

FISIOPATOLOGIA DAS ALOPECIAS CICATRICIAIS

PATHOPHYSIOLOGY CICATRICIAL ALOPECIA

Rosemary Aparecida de Freitas
rosyapfreitas@gmail.com

César Augusto Vilela da Silva
cesar.vilela@fumeec.br

Vera Valeska Alves Guerra
Scappelli Reis
valeskaguerra@gmail.com

Data de submissão: 22/08/2024

Data de aprovação: 23/10/2024

R E S U M O

A perda de cabelo é uma condição comum que afeta homens e mulheres. Se a queda de cabelo começar a causar calvície, isso indica a presença de um distúrbio capilar grave. As alopecias constituem as afecções em que há diminuição ou ausência de pelos. Elas alteram a aparência física do indivíduo e causam frequentemente impacto psicológico negativo. O objetivo dessa revisão integrativa é buscar compreender a problemática sobre alopecias cicatriciais. Para tanto foram pesquisados artigos de estudos sobre o tema, as bases de dados utilizadas na pesquisa bibliográfica foram: PubMed e BVS, Scielo e Google Acadêmico; utilizando os campos de busca "All Fields" e "MeSH Terms". As alopecias cicatriciais (AC) representam um grupo de doenças que resulta na destruição de um folículo piloso, enquanto o substitui por tecido cicatricial, causando queda permanente de cabelo, consequentemente fibrose neste local. A queda de cabelo compreende condições heterogêneas, como, o colapso do privilégio imunológico, a herança genética; com práticas de penteado com tração repetitivas ou penteados apertados, produtos químicos capilares como fatores agravantes; e na fisiopatologia da inflamação com um processo envolvendo as células T com predominância de CD4. A histologia revela uma inflamação linfocítica perifolicular do infundíbulo inferior, descamação precoce da bainha radicular interna e tecido conjuntivo fibroso. Por ser uma doença heterogênea torna o diagnóstico bastante desafiador.

Palavras-chave: alopecia; cicatricial; inflamação.

A B S T R A C T

Hair loss is a common condition that affects both men and women. If hair loss begins to cause baldness, this indicates the presence of a serious hair disorder. Alopecia are conditions in which there is a reduction or absence of hair. They alter the individual's physical appearance and often have a negative psychological impact. The



Este trabalho está licenciado sob uma Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.

aim of this integrative review is to understand the problem of scarring alopecia. The databases used for the bibliographic research were: PubMed and VHL, Scielo and Google Scholar; using the search fields "All Fields" and "MeSH Terms". Cicatricial alopecia (CA) represents a group of diseases that result in the destruction of a hair follicle, while replacing it with scar tissue, causing permanent hair loss, consequently fibrosis at this site. Hair loss comprises heterogeneous conditions, such as the breakdown of immune privilege, genetic inheritance; with hairstyling practices with repetitive traction or tight combs, hair chemicals as aggravating factors; and in the pathophysiology of inflammation with a process involving T cells with a predominance of CD4. Histology reveals perifollicular lymphocytic inflammation of the inferior infundibulum, early desquamation of the inner root sheath and fibrous connective tissue. As it is a heterogeneous disease, the diagnosis is quite challenging.

Keywords: cicatricial; alopecia; inflammation.

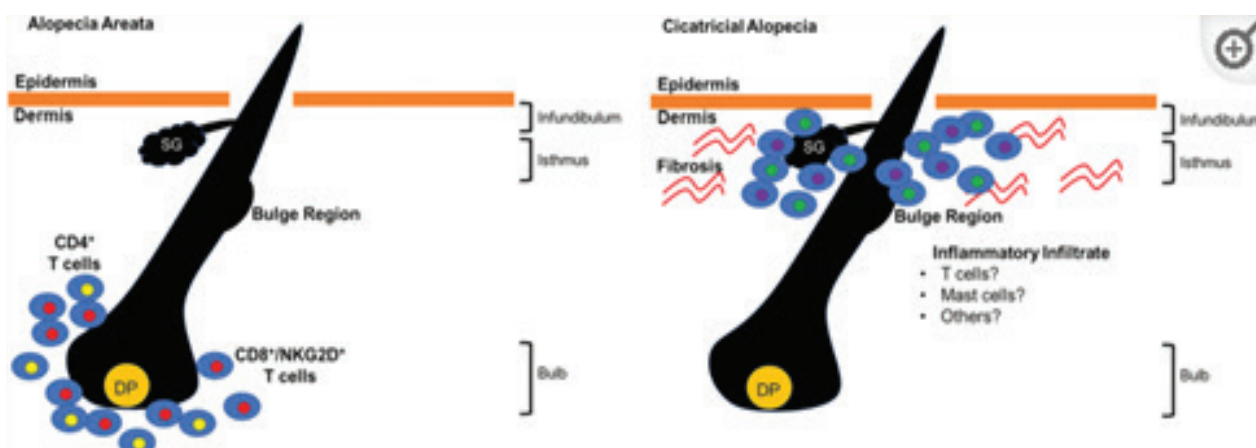
1 INTRODUÇÃO

A preocupação com os cabelos é algo compartilhado entre homens e mulheres, pois eles configuram a imagem pessoal, a

personalidade e a beleza. O corpo humano tem diversos tipos de pelos, variações de tamanho e coloração. O couro cabeludo é a região do corpo com maior densidade de pelos, com função de proteger e regular a temperatura, uma vez que tem o poder de harmonizar a fisionomia do indivíduo, elevando sua autoestima, bem-estar e estética pessoal. As alopecias constituem as afecções em que há diminuição ou ausência de pelos. Elas alteram a aparência física do indivíduo e causam frequentemente um impacto psicológico negativo (Watson et al., 2022).

Existem dois tipos de alopecia, a não cicatricial, que resulta de um processo que reduz ou torna lento o crescimento dos pelos sem dano irreparável ao folículo piloso; e a alopecia cicatricial (AC), que é subdividida em primária e secundária, na qual o folículo piloso é danificado e substituído por um tecido fibroso que destrói as células-tronco na raiz do cabelo. O folículo é o alvo principal e o ponto de origem da doença (Anzai et al., 2019) (Figura 1).

Figura 1 – Apresentação histológica de alopecia areata (esquerda) e alopecia cicatricial (direita)



Fonte: Anzai et al., 2019.

Legenda: DP: papila dérmica; GS: glândula sebácea.

A alopecia cicatricial é dividida em primária e secundária; a primária é agrupada em alopecia linfocítica, neutrofílica e cicatricial mista. A secundária, também conhecida como alopecia cicatricial permanente, é composta pela alopecia frontal fibrosante (AFF), pelo líquen plano, pela alopecia centrífuga central, pela pseudopelada e pela foliculite decalvante, e a sua condição resulta em danos ao folículo piloso por motivos externos, como os danos causados por alisadores, pentes quentes, alisamento químico, radioterapia e acidentes envolvendo traumas no couro cabeludo (Subash *et al.*, 2020).

A alopecia cicatricial é um conjunto raro de condições enfrentadas que pode levar à calvície permanente experimentada por 3% dos indivíduos que sofrem de queda de cabelo. É prevalente em homens e mulheres de todas as idades e etnias, e o diagnóstico precoce ajuda na prevenção de danos potencialmente permanentes.

O objetivo deste artigo é identificar as causas predominantes das alopecias cicatriciais (Anzai *et al.*, 2019). Este trabalho é justificado por ir além de uma questão de saúde e estética, contribuindo para a melhoria da autoestima.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho teve como finalidade a realização de uma revisão integrativa da literatura a fim de possibilitar a identificação das causas das alopecias cicatriciais. Para isso, foram buscados artigos de estudos sobre o tema. As bases de dados utilizadas na pesquisa bibliográfica foram: PubMed, BVS, Scielo e Google Acadêmico; utilizando os campos de busca “All Fields” e “MeSH Terms”. Nesse sentido, foram incluídos artigos datados entre o período de janeiro de 2019 e março de 2024, nos idiomas português e

inglês, que tratavam especificamente da fisiopatologia das alopecias cicatriciais.

A partir desses trabalhos, foi feita uma busca, na qual foram selecionados 81 artigos para a composição da população, que resultou em 11 artigos que foram usados para este estudo (Tabela 1). Foram excluídos artigos que não eram coerentes com o assunto, bem como aqueles em que não foi possível ter acesso ao texto completo e artigos que se encontravam repetidos em bases de dados diferentes.

Com a busca avançada, os descritores utilizados foram: “alopecia cicatricial”, “pseudopelada de Brocq”, “alopecia centrífuga central”, “alopecia frontal fibrosante”, “alopecia neutrofílica”, “alopecia permanente”, “queda de cabelo”, “alopecia mista”, “líquen plano”, “perda de cabelo e eflúvio telógeno” e “sistema imunológico folicular”.

Tabela 1 – Grupo amostral e população

Descritores	Bases de Dados	População	Amostra
Alopecia cicatricial	Pubmed, Scielo	39	1
Pseudopelada de Brocq	Pubmed	3	1
Alopecia centrífuga central	Pubmed	9	2
Alopecia cicatricial central centrifugal	Pubmed	11	2
Alopecia frontal fibrosante	Pubmed	4	2
Foliculite decalvante	Pubmed	1	1
Foliculite abscedante	Pubmed	1	1
Líquen Plano	Pubmed	11	1
Sistema imunológico do folículo capilar	Pubmed	4	2
TOTAL		83	12

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

3 RESULTADOS

O Quadro 1 a seguir apresenta os dados coletados a partir da metodologia descrita para o presente trabalho. Neste quadro, constam as referências, objetivos de cada um dos artigos e seus resultados/conclusões.

Quadro 1 – Artigos selecionados

Título/ Autor/ Ano/ Descritores	Objetivo	Resultados/ Conclusões
Patomecanismos da alopecia imunomediada Anzai et al., 2019 Pubmed	Destacamos os patomecanismos envolvidos tanto na AA quanto na AC, na esperança de uma compreensão mais profunda da patogênese da doença.	Quando privilégio imunológico entra em colapso, ocorre infiltrações inflamatórias que se acumulam ao redor da protuberância e do bulbo que desencadeiam um ataque imunológico contra as CT, levando à perda de cabelo ou alopecia.
Achados tricoscópicos da celulite dissecante Melo et al., 2019 SciELO	Neste artigo serão apresentados os achados tricoscópicos da celulite dissecante que auxiliam no diagnóstico, na consequente instituição da terapêutica adequada e melhor prognóstico da doença.	Ressalta a FD e pode apresentar-se de maneira heterogênea e até mesmo sobreposta, ao longo da evolução da doença. Coloca a importância do uso da tricoscopia.
Um mecanismo proposto para alopecia cicatricial centrífuga central Subash et al., 2020 Pubmed	Possíveis caminhos comuns em doenças cicatriciais e uma melhor compreensão do mecanismo CCCA levarão a mais pesquisas sobre a patogênese e potenciais tratamentos do CCCA.	Direciona a genética como resultado, e possíveis gatilhos, a uma resposta linfocítica autoimune e a transição epitelial paramesquimal estão potencialmente envolvidos.
Alopecias imunomediadas e seus aspectos mecanobiológicos Watson et al., 2022 Pubmed	Para estabelecer a conexão entre a hipótese mecanoiológica e os subtipos de alopecia imunomediada, discutimos o que se sabe sobre o papel das células T nos subtipos de alopecia imunomediada.	Neste estudo, é sugerido que o evento-chave no início da doença é o colapso do privilégio imunológico, que altera o microambiente do folículo piloso, a regulação positiva das principais moléculas do complexo de histocompatibilidade e o aumento da produção de citocinas, e resulta em infiltração de células imunes, respostas inflamatórias e danos ao sistema imunológico.
Central Centrifugal Cicatricial Alopecia: Challenges and Treatments Lawson; Bakayoko; Callender, 2021 Pubmed	Avaliar as causas da CCCA em mulheres afrodescendentes.	Evidencia que a CCCA continua sendo a principal causa de alopecia cicatricial em mulheres afrodescendentes. Embora certos penteados, como tranças e extensores de cabelo, desempenhem um papel contribuinte, agora entendemos que esse é um processo de doença muito mais complexo. Pesquisas futuras esperançosamente identificarão o padrão exato de herança da ACCC, outros genes causais ligados à ACCC e doenças sistêmicas que devemos rastrear em nossos pacientes diagnosticados com CCCA. Além disso, estudos clínicos futuros devem explorar possíveis opções terapêuticas direcionadas.

Título/ Autor/ Ano/ Descritores	Objetivo	Resultados/ Conclusões
Lichen Planopilaris and Frontal Fibrosing Alopecia: Review and Update of Diagnostic and Therapeutic Features Fechine; Valente; Romiti, 2022 Pubmed	Apresenta uma revisão abrangente da literatura, incluindo uma atualização sobre temas relacionados ao diagnóstico, acompanhamento, aspectos histopatológicos e tratamentos disponíveis para o líquen plano pilar e a alopecia frontal fibrosante, destacando suas semelhanças, diferenças e peculiaridades.	O AGL é considerado uma variante da LPP devido às semelhanças histopatológicas, mas com diversas peculiaridades que vão desde aspectos clínicos até variações na resposta terapêutica. A literatura científica sugere que, até o momento, não existem achados histológicos ou imunológicos que permitam diferenciar com precisão.
Avanços recentes na compreensão da etiopatogenia, diagnóstico e tratamento das doenças da queda de cabelo Kinoshita-Ise; Fukuyama; Ohyama, 2023 Pubmed	Revisão das alopecias cicatriciais primárias.	O artigo demonstra que grandes avanços foram feitos na compreensão, diagnóstico e tratamento de doenças capilares. O resultado aponta que as doenças da queda de cabelo são uma entidade complexa com condições ainda não diagnosticadas/ indefinidas.
Identificação de familiares de primeiro grau em pacientes com alopecia frontal fibrosante e líquen plano pilar em clínica especializada em alopecia Devjani et al., 2023 Pubmed	Este estudo tem como objetivo investigar tendências na história familiar, demografia e distribuição étnica em populações de pacientes com LPP e/ou AGL.	Pela falta de elucidação no presente artigo, os autores salientam que os padrões de herança de LPP e AFF ainda não tenham sido totalmente elucidados, nossos dados sugerem a presença de um componente genético em alguns indivíduos.
Caso para diagnóstico. alopecia cicatricial no vértice – Espectro fenotípico da foliculite decalvante e do líquen plano pilar Miola; Ramos; Miot, 2023 Pudmed	Estudo do espectro do fenotípico da foliculite decalvante e líquen plano pilar.	Os autores ressaltam que patogênese da LPP (Lúpus) e da FD ainda é pouco compreendida; entretanto, enquanto na LPP há ativação de linfócitos TCD8+ e perda do privilégio imune folicular, na FD a presença de <i>Staphylococcus aureus</i> induz a um biofilme que estimula a resposta imune inata, perpetuando o processo inflamatório mediado por neutrófilos.
Alopecia cicatricial centrífuga central Gabros; Sathé; Masood, 2024 Pubmed	Identificar as manifestações clínicas e os fatores de risco associados à alopecia cicatricial centrífuga central entre indivíduos, principalmente em mulheres de ascendência africana que apresentam queda de cabelo.	Demonstra que a causa da ACCC não é clara, e tem uma forte associação entre produtos para os cabelos que as mulheres negras usam, como relaxantes químicos, pentes quentes e vários estilos de cabelo que induzem tração. Outras teorias etiológicas concentraram-se na descamação prematura da bainha radicular interna, o que permite que fatores externos entrem na unidade folicular ou na haste do cabelo para irritar a bainha radicular externa, levando a uma cascata inflamatória.

Título/ Autor/ Ano/ Descritores	Objetivo	Resultados/ Conclusões
Alopecia frontal fibrosante: estudo de 12 casos Mallo et al., 2018 Pubmed	Descrever as características clínicas dos pacientes com diagnóstico de AFF.	As características clínicas semelhantes às publicadas na literatura médica internacional.
Colapso do privilégio imunológico e desenvolvimento de alopecia: o estresse é um fator Ocampo-Garza, 2021 Pubmed	Esclarecer os mecanismos de colapso dos privilégios imunológicos e examinar o papel do estresse neurogênico no desencadeamento desse processo.	Apesar da complexa etiologia das doenças autoimunes e dos elos em falta na relação entre o stress psicológico e a queda de cabelo, concluímos que o stress psicológico desempenha um papel fundamental na queda de cabelo autoimune.

Fonte: Elaborado pela autora a partir dos dados obtidos na Scielo (2019) e no Pubmed (2019-2024).

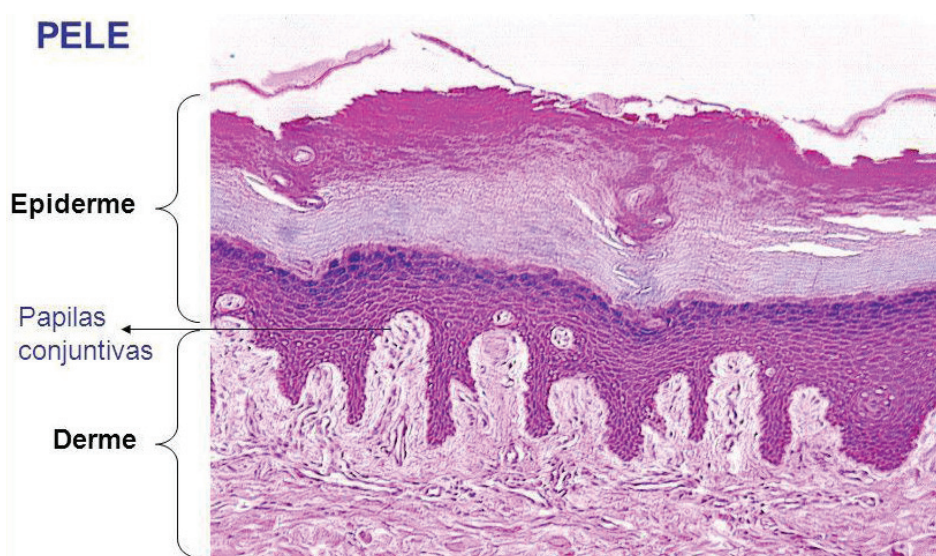
4 DISCUSSÃO

De maneira geral, considerando os artigos consultados, as causas das alopecias cicatríciais são diferentes, porém, com a presença de infiltrados inflamatórios no bulbo piloso. Na sequência, são discutidos pontos apresentados pelos autores selecionados na amostra.

A pele recobre a superfície do corpo e apresenta-se constituída por uma porção epitelial

de origem ectodérmica, a epiderme, e uma porção conjuntiva de origem mesodérmica, a derme. Abaixo em continuidade com a derme está a hipoderme, que, embora tenha a mesma origem da derme, não faz parte da pele, apenas serve-lhe de suporte e união com os órgãos subjacentes, conforme pode ser observado na Figura 2 a seguir (Anzai et al., 2019).

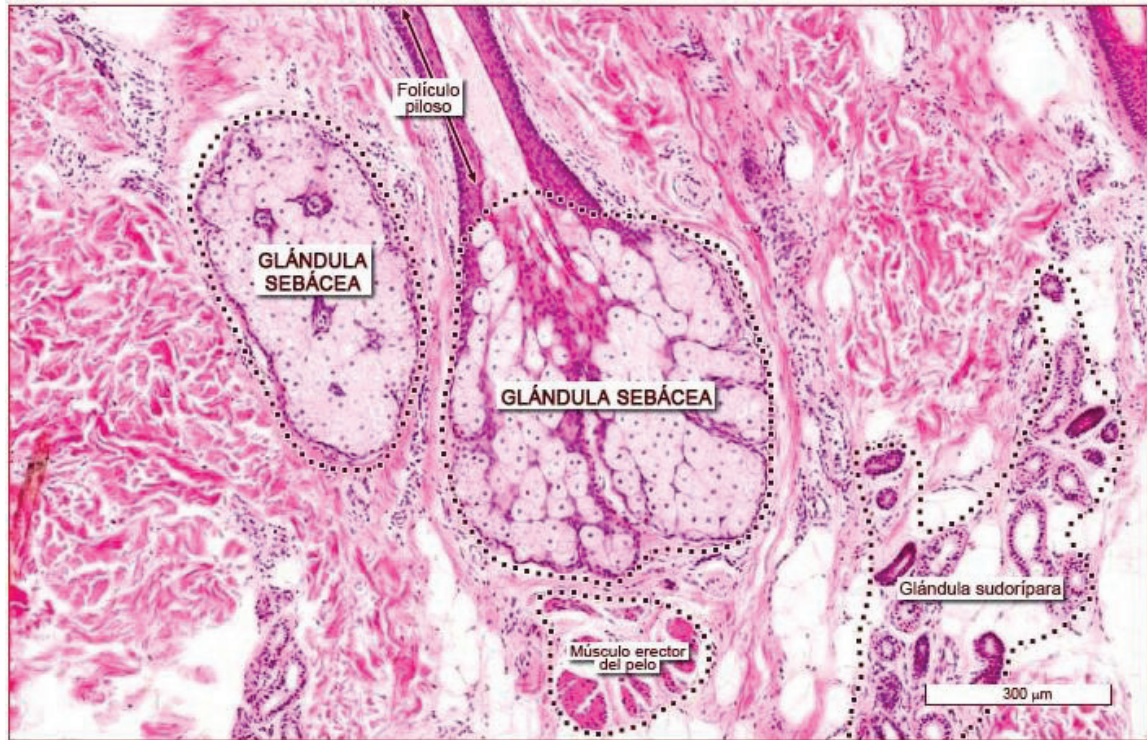
Figura 2 - Figura histológica do tecido cutâneo



Fonte: Anzai et al. 2019.

Na Figura 2, pode ser observado as diferentes camadas da epiderme. Já na Figura 3, a seguir, observa-se o folículo piloso, que é uma invaginação da epiderme que forma e envolve o pelo.

Figura 3 – Figura histológica do tecido cutâneo com o folículo piloso



Fonte: Ocampo-Garza et al., 2021.

O folículo piloso na histologia é um anexo cutâneo localizado profundamente na derme. Sua função é produzir o pelo e envolver sua haste. O folículo piloso é formado por duas camadas principais: uma bainha radicular interna (epitelial) e uma bainha radicular externa (fibrosa). Na sua base encontramos o bulbo capilar, que abriga as papilas dérmicas e as células germinativas. O bulbo capilar e a bainha radicular interna regeneram o pelo, em um processo no qual a matriz germinativa de queratinócitos se prolifera para formar a haste capilar em crescimento. A papila dérmica regula o crescimento do pelo e a bainha radicular interna fornece um canal em forma de tubo para o seu crescimento. A bainha radicular externa envolve o folículo

capilar e é formada por tecido conjuntivo, contendo vasos sanguíneos para a camada epitelial e células-tronco indiferenciadas. As células do folículo piloso mudam ativamente durante o ciclo de crescimento do pelo, conforme representado na Figura 3 (Ocampo-Garza et al., 2021).

4.1 Alopecias cicatriciais primárias linfocíticas

4.1.1 Pseudopelada de Brocq (PB) e Líquen plano pilar (LPP)

Ainda se discute se PB é uma doença primária, ou se é uma variante das alopecias

cicatriciais, como o lúpus eritematoso discóide (LED), que é uma doença autoimune de difícil diagnóstico, e o líquen plano pilar (LPP), pois se assemelham devido ao seu caráter histopatológico. Fechine, Valente e Romiti (2022) levantam este questionamento devido à falta de dados e estudos publicados sobre a causa inicial da pseudopelada de Brocq e por ser uma doença que não é muito esclarecida em sua fisiopatologia.

Os autores Fechini, Valente e Romiti (2022) descrevem as características da PB como a falta de descamação, aspecto infiltrado, centro levemente deprimido e coloração esbranquiçada. Referem-se à falta de óstio folicular nas regiões impactadas, à ausência de elementos inflamatórios ou descamativos, especialmente na borda perifolicular da placa. As fibras elásticas são tipicamente preservadas e espessadas.

O lúpus eritematoso discóide é caracterizado por apresentar, no couro cabeludo, tampões de queratose em folículo e que, se removidos, mostram espículas hiperqueratóticas, conhecidas como “carpet tack sign” ou “sinal da língua do gato”; placas violáceas ovaladas, podendo ter descamação; cicatriz atrófica com centro despigmentado e perda do óstio folicular; presença de lesões semelhantes às do couro cabeludo na orelha, reforçando a hipótese diagnóstica de LED, além de também ser encontrada na face; atrofia de epiderme; o vértex é mais acometido, com duas ou mais placas alopecias, podendo também ser encontradas em áreas occipital e fronto-parietal. Os sinais e sintomas podem ser prurido, dor, ardência e hipersensibilidade (Ocampo-Garza et al., 2021).

Não existem testes laboratoriais específicos para LPP. A biópsia do couro cabeludo

poderia ser substituída pelos achados clínicos e tricoscópicos que caracteriza a LPP. O exame histopatológico é necessário para certificação da fibrose, avaliação do processo inflamatório e a quantificação do infiltrado perifolicular envolvido em cada doença, para que seja possível verificar o nível que está a doença. De acordo com a pesquisa realizada por Fechine, Valente e Romiti (2022), em estudos anteriores foi identificada a ocorrência de LPP em doenças inflamatórias crônicas e autoimunes, e anormalidades da tireoide.

Corroborando as informações apresentadas por Fechini, Valente e Romiti (2022), Anzai et al. (2019) informam sobre a evolução das alopecias em consequência da inflamação, pois os pacientes com LPP apresentam sinais de eritema perifolicular e hiperqueratose folicular na pele lesionada, o que resulta na queixa de coceira, dor e queimação. Esses sinais podem desaparecer quando a doença se torna terminal, quando os sinais visíveis de inflamação do couro cabeludo são substituídos por um padrão chamado “pseudopelada de Brocq”, que descreve áreas de alopecia discretas, lisas e de tom de pele, sem eritema ou hiperqueratose folicular.

De acordo com Watson et al. (2022), as lesões do LPP apresentam uma área de alopecia irregular mais comum na região do vértice, uni ou multifocal, podendo ocorrer em outros locais do couro cabeludo. Quando aparecem, as placas podem ser rosadas ou até discretamente edematosas. São assintomáticas, ou moderadamente pruriginosas, e raramente descamativa, mas sem uma distribuição característica em faixa (Watson et al., 2022) (Figura 4).

Figura 4 – Apresentação clínica da alopecia imunomediada e seus subtipos



Fonte: Watson et al., 2022.

No artigo publicado por Fachine, Valente e Romiti (2022), a etiologia da LPP destaca uma inflamação mais evidente do que a PB, devido à presença de um infiltrado linfático perifolicular, frequentemente com padrão liquenóide, mais evidente na parte superior (áreas do istmo e infundíbulo). Esse infiltrado inflamatório se separa do folículo através da fibrose perifolicular. Ao longo do tempo, ocorre a substituição do folículo piloso pelo tecido conjuntivo.

A principal teoria da patogênese da LPP é comumente referida como o colapso no HFIP (Privilégio Imunológico do Folículo Piloso), que no início da doença altera o

microambiente do folículo capilar, onde é feita a regulação das principais células do sistema imunológico (IS), com isso, há um aumento de citocinas, resultando na infiltração causada pelas células T (linfócitos T). De acordo com o artigo publicado por Watson et al. (2022), o próprio sistema imune do líquen plano pilar destrói o folículo piloso onde estão as células-tronco, apesar do mecanismo exato de perda de cabelo em LPP não ser completamente compreendido. Os autores afirmam que o nível do folículo piloso acontece principalmente através de gatilhos que ainda não foram identificados e que estimulam a destruição dos mesmos.

Com a infiltração de células linfocíticas dominadas por células T CD8 +, que danificam os FPs (folículo piloso) após o colapso do PI envolvendo as células-tronco, acontece uma cascata de eventos com a transição epidérmico-mesenquimal (EMT). A deficiência na sinalização mediadora do PPAR- γ e a falta de regulação das expressões genéticas compartilhadas podem estar potencialmente envolvidas na patogênese da LLP e AFF, resultando em um aumento considerável em macrófagos M2 preponderante em LLP ao comparar com o AFF. Uma análise genética recente revelou que o LPP tem uma frequência significativamente superior aos HLA DRB1*11 e DQB1*03, onde se apresenta com doenças autoimune (Kinoshita-Ise; Fukuyama; Ohyama, 2023).

Em um estudo realizado com 20 pacientes com LPP, Devjani *et al.* (2023) forneceram informações sobre a ligação genética nos pacientes. Os autores relataram que em uma família de primeiro grau, com a mesma condição de queda, 11 de 20 (55%) pacientes considerados de primeiro grau foram afetados, sendo que dois pacientes (10%), com LLP, tinham >1 parente de primeiro grau. Não houve diferenças significativas na idade de início, sexo, raça, diagnóstico e caracterização dos sintomas do couro cabeludo em pacientes com histórico familiar de parente de primeiro grau versus aqueles sem histórico familiar. A idade média de início da doença em pacientes com parentes de primeiro grau afetados ($49,3 \pm 15,2$ anos) foi menor do que em pacientes sem parentes de primeiro grau afetados ($54,9 \pm 15,1$ anos, $P = 0,2$).

De acordo com os autores supracitados (Devjani *et al.*, 2023), o resultado do mau funcionamento do sistema imunológico levou o corpo a atacar os seus próprios tecidos, o que resulta em uma série de reações imunes contra si mesmo, incluindo danos aos tecidos, como ocorre com a alopecia. Para os

autores, ainda não se sabe o que desencadeia uma doença autoimune, pois a origem é complexa, multifatorial e envolve mecanismos genéticos e ambientais, que podem ser provocados pela ativação de uma ou mais vias imunológicas.

Para Watson *et al.* (2022), a questão do papel exato da autoimunidade em diversos subtipos de alopecia ainda é controversa e requer mais estudos mecanísticos, tanto da autoimunidade quanto da alopecia.

4.1.2 Alopecia cicatricial central centrífuga (ACCC)

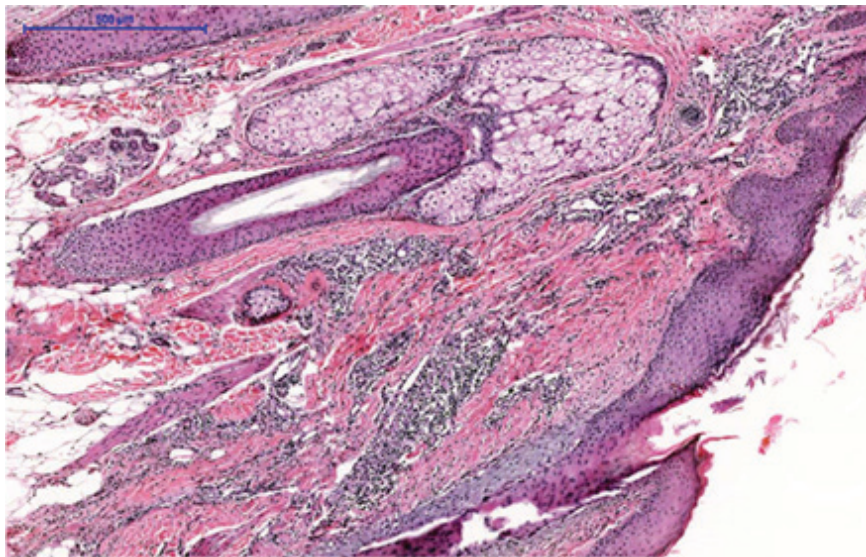
A alopecia cicatricial central centrífuga é a forma mais frequente de alopecia cicatricial primária em mulheres de origem afro-americanas. Estudos realizados por Lawson, Bakayoko e Callender (2021) revelam que a doença começa e permanece mais grave na coroa ou no vértice do couro cabeludo, expandindo-se lenta e progressivamente de forma simétrica e centrífuga, sendo definida como uma perda de cabelo que se inicia no escalpo central com progressão centrífuga. É formada por uma combinação de diversos fatores: há indicativo de ser uma doença autossômica dominante, incluindo predisposição e variação genética, além de uma possível associação com diabetes mellitus tipo 2, infecções bacterianas da pele, penteados de tração, como tranças, processos químicos, e alteração de fatores pró-inflamatórios, anti-inflamatórios e colapso do privilégio imunológico.

Conforme citado no artigo, está presente na ACCC a herança autossômica dominante, que traz mutações na proteína PADI3 (Peptidil Arginina Deiminase 3), que codifica uma proteína essencial para a formação adequada da haste capilar e regulação positiva de genes fibroproliferativos críticos nos pacientes (Lawson; Bakayoko; Callender, 2021).

Gabros, Sathe e Masood (2024), em estudo publicado, certificaram a presença genética em aproximadamente 30% das ACCCs que estão associadas a mutações de dobramento incorreto da PADI3, tendo a função de estimular a imunidade e desobstruir o bulbo ao reativar a microcirculação sanguínea, favorecendo a troca de nutrientes entre a raiz e os fios, além de diminuir a queda dos cabelos. Como apresentado nesse estudo, em 94% dos casos, constatou-se a presença de um alo peribular cinza branco, que se estende ao redor dos folículos capilares, com cristas

rente pigmentadas em forma de favo de mel, papilas dérmicas hipomelanóticas e variabilidade da haste capilar. Também relatam que aconteceu uma descamação prematura da bainha radicular interna (PDIRS) no nível da derme profunda, com graus variados de inflamação linfocítica perifolicular ao redor do infundíbulo e istmo (Figura 5), resultando na destruição folicular e substituição das hastes capilares por fibrose, o que confirma a mutação da proteína PAD13 (Gabros; Sathe; Masood, 2024).

Figura 5 – Infiltrado inflamatório perifolicular misto na região entre o istmo e o infundíbulo, com destruição folicular (Hematoxilina & eosina)



Fonte: Miola; Ramos; Miot, 2023.

Em estudo da análise da inflamação presente na ACCC, verificou-se um acentuado aumento das carpases 3, indicando que a via PD1/PDL1 está envolvida, pois existe no processo as células T com uma predominância de CD4. Os dados apresentados pelos autores identificam o processo da inflamação e dos componentes envolvidos na sua defesa (Lawson; Bakayoko; Callender, 2021).

Alterações genéticas na expressão das citoqueratinas mostram uma descamação prematura da bainha interna da raiz do cabelo. A descamação precoce da bainha radicular interna pode causar a entrada de agentes externos (por exemplo, produtos químicos e bactérias) no folículo piloso ou a queda da haste do cabelo, provocando uma cascata inflamatória. Foi por meio do estudo histológico que os autores identificaram expressões de citoqueratina 75 em tecidos

não afetados e afetados. A citoqueratina 75 é, geralmente, encontrada nos folículos pilosos entre as bainhas radiculares interna e externa, é um marcador de maturação folicular e de citodiferenciação. Os folículos afetados apresentaram uma diminuição da expressão de queratina, abaixo do istmo nos folículos afetados, em comparação com os folículos normais, o que reforça o direcionamento dos autores em todo texto sobre alterações genéticas no processo inflamatório das alopecias (Gabros et al., 2024).

Um estudo apresentado por Subash et al. (2020) revelou um aumento do complexo de histocompatibilidade classe I e II, $\beta 2$ microglobulina (marcadores-chave de inflamação) e uma diminuição na expressão de TGF $\beta 2$ e CD200 (marcadores-chave de privilégio imunológico) em biópsias de couro cabeludo de locais ativos de LPP em comparação com locais inativos da mesma população. Além disso, o interferon- γ pode ser a citocina básica para a cascata autoimune.

4.2 Alopecia Central Fibrosante (ACF)

A ACF está se espalhando pelo mundo, sendo a principal causa de alopecia cicatricial primária. É pouco compreendida, mas acredita-se que os fatores hormonais tenham um papel relevante, pois afetam, sobretudo, mulheres após a menopausa, devido ao início precoce da menopausa ou que passaram por histerectomia. No estudo apresentado por Ocampo-Garza et al. (2021), 56 eram mulheres (90,3%) e apenas seis eram homens (9,6%). Além disso, foi relatado que diversas doenças autoimunes, como vitiligo, lúpus eritematoso discoide, síndrome de Sjögren e disfunção tireoidiana, ocorrem simultaneamente com AGL, sugerindo um mecanismo autoimune na patogênese (Ocampo-Garza et al., 2021).

Os pacientes com ACF apresentam um diagnóstico desfavorável, com queda de cabelo progressiva ou permanente, conforme pode ser observado na Figura 6 a seguir.

Figura 6 – Alopecia Central fibrosante



Fonte: Mallo et al., 2018.

A figura representa duas mulheres pertencentes à mesma família, sendo a mãe (b) e a filha (a). Ambas as mulheres tinham alopecia no couro cabeludo e nas sobrancelhas. O exame físico da filha mostrou pápulas faciais e líquen plano pigmentar na região frontal, queixo e pescoço.

A alopecia cicatricial é caracterizada por uma recessão frontotemporal progressiva da linha do cabelo, associada à hiperqueratose perifolicular. Uma das características na AGL é a presença do HLA-DQB1*03 em 80-85% dos doentes, sabendo-se que este alelo está fortemente implicado em processos de autoimunidade (Ocampo-Garza et al., 2021). Para Anzai et al. (2019) esta é uma possível causa para o desenvolvimento das alopecias cicatriciais com a perda do privilégio imunológico do folículo piloso, sendo que o colapso do privilégio imunológico pode ser provocado pelo IFN- γ . As células T citotóxicas reagem com maior intensidade à Th1, como antagonista do folículo piloso na região infundibular e na região ístmica. Essa deficiência acontece no bojo, onde estão as

células-tronco, que leva a perda potencial regenerativa do folículo piloso e à sua destruição completa. Há alterações na marcação com Ki-67, como marcador proliferativo e regulação negativa do marcador de células progenitoras epiteliais do FP, queratina 15. O melanócito do folículo piloso pode ser um alvo antigênico do AGL, uma vez que há uma menor contagem de melanócitos na pele lesionada de pacientes (Anzai *et al.*, 2019).

Para Ocampo-Garza *et al.* (2021), o que chamou a atenção para a genética entre os pacientes da AGL é que há uma predominância entre irmãos e membros da mesma família. Os autores observaram uma associação significativa de AGL em todo o genoma em quatro loci genômicos: 2p22.2, 6p21.1, 8q24.22 e 15q2.1. Essas descobertas fornecem informações sobre a patogênese, como uma doença imunoinflamatória geneticamente predisposta, causada pelo HLA-B * 07:02, na qual mulheres e filhas de uma mesma família tem a AGL, hipertireoidismo e outras doenças autoimunes.

4.3 Alopecias cicatriciais primárias neutrofílicas (ACPN)

4.3.1 1 Foliculite decalvante (FD)

A ACPN é uma condição predominante em adultos jovens homens. A causa é ainda desconhecida, mas as evidências atuais sugerem que, em pacientes com predisposição genética, há uma relação de desequilíbrio entre a imunidade local e o microbioma (especialmente que culmina na estimulação crônica das células T) (Miola; Ramos; Miot, 2023).

Dentro da ACPN ocorre a foliculite decalvante. A FD começa com placas pruriginosas ou dolorosas no vértice, com tufo de cabelos e crostas perifoliculares, o que destrói

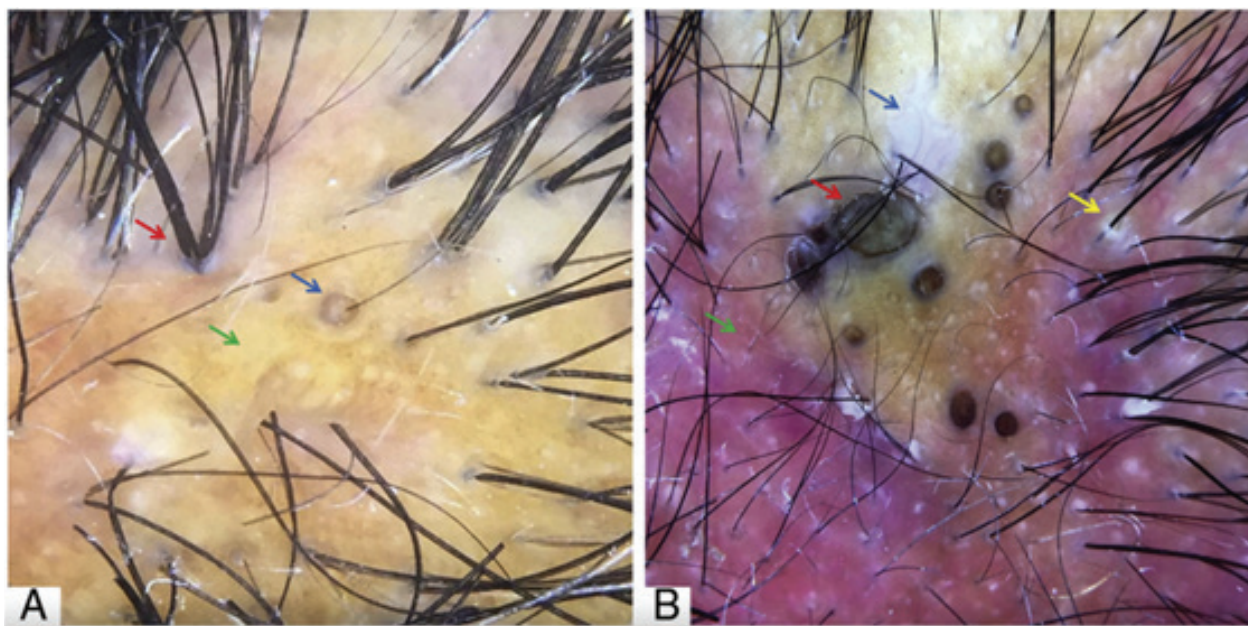
permanentemente as células-tronco foliculares capilares e, posteriormente, as substitui por tecido fibroso. Os quadros de foliculite que levam à alopecia cicatricial são caracterizados por pápulas e pústulas inflamatórias perifoliculares. Quando há infiltração no bulge, o folículo não nasce mais (Miola; Ramos; Miot, 2023).

Foliculite é a inflamação de um ou mais folículos pilosos que pode ocorrer em qualquer lugar do corpo com pelos. No espectro fenotípico da foliculite decalvante são observados infiltrados inflamatórios linfocíticos e neutrofílicos, respectivamente. A patogênese das foliculites decalvantes ainda é pouco compreendida; a FD na presença de *Staphylococcus aureus* induz um biofilme que estimula a resposta imune inata, perpetuando o processo inflamatório mediado por neutrófilos. A causa da FD ainda é discutida, uma vez que há uma alternância dos processos inflamatórios. Um fator estudado é a disbiose do microbioma folicular do FD, quando este desequilíbrio ocorre há uma redução de espécies benéficas, podendo ocorrer a proliferação de espécies prejudiciais, que pode induzir à exposição a autoantígenos foliculares, estimulando consequentemente um padrão de resposta Th (Miola; Ramos; Miot, 2023).

4.3.2 2 Foliculite abscedante (FA)

A foliculite dissecante, também conhecida como foliculite abscedante (FA), é uma doença inflamatória, crônica e recidivante que afeta os folículos pilosos. A sua fisiopatologia ainda é incerta, podendo sofrer influência genética ou ser provocada por estímulos ambientais. A doença afeta, sobretudo, homens jovens negros, especialmente nas regiões do vértice e occipital (Melo *et al.*, 2019) (Figura 5).

Figura 7 – Achados tricoscópicos da FA



Fonte: Melo et al., 2019.

Legenda: A: ponto amarelo “3D” (seta azul), politrichia (seta vermelha) e áreas amarelas desestruturadas (seta verde); B: área branca amorfa (seta azul), pontos marrons largos (seta vermelha), eritema difuso (seta verde), escamas perifoliculares (seta amarela). Tricoscopia feita com 3Gen DermLite® II Hybrid M com luz polarizada com líquido (A) e sem líquido (B) de interface (álcool 70%); 20× de ampliação.

No artigo continha informações a respeito da FA, descrevendo ser uma doença inflamatória crônica, com as lesões inicialmente papulopustulosas, com nódulos e abscessos, que podem ou não ser fistuláveis, conforme apresentado na Figura 7. Se o processo inflamatório não for controlado, podem ocorrer recaídas frequentes, com danos estéticos significativos (Melo et al., 2019).

5 CONCLUSÃO

O objetivo deste artigo foi revisar brevemente sobre a fisiopatologia das alopecias cicatriciais. Apesar do aumento da procura pelos dermatologistas das causas

relacionadas à perda de cabelos, ainda não temos uma resposta tão bem elucidada, pois envolve uma complexa multiplicidade de fatores. Observa-se nos artigos as causas que envolvem a inflamação linfocítica, como doença autoimune, causa hormonal, fator genético, fatores ambientais. Devido à diversidade de doenças autoimunes, é extremamente complexo estudá-las, principalmente ampliando o estudo para parte genética. Entretanto, aprofundar ainda mais sobre esse tema torna-se relevante, tendo em vista que, para além do entendimento fisiopatológico do curso da doença, há uma questão estética que influencia o psicológico dos pacientes acometidos por esta doença.

R E F E R Ê N C I A S

- ANZAI, A. et al.** Pathomechanisms of immune-mediated alopecia. *Int. Immunol*, v. 13, n. 31(7), p. 439-447, jul. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6940981/>. Acesso em: 20 maio 2024.
- DEVJANI, S. et al.** Identifying first-degree family members in patients with frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris in a specialty alopecia clinic. *Int. J. Womens Dermatol*, v. 14, n. 9(3), jul. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37457382/>. Acesso em: 22 maio 2024.
- FECHINE, C. O. C.; VALENTE, N. Y. S.; ROMITI, R.** Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: review and update of diagnostic and therapeutic features. *Anais Bras Dermatol*, v. 97, n. 3, p. 348-357, maio/jun. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35379508/>. Acesso em: 19 maio 2024.
- GABROS, S.; SATHE, N. C.; MASOOD, S.** *Alopecia Cicatricial Centrífuga Central*. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559187/>. Acesso em: 22 maio 2024.
- KINOSHITA-ISE, M.; FUKUYAMA, M.; OHYAMA, M.** Recent Advances in Understanding of the Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management of Hair Loss Diseases. *J. Clin. Med.*, v. 12, n. 9, p. 32-59, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm12093259>. Acesso em: 22 maio 2024.
- LAWSON, C. N.; BAKAYOKO, A.; CALLENDER, V. D.** Central Centrifugal Cicatricial Alopecia: Challenges and Treatments. *Dermatol. Clin.*, v. 39, n. 3, p. 389-405, jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.det.2021.03.004>. Acesso em: 23 maio 2024.
- MALLO, R. A. et al.** Alopecia fibrosante frontal. Estudio de 12 casos en la Argentina. *Sociedad Argentina de Dermatología*, v. 24, n. 2, p. 97-102, abr./jun. 2018. Disponível em: <https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/1757>. Acesso em: 20 maio 2024.
- MELO, D. F. et al.** Achados tricoscópicos da celulite dissecante. *Anais Bras. Dermatol*, v. 94, n. 5, p. 608-611, set. 2019. Disponível em: <https://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-achados-tricoscopicos-da-celulite-dissecante-articulo-S2666275219300220>. Acesso em: 20 maio 2024.
- MIOLA, A. C.; RAMOS, P. M.; MIOT; H. A.** Case for diagnosis. Cicatricial alopecia on the vertex – Folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum. *Anais Bras. Dermatol*, v. 98, n. 4, p. 533-536, jul./ago. 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/nzcPBfyDrHCrnkL5VGDN76D>. Acesso em: 23 maio 2024.
- OCAMPO-GARZA, S. S. et al.** Frontal Fibrosing Alopecia: Is There a Link in Relatives? *Skin Appendage Disord*, v. 7, n. 3, p. 206-211, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34055909/>. Acesso em: 23 maio 2024.
- SUBASH, J. et al.** A proposed mechanism for central centrifugal cicatricial alopecia. *Exp Dermatol*, v. 29, n. 2, p.190-195, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29660185/>. Acesso em: 23 maio 2024.
- WATSON, V. E. et al.** Immune-mediated alopecias and their mechanobiological aspects. *Cells Dev.*, v. 170, p. 203-793, jun. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35649504/>. Acesso em: 23 maio 2024.

Notas

Conflito de interesse: os autores declaram que não possui interesse financeiros concorrentes ou relações pessoais que possa ter influenciado o trabalho relatado neste artigo.

Contribuição dos autores: os autores participaram da redação, correção e aprovação do artigo: Rosemary Aparecida de Freitas e César Augusto Vilela da Silva e a autora aprovou a versão final: Vera Valeska Alves Guerra Scappelli Reis

Informar se a publicação é oriunda de TCC: A publicação foi um TCC apresentado para conclusão do curso de Bacharelado em Bio-medicina no 1º Semestre de 2024.

Agradecimentos

Vera Valeska Alves Guerra Scappelli Reis