



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Minoxidil no tratamento da alopecia androgenética

Pedro Fábio Mota Reis

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

Professora Doutora Isabel Maria Júlio Silva

2023



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Minoxidil no tratamento da alopecia androgenética

Pedro Fábio Mota Reis

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

Professora Doutora Isabel Maria Júlio Silva

2023

Minoxidil no tratamento da alopecia androgenética

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

[Assinatura do aluno]

Copyright© 2023 [Pedro Fábio Mota Reis]

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Este espaço é dedicado àqueles que deram a sua contribuição para que esta dissertação fosse realizada. A todos eles deixo aqui o meu agradecimento sincero.

À minha querida mãe, por todos os valores que me transmitiu, e por todo o carinho e amor com que o fez. Tem sido todo o suporte da minha vida, pois tudo o que sou e tenho, a ela devo. Por me apoiar e ajudar em todas as minhas decisões incondicionalmente.

À minha companheira, mãe do meu príncipe e futura esposa, pelo seu apoio, incentivo e compreensão. Por todo o amor e por tudo o que representa para mim.

Ao meu irmão, por todo o carinho, pela motivação e pela força que sempre me transmitiu ao longo de todo o meu percurso académico.

À minha avó, por rezar por mim todos os dias e pedir a Deus que eu tenha saúde para realizar todos os meus sonhos.

Aos meus amigos e colegas de curso, pelo seu apoio, amizade e companheirismo ao longo desta caminhada.

À Professora Doutora Isabel Júlio, uma pessoa muito especial na minha carreira académica e que considero uma amiga. Por toda a sabedoria transmitida, pela competência com que orientou este trabalho e toda a disponibilidade prestada, desde o início do meu percurso académico.

E por fim, quero deixar um agradecimento especial à Sra. Dra. Maria Antónia, e ao seu esposo Sr. Dr. Reis Oliveira, proprietários da Farmácia Amparo em Portimão, farmácia da qual eu tenho o maior gosto e prazer de fazer parte. Por todo o apoio, incentivo, compreensão e ensinamentos transmitidos.

Quero também dedicar esta dissertação à Sra. Dra. Maria Antónia que infelizmente já não se encontra entre os demais, mas que tenho a certeza que se iria orgulhar muito de mim. Onde quer que esteja o meu sincero obrigado Sra. Dra.

Resumo

A alopecia é uma condição em que ocorre perda de cabelo ou de pelo em qualquer parte do corpo. Apesar de não ser uma doença que coloque em risco a vida dos pacientes, afeta-os psicologicamente, levando a uma baixa autoestima, insatisfação com a sua aparência física, podendo estes pacientes evoluírem para um estado de depressão (1).

Existem diferentes tipos de alopecia, sendo os mais comuns a alopecia areata e a alopecia androgenética. O primeiro é caracterizado pela perda de cabelo ou de pelos em áreas ovais do couro cabeludo ou em outras partes do corpo como as sobrancelhas e a barba. Cerca de 1% a 2% da população, de ambos os sexos, são afetados por este tipo de alopecia, e a mesma pode surgir em qualquer idade, embora em 60% dos casos os seus portadores tenham menos de 20 anos (2). A alopecia androgenética é o tipo mais comum de queda de cabelo, afetando 85% dos homens e 40% das mulheres. Inicia-se na adolescência e fica mais aparente entre os 40 e 50 anos de idade. Pode ter origem genética, hormonal ou ser causada por uma doença sistémica, embora a causa exata permaneça indeterminada (3).

O minoxidil foi um fármaco desenvolvido na década de 60 que tem como efeito farmacológico a diminuição da pressão arterial ao promover a vasodilatação. Como esta terapêutica era prescrita, por via oral, em doses elevadas (entre 10 – 40 mg), apresentava diversos efeitos colaterais, destacando-se a hipertricose (4). Desta forma, devido à descoberta do seu potencial como estimulador de crescimento de cabelo, o minoxidil foi desenvolvido na forma tópica para o tratamento da alopecia androgenética (entre 2 – 5 %). Quanto ao uso na forma oral, os estudos concentram-se na utilização de baixas doses de minoxidil (0,25 – 5 mg) de forma a beneficiar do seu efeito de hipertricose e controlar o seu efeito anti-hipertensor (5).

Neste contexto, a presente monografia teve como objetivo estudar o papel do minoxidil, em diferentes formas farmacêuticas, no tratamento da alopecia androgenética, bem como relevar o papel do farmacêutico na abordagem ao utente com alopecia.

Palavras-Chave: Alopecia; Alopecia androgenética; Minoxidil; Minoxidil oral; Minoxidil tópico

Abstract

Alopecia is a condition in which hair or hair loss occurs anywhere on the body. Although it is not a life-threatening disease, it affects patients psychologically, leading to low self-esteem, dissatisfaction with their physical appearance and can even become a case of depression (1).

There are different types of alopecia, the most common of which are alopecia areata and androgenetic alopecia. The former is characterized by hair or hair loss in oval areas of the scalp or other parts of the body such as eyebrows and beard. About 1% to 2% of the population, of both sexes, are affected by this type of alopecia, and it can appear at any age, although in 60% of cases its carriers are under 20 years of age (2).

Androgenetic alopecia is the most common type of hair loss, affecting 85% of men and 40% of women. It starts in adolescence and becomes more apparent between the ages of 40 and 50. It may have a genetic, hormonal origin or be caused by a systemic disease; however, the exact cause remains undetermined (3).

Minoxidil is a drug discovered in the 1960s, capable of reducing blood pressure by promoting vasodilatation. As this medication was used orally in high doses, between 10-40mg, it presented several side effects, one of which and the most noted was hypertrichosis (4). In this way, due to the discovery of its potential as a hair growth stimulator, minoxidil was developed in a topical form for the treatment of androgenetic alopecia (between 2 – 5 %). As for its use in oral form, studies focus on the use of low doses of minoxidil (0.25 – 5 mg) to benefit from its hypertrichosis effect and control its antihypertensive effect (5).

In this monograph we will study the role of minoxidil, in different pharmaceutical forms, in the treatment of androgenetic alopecia, as well as to highlight the role of the pharmacist in the approach to the user.

Keywords: Alopecia; Androgenetic Alopecia; Minoxidil; Oral Minoxidil; Topical minoxidil

Índice

Resumo	v
Abstract	vi
Índice	vii
Índice de figuras	ix
Lista de abreviaturas e acrónimos	xii
1. Introdução	1
2. História	4
3. Estrutura capilar	4
3.1. Estrutura morfológica do cabelo	5
3.2. Estrutura molecular do cabelo	10
3.3. Ciclo capilar	11
4. Alopecia	14
4.1. Epidemiologia	15
4.2. Etiologia e tipos de alopecia	16
4.3. Fisiopatologia	19
4.4. Quadro clínico	20
4.5. Diagnóstico	23
4.5.1. Diagnóstico diferencial	23
4.5.2. Diagnóstico da patologia.....	24
4.6. Tratamentos	27
4.6.1. Tratamento hormonal.....	27
4.6.2. Tratamentos alternativos	29
4.6.3. Tratamento cirúrgico.....	31
5. Terapêutica farmacológica: minoxidil	32
5.1. Minoxidil: “De anti-hipertensor a estimulante do crescimento capilar”	32
5.2. Farmacologia	32
5.2.1. Mecanismos de ação	33
5.3. Ação do minoxidil na queda de cabelo	36
5.4. Farmacocinética	37

5.4.1.	Absorção	37
5.4.2.	Distribuição e metabolismo	37
5.4.3.	Excreção.....	38
5.5.	Efeitos adversos do minoxidil.....	38
5.6.	Associação do minoxidil e finasterifa	39
5.7.	Dutasterida	42
6.	Papel do farmacêutico na abordagem ao utente com alopecia	43
7.	Conclusões	45
8.	Referências bibliográficas	47

Índice de figuras

- Figura 3.1.** Morfogenia do folículo piloso: Indução da placóide (I); Progressão da placóide (II); Gêrmen; Fixação capilar; Fixação bolbular; Diferenciação do folículo capilar. Adaptada de (23).....7
- Figura 3.2.** Estrutura do folículo piloso. Adaptada de (24)8
- Figura 3.3.** Representação esquemática da seção transversal de uma fibra de cabelo humano (a); imagem de uma microscopia eletrónica de varredura do corte transversal do fio de cabelo (b). Adaptada de (25)8
- Figura 3.4.** As três camadas da cutícula: camada A, exocutícula (Exo) e endocutícula (Endo), captadas por MET (Microscopia eletrónica de transmissão) Adaptada de (27)9
- Figura 3.5.** Estrutura da α -queratina assumida pela queratina. Adaptada de (29)10
- Figura 3.6.** Diferentes fases do ciclo capilar: anagénesse (fase de crescimento; dura entre dois e sete anos e determina o comprimento do pelo), catagénesse (fase de transição; dura cerca de 10 dias; o folículo piloso encolhe e solta-se da papila dérmica) e telogénese (fase de repouso; dura aproximadamente três meses; cerca de 10-15% dos pelos encontram-se nesta fase; enquanto um pelo antigo repousa, um novo começa a fase de crescimento). Adaptada de (23)13
- Figura 4.1.** Miniaturização gradual do folículo piloso e encurtamento da fase de crescimento anagénica mediada pela di-hidrotestosterona (DHT). A testosterona através da enzima 5-alfa redutase transforma-se em DHT que por sua vez leva a miniaturização do folículo. Adaptada de (13).....18
- Figura 4.2.** Escala Ludwig que classifica a alopecia androgenética feminina, aumentando a gravidade do grau I (alopecia mínima com o cabelo com pouco volume), para o grau II (maior mancha sem cabelo) até ao III, o grau mais grave, onde existe uma falta de cabelo bem visível. O grau I pode ainda ser categorizado em quatro níveis dependendo da área de cabelo afetada sendo o nível 1 o menos afetado e o nível 4 o mais afetado. Já o grau II categoriza-se em dois níveis,

sendo de igual forma, o nível 1 o menos afetado e o nível 2 o mais afetado. Adaptada de (41).....21

Figura 4.3. Escala de Hamilton-Norwood que classifica a alopecia androgenética masculina, aumentando a gravidade do grau I ao VII, representando este último o grau mais grave, caracterizado por uma única faixa de cabelo de orelha a orelha. Adaptada de (39).....22

Figura 4.4. Deflúvio telogénico: (a) em todos o couro cabeludo e (b) área temporal mais evidente. Adaptada de (43,76)24

Figura 4.5. (A) Dermatoscopia a evidenciar a presença de apenas um cabelo por unidade folicular na região frontal e variabilidade na espessura do cabelo, observando-se cabelos espessos, intermédios e finos simultaneamente. (B). Pormenor do sinal peripilar (setas), caracterizado por um halo de hiperpigmentação em redor do ostíolo folicular. Adaptada de (72).....26

Figura 4.6. Incidência do laser no couro cabeludo. A – folículos capilares finos e fracos devido à miniaturização; B – ação do laser estimulando o metabolismo celular e consequentemente reduzindo a miniaturização; C – mais folículos capilares, mais grossos e mais saudáveis. Adaptada de (79).....29

Figura 4.7. Terapia de luz de baixa intensidade com capacete. Na figura é possível observar que antes do tratamento os fios de cabelo estavam finos e fracos devido à miniaturização. Durante o tratamento com um capacete de luz de baixa intensidade é incidido um laser em todo o couro cabeludo que irá estimular o metabolismo celular e diminuir, consequentemente, a miniaturização. Após o tratamento é possível verificar a existência de mais folículos, em locais onde a sua existência era reduzida e mais grossos. Adaptada de (79).....30

Figura 5.1. Estrutura química do minoxidil. Adaptada de (16)33

Figura 5.2. Sulfotransferase converte o minoxidil em sulfato de minoxidil. A formação do sulfato de minoxidil é catalisado por sulfotransferases (SULTs), que para exercerem a sua atividade dependem do cofator 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (PAPS). Nesta via, a sulfonação de adenosina trifosfato (ATP) é inicialmente catalisada pela ATP-sulfurilase para gerar adenosina-5'-

fosfosulfato (APS), que é subsequentemente fosforilado pela APS quinase para produzir PAPS. Em seguida, o grupo sulfo é transferido do PAPS para o fármaco original numa reação catalisada pela sulfotransferase. A 3'-fosfoadenosina-5'-fosfato (PAP) libertada é subsequentemente desfosforilada e refosforilada em diversas etapas, catalisadas enzimaticamente para regenerar o ATP. Adaptada de (74,75)34

Figura 5.3. O minoxidil promove a proliferação de células da papila dérmica (PD) e o crescimento do cabelo através da estimulação da libertação de fatores de crescimento das células-tronco derivadas do tecido adiposo (ASC), incluindo PD-ECGFm (fator de crescimento de células endoteliais derivadas de plaquetas), PDGF-C (fator de crescimento derivado de plaquetas-C) e CXCL1 (fator de crescimento de quimiocina ligante 1) via ERK (proteína quinase regulada por sinal extracelular), promovendo assim a proliferação de células PD e o crescimento capilar. Adaptada de (60).....35

Figura 5.4. Estrutura química da finasterida. Adaptada de (64)39

Figura 5.5. Representação global da linha de base (semana 0) e da semana 24 de pacientes tratados com finasterida tópica combinada com solução de minoxidil versus solução tópica de minoxidil. Adaptada de (68)41

Figura 5.6. Diferenças no diâmetro do cabelo com ambos os tratamentos nas semanas 8, 16 e 24. Adaptada de (68)41

Figura 5.7. Tratamento de alopecia androgenética com dutasterida; antes (A) e após 6 meses (B). Adaptada de (70).....42

Lista de abreviaturas e acrónimos

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AAG - Alopecia androgenética

APS - Adenosina-5'-fosfosulfato

ASC - Células-tronco derivadas do tecido adiposo

ATP - Adenosina trifosfato

CAG – Esta nomenclatura pertence ao código genético, significa a junção citosina, adenina e guanina

Cx – Átomo de Carbono

CXCL1 - Fator de crescimento de quimiocina ligante 1

DAM - N, N-Dialilmelamina

DHT - di-hidrotestosterona

DT – Deflúvio telogénico

ERK - Proteína quinase regulada por sinal extracelular

FDA - Food and Drug Administration

Hx – Átomo de Hidrogénio

LLLT – Terapia de luz de baixa intensidade

MET – Microscopia eletrónica de transmissão

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

mRNA - Ácido ribonucleico mensageiro

MSRM – Medicamento sujeito a receita médica

Nx – Átomo de Nitrogénio

O - Átomo de Oxigénio

PAPS - 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato

PAP - 3'-fosfoadenosina-5'-fosfato

PD – Papila dérmica

PD-ECGFm - Fator de crescimento de células endoteliais derivadas de plaquetas

PDGF-C - Fator de crescimento derivado de plaquetas-C

PG – Propilenoglicol

PRP - Plasma rico em plaquetas

RA - Recetores Androgénicos

SULT - Sulfotransferase

TSH – Hormona estimuladora da tiroide

UV - Ultravioleta

VDRL – Estudo laboratorial de doenças venéreas

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

µm – Micrómetro

1. Introdução

Cabelos saudáveis simbolizam saúde, juventude e vitalidade quer para os homens quer para as mulheres, ao contrário de outros mamíferos, em que o cabelo ou pelo têm uma função protetora e evolutiva.

Embora o cabelo nos humanos possa não ser importante para a proteção da barreira da pele sob uma perspectiva biológica, o cabelo e o pigmento, ou a falta de ambos, podem ter um impacto significativo na vida social, bem como na saúde emocional e psicológica (6).

O cabelo tem importância na atração física, constituindo um elemento de individualidade. Ao longo da história, o cabelo abundante tem simbolizado vitalidade, saúde e virilidade, enquanto a perda ou remoção de pelos pode indicar subjugação, perda de individualidade, impotência, e/ou envelhecimento (6).

O cabelo cresce a partir de folículos pilosos, sendo este considerado um pequeno órgão formado por uma interação ectodérmica mesodérmica e está incorporado no epitélio da epiderme (7,8).

O desenvolvimento do cabelo é um processo cíclico contínuo e todos os folículos maduros passam por um ciclo de crescimento que engloba as fases de crescimento (anagénesse), de regressão (catagénesse) e de repouso (telogénese) (9,10).

Do ponto de vista fisiológico, a queda de cabelo ocorre como um processo natural da sua renovação, variando o número entre cerca 60 a 100 cabelos por dia. Todavia, quando essa queda é superior a 100 cabelos é considerada patológica, representando a própria perda de cabelo um sintoma (11).

A alopecia foi sempre reconhecida pelos seus acentuados efeitos psicológicos nos pacientes afetados, tendo um impacto negativo na qualidade de vida do indivíduo. A queda de cabelo afeta particularmente os sentimentos de atração e a autoestima relativamente à sua aparência física (imagem corporal) e pode influenciar a perceção que as outras pessoas têm a seu respeito (1).

A miniaturização pode ser ou um processo progressivo que ocorre através de vários ciclos, ou um evento agudo que ocorre dentro de um único ciclo. Os fatores envolvidos na indução de uma miniaturização rápida ou lenta são ainda desconhecidos, embora alguns desses fatores identificados sejam os androgénios e o respetivo metabolismo, os microrganismos presentes no couro cabeludo, a exposição à radiação ultravioleta (UV), a inflamação, e outros fatores que induzam a telogénese (12).

A miniaturização do folículo piloso é característica da alopecia androgenética e surge entre a fase catagénica tardia ou anagénica precoce, afetando a papila dérmica e a bainha dérmica, o que resulta num folículo menor e numa fase anagénica reduzida (13,14).

A alopecia androgenética é o tipo mais comum de queda de cabelo, afetando 85% dos homens e 40% das mulheres. Inicia-se na adolescência, tornando-se mais visível entre os 40 e os 50 anos de idade. Pode ter origem genética, hormonal ou ser causada por uma doença sistémica, embora a causa exata permaneça indeterminada (3).

O tratamento da alopecia androgenética tem como principal objetivo aumentar a cobertura do couro cabeludo e retardar a progressão da queda. Existem diferentes tipos de tratamentos, nomeadamente o hormonal, o cirúrgico ou os procedimentos alternativos (laser ou plasma rico em plaquetas).

O minoxidil é usado para tratamento da alopecia androgenética, com recurso a diferentes formulações. Inicialmente, foi introduzido como medicamento oral para o tratamento da hipertensão grave e persistente, cuja aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) data de 1979. Coincidentemente, foi observado o crescimento capilar generalizado em pacientes calvos, o que levou ao desenvolvimento de uma formulação tópica de minoxidil para o tratamento da alopecia androgenética (15,16).

O interesse para a realização deste trabalho surgiu quando, em contexto da farmácia comunitária, foram aparecendo diariamente quadros clínicos de alopecia e um número cada vez maior de prescrições médicas em que o minoxidil era o fármaco escolhido pelos especialistas para o seu tratamento. Assim sendo, emerge a necessidade de especialização na área de cuidados capilares o

que implica uma pesquisa aprofundada sobre o tema, onde a intervenção farmacêutica centrada na pesquisa e desenvolvimento de fármacos, pode fazer a diferença.

Desta forma, o objetivo principal do trabalho foi estudar o papel do minoxidil, em diferentes formulações, no tratamento da alopecia androgenética, bem como relevar o papel do farmacêutico na abordagem ao utente.

2. História

Ao longo da história, o estilo de cabelo foi sempre usado para comunicar mensagens sobre a saúde, a riqueza e o estatuto social. As mulheres do antigo Egito decoravam os seus cabelos com acessórios, e as que tinham maior estatuto social usavam flores, fitas e tiaras. Por outro lado, os homens egípcios usavam o cabelo curto ou rapavam a cabeça. Estes usavam hena para disfarçar a falta de cabelo e tentavam usar remédios caseiros que incluíam a aplicação de gorduras, óleos e pedaços de alface no couro cabeludo (17).

Já os gregos viam o cabelo como uma fonte de vida, deixando-o crescer e usando-o para sacrifícios. As mulheres da Grécia Antiga usavam cabelos mais compridos do que as egípcias e, muitas vezes, puxavam-nos para trás. Os homens usavam o cabelo pelos ombros, fazendo-lhe tranças finas (17).

No século XVIII, as perucas ganharam popularidade e eram usadas pelos homens mais ricos com longos cabelos brancos presos a uma trança na nuca, enquanto as mulheres colocavam pequenos instrumentos musicais e pássaros vivos nos seus cabelos (17).

Atualmente, os estilos de cabelos mudaram desde os cortes e coloração, demonstrativos da personalidade de cada indivíduo.

3. Estrutura capilar

A superfície do corpo humano está revestida por pelos, com a exceção das palmas das mãos, plantas dos pés e mucosas dos lábios e da genitália externa. Estes são, na sua maioria, minúsculos e incolores. Por outro lado, os pelos localizados no couro cabeludo, sobrancelhas e cílios são mais grossos, longos e pigmentados, designados por pelos terminais. O ser humano tem aproximadamente 5 milhões de folículos pilosos, estando localizados 100000 desses folículos, no couro cabeludo (10).

O cabelo é uma característica muito visível no Homem com cariz social e sexual, traduzindo geralmente a identidade cultural ou estilo pessoal para além de constituir uma fonte de informações cruciais para as análises biológica e forense (18).

As fibras capilares são complexas estruturas que se dispõem em multicamadas, podendo variar na morfologia no couro cabeludo do indivíduo e sendo responsável pela maior parte da variação do fenótipo da população humana. Tem suscitado grande interesse compreender como o aspeto macroscópico e a microestrutura capilar refletem a ascendência, idade, estilo pessoal e saúde de cada indivíduo (18).

O cabelo é classificado em três subgrupos étnicos principais, asiáticos, africanos e europeus. No entanto, num estudo recente, essa classificação é expandida para oito subgrupos principais, considerando três parâmetros, o diâmetro da curva do pelo, o índice de ondulação e o número de ondas (18).

Os três subgrupos étnicos principais têm características próprias como a cor, textura e estrutura. O cabelo asiático é liso de cor castanho a preto, crescendo perpendicularmente ao couro cabeludo, e tem menor densidade. O cabelo africano é caracterizado por caracóis e é crespo, crescendo quase paralelo ao couro cabeludo, tendo assim uma forma achatada. Por fim, o cabelo europeu pode ser liso, ondulado ou encaracolado, podendo variar de loiro ao castanho-escuro. Este cresce obliquamente ao couro cabeludo e é o que possui maior densidade (19).

3.1. Estrutura morfológica do cabelo

O cabelo cresce a partir do folículo piloso, considerado um pequeno órgão formado por uma interação ectodérmica-mesodérmica e que está incorporado no epitélio da epiderme, aproximadamente 3-4 mm abaixo da superfície da pele (7,8).

A morfogenia do fólico piloso inicia-se durante a vida embrionária, entre a oitava e a décima segunda semana de gestação. Este processo começa com um pequeno broto epitelial da epiderme

que progride para a formação de unidades pilosas multicilíndricas e maduras e integra diferentes fases: a indução, a organogénese e a diferenciação celular (Figura 3.1) (20,21).

Na primeira fase, a fase de indução, ocorre o primeiro sinal dérmico resultante de interações epiteliais e mesenquimais. Este sinal é enviado para as células mesenquimais que irão, posteriormente, induzir o espessamento das células epiteliais sobrepostas, formando a placóide. Este sinal é, assim, responsável pela primeira mudança morfológica considerável no desenvolvimento do folículo piloso (8,20,22).

Na organogénese ocorre uma ampla interação de sinais, onde as células epiteliais orientam as células dérmicas subjacentes para a proliferação e formação de um condensado dérmico, que, por sua vez, sinaliza as células epiteliais a proliferar e a crescer em direção à derme, formando o gérmen de cabelo (Figura 3.1) (8,20).

Por último, na diferenciação celular, as células do epitélio basal tornam-se alongadas e invaginam em alguns pontos em direção à derme, envolvendo o condensado dérmico, circundando esta região que dará, posteriormente, origem à papila dérmica (8,20). A papila dérmica é constituída por um grupo de células que possuem a capacidade de induzir o desenvolvimento do folículo a partir da epiderme e a produção da haste ou fibra de pelo (Figura 3.1) (7).

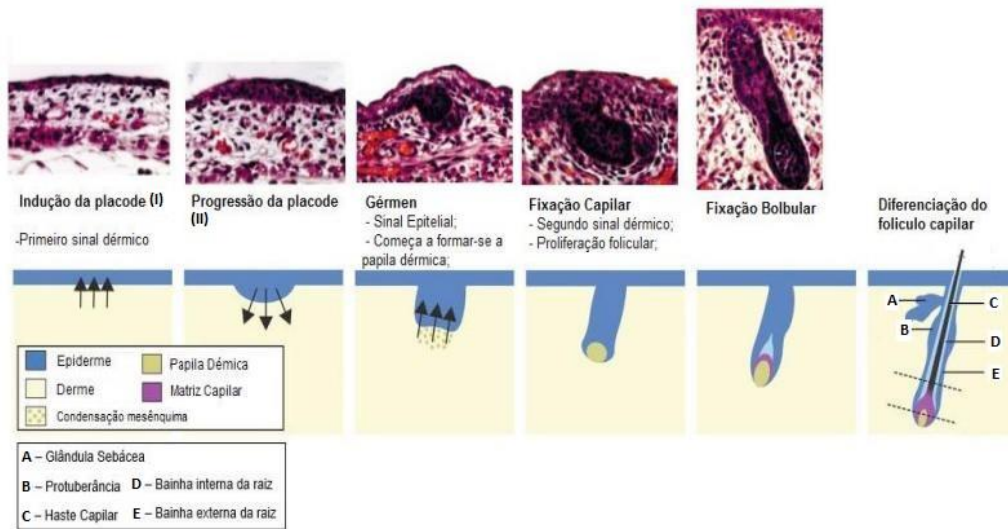


Figura 3.1. Morfogenia do folículo piloso: Indução da placode (I); Progressão da placode (II); Gérmen; Fixação capilar; Fixação bolbular; Diferenciação do folículo capilar. Adaptada de (23).

O folículo piloso é composto por um sistema de múltiplos compartimentos de tecido. É formado pela raiz do cabelo, onde se encontra a papila dérmica, pelo bolbo, a fonte de células germinativas que permite o crescimento do folículo, e pelas glândulas sebáceas. O conjunto da glândula sebácea e do músculo piloerector denomina-se por unidade pilossebácea.

O eixo do cabelo está revestido por compartimentos epiteliais (da zona central para a zona periférica) (Figura 3.2): bainha interna da raiz (composta pela camada de Henle, camada de Huxley e cutícula), bainha externa da raiz, membrana basal e bainha de tecido conjuntivo perifolicular (8,24).

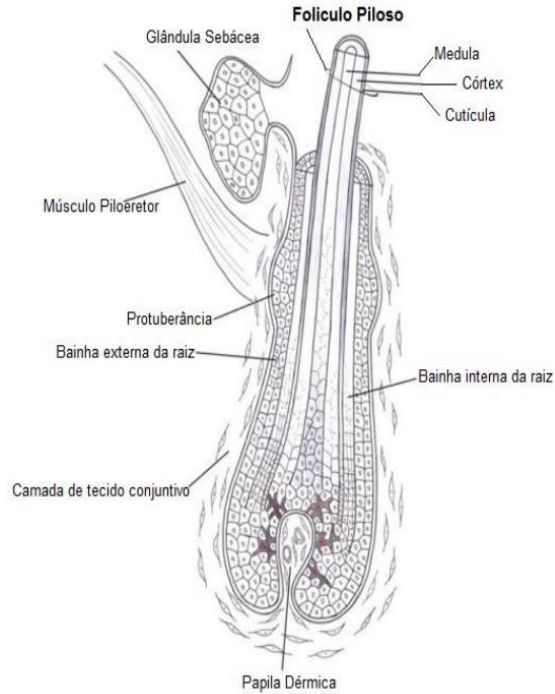


Figura 3.2. Estrutura do folículo piloso. Adaptada de (24)

Por outro lado, a estrutura acima da superfície da pele denomina-se fibra capilar, sendo esta haste constituída por três camadas: cutícula, córtex e medula (Figura 3.3).

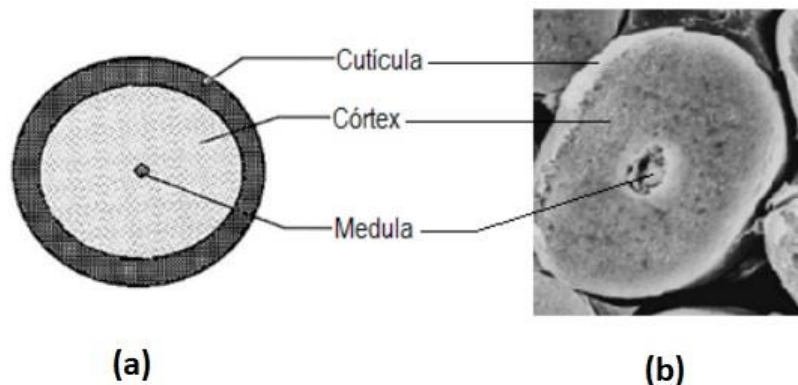


Figura 3.3. Representação esquemática da seção transversal de uma fibra de cabelo humano (a); imagem de uma microscopia eletrônica de varredura do corte transversal do fio de cabelo (b). Adaptada de (25).

A cutícula é a camada mais externa do cabelo, constituída por 5 a 10 células queratinizadas sobrepostas, que servem como uma camada protetora da fibra capilar contra danos mecânicos e ambientais. Cada célula da cutícula possui três camadas, claramente visíveis sob microscopia eletrónica de transmissão, a camada A, a exocutícula externa e a endocutícula interna (Figura 3.4.) (18,26).

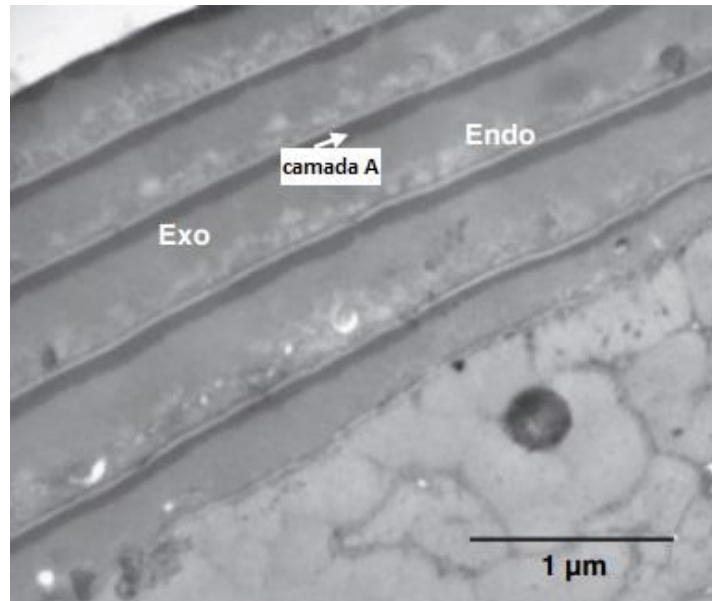


Figura 3.4. As três camadas da cutícula: camada A, exocutícula (Exo) e endocutícula (Endo), captadas por MET (Microscopia eletrónica de transmissão) Adaptada de (27)

O córtex constitui o corpo principal do cabelo humano e consiste em células com 100 µm de comprimento e 2 a 5 µm de diâmetro, compostas por filamentos intermediários agrupados em microfibrilas e uma matriz amorfa que une as respetivas células. As microfibrilas são formadas por protofibrilas, compostas por cadeias polipeptídicas de conformação α -hélice, onde a sua estrutura é mantida por ligações e interações químicas (18,26).

Por fim, a medula é a estrutura celular vacuolizada central do interior da fibra capilar. Esta compreende a camada mais interna e é formada por células transparentes e espaços aéreos que variam entre os diferentes tipos de cabelo (18,26).

3.2. Estrutura molecular do cabelo

As fibras do cabelo têm uma estrutura queratinizada, ou seja, é uma fibra natural formada por queratina, denominada por α -queratina, devido à sua estrutura em forma de α -hélice (Figura 3.5). Esta estrutura é mantida pelas ligações de hidrogénio estabelecidas entre o hidrogénio e o oxigénio dos grupos N-H e C=O, respetivamente, situados a quatro aminoácidos de distância (29).

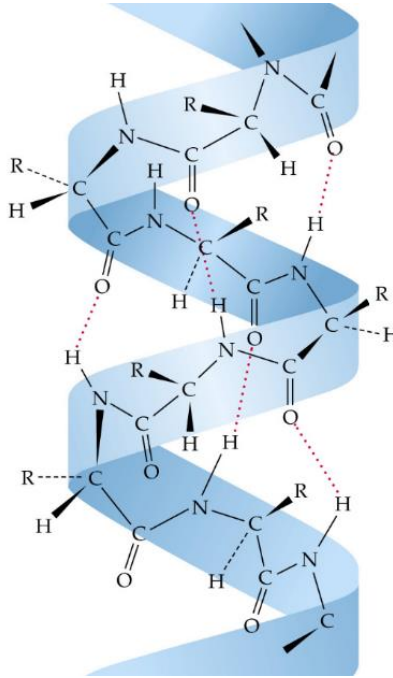


Figura 3.5. Estrutura da α -queratina assumida pela queratina. Adaptada de (29).

O cabelo é formado em cerca de 80% por esta proteína que lhe confere força, flexibilidade, durabilidade e funcionalidade. Além desta proteína, o cabelo é constituído por água, pigmentos e outros componentes lipídicos. Estão ainda presentes no cabelo macrominerais, tais como, o cálcio, o sódio, o potássio e o cloro (29,30).

Relativamente à camada mais externa da cutícula, esta é formada por uma camada de lipoproteínas que possui grande quantidade de cistina, enquanto na região do córtex existem grandes quantidades de queratina (31).

Por outro lado, o pigmento melanina faz também parte de constituição do cabelo e é responsável pela coloração, sendo sintetizada em organelos especializados chamados melanossomas (31).

3.3. Ciclo capilar

O desenvolvimento do cabelo é um processo cíclico contínuo e todos os folículos maduros passam por um ciclo de crescimento que engloba as fases de crescimento (anagénesse), de regressão (catagénesse) e de repouso (telogénese) (Figura 3.6). Há autores que referem, ainda, uma quarta fase, a que está relacionada com a queda do cabelo (exógena) (9,10).

A duração das fases muda de acordo com a localização do cabelo e também com o estado nutricional, hormonal, e a idade do indivíduo.

O início da anagénesse é caracterizado pelo início da atividade mitótica no germe epitelial secundário, localizado entre o cabelo e a papila dérmica no folículo piloso telogénico. Nesta fase, o cabelo cresce ativamente, onde o folículo aumenta e assume a forma original e a fibra capilar é produzida. Quase 85-90% de todos os cabelos do couro cabeludo estão na anagénesse, tendo uma duração média de 2 a 6 anos, com uma taxa de crescimento de aproximadamente 0,03 a 0,045 mm por dia (9,10).

Esta fase pode ser dividida em seis estadios. Entre o estadio I e V, as células-tronco do cabelo proliferam, envolvem a papila dérmica, crescem por baixo da pele e começando a proliferar a haste do cabelo. Posteriormente, os melanócitos da matriz do cabelo começam a desenvolver o pigmento e a forma da haste do cabelo começa a surgir. Na fase anagénica VI, pode-se observar a formação do bolbo capilar adjacente à papila dérmica, e através da pele, surge a nova haste capilar. Esta fase pode durar até 6 a 8 anos nos folículos pilosos (10).

O comprimento da fibra é muitas vezes dependente da duração da anagénesse ou do crescimento ativo do folículo. O seu crescimento termina quando o folículo piloso entra em fase de apoptose e no término da diferenciação terminal das células (9).

No final da anagénesse, a atividade mitótica das células da matriz diminui, e o folículo entra numa fase involutiva altamente controlada conhecida como catagénesse. A apoptose e a diferenciação terminal fazem a involução rápida do folículo, enquanto a estrutura de formação da haste capilar e do bolbo é desintegrada quase completamente (9,10).

O primeiro sinal do início da catagénesse é o término da melanogénese no bolbo capilar. Neste processo, a bainha perifolicular colapsa e a membrana vítrea engrossa. Consequentemente, o folículo piloso inferior é reduzido a um cordão epitelial, aproximando a papila dérmica da protuberância. A papila dérmica não sofre apoptose, mas condensa-se, desloca-se para cima e, consequentemente há um declínio no número de núcleos dos fibroblastos devido à migração de fibroblastos da papila para a bainha do tecido conjuntivo proximal (9).

Os primeiros sinais do término da anagénesse e do início da catagénesse são a retração dos dendritos dos melanócitos no folículo e a evidência enzimática de que a melanogénese está a terminar. Como já referido, nesta fase, a papila folicular contrai, e o cabelo sai do saco epitelial em forma de “clava”. Este apresenta como características, a ponta em escova e a extremidade proximal despigmentada, uma vez que é gerada somente após o final da melanogénese e da transferência dos melanossomas. Menos de 1% dos cabelos está nesta fase de involução, que pode durar entre 2 e 3 semanas (9).

Por fim, a telogénese corresponde ao período de intervalo entre a conclusão da regressão folicular e o início da próxima anagénesse, com duração entre 2 e 3 meses. Cerca de 10 a 15% de todos os cabelos encontram-se nesta fase, e é aqui que a haste do cabelo acaba por cair. O folículo permanece até que o germe capilar, que responde aos sinais de iniciação da anagénesse da papila dérmica, comece a mostrar atividade proliferativa e transcricional aumentada na telogénese tardia, levando então ao início da anagénesse (9,10).

Recentemente, foi referida uma outra fase, a fase exógena, dada a exclusão da haste ser ativa e controlada, diferindo assim da fase anterior (9,10).

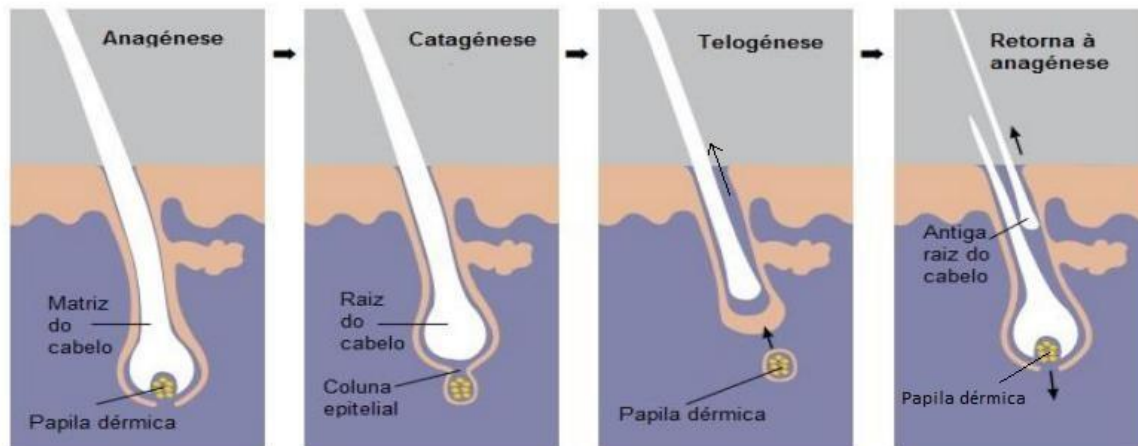


Figura 3.6. Diferentes fases do ciclo capilar: anagénese (fase de crescimento; dura entre dois e sete anos e determina o comprimento do pelo), catagénese (fase de transição; dura cerca de 10 dias; o folículo piloso encolhe e solta-se da papila dérmica) e telogénese (fase de repouso; dura aproximadamente três meses; cerca de 10-15% dos pelos encontram-se nesta fase; enquanto um pelo antigo repousa, um novo começa a fase de crescimento). Adaptada de (23)

4. Alopecia

Os cabelos têm grande impacto a nível pessoal, uma vez que definem a imagem do indivíduo que é transmitida para os outros, assim como a respetiva autoimagem. A queda de cabelo é um problema que afeta tanto homens como mulheres (11,32). A queda de cabelo fisiológica ocorre como processo natural de renovação dos cabelos, representando cerca de 60 a 100 cabelos por dia. No entanto, nos casos onde a queda ultrapassa os 100 cabelos por dia, considera-se que é uma queda patológica, em que a própria perda de cabelo é um sintoma (11). A queda de cabelo, conhecida por alopecia, é uma queixa frequente entre a população, independentemente do género.

Antigamente, quando a alopecia não era conhecida, a única opção para os indivíduos era conviver com a patologia, além do uso de perucas para fins cosméticos. Atualmente, com o aumento do conhecimento sobre esta situação clínica, é possível tratá-la com maior sucesso (33).

O cabelo é um fator importante da atração física e um meio de expressar a individualidade. Ao longo da história, o cabelo abundante tem simbolizado vitalidade, saúde e virilidade, enquanto a perda ou remoção de pelos pode simbolizar subjugação, perda de individualidade, impotência, e/ou envelhecimento (6).

A alopecia foi sempre reconhecida pelos seus acentuados efeitos psicológicos nos pacientes afetados, tendo um impacto negativo na qualidade de vida da pessoa. De forma mais específica, a queda de cabelo afeta os sentimentos de atração e de autoestima do indivíduo relativamente à sua aparência física (imagem corporal) e pode influenciar a perceção que as outras pessoas têm a seu respeito. Existem também fatores associados a uma maior morbidade psicológica relacionada com a perda de cabelo nomeadamente a idade jovem, o não estar envolvido numa relação íntima, a forte dependência da aparência física como fonte de autoestima e uma autoestima pré-existente baixa. Particularmente, na mulher afetada, os principais fatores que contribuíram para o sofrimento psicológico foram a incapacidade de pentear o cabelo, a insatisfação com a aparência, a preocupação com a perda de cabelo contínua e a preocupação pelos outros notarem a sua perda de cabelo (6,33).

A queda de cabelo pode resultar de diferentes causas: dietas rigorosas, atividade física extrema, resposta ao stress, tabagismo, poluição e ação de radicais livres, deficiência mineral, como no caso da deficiência em ferro e em zinco (34).

A alopecia é caracterizada pela diminuição ou ausência de cabelo, sendo uma doença inflamatória crónica que afeta os folículos pilosos. É acompanhada pela alteração do número de folículos do cabelo por unidade de área da pele, mudança no tamanho do folículo capilar e na duração do tempo do ciclo de crescimento do cabelo (35).

A alopecia precoce é caracterizada por uma densidade de cabelo normal, mas nas fases iniciais da patologia existe uma variabilidade no diâmetro do cabelo e uma miniaturização lenta. Por sua vez, a alopecia no estado avançado é caracterizada por uma baixa densidade de cabelo sem grande variabilidade no diâmetro do cabelo, sugerindo que a miniaturização é um evento rápido (12).

A miniaturização pode ser um processo progressivo que ocorre através de vários ciclos ou um evento agudo que ocorre dentro de um único ciclo. Por sua vez, o tamanho do folículo é determinado pelo tamanho da papila dérmica, local onde ocorre a miniaturização, resultando na redução gradual ou repentina do número de células na papila dérmica devido à apoptose ou ao deslocamento celular. Os fatores envolvidos na indução de uma miniaturização rápida ou lenta são ainda desconhecidos, mas podem estar relacionados com o metabolismo dos androgénios, microrganismos do couro cabeludo, exposição à radiação ultravioleta (UV), inflamação, e outros fatores que induzem a telogénese (12).

4.1. Epidemiologia

Estima-se que cerca de metade dos homens e mulheres acima dos 40 anos apresentem algum tipo de alopecia. Contudo, é notório que os dados epidemiológicos variam consoante as etnias.

A incidência e gravidade da alopecia é relatada como sendo mais comum em homens caucasianos do que noutras nacionalidades. Tem-se observado que os graus avançados de alopecia são mais frequentes e desenvolvem-se numa idade mais precoce nas populações caucasianas do que nas

populações mongóis. No caso dos japoneses, a alopecia desenvolve-se uma década mais tarde do que nos caucasianos. Os homens negros, orientais, nativos americanos e afro-americanos são mais propensos a ter a preservação das suas linhas frontais de cabelo, menos extensas e calvície de início tardio quando comparados com os caucasianos. A população chinesa é a que tem uma menor incidência desta patologia (13).

Como se trata de uma patologia que pode afetar ambos os sexos, é importante avaliar a epidemiologia no que respeita à diferença de género.

Relativamente ao género masculino, observa-se uma maior prevalência nas populações caucasianas, estimando-se que as taxas de prevalência sejam cerca de 30% na faixa dos 30 anos, 40% na faixa dos 40 anos e de 50% na faixa dos 50 anos. Por sua vez, no contexto indiano, a taxa de prevalência é de 58% no homem entre os 30 e 50 anos, embora noutras populações asiáticas, a prevalência seja menor. A prevalência geral na população coreana é de 21,3%. Todas estas taxas aumentam gradualmente à medida que a idade aumenta (33).

Por outro lado, existe menor número de estudos epidemiológicos realizados em mulheres, embora se possa inferir que tal como nos homens, a taxa de prevalência na população caucasiana é maior, sendo esta de 19%. Na população chinesa, a prevalência é de apenas 6% e na população coreana é de 5,6%. Isto sugere que tal como nos homens, a prevalência é considerada menor nas raças orientais em comparação com os caucasianos (33).

4.2. Etiologia e tipos de alopecia

São várias as causas da alopecia, desde o mau funcionamento de uma ou mais vias de sinalização, à presença de doenças autoimunes, predisposição genética, cancro e infeções microbianas. (20).

Este distúrbio folicular pode classificar-se em alopecia cicatricial e não-cicatricial.

A alopecia cicatricial resulta de malformações, inflamação e posterior destruição do folículo piloso, levando à queda incomum de cabelo. Clinicamente, manifesta-se pela perda de ostíolos

foliculares visíveis numa área cicatricial, tendo como característica histopatológica, a substituição da estrutura do folículo piloso por tecido fibroso (36).

As causas mais comuns para o desenvolvimento da alopecia do tipo cicatricial incluem vários tipos de trauma (queimadura, radiação ou tração), processos infiltrativos (sarcoidose, carcinomas) ou infeção (dermatófito) (36).

Em contrapartida, a alopecia não-cicatricial pode ser revertida, visto que não existe a destruição do folículo piloso, podendo ocorrer através de três mecanismos: a redução dos folículos pilosos e, consequente, diminuição do número de cabelos; o deflúvio telogénico (DT), que envolve a entrada precoce de folículos na telogénese do ciclo capilar, resultando na queda excessiva de cabelos telogénicos; e por fim o deflúvio anagénico que consiste no encurtamento ou paragem da anagénese devido à interrupção de processos metabólicos que regulam o crescimento, o que faz com que o cabelo seja mais curto e fino (37,76).

Existem vários tipos de alopecia não-cicatricial, sendo a mais comum e conhecida pelo termo calvície, correspondendo à alopecia androgenética. Esta pode ser ainda designada por alopecia hereditária ou alopecia dependente de androgénio.

A miniaturização do folículo piloso é característica da alopecia androgenética que surge entre a catagénese tardia ou a anagénese precoce, afetando a papila dérmica e a bainha dérmica, originando um folículo menor e uma anagénese reduzida. A microinflamação, a sensibilidade anormal aos androgénios e as irregularidades nos músculos eretores do pelo levam à miniaturização dos folículos pilosos (Figura 4.1.) (13,14).

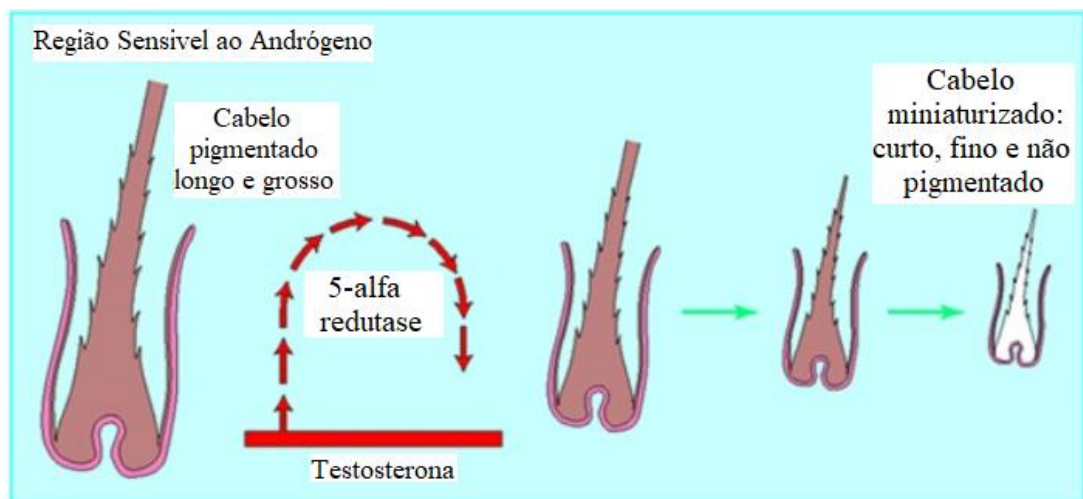


Figura 4.1. Miniaturização gradual do folículo piloso e encurtamento da fase de crescimento anagênica mediada pela di-hidrotestosterona (DHT). A testosterona através da enzima 5-alfa redutase transforma-se em DHT que por sua vez leva a miniaturização do folículo. Adaptada de (13)

A alopecia androgenética resulta da sensibilidade anormal dos folículos pilosos do couro cabeludo aos androgénios circulantes, devido a um aumento do número de recetores destas hormonas. A enzima 5-alfa redutase tem duas isoformas, tipos 1 e 2, que catalisam a conversão da testosterona em 5-alfa-di-hidrotestosterona. A sua expressão varia dependendo do local do corpo, encontrando-se uma expressão mais elevada de 5-alfa redutase tipo 1 nos folículos pilosos, o que sugere que estes desempenham um papel fundamental no crescimento do cabelo, regulado por androgénios (14).

A testosterona é o androgénio que tem efeito direto no cabelo. Esta tem capacidade de penetrar nas células e converter-se em di-hidrotestosterona (DHT). A DHT liga-se aos recetores de androgénios específicos, e de seguida, o complexo formado entra no núcleo da célula de cabelo e combina-se com o ácido desoxirribonucleico (ADN), ativando-se os genes com consequente produção de proteínas responsáveis pela transformação gradual de folículos pilosos normais em folículos miniaturizados (Figura 4.1) (38).

Desta forma, os androgénios alteram as interações das células epiteliais e mesenquimais dentro do folículo, afetando assim o crescimento do cabelo, o tamanho da papila dérmica, as células da papila dérmica e as atividades dos queratinócitos e melanócitos (13).

Além dos fatores androgénicos, outro fator etiológico é a predisposição genética, sendo revelante os genes recetores androgénicos (RA) e a 5-alfa redutase, uma vez que estes estão altamente expressos nas zonas calvas do couro cabeludo em comparação com zonas onde há cabelo. Isto acontece devido aos diferentes genes que codificam a 5-alfa redutase tipo I e II e recetores androgénicos expressos nesses locais (14,39).

O gene RA está localizado no cromossoma X e pertence à família dos fatores de transição nuclear. O domínio aminoterminal do gene RA contém a região codificada pela repetição CAG, interferindo, conseqüentemente, na ativação da transcrição genética. Quanto menor for número de repetições, maior é a atividade do RA e maior é a probabilidade de desenvolver alopecia androgenética (39).

4.3. Fisiopatologia

Um distúrbio no ciclo do folículo piloso representa a perda de cabelo. No caso da alopecia androgenética, ocorre um final prematuro da anagénes e inicia-se a fase de apoptose.

Para além das fases do ciclo do cabelo anteriormente descritas, anagénes e catagénes e telogénes e, foi fundamental o conhecimento de uma outra fase, a quenogénes e, para a compreensão da alopecia androgenética. Esta fase é caracterizada pelo período de descanso, isto é, quando o folículo se encontra vazio entre a queda da haste e o início da reposição do mesmo (39).

O ciclo de cada folículo possui um mecanismo de controlo individual, a cargo de diferentes intervenientes, como hormonas, citocinas, fatores de crescimento, e fatores ambientais, nomeadamente a deficiência nutricional e a radiação ultravioleta. Assim, quando ocorre a queda de cabelo, esta deve-se à redução dos fatores estimulantes e ao aumento de citocinas que

promovem a apoptose, existindo assim, um maior número de folículos em repouso, ou seja, na fase quenogénica (39).

4.4. Quadro clínico

A alopecia androgenética apresenta um quadro clínico caracterizado pela queda de cabelo, muitas vezes com recidivas, e fases de remissão, afinamento da haste capilar, crescimento de cabelo menos pigmentado e encurtamento do comprimento da haste capilar. Eventualmente, poderá ter um comprimento tão curto que o cabelo emergente não consegue alcançar a superfície da pele. É também caracterizada pela diminuição do número de cabelos no couro cabeludo. Todas estas alterações afetam o cabelo, de modo geral, desde a papila, à matriz e à haste do cabelo (40).

A falta de cabelo deve-se ao processo de miniaturização dos folículos capilares. Além desta alteração, ocorre a redução na síntese da melanina, resultando numa redução da pigmentação capilar (40).

Para caracterizar os vários padrões clínicos entre os diferentes géneros, são usadas duas escalas: a escala de Ludwig para as mulheres e a escala de Hamilton-Norwood para os homens (41).

A escala de Ludwig classifica a alopecia androgenética feminina em três graus, cujo critério é a densidade do cabelo. O primeiro grau é o mais frequente e trata-se de uma alopecia mínima com o cabelo com pouco volume. O segundo grau é caracterizado por uma maior mancha sem cabelo, difícil de disfarçar. O terceiro grau e o mais severo é caracterizado por uma falta de cabelo bem visível (Figura 4.2.) (33).

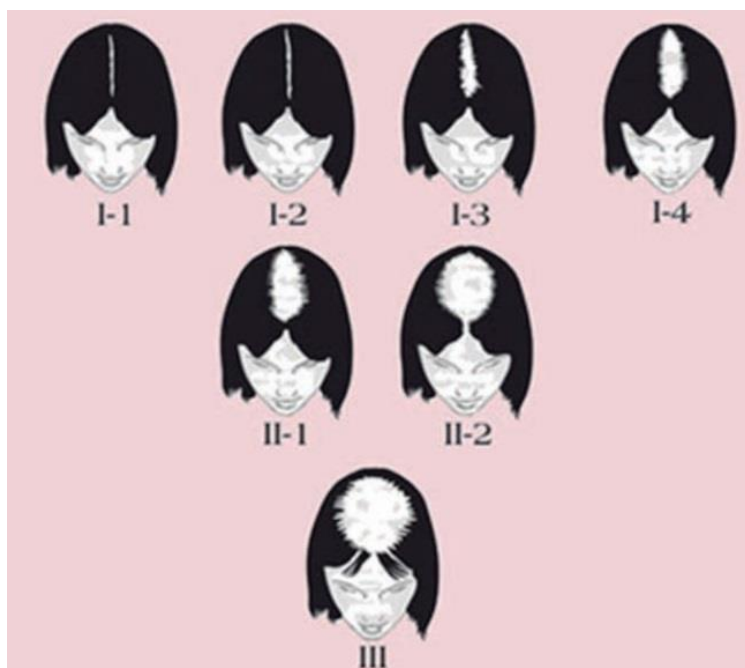


Figura 4.2. Escala Ludwig que classifica a alopecia androgenética feminina, aumentando a gravidade do grau I (alopecia mínima com o cabelo com pouco volume), para o grau II (maior mancha sem cabelo) até ao III, o grau mais grave, onde existe uma falta de cabelo bem visível. O grau I pode ainda ser categorizado em quatro níveis dependendo da área de cabelo afetada sendo o nível 1 o menos afetado e o nível 4 o mais afetado. Já o grau II categoriza-se em dois níveis, sendo de igual forma, o nível 1 o menos afetado e o nível 2 o mais afetado. Adaptada de (41)

No caso dos homens, a queda progressiva de cabelo é categorizada através da escala de Hamilton-Norwood que consiste numa classificação de sete graus que vão desde a perda mínima de cabelo (Grau I) até ao grau mais severo (Grau VII), caracterizado por uma única tira de cabelo em forma de ferradura de orelha a orelha, na parte posterior da cabeça (Figura 4.3) (33).

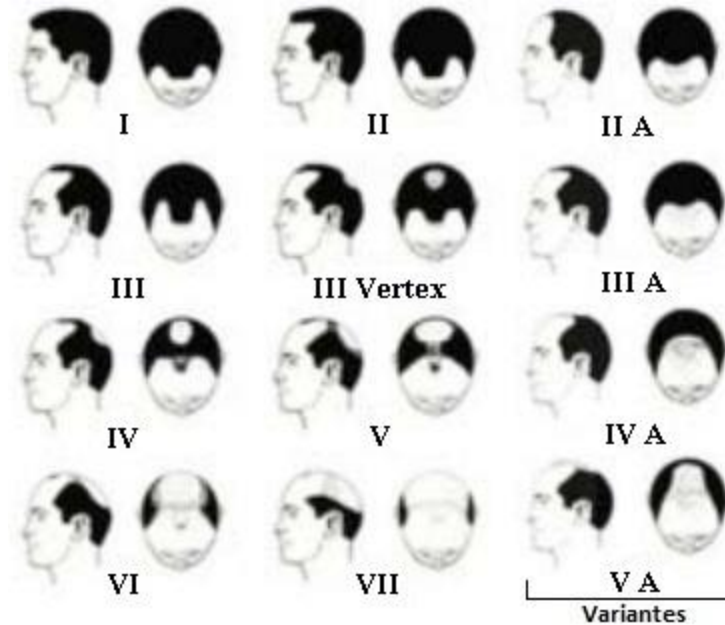


Figura 4.3. Escala de Hamilton-Norwood que classifica a alopecia androgenética masculina, aumentando a gravidade do grau I ao VII, representando este último o grau mais grave, caracterizado por uma única faixa de cabelo de orelha a orelha. Adaptada de (39)

Na figura 4.3 estão representados os sete níveis da classificação de Hamilton-Norwood, atualmente utilizados para entender a evolução da queda de cabelo masculina. Nos graus I, II, III existe uma queda de cabelo menos acentuada e na maioria das vezes não gera queixas por parte de quem sofre desta condição. No grau IV, a perda de cabelo já se torna mais evidente e passa a ocupar uma área mais extensa do couro cabeludo. A partir deste nível, a terapêutica farmacológica já não tem efeito, fazendo com que o transplante capilar seja uma alternativa viável. Deve-se ter cuidado para que a situação não progrida excessivamente. Os graus VI e VII podem ser difíceis de tratar devido à grande extensão da região afetada, de tal modo, que o transplante capilar pode requerer a extração de folículos de outras áreas do corpo, como peito e barba, para o transplante (39).

4.5. Diagnóstico

Não há um exame padrão para o diagnóstico da alopecia androgenética. Assim, podem ser realizados exames para um diagnóstico diferencial e exames para diagnóstico da patologia.

Geralmente, a alopecia androgenética pode ser diagnosticada através do exame ao couro cabeludo. Em alguns casos, será necessário fazer análises ao sangue ou uma biópsia do couro cabeludo para procurar outras causas de queda de cabelo (42).

4.5.1. Diagnóstico diferencial

Existem outros distúrbios capilares que podem apresentar-se com características semelhantes às da alopecia androgenética. Os principais diagnósticos diferenciais incluem o deflúvio telogénico (76).

O deflúvio telogénico é causado pela entrada precoce do cabelo anagénico na fase telogénica, levando ao aumento da queda. É habitualmente subsequente a um evento de stress (dificuldades emocionais, gravidez, cirurgia recente, infeções virais) ou causada por drogas, desnutrição ou distúrbios endócrinos. Na forma aguda, a perda de cabelo é evidente 2 a 3 meses após o evento desencadeante, e o crescimento total é observado após 6 a 12 meses, enquanto o deflúvio telogénico crónico pode persistir por um período igual ou superior de 6 meses (43,76).

Neste distúrbio, a perda de cabelo é mais evidente na área temporal, embora se possa manifestar em todas as áreas do couro cabeludo. Um teste que se pode realizar é um puxão do cabelo, demonstrando o aumento da queda de cabelos telogénicos (Figura 4.4) (43,76).



Figura 4.4. Deflúvio telogénico: (a) em todo o couro cabeludo e (b) área temporal mais evidente. Adaptada de (43,76)

4.5.2. Diagnóstico da patologia

Na maioria dos casos, uma boa anamnese e uma avaliação clínica são suficientes para estabelecer o diagnóstico de alopecia androgenética masculina. No caso de alopecia androgenética feminina, a avaliação clínica e a anamnese devem ser complementadas pela tricoscopia e, nos casos de suspeita de deflúvio telogénico coexistente, por exames laboratoriais ao sangue, como o hemograma, para avaliar possíveis alterações na quantidade de células que compõem o sangue, como leucócitos, hemácias e plaquetas; determinação da atividade da hormona estimuladora da tiroide (TSH) para avaliar uma possível patologia tiroideia; avaliação do *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) para identificar se o paciente é portador de sífilis; doseamento de ferritina a fim avaliar um possível défice de ferro e, pelo tricograma, o método de análise microscópica do fio de cabelo que avalia a raiz do cabelo e determina possíveis anomalias do fio. Em caso de dúvida diagnóstica, a tricoscopia deve ser considerada em correlação com a avaliação histopatológica de amostras da biópsia do couro cabeludo (44,76).

Além disso, dados como a idade de início, a duração e a progressão da queda de cabelo e antecedentes familiares são igualmente importantes e devem ser analisados para a obtenção de uma resposta positiva.

A tricoscopia é a dermatoscopia do couro cabeludo e do cabelo. É uma técnica útil, simples, não invasiva. Esta reduz a necessidade de realizar procedimentos invasivos, como biópsia. A utilização deste procedimento, na consulta de dermatologia, pode melhorar o diagnóstico, avaliando a atividade inflamatória do processo, identificando sinais de gravidade, avaliando o controlo terapêutico e identificando os fatores de prognóstico (45).

A tricoscopia revela a presença de hastas capilares com uma variação no diâmetro superior a 20%, estando presentes cabelos finos, intermédios e espessos simultaneamente, devido à miniaturização dos folículos (Figura 4.5). A proporção de unidades foliculares é aumentada, principalmente na região frontal. O número de cabelos por unidade folicular está reduzido, predominando unidades foliculares com apenas 1 cabelo. Esta situação pode também verificar-se no deflúvio telogénico e em outras formas de alopecia. Os ostíolos foliculares são amarelos devido à presença de material sebáceo e observa-se hiperpigmentação perifolicular na região frontal, o chamado sinal peripilar. Este pode também estar presente no DT e em indivíduos saudáveis, mas nestes de forma difusa por todo o couro cabeludo (33,44,76).

Foram definidos critérios tricoscópicos *major* e *minor* para o diagnóstico da alopecia androgenética (AAG). Os critérios *major* são: (1) mais do que 4 ostíolos amarelos em 4 imagens de ampliação 70x na área frontal; (2) menor espessura média do cabelo na área frontal comparativamente à occipital (contagem de pelo menos 50 cabelos de cada área); (3) mais de 10% de cabelos finos (inferior a 0,03mm) na área frontal. Os critérios *minor* são: (1) razão entre a percentagem de unidades foliculares com um único cabelo das áreas frontal e occipital superior a 2:1; (2) razão entre o número de cabelos finos das áreas frontal e occipital superior a 1,5:1; (3) razão entre os folículos pilosos com descoloração perifolicular das áreas frontal e occipital superior a 3:19. A presença de 2 critérios *major* ou 1 critério *major* e 2 *minor* estabelece o diagnóstico de AAG baseado na tricoscopia, com uma especificidade de 98% (72).

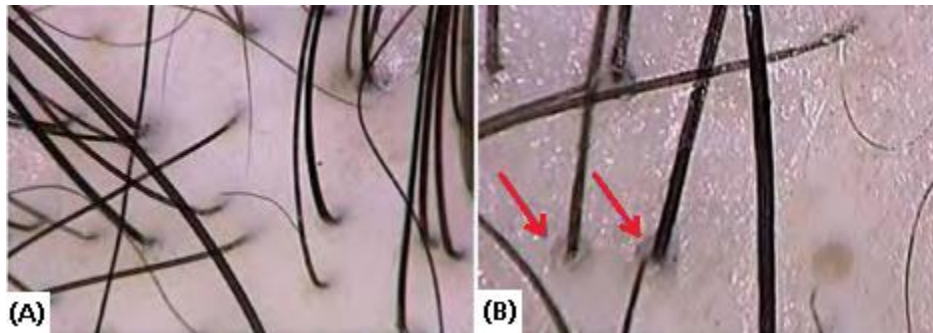


Figura 4.5. (A) Dermatoscopia a evidenciar a presença de apenas um cabelo por unidade folicular na região frontal e variabilidade na espessura do cabelo, observando-se cabelos espessos, intermédios e finos simultaneamente. (B). Pormenor do sinal peripilar (setas), caracterizado por um halo de hiperpigmentação em redor do ostíolo folicular. Adaptada de (72).

A biópsia do couro cabeludo deve ser recomendada para casos de diagnóstico inconclusivo, mas também para pacientes muito jovens, pacientes com doenças inflamatórias e para pacientes que apresentem quadro clínico suspeito para as formas cicatriciais. Este tipo de biópsia, guiada por dermatoscopia, consiste numa punção exercida no couro cabeludo, envolvendo a derme, com um bisturi circular de 4 mm que retira cilindros de pele que são posteriormente enviados para análise. A dermatoscopia ajuda a selecionar o local mais indicado para a realização da biópsia, levando a um diagnóstico patológico definitivo em quase todos os casos. Este procedimento identifica pequenas áreas de alopecia cicatricial e, portanto, permite um diagnóstico clínico-patológico correto e imediato (43).

Podem ser efetuados cortes verticais e horizontais. Os cortes horizontais permitem a avaliação do número de fios de cabelo por campo de visão, havendo um número aumentado de pelos miniaturizados. Outras características histopatológicas típicas são o aumento da relação telogénese/anagénese e um aumento do número de células foliculares. Além disso, podem existir níveis baixos de inflamação peri folicular ao redor da porção superior do folículo piloso, bem como fibrose peri folicular (43,46).

4.6. Tratamentos

Existem várias opções de tratamentos disponíveis para a alopecia androgenética, embora se verifique uma falta de padronização das mesmas, o que dificulta a seleção do respetivo tratamento. Há ainda a considerar a complexidade de múltiplos fatores, nomeadamente a eficácia, os efeitos colaterais e o custo económico, constituindo, por isso, este tipo de tratamento um desafio para a decisão clínica (47).

O tratamento da alopecia androgenética tem como principal objetivo aumentar a cobertura do couro cabeludo e retardar a progressão da queda. São vários os tratamentos disponíveis para esta patologia: hormonal, alternativos e cirúrgico.

4.6.1. Tratamento hormonal

Os tratamentos de modulação hormonal usados para a alopecia androgenética incluem bloqueadores dos recetores androgénicos, como a espironolactona, flutamida e acetato de ciproterona, que evitam a ligação da testosterona e da DHT ao seu recetor, impedindo que estes produzam o seu efeito biológico no organismo (43,48)

4.6.1.1. Espironolactona

A espironolactona é um diurético poupador de potássio utilizado principalmente para o tratamento de hipertensão, hiperaldosteronismo e insuficiência cardíaca e ainda para o tratamento de hirsutismo (49).

A espironolactona é frequentemente utilizada para a calvície feminina, sendo a dose padrão de 100 a 200 mg por dia. Promove a diminuição da produção de testosterona na glândula adrenal, afetando a 17-alfa-hidroxilase e a desmolase, bem como o inibidor competitivo do recetor do androgénio (47).

A espironolactona é, geralmente, bem tolerada e os seus efeitos colaterais incluem cefaleias, diminuição da libido, irregularidades menstruais, hipotensão ortostática, sensibilidade mamária e hipercalemia. No entanto, alguns estudos evidenciaram que pacientes com idade inferior a 50 anos sem doenças renais, não apresentam risco de hipercalemia, não sendo, por isso, necessária a respetiva monitorização (47,49).

4.6.1.2. Flutamida

A flutamida é um antiandrogénio oral raramente utilizado na prática. A flutamida oral foi apresentada, pela primeira vez, como uma opção adequada para o tratamento da alopecia hiperandrogénica. O seu mecanismo de ação consiste no bloqueio competitivo dos recetores androgénicos. Num estudo desenvolvido em mulheres em perimenopausa, foi utilizada uma dose inicial de 250 mg/dia num período de um ano, sendo essa dose reduzida a metade (125 mg/dia) no ano seguinte e novamente a metade (62,5 mg/dia) nos dois anos posteriores, com melhoria significativa da queda de cabelo no intervalo de 6 meses e observada até aos 2 anos seguintes (47).

Um ensaio, realizado em mulheres com hiperandrogenismo, reportou uma pequena melhoria com a dose de 250 mg/dia de flutamida durante um ano. Os efeitos adversos registados foram diminuição da libido, alterações gastrointestinais, alterações dos testes da função hepática, letargia e alterações do humor (47).

O uso da flutamida é limitado pelo seu risco de hepatotoxicidade e está contraindicado na gravidez e aleitamento (73). A prescrição de flutamida requer a monitorização das aminotransferases séricas no início, mensalmente durante os primeiros 4 meses e periodicamente a partir dos 4 meses (49).

4.6.1.3. Acetato de ciproterona

O acetato de ciproterona (CPA) é um antiandrogénio que atua bloqueando os recetores androgénicos e diminuindo os níveis de testosterona impedindo a libertação das hormonas luteinizante e folículo-estimulante. É prescrita para o tratamento da alopecia androgenética e do acne em pacientes do sexo feminino (49,50).

Os efeitos colaterais incluem irregularidades do ciclo menstrual, ganho de peso, sensibilidade mamária, diminuição da libido, depressão e náuseas. Além disso, não deve ser prescrito para pacientes com doenças hepáticas. Existe maior risco de tromboembolismo venoso em pacientes que tomam contraceptivos orais contendo estrogénio na sua composição (50).

4.6.2. Tratamentos alternativos

A terapia da luz levou ao início do uso da terapia de laser para tratamento da alopecia. O mecanismo de ação da fototerapia de baixa intensidade passa pela estimulação da libertação de aminas vasodilatadoras, como a histamina, a serotonina e a bradicinina. Por outro lado, tem um efeito bioelétrico, uma vez que a cadeia respiratória celular mitocondrial absorve a energia da luz, resultando num aumento do transporte de eletrões devido a uma maior estimulação da bomba sódio-potássio ATPase, e conseqüentemente, a um diferencial de potencial elétrico no interior e exterior das células. Este evento irá então promover o crescimento do cabelo (Figura 4.6) (51). Assim, a luz estimulará as células epidérmicas, estimulando a anagénese.

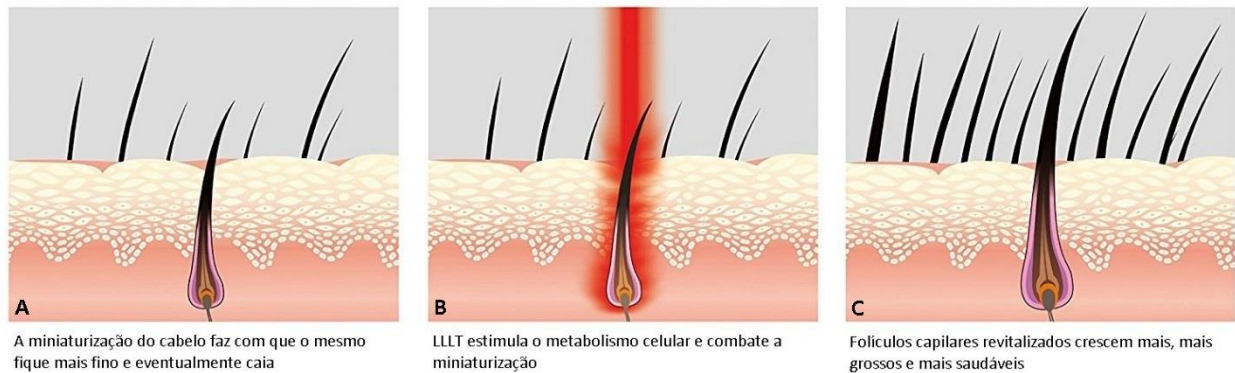


Figura 4.6. Incidência do laser no couro cabeludo. A – folículos capilares finos e fracos devido à miniaturização; B – ação do laser estimulando o metabolismo celular e conseqüentemente reduzindo a miniaturização; C – mais folículos capilares, mais grossos e mais saudáveis. Adaptada de (79).

A terapia com luz de baixa intensidade (LLLT) é uma técnica relativamente nova usada no tratamento da AAG, revelando-se um tratamento adjuvante para este tipo de patologia. O laser tem capacidade para estimular e preservar os folículos pilosos em pacientes com alopecia androgenética e outros distúrbios de queda de cabelo (Figura 4.7). São utilizados vários tipos de instrumentos neste tipo de técnica, pente, touca e capacete (52).

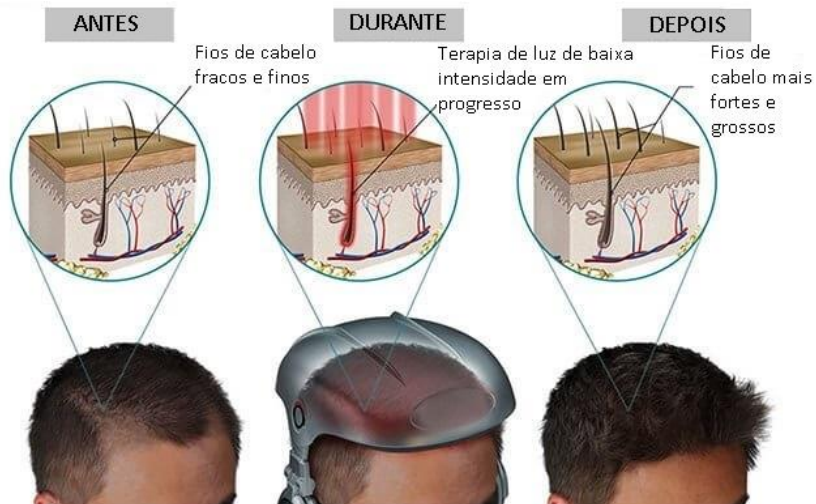


Figura 4.7. Terapia de luz de baixa intensidade com capacete. Na figura é possível observar que antes do tratamento os fios de cabelo estavam finos e fracos devido à miniaturização. Durante o tratamento com um capacete de luz de baixa intensidade é incidido um laser em todo o couro cabeludo que irá estimular o metabolismo celular e diminuir, conseqüentemente, a miniaturização. Após o tratamento é possível verificar a existência de mais folículos, em locais onde a sua existência era reduzida e mais grossos. Adaptada de (79).

A energia do laser atua no folículo capilar, rejuvenescendo os folículos capilares miniaturizados através de sete etapas: a) a foto-biomodulação e estimulação a nível do folículo piloso; b) início da síntese de proteínas; c) mobilização dos iões de cálcio no interior do folículo piloso; d) estimulação celular dentro da papila dérmica; e) aumento da produção de adenosina trifosfato (ATP) nas células; f) melhoria significativa da microcirculação sanguínea; g) maior aquisição de nutrientes pelo sítio folicular (52).

A FDA aprovou diferentes dispositivos de luz de baixa intensidade, como o HairMax LaserComb e o TOPHAT. Estes dispositivos são geralmente bem tolerados, cujos efeitos colaterais são couro cabeludo seco, prurido e sensibilidade ao calor (52).

Outro método de tratamento para a alopecia androgenética é o do plasma rico em plaquetas. O plasma rico em plaquetas (PRP) é obtido pela centrifugação do sangue do próprio paciente. As plaquetas, às quais são, muitas vezes, adicionados fatores de crescimento, quimiocinas e citocinas, são então injetadas nas áreas afetadas. O PRP induz a proliferação de células da papila dérmica e

previne a apoptose. Além disso, contribui para a formação do epitélio capilar e diferenciação de células-tronco em células foliculares, através de uma regulação positiva da β -catenina, que é expressa na área de protuberância do folículo. A expressão aumentada de fator de crescimento de fibroblastos-7 (FGF-7) determina uma anagénesse prolongada do ciclo capilar (53).

4.6.3. Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico desempenha um papel importante em pacientes com alopecia que não obtêm sucesso com terapias farmacológicas. Quando se fala em tratamento cirúrgico fala-se em transplante capilar.

O transplante capilar consiste na realocação de fios de cabelo saudáveis de uma parte do corpo para outra, nomeadamente para o couro cabeludo. A técnica sofreu uma grande evolução e desde há dez anos é realizado o Transplante de Unidade Folicular (FUT). Neste procedimento, é retirado cabelo de áreas doadoras, habitualmente sob a forma de uma fina tira de pele ou folículo a folículo. Esses cabelos são depois cortados, sendo esse corte monitorizado através da observação microscópica, e são realizados micro orifícios na área em que se pretende melhorar a densidade capilar, onde são introduzidos os folículos. O cabelo transplantado cai entre o primeiro e o segundo mês e renasce entre o terceiro e o quarto mês com um aspeto natural (47).

Este procedimento, quando realizado com sucesso, confere uma aparência natural nos homens e nas mulheres e tem uma duração permanente vinculada pela sobrevivência do enxerto. O método cirúrgico pode ser efetuado no consultório com anestesia local e tem uma duração de quatro a cinco horas, ao fim das quais o paciente tem alta médica. Porém, existem uma série de fatores-chave a serem considerados. O calibre dos folículos capilares ajuda a determinar a densidade percebida do cabelo transplantado, em vez do número de folículos capilares transplantados. O nível de perda de cabelo de acordo com as escalas de Norwood e de Ludwig constitui também um critério importante para a seleção do paciente para a realização de transplante (47).

Os efeitos colaterais incluem reação adversa à anestesia, hemorragia, dor, edema, dor intraoperatória ou pós-operatória e insatisfação do paciente (47).

5. Terapêutica farmacológica: minoxidil

5.1. Minoxidil: “De anti-hipertensor a estimulante do crescimento capilar”

Nos anos 50, Upjohn, a empresa farmacêutica antecessora da Pfizer, ao investigar a N, N-Dialilmelamina (DAM) para tratamento de úlceras gástricas, verificou que este medicamento não possuía efeito anti-ulceroso, mas, em vez disso, diminuía a pressão arterial de forma prolongada. Cerca de uma década depois, em 1968, foi apresentado um novo pedido de investigação para analisar o potencial do minoxidil, um análogo do DAM, como medicamento anti-hipertensivo (15,74).

Neste contexto, em 1979 o minoxidil foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), como medicamento, na formulação oral, para o tratamento da hipertensão grave e persistente, com o nome comercial *Loniten*®. Por coincidência, os médicos observaram crescimento capilar e hipertricose generalizada em pacientes calvos, o que levou ao desenvolvimento de uma formulação tópica de minoxidil para o tratamento da alopecia androgenética, primeiro em homens e depois em mulheres. A solução de minoxidil a 2% foi lançada no mercado, pela primeira vez em 1986, e mais tarde, em 1993, viria a ser lançada a solução a 5%. Apesar de sua aceitação global há mais de 30 anos, o mecanismo subjacente aos efeitos do minoxidil na promoção do crescimento capilar necessita ainda de ser mais bem conhecido (15,16).

5.2. Farmacologia

O minoxidil é um derivado da piperidinopirimidina, com a estrutura química 2,6-diamino-4-piperidinopirimidina-1-óxido (C₉ H₁₅ N₅ O) (Figura 5.1). A solução de minoxidil contém constituintes como água, etanol e propilenoglicol (PG), que são usados como veículos. A água e o etanol aumentam a solubilidade do minoxidil e o PG facilita a entrada eficiente do fármaco nos folículos pilosos. No entanto, o facto de induzir frequentemente irritação local, levou ao desenvolvimento de uma espuma de minoxidil sem PG, que inclui na sua formulação, álcool cetílico, álcool esteárico e hidroxitolueno butilado (54,55).

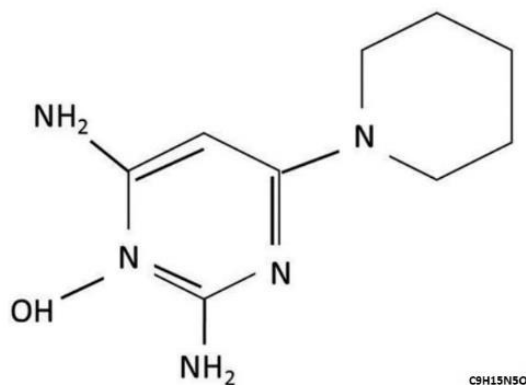


Figura 5.1. Estrutura química do minoxidil. Adaptada de (16).

Tendo em consideração as diferentes formulações de minoxidil, o minoxidil em espuma promove uma maior absorção da substância ativa no local alvo assim como uma fácil penetração do medicamento, causando menor irritação. Neste sentido, a FDA aprovou a formulação de minoxidil a 5% para o tratamento da alopecia androgenética que tem ainda a vantagem de secar mais rapidamente e de se dispersar menos na região periférica (56).

O minoxidil na formulação oral é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal, atingindo o pico da sua concentração plasmática ao fim de uma hora, após a sua administração. Estudos referem a utilização de doses de 1,25 mg, 2,5 mg e 5 mg no tratamento de alopecia, apresentando esta última dose maior risco de efeitos adversos (57,58).

5.2.1. Mecanismos de ação

A atividade anti-hipertensiva do minoxidil é devida ao rápido relaxamento do músculo liso vascular pelo seu metabolito sulfatado, o sulfato de minoxidil, resultante da conversão de minoxidil em sulfato de minoxidil catalisada pelas sulfotransferases (59).

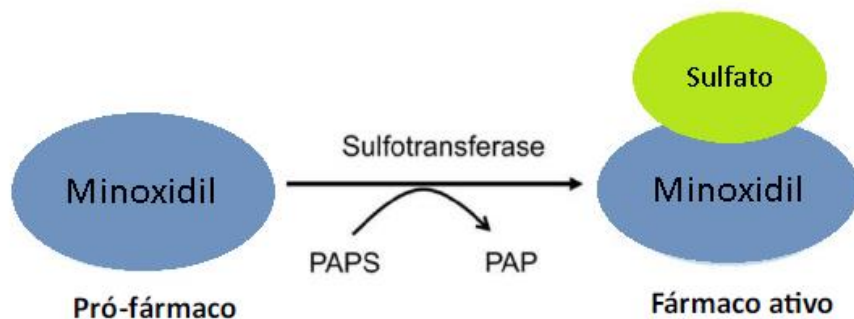


Figura 5.2. Sulfotransferase converte o minoxidil em sulfato de minoxidil. A formação do sulfato de minoxidil é catalisado por sulfotransferases (SULTs), que para exercerem a sua atividade dependem do cofator 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (PAPS). Nesta via, a sulfonação de adenosina trifosfato (ATP) é inicialmente catalisada pela ATP-sulfurilase para gerar adenosina-5'-fosfosulfato (APS), que é subsequentemente fosforilado pela APS quinase para produzir PAPS. Em seguida, o grupo sulfo é transferido do PAPS para o fármaco original numa reação catalisada pela sulfotransferase. A 3'-fosfoadenosina-5'-fosfato (PAP) libertada é subsequentemente desfosforilada e refosforilada em diversas etapas, catalisadas enzimaticamente para regenerar o ATP. Adaptada de (74,75)

Existem cinco genes de sulfotransferases citosólicas humanas que codificam três classes de enzimas responsáveis pela sulfatação de fenóis e de catecolaminas, estrogénios e hidroxisteroides. Experiências em humanos demonstraram que a sulfatação do minoxidil é catalisada por, pelo menos, quatro sulfotransferases. Estas enzimas estão presentes em diversos tecidos e apresentam uma expressão elevada no fígado. Estão também presentes na bainha radicular do folículo piloso. Além disso, existe uma variação interindividual na atividade da sulfotransferase folicular. Foi ainda referido que pacientes com maior atividade desta enzima, apresentam melhor resposta terapêutica (59).

O efeito relaxante no músculo liso vascular é mediado pelo sulfato de minoxidil que provoca a abertura dos canais de potássio, na membrana plasmática, sensíveis à adenosina trifosfato (ATP). Por outro lado, a abertura destes canais é inibida pelo ATP, quando os níveis de energia são altos, e é ativada quando as reservas de energia são esgotadas, por intermédio das ligações aos recetores de sulfonilureia. Estes canais encontram-se em muitos tipos de tecidos e células, incluindo o coração, pâncreas, músculo liso vascular e sistema nervoso central. A atividade dos canais de

potássio é também necessária para a proliferação celular, na fase inicial, pela progressão da fase G1 do ciclo celular. O minoxidil pode ainda aumentar a síntese de ADN (54).

O Fator de Crescimento Endotelial Vascular tem um papel fundamental no desenvolvimento da angiogénese, bem como na influência de diversas funções celulares, incluindo a sobrevivência celular, a proliferação e a geração de óxido nítrico e de prostaciclina. O minoxidil estimula a expressão do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) assim como a proteína destes fatores de crescimento, em culturas de células da papila dérmica humana (Figura 5.3) (59).

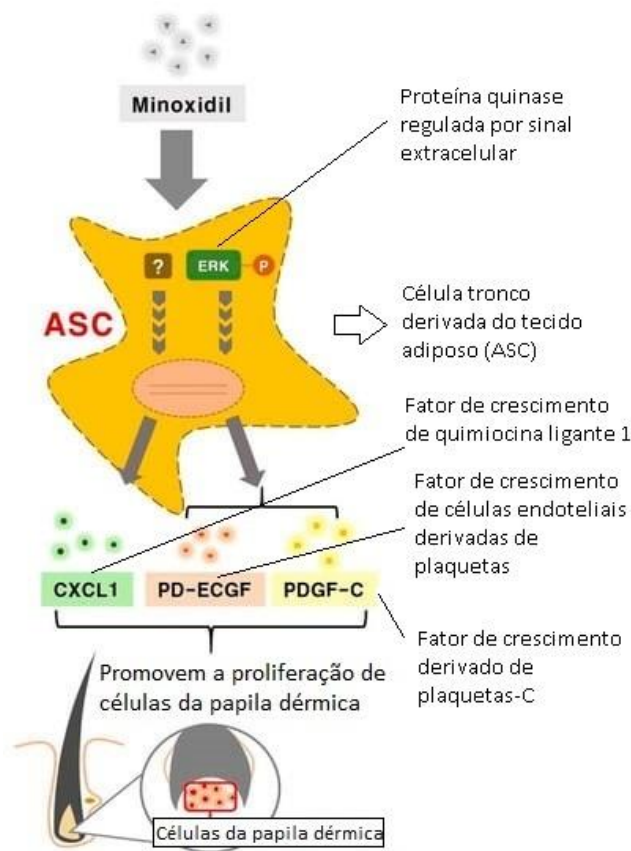


Figura 5.3. O minoxidil promove a proliferação de células da papila dérmica (PD) e o crescimento do cabelo através da estimulação da libertação de fatores de crescimento das células-tronco derivadas do tecido adiposo (ASC), incluindo PD-ECGFm (fator de crescimento de células endoteliais derivadas de plaquetas), PDGF-C (fator de crescimento derivado de plaquetas-C) e CXCL1 (fator de crescimento de quimiocina ligante 1) via ERK (proteína quinase regulada por sinal extracelular), promovendo assim a proliferação de células PD e o crescimento capilar. Adaptada de (60).

5.3. Ação do minoxidil na queda de cabelo

O minoxidil tem sido usado para o tratamento da queda de cabelo há várias décadas. Atua nas células foliculares, aumentando o crescimento do cabelo e reduzindo a perda de cabelo (4).

O minoxidil atua reduzindo a telogénese, fazendo com que os folículos capilares entrem prematuramente na anagénesse. A redução da telogénese pode induzir deflúvios telogénicos após o início da terapia com minoxidil. Além disso, o minoxidil prolonga a duração da fase de anagénesse. Os seus efeitos clínicos traduzem-se pelo aumento do comprimento e do diâmetro do cabelo (4,76).

O efeito inicial do minoxidil ocorre aproximadamente após oito semanas do início do tratamento, sendo atingido o efeito máximo ao fim de quatro meses. O minoxidil atua nos canais de potássio dos músculos lisos vasculares e dos folículos pilosos, o que pode induzir efeitos como: i) estimulação da microcirculação próximo dos folículos pilosos, induzindo a vasodilatação arteriolar que causa o crescimento do cabelo; ii) indução da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), aumentando a vascularização em torno dos folículos capilares e contribuindo assim para o crescimento do cabelo; iii) ativação da prostaglandina-endoperóxido sintetase que estimula o crescimento capilar; iv) inibição dos efeitos dos androgénios nos folículos capilares sensíveis aos androgénios; v) estimulação direta dos folículos capilares, uma vez que o minoxidil pode atuar como "fator de crescimento epidérmico" nas células matrizes, atrasando o seu envelhecimento e prolongando assim a duração da anagénesse pela ativação da via beta-catenina; vi) propriedades anti-fibróticas secundárias ao seu efeito, na síntese do colagénio (4,74).

A alopecia androgenética é um tipo de alopecia não cicatricial, na qual os fios terminais de cabelo se transformam em fios miniaturizados. Como já foi referido anteriormente, nos homens é característico, a calvície ocorrer com recessão frontal e afinamento do vértice, enquanto nas mulheres, a perda de cabelo é caracterizada por uma diminuição na densidade do cabelo na coroa sem envolvimento frontal, também conhecida como queda de cabelo de padrão feminino. A testosterona intervém na patogénese da alopecia androgenética, após a sua conversão em DHT pela 5-alfa redutase (16).

Segundo Suchonwanit *et al* (2019), existem vários ensaios clínicos em que foram utilizadas várias concentrações de minoxidil de uso tópico assim como diferentes formulações para testar a respetiva eficácia. Nos homens, a utilização de minoxidil a 5% demonstrou um aumento significativo da diferença média na densidade do cabelo em comparação com os tratamentos com o minoxidil a 2%. Foi também observada uma resposta mais precoce, com 45% de maior crescimento capilar, quando usado o minoxidil a 5%, ao fim de 48 semanas de tratamento. No entanto, ambas as formulações apresentam resultados promissores (16).

5.4. Farmacocinética

5.4.1. Absorção

O minoxidil oral é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal, atingindo o pico da sua concentração plasmática ao fim de uma hora, após a sua administração. Em contraste, a taxa de absorção de minoxidil tópico a 2%, no couro cabeludo normal intacto, é de 1,4% enquanto na solução tópica a 3%, essa taxa é de 1,2%. Na formulação tópica, a concentração sérica é geralmente inferior a 5 ng/ml, sendo, por vezes, indetetável comparativamente à formulação oral. Além disso, é conhecido que duas aplicações de minoxidil tópico a 5% em todo o couro cabeludo são equivalentes à dose oral de 5,4 mg (15).

5.4.2. Distribuição e metabolismo

A metabolização do minoxidil é fundamental, porque a ação farmacológica resulta do seu metabolito sulfatado. A maioria do minoxidil, administrado oralmente, é metabolizado no fígado por glucuronidação, hidroxilação e sulfatação. Relativamente ao minoxidil de aplicação tópica, a sulfotransferase folicular desempenha um papel crucial na sua metabolização (15).

5.4.3. Excreção

O tempo de semivida de eliminação do minoxidil oral é de 3 a 4 horas, e o rim excreta-o na urina no período entre 12 e 20 horas. Cerca de 95% do minoxidil absorvido é, de uma forma geral, eliminado ao fim de 4 dias, após a suspensão do tratamento tópico (61).

5.5. Efeitos adversos do minoxidil

O minoxidil é geralmente bem tolerado, embora os doentes refiram os efeitos adversos abaixo enumerados (4):

- a) descamação acentuada resultante da redução da telogénese, fase correspondente ao deflúvio telogénico induzido pelo minoxidil;
- b) irritação da pele manifestada pela presença de eritema, desconforto e uma sensação de ardor;
- c) alterações escamosas do couro cabeludo que induzem irritação ou exacerbação da dermatite seborreica;
- d) prurido isolado;
- e) dermatite de contacto alérgica com manifestações como eritema, reação eczematosa da pele, e prurido. O minoxidil e o PG são os dois principais alergénios na dermatite de contacto alérgica. Os testes de adesivos podem ajudar a revelar o agente etiológico;
- f) hipertricose localizada ou generalizada que pode ocorrer tanto com minoxidil oral como com minoxidil tópico. No entanto, é mais comum observá-la, com o uso da forma oral a 5% contra minoxidil de uso tópico 2%. Pensa-se que a hipertricose esteja relacionada com o prolongamento da fase de anagénesse do minoxidil (4,54).

Há ainda a referir o especial cuidado na toma cruzada do minoxidil com outros medicamentos. Exemplo disso, é a ciclosporina sistémica que pode aumentar os efeitos secundários como a hipertricose, quando utilizado o minoxidil de uso tópico. Os sintomas da hipertricose melhoraram drasticamente após a suspensão do minoxidil tópico, durante dois meses. Por outro lado, a coadministração do ácido acetilsalicílico pode também reduzir a eficácia tópica do minoxidil, estando associada à inibição das sulfotransferases, no cabelo humano (62).

5.6. Associação do minoxidil e finasterida

A finasterida é um composto 4-azasteroide sintético ($C_{23} H_{36} N_2 O_2$) (Figura 5.4) que inibe competitivamente a 5α -redutase tipo II, impedindo a conversão da testosterona em dihidrotestosterona na pele, fígado e próstata (63).

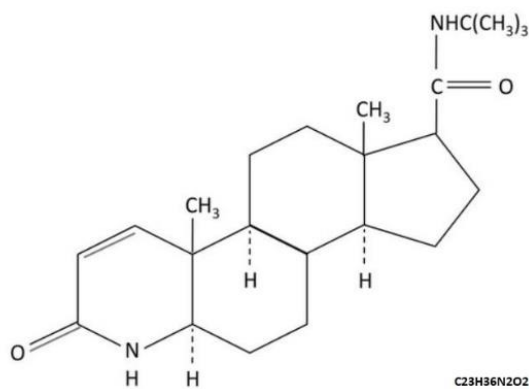


Figura 5.4. Estrutura química da finasterida. Adaptada de (64)

A finasterida via oral atinge a sua concentração plasmática máxima aproximadamente 1 a 2 horas após a ingestão, atingindo o estado de equilíbrio em três dias. Ela diminui a concentração de dihidrotestosterona, no couro cabeludo, em 43% em 28 dias e até 65%, em 42 dias de tratamento com finasterida 5 mg por dia, em pacientes com alopecia androgenética. A biodisponibilidade da finasterida é de 80% e não é significativamente influenciada pela alimentação. Apesar da finasterida poder atravessar a barreira hematoencefálica, ela distribui-se muito pouco pelo líquido cefalorraquidiano (64).

A finasterida tem sido habitualmente utilizada em homens com AAG e hiperplasia benigna da próstata e é progressivamente prescrita em mulheres com condições associadas ao hiperandrogenismo, incluindo acne vulgar, hirsutismo e alopecia padrão induzida por testosterona em pacientes transgéneros de mulher para homem. No entanto, os estudos relativos à eficácia da finasterida oral na alopecia androgenética feminina são limitados, visto que ela está contraindicada em mulheres grávidas ou que podem vir a engravidar (65,66).

Os efeitos colaterais da finasterida foram relativamente bem documentados em pacientes masculinos com alopecia androgenética. Esses efeitos colaterais incluem distúrbios da ejaculação, diminuição da libido, disfunção erétil, sensibilidade e aumento da glândula mamária, tonturas, reações alérgicas, aumento das enzimas hepáticas e depressão. A síndrome pós-finasterida é caracterizada por reações adversas sexuais, neurológicas e físicas persistentes (67).

Como o tratamento da alopecia androgenética, em alguns pacientes, não é satisfatório, podendo levar à ansiedade social e insatisfação, é considerado o tratamento com finasterida, sendo frequentemente usada em associação com o minoxidil (67).

Suchonwanit *et al* (2019) realizaram um estudo que demonstrou a eficácia dessa combinação, para além da diferença de eficácia comparativamente entre o uso da associação finasterida e minoxidil e o uso apenas de minoxidil. Em 24 semanas, obtiveram-se resultados com ambos os tratamentos, embora a utilização do tratamento com a associação finasterida e minoxidil apresentasse melhores resultados (Figura 5.5) (68).



Figura 5.5. Representação global da linha de base (semana 0) e da semana 24 de pacientes tratados com finasterida tópica combinada com solução de minoxidil versus solução tópica de minoxidil. Adaptada de (68)

O diâmetro do cabelo foi um parâmetro avaliado nestes estudos, o qual foi significativamente superior quando da utilização da associação dos dois fármacos. Obteve-se um aumento médio em 24 semanas de 11.9 μm com o tratamento desta associação e de 7 μm com o tratamento apenas com minoxidil (Figura 5.6) (68).

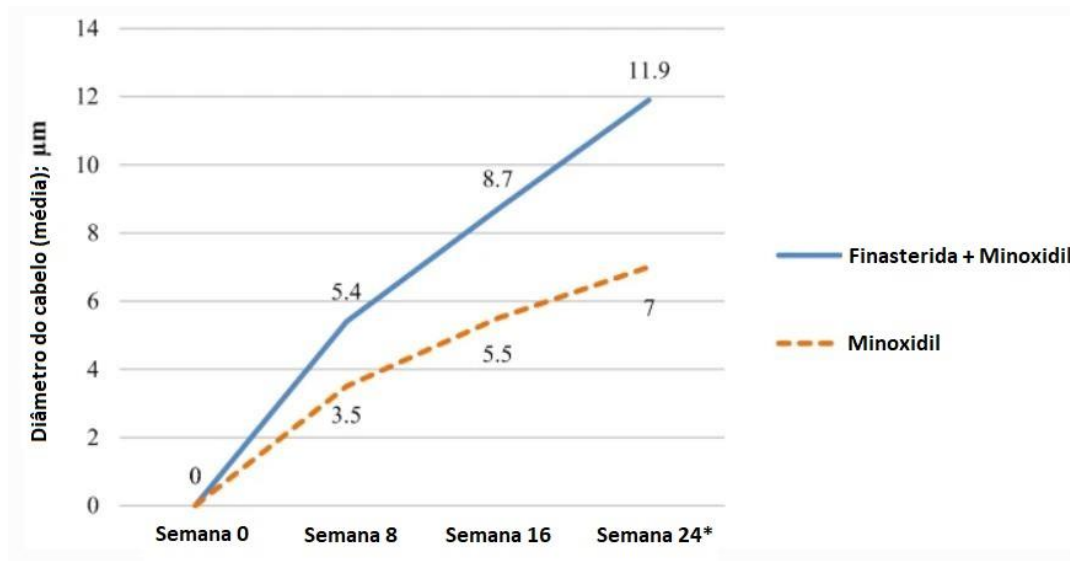


Figura 5.6. Diferenças no diâmetro do cabelo com ambos os tratamentos nas semanas 8, 16 e 24. Adaptada de (68)

5.7. Dutasterida

A dutasterida é um fármaco de segunda geração que inibe as isoenzimas 5α -redutase tipo I e II. É 3 vezes mais potente na inibição da enzima tipo I e 100 vezes mais potente na inibição da enzima tipo II do que a finasterida (64).

A dutasterida é usada *off-label* para a alopecia androgenética masculina na América do Norte, sendo mais eficaz do que finasterida a 1 mg/dia, aprovada pela FDA para a alopecia androgenética masculina. No entanto, a dutasterida não está aprovada pela FDA para a alopecia androgenética, porque o seu tempo de semi-vida é muito mais longo do que o da finasterida, 5 semanas e 6 horas, respetivamente. Contudo, no Japão e na Coreia do Sul, a dutasterida foi aprovada numa dose de 0,5 mg/dia para o tratamento da alopecia androgenética masculina, sendo o efeito do tratamento com dutasterida superior ao da finasterida (Figura 5.7.) (69).

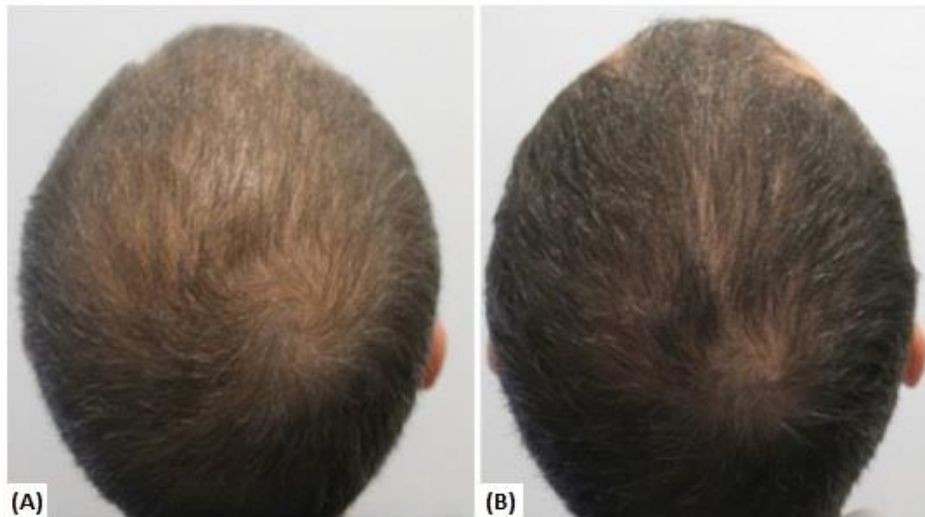


Figura 5.7. Tratamento de alopecia androgenética com dutasterida; antes (A) e após 6 meses (B). Adaptada de (70)

6. Papel do farmacêutico na abordagem ao utente com alopecia

A alopecia, apesar de não se tratar de uma doença que cause a morte, tem um grande impacto na qualidade de vida dos doentes, podendo levar a perturbações psicológicas como baixa autoestima, insatisfação com a aparência física e mesmo depressão. Assim, o farmacêutico tem um papel de extrema importância, porque a correta identificação da etiologia da queda de cabelo do utente permitirá um aconselhamento terapêutico adequado, tendo em consideração o perfil farmacoterapêutico e eventuais patologias do doente (77).

A intervenção do farmacêutico consiste na indicação de suplementos alimentares que ajudem a retardar a queda de cabelo progressiva, como o caso de suplementos à base de *Serenoa repens* e óleo de semente de abóbora, compostos botânicos que se acredita que possam inibir a enzima 5 α -redutase, responsável pela conversão da testosterona em di-hidroxitestosterona.

A suplementação de ferro deve ser considerada em mulheres não anémicas, mas com deficiência em ferro, que apresentem queda de cabelo, pois as concentrações de ferritina sérica são um fator importante na alopecia feminina (78). A L-lisina, um aminoácido essencial, tem também um papel importante na queda de cabelo, aumentando a absorção de ferro e zinco. A sua adição à suplementação de ferro resultou num aumento significativo da concentração de ferritina sérica (78).

É importante avaliar micronutrientes como a vitamina D, o zinco, as vitaminas do complexo B e antioxidantes, uma vez que, em alguns estudos, baixos níveis de vitamina D foram associados à alopecia androgenética e deflúvio telogénico, e a deficiência de zinco foi associada a deflúvio telogénico, quebra e afinamento de cabelo.

A vitamina B7 (biotina) está também presente na maioria dos suplementos indicados para a alopecia. Apesar de não resultar no crescimento de novos cabelos, ajuda a fortalecer os novos cabelos que cresçam como resultado de outros tratamentos. Desta forma os suplementos alimentares devem ser indicados de forma individual ou como complemento a outro tratamento (78).

Existem apenas dois medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento da alopecia, são eles, solução cutânea de minoxidil nas concentrações de 20 e 50 mg/ml, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e que podem ser indicados e dispensados por um farmacêutico e a

finasterida na forma oral de 1 mg e na forma de solução cutânea a 2,275 mg/ml, medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) que podem ser prescritos por um médico e posteriormente dispensados por um farmacêutico, cumprindo em ambos os casos todos os critérios da dispensa.

Como referido anteriormente, existem outros tratamentos farmacológicos, que ainda estão a ser estudados e que por falta de segurança não se encontram comercializados, como é o caso do minoxidil na forma oral. Em Portugal já há médicos a prescrever minoxidil oral em diferentes concentrações, dependendo do tipo de doente e da sua necessidade. Desta forma o farmacêutico tem um papel fundamental na manipulação desta matéria-prima. Dado que o medicamento não é comercializado, deve, por isso, ser manipulado por um farmacêutico na Farmácia Comunitária, cumprindo todas as normas da manipulação.

Existem ainda diversas indicações não farmacológicas que o farmacêutico pode dar aos seus utentes. A importância de uma dieta saudável e equilibrada, com aporte dos fatores nutricionais necessários, porque afeta positivamente a pele e o cabelo. A sensibilização do utente para não submeter o seu cabelo a agressões desnecessárias, como o uso produtos e materiais capilares como, lacas, tintas, escovas, e outros para prevenir a queda. Em utentes com queda de cabelo identificada, mas com dúvidas se devem ou não se preocupar com este fenómeno, lembrar que quanto mais precoce for o início do tratamento, maior será o seu efeito (77).

A Ordem dos Farmacêuticos disponibiliza também vários cursos e formações como o curso designado por “Consulta farmacêutica em dermofarmácia: acne e alopecia” que contribuem para o desenvolvimento de competências e capacitação dos farmacêuticos para a consulta farmacêutica na área da dermofarmácia, concretamente nos problemas do acne e da alopecia. Durante o curso é abordada a anamnese, interpretação de exames laboratoriais importantes para o acompanhamento do tratamento e prescrição farmacêutica na alopecia (80).

Concluindo, para corresponder às necessidades dos utentes, é preciso possuir os conhecimentos específicos de forma a resolver cada caso corretamente, ou encaminhá-los para o médico/dermatologista para uma opinião mais especializada.

7. Conclusões

A alopecia androgenética é um padrão de queda de cabelo muito frequente na sociedade, em ambos os sexos. Esta ocorre devido a uma desordem genética que provoca perda de cabelo mediada pela di-hidrotestosterona, a forma mais potente da testosterona. A testosterona induz a degeneração dos folículos pilosos, causando a miniaturização capilar, e promovendo, conseqüentemente, a alopecia androgenética (71).

Esta patologia tem um impacto muito acentuado a nível psicológico, uma vez que pode provocar isolamento social, baixa autoestima, preocupações ou negação com o envelhecimento, sensação de desamparo, sentimentos de diminuição da atratividade, contribuindo para uma menor qualidade de vida do indivíduo (71).

O minoxidil é usado como tratamento de primeira linha, demonstrando ser eficiente e seguro para o crescimento capilar nos pacientes com alopecia androgenética, cujos efeitos adversos podem ser bem controlados e tolerados. O minoxidil existe em solução de 2% e 5%. No organismo, ele é convertido a sulfato de minoxidil, que ativa os canais de potássio do músculo liso, provocando o seu relaxamento. Conseqüentemente, alarga a anagénesse e estimula o crescimento folicular, diminuindo a miniaturização (71).

Alguns dos efeitos adversos relatados e observados nos pacientes que utilizam o minoxidil foram a irritação da pele, alterações escamosas do couro cabeludo, prurido, dermatites e hipertricose localizada ou generalizada (4,54).

O minoxidil oral é uma formulação absorvida no trato gastrointestinal que é de segura utilização para o tratamento da alopecia androgenética, porém, devido aos efeitos secundários que este pode provocar, deve ser administrado nas dosagens reduzidas de 0,25 a 2,5 mg para mulheres e de 1,25 a 5 mg para homens por dia. Dado o seu efeito hipotensor, a monitorização da pressão arterial deve ser feita durante todo o tratamento (57).

Analisou-se também a combinação com outros fármacos que potenciam o crescimento do cabelo no mesmo período, como a dutasterida e a finasterida, uma vez que inibem a 5α -redutase, impedindo a conversão da testosterona e conseqüente diminuição da miniaturização capilar (57).

Para estudos futuros, poderão ser avaliados outros tipos de tratamentos, nomeadamente, outras associações de fármacos ou a eficácia de tratamentos alternativos disponíveis no mercado. Por outro lado, poderão ser realizados estudos com o objetivo de desenvolver medicamentos com uma ação mais segura e específica, direcionados apenas para os genes relativos à alopecia androgenética, tornando-o, assim, num tratamento adequado e mais eficaz.

8. Referências bibliográficas

1. Wells PA, Willmoth T, Russell RJH. Does fortune favour the bald? Psychological correlates of hair loss in males. *British Journal of Psychology*. 1995 Aug 1;86(3):337–44.
2. Varela D. Alopecia (calvície, queda de cabelos). Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2020;
3. Chen S, Xie X, Zhang G, Zhang Y. Comorbidities in Androgenetic Alopecia: A Comprehensive Review. Vol. 12, *Dermatology and Therapy*. Adis; 2022. p. 2233–47.
4. Badri T, Nessel T, Kumar D. Minoxidil. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
5. Suparuj Lueangarun RP. Efficacy and Safety of Oral Minoxidil 5 mg Once Daily in the Treatment of Male Patients with Androgenetic Alopecia: An Open-Label and Global Photographic Assessment. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 10. Available from: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12937661>.
6. Stough D, Stenn K, Haber R, Parsley WM, Vogel JE, Whiting DA, et al. Psychological effect, pathophysiology, and management of androgenetic alopecia in men. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2005. p. 1316–22.
7. Meyers A. Hair Anatomy. Medscape. 2015.
8. Anastassakis K. Androgenetic Alopecia From A to Z: The Morphology and Structure of the Hair Shaft. 2022 p. 59–76.
9. Abraham L, Moreira A, Moura L, Reis M, Dias G. Hair care: a medical overview (part 1). 2009.
10. Erdoğan B. Anatomy and Physiology of Hair. In: *Hair and Scalp Disorders*. InTech; 2017.
11. Correia DF. Relatório de Estágio Profissionalizante. 2018.
12. Publishing B, Tosti A, Piraccini BM, Iorizzo M, Voudouris S. Back to Basics The natural history of androgenetic alopecia. Vol. 4, • *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2005.
13. Cranwell W, Sinclair R. Male Androgenetic Alopecia. 2015.
14. Martinez-Jacobo L, Villarreal-Villarreal CD, Ortiz-López R, Ocampo-Candiani J, Rojas-Martínez A. Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia. Vol. 84, *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2018. p. 263–8.
15. Gupta AK, Talukder M, Venkataraman M, Bamimore MA. Minoxidil: a comprehensive review. Vol. 33, *Journal of Dermatological Treatment*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 1896–906.

16. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: A review. Vol. 13, *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2019. p. 2777–86.
17. A Brief History of Hair: Identity, Self-Expression & the Impact of Hair Loss. HairClub Team. 2023.
18. Koch SL, Tridico SR, Bernard BA, Shriver MD, Jablonski NG. The biology of human hair: A multidisciplinary review. Vol. 32, *American Journal of Human Biology*. Wiley-Liss Inc.; 2020.
19. Richards GM, Oresajo CO, Halder RM. Structure and function of ethnic skin and hair. *Dermatol Clin*. 2003 Oct;21(4):595–600.
20. Rishikaysh P, Dev K, Diaz D, Shaikh Qureshi WM, Filip S, Mokry J. Signaling involved in hair follicle morphogenesis and development. *Int J Mol Sci*. 2014 Jan 22;15(1):1647–70.
21. McElwee KJ, Sinclair R. Hair physiology and its disorders. Vol. 5, *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 2008.
22. Al-Nuaimi Y, Baier G, Watson REB, Chuong CM, Paus R. The cycling hair follicle as an ideal systems biology research model. *Exp Dermatol*. 2010 Aug;19(8):707–13.
23. Machado I de O. *Calvície e Alopecia Revisão Bibliográfica*. 2017.
24. Buffoli B, Rinaldi F, Labanca M, Sorbellini E, Trink A, Guanziroli E, et al. The human hair: from anatomy to physiology. *Int J Dermatol*. 2014;
25. Dias dos Santos J. Caracterização de fios de cabelo antes e após tratamentos químicos e físicos por espectroscopias Raman e no infravermelho e microscopia eletrônica. 2017.
26. Park AM, Khan S, Rawnsley J. *Hair Biology: Growth and Pigmentation*. Vol. 26, *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. p. 415–24.
27. Rogers G, Koike K. Laser capture microscopy in a study of expression of structural proteins in the cuticle cells of human hair. *Exp Dermatol*. 2009;18(6):541–7.
28. Deedrick DW, Koch SL. *Microscopy of Hair Part 1: A Practical Guide and Manual for Human Hairs* [Internet]. Vol. 6. 2004. Available from: https://archives.fbi.gov/archives/about-us/lab/forensic-science-communications/fsc/jan2004/research/2004_01_research01b.htm
29. Oliveira VG. *Cabelos: uma Contextualização no Ensino de Química*. 2013.
30. Yang FC, Zhang Y, Rheinstädter MC. The structure of people's hair. *PeerJ*. 2014;
31. Miranda-Vilela AL, Botelho AJ, Muehlmann LA. An overview of chemical straightening of human hair: Technical aspects, potential risks to hair fibre and health and legal issues. Vol. 36, *International Journal of Cosmetic Science*. 2014. p. 2–11.
32. Cruz P, Suzuki VY, Carvalho Jamil L, Torres Madeiro Leite JA, Leite de Freitas LC, Rocha Oliveira C, et al. Nutrição e saúde dos cabelos: uma revisão. *Advances in Nutritional Sciences*. 2020 Sep 16;1(1):33–40.

33. Kaliyadan F, Nambiar A, Vijayaraghavan S. Androgenetic alopecia: An update. In: *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2013. p. 613–25.
34. Junior ACL. Queda capilar e a ciência dos cabelos [Internet]. 2013. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/274063128>
35. Weide AC, Milão D. A utilização da Finasterida no Tratamento da Alopecia Androgenética. 2009.
36. Júnior SJ de O. Tratamento da Alopecia Cicatricial: Síntese de Evidências Autor Resumo Palavras-chave. *BWS Journal*. 2021 Junho. 2021.
37. Arantes A, Souza J, Martins ML, de Sousa Brito A. A utilização de Finasterida e Minoxidil no tratamento da alopecia Androgenética. 2017.
38. Urysiak-Czubatka I, Kmieć ML, Broniarczyk-Dyła G. Assessment of the usefulness of dihydrotestosterone in the diagnostics of patients with androgenetic alopecia. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31(4):207–15.
39. Brasileira De Dermatologia S, Mulinari-Brenner B, Seidel F, Hepp G; Surgical & Cosmetic Dermatology. *Surgical & Cosmetic Dermatology* [Internet]. 2011;3:329–37. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265522077008>
40. Kurbatov DG, Lepetukhin AE, Rozhivanov RV, Schwartz JG. L'alopecia Androgenetica: Definizione, Patogenesi, Quadro Clinico e Trattamento. *Italian Science Review*. 2014;3(12):332–9.
41. de Vasconcelos RCF, Azuaga K, Arenas GCF, de Vasconcelos JGF, Borelli NS. A aplicação do plasma rico em plaquetas no tratamento da alopecia androgenética. *Surgical and Cosmetic Dermatology*. 2015;7(2):103–37.
42. Goldstein BG, Goldstein AO. Patient education: Androgenetic alopecia in men and women (Beyond the Basics). *UpToDate*. 2022;
43. Starace M, Orlando G, Alessandrini A, Piraccini BM. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. Vol. 21, *American Journal of Clinical Dermatology*. Adis; 2020. p. 69–84.
44. Brzezińska-Wcisło L, Rakowska A, Rudnicka L, Bergler-Czop B, Czuwara J, Maj J, et al. Androgenetic alopecia. Diagnostic and therapeutic recommendations of the polish dermatological society. *Przegl Dermatol*. 2018;105(1):1–18.
45. Gómez-Quispe H, Muñoz Moreno-Arrones O, Hermosa-Gelbard Á, Vañó-Galván S, Saceda-Corralo D. Tricoscopia en la alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr*. 2022 Jan;
46. Vujovic A, del Marmol V. The female pattern hair loss: Review of etiopathogenesis and diagnosis. Vol. 2014, *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation; 2014.
47. Nestor MS, Ablon G, Gade A, Han H, Fischer DL. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. Vol. 20, *Journal of Cosmetic Dermatology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 3759–81.

48. Brough KR, Torgerson RR. Hormonal therapy in female pattern hair loss. Vol. 3, *International Journal of Women's Dermatology*. Elsevier Inc.; 2017. p. 53–7.
49. Azarchi S, Bienenfeld A, lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: Hormone-modulating therapies for skin disease. Vol. 80, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2019. p. 1509–21.
50. Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018 Jan 1;32(1):11–22.
51. Varothai S, Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: An evidence-based treatment update. Vol. 15, *American Journal of Clinical Dermatology*. Springer International Publishing; 2014. p. 217–30.
52. Liu KH, Liu D, Chen YT, Chin SY. Comparative effectiveness of low-level laser therapy for adult androgenic alopecia: a system review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 34, *Lasers in Medical Science*. Springer London; 2019. p. 1063–9.
53. Gupta AK, Cole J, Deutsch DP, Everts PA, Niedbalski RP, Panchaprateep R, et al. Platelet-Rich Plasma as a Treatment for Androgenetic Alopecia. Vol. 45, *Dermatologic Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 1262–73.
54. Rossi A, Cantisani C, Melis L, Iorio A, Scali E, Calvieri S. Minoxidil Use in Dermatology, Side Effects and Recent Patents. Vol. 6, *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2012.
55. Gogtay JA, Panda M. Minoxidil topical foam: A new kid on the block. Vol. 1, *International Journal of Trichology*. 2009. p. 142.
56. Gupta AK, Foley KA. 5% Minoxidil: treatment for female pattern hair loss. *Skin Therapy Lett*. 2014;19(6):5–7.
57. McKesey J, Pandya AG. Effectiveness and safety of low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Aug 1;81(2):646–8.
58. Beach RA, McDonald KA, Muylaert Barrett B. Low-dose oral minoxidil for treating alopecia: A 3-year North American retrospective case series. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Mar 1;84(3):761–3.
59. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2004; 150:186–94. Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article/150/2/186/6635785>
60. Choi N, Shin S, Song SU, Sung JH. Minoxidil promotes hair growth through stimulation of growth factor release from adipose-derived stem cells. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 1;19(3).
61. Product Monograph: Hair Regrowth Treatment Minoxidil Topical Solution USP. 2016.

62. Goren A, Sharma A, Dhurat R, Shapiro J, Sinclair R, Sinclair R, et al. Low dose daily aspirin reduces topical minoxidil efficacy in androgenetic alopecia patients. 2018.
63. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss. Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
64. Suchonwanit P, Iamsumang W, Leerunyakul K. Topical finasteride for the treatment of male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: a review of the current literature. Vol. 33, Journal of Dermatological Treatment. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 643–8.
65. Hu AC, Chapman LW, Mesinkovska NA. The efficacy and use of finasteride in women: a systematic review. Vol. 58, International Journal of Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 759–76.
66. Stout SM, Stumpf JL. Finasteride treatment of hair loss in women. Vol. 44, Annals of Pharmacotherapy. 2010. p. 1090–7.
67. Iamsumang W, Leerunyakul K, Suchonwanit P. Finasteride and its potential for the treatment of female pattern hair loss: Evidence to date. Vol. 14, Drug Design, Development and Therapy. Dove Medical Press Ltd.; 2020. p. 951–9.
68. Suchonwanit P, Iamsumang W, Rojhirunsakool S. Efficacy of Topical Combination of 0.25% Finasteride and 3% Minoxidil Versus 3% Minoxidil Solution in Female Pattern Hair Loss: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. Am J Clin Dermatol. 2019 Feb 13;20(1):147–53.
69. Stough D. Dutasteride improves male pattern hair loss in a randomized study in identical twins. Vol. 6, Blackwell Publishing. Journal of Cosmetic Dermatology. 2007.
70. Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata A, Vano-Galvan S, Jaen-Olasolo P. Mesotherapy with dutasteride in the treatment of androgenetic alopecia. Int J Trichology. 2017;9(3):143.
71. Macedo CLA de, Santana TS, Ferreira AFP, Jucá NBH, Crispim KSL, Banhos MEH, et al. Alopecia androgenética (Novo protocolo capilar em alopecias de padrão androgénico). Research, Society and Development. 2020 Sep 15;9(9): e989997457.
72. Teresa Pinto-Almeida, S. M. (2013). Tricoscopia - Estruturas tricoscópicas e sua aplicabilidade nas patologias do cabelo e do couro cabeludo. Em Educação Médica Contínua (pp. 455 - 464). Porto, Portugal.
73. Mendes, Ana Paula; Farmacêutica do CIM; Epublicação: Alopecia androgenética; CIM; 2 de setembro de 2019).
74. Figueiredo, S. d. (2022). Relatório de Estágio Curricular. Porto, Portugal: U. PORTO, Faculdade de Farmácia Universidade do Porto.
75. Yanan Sun, L. C. (2022). Human Sulfotransferase Assays With PAPS Production in situ. frontiers in Molecular Biosciences, 1-10.
76. Joana Calvão, R. O. (2020). Deflúvio Telogénico Crónico. Em R. SPDV, Educação Médica Contínua (pp. 311-319). Coimbra, Lisboa; Portugal.

77. Correia, D. F. (2017). Relatório de Estágio Profissionalizante. Porto, Portugal: Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto.
78. Fuente, A. A. (20 de Dezembro de 2022). Uso de suplementos nutricionais no tratamento da alopecia. IntraMed - Noticias médicas - Dermatologia, pp. 1-2.
79. Musk Medical Esthetics: Hair/Face/Body. (s.d.). Musk Clinic: What Is Low Level Laser Therapy (LLLT)? [Internet]. Available from: <https://muskclinic.com/procedure/low-level-laser-therapy-lllt/#whatislowlevellasertherapylllt>.
80. Ordem dos Farmacêuticos: Secção Regional do Centro. Consulta farmacêutica em dermofarmácia: acne e alopecia. [Internet]. (Junho de 2022). Available from: <https://srcordemfarmaceuticos.pt/agenda/consulta-farmaceutica-em-dermofarmacia-acne-e-alopecia/>