficácias, mecanismos e efeitos colaterais

METODOLOGIA:

Realizada pesquisa bibliográfica em publicações em base de dados eletrônicos.

RESULTADOS:

As técnicas atuais são: transplante de células-tronco, meio condicionado derivado de células-tronco e exossomos derivados de células-tronco, promovendo o crescimento do cabelo *in vitro* e *in vivo* através da regeneração e estimulação.⁸

Alguns trabalhos foram publicados nos últimos anos utilizando células-tronco multipotentes com potenciais regeneradores de folículos pilosos incluindo tecido adiposo, medula óssea, folículos pilosos de áreas não afetadas, e sangue do cordão umbilical.²

Vinte e um pacientes foram tratados com injeções de microenxertos contendo células-tronco mesenquimais foliculares humanas e 57 pacientes foram tratados com plasma rico em plaquetas. Foram analisados os efeitos da via Wnt e dos fatores de crescimento derivado de plaquetas. Após 23 semanas do última aplicação de microenxertos houve incrementos médios da espessura do cabelo (29% +/- 5,0%) sobre os valores basais para a área alvo. 12 semanas após a última injeção de plasma rico em plaquetas, a medida de contagem de cabelo e densidade do cabelo (31% +/-2%) aumentaram significativamente sobre os valores basais. O incremento da sinalização Wnt na derme papilar evidentemente é um dos principais fatores que aumenta o crescimento do cabelo. A sinalização de células-tronco mesenquimais e fatores de crescimento derivados plaquetários influencia positivamente o crescimento do cabelo através da proliferação celular para prolongar a fase anágena, induzindo o crescimento celular (ativação EREK), estimulando o desenvolvimento do folículo piloso e suprimindo os sinais apoptose.⁹

Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por veículo, 38 pacientes (29 homens) com AGA foram designados ora para um grupo de intervenção (GI), com auto-aplicação duas vezes por dia da solução tópica de extrato constituinte de células-tronco derivadas do adiposo ADSC-CE sobre o couro cabeludo com os dedos, ora para um grupo controle (GC). Alterações na contagem de cabelos e espessura em 16 semanas a partir do início foram avaliadas por meio de fototricograma. No geral, 34 (89%) pacientes (idade média, 45,3 anos) completaram o estudo. O fototricograma na semana 8 mostrou maior aumento na contagem de cabelos no GI do que no GC, e as diferenças intergrupos na

mudança da contagem de cabelos permaneceram significativas até a semana 16 com alterações gerais de 28,1% vs 7,1%, respectivamente. Da mesma forma, observou-se uma melhora significativa no diâmetro do cabelo no GI (14,2%) após 16 semanas quando comparado com o diâmetro do cabelo no GC (6,3%). Os achados sugerem que a aplicação da solução tópica ADSC-CE tem um enorme potencial como estratégia terapêutica alternativa para o crescimento do cabelo em pacientes com alopecia androgenética, aumentando tanto a densidade do cabelo quanto a espessura, mantendo a segurança adequada do tratamento.¹⁰

Outro estudo incluiu 40 pacientes (20 pacientes com alopecia areata e 20 pacientes com alopecia androgenética), todos os pacientes foram tratados com uma única sessão de injeção intradérmica de terapia com células-tronco autólogas. Eles foram divididos em grupos de acordo com a modalidade aplicada: células mononucleares derivadas da medula óssea autóloga ou células-tronco folicular autólogas. Seis meses após a injeção de terapia com células-tronco, houve melhora significativa, confirmada por imunomarcção e dermatoscopia digital. A melhora média em todos os grupos foi "muito boa". Não houve diferença significativa entre os dois métodos em qualquer tipo de alopecia. Nenhum evento adverso grave foi relatado.¹¹

Com novo método para isolar células-tronco adultas humanas por centrifugação mecânica de biópsia de punção de folículos pilosos humanos, foram utilizadas células-tronco foliculares humanas com finalidade de melhorar a densidade do cabelo em 11 pacientes (38 a 61 anos) acometidos pela alopecia androgenética nos estágios 3-5, conforme determinado pela escala de classificação de Norwood-Hamilton. Após 23 semanas da aplicação de células-tronco foliculares humanas, a contagem de cabelos e a densidade do cabelo aumentaram sobre os valores basais. No grupo tratado houve aumento da densidade do cabelo de 29% (+/- 5%) para a área tratada, e no grupo controle houve menos de 1% de aumento na densidade do cabelo.¹²

Segundo Perez-Més, a gordura autóloga é transplantada geralmente para dar volume estético e reconstrutivo, mas, relatou resultados positivos no cabelo após o transplante de tecido adiposo autólogo. No estudo os autores relatam a segurança, tolerabilidade, resultando em alterações quantitativas, bem como fotográficas, em um grupo de pacientes com alopecia androgenética precoce tratada com injeção subcutânea de couro cabeludo de tecido adiposo enriquecidos com células tronco após processamento nos sistemas Puregraft e Kerastem para purificação das amostras.¹³

O tecido adiposo é uma fonte prontamente acessível e abundante de células-tronco que podem se diferenciar em fração vascular estromal. Os efeitos regenerativos da fração vascular estromal está associado à sinalização parácrina entre as células-tronco e os folículos pilosos, bem como à secreção de moléculas anti-inflamatórias e antiandrogênicas.¹⁴

O meio condicionado de células-tronco é formado por células adiposas que secretaram fator de crescimento endotelial vascular, do fator de crescimento de hepatócitos e fator-beta transformador. Em um estudo o meio condicionado foi injetado por via intradérmica em 22 pacientes (11 homens e 11 mulheres) com alopecia. Os pacientes receberam tratamento a cada 3 a 5 semanas para um total de 6 sessões. Os números fios de cabelo foram contados usando tricogramas antes e após o tratamento. Um estudo de comparação entre os lados também foi realizado em 10 pacientes (8 homens e 2 mulheres). O número de cabelo aumentou significativamente após o tratamento em pacientes do sexo masculino (incluindo aqueles sem administração de finasterida) e mulheres. No estudo de comparação dos lados, o

aumento no número de cabelos foi significativamente maior no lado do tratamento do que no lado do placebo.^{7,15}

Uma metanálise incluiu 10 ensaios clínicos em que os participantes com alopecia, aplicavam meio condicionado derivado de células-tronco, sendo calculada a média e desvio-padrão para densidade e espessura do cabelo, e concluiu-se com base em 8 ensaios, que o meio condicionado derivado de células tronco é eficaz no aumento da densidade capilar e na espessura em pacientes com alopecia.⁵

Outro artigo relata um estudo retrospectivo e observacional dos desfechos em 27 pacientes com alopecia androgenética padrão feminino tratadas com meio condicionado de células-tronco. Para avaliar a eficácia do tratamento, foram analisados os prontuários e as imagens fototricográficas das pacientes. A aplicação do meio condicionado mostrou eficácia no tratamento após 12 semanas de terapia. A densidade do cabelo aumentou de 105,4 para 122,7 cabelos/cm². A espessura do cabelo também aumentou de 57.5 µm para 64.0 µm. Nenhuma das pacientes relatou reações adversas graves.¹⁶

Quarenta pacientes (21 homens, 19 mulheres; faixa etária, 23-74 anos) com alopecia foram tratados por injeção intradérmica de meio condicionado derivado de células-tronco, mensalmente durante 6 meses. Oitenta sítios fixos em pacientes foram investigados por tricogramas, exames fisiológicos e exames ultrassonográficos em 4 pontos do tempo (antes do tratamento e 2, 4 e 6 meses após o tratamento inicial). A densidade do cabelo e a taxa de cabelo anágeno aumentaram significativamente. Como parâmetros fisiológicos, o valor da perda de água transepidermica aumentou gradualmente, com diferenças significativas em 4 e 6 meses após o tratamento inicial, mas o estado de hidratação do estrato córneo e da superfície da pele não apresentou alterações óbvias. Como parâmetros ultrassonográficos, a espessura dérmica e a ecogenicidade dérmica foram aumentadas significativamente.¹⁷

As células liberam vesículas extracelulares no espaço extracelular em fluidos corporais e meios de cultura celular. Essas vesículas são compostas de exossomos que se formam intracelularmente através do brotamento interno da membrana e desempenham um papel crítico na comunicação célula-célula. Em um estudo recente fora investigada a proliferação, migração e expressão do fator de crescimento de células de papila dérmica na presença ou ausência de tratamento com vesículas extracelulares de células-tronco mesenquimais. A injeção intradérmica de vesículas extracelulares em camundongos promoveu a conversão do telógeno para a anágeno e foi demonstrada uma expressão aumentada de wnt3a, wnt5a e versicana, o que sugere que têm potencial para ativar as células da papila dérmica, a sobrevivência prolongada, induzir a ativação do fator de crescimento *in vitro* e promover o crescimento do cabelo *in vivo*.¹⁸

Em outro estudo, a injeção de exossomos de papila dérmica acelerou o início do ciclo anágeno e atrasou a catágeno em camundongos, contribuindo para regulação do crescimento do cabelo.¹⁹

CONCLUSÃO:

A regeneração capilar baseada em terapias com células-tronco é promissora, principalmente para o tratamento da alopecia não-autimune, como a alopecia androgenética. As células-tronco são fáceis de obter, são multipotentes e podem facilmente se diferenciar em diferentes linhas celulares, juntamente com seu potencial significativo para angiogênese.⁸ Mas, apesar da baixa imunogenicidade, há risco de transmissão oncogênica e infecção no transplante de células-tronco.²⁰

Quanto ao meio condicionado derivado de células-tronco, o tipo e o nível de fatores presentes nele podem ser altamente variáveis, e a padronização de seu preparo será de extrema importância para o desempenho no seu uso clínico e seus resultados, exigindo cuidado contínuo devido meia-vida curta e depleção dos fatores parácrinos.^{2 20} A secreção da proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-1, IGFBP-2), fator estimulante da colônia de macrófagos (M-CSF), receptor M-CSF, receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas receptor-beta e fator de crescimento endotelial vascular foi significativamente aumentada pela hipóxia, enquanto a secreção da produção do fator de crescimento epitelial foi diminuída.²¹ Desta forma é necessário promover estudos para desenvolver um protocolo com cuidados dos meios condicionados para seu uso prático com eficácia.

É notório que a terapia com exossomos proporciona um crescimento do cabelo impressionante sem eventos adversos relatados, com produção em massa estável, sem fácil degradação de seus elementos ativos, o que torna esta terapia uma via atraente a ser explorada; no entanto, devido à novidade deste tratamento, faltam ensaios clínicos para confirmar sua eficácia e segurança, além de métodos para separação eficazes e diretrizes para produção.^{20 22 23}

Outros estudos com outros meios de se obter células-tronco, como as derivadas do cordão umbilical também foram realizados indicando uma abordagem regenerativa biocompatível, suave e segura para lidar com a perda de cabelo.²⁴

Mais estudos são necessários para estabelecer a eficácia, e mais pesquisas para otimizar seu uso rotineiro na alopecia androgenética com ensaios maiores, randomizados, duplo-cegos e controlados, para finalmente formar um protocolo padronizado a fim de findar preocupações com a biossegurança.²⁵

BIBLIOGRAFIA:

1. Nestor MS, Ablon G, Gade A, Han H, Fischer DL. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Dec;20(12):3759-3781. doi: 10.1111/jocd.14537. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34741573; PMCID: PMC9298335.
2. Egger, A., Tomic-Canic, M., & Tosti, A. (2020). Advances in stem cell-based therapy for hair loss. *CellR4 Reparação Substituir Regen Reprogramn*, 8, e2894. [[Artigo livre do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[lista de resultados](#)]
3. Kelly Y, Blanco A, Tosti Androgenetic alopecia: an update on treatment options. *Drugs.* 2016; 76(14):1349-1364. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[lista de ref](#)]

4. Kwack MH, Seo CH, Gangadaran P, et al. Exosomes derived from human dermal papilla cells promote hair growth in cultured human hair follicles and enhance the inductive capacity of cultured dermal papilla spheres. *Exp Dermatol* (em inglês). 2019; 28(77):854-857. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Yin K, Wang S, Zhao RC. Exosomes from mesenchymal stem cells/strophils: a new therapeutic paradigm. *Biomark Res* (in English).2019; 7:8. [[Artigo livre do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[lista de ref](#)]
6. Wei-Ying Chien, Hui-Min Huang, Yi-No Kang, Kee-Hsin Chen, Chieh-feng Chen, Stem cell-derived conditioning medium for alopecia: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Plastic, Reconstruction & Aesthetic Surgery*10.1016/j.bjps.2023.10.060, 88, (182-192)
7. Fukuoka H, Suga H. Hair Regeneration Treatment Using Adipose-Derived Stem Cell Conditioned Medium: Follow-up With Trichograms. *Eplasty*. 2015 Mar 26;15:e10. PMID: 25834689; PMCID: PMC4379938.
8. AlSogair S. Stem cell therapy and hair loss: current evidence and future perspectives. *Journal of Dermatology and Dermatologic Surgery*. 2019; 23(2):61. [[Google Scholar](#)] [[lista de Ref](#)]
9. Gentile P, Scioli MG, Bielli A, De Angelis B, De Sio C, De Fazio D, Ceccarelli G, Trivisonno A, Orlandi A, Cervelli V, et al. Plasma e microenxertos enriquecidos com células-tronco folênsenquimais humanas autólogas, melhoram o crescimento do cabelo na alopecia androgenética. *Análise de Pathway Biomolecular e Avaliação Clínica. Biomedicina*. 2019; 7(2):27. [[Artigo livre do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[lista de recursos](#)]
10. Tak YJ, Lee SY, Cho AR, Kim YS. A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Clinical Study of Hair Regeneration Using Adipose-Derived Stem Cell Constituent Extract in Androgenetic Alopecia. *Stem cell translational medicine*. 2020; 9(8):839–849. [[Artigo livre do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[lista de receitas](#)]
11. Elmaadawi IH, Mohamed BM, Ibrahim ZAS, Abdou SM, El Attar YA, Youssef A, Shamloula MM, Taha A, Metwally HG, El Afandy MM, Salem ML. Stem cell therapy as a new therapeutic intervention for resistant cases of alopecia areata and androgenetic alopecia. *J Dermatolog Treat* (em inglês). 2018 Aug;29(5):431-440. doi: 10.1080/09546634.2016.1227419. Epub 2018 Mar 6. PMID: 27553744 (em inglês).
12. Gentile P, Scioli MG, Bielli A, Orlandi A, Cervelli V. Human hair follicle stem cells: first mechanical isolation for immediate autologous clinical use in androgenetic alopecia and hair loss. *Stem cell investigation* 2017; 4 : 58. [[Artigo livre do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[lista de direitos](#)]
13. Perez-Més D, Ziering C, Sforza M, Krishnan G, Ball E, Daniels E. Hair follicle growth by stromal vascular fraction adipose transplantation in baldness. *Stem Cell Cells* 2017; 10 : 1–10. [[Artigo livre do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[lista de receitas](#)]
14. Bianca Y. (tra-a-aventural) Kang, Murad Alam, Stem cell-based therapies, *Procedures in Cosmetic Dermatology: Hair Restoration*,10.1016/B978-0-323-82921-2.00022-6, (161-170), (2024)

15. Rehman J, Traktuev D, Li J, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. -Circulation. 2004; 109 :1292–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[lista de ref](#)]
16. Shin H, Ryu HH, Kwon O, Park BS, Jo SJ. Clinical use of adipose tissue-derived stem cell conditioned media in female pattern hair loss: a retrospective case series study. International Journal of Dermatology. 2015; 54(6):730–735. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[lista de F](#)]
17. Narita K, Fukuoka H, Sekiyama T, Suga H, Harii K. Sequential evaluation of Scalp in hair regeneration therapy using adipose-derived stem cell conditioned medium. Dermatological surgery 2020; 46:[[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[lista de ref](#)]
18. Rajendran RL, Gangadaran P, Bak SS, et al. Extracellular vesicles derived from MSCs activate the dermal papilla cell in vitro and promote hair follicle conversion from telogen to anagen in mice. Sci Rep (in English)2017; 71(1):15560. [[Artigo livre do PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[lista de receitas](#)]
19. Zhou L, Wang H, Jing J, Yu L, Wu X, Lu Z. Regulation of hair follicle development by exosomes derived from dermal papilla cells. Biochem Biophys Res Commun (in English). 2018; 5002(2):325x332. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Mao Y, Liu P, Wei J, Xie Y, Zheng Q, Li R, Yao J. Cell Therapy for Androgenetic Alopecia: Elixir or Trick? Stem Cell Rev Rep. 2023 Aug;19(6):1785-1799. doi: 10.1007/s12015-023-10532-2. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37277541; PMCID: PMC10390634.
21. Park BS, Kim WS, Choi JS, Kim HK, Won JH, Ohkubo F, et al. Hair growth stimulated by adipose-derived stem cell conditioned medium is potentiated by hypoxia: evidence for increased growth factor secretion. Biomed Res (em inglês). 2010; 31:27–34
22. Gupta AK, Renaud HJ, Halaas Y, Rapaport JA. Exosomes: A New Effective Non-Surgical Therapy for Androgenetic Alopecia? Skinmed. 2020 Mar 1;18(2):96-100. PMID: 32501792.
23. Kost Y, Muskat A, Mhaimed N, Nazarian RS, Kobets K. Exosome therapy in hair regeneration: A literature review of the evidence, challenges, and future opportunities. J Cosmet Dermatol. 2022 Aug;21(8):3226-3231. doi: 10.1111/jocd.15008. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35441799.
24. Mathen C, Dsouza W. In vitro and clinical evaluation of umbilical cord-derived mesenchymal stromal media for hair regeneration. Journal of Cosmetic Dermatology. 2022; 21(2):740–749. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[lista de ref](#)]
25. Yuan AR, Bian Q, Gao JQ. Current advances in stem cell-based therapies for hair regeneration. Eur J Pharmacol. 2020 Aug 15;881:173197. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173197. Epub 2020 May 18. PMID: 32439260.

