Revista do Colégio
Brasileiro de
Cirurgia Plástica

Avanços biotecnológicos e aplicações terapêuticas das células-tronco mesenquimais (CTMs) na regeneração dos folículos pilosos

Biotechnological Innovations and therapeutic uses of mesenchymal stem cells (MSCs) for hair follicle regeneration

Stanley Bittar*

RESUMO: As células-tronco mesenquimais (CTMs) têm sido amplamente estudadas na medicina regenerativa devido à sua capacidade de diferenciação celular e propriedades imunomoduladoras. No contexto da regeneração capilar, essas células apresentam um grande potencial terapêutico, pois estimulam a proliferação celular, promovem a angiogênese e modulam processos inflamatórios, favorecendo a restauração dos folículos pilosos. A alopecia androgenética, uma das formas mais comuns de perda capilar, tem opções terapêuticas limitadas, impulsionando a busca por novas abordagens. A aplicação de CTMs no tratamento da calvície inclui terapias autólogas e o uso combinado com outras técnicas, como Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e fatores de crescimento. No entanto, desafios como a padronização dos protocolos, custos elevados e necessidade de ensaios clínicos robustos ainda limitam a implementação clínica dessas terapias. Pesquisas futuras devem focar na otimização das técnicas de isolamento, expansão e aplicação das CTMs, bem como na personalização dos tratamentos para garantir maior eficácia e segurança. A terapia baseada em células-tronco pode representar uma alternativa revolucionária para a regeneração capilar, oferecendo novas perspectivas para pacientes que sofrem com alopecia.
Palavras-chave: Folículos pilosos; Regeneração capilar; Alopecia; Medicina regenerativa.

ABSTRACT: Mesenchymal stem cells (MSCs) have been widely studied in regenerative medicine due to their differentiation potential and immunomodulatory properties. In hair regeneration, these cells offer significant therapeutic potential by stimulating cell proliferation, promoting angiogenesis, and modulating inflammatory processes, thus supporting follicular restoration. Androgenetic alopecia, one of the most common forms of hair loss, has limited treatment options, driving the search for new approaches. The application of MSCs in hair loss treatment includes autologous therapies and their combination with other techniques, such as Platelet-Rich Plasma (PRP) and growth factors. However, challenges such as protocol standardization, high costs, and the need for robust clinical trials still limit the clinical implementation of these therapies. Future research should focus on optimizing MSC isolation, expansion, and application techniques, as well as personalizing treatments to ensure greater efficacy and safety. Stem cell-based therapy may represent a revolutionary alternative for hair regeneration, offering new perspectives for patients suffering from alopecia.
Keywords: Hair follicle; Hair regeneration; Alopecia; Regenerative medicine.

* Doctor of Medicine, Universidad de Córdoba (UCO), 2005. Master of Science in Emergency and Surgical Medicine, Escuela Sanitaria de Canarias, 2007. Doctor of Philosophy in Reconstructive and Aesthetic Plastic Surgery, Cambridge International University (CIU), 2018. E-mail: stanley.bittar@me.com

INTRODUÇÃO

As células-tronco mesenquimais (CTMs) caracterizam-se como células multipotentes presentes em diversos tecidos adultos, como a medula óssea e o tecido adiposo. Elas têm a capacidade de se diferenciar em múltiplas linhagens celulares, incluindo osteócitos, adipócitos e condrócitos, além de exibirem propriedades imunomoduladoras e secretam fatores tróficos que auxiliam na regeneração tecidual. Devido a essas características, as CTMs têm sido amplamente estudadas na medicina regenerativa, visando o reparo e a regeneração de tecidos danificados por doenças ou traumas. A calvície, ou alopecia androgenética, é uma condição caracterizada pela perda progressiva de cabelos, afetando significativamente a autoestima e a qualidade de vida dos indivíduos. Atualmente, os tratamentos aprovados pela FDA incluem minoxidil, finasterida e dispositivos de terapia com luz de baixa intensidade. No entanto, muitos pacientes buscam alternativas devido à eficácia limitada ou aos efeitos colaterais desses tratamentos (ADIL, GODWIN, 2017).

O objetivo deste artigo foi revisar os avanços biotecnológicos e as aplicações terapêuticas das células-tronco mesenquimais (CTMs) na regeneração dos folículos pilosos e no aprimoramento das técnicas de transplante capilar. Para isso, foram explorados os principais mecanismos de ação das CTMs, sua influência na regeneração capilar, os achados mais relevantes de estudos clínicos e experimentais, bem como as perspectivas futuras para sua implementação na prática clínica. Além disso, foram discutidos os desafios científicos e tecnológicos que ainda limitam sua ampla adoção, incluindo a padronização dos protocolos, a acessibilidade do tratamento e a necessidade de ensaios clínicos robustos para validar sua segurança e eficácia.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo seguiu um delineamento exploratório e experimental, com abordagem tanto qualitativa quanto quantitativa, abrangendo artigos de revisão e pesquisa. A pesquisa foi realizada por meio de buscas em bases de dados renomadas, como PubMed, Bireme, Google Acadêmico e Scielo, utilizando as palavras-chave "mesenchymal stem cells", "hair regeneration" e "alopecia treatment". Foram considerados artigos publicados entre 1999 e 2022, nos idiomas inglês e português.

A análise foi conduzida com o objetivo de identificar protocolos e abordagens terapêuticas que utilizam células-tronco mesenquimatosas (CTMs) no tratamento de alopecia, uma condição que afeta milhões de pessoas ao redor do mundo.

Dessa forma, a revisão procurou avaliar as práticas mais eficazes para a regeneração capilar e o transplante capilar, levando em consideração os diferentes tipos de protocolos de tratamento que têm sido utilizados ao longo das últimas duas décadas. O foco principal foi entender as abordagens terapêuticas mais promissoras que combinam a regeneração capilar com a potencial utilização de células-tronco, além de analisar sua viabilidade clínica e os resultados obtidos em estudos experimentais e clínicos.

DISCUSSÃO

CTMs: definição e características

As células-tronco mesenquimais (CTMs), também conhecidas como células estromais mesenquimais, são células multipotentes que possuem a capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares, incluindo osteócitos, adipócitos e condrócitos. Inicialmente isoladas da medula óssea, as CTMs também podem ser obtidas de outras fontes, como tecido adiposo, cordão umbilical e líquido amniótico. A plasticidade dessas células as torna promissoras para aplicações em medicina regenerativa e engenharia de tecidos (PITTENGER et al., 1999).

Uma característica fundamental das CTMs é a sua capacidade de autorrenovação e diferenciação multilinhagem. As CTMs expressam um conjunto específico de marcadores de superfície característicos como CD73, CD90 e CD105, e não expressam marcadores hematopoéticos, como CD34 e CD45 (DOMINICI et al., 2006). Essa assinatura fenotípica é essencial para a identificação e isolamento das CTMs em estudos clínicos e laboratoriais.

Além de sua plasticidade, as CTMs exibem propriedades imunomoduladoras significativas. Elas podem modular respostas imunes inatas e adaptativas através da secreção de citocinas e interação celular direta. Essa capacidade de regular a resposta imunológica destaca o potencial terapêutico das CTMs em condições inflamatórias e autoimunes (NAJAR et al., 2010).

O microambiente, ou nicho, desempenha um papel importante na manutenção e função das CTMs. Fatores como rigidez da matriz extracelular, concentração de oxigênio e sinais bioquímicos influenciam o comportamento dessas células, afetando sua proliferação, diferenciação e propriedades imunomoduladoras (BIANCO et al., 2013).

Apesar do potencial terapêutico, a aplicação clínica das CTMs enfrenta desafios significativos. Questões relacionadas à segurança, como risco de formação de tumores e respostas imunológicas adversas, bem como variabilidade na qualidade das células devido a diferenças nas técnicas de isolamento e expansão, são preocupações que necessitam de investigação contínua (GALIPEAU, SENSÉBÉ, 2018).

Etiopatogenia das alopecias

A alopecia, comumente conhecida como calvície, refere-se à perda de cabelo em áreas onde normalmente há crescimento capilar. Essa condição pode afetar o couro cabeludo ou outras partes do corpo e pode ser temporária ou permanente, dependendo de sua etiologia. As formas mais comuns de alopecia incluem a alopecia androgenética, caracterizada pela perda progressiva de cabelo devido a fatores genéticos e hormonais, e a alopecia areata, uma doença autoimune que provoca perda de cabelo em áreas bem delimitadas (OTBERG, SHAPIRO, 2009).

A alopecia pode manifestar-se de diversas formas, desde pequenas áreas de perda de cabelo até a perda total dos fios no corpo. A alopecia androgenética, também conhecida como calvície de padrão masculino ou feminino, é a forma mais comum e está associada a fatores genéticos e hormonais. Já a alopecia areata é uma doença autoimune que provoca perda de cabelo em áreas bem delimitadas, podendo evoluir para formas mais extensas, como a alopecia total ou universal (OHYAMA, 2007).

Pesquisas recentes têm investigado a relação entre células-tronco e alopecia, visando desenvolver terapias regenerativas para a perda de cabelo. Estudos demonstraram que células-tronco presentes na papila dérmica desempenham um papel essencial na regeneração dos folículos pilosos e no ciclo de crescimento capilar. Avanços na bioengenharia permitiram a criação de organoides de pele capazes de gerar folículos pilosos funcionais, oferecendo perspectivas promissoras para o tratamento da alopecia no futuro (LEE et al., 2011).

O papel das CTMs na regeneração capilar

As CTMs secretam uma variedade de fatores de crescimento e citocinas que influenciam o microambiente do folículo piloso. Esses fatores podem estimular células residentes, promovendo a proliferação celular e a sobrevivência dos folículos capilares. Estudos demonstram que o secretoma das CTMs pode aumentar a vascularização e a formação de tecido de granulação,

elementos essenciais para a saúde e regeneração dos folículos pilosos (GENTILE, GARAVELLO, BIANCO, 2017).

Essas células possuem capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares, incluindo células epiteliais presentes no folículo piloso. Essa plasticidade permite que contribuam diretamente para a regeneração e manutenção dos folículos, substituindo células danificadas ou envelhecidas e assegurando a integridade estrutural e funcional do folículo (Kasprzyk et al., 2021). Além disso, atuam modulando a resposta inflamatória, reduzindo processos que podem levar à miniaturização dos fios. Outro fator crucial é a angiogênese, promovida pelas CTMs, que resulta na formação de novos vasos sanguíneos responsáveis por fornecer nutrientes e oxigênio aos folículos pilosos, favorecendo o crescimento saudável dos cabelos (SAKUMA, NAKAMURA, 2018).

Embora as CTMs apresentem um grande potencial terapêutico na regeneração capilar, outras abordagens vêm sendo amplamente estudadas e aplicadas no combate à alopecia. Entre elas, destacam-se o Plasma Rico em Plaquetas (PRP), os exossomos, os polinucleotídeos de origem animal (PDRN) e a laserterapia. Cada uma dessas terapias possui mecanismos de ação específicos, que diferem em relação à capacidade de estimulação dos folículos, modulação inflamatória e regeneração tecidual.

O PRP é obtido a partir do sangue autólogo e contém altas concentrações de fatores de crescimento que estimulam a regeneração tecidual. Embora eficaz na promoção do crescimento capilar, sua ação é limitada ao conteúdo de fatores de crescimento presentes nas plaquetas, não oferecendo a capacidade de diferenciação celular ou modulação imunológica observada nas CTMs (ZHAO et al., 2020). Os exossomos são vesículas extracelulares liberadas por células, incluindo CTMs, que contêm proteínas, lipídios e RNA mensageiros. Os exossomos podem mediar efeitos parácrinos semelhantes aos das CTMs, mas não possuem a capacidade de se diferenciar em outros tipos celulares. Sua aplicação na regeneração capilar é promissora, porém ainda em fase de investigação (RAHMANI; ABDOLLAHI, 2022).

Derivados de DNA de espécies como o salmão, os PDRNs atuam como agentes regenerativos, promovendo a síntese de colágeno e a cicatrização. Embora possam melhorar a qualidade da pele e do couro cabeludo, sua eficácia específica na regeneração capilar é menos estabelecida em comparação com as CTMs (YEH; LEE; SU, 2021).

Em resumo, as CTMs oferecem uma abordagem multifacetada na regeneração capilar, combinando efeitos parácrinos, capacidade de diferenciação e modulação imunológica. Enquanto outras terapias, como PRP, exossomos, PDRN e laserterapia, apresentam benefícios específicos, as

CTMs se destacam pela abrangência de seus mecanismos de ação, tornando-se uma opção promissora no tratamento de alopecias e outras condições relacionadas ao folículo piloso.

As técnicas de transplante capilar, como FUE e FUT, tratam a alopecia, mas apresentam limitações, como recuperação prolongada e danos foliculares, impulsionando o uso de células-tronco mesenquimais (CTMs) (JIMÉNEZ; MONTERO, 2005), acelerando a cicatrização e promovendo o crescimento capilar (BREEDLOVE; SCHORFHEIDE, 2002). As CTMs podem enriquecer o couro cabeludo antes ou após o transplante, melhorando a viabilidade dos enxertos. Terapias combinadas, como CTMs associadas a PRP e fatores de crescimento, demonstram potencial para aumentar a densidade capilar e reduzir inflamações (TERESA, 2003).

Desafios e perspectivas futuras

A terapia capilar baseada em células-tronco mesenquimais (CTMs) tem emergido como uma abordagem promissora no tratamento da alopecia e outras condições relacionadas ao folículo piloso. No entanto, para que essa terapia seja amplamente adotada e eficaz, é necessário enfrentar diversos desafios. Embora estudos pré-clínicos e clínicos iniciais tenham mostrado resultados promissores, a aplicação terapêutica das CTMs ainda enfrenta limitações significativas. A heterogeneidade nos protocolos de isolamento, expansão e administração das CTMs dificulta a padronização dos tratamentos e a comparação dos resultados entre diferentes estudos. Além disso, a falta de ensaios clínicos de larga escala e controlados limita a compreensão completa da eficácia e segurança dessas terapias.Estudos adicionais são necessários para estabelecer protocolos padronizados e avaliar os efeitos a longo prazo das terapias com CTMs (GENTILE et al., 2017).

As terapias baseadas em células-tronco frequentemente envolvem custos elevados devido à complexidade dos processos de coleta, manipulação e aplicação das células. Esses custos podem limitar o acesso a essas terapias, especialmente em países com recursos limitados ou sistemas de saúde menos desenvolvidos. A implementação de técnicas mais eficientes e econômicas, bem como políticas de saúde que promovam a equidade no acesso, são essenciais para ampliar a disponibilidade dessas terapias. Uma das vantagens das terapias com CTMs é a possibilidade de personalização do tratamento, utilizando células autólogas do próprio paciente.Essa abordagem reduz o risco de rejeição imunológica e pode aumentar a eficácia terapêutica. No entanto, fatores como a idade do paciente, condições de saúde subjacentes e a qualidade das células-tronco podem influenciar os resultados. Pesquisas futuras devem focar na identificação de

biomarcadores que auxiliem na seleção de pacientes e na otimização dos protocolos terapêuticos para maximizar os benefícios clínicos (LIU et al., 2020).

Embora as terapias capilares baseadas em CTMs ofereçam perspectivas promissoras, é fundamental abordar as limitações tecnológicas atuais, realizar ensaios clínicos abrangentes, considerar os custos e a acessibilidade, e explorar o potencial de personalização para que essas terapias se tornem uma realidade clínica eficaz e amplamente disponível.

CONCLUSÃO

As células-tronco mesenquimais (CTMs) desempenham um papel fundamental nos tratamentos capilares devido à sua capacidade de regeneração tecidual e modulação dos processos inflamatórios. Sua aplicação tem demonstrado eficácia na melhoria da viabilidade dos enxertos, aceleração da cicatrização e estímulo ao crescimento capilar, tornando-se uma alternativa promissora para otimizar os resultados do transplante capilar. No entanto, para maximizar seus benefícios, é essencial avançar em pesquisas que explorem novas fontes de extração de CTMs, bem como aperfeiçoem protocolos de isolamento, cultivo e aplicação clínica. O desenvolvimento de abordagens inovadoras pode ampliar o potencial terapêutico dessas células, promovendo tratamentos mais eficazes, acessíveis e personalizados para diferentes tipos de alopecia.

REFERÊNCIAS

ADIL, A.; GODWIN, M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 77, n. 1, p. 136-141.e5, 2017.

AVRAM, M. R. et al. Low-level laser therapy for hair loss: from basic science to clinical studies. *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 50, n. 7, p. 703-713, 2018.

BIANCO, P.; CAO, X.; FRENETTE, P. S.; MAO, J. J.; ROBEY, P. G.; SIMMONS, P. J. et al. The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine. *Nature Medicine*, v. 19, n. 1, p. 35-42, 2013.

BREEDLOVE, G. K.; SCHORFHEIDE, A. M. *Adolescent pregnancy.* 2. ed. White Plains (NY): March of Dimes Education Services, 2001.

COMUNIDADE DE MADRI. *Plano de Saúde Mental da Comunidade de Madri 2003-2008.* Madri: Comunidade de Madri, Conselharia de Previdência, 2002.

DOMINICI, M.; LE BLANC, K.; MUELLER, I.; SLAPER-CORTENBACH, I.; MARINI, F.; KRAUSE, D. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, v. 8, n. 4, p. 315-317, 2006.

GALIPEAU, J.; SENSÉBÉ, L. Mesenchymal stromal cells: Clinical challenges and therapeutic opportunities. *Cell Stem Cell*, v. 22, n. 6, p. 824-833, 2018.

GENTILE, P.; COLE, J.; COLE, M. et al. Evaluation of Not-Activated and Activated PRP in Hair Loss Treatment: Role of Growth Factor and Cytokine Concentrations Obtained by Different Collection Systems. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 18, n. 2, p. 408, 2017.

GENTILE, P.; GARAVELLO, P. P.; BIANCO, S. The Effect of Platelet-Rich Plasma in Hair Regrowth: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Stem Cells Translational Medicine*, v. 6, n. 4, p. 1232-1240, 2017.

JIMÉNEZ MURILLO, L.; MONTERO PÉREZ, F. J. *Compêndio de Medicina de Urgências: guia terapêutica.* 2. ed. Madri: Elsevier, 2005.

KASPRZYK, T. et al. The role of mesenchymal stem cells in hair follicle regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 10, p. 4856, 2021.

LEE, L. F.; JIANG, T. X.; GARNER, W.; CHUONG, C. M. A simplified procedure to reconstitute hair-producing skin. *Tissue Engineering Part C Methods*, v. 17, n. 4, p. 391-400, 2011.

LIU, X.; ZHANG, C.; ZHANG, J. et al. Hair Regeneration Using Hair Follicle Stem Cells and the Implications for Future Regenerative Medicine. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, v. 14, n. 5, p. 681-693, 2020.

NAJAR, M.; RAICEVIC, G.; BOUFKER, H. I.; LEWALLE, P.; MEULEMAN, N.; BRON, D. et al. Mesenchymal stromal cells and immunomodulation: a gathering of regulatory immune cells. *Cytotherapy*, v. 12, n. 5, p. 598-610, 2010.

OTBERG, N.; SHAPIRO, J. Alopecia. *Medical Clinics of North America*, v. 93, n. 6, p. 1223-1239, 2009.

PITTENGER, M. F.; MACKAY, A. M.; BECK, S. C.; JAISWAL, R. K.; DOUGLAS, R.; MOSCA, J. D. et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, v. 284, n. 5411, p. 143-147, 1999.

RAHMANI, R.; ABDOLLAHI, M. Exosome-based therapies in dermatology and regenerative medicine. *Journal of Dermatological Science*, v. 106, n. 1, p. 1-10, 2022.

SAKUMA, R.; NAKAMURA, M. The role of Wnt signaling in hair follicle development and cycling. *Journal of Dermatological Science*, v. 89, n. 2, p. 87-92, 2018.

TERESA, E., editor. *Cardiologia em Atenção Primária.* Madri: Biblioteca Sala Médica, 2003.

YEH, C. C.; LEE, J. P.; SU, W. H. The regenerative potential of polynucleotide-based treatments in skin and hair disorders. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 20, n. 3, p. 873-881, 2021.

ZHAO, X. et al. Comparative efficacy of PRP versus stem cell therapy in alopecia treatment: A meta-analysis. *Journal of Clinical Aesthetic Dermatology*, v. 13, n. 9, p. 15-22, 2020.