

# Microinfusão de metotrexato nas lesões de couro cabeludo podem auxiliar no alívio da alopecia frontal fibrosante?

*Can microinfusion of methotrexate in scalp lesions help in the relief of frontal fibrosing alopecia?*

Tatiane Elen e Souza<sup>1</sup>, Thelma Larocca Skare<sup>2</sup>, Orlando Jorge Martins Torres<sup>2</sup>, Nicolou Gregori Czezczko<sup>3</sup>, Jose Eduardo Ferreira Manso<sup>4</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A alopecia frontal fibrosante é forma de alopecia cicatricial linfocítica primária, com perda de pelos na linha de implantação frontal do couro cabeludo e outras áreas corporais. Consiste em doença sistêmica e multifatorial, com influência genética, hormonal, ambiental, racial e, por vezes, de gênero. A técnica de microinfusão de micropartículas através da pele (MMP®) é minimamente invasiva e pouco dolorosa ou indolor.

**Objetivo:** Revisar a eficácia dessa técnica com metotrexato na alopecia frontal fibrosante.

**Método:** A revisão da literatura foi feita colhendo informações publicadas em plataformas virtuais buscada por descritores relacionados ao tema, identificados por meio do DeCS, como: "alopecia frontal fibrosante, líquen plano pilar, calvície, couro cabeludo, e metotrexato" com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, considerando-se somente os que tinham maior relação ao tema, foi realizada a leitura da íntegra dos textos.

**Resultados:** Foram incluídos 39 artigos.

**Conclusão:** A aplicação de MTX por MMP® mostrou redução significativa dos sintomas associados à alopecia frontal fibrosante, e melhora nas medidas frontoglabelares e frontotemporais. A técnica mostrou-se segura e foi bem tolerada.

**PALAVRAS-CHAVE:** Alopecia. Couro cabeludo. Metotrexato.



Alopecia frontal fibrosante

## Mensagem Central

A alopecia frontal fibrosante é forma de alopecia cicatricial linfocítica primária, com perda de pelos na linha de implantação frontal do couro cabeludo e outras áreas corporais. Consiste em doença sistêmica e multifatorial, com influência genética, hormonal, ambiental, racial e, por vezes, de gênero. A técnica de microinfusão de micropartículas através da pele (MMP®) é minimamente invasiva e pouco dolorosa ou indolor. Essa revisão procurou levantar as evidências científicas de sua eficácia pela literatura existente.

## Perspectiva

Em relação à técnica de microinfusão de MTX através do MMP®, há necessidade de maior número de ensaios clínicos em relação ao número de sessões e ao intervalo de tempo entre tratamentos. Assim, a partir de novos estudos, os pacientes com AFF poderão dispor de arsenal terapêutico melhor, com guidelines específicos para acompanhamento e manejo em tratamento de precoce, visando o controle da doença que traz danos inestéticos e com impacto negativo na qualidade de vida.

## ABSTRACT

**Introduction:** Frontal fibrosing alopecia is a form of primary lymphocytic cicatricial alopecia, with loss of hair in the frontal implantation line of the scalp and other body areas. It consists of a systemic and multifactorial disease, with genetic, hormonal, environmental, racial and, sometimes, gender influence. The technique of microinfusion of microparticles through the skin (MMP®) is minimally invasive and minimally painful or painless.

**Objective:** To review the effectiveness of this technique with methotrexate in frontal fibrosing alopecia.

**Method:** The literature review was carried out by collecting information published on virtual platforms searched for descriptors related to the topic, identified through DeCS, such as: "frontal fibrosing alopecia, lichen planopilaris, baldness, scalp, and methotrexate" with search AND or OR, considering the title and/or abstract. Afterwards, considering only those that were most related to the topic, the full texts were read.

**Results:** 39 articles were included.

**Conclusion:** The application of MTX by MMP® showed a significant reduction in symptoms associated with frontal fibrosing alopecia, and improvement in frontoglabellar and frontotemporal measurements. The technique proved to be safe and was well tolerated.

**KEYWORDS:** Alopecia. Scalp. Methotrexate.

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Departamento de Medicina II, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luis, MA, Brasil;

<sup>3</sup>Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, São Paulo, SP, Brasil;

<sup>4</sup>Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de financiamento 001 | Recebido em: 22/03/2024 | Aceito em: 15/05/2024 | Correspondência: [tati\\_esouza@hotmail.com](mailto:tati_esouza@hotmail.com) | Editor Associado: Fernando Issamu Tabushi<sup>10</sup>

Como citar:

Elen e Souza T, Skare TL, Torres OJM, Czezczko NG, Manso JEF. Microinfusão de metotrexato nas lesões de couro cabeludo podem auxiliar no alívio da alopecia frontal fibrosante? BioSCIENCE. 2024;82:e036

## INTRODUÇÃO

**A**lopecia frontal fibrosante (AFF) é cicatricial, inflamatória, progressiva e crônica com infiltrado linfocítico predominante. Consiste em forma variante do líquen plano pilar e possui etiopatogênese desconhecida. Ela, descrita por Kossard S em 1994, foi caracterizada pela presença de alopecia cicatricial progressiva, acometendo a linha de implantação dos cabelos na região frontotemporal e sobrancelhas. Hoje, sabe-se que envolve queda de pelos em outras regiões do corpo, como axilas, inguinal, membros superiores e inferiores, e cílios. Inicialmente foi descrita apenas em mulheres no período pós-menopausa, sendo a maioria de etnia caucasiana e correlacionada com atividade androgênica do período e sua atuação no folículo piloso, inflamando-o e levando-o à queda.<sup>1</sup> Entretanto, vários casos têm sido diagnosticados e relatados em mulheres jovens ou em pré-menopausa, bem como em homens.

Desde os primeiros relatos, seu diagnóstico tem sido realizado a partir da suspeição clínica, pela perda de cabelos na linha de implantação frontal do couro cabeludo ou perda de sobrancelhas. Conforme a doença foi se tornando epidêmica, novas publicações permitiram constatar que a AFF é doença inflamatória que também pode associar-se com outras lesões, como manchas acastanhas em malaras - configurando-se como o líquen plano pigmentoso, e pápulas normocrômicas faciais. Apesar de ser dermatose assintomática, pode cursar com alteração de sensibilidade no couro cabeludo e apresentar dor ou prurido, caracterizando a tricodínea.

A tricoscopia é importante método não invasivo para avaliação diagnóstica. A partir de achados característicos, como eritema, descamação e hiperchromia perifolicular, pode-se fazer o diagnóstico presuntivo de AFF e avaliar o grau de inflamação e atividade da doença.<sup>2</sup> A biópsia de couro cabeludo é o método diagnóstico de certeza, evidenciando redução do número de folículos pilosos terminais na derme, fibrose concêntrica perifolicular, infiltrado linfocitário no istmo folicular, presença de queratinócitos necróticos, além de tratos fibróticos e o padrão cicatricial da alopecia.<sup>3</sup>

Em função disso, avaliação criteriosa é necessária para definir a atividade da AFF. Através da resposta ao tratamento, escores, dermatoscopia, biópsia, teste de tração dos fios anágenos, evolução clínica comparativa (densidade e implantação capilar), e sintomas no couro cabeludo, pode-se avaliar a progressão da inflamação e queda capilar.<sup>4</sup> Contudo, não há método completamente validado ou considerado padrão-ouro para avaliar prognóstico.

Diferentes formas terapêuticas são conhecidas, porém com resultados variáveis, haja vista ser controverso o seu tratamento e, muitas vezes, pouco eficaz. Por se tratar de alopecia cicatricial, o objetivo principal do tratamento é evitar a progressão da inflamação e da atividade da doença. O diagnóstico precoce, através da avaliação clínica, tricoscopia, biópsia, associado à intervenção inicial, pode modificar a evolução, impedindo a sua progressão.<sup>5</sup>

Os corticosteroides tópicos, intralesionais e sistêmicos são algumas das opções de tratamento, assim como outros<sup>6</sup>, como a ciclosporina, a talidomida e a griseofulvina, que já foram descritas e apresentaram respostas variáveis. A associação destas terapêuticas tem se mostrado promissora e superior à monoterapia. Também há relatos na literatura sobre o benefício da associação com laser de baixa potência (excimer laser e dióxido de carbono).<sup>7</sup>

Considera-se transplante capilar na AFF, assim como em outras formas de alopecia inflamatória, apenas em casos em que haja estabilidade da doença superior a 2 anos.<sup>8</sup>

O metotrexato (MTX), administrado nas formas intramuscular, via oral ou subcutânea, é parte do arsenal terapêutico, seja pelos mecanismos anti-inflamatórios ou por se comportar como agente poupador de esteroides. Porém, os riscos sistêmicos envolvidos limitam o seu uso, uma vez que ele está associado à intolerância gastrointestinal, risco de mielossupressão, hepatotoxicidade e além de ser teratogênico. Sua biodisponibilidade é limitada por via oral devido à absorção incompleta pelo trato gastrointestinal, metabolização hepática, e liberando na circulação sistêmica pequenas concentrações da droga, apesar da ingestão de altas doses. Ademais, por ser hidrossolúvel, o MTX apresenta limitada capacidade de permear o estrato córneo, e seu uso na pele íntegra torna-se ineficaz.<sup>9</sup> Por isso, técnicas como eletroporação, iontoforese e lasers ablativos foram utilizadas para aumentar sua permeação através da pele, com resposta terapêutica no tratamento da psoríase em estudos realizados.<sup>10</sup>

A microinfusão de micropartículas na pele (MMP®) consiste em microagulhamento superficial, ao mesmo tempo em que ocorre a infusão dos princípios ativos por agulhas. A profundidade do microagulhamento é previamente ajustada, de acordo com a doença a ser tratada. Os materiais utilizados consistem em ponteiras e agulhas descartáveis e estéreis, além da máquina que aplica o princípio ativo na pele. Todos os materiais são de baixo custo e aqueles liberados para uso no Brasil possuem certificação pela ANVISA.<sup>11</sup> MMP® foi baseada em técnicas de injeção de medicamentos já existentes, inicialmente a partir de única agulha usada para tratamento de cicatrizes e, após, com refinamento do método, dispositivo de tatuagem com mais agulhas. Por essa técnica foi possível infundir o MTX diretamente nas lesões de psoríase com boa tolerância dos pacientes avaliados e remissão das lesões. A droga injetada percutaneamente tem potente efeito local e consegue evitar o metabolismo de primeira passagem hepática. Em função disso, atinge a circulação sistêmica em concentração baixa, indetectável, porém suficiente para obter resposta terapêutica, tratando pacientes com psoríase moderada a severa e também lesões resistentes a outras terapias, sem efeitos colaterais.

Considerando que o tratamento da AFF é desafiador, esta revisão teve por objetivo verificar a eficácia da infusão de MTX através da técnica de MMP® no couro cabeludo e apontar seus possíveis efeitos adversos.

## MÉTODO

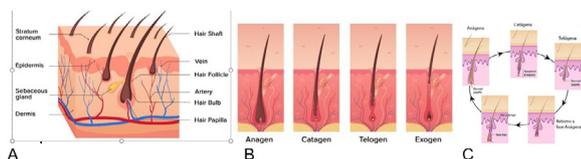
A revisão da literatura foi feita colhendo informações publicadas em plataformas virtuais, em português e inglês, selecionadas das plataformas SciELO, Google Scholar, Pubmed e Scopus. Inicialmente foi realizada busca por descritores relacionados ao tema, identificados por meio do DeCS, utilizando os seguintes termos: “alopecia frontal fibrosante, líquen plano pilar, calvície, couro cabeludo, e metotrexato” com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, considerando-se somente os que tinham maior relação ao tema, foi realizada a leitura da íntegra dos textos e finalmente incluídos 39 artigos.

## DISCUSSÃO

### Alopecia frontal fibrosante

#### Ciclo folicular

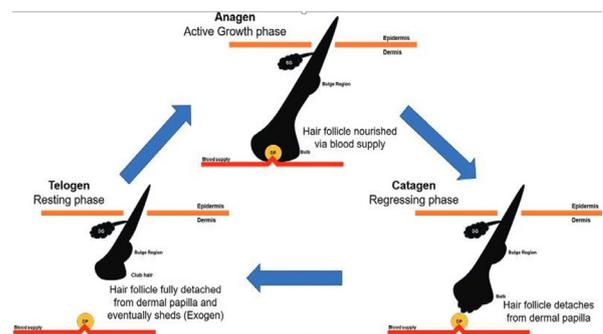
O cabelo humano cresce em padrão cíclico e contínuo e descanso, conhecido como ciclo de crescimento, o qual é composto por fases: anágena (crescimento), catágena (transição), telógena (repouso), e exógena (derramamento). Durante a fase anágena, o folículo é dividido em 2 partes: a porção superior ou permanente, composta pelo infundíbulo e istmo, e a inferior ou temporária, cujo limite inferior é o bulbo folicular<sup>12</sup>. É abaixo do bulbo que os fios capilares começam a ser formados pelos queratinócitos da matriz, que recebem os nutrientes da papila dérmica e se proliferam intensamente, ao mesmo tempo que recebem pigmento dos melanócitos foliculares entremeados entre si. Com isso, o bulbo gera em média 1 cm de fio novo por mês, enquanto o folículo permanecer em fase anágena, pode durar até 25 anos, com média de 3-8 anos<sup>13</sup> (Figura 1).



**FIGURA 1** — Estrutura do cabelo: A) folículo capilar e haste capilar; B) fases: anágena (crescimento), catágena (transição), telógena (repouso), exógena (derramamento); C) ciclo capilar

Após o final da fase anágena, o folículo entra na fase catágena, na qual os queratinócitos da matriz param de proliferar, bloqueiam a entrada de pigmento dos melanócitos e sofrem apoptose, gerando extremidade branca no fio que está se preparando para cair. A anatomia do folículo se modifica rapidamente nessa fase. Após 10-14 dias, o bulbo desaparece e toda a porção inferior sofre involução, deixando em seu trajeto rastro de vasos sanguíneos, denominados de tratos fibrosos, e, acima destes, o fio telógeno.<sup>13</sup> Inicia-se, então, a fase telógena, cuja duração é de 3 meses. Ela também é denominada fase de repouso, pois o folículo telogenizado não cresce. Essa definição, no entanto, é inapropriada, uma vez que durante esses 3 meses ocorrerá a formação de um novo folículo piloso. Apesar de imperceptível na macroscopia do couro cabeludo, durante a fase telógena, os queratinócitos do bulbo folicular, localizados no limite inferior do istmo, começam

a proliferar, formando estrutura de aspecto característico: a unidade germinativa telógena. Tal estrutura tem por objetivo encontrar os vasos do trato fibroso e delimitar nova papila dérmica, formando, assim, um novo bulbo anágeno, inicialmente pequeno e superficializado, mas que gradualmente aumenta o seu diâmetro, conforme se aprofunda pelo trajeto do trato fibroso. Ao mesmo tempo em que o bulbo se aprofunda, um novo fio começa a ser produzido e cresce em direção a epiderme. Quando a ponta desse novo fio se exterioriza, o fio telógeno do folículo predecessor é expulso, realizando troca perfeita e não deixando óstios vazios no couro cabeludo. O folículo novo, já com diâmetro e profundidade semelhante ao anterior, permanecerá em fase anágena por anos, até entrar em fase catágena e assim sucessivamente.<sup>13</sup> (Figura 2).

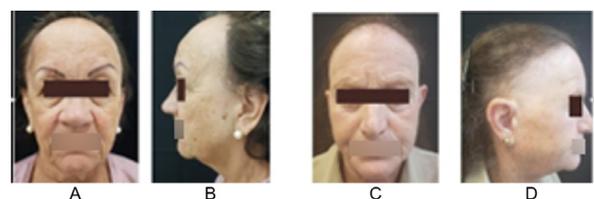


Fonte: International Immunology, 2019

**FIGURA 2** — Ilustração do ciclo de crescimento do cabelo

### Epidemiologia

A AFF tem se tornado doença epidêmica descrita mundialmente e com números cada vez maiores. Apresenta maior prevalência em mulheres caucasianas e após os 50 anos, no período pós-menopausa.<sup>14,15</sup> Mais recentemente, tem-se observado aumento dos casos em mulheres afroamericanas e asiáticas (Figura 3) e, também, em mulheres jovens, no período pré-menopausa que, provavelmente receberam inicialmente outro diagnóstico, por exemplo alopecia por tração androgenética. Também foram relatados números crescentes de casos em homens jovens, que, muitas vezes, apresentam, como sinal inicial, a queda de sobrancelhas.

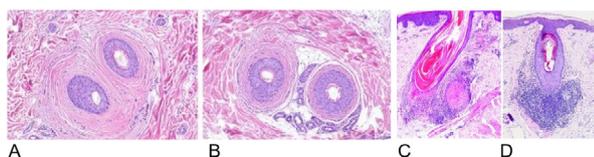


**FIGURA 3** — Alopecia frontal fibrosante: A e B) queda de cabelos na linha de implantação frontal do couro cabeludo; C e D) queda de sobrancelhas

### Etiopatogenia

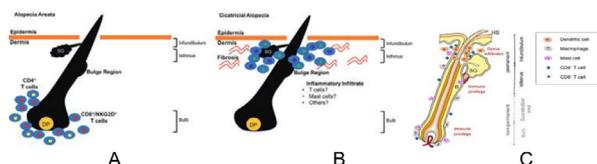
A AFF é alopecia cicatricial primária, o que significa que, após o processo inflamatório em torno do istmo folicular, há substituição definitiva desse tecido por tratos fibróticos e a ausência de novos folículos pilosos nessa

área cicatricial. Logo não há repilação capilar após a queda dos pelos 16 (Figura 4).



Fonte: J AM Acad Dermatol 2017 (A e B); Hautarzt, Dermatologie, Allergologie und Phlebologie, 2016 (C e D)

**FIGURA 4** — Alopecia fibrosante frontal (A e B) e inflamação linfocítica clara perifolicular (C e D): A) derme reticular; B) junção subcutânea dérmica com fibrose estendendo-se além do istmo; C) epiderme interfollicular normal; D) maior ampliação com linfócitos intra-foliculares, diskeratoses e fibrose perifolicular



Fonte: International Immunology, 2019 (A e B); Exp Dermatol. 2020 (C)

**FIGURA 5** — Ilustração da apresentação histológica: A) alopecia não cicatricial; B) alopecia cicatricial; C) morfologia e imunologia do folículo pilosebáceo

O infiltrado inflamatório é predominantemente de linfócitos TCD8+17 no istmo folicular (Figura 5), região do pelo em que há as células-tronco capilares, o que impossibilita a recuperação do crescimento dos cabelos nessas áreas atingidas. Uma hipótese que tem sido aceita refere-se à perda do privilégio imunológico, assim como ocorre na alopecia areata. Por conseguinte, ocorre deficiência do receptor ativador de peroxissoma (PPAR- $\gamma$ ), que possui grande atividade antifibrótica, possibilitando o ataque autoimune ao istmo infundibular com destruição permanente. Os fatores que levam à perda desse privilégio imune são desconhecidos, até o momento.<sup>18</sup>

No líquen plano há associação com o gene HLA-DR1 e, muito embora a AFF seja variante dele, até pouco tempo atrás não foram encontrados alelos que se correlacionassem com a AFF. Porém, novos estudos demonstram que a mutação do gene CYP21A2 p.V281L pode ser usada como marcador genético para suscetibilidade à alopecia familiar frontal fibrosante.<sup>19</sup>

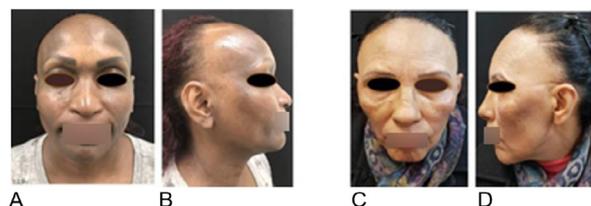
Ademais, a ação hormonal também é sugerida como possível fator desencadeador da AFF, principalmente porque essa alopecia é mais prevalente em mulheres no período pós-menopausa. Nesse sentido, ao longo dos anos, a queda do DHEA (diedo-epi-androsterona) e do sulfato de DHEA - hormônios precursores da testosterona e essenciais para a atividade da PPAR- $\gamma$  - poderia explicar a perda do privilégio imune que ocorre na AFF. É devido ao possível envolvimento androgênico que resposta terapêutica à 5 $\alpha$ -redutase seria esperada.<sup>20</sup>

A sensibilidade em couro cabeludo, manifestada clinicamente em alguns pacientes com AFF, poderia ser explicada pela redução de substância P e aumento do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina.

Em relação aos possíveis gatilhos externos, por algum tempo pensou-se que os filtros solares ou outros cosméticos – como maquiagens, por exemplo – quando aplicados próximos a linha de implantação frontal, pudessem desencadear o processo inflamatório folicular, levando à queda definitiva.<sup>21</sup> Não existem, todavia, evidências que relacionem a patogênese da AFF com o uso de cosméticos, métodos de tração ou maceração do couro cabeludo (uso de chapéus, bonés ou toucas).<sup>22</sup>

### Manifestações clínicas e diagnóstico

No diagnóstico clínico avalia-se, além da área de alopecia na linha de implantação frontal e frontotemporal, a textura da pele que fica atrófica nessa região, permitindo maior visualização de vasos sanguíneos devido à perda da porção dérmica. Com a sua progressão cicatricial, a coloração da pele fica mais clara em relação à fronte. Também se avalia se existe aumento da distância entre as sobrancelhas e linha de implantação capilar frontal, bem como aumento da distância entre os epicantos laterais dos olhos até a linha de implantação capilar frontotemporal. São avaliadas, ainda, queda ou redução da densidade de pelos em outras áreas do corpo, como cílios, sobrancelhas, membros, axilas, inguinal. Eritema em couro cabeludo e o sinal da pseudofranja são sinais clínicos que também sinalizam para a investigação de AAF. Placas acastanhadas em malares podem levar à suspeição de líquen plano pigmentoso, que faz parte do espectro da AFF, sobretudo em pacientes com fototipo de Fitzpatrick mais alto (Figura 6).



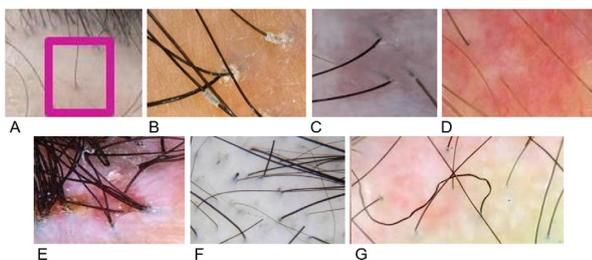
**FIGURA 6** — AeB) Associação entre líquen plano pigmentoso; C e D) alopecia frontal fibrosante

O teste de tração positivo dos fios anágenos sinalizam atividade inflamatória da doença. Sintomas como dor no couro cabeludo, aumento da sensibilidade ou prurido também podem ocorrer no quadro de AFF.

### Tricoscopia

Pela tricoscopia com dispositivo portátil, é possível aumentar a área a ser examinada de 10-20x do tamanho original. Já a dermatoscopia digital pode ampliá-la em até 40x e, com isso, aumenta-se a acurácia clínica diagnóstica.<sup>23</sup>

Alguns achados, como lonely hair (pelo isolado em área de atrofia na linha de implantação frontal), descamação e eritema perifolicular, hiperchromia peripilar (em fototipos mais altos), são característicos da AFF.<sup>23</sup> Também podem ser encontrados Pili torti (pelos distróficos) e broken hair (pretos ou quebrados), sendo estes últimos resultantes da quebra do fio. Telangectasias em couro cabeludo, bem como eritema difuso, também podem ser achados da AAF<sup>23</sup> (Figura 7).



**FIGURA 7** — Achados tricoscópicos na alopecia frontal fibrosante: A) lonely hair; B) descamação peripapilar; C) eritema peripapilar; D) eritema e telangiectasia em couro cabeludo; E) crostas; F) tufos; G) Pili torti;

### Histologia

Conforme os estágios da AFF, observa-se padrão histológico característico. No quadro inicial, é evidenciado infiltrado linfo-histiocitário e liquenoide ao redor da bainha radicular externa na região do istmo folicular, além de leve fibrose lamelar perifolicular. Nos estágios mais tardios, observa-se fibrose folicular mais acentuada, com redução dos folículos capilares, e substituição das glândulas anexas por tecido fibroso.

### Tratamentos

Diferentes formas terapêuticas são conhecidas, porém com resultados variáveis por ser controverso o tratamento da AFF e, muitas vezes, pouco eficaz. Por se tratar de alopecia cicatricial, o objetivo principal do tratamento é evitar a progressão da inflamação e atividade da doença. O diagnóstico precoce, através da avaliação clínica, tricoscopia, biópsia e com a intervenção inicial, podem modificar a evolução da doença, impedindo a sua progressão.<sup>24</sup>

Além dos corticosteroides tópicos, intralesionais e sistêmicos existem outras opções de tratamento, como a hidroxicroquina, metotrexato, acitretina, isotretinoína, micofenolato-mofetil, finasterida, naltrexona, pioglitazona, doxiciclina, tofacitinibe.<sup>6</sup> Mais recentemente, o minoxidil e a bicaludamida via oral também foram utilizados. Outras opções, como a ciclosporina, a talidomida e a griseofulvina, já foram descritas e apresentaram resposta variável. A associação destas terapêuticas tem se mostrado promissora e superior à monoterapia. Também há relatos na literatura sobre o benefício da associação com laser de baixa potência (excimer laser e dióxido de carbono).<sup>10</sup> Considera-se o transplante capilar na AFF, assim como em outras formas de alopecia inflamatória, apenas em casos em que haja estabilidade da doença superior a 2 anos.<sup>8</sup>

Por sua vez, o MTX, administrado nas formas intramuscular, via oral ou subcutânea, é parte do arsenal terapêutico da AFF já descrito,<sup>25</sup> seja pelos mecanismos anti-inflamatórios ou por se comportar como agente poupador de esteroides.

### Metotrexato e suas vias de administração e biodisponibilidade

O MTX é análogo do ácido fólico, que inibe competitivamente a di-hidrofolato redutase (DHFR), enzima que converte o di-hidrofolato em tetra-hidrofolato, que é cofator necessário na síntese do

timidilato e dos nucleotídeos de purina, os quais são requeridos na síntese do DNA/RNA. Essa inibição pode ser parcialmente reduzida pela administração concomitante de ácido fólico.<sup>26</sup> MTX também realiza cascata de inibição parcialmente reversível da timidilato sintetase, inibindo a divisão celular na fase S. Embora originalmente se acreditasse que suprimiria a proliferação dos queratinócitos, é mais provável que ele iniba a síntese do DNA nas células imunologicamente ativas.<sup>26</sup>

Trata-se de droga usada de forma oral, subcutânea ou intramuscular. Na dermatologia, é indicada para o tratamento de dermatoses inflamatórias como a psoríase, dermatite atópica, dermatomiosite, pitiríase rubra pilar. Ele também pode ser usado como agente poupador de esteroide, e, em idosos, a monoterapia semanal, é opção para o tratamento do penfigoide bolhoso. Além de estar associado à intolerância gastrointestinal, apresenta risco de mielossupressão, hepatotoxicidade e é droga teratogênica.<sup>26</sup>

Sua biodisponibilidade por via oral é limitada devido à absorção incompleta pelo trato gastrointestinal, além da metabolização na primeira passagem hepática, liberando na circulação sistêmica pequenas concentrações da droga apesar da ingestão de altas doses. Administrado por via oral, é rapidamente absorvido e atinge picos de níveis séricos entre 1-2 h. Após injeção intramuscular, os picos plasmáticos são detectados em aproximadamente metade desse período.<sup>27</sup> MTX difunde-se e se acumula nos glóbulos vermelhos. No soro, cerca de 50% do medicamento é ligado de maneira reversível à albumina, o que faz com que o uso concomitante de outros medicamentos que também se ligam às proteínas possa aumentar sua toxicidade hematológica.<sup>28</sup> Uma vez absorvido, seus níveis no plasma têm redução trifásica: a primeira, rápida de distribuição, é seguida pela segunda de 2-4 h refletindo a excreção renal; a terceira, representa a meia-vida terminal de 10-27 h e é secundária à circulação êntero-hepática.<sup>29</sup> Essa meia-vida terminal, se for indevidamente prolongada em consequência de insuficiência renal, pode ser responsável pelos principais efeitos tóxicos da droga sobre a medula óssea e trato gastrointestinal.<sup>29</sup>

A enzima reduced folate carrier 1 (RFC1), proteína transportadora transmembrana ubíqua, pode limitar a absorção oral do MTX quando saturada, o que ocorre a partir de 15 mg.<sup>30</sup> Como alternativa, alguns estudos investigaram a possibilidade de seu uso tópico, o que diminuiria a ocorrência dos efeitos colaterais, e poderia aumentar a biodisponibilidade sem aumentar o risco de toxicidade. Todavia o MTX por ser hidrossolúvel, apresenta limitada capacidade de permear o estrato córneo, e seu uso na pele íntegra torna-se ineficaz.<sup>10</sup> Por isso, técnicas como eletroporação, iontoforese e lasers ablativos foram utilizados para aumentar sua permeação através da pele com resposta terapêutica no tratamento da psoríase em estudo realizado.

### Microinfusão de micropartículas (MMP®)

A técnica de MMP® (microinfusão de micropartículas), publicada pela primeira vez em 2013<sup>11</sup>, consiste na realização de micropuncturas na pele ultrapassando o

extrato córneo, aumentando a entrega de determinados ativos (conforme o que se deseja tratar), a partir de um dispositivo contendo microagulhas que fazem o drug delivery de medicações (Figura 8).



Fonte: Cheyenne, capturado em <https://tattooaja.com.br/>

**FIGURA 8** — Kit para microinfusão de micropartículas na pele: fonte, cabos, executor, executor em maior aumento, ponteira 23 Magnum e outras ponteiros disponíveis.

Na MMP<sup>®</sup> ocorre ablação da camada córnea e remoção das camadas mais superficiais da epiderme, facilitando a entrada de substâncias ativas nas camadas mais profundas.<sup>11</sup> Naeini et al.<sup>32</sup> realizaram a infusão de bleomicina em queloides e cicatrizes hipertróficas, enquanto Sadeghinia et al.<sup>32</sup> infundiram 5-FU em queloides. Ambos estudos mostraram resultados satisfatórios em relação à melhora do aspecto das lesões. Há poucas publicações que se utilizam da técnica do MMP<sup>®</sup> com infusão de MTX. Porém, autores<sup>32</sup> realizaram a técnica em 2 pacientes com melhora clínica de lesões de psoríase em placas após aplicações mensais de MTX sendo que um dos 2 tratados foi submetido a 3 sessões da MMP<sup>®</sup> com MTX 25 mg/ml com remissão completa das lesões. Não foram detectados níveis de MTX sérico no dia seguinte à aplicação, tampouco queixas de efeitos colaterais. No outro paciente, foi realizada 1 aplicação da MMP<sup>®</sup> com MTX nas lesões do dorso e do braço esquerdo com 25 mg/ml promovendo remissão das lesões, sem detecção da medicação na circulação e sem efeitos colaterais nos indivíduos avaliados.

Em relação à infusão de medicações através do MMP<sup>®</sup> nas alopecias cicatriciais e não cicatriciais, existem poucas publicações na literatura, porém com resultados favoráveis. Na alopecia androgenética, experimentou-se a administração de minoxidil 5% através de MMP<sup>®</sup> com resposta cosmeticamente satisfatória. Essa infusão mostrou ser opção eficaz e de baixa complexidade, com posologia confortável, podendo, inclusive, ser realizada em ambiente ambulatorial.

### Avaliação da terapêutica e seguimento

#### Escores de avaliação da AFF

##### LPPAI

O Índice de Atividade do Líquen Plano Pilar, do inglês – Lichen Planopilaris Activity Index (LPPAI), mostrou-se boa medida para monitorizar a efetividade de tratamentos de AFF. Entretanto, apresenta limitações, pois não avalia a extensão da doença, mas apenas

quantifica sinais e sintomas. Nesse escore são avaliados sintomas (prurido, dor e queimação), sinais (eritema difuso, eritema e queratose perifolicular), teste de tração anágena (medida de atividade) e progressão ou não da alopecia. É dado peso de 30% para os sintomas, 30% para os sinais, 25% para o teste de tração e 15% para a progressão da alopecia.<sup>33</sup>

##### FFASI

O Índice de Severidade da Alopecia Frontal Fibrosante (Frontal Fibrosing Alopecia Severity Index), FFASI (0-100)<sup>24</sup> é feito a partir de quadro padronizado de imagens que demonstrem o recesso da linha frontal dividida em 4 sessões (frontal, lateral direita e esquerda e posterior) e graduada em 5 graus de severidade. Cada grau recebe um escore (grau I=4; grau II=8; grau III=12; grau IV=16 e grau V= 20). Também é avaliado o grau de inflamação (eritema e queratose perifolicular) da banda frontal: sem inflamação, densidade normal=0; com inflamação ou redução da densidade=2; com inflamação e redução da densidade=4. Nessa sessão o escore máximo é de 84. Outras perdas de pelos (sobrancelhas, cílios, flexuras, membros superiores e inferiores) são: sem perda=0; perda parcial=1; perda total=2; escore máximo de 10. Características adicionais (escalpe típico do líquen plano pilar, pápulas de face, líquen plano cutâneo e variantes, líquen plano da mucosa oral, genital e ungueal): ausência=0; presença=1; escore máximo=6.

##### Uso dos escores

Uma das formas de avaliação da resposta ao tratamento é o uso dos 2 índices citados: LPPAI, FFASI a partir do grau de inflamação do couro cabeludo, sintomas que o paciente refira durante o questionário e progressão da doença.

Em estudo brasileiro que incluiu 22 pacientes com AFF tratados e avaliados a partir das escalas LPPAI e FFASI mostrou-se que elas não são satisfatórias se aplicadas separadamente, pois o escore final de ambas não se correlaciona diretamente, apenas se complementam.

##### Medidas frontotemporal e frontoglabelar

Outra forma utilizada para avaliar a resposta ao tratamento é a partir das medidas frontoglabelar, frontotemporal direita e esquerda antes e após o tratamento, metodologia já descrita na literatura.<sup>27</sup> O estudo de Rakowska et al.<sup>27</sup> evidenciou a parada da progressão da AAF após suspensão de isotretinoína ou acitretina a partir das medidas frontoglabelar (excluindo lonely hair) e fotos clínicas após 6,12 e 24 meses.

##### Fotos clínicas e tricoscopia

A partir de fotos clínicas semestrais, fotos de tricoscopia, pode-se fazer seguimento e avaliação adequados da parada ou não da progressão da inflamação da AFF. As fotografias clínicas devem seguir a mesma padronização de distância, luminosidade, posições (frente e perfis) e fazer uso da mesma câmera<sup>22</sup> (Figura 9).



**FIGURA 9** – Fotos clínicas: A) perfil direito; B) perfil esquerdo; C) foto frontal

A AFF, por se tratar de alopecia cicatricial linfocítica primária e progressiva, apresenta evolução clínica ainda obscura e o tratamento em monoterapia é desencorajado devido ser doença sistêmica multifatorial. De acordo com de Souza et al.<sup>38</sup>, para que ocorra resposta terapêutica, é necessário que o tratamento da AFF seja feito com combinação de drogas e, ainda assim, com uso de vias distintas de administração.

Vañó-Galván et al.<sup>34</sup> apontam que há falta de ensaios clínicos randomizados acerca do melhor tratamento para AFF; porém, as evidências disponíveis orientam sobre o potencial das abordagens terapêuticas já descritas. Em relação ao uso de MTX através da técnica de MMP® para o tratamento da AFF existem alguns casos relatando seu uso por via oral em pacientes com AFF, com resultados mistos.<sup>6</sup> Estudo realizado na Duke University, USA, 3 pacientes com AFF foram tratados com MTX via oral, e apenas 1 obteve estabilização da doença.<sup>35</sup> Da mesma forma, outro trabalho feito na Mayo Clinic, USA, com apenas 2 pacientes tratados com MTX por via sistêmica, mostrou que o medicamento foi capaz de evitar a progressão da doença.<sup>36,39</sup>

Já sabemos que MTX por ser molécula solúvel em água, tem capacidade limitada de permear o estrato córneo e o uso tópico em pele intacta é ineficaz.<sup>10</sup> Por isso, técnicas como eletroporação, iontoforese e lasers ablativos foram utilizadas com o objetivo de aumentar a penetração deste fármaco através da pele. Arbache et al.<sup>11</sup> descreveram a MMP® com drug delivery de MTX para tratamento de psoríase em placas, com remissão completa das lesões de 2 pacientes após 3 sessões, com intervalo de 2 semanas entre cada uma delas. No presente estudo, essa técnica mostrou melhora do prurido e da descamação do lado tratado ( $p < 0,05$ ), não havendo progressão da linha de implantação frontal, o que pode ser interpretado como parada da progressão da doença, tendo de impacto positivo na qualidade de vida.

Em pesquisa de autores brasileiros, a forma utilizada para avaliar a resposta ao tratamento foi a das medidas frontoglabelar, frontotemporal direita e esquerda, antes e após o tratamento. Observou-se que o tratamento impediu a progressão da retração da linha de implantação frontoglabelar. Essa metodologia de avaliação já havia sido descrita por Rakowska et al.<sup>27</sup>, evidenciando a parada da progressão da AFF mesmo após a suspensão das medicações em uso (no caso, isotretinoína e acitretina), a partir da medida frontoglabelar (excluindo o lonely hair), assim como as fotos clínicas após 6, 12 e 24 meses.

Presentemente, na análise comparativa entre o lado tratado e o não tratado, foi observado que as medidas frontoglabelar e frontoparietal direita tiveram redução significativa, enquanto que a frontoparietal esquerda apresentou aumento significativo. Assim sendo, observa-se que, em conformidade com a literatura, a avaliação das medidas entre os epicantos e a linha de implantação frontal, bem como a glabella e a faixa de alopecia frontal, são os parâmetros métricos mais importantes para avaliar a progressão desta doença fibrosante.

A comparação dos sintomas e achados clínicos pré e pós-tratamento demonstrou melhoria significativa do prurido e descamação, sendo mais presentes no lado não tratado (à esquerda), o que permite inferir que o tratamento melhorou essas queixas do lado tratado (à direita). O eritema e a queda capilar não foram parâmetros importantes para avaliar a resposta ao tratamento.

No que se refere ao uso da tricoscopia como medida de avaliação da atividade da AFF, até o momento não há estudos que demonstrem a correspondência entre os achados de tricoscopia e histologia em relação à atividade da AFF. Segundo Starace et al.<sup>37</sup>, a melhor forma de avaliar a progressão da AFF seria a presença de sintomas, como queda capilar, prurido, eritema, descamação e aumento da sensibilidade em couro cabeludo.

Em relação à análise da técnica do MMP® no tratamento da AFF, não há relatos na literatura sobre o uso dela para tratar alopecia cicatricial, mas sim a descrição dessa modalidade de tratamento em outras doenças. Outros autores<sup>38</sup> avaliaram o uso do MMP® com minoxidil a 5% para o tratamento da alopecia androgenética, com o total de 3 sessões mensais, evidenciando ser opção eficaz e de baixa complexidade, com posologia confortável, podendo ser realizada em ambiente ambulatorial.

A avaliação laboratorial após as 3 sessões de MMP® com drug delivery de MTX mostrou não haver alterações dos níveis séricos de transaminases, bilirrubinas ou disfunções orgânicas, renal e hematológica, o que permite inferir a não, ou pouca, absorção sistêmica do MTX o que faz do procedimento tratamento seguro.

De Souza et al.<sup>38</sup> conseguiram demonstrar, com certo ineditismo, que a técnica é promissora no controle da progressão da AFF, com baixos riscos associados ao MMP® ou à possível absorção sistêmica do MTX. Além disso, o tratamento tem posologia confortável, baixo custo – tanto da técnica como e do medicamento utilizado –, além de ser procedimento com baixa complexidade.<sup>39</sup>

Contudo mais estudos devem ser orientados aos resultados comparativos os vários tratamentos para ser possível confirmar qual ou quais são os mais apropriados.

## CONCLUSÃO

O tratamento do MMP® com MTX mostrou ser opção eficaz, bem tolerada e segura no tratamento da AFF, com redução significativa dos sintomas associados, além de impedir a progressão da doença. A tricoscopia e o LPPAI não foram bons instrumentos para avaliar a resposta ao

tratamento. Já as medidas frontoglábelar e frontotemporal bilateral mostraram-se estatisticamente satisfatórias para avaliar o resultado terapêutico.

#### Contribuição dos autores

Conceituação: Tatiane Elen e Souza

Investigação: Thelma L. Skare

Metodologia: Nicolau Gregori Czezczko

Redação (esboço original): Todos os autores

Redação (revisão e edição): Todos os autores

## REFERÊNCIAS

- Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(1):59-66. Doi: 10.1016/s0190-9622(97)70326-8
- Anzai A, Pirmez R, Vincenzi C, Fabbrocini G, Romiti R, Tosti A. Trichoscopy findings of frontal fibrosing alopecia on the eyebrows: A study of 151 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(5):1130-4. Doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.023
- Tavakolpour S, Mahmoudi H, Abedini R, Hesari KK, Kiani A, Daneshpazhoo M. Frontal fibrosing alopecia: An update on the hypothesis of pathogenesis and treatment. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(2):116-23. Doi: 10.1016/j.ijwd.2018.11.003
- Photiou L, Nixon RL, Tam M, Green J, Yip L. An update of the pathogenesis of frontal fibrosing alopecia: What does the current evidence tell us? *Australas J Dermatol*. 2019;60(2):99-104. Doi: 10.1111/ajd.12945.
- Kossard S, An update of the pathogenesis of frontal fibrosing alopecia: What does the current evidence tell us? *Australas J Dermatol*. 2019;60(4):335-6. Doi: 10.1111/ajd.13128
- Imhof R, Tolkachjov SN. Optimal Management of Frontal Fibrosing Alopecia: A Practical Guide. *Clin Cosmetol Invest Dermatol*. 2020;13:897-910. Doi: 10.2147/CCID.S235980
- Ferting R, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia treatment options. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(4):314-315. Doi: 10.5582/irdr.2016.01065
- Scribel M, Dutra H, Trueb RM. Autologous Hair Transplantation in Frontal Fibrosing Alopecia. *Int J Trichology*. 2018;10(4):169-171. Doi: 10.4103/ijt.ijt\_37\_18
- Schiff MH, Jaffe SJ, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses  $\geq 15$  mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1549-51. Doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228
- Taudorf EH, Lerche CM, Vissing AC, Philipsen PA, Hannibal J, D'Alvise J, et al. Topically applied methotrexate is rapidly delivered into skin by fractional laser ablation. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015;12(7):1059-69. Doi: 10.1517/17425247.2015.1031216
- Arbache S, Roth D, Steiner D, Breunig J, Michalany NS, Arbache ST, et al. Activation of melanocytes in idiopathic guttate hypomelanosis after 5-fluorouracil infusion using a tattoo machine: Preliminary analysis of a randomized, split-body, single blinded, placebo controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):212-215. Doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.019.
- Harland DP. Introduction to Hair Development. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1054:89-96. Doi: 10.1007/978-981-10-8195-8\_8
- Oh JW, Kloepfer J, Largan EA, Kim Y, Yeo J, Kim MJ, et al. A Guide to Studying Human Hair Follicle Cycling In Vivo. *J Invest Dermatol*. 2016;136(1):34-44. Doi: 10.1038/JID.2015.354
- Morgado-Carrasco D, Fustá-Novell X. Frontal Fibrosing Alopecia. *JAMA Dermatol*. 2020;156(2):92. Doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3110
- Kanti V, Constantinou A, Reygagne P, Vogt A, Kottner J, Blume-Peytavi U. Frontal fibrosing alopecia: demographic and clinical characteristics of 490 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1976-83. Doi: 10.1111/jdv.15735
- Wong D, Goldberg LJ. The depth of inflammation in frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: A potential distinguishing feature. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1183-4. Doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.011
- Pindado-Ortega C, Perna C, Saceda-Corralo D, Fernández-Nieto D, Jaén-Olasolo P, Vaño-Galván S. Frontal fibrosing alopecia: histopathological, immunohistochemical and hormonal study of clinically unaffected scalp areas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):e84-5. Doi: 10.1111/jdv.15977
- Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, Bulfone-Paus S, Paus R.
- Porriño-Bustamante ML, López-Nevot MA, Aneiros-Fernández J, Casado-Ruiz J, García-Linares S, Pedrinacci-Rodríguez S, et al. Study of Human Leukocyte Antigen (HLA) in 13 cases of familial frontal fibrosing alopecia: CYP21A2 gene p.V281L mutation from congenital adrenal hyperplasia linked to HLA class I haplotype HLA-A\*33:01; B\*14:02; C\*08:02 as a genetic marker. *Australasian Journal of Dermatology*. 2019;60:e195-200. Doi: 10.1111/ajd.12985
- Gaspar NK. DHEA and frontal fibrosing alopecia: molecular and physiopathological mechanisms. *An Bras Dermatol*. 2016;91(6):776-780. Doi: 10.1590/abd1806-4841.20165029
- Robinson G, McMichael A, Wang SQ, Lim HW. Sunscreen and frontal fibrosing alopecia: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):723-8. Doi: 10.1016/j.jaad.2019.09.085
- Kusano LDC, Brenner FAM. Frontal fibrosing alopecia: follow-up of a Brazilian group. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):365-6. Doi: 10.1590/abd1806-4841.20197941
- Alessandrini A, Bruni F, Piraccini BM, Starace M. Common causes of hair loss - clinical manifestations, trichoscopy and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):629-40. Doi: 10.1111/jdv.17079
- Holmes S, Ryan T, Young D, Harries M, Hair B, Nails Society. Frontal Fibrosing Alopecia Severity Index (FFASI): a validated scoring system for assessing frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):203-7. Doi: 10.1111/bjd.14445. Epub 2016 May 27
- Babahosseini H, Tavakolpour S, Mahmoudi HR, Balighi K, Teimourpour A, Ghodsi SZ, Abedini R, et al. Lichen planopilaris: retrospective study on the characteristics and treatment of 291 patients. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(6):598-604. Doi: 10.1080/09546634.2018.1542480
- Ramos PM, Anzai A, Duque-Estrada B, Melo DF, Stenberg F, Santos LDN, et al. Consensus on the treatment of alopecia areata - Brazilian Society of Dermatology. 2020;95(Suppl 1):39-52. Doi: 10.1016/j.abd.2020.05.006
- Rakowska A, Gradzinska A, Olszewska M, Rudnicka L. Efficacy of isotretinoin and Acitretin in Treatment of Frontal Fibrosing Alopecia: Retrospective Analysis of 54 Cases. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(10):988-92.
- Puig L. Methotrexate: new therapeutic approaches. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(6):589-9. Doi: 10.1016/j.ad.2012.11.017
- Jeric B, Maksimovic N, Damnjanovic T. Methotrexate pharmacogenetics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics*. 2019;20(17):1235-45. Doi: 10.2217/pgs-2019-0121
- Pannu AK. Methotrexate overdose in clinical practice. *Curr Drug Metab*. 2019;20(9):714-19. Doi: 10.2174/1389200220666190806140844
- Naeini FF, Najafian J, Ahmadpour K. Bleomycin tattooing as a promising therapeutic modality in large keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg*. 2006;32(8):1032-9. Doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32225.x
- Sadghinia A, Sadghinia S. Comparison of the efficacy of intralesional triamcinolone acetonide and 5-fluorouracil tattooing for the treatment of keloids. *Dermatol Surg*. 2012;38(1):104-9. Doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02137.x
- Kaur H, Nikam BP, Jamale VP, Kale MS. Lichen Planus Severity Index: A new, valid scoring system to assess the severity of cutaneous lichen planus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020;86(2):169-75. Doi: 10.4103/ijdl.IJDVL\_650\_17
- Vañó-Galván S, Camacho F. New Treatments for Hair Loss. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(3):221-8. Doi: 10.1016/j.ad.2016.11.010
- Ladizinski B, Bazakas A, Selim MA, Olsen EA. Frontal fibrosing alopecia: a retrospective review of 19 patients seen at Duke University. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):749-55. Doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.043
- Alegre-Sánchez A, Saceda-Corralo D, Bernádez C, Molina-Ruiz AM, Arias-Santiago S, Vaño-Galván S. Frontal fibrosing alopecia in male patients: a report of 12 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):e112-4. Doi: 10.1111/jdv.13855
- Starace M, Orlando G, Alessandrini A, Baraldi C, Bruni F, Piraccini BM. Diffuse variants of scalp lichen planopilaris: Clinical, trichoscopic, and histopathologic features of 40 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(6):1659-67. Doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.006
- de Souza TE, Fabre AB, Medeiros KB, Skare TL, Lourenço C de M, de Souza ACM, et al. Efficacy of methotrexate microinfusion in scalp lesions of patients with fibrosing frontal alopecia: a prospective controlled trial. *SciELO Preprints*. Doi: 10.1590/SciELOPreprints.4313
- Frare E, Kahlow BS, Skare TL. Artrite reumatoide: associação entre atividade da doença, funcionalidade, qualidade de vida e conhecimento dos pacientes. 2022;80(2):70-3. Doi: 10.55684/80.2.16