

**Universidade Lusófona de Humanidades e
Tecnologias**

Novas estratégias para o tratamento da alopecia

Realizado por: Ana Santos Rebelo, nº 2001556

Orientador(a) científico(a): Prof. Dr. Catarina Pinto Reis

Lisboa

2015

Novas estratégias para o tratamento da alopecia

Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada
na Universidade Lusófona de
Humanidades e Tecnologias/Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Realizado por: Ana Santos Rebelo, nº 20081556
Orientador(a) científico(a): Prof. Dr. Catarina Pinto Reis

Lisboa
2015

Determinação, coragem e autoconfiança são factores decisivos para o sucesso. Não importa quais sejam os obstáculos e as dificuldades. Se estamos possuídos de uma inabalável determinação, conseguiremos superá-los. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho.

Dalai Lama

Resumo

A alopecia é uma doença dermatológica inflamatória crônica comum que afeta os folículos pilosos e define-se pela perda parcial ou total dos pêlos ou cabelos. A sua etiologia e subsequente desenvolvimento não estão ainda totalmente esclarecidos.

A alopecia androgenética, é a forma mais comum de perda de cabelo em ambos os sexos, sendo, por isso, o principal foco desta dissertação. É classificada como sendo uma alopecia não cicatricial e caracteriza-se por uma perda progressiva do diâmetro, comprimento, e pigmentação do cabelo.

Os dois principais fatores causais deste distúrbio são os níveis de androgénios e fatores genéticos. Como consequência têm surgido inúmeros estudos que procuram estratégias e tratamentos mais eficazes e seguros para a terapêutica desta patologia.

Sem tratamento, a alopecia androgenética é uma condição progressiva. Com o tratamento existente, habitualmente prescrito e com estudos mais alargados relativos à sua ação, eficácia e segurança, têm sido observadas melhorias significativas mas não curativas.

O minoxidil tópico e finasteride oral, são os fármacos, até aos dias de hoje, mais utilizados no tratamento da alopecia androgenética, com taxas de sucesso significativas e clinicamente reconhecidas, embora haja uma procura contínua de novas estratégias para o tratamento desta patologia, algumas das quais serão referidas ao longo desta dissertação.

Palavras-chave: Alopecia Androgenética; Tratamento; Minoxidil; Finasteride; Nanotecnologia.

Abstract

Alopecia is a common chronic inflammatory skin disease, which affects the hair follicles and it describes a partial or total hair loss. Its etiology and subsequent development still not fully understood.

Androgenetic alopecia, is the most common form of hair loss in both sexes and, therefore, the focus of this thesis. It is classified as a non-scarring alopecia and it is characterized by a progressive diameter, length, and hair pigmentation loss.

Androgens levels and genetic factors are the two principal causes of this disorder. As consequence several studies searching strategies and treatments more safe and effective for the treatment of this pathology.

Without treatment, androgenetic alopecia is a progressive condition. With the existing treatment, usually prescribed and with more studies about their action, efficacy and safety, have been observed significant but not curative improvements.

Topical minoxidil and oral finasteride are the drugs, until the present day, most commonly prescribed for androgenetic alopecia treatment, with higher success rates, although there is a constant search for new treatments for this pathology, some of which will be referred in this dissertation.

Keywords: Androgenetic Alopecia; Treatment; Minoxidil; Finasteride; Nanotechnology

Glossário de Siglas

UV- Ultravioleta

AAG- Alopecia Androgenética

DHT- Di-Hidrotestosterona

RA- Recetor de Andrógeno

DHEA- Sulfato de Dihidroepiandrosterona

ADN- Ácido Desoxirribonucleico

FCEV- Fator de Crescimento Endotelial Vascular

OSA- Óleo de Sementes de Abóbora

NADPH- Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato

GnRH- Hormona Libertadora de Gonadotropina

TUF- Transplante de Unidades Foliculares

EUf- Extração de Unidades Foliculares

TLBN- Terapêutica com Laser de Baixo Nível

ATP- Adenina Trifosfato

PRP- Plasma Rico em Plaquetas

ICF- Implantação de Células Foliculares

PLGA- Ácido Poli(láctico-co-glicólico)

PCL- Policaprolactona

HPLC- Cromatografia Líquida de Alta Resolução

EE- Eficiência de Encapsulação

NLC- Nanopartículas Líquidas nanoestruturadas

Índice

INTRODUÇÃO	6
FOLÍCULO PILOSO	6
TIPOS DE CABELO.....	7
CICLO DE VIDA DO CABELO	7
DISTÚRBIOS NOS FOLÍCULOS PILOSOS	8
HIRSUTISMO	9
ALOPÉCIA	9
CLASSIFICAÇÃO DA ALOPÉCIA	10
ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA	11
EPIDEMIOLOGIA DA AAG	11
APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA AAG	11
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA AAG	12
PATOGENESE DA AAG	12
INFLUÊNCIA ANDROGÊNICA	14
FATORES GENÉTICOS	16
ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA AAG	18
MINOXIDIL.....	18
FINASTERIDE	19
TRATAMENTO TÓPICO	21
<i>Alfatradiol</i>	21
<i>Cetacozol</i>	21
<i>Melatonina</i>	22
<i>Óleo de sementes de abóbora</i>	23
<i>Aminexil</i>	23
TRATAMENTO SISTÊMICO.....	24
<i>Dudasteride</i>	24
<i>Bimatoprost e Latanoprost</i>	24
<i>Serenoa repens</i>	25
<i>Procianidinas</i>	26
<i>Aminoácidos e vitaminas</i>	26
<i>Minerais</i>	26
ANTIANDROGÊNIOS	26
<i>Acetato de ciproterona</i>	27
<i>Espironolactona</i>	27
<i>Flutamida</i>	27
TRATAMENTO GENÉTICO.....	28
TRATAMENTOS NÃO FARMACOLÓGICOS	29
PROPOSTAS PARA UMA NOVA ABORDAGEM	30
CONCLUSÃO.....	34
BIBLIOGRAFIA	35

Índice de Figuras

Figura 1 - Estrutura do folículo piloso	VI
Figura 2 - Ciclo de vida do cabelo	VIII
Figura 3 – Tipos de padrão de AAG para ambos os sexos	XII
Figura 4 – Folículo piloso e músculo piloeerector.....	XIII
Figura 5- Ação da DHT	XIV
Figura 6- Ação do finasteride.....	XX

Introdução

Folículo piloso

Os folículos pilosos são considerados pequenos órgãos formados por uma interação neuroectodérmica-mesodérmica^[1]. Desenvolvem-se em números aproximadamente iguais em todas as regiões do corpo^[2] à exceção das regiões palmares, plantares, pequenos lábios e glândula peniana, onde a sua existência é nula.^[3] A sua geração, ou morfogénese, ocorre entre o segundo e o quinto mês de vida fetal e podem ser definidas três etapas: indução, organogénese e citodiferenciação. Durante a fase de indução, surge o espessamento das células epiteliais. Na fase de organogénese as células epiteliais induzem a proliferação das células dérmicas subjacentes, dando origem a um condensado dérmico. Na citodiferenciação o condensado dérmico é envolvido com células epiteliais foliculares e gera-se assim a papila dérmica, ou folículo piloso primário.^[1] O conjunto do folículo piloso, músculo piloerector e glândula sebácea, denomina-se por unidade pilossebácea.^[4]

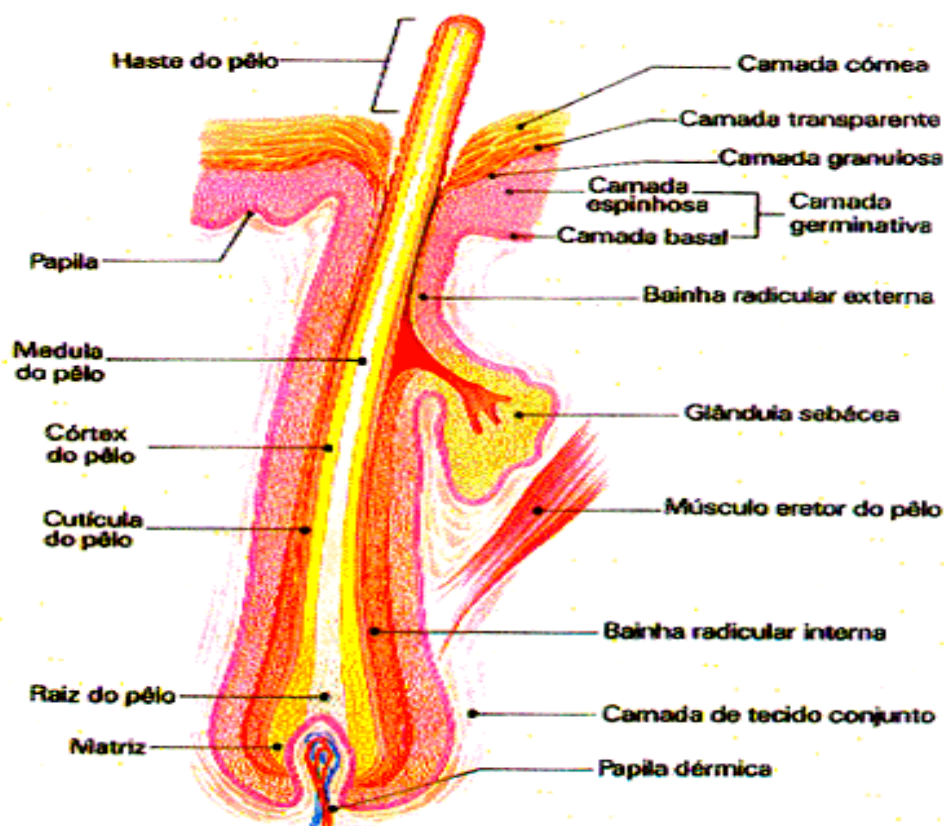


Figura 1 - Estrutura do Folículo Piloso^[30]

Tipos de cabelo

Podem ser distinguidos vários tipos de cabelo, dependendo do tipo de folículo piloso, que se define de acordo com a sua estrutura, tempo de permanência no corpo, grossura e forma.^[2] São então diferenciados em cabelo *Lanugo*, *Velo*, *Intermédio* e *Terminal*.^[4]

No interior do útero materno, o primeiro cabelo a ser formado é o cabelo *Lanugo*. É caracterizado como sendo um cabelo fino, macio, levemente pigmentado e sem medula, com diâmetro inferior a 30µm e um comprimento superior a 2cm. ^[4;5] Ainda no útero materno, há a formação do cabelo *Velo*, cujos folículos não atingem a camada subcutânea adiposa, penetrando apenas até à derme reticular. Tem características de cabelo *Lanugo*, sendo também um cabelo fino, macio, pouco pigmentado e sem medula, com diâmetro inferior a 30µm mas mais curto que o anterior, tendo um comprimento inferior a 2cm. Pode existir numa percentagem entre 7 a 25% do cabelo total. ^[4] Na região da face, os seus folículos estão associados a um músculo piloerector, embora não aconteça em todas as áreas do corpo.^[5]

Após o nascimento, o cabelo vai crescendo no couro cabeludo, observando-se o cabelo *Intermédio* que apresenta uma cutícula áspera, pigmentação dispersa e medula fragmentada ou ausente. Possui um diâmetro entre 30 a 60µm e o seu comprimento ultrapassa os 2 cm.^[4] Com a maturidade e a exposição aos androgénios, os folículos mudam a morfologia tornando-se folículos terminais que produzem fios de cabelo *Terminal*.^[5] Este tipo de cabelo possui pigmentação, diâmetro superior a 60 µm e comprimento superior a 2cm. O seu folículo atinge a derme profunda e este cabelo, no couro cabeludo. Tem a função de proteção contra a radiação ultravioleta (UV) e isolador térmico.^[4]

Ciclo de vida do cabelo

O ciclo de vida do cabelo descreve a mudança na morfologia do cabelo, e a mudança histológica do folículo ao longo do tempo. Este ciclo verifica-se em todos os pêlos do corpo, embora a duração do ciclo, a duração das fases individuais e o comprimento dos pêlos individuais variem drasticamente de um local para outro do corpo.^[5]

Podem ser descritas três fases no ciclo: anagénese ou fase de crescimento, em que há uma grande atividade celular e o cabelo cresce ativamente.^[1;6]; catagénese

ou fase de regressão^[6], onde ocorre uma involução do folículo piloso^[7]; telogénese ou fase de repouso^[6], que se caracteriza por ser a fase de desprendimento do cabelo^[2;8].

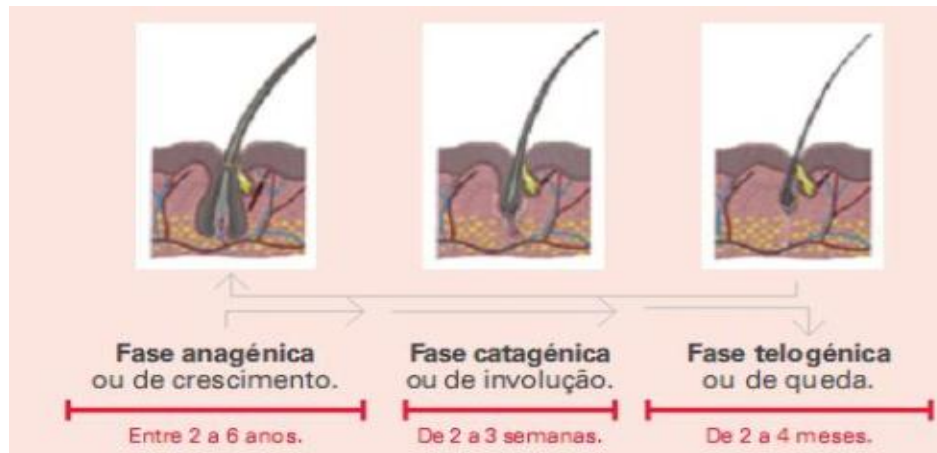


Figura 2 - Ciclo de vida do cabelo - Denominação e duração das três fases.^[30]

Distúrbios nos folículos pilosos

Podem ser descritos diferentes tipos de distúrbios associados aos folículos pilosos, sendo os mais comuns o hirsutismo (crescimento excessivo de pêlos em mulheres adultas) e a alopecia (perda ou redução de espessura anormal dos cabelos). A sua origem é devida, não só ao mau funcionamento endógeno, mas também a outros fatores, tais como doenças auto-imunes, predisposição genética, cancro e infeções microbianas.^[1]

Hirsutismo

O hirsutismo é definido como um crescimento excessivo de pêlos terminais na mulher em áreas características de distribuição masculina, como o queixo, lábio superior, seios, costas e abdômen.^[44] Afeta entre 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva, em que a maioria das mulheres com hirsutismo tem síndrome do ovário poliquístico.^[43]

Classicamente, o hirsutismo é considerado um marcador do aumento dos níveis de androgénios na mulher com elevada produção dos mesmos, quer pelas glândulas supra-renais ou quer devido a uma patologia do ovário.^[44]

Tumores que provoquem produção exacerbada de andrógenios não são considerados casos de hirsutismo.^[43]

O distúrbio é normalmente acompanhado por infertilidade e resistência à insulina.^[44]

As mulheres que sofrem desta patologia muitas vezes procuram cuidados médicos, não só a nível estético, mas também por um conjunto de sintomas que se verificam habitualmente como, por exemplo, infertilidade e ciclos menstruais irregulares.^[44]

Alopécia

Alopécia é o termo científico usado para designar a perda parcial ou total, senil ou prematura, temporária ou definitiva, dos pêlos ou cabelos.^[9]

É uma doença dermatológica inflamatória crónica comum que afeta os folículos pilosos^[10]. A sua etiologia e subsequente desenvolvimento não são totalmente compreendidos, mas pode definir-se como uma desordem autoimune que resulta da combinação de fatores genéticos e ambientais. Não é dolorosa, embora possa haver irritação da pele, bem como problemas físicos resultantes da perda dos cílios e pestanas.^[10]

A alopecia tem poucos efeitos físicos nocivos, mas pode levar a consequências psicológicas negativas, incluindo altos níveis de ansiedade ou até mesmo à depressão.^[10]

Classificação da Alopécia

Este distúrbio folicular pode classificar-se em alopecia cicatricial e não-cicatricial.^[12]

A alopecia cicatricial é caracterizada pela inflamação e posterior destruição do folículo piloso, resultando na perda de cabelo irreversível, podendo distinguir-se em primária (inflamação que afeta principalmente o folículo piloso) ou secundária (causada por distúrbios sistêmicos, como inflamação granulomatosa, sarcoidose, ou doença neoplásica).^[11]

A alopecia não-cicatricial, ao contrário da anterior, é reversível^[13], uma vez que a queda de cabelo não leva à destruição do folículo piloso.^[22] Este tipo de alopecia é mais complexa, podendo ocorrer por três mecanismos principais: redução do número de folículos pilosos e consequentemente do número de cabelos^[13]; eflúvio telogénico, que envolve a entrada precoce de folículos na fase telogénica do ciclo capilar; e eflúvio anagénico, onde ocorre o encurtamento ou paragem da fase anagénica.^[12;13]

Os principais tipos de alopecia não-cicatricial são a tricotilomania, o eflúvio telogénico, alopecia areata e alopecia androgenética.^[14;22]

A tricotilomania é um transtorno crónico de controlo de impulsos caracterizado pelo puxar do próprio cabelo, resultando numa perda de cabelo perceptível. Pode gerar irritações cutâneas, infeções e lesões no local, sendo os adolescentes e jovens adultos os principais afetados.^[15]

O eflúvio telogénico é a perda de cabelo devido à existência de deformidades na fase telogénica. Há uma queda excessiva diária de cabelo, podendo ter como possíveis causas uma doença sistémica, stress emocional, perda de peso, deficiência em ferro e/ou vitamina D, doenças inflamatórias do couro cabeludo ou interrupção de contraceptivos orais. O tratamento deve ser centralizado sobre a causa.^[11]

Alopecia *areata* é uma afeção multifatorial crónica dos folículos pilosos, de etiologia desconhecida, com componentes autoimune e genética. Nesta afeção, a queda de cabelo dá-se devido à interrupção da sua síntese, sendo por isso reversível, pois não ocorre a destruição ou atrofia dos folículos.^[11;16]

A alopecia androgenética é caracterizada por uma perda progressiva do diâmetro, comprimento, e pigmentação do cabelo^[11] e o próprio termo, “androgenética”, descreve os dois principais fatores causais deste distúrbio: androgénios e fatores genéticos.^[17]

Alopécia Androgenética

A alopecia androgenética (AAG) é a forma mais comum de perda de cabelo em ambos os sexos^[11], sendo por isso este tipo de alopecia o principal tema desta dissertação.

Epidemiologia da AAG

Embora afete ambos os géneros, a AAG é mais comum nos homens do que nas mulheres^[18], sendo que tem uma prevalência de 30% em homens da faixa etária dos 30 anos^[21] e de apenas 3 a 6% em mulheres com igual idade.^[4] Nos homens da faixa etária dos 50 anos é relatada uma prevalência de 50%.^[21] Em idades superiores a 70 anos é referida uma prevalência de 80% nos homens e 42% em mulheres.^[20] Verifica-se, então, que esta patologia tem um aumento da sua frequência e severidade com o aumento da idade.^[20]

Pode também notar-se que os dados epidemiológicos variam consoante as etnias, na medida em que a população caucasiana é a mais afetada^[20], numa razão quatro vezes superior à população africana.^[19]

Apresentação clínica da AAG

Ao contrário dos outros tipos de alopecia, a queda de cabelo na AAG é definida por um padrão tal como demonstra a Figura 3.^[19] Este padrão é diferente para cada género, sendo que o mais comum no género masculino é o padrão *Norwood-Hamilton*^[18], onde se verifica uma recessão da linha frontal do cabelo, principalmente num padrão triangular e posteriormente um afinamento no vértice.

O padrão mais comum no género feminino é o padrão de *Ludwig*, caracterizado por uma diminuição difusa da região centro-parietal com manutenção da linha de cabelo frontal.^[20]

Embora estes padrões sejam característicos de cada género, não são exclusivos dos mesmos, podendo ser verificados em ambos os sexos.^[20]

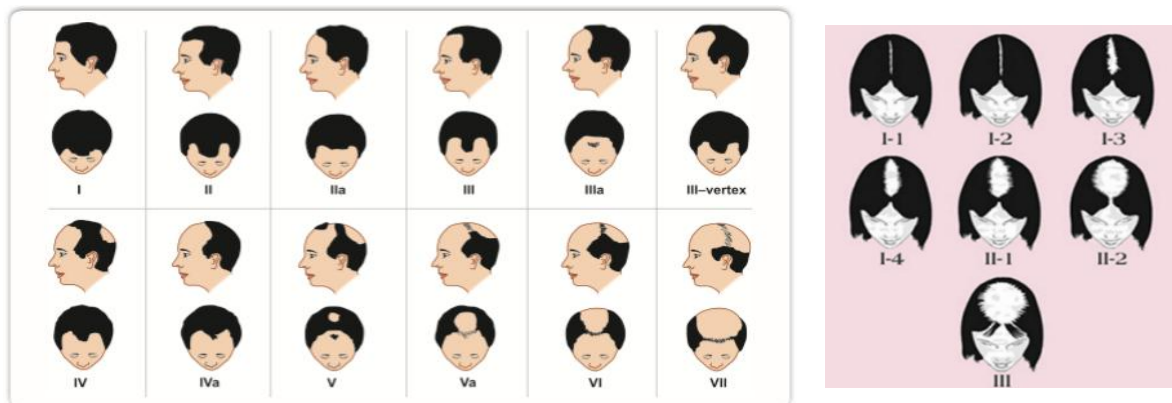


Figura 3 – Tipos de padrão de AAG para ambos os sexos.^[4;18]

Características clínicas da AAG

Clinicamente, a AAG pode ser descrita como o resultado da redução gradual do folículo piloso e alteração da dinâmica do ciclo do cabelo. Ao longo do tempo, a duração da fase anagénica diminui enquanto a duração da fase telogénica aumenta.^[19]

Sendo a duração da fase anagénica o principal determinante do comprimento do cabelo, o comprimento máximo do novo cabelo será mais curto do que o do seu antecessor.^[19] Eventualmente, esta fase irá ter uma duração tão curta que o cabelo emergente não consegue alcançar a superfície da pele. O período de latência entre o cabelo telogénico e a nova fase anagénica torna-se mais longo, o que conduz a uma redução no número de cabelos presentes no couro cabeludo.^[19]

A redução folicular que acompanha estas mudanças de ciclo do cabelo afeta o cabelo de modo geral, compreendendo a papila, a matriz e a haste do cabelo, conduzindo à passagem de um cabelo *Terminal* para um cabelo *Velo*.^[19;20]

Patogénese da AAG

Inicialmente na AAG, a miniaturização afeta apenas alguns cabelos dentro de cada unidade folicular individual, em que nas zonas afetadas do couro cabeludo, cada unidade folicular passa a ter um número reduzido de fios de cabelo, em vez de uma

ausência total de cabelos. Posteriormente, quando todos os cabelos da unidade folicular caem, torna-se visível um couro cabeludo calvo. Pelo contrário, na alopecia *areata*, todos os cabelos de cada unidade folicular são perdidos conduzindo simultaneamente a uma calvície instantânea nas áreas afetadas.^[18]

Como ilustra a Figura 4, na AAG a relação entre os cabelos de cada unidade folicular com o músculo piloerector é importante. Os fios de cabelo mais próximos do músculo são os mais resistentes à miniaturização do folículo, já os mais distais sofrem primariamente miniaturização. Os cabelos mais distais separam-se fisicamente do músculo piloerector tornando-se incapazes de se manterem na unidade folicular. Já na alopecia *areata*, todos os cabelos miniaturizados mantêm o contato com o músculo piloerector e a condição poderá ser, potencialmente, reversível em pessoas que respondem bem ao tratamento.^[18]

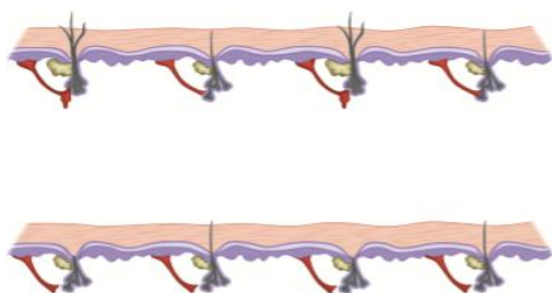


Figura 4 – Folículo piloso e músculo piloerector - Relação entre os cabelos de uma unidade folicular com o músculo piloerector, onde se verifica a resistência à miniaturização do folículo dos fios de cabelo mais próximos do músculo, na imagem superior. Na imagem inferior é observada a separação física do músculo piloerector que torna os cabelos incapazes de se manterem na unidade folicular.^[18]

Em adição às alterações dependentes de androgénios na dinâmica da morfologia e crescimento de folículos de cabelo, a patogénese da AAG também parece envolver uma micro-inflamação folicular, que pode ser desencadeada pela flora microbiana residente, como é o caso de seborreia, toxinas e stress oxidativo. Outros fatores incluem o processo de envelhecimento através da radiação UV e poluentes ambientais.^[28;30]

Estes diversos fatores levam à formação de radicais livres, que não são eliminados pelos mecanismos de defesa das células, resultando em danos nos folículos pilosos. Foi comprovado recentemente que os fibroblastos papilares apresentam maior sensibilidade ao stress oxidativo em indivíduos com AAG.

Influência androgénica

A razão principal pelas alterações do folículo piloso na AAG é a presença de androgénios.^[21] Estes podem chegar à pele através da circulação ou podem ser produzidos localmente. Tanto os circulantes como os produzidos localmente ligam-se a recetores androgénicos no bulbo do folículo piloso. Estes androgénios medeiam a alteração no tamanho da papila dérmica durante a fase anagénica, reduzindo a duração da fase e, conseqüentemente, o tamanho do folículo e do cabelo emergente.^[18]

Os dois principais androgénios responsáveis pela AAG são a testosterona e a di-hidrotestosterona (DHT)^[19], sendo que a DHT possui uma ligação ao recetor de androgénio (RA) cinco vezes mais potente que a ligação da testosterona ao mesmo.^[18]

A Figura 5 demonstra a acção da DHT no folículo piloso após conversão pela 5 α -redutase.

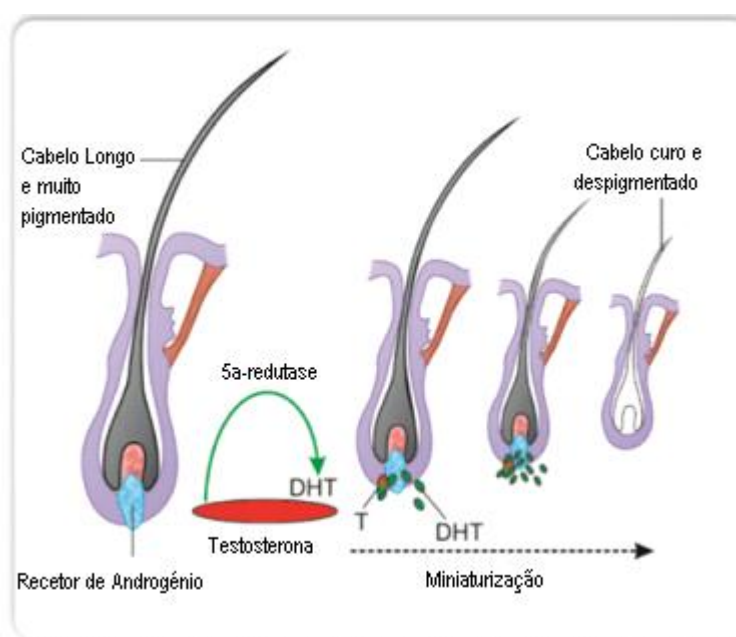


Figura 5- Ação da DHT - Conversão da testosterona em DHT pela enzima 5 α -redutase e miniaturização do folículo piloso devido à ligação da DHT ao RA.^[18]

A testosterona é convertida em DHT pela enzima 5 α -redutase que possui dois tipos de isoenzimas: tipo I e tipo II. Embora a distribuição das isoenzimas nos tecidos varie, ambas as isoenzimas são encontradas nos folículos pilosos do couro cabeludo.^[19]

Para além das concentrações de 5 α -redutase e do recetor de androgénio serem mais elevadas no couro cabeludo calvo, foi demonstrado que a concentração de DHT é também mais elevada neste do que no couro cabeludo não calvo, sugerindo que tais modificações contribuem para a queda de cabelo.^[19] Os mecanismos exatos através do qual os androgénios agem de forma a originar AAG, ainda não estão totalmente esclarecidos. No entanto, é provável que os genes que controlam o ciclo folicular sejam regulados por androgénios, sendo que a expressão desses genes pode então depender das concentrações de androgénio e de recetor de androgénio no folículo.^[19]

Os efeitos dos androgénios nos folículos pilosos são específicos do local pois, com a ação dos mesmos, os cabelos no vértice do couro cabeludo passam a cabelos velos não pigmentados, enquanto os pêlos púbicos, axilares, da barba e do peito são transformados em cabelos terminais. Os androgénios circulantes não têm impacto nas sobrancelhas nem no cabelo do couro cabeludo occipital.^[18]

Um estudo realizado com eunucos, machos castrados na puberdade e machos castrados na adolescência revelou que nenhum desenvolveu AAG.^[18] Nesse mesmo estudo foi administrada a cada um dos participantes, testosterona equivalente à observada em homens não castrados, tendo sido verificado que os participantes geneticamente predispostos ao desenvolvimento de AAG acabaram por desenvolvê-la. A descontinuação da testosterona não mostrou reverter a condição.^[18;19]

Outros estudos revelaram que participantes pseudohermafroditas possuem níveis normais de testosterona. No entanto, estes possuem deficiência na enzima 5 α -redutase e têm concentrações reduzidas de DHT. Fenotipicamente, estes apresentam escassos pêlos faciais e no corpo, tendo também baixa tendência para o desenvolvimento de AAG. A estes participantes foram administradas altas doses de testosterona, não tendo induzido AAG. No entanto, observou-se que houve um maior crescimento dos pêlos da barba. Estes resultados sugerem que o androgénio maioritariamente responsável pelo aparecimento de AAG é a DHT.^[18;19]

A testosterona é responsável pelo aumento do tamanho da papila dérmica, aumentando assim o folículo capilar e o córtex do cabelo. As células da papila dérmica na região occipital não respondem da mesma forma quando expostas à testosterona. Estudos relativos ao transplante capilar mostraram que os cabelos que são transplantados do vértice do couro cabeludo continuam a ser afetados da mesma forma que os cabelos originais do mesmo. Quando o transplante capilar é efetuado a partir de cabelos do couro cabeludo occipital para o vértice estes continuam a manter a sua resistência à AAG.^[18] Estes resultados sugerem ainda que a AAG é dependente de fatores intrínsecos de cada folículo.

Embora a AAG também se manifeste no género feminino, as causas do aparecimento da mesma continuam a gerar controvérsia, uma vez que o fator androgénico não parece ter a mesma influência que no género masculino.^[19] Como tal, a comunidade científica tem optado por designar a AAG feminina apenas por alopecia de padrão feminino.^[22]

Há autores que defendem que os dois androgénios que podem ter uma maior influência sobre AAG feminina são o sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA) e a androstenediona, que são produzidos pelas glândulas supra-renais.

Por outro lado, a testosterona e a DHT (maioritariamente responsáveis pela AAG masculina) são sintetizadas nas gónadas e a isoenzima 5 α -redutase predominante neste género é a isoenzima do tipo I.

O citocromo P-450 aromatase tem também um papel importante pois catalisa a conversão da androstenediona em estrona e de testosterona em estradiol, resultando na circulação de níveis mais baixos de testosterona e DHT. Esta ação pode explicar as diferenças clínicas na AAG em homens e mulheres, uma vez que a concentração do citocromo P-450 aromatase em mulheres é entre 2 e 5 vezes maior na pele do couro cabeludo, em especial na região frontal, o que provavelmente determina a retenção de cabelo nesta área.^[23]

Fatores genéticos

Até à data, o reconhecimento dos genes que estão envolvidos na AAG não é completamente definido.^[19] No entanto, pensa-se que provavelmente seja uma doença autossómica dominante.^[23]

Vários estudos têm sido feitos no sentido de conseguir relacionar o fator genético com a AAG, tendo sido reportados vários resultados. Foi demonstrada a dependência de ocorrência AAG com o polimorfismo no gene que codifica a ornitina decarboxilase, a qual desempenha um papel importante na regulação do ciclo do cabelo.^[23]

Outros estudos sugerem que as variantes genéticas presentes no gene que codifica o recetor de andrógeno (RA), ou perto do mesmo, possam ter um impacto sobre a ocorrência da AAG, uma vez que um aumento da concentração do recetor de androgénio e a atividade do mesmo, podem aumentar a sensibilidade à DHT.^[19] Quando a DHT se liga aos recetores androgénicos, forma um complexo que entra no núcleo da célula capilar combinando-se com o Ácido Desoxirribonucleico (ADN),

levando assim à ativação de genes e à produção de proteínas responsáveis pela transformação gradual de folículos pilosos normais em folículos miniaturizados involutivos. Esta transformação faz com que a fase anagénica se torne mais curta e alonga o período da fase telogénica.^[23]

Há relatos em que a presença da AAG na mãe ou irmãs do doente é um fator de prognóstico desfavorável, pois demonstraram que o gene EDA2R, localizado no cromossoma X, está associado à frequência de AAG, podendo assim confirmar o impacto dos fatores genéticos herdados da mãe, embora não explicam a herança observada por parte do pai.^[23]

Contudo, outros autores observaram que a transmissão da AAG verificada de pai para filho, levanta a hipótese de que um gene no cromossoma Y pode contribuir para esta condição.^[19] O cromossoma Y determina o sexo e as concentrações de esteróides sexuais, tais como a testosterona e DHT. No entanto, a análise do cromossoma Y tem demonstrado que é pouco provável que as mutações causais possam ocorrer em quaisquer genes contidos nesta região. Embora a maior parte do cromossoma Y não possua genes recombinantes, permanece a possibilidade de que as mutações que contribuem para a predisposição para a AAG possam ocorrer em genes que estão contidos nas extremidades do cromossoma Y, nas chamadas regiões pseudoautosómicas, que se recombina com o cromossoma X.^[19]

Outros autores sugerem que homens que possuem uma variante genética no cromossoma 20 são mais suscetíveis a experienciar AAG e, uma vez que a sua presença é dependente de latitude, explica a variação étnica deste tipo de alopecia.^[23]

Até à data, apenas alguns genes envolvidos nesta forma de alopecia foram relatados. Um deles é o gene CYP17 que codifica o P450 aromatase que é responsável, entre outras reações, pela libertação de estradiol e conversão de androgénios em estrogénios no folículo piloso. O gene foi encontrado em diversos estudos por estar presente em doentes que demonstraram AAG precoce. Outro gene identificado em famílias com AAG está localizado no cromossoma 3q26. Há ainda relatos de um aumento da incidência do alelo rs4646C em mulheres com AAG, sendo o alelo encontrado no gene CYP19A1, que também codifica o P450 aromatase.^[23]

Existem estudos que defendem que o aumento da concentração do RA é necessária, mas não suficiente para causar AAG, podendo haver outros genes que controlam a produção de DHT que estejam a agir em conjunto com o RA. Dado que a concentração de 5 α -redutase se encontra aumentada no couro cabeludo calvo, os possíveis genes responsáveis, e que ainda não foram identificados, poderão ser genes que codificam factores de transcrição que regulam a produção de 5 α -redutase.^[19]

Para além dos genes relacionados com andrógenos, existe muita investigação relativa a genes que estão envolvidos na padronização, sinalização e morfogénese do folículo piloso.^[19]

Ainda serão necessários muitos avanços nesta área, pois a descoberta de genes que estão envolvidos na predisposição para AAG irá conduzir a tratamentos a níveis molecular e celular, que como não atuam apenas na inibição das enzimas envolvidas no aumento dos androgénios no couro cabeludo calvo, não será uma terapêutica supressiva, mas sim curativa.^[19]

Estratégias terapêuticas para o tratamento da AAG

Sem tratamento, a AAG é uma condição progressiva, tendo uma taxa de redução do número de cabelos de 5% por ano.^[19]

Atualmente, existem dois fármacos de maior uso no tratamento da AAG: minoxidil tópico e finasteride oral.^[19;25] A terapêutica com estes fármacos permite uma redução na perda de cabelo, geralmente visível após 3 a 6 meses de tratamento. O crescimento do cabelo é visível após 6 a 12 meses, sendo necessário um tratamento contínuo para garantir os resultados, pois os tratamentos médicos disponíveis não são curativos.^[25]

Garantir que os indivíduos entendem as limitações dos tratamentos é um aspeto importante da gestão da AAG. Estes devem ser informados que o objetivo principal é evitar a progressão da perda de cabelo.^[25]

Minoxidil

A literatura refere que o uso de minoxidil para o tratamento da AAG já é de origem remota. Originalmente, o minoxidil era usado por via oral para o tratamento da hipertensão, tendo sido notada hipertricose como um efeito secundário em homens sujeitos a este tratamento. Estes dados levaram ao desenvolvimento de uma formulação tópica com o objetivo de travar a progressão da perda de cabelo e promover o seu crescimento.^[19;26]

O minoxidil é um vasodilatador que parece prolongar a fase de crescimento anagénica por um mecanismo ainda desconhecido, levando a uma diminuição da queda de cabelo.^[24] A fase telogénica torna-se mais curta, o que leva ao aumento do

diâmetro do cabelo, especialmente nos cabelos que sofreram miniaturização^[19;24], não inibindo o processo biológico. Assim, quando o tratamento é interrompido, a queda de cabelo retoma rapidamente e há a perda de todo o crescimento de cabelo que foi estimulada pelo minoxidil.^[19]

O mecanismo de ação pelo qual se verificam os efeitos do minoxidil ainda não está totalmente esclarecido, mas a hipótese envolve o aumento do nível de atividade do fator de crescimento endotelial vascular (FCEV).^[24]

A utilização da solução de minoxidil tópica aprovada é referente à administração de uma dosagem de 1 mL sobre o couro cabeludo seco, duas vezes por dia, tendo sido verificado que uma solução de 5% de minoxidil é mais eficaz do que 2% ou 3%. Aproximadamente 40% dos doentes do sexo masculino verificaram o crescimento da cabelo com a solução tópica de minoxidil a 5%, com resposta terapêutica visível num espaço de 3 a 6 meses.^[24;25]

Os doentes devem ser advertidos de que, durante as primeiras 2 a 8 semanas, pode ocorrer um eflúvio telógeno temporário, auto-limitado, que cessa quando a fase anagénica começa, não devendo ser este um motivo de interrupção do tratamento.^[25]

Um recente avanço na utilização de minoxidil como tratamento da perda de cabelo foi o desenvolvimento de uma espuma tópica a 5%, testada durante 16 semanas em 352 homens entre os 18 e os 49 anos em que a sua eficácia, segurança e aceitação foi demonstrada pelos indivíduos testados.^[48]

O uso de minoxidil oral não proporciona qualquer benefício adicional em comparação com o minoxidil tópico e, tendo em conta os seus efeitos secundários potenciais mais comuns (dermatite e hipertricose no rosto^[24]), não deve ser administrado nesta forma.^[26]

Finasteride

Este fármaco pertence ao grupo de medicamentos que inibem a enzima 5 α -redutase, tal como demonstra a Figura 6, resultando na diminuição da conversão de testosterona em DHT, do qual os principais fármacos pertencentes a este grupo são, para além do finasteride, o dutasteride.^[24]

O finasteride inibe principalmente o tipo II da enzima 5 α -redutase, ligando-se irreversivelmente a esta enzima.^[19;24] A dose aprovada para o tratamento da AAG é de 1mg diário^[24], sendo que doses mais elevadas não conduzem a um aumento

significativo de supressão da formação de DHT ou algum benefício clínico, pois a curva dose-resposta é não-linear.^[19]

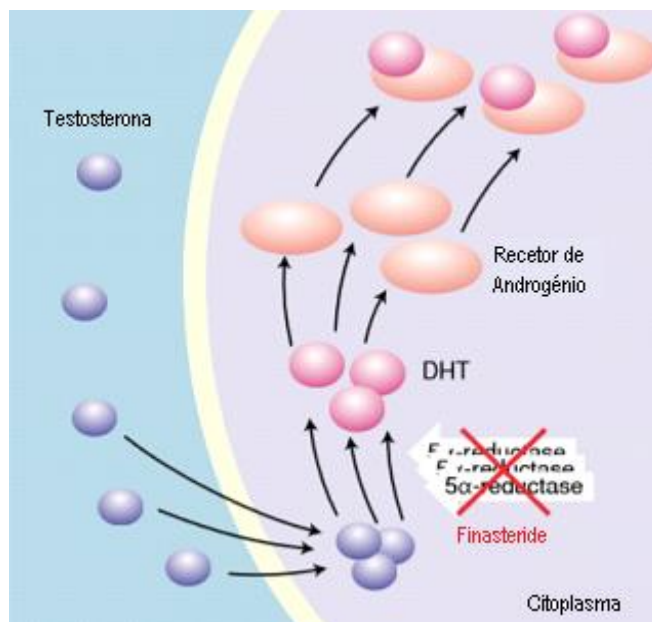


Figura 6- Ação do finasteride na inibição da conversão de testosterona em DHT.^[19]

Foram efetuados ensaios clínicos ao longo de um período de 2 anos em homens de idades entre os 18 e os 41 anos. Após 1 ano de tratamento continuou a verificar-se um aumento do comprimento, diâmetro e pigmentação dos cabelos. Uma extensão deste estudo, observou os indivíduos durante 5 anos e verificou que o finasteride 1 mg/dia foi bem tolerado, e conduziu a melhorias no crescimento do cabelo do couro cabeludo.^[25]

Se o tratamento for bem sucedido, este deve ser mantido indefinidamente, pois o processo de calvície continua assim que o tratamento é descontinuado,^[19] embora a queda de cabelo rápida verificada com a paragem do tratamento com minoxidil não ocorre com o finasteride.^[24]

O finasteride é geralmente bem tolerado, tendo efeitos secundários geralmente leves que habitualmente não exigem a descontinuação do tratamento. Quando ocorrem, mesmo que raros, podem incluir alguma perda de libido e da função erétil.^[25] Estes efeitos secundários são quase sempre resolvidos logo após a descontinuação da medicação.^[24]

Em mulheres, o finasteride é administrado numa dosagem de 5mg diários, mostrando resultados positivos ao fim de 12 meses. Contudo, uma vez que o finasteride pode ter efeitos teratogénicos, é necessário muito cuidado no uso deste fármaco em mulheres de idade fértil, sendo imprescindível o uso de métodos contraceptivos de forma a evitar uma possível gravidez.^[18]

Relativamente aos efeitos colaterais observados no género feminino, apenas foram verificadas cefaleias e irregularidades menstruais.^[18]

Os fármacos referidos anteriormente, finasteride e minoxidil, são usados para o tratamento da AAG desde há muitos anos^[26], tendo portanto a sua eficácia e segurança comprovada^[44], embora continuem a ser alvo de estudos para melhoramento de formulações e consequente aumento de eficácia de tratamento com redução de efeitos secundários.^[14]

Embora algumas das estratégias e fármacos que irão ser referidos já sejam usadas para o tratamento da AAG, continuam a ser alvo de numerosos estudos uma vez que, por serem recentes, ainda não possuem muitas provas da sua eficácia e segurança.^[21]

Tratamento tópico

Alfatradiol

A utilização de alfatradiol (17 α -estradiol) tópico tem vindo a ser descrita como uma alternativa, embora os estudos demonstrativos da sua eficácia para o tratamento da AAG têm resultados variáveis. O alfatradiol provoca um aumento da conversão de testosterona em 17 β -estradiol e androstenediona em estrona, reduzindo a produção de DHT, conseguindo assim melhorar o crescimento do cabelo. Os estudos relatam ainda um aumento na contagem de cabelo e do diâmetro da linha de base em aproximadamente 4 a 8 meses após o início do tratamento.^[25]

Cetaconazol

Embora a indicação principal do cetaconazol não seja o tratamento da AAG, o mesmo poderá ser utilizado para este fim, pois este fármaco atua através da inibição da enzima 5 α -redutase.^{[21];[25]}

Estudos preliminares sugerem que o champô de cetoconazol pode ser benéfico em homens com AAG, pois nesses estudos foi feita a comparação da utilização do champô de cetoconazol a 2%, com o fármaco já amplamente usado no tratamento desta patologia, o minoxidil. O estudo concluiu que a densidade de cabelo, tamanho e proporção de folículos anagénicos foram melhorados quase da mesma forma, tanto com o cetoconazol a 2% como com o minoxidil.^[21]

Para além de ter propriedades antiandrogénicas, uma vez que o cetoconazol é um antifúngico usado no tratamento da *Malassezia furfur* (fungo que requer gordura para se desenvolver, sendo muito comum em zonas com muitas glândulas sebáceas como no couro cabeludo^[32]), foi colocada a hipótese de que este fármaco pode prevenir a perda de cabelo, reduzindo a inflamação causada pelo fungo.^[21]

Estudos indicam que tanto a dosagem de champô de cetoconazol a 1%, como 2%, têm resultados na redução da perda de cabelo. No entanto, a formulação a 2% provavelmente produzirá melhores resultados.^[21]

Além disso, o uso excessivo de qualquer uma das formulações não mostrou melhores resultados, sendo que o estudo efetuado, onde foi observada eficácia de tratamento, baseou-se no uso tópico de champô de cetoconazol a 2%, a cada 2 a 4 dias, e deixando o champô atuar no couro cabeludo durante 3 a 5 minutos antes de enxaguar.^[21]

Melatonina

A melatonina é um possível candidato à neutralização do stress oxidativo associado à perda de cabelo. Os seus níveis variam segundo um padrão circadiano, sendo esta responsável pela regulação de uma variedade de processos fisiológicos, influenciando também o processo de envelhecimento. Os seus efeitos de protecção e anti-apoptóticos asseguram a integridade funcional das células não neoplásicas, devido às suas propriedades anti-oxidantes fortes e à capacidade de capturar radicais livres.^[28;30]

A pele humana expressa enzimas específicas necessárias à biossíntese da melatonina, onde foi identificado um sistema anti-oxidante melatoninérgico ativo. Tal como a pele, também os folículos capilares humanos sintetizam melatonina e expressam recetores de melatonina, tendo sido observada uma influência desta sobre os ciclos de crescimento de cabelo.^[28;30]

É provável a existência de um mecanismo de ação durante o decurso das fases do ciclo do cabelo, mediado por recetores envolvendo a melatonina, uma vez

que foi verificado que a estimulação dos folículos capilares pode ser suprimida por antagonistas da melatonina.^[28;30]

Resultados de um estudo piloto duplo-cego, mostraram que o tratamento tópico com 1mL de uma solução alcoólica de melatonina em mulheres com AAG resultou num aumento significativo dos cabelos em fase anagénica detetáveis nas áreas frontal e occipital, em comparação com o placebo, depois de 6 meses de tratamento.^[28]

Óleo de sementes de abóbora

O óleo de sementes de abóbora (OSA) tem sido referido como sendo um tratamento eficaz para a hiperplasia benigna da próstata sintomática. Sugere-se que o seu mecanismo de ação esteja relacionado com os fitosteróis, que são conhecidos por inibirem a 5 α -redutase, tendo efeitos antiandrogénicos. No entanto, os efeitos deste óleo na AGA não foram ainda estabelecidos.^[27]

Na realidade, um estudo duplo-cego projetado para investigar a eficácia e tolerabilidade do óleo de sementes de abóbora para o tratamento da AAG ligeira a moderada em indivíduos do sexo masculino demonstrou que, após 24 semanas de tratamento, os índices de satisfação no grupo tratado com o OSA foram maiores do que no grupo submetido ao placebo.^[27]

Aminexil

O aminexil actua como um agente antifibrótico prevenindo a formação de colagénio em redor do folículo piloso, aumentando a sobrevivência do folículo e a sua ancoragem. A prevenção da evolução da queda de cabelo é o principal objectivo do uso do aminexil no tratamento da AAG. Foram efectuados estudos que comprovaram um aumento do número de folículos em fase anagénica e uma redução dos que se encontravam em fase telegénica, com uma administração de 6mL diários de uma solução hidroalcoólica de aminexil.^[42]

Tratamento sistêmico

Dutasteride

O dutasteride, tal como o finasteride, pertence ao grupo farmacológico dos inibidores da enzima 5 α -redutase. Este fármaco é três vezes mais potente do que o finasteride. Embora não esteja aprovado oficialmente para tratamento da AAG, o dutasteride é prescrito *off-label* para este efeito, numa dosagem de 0,5mg diários.^[24;25]

Estudos efetuados verificaram que uma dosagem de 2,5 mg de dutasteride conduziu resultados superiores à dosagem habitualmente usada, os 0,5 mg, na promoção do crescimento de cabelo. Esta dose superior foi também mais eficiente na supressão da DHT no couro cabeludo em comparação tanto com dutasteride a 0,5mg como com o finasteride a 5mg.^[24]

Embora tenham sido verificados resultados positivos relativos ao aumento do crescimento de cabelo no tratamento com 2,5mg de dutasteride, foi associada uma maior prevalência de efeitos secundários a nível sexual.

Um outro estudo demonstrou que indivíduos que não responderam à terapêutica com finasteride 1mg, após 6 meses de tratamento com dutasteride 0,5mg apresentaram uma melhoria na avaliação fotográfica global.^[24]

Bimatoprost e Latanoprost

O bimatoprost e o latanoprost são prostaglandinas análogas que demonstram ter efeitos estimulantes sobre o crescimento do cabelo, sobrancelhas e pestanas e da pigmentação dos mesmos. Atualmente, o bimatoprost é aprovado como potenciador de crescimento dos cílios e, embora não esteja aprovado para o tratamento da AAG, poderá vir a ser utilizado para este efeito, pois demonstrou ter resultados positivos em estudos preliminares.^[25]

Porém, ainda só foram efetuados estudos mais aprofundados com estas prostaglandinas em ratos, em que as expressões dos recetores das mesmas foram examinados em folículos pilosos da pele dos animais, e foi identificado mRNA na papila dérmica e na bainha radicular externa das estruturas foliculares durante a fase anagénica. Além disso, outros estudos demonstraram ainda a capacidade das prostaglandinas estimularem a passagem da fase telogénica para anagénica nos ratinhos.^[25]

Serenoa repens

Uma revisão da literatura revela um número significativo de estudos que abordam a ação da *Serenoa repens*, fruto com origem nos pântanos da costa sudeste dos Estados Unidos da América.^[29]

A primeira referência ao uso do fruto é feita pelos nativos americanos, que o aplicaram em perturbações genitourinárias. Em 1870, estes frutos começaram a ser estudados e vários efeitos foram relatados a nível digestivo e reprodutivo. Os frutos de *Serenoa repens* são bagas escuras e a fonte do extrato utilizado a nível medicinal são as bagas maduras, parcialmente secas. O extrato lipidosterólico de *Serenoa repens* foi o primeiro a ser mais rigorosamente avaliado e, nos últimos anos, novos estudos têm surgido a respeito do extrato etanólico.^[29]

Têm sido propostos vários mecanismos de ação, incluindo a ação anti-androgénica, um efeito anti-inflamatório e um efeito pró-apoptótica antiproliferativo mediado através da inibição de factores de crescimento. No entanto, ainda não se chegou a uma conclusão definitiva sobre os mecanismos de ação precisos.^[29;30]

Estudos *in vitro* têm referido a inibição dose-dependente da ligação intracelular de DHT a recetores citosólicos e nucleares pelo extracto lipoesterólico de *Serenoa repens* em culturas de células da pele. Estudos com culturas de células epiteliais e suspensões de fibroblastos^[29;30] demonstraram que, ao contrário do finasteride, que demonstra uma inibição competitiva exclusiva ao tipo II da isoenzima 5 α -redutase, a *Serenoa repens* tem demonstrado ser um inibidor não competitivo, com inibição não competitiva do tipo I bem como o tipo II da enzima.^[31]

Um estudo bioquímico verificou que o extrato lipoesterólico de *Serenoa repens* mostrou ser um inibidor três vezes mais eficaz do que o finasteride numa dosagem de 5mg diários. Uma vez que a dosagem de finasteride indicada no tratamento da AAG é significativamente mais baixa (1mg/dia), o extrato de *Serenoa repens* poderá ter uma inibição da enzima 5 α -redutase, 15 vezes mais potente com a dose diária recomendada, de 320 mg diários.^[31]

Também têm sido demonstrados efeitos anti-inflamatórios e anti-edematosos da *Serenoa repens*. Outro mecanismo de ação atribuído ao extrato desta planta é a modulação de apoptose via fatores de crescimento.^[29;30]

Estes múltiplos mecanismos de ação poderão ser explicados pelo facto de que os extractos de plantas são compostos por várias moléculas diferentes.

Por enquanto, a maioria dos estudos sobre estes parâmetros são realizados apenas *in vitro*, não tendo sido descrito, portanto, um mecanismo *in vivo* exato.^[29;30]

Contudo, a utilização deste extrato não foi associada a disfunção erétil, distúrbios de ejaculação ou mesmo alterações do libido.^[31]

Procianidinas

As procianidinas, também conhecidas como taninos condensados, são flavonóides que através da interação direta com as proteínas, demonstraram proteger o colagénio e a elastina contra a sua degradação.^[38] Para além disso, algumas procianidinas mostraram ter um efeito notável na proliferação do folículo piloso^[39], alargando assim as suas aplicações para o tratamento da AAG.^[40]

Aminoácidos e vitaminas

A arginina, lisina, metionina, cisteína e taurina, são alguns dos exemplos de aminoácidos usados na formação da queratina. Foi demonstrada a influência da taurina na formação de um fator de crescimento envolvido na patogénese da alopecia.^[41]

As vitaminas do complexo B, C e E têm um papel importante na formação da queratina e auxiliam o suporte nutricional do crescimento do cabelo.^[42]

Minerais

O sulfato de zinco é um inibidor da produção de DHT com eficácia comprovada, não pela inibição da 5 α -redutase mas por limitar o cofator Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato (NADPH) necessário para a ação da 5 α -redutase, diretamente envolvida na AAG. A incorporação do zinco é favorecida por um outro mineral, o cobre.^[42]

Antiandrogénios

Embora os fármacos mais comuns para o tratamento da AAG nos homens também sejam usados no tratamento da AAG feminina, existem fármacos usados especificamente para o tratamento desta patologia no género feminino. Este facto

deve-se, como já referido anteriormente, a que o fator androgénico não parece ter a mesma influência neste género do que no género masculino e também porque o funcionamento fisiológico e hormonal da mulher é diferente.^[19]

Uma vez que estes fármacos podem ter efeitos teratogénicos, é de extrema importância, o uso de métodos contraceptivos.^{[18];[37]}

Acetato de ciproterona

A ciproterona é um bloqueador do recetor de androgénio que actua inibindo a hormona libertadora de gonadotropina (GnRH) e inibindo a ligação da DHT ao recetor de androgénio. A dose usada considerada eficaz é de 100mg diários entre o 5º e o 15º dia do ciclo menstrual.^{[18];[37]}

Em mulheres que já atingiram a fase da menopausa, a ciproterona pode ser usada continuamente.^[18]

A ciproterona demonstrou ser mais eficaz quando há evidências de hiperandrogenismo. Os efeitos secundários verificados com a administração deste fármaco foram o ganho de peso e irregularidades menstruais.^[37]

Espironolactona

Espironolactona é o fármaco mais usado no tratamento da AAG feminina. É um esteróide sintético que atua bloqueando competitivamente os recetores de androgénio e tem alguma ação como inibidor da síntese de androgénios.^[18]

A dose utilizada encontra-se entre os 100 e os 300mg diários, embora a maioria dos efeitos positivos tenham sido verificados em doses iguais ou superiores a 200mg diários. Supõe-se que a espironolactona atrase o progresso da AAG com um perfil de segurança favorável a longo termo.^{[18];[37]}

Os efeitos adversos verificados neste tratamento estão relacionados com irregularidades menstruais, distúrbios electrolíticos e hipotensão postural.^{[18];[37]}

Flutamida

A flutamida é um anti-androgénio não esteróide seletivo que inibe a ligação de androgénios aos seus recetores.^[37] Há estudos que sugerem que a sua acção é superior à do acetato de ciproterona e à da espironolactona.^[18]

Um estudo efetuado sugeriu que a flutamida, numa dose de 250mg por dia, resultou numa melhoria no crescimento do cabelo.^[37]

Os efeitos secundários verificados incluíram hepatotoxicidade, que limitam o uso deste fármaco no tratamento da AAG. No entanto, um estudo recente demonstrou que essa toxicidade é dose-dependente e doses inferiores a 62,5mg diários têm sido bem toleradas a nível hepático.^[18]

Tratamento genético

A descoberta de genes que estão envolvidos na predisposição para alopecia androgenética veio aumentar drasticamente o conhecimento dos mecanismos, tanto a nível molecular como celular, que estão na origem desta patologia. Por exemplo, a identificação de alterações na sequência funcional no ou perto do gene RA irá conduzir à determinação de diferenças exatas nas proteínas deste recetor que diferenciam entre homens calvos e não calvos. Com este conhecimento, os tratamentos poderão ser projetados para este alvo e reverter essas diferenças, bloqueando assim os mecanismos específicos da perda de cabelo.^[19]

Os tratamentos farmacêuticos atuais para a AAG não têm como alvo os mecanismos celulares específicos. Em vez disso, inibem enzimas envolvidas no aumento dos andrógenos no couro cabeludo calvo. Assim, são uma terapêutica supressiva e não curativa, com taxas variáveis de sucesso.^[19]

Embora o envolvimento do gene RA na AAG seja uma descoberta recente, a ideia de bloquear a ação do recetor de androgénio, numa tentativa de evitar a ação do excesso de DHT no couro cabeludo não é nova. No entanto, os antagonistas do recetor de androgénio que atuam sistemicamente podem ser prejudiciais no tratamento da patologia no género masculino, devido aos riscos potenciais de ginecomastia, feminização e impotência sexual. Assim, devem ser desenvolvidos métodos que bloqueiem a ação do recetor de androgénio apenas nos folículos do couro cabeludo.^[19]

O conhecimento das diferenças da sequência genética entre o gene RA em indivíduos calvos e não calvos permitirá a possibilidade do desenvolvimento de técnicas de terapia génica, que poderão proporcionar seletivamente a existência apenas do gene RA não calvo nos folículos pilosos, levando à prevenção da AAG, sem quaisquer efeitos sistémicos.^[19]

Esta possibilidade tem avançado com o desenvolvimento de um creme tópico com lipossomas contendo ADN encapsulado, para ser administrado diretamente nos

folículos capilares de ratinhos. Neste estudo, o gene lacZ foi administrado com sucesso nos folículos pilosos de ratinhos, após a aplicação tópica do gene encapsulado em lipossomas, demonstrando vectorização para os folículos pilosos, de genes relevantes na AAG.^[19]

Além disso, a variabilidade na idade em que é verificada o início da patologia e a severidade da AAG observada entre indivíduos, indica a probabilidade da existência de vários números e combinações de genes que estão na origem da predisposição para a patologia, ainda por serem identificados.^[19]

Tratamentos não farmacológicos

A cirurgia de transplante de cabelo é o único tratamento que pode aumentar substancialmente o número de cabelos. Ao contrário dos tratamentos referidos anteriormente, este é um processo invasivo. Neste tipo de tratamento, os cabelos da parte de trás do couro cabeludo, a parte doadora, são removidos e transplantados para o local onde há falta de cabelo, na maioria dos casos a linha frontal do cabelo. Foram propostas duas técnicas: o transplante de unidades foliculares (TUF) e extração de unidades foliculares (EUF).^[24]

O TUF, é a técnica mais usada, considerada tradicional. Uma tira de couro cabeludo da zona occipital é cortada e posteriormente dissecada. São feitos vários orifícios na zona recetora, onde os excertos são implantados. Esta é uma técnica demorada, necessita de uma equipa altamente qualificada, deixa uma linha de cicatriz, e pode causar dormência na área doadora.^[24]

Na técnica de EUF, em vez de uma faixa, os enxertos são retirados um por um da área doadora, com focos que variam de tamanho entre 0,75 a 1,2mm, dependendo da densidade de unidade folicular. As vantagens desta técnica relativamente à anterior são a existência de cicatrizes menos visíveis, não provoca dormência e o tempo de inatividade é menor. No entanto, há uma maior probabilidade de haver folículos que não se adaptem, pois são recolhidos menos excertos e pode haver a formação de quistos subdérmicos.^[24]

Há também, para além das técnicas de transplante referidas, outros dispositivos e ajudas estéticas não farmacológicas que podem ser utilizados como ferramentas alternativas para o tratamento da AAG.^[24;25]

A terapêutica com laser de baixo nível (TLBN) já tem vindo a ser descrita como uma possível fonte de estimulação de cabelo.^[24;25] O mecanismo de ação não é

conhecido, mas tem sido proposto que a sua atuação será ao nível das mitocôndrias, podendo alterar o metabolismo celular, aumentando a produção de adenina trifosfato (ATP), a proliferação celular, factores de crescimento e a oxigenação dos tecidos. Crê-se que a TLBN faz com que os folículos de cabelo em fase telogénica reentrem em fase anagénica prolongada.^[24]

Este tipo de tratamentos são de especial interesse para os indivíduos que não respondem ou que tiveram efeitos colaterais com a terapêutica farmacológica e não optam por tratamentos cirúrgicos.^[24]

Embora pareça ser uma alternativa promissora aos medicamentos e cirurgia, continua por esclarecer a sua eficácia a longo termo, comprimento de onda adequado para a terapia, melhor modalidade de laser e regimes de tratamento.^[24]

Outras técnicas têm sido estudadas, como a administração de plasma rico em plaquetas (PRP) e Microagulhas, dois procedimentos que têm como objetivo aumentar os factores de crescimento que estimulam o crescimento do cabelo; implantação de células foliculares (ICF), utilizando dois tipos de células foliculares: papila dérmica e células da bainha dérmica, pois estas células possuem propriedades que permitem a indução da formação e rejuvenescimento de folículos.^[24]

As abordagens não farmacológicas podem ser uma alternativa à utilização de fármacos para os homens e mulheres com AAG, principalmente se os tratamentos não forem indicados ou ineficazes ou não desejados pelo doente.^[25]

Propostas para uma nova abordagem

Embora que raros, hoje em dia, a principal preocupação dos homens em relação a terapêutica com inibidores da 5 α -redutase, são os efeitos colaterais a nível sexual.^[24]

Até à data, os efeitos adversos dos inibidores da 5 α -redutase na função sexual e no impacto sobre a saúde geral não têm recebido muita atenção. Este facto pode ser atribuído, em parte, a estes efeitos secundários serem considerados clinicamente menos importantes. No entanto, em alguns indivíduos, estes efeitos colaterais a nível sexual são persistentes ou irreversíveis, com um peso emocional negativo, podendo conduzir a uma redução da qualidade de vida.

Foi observada em homens com deficiência na enzima 5 α -redutase, que a DHT tem um papel de grande importância no desenvolvimento e na manutenção dos

órgãos sexuais masculinos, sendo a redução da sua formação a causa destes efeitos secundários.^[33]

Existem poucos estudos que relatam a utilização de formulações tópicas de finasteride e, como tal, a eficácia do uso das mesmas no tratamento da AAG continua a não ser clara.^[14]

A grande adversidade para o uso destas formulações tem sido a absorção tópica, que se tem mostrado uma barreira difícil de ultrapassar, pois o uso de formulações tópicas de finasteride não consegue proporcionar uma absorção suficientemente eficaz para se observar algum efeito no tratamento da AAG. Assim sendo, as nanopartículas poderão ser aqui uma opção viável para a resolução deste problema, uma vez que estas têm um grande potencial para a entrega tópica do fármaco. Este tipo de sistemas de veiculação de fármacos já demonstrou que consegue promover melhorias significativas da absorção tópica de fármacos pouco solúveis em água. Para além disso, permitem vectorização de fármacos para o alvo específico, com efeitos adversos reduzidos e, em última instância aumentam a biodisponibilidade dos fármacos.^[34]

Supõe-se que o uso de nanopartículas como sistema de veiculação de finasteride poderia ser eficaz no tratamento da AAG, sem que fossem observados os efeitos adversos característicos do uso sistémico deste fármaco, e assim, tornar-se numa possível opção de eleição futura para o tratamento desta patologia.

Com estes dados, foi-me permitido integrar um projecto no CBIOS/ULHT com objetivo de produzir nanopartículas poliméricas e estudar a influência de dois diferentes polímeros, ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) e policaprolactona (PCL) na encapsulação do finasteride, para posterior inclusão numa formulação tópica.

Estes polímeros foram selecionados para este estudo pois têm demonstrado grande eficiência como veículos para libertação de fármacos, aumentando a quantidade de fármaco que atravessa as várias barreiras biológicas.^[45]

Neste estudo foi avaliada a eficiência de encapsulação (EE, %) através da quantidade de fármaco livre no sobrenadante, isto é, fármaco que não foi encapsulado em nanopartículas de PLGA ou PCL.

As nanopartículas de PLGA foram produzidas dissolvendo o finasteride e o PLGA numa solução de acetona:etanol (8:2, v/v). Adicionou-se esta solução gota-a-gota a uma solução de Poloxamer (0,1%, p/v), contida num copo de precipitação, sob agitação magnética a 800rpm. As nanopartículas de PCL foram produzidas dissolvendo a PCL em acetona. Esta solução adicionou-se posteriormente a uma solução de finasteride, etanol, água e Polisorbato 80, tendo sido feita a adição da

primeira à segunda gota-a-gota, sob uma agitação a 100rpm. De seguida, realizou-se evaporação do solvente a pressão reduzida.^[45]

A EE foi avaliada por Cromatografia Líquida de Alta Resolução (HPLC) num sistema HP1100 Agilent Technologies com detetor UV. Foram realizadas duas curvas de calibração, uma para a PCL e outra para o PLGA com intervalos de concentração segundo um método adaptado.^[35] O comprimento de onda utilizado foi 210 nm. Foi utilizada uma coluna LiChrocart 250-1 HPLC–Cartridge, LiChrospher®100 RP-18 (10µm), Darms tadt Germany com um volume de injeção de 20 µL, sob uma eluição isocrática com 1 mL/min de fluxo. A fase móvel foi água:acetonitrilo (64:36, v/v). As determinações foram realizadas à temperatura ambiente (20-30 °C) e com o mínimo de duas medições.

Obtiveram-se curvas de calibração com as seguintes equações de reta:

Para PLGA: $y = 61,367x - 617,87$, $R^2 = 0,9987$ e

Para PCL: $y = 45,21x - 369,85$, $R^2 = 0,9887$.

Estas equações permitiram o cálculo da EE, resultando em 97,6% de PLGA e 15,5% de PCL. De facto, o finasteride é praticamente insolúvel em água mas tem uma elevada solubilidade em solventes orgânicos. A baixa eficiência de encapsulação de PCL pode ser devida à elevada afinidade do fármaco para os solventes orgânicos utilizados durante a preparação de nanopartículas e que pode ter levado a uma difusão do finasteride para o exterior da matriz polimérica.^[36]

No método de preparação das nanopartículas de PLGA, a quantidade de solventes orgânicos utilizados foi inferior e, portanto, deve ser este polímero seleccionado como o material encapsulante para estudos futuros.

Esta formulação encontra-se ainda em desenvolvimento.

Outros estudos foram desenvolvidos com o objetivo de produzir nanopartículas lipídicas com a capacidade de incorporar compostos ativos para o tratamento da AAG, como o minoxidil e o finasteride, e permitir a sua penetração na derme e folículos pilosos.^[46] Por exemplo, os resultados de um estudo demonstraram que as nanopartículas lipídicas com tamanhos médios de partículas por volta dos 200nm, atingiram a derme e os folículos pilosos, e os valores de potencial zeta apresentaram valores de -30 mV. Ao longo de 28 dias, não foram observadas variações significativas nesses parâmetros durante o período de armazenamento, o que sugere que as NLC são estáveis durante esse período. Os ensaios de libertação em condições fisiológicas demonstraram que as nanopartículas com minoxidil conduziram a uma libertação prolongada do fármaco encapsulado.^[46]

Outro exemplo, as nanopartículas líquidas nanoestruturadas (NLC) com base em monooleína têm recebido grande atenção, não só porque a monooleína é um material não tóxico, biodegradável mas também devido à capacidade das NLC atuarem como bons veículos de fármacos. Além disso, em estudos anteriores, as NLC demonstram ter a capacidade de aumentar a permeação de fármacos.^[47]

Alguns estudos, que incluíram a incorporação do finasteride em NLC estabilizadas com Polaxamer 407, estudaram a influência do glicerol, ácido oleico, propilenoglicol e polietilenoglicol 400 na permeação cutânea. O perfil de liberação foi significativamente alterado pela adição dos diferentes aditivos. A formulação com menor quantidade de monooleína exibiu maior permeação da pele. No entanto, a permeação aumentou significativamente com a adição de glicerol, propilenoglicol e polietilenoglicol 400, tendo diminuído com a adição de ácido oleico.^[47]

Conclusão

Apesar de ter aparentemente poucos efeitos físicos nocivos, a alopecia poderá levar a consequências psicológicas negativas, incluindo altos níveis de ansiedade e depressão, uma vez que, por ser uma patologia fisicamente visível e esteticamente disforme, pode levar a uma redução da auto-estima dos indivíduos que sofrem desta condição.

A AAG, particularmente, é uma patologia muito complexa, sendo que o facto de tanto os fatores genéticos como os adrogénios contribuírem em simultâneo para o desenvolvimento desta condição, torna difícil desenvolver um tratamento eficaz da mesma.

Embora não exista ainda um tratamento ideal para a AAG, com uma elevada eficácia e efeitos adversos reduzidos ou nulos, muitos têm sido os esforços para tentar encontrar alternativas aos tratamentos já existentes.

A inexistência de um tratamento considerado ideal pode, provavelmente, dever-se ao não conhecimento absoluto dos mecanismos existentes por detrás desta patologia.

Assim sendo, ainda são necessários muitos estudos para que sejam desenvolvidas técnicas e/ou formulações farmacêuticas que consigam não só interromper o avanço da AAG como reverter os efeitos já verificados após o diagnóstico desta patologia, tendo como objetivo uma terapêutica não apenas supressiva, mas sim curativa.

Nesta linha de pensamento, o desenvolvimento de uma terapia genética parece ser promissor, de forma a evitar por completo que ocorra a patologia, numa estratégia de prevenção, ou até mesmo como terapêutica curativa da patologia já instalada.

Os tratamentos farmacológicos que suprimam os efeitos da DHT apenas no couro cabeludo sem que tenham efeitos sistémicos e que venham a reverter a evolução da patologia já instalada, estimulando o crescimento e espessamento do cabelo, podem também ser considerados uma boa opção. Para tal, é necessário a continuação da investigação de técnicas e/ou formulações que consigam ter eficácia tópica sem produzir efeitos sistémicos negativos.

Bibliografia

- 1- Rishikaysh, P., Dev, K., et al. (2014) "Signaling involved in hair follicle morphogenesis and development", *International Journal of Molecular Sciences*, **15**:1647-1670.
- 2- Rook A. (1965) "Endocrine influences hair growth", *British Medical Journal*, **1**:609-614.
- 3- Randall VA. (2008) "Androgens and hair growth", *Dermatologic therapy*, **21**:314-328.
- 4- Blume-Peytavi, U., Tosti, A., et al. (2008) "Biology of the Hair Follicle. In: Hair Growth and Disorders", *Springs Editinos*, **2008**:1-19.
- 5- Stenn, KS., Paus, R. (2001) "Controls of the hair follicle cycling", *Physiological reviews*, **81**:449-494.
- 6- Blume-Peytavi, U., Tosti, A., et al. (2008) "Male Androgenetic Alopecia. In: hair growth and disorders" *Springs Editions*, **2008**:159-68.
- 7- Bergfeld, WF. (1989) "Alopecia: histologic changes", *Advances in dermatology*; **4**:301-320.
- 8- Van Scoot, EJ., Reinertson, RP., Steinmuller, R. (1957) "The growing hair roots of the human scalp and morphologic changes therein following amethopterin therapy", *The Journal of Investigative Dermatology*, **29**:197-204.
- 9- Houaiss. A-BAT. In: Leitores CD, ed. Dicionário Houaiss. 5511 ed; 2002:214.
- 10- Hunt, N., McHale, S. (2005) "The psychological impact of alopecia", *Clinical Review*, **331**:951-953.
- 11- Gordon, KA., Tosti, A., (2011) "Alopecia: evaluation and treatment", *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **4**:101-106.
- 12- Weide, AC., Milão, D. (2009) "A utilização da finasterida no tratamento da Alopecia Androgenetica", *Editores universitários da PVCRS*, v.2, n.1, **2009**:1-8.
- 13- Sporting, LC., Lupton, GP. (1995) "Histopathology of non-scarring alopecia", *Journal of Cutaneous Pathology*, **22**:97-114.
- 14- Miteva, M., Tosti, A. (2012) "Treatment options for alopecia: update, looking to the future", *Expert Opinion Pharmacotherapy*, **13(9)**:1271-1281.
- 15- Franklin, ME., Zagrabbe, K., Benavides, KL. (2011) "Trichotillomania and its treatment: a review and recommendations", *Expert Review Neurotherapeutics*, **11(8)**: 1165–1174.
- 16- Rivitti, EA. (2005) "Alopecia areata: revisão e atualização", *Anais Brasileiros de Dermatologia*, **80(1)**:57-68.

- 17- Rathnayake, D., Sinclair, R. (2010) "Male androgenetic alopecia", *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **11**:1295-1304.
- 18- Perera, E., Sinclair, R. (2014) "Androgenetic Alopecia", *Textbook of Trichology*, **11**:1-13.
- 19- Ellis, JA., Sinclair, R. and Harrap, SB. (2002) "Androgenetic alopecia: pathogenesis and potencial for therapy", *Expert in Molecular Medico*, **2002**: 1462-3994.
- 20- Blumeyer, A., Tosti, A., et al. (2011) "Evidence Based (s3) guideline for the treatment of Androgenetic alopecia in women and in men", *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **2011**:1-36.
- 21- Rafi, AW., Katz, RM., (2011) "Pilot study of 15 patients receiving a new treatment regimen for Androgenetic Alopecia: the effects of Atopy on AGA" *ISRN Dermatology*, **2011**:1-11.
- 22- Rivera, R., Guerra-Tapia, A. (2008) "Managment of androgenetic alopecia in postmenopausal women", *Actas Dermo-Sifiliográficas*, **99**:257-261.
- 23- Czubatka, IU., Kimeć, ML., et al. (2014) "Assessment of the usefulness of dihydrotestosterone in the diagnostics of patients with androgenetic alopecia", *Postępy dermatology and alergology*, **2014**:207-213.
- 24- Santos, LDN., Shapiro, J. (2014) "Update on male patern hair loss", *Journal of Drugs in Dermatology*, **2014**:1308-1310.
- 25- Lee, WS., Lee, HJ. (2012) "Characteristics of androgenetic alopecia in Asian", *Review Article*, **24**:243-250.
- 26- Sinclair, R. (1998) "Male pattern androgenetic alopecia", *Clínical Review*, **317**:865-869.
- 27- Cho, YH., Lee, SY., et all. (2014) "Effect of pumpkin seed oil on hair growth in men with Androgenetic Alopecia: A rondomized, double-blind, placebo-controlled trial", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2014**:1-7.
- 28- Fischer, TW., Trüeb, RM., et al. (2012) "Topical melatonin for treatment of Androgenetic e Alopecia", *International Journal of Trichology*, **2012**:236-245.
- 29- Geavlete, P., Multescu, R., Geavlete, B., (2011) "Serenoa repens extract in the treatment of benign prostatic hyperplasia", *Therapeutic Advances in Urology*, **3**: 193-198.
- 30- Apresentação do produto "Lambdapil" (2014), *ISDIN*.
- 31- Prager, N., Bickett K., French N., Marcovici, G. (2002) "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effectiveness of botanically derived inhibitors of 5-apha-redutase in the treatment of androgenetic alopecia",

- The Journal of Alternative and Complementary Medicine Research on Paradigm, Practice, and Policy*, **8**:1-20.
- 32- Malassezia furfur (2004), *Centre Thermal de La Roche Posay*.
 - 33- Traish, AM., Mulgaonkar, A., Giordano, N. (2014) "The dark side of 5 α -reductase inhibitors' therapy: sexual dysfunction, high Gleason grade prostate cancer and depression", *Korean Journal of Urology*, **55**:367-379.
 - 34- Maheshwari, PV., Gupta, NV. (2012) "Advances of nanotechnology in healthcare", *International Journal of PharmTech Research*, **4**:1221-1227.
 - 35- Srinivas, G., Kumar, KK., (2011) "A Validated stability indicating LC method of assay and related substances for Finasteride", *Journal of Chemical Pharmaceutical Research*, **3(6)**:987-996.
 - 36- Layre, AM., Gref, R., et al. (2005) "Nanoencapsulation of a crystalline drug", *International Journal of Pharmaceutics*, **298(2)**:323-327.
 - 37- Levy, LL., Emer, JJ (2013) "Female pattern alopecia: current perspectives", *International Journal of Women's Health*, **5**:541–556.
 - 38- Tixier, JM., Godeau, G., Robert, AM., Hornebeck, W. (1984) "Evidence by in vivo and in vitro studies that binding of pycnogenols to elastin affects its rate of degradation by elastases", *Biochemical pharmacology*, **33**:3933-3939.
 - 39- Takahashi, T., Kamiya, T., Hasegawa, A., Yokoo, Y. (1999) "Procyanidin oligomers selectively and intensively promote proliferation of mouse hair epithelial cells in vitro and activate hair follicle growth in vivo", *The Journal of investigative dermatology*, **112**:310-316.
 - 40- Barel AOP, Marc; Maibach, Howard, I. (2001) "Handbook of Cosmetics Science and Tecnology", *New York – Basel: Marcel Dekker, Inc.*, 301-311.
 - 41- Collin, C., Gautier, B., Gaillard, O., et al. (2006) "Protective effects of taurine on human hair follicle gown in vitro", *Interntional Journal of Cosmetic Science*, **28**:289-298.
 - 42- Sawaya, ME., Shapiro, J. (2000) "Alopecia: unapproved treatments of indication", *Clinics in Dermatology*, **18**:177-186.
 - 43- Sahin SB, Yucel AF, et al. "Testosterone- and cortisol-secreting adrenocortical oncocytoma: An unusual cause of Hirsutism", *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Endocrinology*, **2014**:1-4.
 - 44- Mella, JM., Perret, MC., et al. (2010) "Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia", *American Medical Association*, **146**:1141-1150.
 - 45- Santos, M., Afonso A. (2013) "Champô Base com Nanopartículas de Finasteride e PLGA Incorporadas para o Tratamento da AAG e AA", *Investigação Aplicada*, 1-72.

- 46- Gomes, MJ., Martins S., et al. (2014) "Lipid nanoparticles for topical and transdermal application for alopecia treatment: development, physicochemical characterization, and in vitro release and penetration studies", *International Journal of Nanomedicine*, **9**:1231–1242.
- 47- Madheswaran T., Baskaran R., et al. (2013) "Design and in vitro evaluation of finasteride-loaded liquid crystalline nanoparticles for topical delivery", *American Association of Pharmaceutical Scientists*, **14**:45-52.
- 48- Olsen EA., Whiting D., et al. (2007) "A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men", *Journal of the American Academy of Dermatology*, **57(5)**:767-74.