



## **Alopecia Frontal Fibrosante: Um estudo integral para compreender sua etiologia**

### **Fibrosing Frontal Alopecia: A comprehensive study to understand its etiology**

10.56238/isevmjv3n2-027

Recebimento dos originais: 03/04/2024

Aceitação para publicação: 23/04/2024

**Ana Maria de Almeida Batista**

E-mail: anabatistastudy@gmail.com

**Gabriella Lima de Souza e Silva**

E-mail: gabilimasouza29@gmail.com

**Ana Luiza de Freitas Silva**

E-mail: aninhafreitas2001@hotmail.com

**Marco Túlio Andrade Silva**

E-mail: mtuliodermato@gmail.com

#### **RESUMO**

**Objetivo:** Analisar os dados mais recentes sobre a etiologia, mecanismos, sinais clínicos, métodos de diagnóstico e abordagens terapêuticas para Alopecia Frontal Fibrosante (AFF). **Métodos:** Revisão sistemática organizada a partir de cinco frases: formulação da pergunta norteadora e a partir do acrônimo PICO, busca de artigos e estudos a base de dados online, a seleção e revisão dos estudos, avaliação crítica do material dos artigos selecionados e interpretação dos resultados. **Revisão Bibliográfica:** A Alopecia Frontal Fibrosante é uma forma de alopecia cicatricial primária adquirida caracterizada clinicamente por uma recessão da linha frontotemporal, frequentemente acompanhada de alopecia das sobrancelhas. A sua fisiopatologia envolve mecanismos imunológicos, genéticos, hormonais, de fotoexposição, uso de cosméticos, fatores ambientais, trauma e estresse. O diagnóstico é realizado clinicamente, através de exames físicos e tricoscopia, podendo ser complementada com biópsia e tomografia de coerência óptica. **Conclusão:** Por ser uma patologia relativamente nova, ainda são necessárias mais pesquisas para compreender melhor a doença e estabelecer tratamentos mais eficazes.

**Palavras-chave:** Alopecia Frontal Fibrosante, Fisiopatologia, Diagnóstico.

#### **1 INTRODUÇÃO**

A Alopecia Frontal Fibrosante (AFF) é uma forma cada vez mais prevalente de alopecia cicatricial primária adquirida, inicialmente descrita por Kossard em 1994, cuja incidência tem aumentado nos últimos anos. Os primeiros seis casos documentados no Brasil em 2004 mostraram a característica típica de perda de cabelo na linha frontal após a menopausa e também perda de



pelos nas sobrancelhas. Com o passar dos anos, surgiram relatos de casos em ambos os sexos, tanto em homens como em mulheres, ocorridos antes da menopausa, o que deu início às primeiras discussões sobre essa condição patológica. (BRENNER FM e OLDONI C, 2019)

Recentemente, a inclusão do acometimento facial, pelos axilares e nos membros alterou a abrangência do problema, sugerindo um possível envolvimento sistêmico do cabelo. Além do mais, apesar da Alopecia Frontal Fibrosante apresentar um padrão clínico distintivo, sua análise histológica revela semelhanças com o Líquen Plano Pilar (LPP), levando à crença atual que seja uma variante clínica desta condição. (BRENNER FM e OLDONI C, 2019)

Diversos fármacos foram submetidos a avaliações em estudos observacionais, no entanto, os resultados mais promissores até o momento foram associados ao uso de anti-andrógenos, corticosteróides administrados diretamente nas lesões e antimaláricos. (GASPAR NK, 2016)

Por fim, cabe ressaltar que indivíduos mais idosos, que são os mais afetados pela AFF, costumam apresentar uma tendência de redução na sua autoestima, bem como sentimentos de ansiedade e depressão. Ao receber o diagnóstico dessa condição de alopecia, não apenas estão mais propensos a sofrer problemas mentais, mas também podem se sentir mais desamparados no controle da doença, uma vez que ela progride lentamente e de forma contínua, sem um tratamento claramente definido até os dias de hoje. Portanto, é crucial considerar a importância de compreender essa condição e desenvolver uma abordagem terapêutica eficaz. (SACEDA-CORRALO D, et al., 2018)

## 2 METODOLOGIA

Refere-se de uma revisão sistemática organizado a partir de cinco frases: formulação da pergunta norteadora e a partir do acrônimo PICO, busca artigos e estudos a base de dados online, a seleção e revisão dos estudos, avaliação crítica do material dos artigos selecionados e interpretação dos resultados elaborou-se a revisão integrativa.

O acrônimo PICO é manifestado da seguinte maneira: A letra P (paciente) refere-se ao paciente com Alopecia Frontal Fibrosante; a letra I (intervenção) designa o estudo da fisiopatologia da doença; a letra C (comparação) consiste na avaliação dos diversos tipos de estudos; e, a letra O (outcomes) diz respeito à fisiopatologia deve ser explorado para determinação de um tratamento eficaz. Então, a pergunta de pesquisa é: “Qual a visão integral sobre a etiologia da Alopecia Frontal Fibrosante?”.

Os descritores foram: “Alopecia”; “Fibrosis”; “Causality”, conforme com os Descritores em Ciências de Saúde (DeCS). Para busca dos artigos, as bases de dados LILACS, Portal CAPES



e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) foram exploradas. A expressão de busca utilizada foi "Alopecia AND fibrosis AND causality".

Quanto aos critérios de inclusão, têm-se: estudos gratuitos encontrados nas bases de dados que apresentassem relação com o tema definido para esta revisão, de acordo com a pergunta de pesquisa. Dessa forma, o critério de exclusão dos artigos foi a divergência do tema com a pergunta norteadora elaborada, serem artigos pagos e repetidos entre os bancos de dados do tema com a pergunta de pesquisa desenvolvida.

Em suma, sobre a quantidade de artigos encontrados: no CAPES 01, na LILACS obteve-se 3 e no BVS 45, concluindo com 48 publicações. Então, após uma filtragem tendo como base a leitura dos títulos e resumo, 10 publicações foram beneficiadas para realizar a discussão deste artigo.

### **3 DEFINIÇÃO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

A Alopecia Frontal Fibrosante se trata de um tipo de alopecia cicatricial, com perda progressiva e permanente dos folículos pilosos, que acomete a borda anterior do couro cabeludo e supercílios e, progredindo continuamente para a região occipital menos frequentemente para outras áreas do corpo. A doença possui evolução lenta e progressiva. (GASPAR NK, 2016)

Inicialmente, os pacientes apresentam recessão da linha capilar frontotemporal, esta que, fisiologicamente, está a 5,5cm de distância da glabella em mulheres. Ao longo do tempo, evoluiu com retração lateral e posterior. Além disso, podem apresentar lesões nos folículos pilosos, como eritema, micropápulas e hiperqueratose e outros sintomas, bem como prurido, queimação, atrofia da pele, veias frontais mais evidentes e diferença na coloração no tegumento, visto que na margem do couro cabeludo não tem fotodano. (GASPAR NK, 2016; KUSANO LDC e BRENNER FAM, 2019 ; MELO DF, et al., 2019)

Um estudo publicado em 2019 mostrou que os preditores de gravidade da doença são idade do início do acometimento, nível educacional mais baixo, duração da doença e índice de massa corporal. Ademais, uma escala de predição de gravidade foi desenvolvida na Espanha, que pode ser utilizada para diferenciar os danos dos pacientes. Os desenvolvedores concluíram que uma avaliação tricoscópica pode melhorar a especificidade e sensibilidade da avaliação. (MORENO-ARRONES O, et al., 2019; SACEDA-CORRALO D, et al., 2017)

Devido à natureza gradual da doença, em algumas situações, a detecção tardia da enfermidade e o subsequente atraso na aplicação do tratamento podem ter impactos adversos na progressão e nas perspectivas dos pacientes. (MELO DF, et al., 2019)



#### 4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

De acordo com um estudo observacional retrospectivo aplicado em 38 pacientes do sexo feminino diagnosticados com Alopecia Frontal Fibrosante em um estado brasileiro, o tempo médio entre o início da doença e o diagnóstico médico correto foi de 3 anos. (KUSANO LDC e BRENNER FAM, 2019)

Em relação ao climatério, no momento inicial, 10 pacientes (26,31%) estavam na fase pré-menopausa, enquanto 28 pacientes (73,68%) já haviam passado pela menopausa. Além disso, 16 pacientes (42,1%) haviam recebido terapia de reposição hormonal antes do diagnóstico da AFF. A idade média de início da doença foi de 44 anos para o grupo na pré-menopausa e de 59 anos e 7 meses para o grupo na pós-menopausa. (KUSANO LDC e BRENNER FAM, 2019)

Já no que diz respeito ao uso de cosméticos e procedimentos prévios, grande maioria, ou seja, 86,84% dos pacientes, mencionaram que costumavam utilizar com frequência tratamentos químicos, como tinturas ou alisamentos, nos cabelos. Além disso, 39,47% dos pacientes relataram que faziam uso regular de protetor solar, sendo que 21,05% deles aplicavam protetor solar pelo menos uma vez ao mês. Ademais, um total de seis pacientes, equivalente a 15,78%, mencionaram que haviam passado por cirurgia plástica facial ao mesmo tempo em que a AFF se manifestou. (KUSANO LDC e BRENNER FAM, 2019)

No âmbito genético, dez pacientes, correspondendo a 26,31% do grupo, mencionaram que suas mães tinham um histórico de alopecia. Além disso, 16 pacientes, ou seja, 42,1%, relataram que seus pais também tinham esse histórico. Houve também um caso em que um paciente mencionou que sua filha tinha Alopecia Frontal Fibrosante, enquanto outro paciente mencionou que sua filha sofria de Líquen plano cutâneo. (KUSANO LDC e BRENNER FAM, 2019)

Das manifestações clínicas desse grupo, cada paciente analisado exibia uma recessão na linha do cabelo na região frontotemporal. Além disso, três deles apresentavam também uma perda de cabelo difusa, sem a formação de cicatrizes, e um paciente apresentava recessão na linha do cabelo na região occipital. A maioria dos pacientes, equivalente a 89,47%, mostrou também o envolvimento das sobrancelhas, o que está em consonância com informações previamente descritas na literatura. (KUSANO LDC e BRENNER FAM, 2019)

Quanto ao tratamento, a grande maioria dos pacientes, representando 89,47% do grupo, recebeu tratamento tópico, que incluiu o uso de esteróides tópicos e minoxidil. Além disso, 86,84% dos pacientes receberam tratamento sistêmico, sendo que 27 deles foram tratados com antimaláricos (hidroxicloroquina), 17 com inibidores da 5 $\alpha$ -redutase (finasterida) e apenas quatro com metotrexato, ciclosporina e micofenolato mofetil. Dentro desse grupo, 20 pacientes relataram



que a condição se estabilizou, enquanto seis tiveram uma piora da doença, e nove experimentaram um crescimento de cabelo. (KUSANO LDC e BRENNER FAM, 2019)

## 5 FISIOPATOGENIA

Sabe-se que entender o mecanismo fisiopatológico da Alopecia Fibrosante Frontal é fundamental para indicar tratamentos mais eficazes, já que, ainda é considerado um distúrbio com terapêutica precária. Atualmente, pesquisadores têm abordado as principais formas pelas quais a doença se desenvolve, sendo elas: Imunológica, genética, hormonal, fotoexposição, uso de cosméticos, ambiental, trauma e estresse psicoemocional. (PHOTIOU L, et al., 2019)

Em um cenário inflamatório caracterizado pela ativação das células Th1, um subtipo de linfócitos T CD4, seguido pelo colapso do sistema de proteção imunológica do folículo piloso, observamos a destruição permanente das células-tronco epiteliais do folículo. Além disso, a falta de sinalização adequada do receptor ativado pelo proliferador de peroxissomas gama (PPAR- $\gamma$ ) resulta na inibição do metabolismo de gorduras e na formação de peroxissomas, levando ao acúmulo de gorduras pró-inflamatórias. Como consequência, isso promove a infiltração de células inflamatórias e a deterioração do folículo piloso. Por último, uma resposta imunomediada adicional envolve a transição das protuberâncias do epitélio folicular do estado epitelial ao mesenquimal, resultando na perda de sua polaridade e uma mudança para um fenótipo semelhante ao tecido conjuntivo, reminescente do processo de cicatrização de feridas. Esses eventos complexos representam o nível mais substancial de evidências até o momento. (PHOTIOU L, et al., 2019)

A influência genética ainda precisa de mais indícios, no entanto, relatos de histórico familiar de AFF foram documentados em 17,7% dos indivíduos afetados, indicando uma possível herança autossômica dominante com penetrância incompleta. Acredita-se que modificações epigenéticas desempenhem um papel na regulação da expressão ou supressão de genes, influenciando assim o início da AFF e seus fenótipos clínicos. Cada vez mais, evidências estão surgindo para respaldar a ideia de que fatores ambientais e estilo de vida podem impactar os mecanismos epigenéticos, incluindo a metilação do DNA, as modificações das histonas e a expressão de microRNA. (PHOTIOU L, et al., 2019)

As relações hormonais com a patogênese da AFF se baseiam na fisiologia, que após a menopausa, ocorre uma diminuição significativa dos níveis de estrogênio no organismo, ao passo que os níveis de hormônios andrógenos tendem a aumentar. Embora a AFF seja mais comumente observada pós-menopausa, há relatos crescentes de casos em mulheres antes da menopausa e até



mesmo em homens, como mencionado anteriormente, o que levanta questionamentos sobre o papel dos baixos níveis de estrogênio nesse contexto. Um estudo realizado nos Estados Unidos com 168 pacientes afetados por AFF/LPP (isto é, Líquen Plano Pilar), focado na análise de desequilíbrios hormonais e endócrinos, constatou que 32,1% dos indivíduos com AFF apresentavam deficiência de andrógenos. A dehidroepiandrosterona (DHEA), que desempenha um papel fundamental na produção de andrógenos e estrogênio, foi observada como influenciadora da função do PPAR- $\gamma$  e demonstrou possuir fortes efeitos antifibróticos. Portanto, a diminuição de DHEA e andrógenos pode contribuir para a criação de um ambiente pró-fibrótico na AFF. Essa descoberta promete ser revolucionária em relação ao tratamento desse tipo de alopecia, já que a regulação do PPAR- $\gamma$  pode ser mais eficaz do que alguns agentes usados atualmente. (GASPAR NK, 2016; PHOTIOU L, et al., 2019)

Acredita-se que a exposição solar possa ser um possível desencadeador ambiental da AFF. Uma pesquisa em menor escala conduzida no Brasil descobriu que 87% dos pacientes com AFF relataram ser sensíveis à luz solar, enquanto apenas 13% das pessoas no grupo de controle apresentavam essa sensibilidade. Além disso, os pacientes com AFF mencionaram utilizar protetor solar com mais frequência, associando esse hábito à sua maior sensibilidade à luz solar. Muito se discutiu se esse tipo de cosmético poderia aumentar a fotossensibilidade ou mesmo causar uma reação inflamatória em alguns pacientes. No entanto, os autores dos estudos observaram que o uso de protetor solar não consegue explicar completamente certos aspectos da AFF, como por que muitas pessoas na população geral que usam protetor solar não desenvolvem AFF, porque muitos pacientes com AFF não fazem uso regular de protetor solar ou a ocorrência da doença em áreas como a região occipital e em locais mais expostos ao sol, onde o uso de protetor solar não é tão relevante. (PHOTIOU L, et al., 2019)

Até o momento, não foi estabelecida uma relação definitiva entre o uso de filtros ultravioleta em produtos capilares, uso de cosméticos faciais, uso de químicas no cabelo (como progressivas, relaxamentos) considerações sobre o trauma e o estresse psicoemocional e a AFF, embora tenha sido objeto de especulação. Além disso, não há evidências convincentes que associam toxinas ambientais, como tabagismo, consumo de álcool e exposições ocupacionais a solventes orgânicos, ao desenvolvimento da alopecia. Portanto, a necessidade de pesquisas adicionais para identificar os possíveis gatilhos ambientais da doença é evidente. (MELO DF, et al., 2019; PHOTIOU L, et al., 2019)



## 6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Alopecia Frontal Fibrosante depende de uma avaliação clínica adequada, que pode ser complementada com alguns exames. O reconhecimento precoce e preciso é de suma importância, pois isso permite a implementação de tratamentos que possam reduzir os sintomas, a progressão da doença, a formação de cicatrizes e o impacto na qualidade de vida dos pacientes. (MELO DF, et al., 2019)

Clinicamente, grande parte desses pacientes são assintomáticos, embora alguns sintomas como prurido, dor e ardor possam ser observados nos locais acometidos. Além disso, no exame físico, o eritema com descamação perifollicular na parte periférica da área de alopeciaausência de pelos vellus, que são cabelos finos e de cor clara na linha do couro cabeludo, redução do número de óstios foliculares, veias frontais mais evidentes, cabelos solitários e isolados na linha do cabelo original, o sinal de pseudofringa é observado quando há uma retenção de pêlos ao longo da região frontal, com aspecto semelhante a uma franja, identificação de áreas hipopigmentadas, queda da sobrancelha e cílios bilateralmente, pápulas faciais e associação com líquen plano pigmentoso pode ser sugestivo a doença. (MELO DF, et al.,2019)

Em relação aos exames complementares, a tricoscopia é importante no auxílio de identificar sinais da doença, como dos Vellus, além de delimitar a área a ser realizada a biópsia. Esta, preferencialmente é feita em áreas onde houverem escamas concêntricas perifoliculares. O resultado da biópsia característico de AFF tem a presença de um infiltrado linfocitário envolvendo o bojo e o infundíbulo, células apoptóticas na bainha externa do bastonete e fibrose concêntrica ao redor do folículo com diminuição do número de folículos, substituídas por tecido fibroso. (GASPAR NK , 2016)

Outra estratégia que tem sido utilizada para identificar melhor a arquitetura e vascularização da pele é o TCO (Tomografia de coerência óptica), que foi desenvolvido pela oftalmologia, mas tem sido utilizado na dermatologia como método de imagem não invasivo. Nele, os achados compreendem aberturas foliculares do vellus ausentes, aberturas foliculares terminais diminuídas e irregulares, arranjo desorganizado do tecido interfollicular, aumento da vascularização perifollicular, aumento da espessura epidérmica. Este meio pode ser usado tanto para diagnóstico quanto para acompanhamento dos casos. (VAZQUEZ-HERRERA NE, et al., 2018)



## 7 TRATAMENTO

Quanto mais recente o diagnóstico da doença, mais eficaz o tratamento para tentar estabilizar, já que ainda não há cura. Corticosteroides intralesionais podem ser uma opção para essa estabilização do implante capilar. A hidroxicloroquina também demonstrou eficácia em levar à redução dos sinais e sintomas em alguns casos, em um período estimado de 12 meses. Além disso, algumas classes de medicamentos como os antiinflamatórios sistêmicos, tetraciclina, ciclosporina também são opções a serem usados, sendo os antiandrogênicos os que apresentam os melhores resultados no controle da progressão da doença. Os citados corticosteroides intralesionais associados aos antiandrogênicos são rotineiramente usados no tratamento de eritema ou hiperqueratose folicular. (GASPAR NK, 2016)

O tratamento ideal da AFF ainda não é estabelecido, embora haja algumas propostas como a hidroxicloroquina e cloroquina, finasterida e dutasterida, reposição hormonal, micofenolato mofetil, preparações de corticosteroides tópicos, doxiciclina, prednisolona sistêmica, acetato de triancinolona intralesional, inibidor de calcineurina tópica (tacrolimus) e minoxidil tópico. Algumas revisões sugerem o metotrexato como o melhor tratamento. As evidências seguem sendo pouco claras, dificultando determinar se a desaceleração da progressão é uma resposta às medicações ou uma estabilização natural da doença. (CRANWELL W e SINCLAIR R, 2017)

Vale ainda ressaltar que, em casos em que há remissão da doença, o transplante capilar pode ser considerado uma opção, já que sua duração é longa e ajuda a trazer de volta a autoestima do indivíduo. No entanto, existe a possibilidade de reativação do processo inflamatório na raiz do folículo. A realização do transplante com fibras artificiais pode ser uma alternativa que não causa inflamação do folículo capilar. (CRANWELL W e SINCLAIR R, 2017)

## 8 CONCLUSÃO

Diante do exposto, sabe-se que a alopecia fibrosante é uma doença que tem sido cada vez mais prevalente, envolvendo de forma sistêmica o cabelo. A doença atinge de forma permanente os folículos pilosos, evoluindo com retração lateral e anteroposterior, e de caráter lento e progressivo. Ela pode ser assintomática, mas alguns pacientes relatam sintomas como prurido. Com este estudo, conclui-se que a fisiopatologia é de caráter amplo, mas a teoria mais aceita atualmente é a imunomediada. A falta de sinalização do receptor PPAR-gama e redução do DHEA causa inflamação e danificação, resultando em um fenótipo fibrosante. Embora seja uma doença descrita há alguns anos, ela ainda encontra alguns desafios, principalmente no que tange ao tratamento e diagnóstico, visto que a autoestima dos pacientes é diretamente afetada e a terapêutica



ainda não é estabelecida ou definitiva. Além disso, não são todos os médicos que têm capacidade teórica para identificar a doença, visto que há alguns diagnósticos diferenciais a serem considerados, e muitas vezes acabam sendo ignorados.



## REFERÊNCIAS

BRENNER FM, OLDONI C. Frontal fibrosing alopecia: epidemic?. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2019; 94(4).

CRANWELL W, SINCLAIR R. Familial frontal fibrosing alopecia treated with dutasteride, minoxidil and artificial hair transplantation, The Australasian Journal of Dermatology, 2017; (58)3: 94-96.

GASPAR NK . DHEA and ihfrontal fibrosing alopecia: molecular and physiopathological mechanisms. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2016; 91(6): 776-780.

KUSANO LDC, BRENNER FAM. Frontal fibrosing alopecia : follow-up of a brazilian group. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2019; 94(3) :365-366.

MELO DF, et al. Ten clinical clues for the diagnosis of frontal fibrosing alopecia. Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology, 2019; 85(5): 559-564.

MORENO-ARRONES O, et al. Factors influencing frontal fibrosing alopecia severity: a multicentre cross-sectional study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2019; 33(9): 315-316.

PHOTIOU L, et al. An update of the pathogenesis of frontal fibrosing alopecia: What does the current evidence tell us?.The Australasian Journal of Dermatology, 2019; 60(2): 99-104.

SACEDA-CORRALO D, et al. Development and validation of the Frontal Fibrosing Alopecia Severity Score. Journal of the American Academy of Dermatology , 2017; 78(3): 522-529.

SACEDA-CORRALO D et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Frontal Fibrosing Alopecia. JAMA Dematol, 2018; 154(4): 479-480.

VAZQUEZ-HERRERA NE, et al. Optical coherence tomography for the investigation of frontal fibrosing alopecia. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2018; 32(2): 318-322.