

Fatores de crescimento tópicos na alopecia androgenética

Plausibilidade molecular evidência clínica e limites farmacotécnicos

Denise C. Braga

Instituto Brasileiro de Biofísica e Saúde Integrativa e Laboratório TreeBios

Brasília, Distrito Federal, Brasil

Artigo de revisão narrativa

Resumo

Fatores de crescimento participam da comunicação entre papila dérmica, queratinócitos, bainhas foliculares, matriz extracelular e microvasculatura. Essa função fisiológica tem estimulado a inclusão de VEGF, EGF, IGF-1 e TGF- β 1 recombinantes em fórmulas tópicas para alopecia androgenética, frequentemente em associação ao minoxidil. Esta revisão narrativa examina a coerência biológica, o nível de evidência e os requisitos farmacotécnicos de uma formulação que descreve cada fator na concentração de 1%. Estudos celulares, ex vivo e animais sustentam a participação do VEGF na angiogênese perifolicular, do IGF-1 na manutenção da anágena e das vias TGF- β e EGFR na regulação do ciclo folicular. Contudo, esses achados não demonstram eficácia clínica de proteínas recombinantes tópicas na alopecia androgenética. TGF- β 1 é particularmente questionável porque modelos da doença o relacionam à inibição de células epiteliais e ao remodelamento fibrótico; EGF apresenta efeitos dependentes do compartimento celular e pode induzir alterações semelhantes à catágena. Além disso, a expressão percentual é ambígua sem teor real, potência, isoforma, pureza e caracterização do insumo. Proteínas exigem controle de estabilidade, compatibilidade, atividade biológica e sistema de entrega capaz de superar a barreira cutânea. Conclui-se que a formulação analisada não possui suporte suficiente para recomendação rotineira. A inovação translacional exige demonstração de dose, estabilidade, biodisponibilidade, segurança e benefício clínico, não apenas plausibilidade molecular.

Palavras-chave: alopecia androgenética; fatores de crescimento; VEGF; IGF-1; EGF; TGF- β 1; formulação tópica.

Abstract

Growth factors participate in communication among the dermal papilla, keratinocytes, follicular sheaths, extracellular matrix, and microvasculature. This physiological role has encouraged the inclusion of recombinant VEGF, EGF, IGF-1, and TGF- β 1 in topical formulations for androgenetic alopecia, often combined with minoxidil. This narrative review examines the biological coherence, level of evidence, and pharmaceutical requirements of a formulation listing each factor at 1%. Cell, ex vivo, and animal studies support roles for VEGF in perifollicular angiogenesis, IGF-1 in anagen maintenance, and TGF- β and EGFR signaling in hair-cycle regulation. These findings, however, do not demonstrate clinical efficacy of topically applied recombinant proteins in androgenetic alopecia. TGF- β 1 is particularly questionable because disease models associate it with epithelial growth suppression and fibrotic remodeling; EGF has compartment-dependent effects and may induce catagen-like changes. Percentage strength is also ambiguous without actual protein content, potency, isoform, purity, and raw-material characterization. Proteins require validated stability, compatibility, biological activity, and delivery capable of overcoming the skin barrier. The analyzed formulation therefore lacks sufficient support for routine recommendation. Translational innovation requires evidence of dose, stability, bioavailability, safety, and clinical benefit rather than molecular plausibility alone.

Keywords: androgenetic alopecia; growth factors; VEGF; IGF-1; EGF; TGF- β 1; topical formulation.

1 Introdução

A alopecia androgenética é caracterizada por miniaturização progressiva de folículos geneticamente suscetíveis sob influência androgênica. A conversão local de testosterona em di-hidrotestosterona e a ativação do receptor androgênico na papila dérmica alteram sinais parácrinos dirigidos ao epitélio folicular. Esse processo encurta a fase anágena, modifica a produção da haste e, ao longo do tempo, reduz o calibre dos fios.

A ampliação do conhecimento molecular trouxe para a prática tricológica nomes como fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento semelhante à insulina 1, fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento transformador beta 1. A denominação fator de crescimento, entretanto, não informa sozinha a direção do efeito. Uma molécula pode estimular uma população celular e inibir outra; pode ser favorável na reparação de uma ferida e inadequada em um compartimento folicular específico.

A pergunta central desta revisão é se uma formulação contendo minoxidil 5%, VEGF 1%, EGF 1%, IGF-1 1% e TGF- β 1 1% possui coerência fisiológica, sustentação clínica e justificativa farmacotécnica suficientes para tratamento rotineiro da alopecia androgenética. A síntese disponível indica que não.

2 Escopo e método

Foi realizada revisão narrativa de estudos mecanísticos, experimentos com folículos humanos, modelos animais, revisões sobre alopecia androgenética, formulação de proteínas terapêuticas e administração transdérmica de biológicos. Foram priorizados artigos indexados e fontes primárias relacionados diretamente a VEGF, IGF-1, EGF, TGF- β 1 e ao desenvolvimento farmacêutico de proteínas. Os resultados foram classificados segundo o tipo de evidência, sem converter achados *in vitro* em recomendações clínicas.

A análise concentra-se em proteínas recombinantes adicionadas a uma preparação tópica convencional. Seus resultados não podem ser automaticamente transferidos para peptídeos biomiméticos, plasma rico em plaquetas, produtos autólogos, vesículas extracelulares ou sistemas de liberação patenteados, pois cada intervenção possui composição, via, dose e controle de qualidade próprios.

3 O folículo como sistema biológico dinâmico

O folículo piloso é um mini-órgão que alterna crescimento, regressão e repouso. Durante esse ciclo, células da matriz proliferam e se diferenciam para formar a haste, queratinócitos das bainhas reorganizam-se, células da papila dérmica modulam sinais epitélio-mesenquimais, a microvasculatura se adapta à demanda metabólica e a matriz extracelular é remodelada.

Por essa razão, o efeito de um ligante depende do receptor disponível, da célula atingida, da concentração, do tempo de exposição e da fase do ciclo. A simples presença de uma molécula em uma via

fisiológica não demonstra que sua administração externa reproduzirá o mesmo efeito nem que o aumento indiscriminado do sinal será benéfico.

4 TGF beta 1 e o conflito de direção terapêutica

TGF- β 1 participa de regulação imunológica, diferenciação, apoptose, cicatrização e remodelamento tecidual. Portanto, não é uma molécula universalmente prejudicial. No contexto específico da alopecia androgenética, porém, modelos experimentais identificaram uma relação entre ativação androgênica da papila dérmica, aumento de TGF- β 1 e supressão da proliferação de queratinócitos. Em cocultura, a neutralização de TGF- β 1 reduziu parte do efeito inibitório induzido por andrógeno (INUI et al., 2003).

Outro estudo demonstrou que espécies reativas de oxigênio participavam da indução de TGF- β 1 por andrógeno em células da papila dérmica, conectando sinalização androgênica, estresse oxidativo e comunicação parácrina (SHIN et al., 2013). Há também evidência experimental de indução de procolágeno e discussão crescente sobre fibrose perifolicular, mas a relevância clínica e os alvos antifibróticos específicos ainda precisam de validação (WON et al., 2006; LI et al., 2025).

Esses dados não provam que bloquear TGF- β 1 trate a doença, mas tornam biologicamente questionável adicionar TGF- β 1 recombinante a uma fórmula destinada a manter crescimento folicular. Uma proposta nessa direção exigiria demonstração robusta de isoforma, dose, alvo celular, janela temporal, segurança e benefício clínico. Essa demonstração não está estabelecida.

5 VEGF e angiogênese perifolicular

VEGF regula angiogênese e permeabilidade vascular. Durante a fase anágena, o folículo apresenta elevada atividade metabólica e uma rede vascular desenvolvida. Em modelo murino, superexpressão de VEGF aumentou vascularização perifolicular, tamanho folicular e crescimento dos pelos, sustentando sua relevância fisiológica (YANO; BROWN; DETMAR, 2001).

Em células humanas da papila dérmica, o minoxidil aumentou a expressão de VEGF mRNA e a produção da proteína. O achado oferece um mecanismo possível para parte da ação do medicamento, mas não demonstra que adicionar VEGF recombinante ao minoxidil produza benefício incremental (LACHGAR et al., 1998). A afirmação de que VEGF participa da biologia folicular é sustentada; a afirmação de que VEGF tópico a 1% trata alopecia androgenética ainda não é.

6 IGF 1 e manutenção da fase anágena

IGF-1 atua em sobrevivência, metabolismo e proliferação celular. Em cultura de folículos humanos, IGF-1 em concentrações nanomolares ou de nanogramas por mililitro sustentou crescimento e reduziu a entrada prematura em estado semelhante à catágena. O efeito máximo descrito naquele sistema ocorreu em torno de 10 ng/mL (PHILPOTT; SANDERS; KEALEY, 1994). Outros estudos experimentais

associaram IGF-1 a efeito antiapoptótico e à modulação de fatores derivados de plaquetas (AHN et al., 2012).

Esses achados justificam investigação, mas permanecem pré-clínicos. Concentração de cultura não pode ser convertida diretamente em dose tópica, pois veículo, barreira cutânea, degradação, distribuição e depuração são diferentes. Assim, o interesse fisiológico do IGF-1 não valida por si só o uso de proteína recombinante a 1% no couro cabeludo.

7 EGF e efeitos dependentes do compartimento celular

O EGF ilustra por que o nome fator de crescimento pode induzir erro. Em folículos humanos isolados, a exposição ao EGF estimulou síntese de DNA na bainha radicular externa, mas inibiu a síntese de DNA nas células da matriz e a produção da fibra. A morfologia resultante foi descrita como semelhante a uma transição para catágena (PHILPOTT; KEALEY, 1994).

Isso não significa que toda sinalização por EGFR seja incompatível com crescimento capilar. Significa que o efeito é contextual e que estimular um receptor sem definir o compartimento alvo pode produzir respostas opostas. O uso tópico rotineiro de EGF recombinante para alopecia androgenética exige ensaios específicos de dose, formulação, segurança e eficácia, não apenas extrapolação de sua função em reparação tecidual.

Quadro 1 — Interpretação dos fatores presentes na fórmula analisada

Fator	Papel biológico relevante	Base disponível	Conclusão para uso tópico em AGA
VEGF	Angiogênese e adaptação vascular durante a anágena.	Modelos animais e células da papila dérmica; minoxidil pode elevar sua expressão.	Plausibilidade fisiológica, mas benefício clínico de VEGF recombinante tópico não demonstrado.
IGF-1	Sobrevivência celular e manutenção da anágena.	Folículos humanos ex vivo e modelos experimentais.	Promissor para pesquisa; dose tópica, entrega e eficácia clínica permanecem indefinidas.
EGF	Sinalização por EGFR em diferentes compartimentos foliculares.	Em folículos humanos, aumentou proliferação da bainha externa, mas inibiu matriz e fibra.	Efeito conflitante e dependente de contexto; não deve ser tratado como estimulante universal.
TGF- β 1	Remodelamento, imunorregulação, apoptose e matriz extracelular.	Em modelos de AGA, associado a supressão epitelial e vias fibróticas.	Direção terapêutica questionável; ausência de sustentação clínica para adição rotineira.

8 O que significa uma concentração de 1 por cento

A indicação VEGF 1%, EGF 1% ou IGF-1 1% é insuficiente sem identificar o que a porcentagem mede. Se 1% m/v significasse proteína pura, corresponderia a 1 g em 100 mL, ou 10 mg/mL. Em um

frasco de 15 mL, seriam 150 mg de cada proteína. Essa magnitude não pode ser comparada diretamente aos 10 ng/mL usados em cultura de folículos, mas evidencia a necessidade de especificação farmacêutica.

Em matérias-primas comerciais, 1% do insumo pode representar 1% de uma solução que contém quantidade muito menor da proteína. Nesse caso, o percentual prescrito não informa a concentração final do componente biologicamente ativo. Também não informa se a molécula mantém potência após incorporação.

Uma avaliação técnica precisa conhecer identidade e isoforma, concentração real, pureza, potência medida por ensaio biológico, sistema de expressão, excipientes do insumo, pH, conservantes, compatibilidade com os demais componentes, recipiente, temperatura, proteção da luz, prazo de validade e condições de transporte. Sem esses elementos, o número percentual transmite precisão aparente, não dose farmacologicamente definida.

9 Estabilidade molecular e compatibilidade da fórmula

Proteínas dependem de estrutura tridimensional para reconhecer receptores. Oxidação, desaminação, alteração de pontes dissulfeto, adsorção a superfícies, agitação, interfaces ar-líquido, luz, temperatura e pH podem modificar sua conformação, causar agregação ou reduzir atividade. O desenvolvimento de biofármacos utiliza estudos específicos de formulação e processo justamente porque não existe veículo universalmente estável para todas as proteínas (KRAUSE; ŞAHİN, 2019).

Misturar vários fatores recombinantes a uma solução convencional de minoxidil acrescenta interações com solventes, antioxidantes, conservantes e outros excipientes. Transparência, ausência de precipitado e odor normal não provam integridade molecular. Estabilidade visual não equivale a estabilidade química, estabilidade física nem potência biológica.

10 Barreira cutânea e entrega ao alvo

Mesmo uma proteína intacta precisa alcançar o compartimento folicular em concentração ativa. O estrato córneo restringe a entrada de moléculas grandes, hidrofílicas e estruturalmente sensíveis. A via folicular pode funcionar como reservatório, mas presença sobre o couro cabeludo não demonstra acesso à papila dérmica nem ativação seletiva do receptor pretendido.

Revisão recente sobre administração transdérmica de biológicos destaca barreira cutânea, estabilidade, capacidade de dose, metabolismo local, imunogenicidade e reprodutibilidade de fabricação como obstáculos centrais (VORA et al., 2026). Tecnologias como nanocarreadores, microagulhas, iontoforese e outros métodos físicos podem modificar a entrega, mas cada sistema precisa de validação própria. Aumentar permeação também pode aumentar exposição sistêmica, irritação e risco imunológico.

11 Proteínas recombinantes peptídeos biomiméticos e PRP

Proteína recombinante é produzida por um sistema biológico de expressão e deve ser caracterizada quanto a identidade, pureza, estrutura e potência. Peptídeo biomimético é uma sequência menor projetada

para reproduzir parte de uma interação; não possui automaticamente a mesma farmacologia da proteína completa. Evidência de um peptídeo específico não valida outro, e marketing baseado no nome da via não substitui ensaio clínico.

O plasma rico em plaquetas é uma intervenção autóloga complexa, aplicada por injeção, que libera uma mistura variável de fatores, citocinas e proteínas adesivas. Meta-análise de ensaios randomizados encontrou sinal de aumento da densidade capilar, mas classificou a evidência como baixa devido à heterogeneidade e ao viés de publicação (KIELING et al., 2024). Mesmo quando o PRP mostra benefício, isso não comprova eficácia de VEGF, EGF, IGF-1 ou TGF-β1 isolados em um sérum tópico.

12 Da plausibilidade à prática clínica

O percurso translacional inclui identificação do mecanismo, seleção do candidato, dose, formulação, estabilidade, toxicologia, farmacocinética, farmacodinâmica, ensaios clínicos e reprodutibilidade. O exemplo da finasterida tópica é instrutivo: a proposta passou por desenvolvimento farmacocinético e ensaio fase III antes de sustentar afirmações de eficácia, e ainda demonstrou alguma redução sistêmica de DHT. Via tópica, portanto, não significa ausência de exposição sistêmica (PIRACCINI et al., 2022).

Para fatores de crescimento recombinantes tópicos, faltam elos essenciais dessa cadeia. O conhecimento disponível permite discutir mecanismos e formular hipóteses, mas não recomendar a associação analisada como tratamento validado.

Quadro 2 — Verificação mínima antes de aceitar uma fórmula com fatores de crescimento

Domínio	Pergunta técnica	Evidência necessária
Identidade	Qual proteína, isoforma, origem e grau de pureza estão presentes?	Certificado analítico e método de identificação do lote.
Dose	Qual é a concentração final da proteína ativa e o que significa o percentual?	Teor quantitativo em unidade de massa ou atividade por volume.
Potência	A molécula ainda ativa o receptor após incorporação?	Ensaio biológico validado no produto final.
Estabilidade	pH, solventes, conservantes, recipiente e temperatura preservam a proteína?	Estudo físico, químico e funcional durante o prazo de uso.
Entrega	A proteína alcança o compartimento folicular em dose ativa?	Estudo de permeação, retenção folicular e distribuição no alvo.
Segurança	Há irritação, sensibilização, imunogenicidade ou exposição sistêmica?	Avaliação toxicológica e dados clínicos para a via proposta.
Eficácia	A fórmula melhora desfechos objetivos em pessoas com AGA?	Ensaio clínico controlado com densidade, calibre, fotografia padronizada e seguimento.

13 Limitações da evidência

A maior parte dos dados sobre fatores isolados vem de células, folículos em cultura ou animais. Esses modelos são essenciais para compreender mecanismos, mas não reproduzem integralmente a barreira cutânea, a variabilidade clínica, o metabolismo, a imunogenicidade ou o uso prolongado. A literatura também utiliza espécies, isoformas, doses e veículos diferentes, dificultando comparações diretas.

A ausência de ensaio clínico não prova ineficácia absoluta; demonstra incerteza. Entretanto, quanto mais complexa e biologicamente ativa for a formulação, maior deve ser a exigência de caracterização e evidência antes do uso rotineiro, especialmente quando há um possível conflito entre a direção terapêutica desejada e o mecanismo conhecido de um componente.

14 Considerações finais

VEGF e IGF-1 possuem plausibilidade relevante para a biologia folicular, mas não estão clinicamente validados como proteínas recombinantes tópicas a 1% para alopecia androgenética. EGF apresenta respostas opostas entre compartimentos foliculares. TGF- β 1 é o componente mais questionável da associação, pois modelos da doença o relacionam à supressão epitelial e ao remodelamento fibrótico.

A fórmula contendo minoxidil 5%, VEGF 1%, EGF 1%, IGF-1 1% e TGF- β 1 1% não possui, na forma descrita, sustentação suficiente para recomendação rotineira. O problema não é a existência dos fatores de crescimento, mas a extrapolação entre participação fisiológica e eficácia terapêutica. Uma formulação avançada precisa definir identidade, dose, potência, estabilidade, entrega, segurança e benefício clínico de cada componente.

Na ciência aplicada à tricologia, mecanismo é o início da investigação. A recomendação clínica só se torna defensável quando a cadeia translacional foi demonstrada de maneira proporcional ao risco e à afirmação terapêutica.

Referências

AHN, S. Y. et al. Effect of IGF-I on hair growth is related to the anti-apoptotic effect of IGF-I and up-regulation of PDGF-A and PDGF-B. *Annals of Dermatology*, v. 24, n. 1, p. 26–31, 2012. DOI: <https://doi.org/10.5021/ad.2012.24.1.26>.

INUI, S. et al. Identification of androgen-inducible TGF-beta1 derived from dermal papilla cells as a key mediator in androgenetic alopecia. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, v. 8, n. 1, p. 69–71, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12174.x>.

KIELING, L. et al. Is autologous platelet-rich plasma capable of increasing hair density in patients with androgenic alopecia? A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 99, n. 6, p. 847–862, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.01.002>.

KRAUSE, M. E.; ŞAHİN, E. Chemical and physical instabilities in manufacturing and storage of therapeutic proteins. *Current Opinion in Biotechnology*, v. 60, p. 159–167, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.01.014>.

LACHGAR, S. et al. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *British Journal of Dermatology*, v. 138, n. 3, p. 407–411, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02115.x>.

LI, L. et al. The role of fibrosis in androgenetic alopecia: mechanisms and implications. *Skin Appendage Disorders*, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1159/000549748>.

PHILPOTT, M. P.; KEALEY, T. Effects of EGF on the morphology and patterns of DNA synthesis in isolated human hair follicles. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 102, n. 2, p. 186–191, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12371760>.

PHILPOTT, M. P.; SANDERS, D. A.; KEALEY, T. Effects of insulin and insulin-like growth factors on cultured human hair follicles: IGF-I at physiologic concentrations is an important regulator of hair follicle growth in vitro. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 102, n. 6, p. 857–861, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12382494>.

PIRACCINI, B. M. et al. Efficacy and safety of topical finasteride spray solution for male androgenetic alopecia: a phase III, randomized, controlled clinical trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 36, n. 2, p. 286–294, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.17738>.

SHIN, H. et al. Induction of transforming growth factor-beta 1 by androgen is mediated by reactive oxygen species in hair follicle dermal papilla cells. *BMB Reports*, v. 46, n. 9, p. 460–464, 2013. DOI: <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2013.46.9.228>.

VORA, L. K. V. et al. Transdermal delivery of biologics. *Journal of Controlled Release*, v. 398, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2026.115214>.

WON, C. H. et al. Perifollicular fibrosis: pathogenetic role in androgenetic alopecia. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 29, n. 6, p. 1246–1250, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.29.1246>.

YANO, K.; BROWN, L. F.; DETMAR, M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *Journal of Clinical Investigation*, v. 107, n. 4, p. 409–417, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI11317>.