

Inês de Oliveira e Carmo Cyrilo Machado

Calvície e Alopecia
Revisão Bibliográfica

Orientadora: Prof.^a Doutora Liliana Tavares Marques

Universidade Lusófona de Humanidade e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2017

Inês de Oliveira e Carmo Cyrilo Machado

Calvície e Alopecia

Revisão Bibliográfica

Dissertação apresentada para obtenção do Grau Mestre em Ciências Farmacêuticas no curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Orientadora: Prof.^a Doutora Liliana Tavares Marques

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias no dia 5 de Setembro, perante o júri nomeado pelo Despacho de Nomeação nº 236/2017, com a seguinte composição:

Presidente:

Prof.^a Dulce Santos

Arguente:

Prof.^a Doutora Lídia Palma

Orientador:

Prof.^a Doutora Liliana Tavares Marques

Vogal:

Prof.^a Ana Mirco

Universidade Lusófona de Humanidade e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2017

AGRADECIMENTOS

Desde os nossos primeiros passos e das nossas primeiras palavras até à nossa idade mais avançada, passamos por novas experiências, adquirimos novos saberes e novas competências. Ao frequentar o curso de Ciências Farmacêuticas deparei-me com um mundo de oportunidades e desafios constantes, dúvidas, angústias e esperança.

Relembro aqui todos aqueles que, de alguma forma, partilharam comigo este mundo de incerteza, na certeza da sua importância manifesto o meu apreço e agradecimento sincero.

Neste percurso, há laços que se perdem e outros que permanecem no tempo; agradeço a todos por existirem.

Tendo consciência que sozinha nada disto teria sido possível, devo agradecer em especial aos meus pais, à minha irmã e ao meu irmão pela constante partilha de vida. Por serem modelos de coragem, pelo apoio incondicional, incentivo, amizade e paciência demonstrada, assim como toda a ajuda que me proporcionaram na superação dos obstáculos ao longo desta caminhada, especialmente neste momento final do curso.

Ao meu avô João que me incentivou a fazer mais e melhor, pela confiança e esperança que sempre depositou em mim e no meu trabalho.

Aos meus amigos de faculdade, Carolina Bioucas, Joana Lázaro, Mariana Mendes Ribeiro e Peter Cannas da Silva que comigo percorreram este caminho e com quem vivi um ambiente de verdadeira aprendizagem. Ouvintes atentos de algumas dúvidas, inquietações, desânimos e sucessos agradeço-lhes todo o apoio e a força ao longo do curso.

A toda a equipa da Farmácia Britânica, com quem realizei o meu estágio, pela transmissão de conhecimentos, apoio, confiança e disponibilidade permanente.

Um obrigado especial à professora Liliana Tavares Marques, minha orientadora, pela ajuda, disponibilidade, pelo saber que transmitiu, críticas, opiniões e sugestões dadas para a elaboração desta dissertação.

RESUMO

O cabelo é uma característica única presente nos seres humanos que apesar de não desempenhar uma função vital, desempenha um papel importante a nível da comunicação psicossocial. A alopecia, distúrbio que afeta o crescimento do cabelo, provoca alterações na aparência e cria impacto emocional no doente que desencadeia a procura de tratamento. Esta revisão bibliográfica trata-se de uma autoinvestigação sobre o tema onde são aprofundados conhecimentos da doença e se analisa de que modo a intervenção farmacêutica pode marcar a diferença. Entender a estrutura capilar e conhecer o ciclo de crescimento do cabelo torna-se crucial para a compreensão da doença uma vez que surge como resultado de mudanças que ocorrem no mesmo. São analisados aspetos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos. Enfatiza-se a posição nosológica atual da alopecia androgenética, forma mais comum de perda de cabelo em ambos os sexos, caracterizada pela redução gradual do folículo piloso devido à indução de androgénios em indivíduos geneticamente predispostos. Discutem-se os possíveis mecanismos fisiológicos que dão origem à queda capilar bem como tratamentos utilizados na AAG. A dificuldade em alcançar o sucesso no tratamento da alopecia remete para uma breve abordagem sobre as novas terapêuticas e o modo como estas podem vir a revolucionar o mundo da dermocosmética aliada à farmacoterapia. A investigação científica desta patologia deve manter-se ativa e contínua, mais estudos devem ser realizados de modo a clarificar os processos que a desencadeiam pois só assim será possível superar obstáculos e alcançar tratamentos de sucesso.

Palavras-chave: Cabelo; alopecia androgenética; tratamento; novas terapêuticas.

Abstract

Hair is a unique feature present in humans that although it doesn't play a vital role, plays an important role in the psychosocial communication. Alopecia, a disorder that affects hair growth, causes changes in appearance and creates emotional impact on the patient that triggers the search for treatment. This literature review is about self-investigation on the topic where knowledge of the disease is deepened and analyzes how pharmaceutical intervention can make a difference. Understanding the hair structure and knowing the hair growth cycle becomes crucial to understanding the disease once it arises as a result of changes occurring in it. Clinical, epidemiological and histopathological aspects are analyzed. The current nosological position of androgenetic alopecia, the most common form of hair loss in both sexes, is characterized by the gradual reduction of the hair follicle due to the induction of androgens in genetically predisposed individuals. They discuss whether the possible physiological mechanisms that give rise to hair loss as well as treatments used in AAG. The difficulty in achieving success in the treatment of alopecia refers to a brief approach on the new therapies and how they can revolutionize the world of dermocosmetic combined with pharmacotherapy. The scientific investigation of this pathology must remain active and continue, further studies must be carried out in order to clarify the processes that trigger it, since only then will it be possible to overcome obstacles and achieve successful treatments.

Keywords: Hair; Androgenetic alopecia; treatment; New therapies.

Abreviaturas

AA – Alopecia areata

AAG – Alopecia androgenética

APF - Alopecia de padrão feminino

DHT - Di-hidrotestosterona

TUF - Transplante de unidades foliculares

EUf – Extração de unidades foliculares

TLBN - Terapêutica com laser de baixo nível

ATP - Trifosfato de adenosina

PRP – Plasma rico em plaquetas

ICF – Implantação de células foliculares

NLS – Nanopartículas lipídicas sólidas

NLC – Transportadores de nanoestruturas lipídicas

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO	10
2.	ESTRUTURA CAPILAR.....	12
2.1	ESTRUTURA MORFOLÓGICA DO CABELO.....	12
2.2	ESTRUTURA MOLECULAR DO CABELO.....	18
2.3	CICLO CAPILAR.....	19
3.	ALOPECIA.....	23
3.1	DEFINIÇÃO	23
3.2	EPIDEMIOLOGIA.....	23
3.3	ALOPECIA: ETIOLOGIA E TIPOS	24
3.3.1	<i>Alopecia Cicatricial</i>	24
3.3.2	<i>Alopecia não-cicatricial</i>	25
3.4	FISIOPATOLOGIA DA ALOPECIA	35
3.4.1	<i>Alopecia Areata</i>	35
3.4.2	<i>Alopecia Androgenética</i>	36
4.	TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA	39
4.1	FARMACOLÓGICO	39
4.1.1	<i>Finasterida</i>	39
4.1.2	<i>Dutasterida</i>	42
4.1.3	<i>Minoxidil</i>	43
4.1.4	<i>Cetoconazol</i>	44
4.1.5	<i>Hormonas</i>	45
4.1.6	<i>Prostaglandinas Análogas</i>	47
4.2	NÃO FARMACOLÓGICO	49
4.2.1	<i>Transplante Capilar</i>	49
4.2.2	<i>Laser</i>	51
4.2.3	<i>Suplementos ou Nutrientes</i>	52
4.3	NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS.....	53
5.	PAPEL DO FARMACÊUTICO	57
6.	CONCLUSÃO	58
	BIBLIOGRAFIA	60

Índice de Figuras

Figura 1 - Morfogénese do Folículo Piloso. [Adaptado de 3].....	12
Figura 2- Morfogénese do folículo piloso. [Adaptado de 8 e 10].....	13
Figura 3 - Papila Dérmica ^[11]	14
Figura 4 - Aspeto histológico de um segmento de um folículo piloso: 1) Infundíbulo; 2) Istmo ^[11]	15
Figura 5 - Estrutura do folículo piloso. [Adaptado de 1].....	16
Figura 6 - Aspeto histológico de um corte transversal de um fio de cabelo: 1) Medula, 2) Córtex, 3) Cutícula ^[11]	17
Figura 7 - Aspeto estrutural de um fio de cabelo: 1) Medula, 2) Córtex, 3) Cutícula ^[11]	18
Figura 8 - Diferentes fases do ciclo capilar. [Adaptado de 1].....	20
Figura 9 - Transformações que ocorrem ao longo do crescimento capilar. [Adaptado de 18]	21
Figura 10- Representação cíclica das fases do crescimento capilar. [Adaptado de 7]	22
Figura 11 - Formas clássicas: a) Alopecia areata unifocal; b) Alopecia areata multifocal; c) Alopecia areata ofiásica; d) Alopecia areata total. ^[25]	28
Figura 12 - Formas atípicas: a) Alopecia areata sisaiifo; b) Alopecia areata reticular; c) Alopecia areata difusa. ²⁵	29
Figura 13 - Classificação de Norwood. ^[21]	30
Figura 14 - Padrões fenotípicos de alopecia feminina. [Adaptado de 23].....	31
Figura 15 - Classificação de Ludwig. ^[41]	32
Figura 16 - Padrão Ludwig. ^[42]	32
Figura 17 - Esquema representativo da ação celular dos androgénios. [Adaptado de 19] ...	34
Figura 18- Miniaturização do folículo capilar. ⁴⁴	37
Figura 19 - Processos de miniaturização dos folículos capilares que ocorrem em resposta a androgénios no couro cabeludo de uma pessoa com pré-disposição genética para alopecia androgenética. [Adaptado de 21].....	38
Figura 20 - Mecanismo de ação da Finasterida. [Adaptado de 53].....	40
Figura 21 - Resultados obtidos antes e depois da utilização da finasterida. [Adaptado de 20]	41
Figura 22 - Alopecia feminina (Padrão de Ludwig) melhorias após 12 meses da toma de finasterida oral. [Adaptado de 55]	42
Figura 23 - Doentes tratados com dutasterida e placebo. [Adaptado de 57]	43
Figura 24 - Resultados de um transplante capilar. [Adaptado de 63]	49
Figura 25 - Resultados de doentes submetidos à técnica de microagulhas e PRP. [Adaptado de 72]	55

Índice de Tabelas

Tabela 1- Estrutura da haste capilar. ^[1,6,11]	17
Tabela 2- Principais causas da alopecia cicatricial. [Adaptado de 30].....	25
Tabela 3 - Alguns tipos de Alopecias não-cicatriciais. ^[31]	26
Tabela 4 - Alopecia areata: formas clássicas. ^[25]	28
Tabela 5 - Alopecia areata: formas atípicas. ^[25]	29
Tabela 6 – Hormonas anti-androgénicas. [Adaptado de 36,40, 42,43, 62].....	46
Tabela 7 - Fármacos comercializados em Portugal para o tratamento da alopecia androgénica.	48
Tabela 8 - Desvantagens do transplante de unidades foliculares. [Adaptado de 51].....	50
Tabela 9 - Vantagens e desvantagens da EUF relativamente ao TUF.....	50
Tabela 10 - Lista de nutrientes e minerais que previnem a queda de cabelo. [Adaptado de 43, 65, 66]	52

1. INTRODUÇÃO

O cabelo é uma característica única encontrada no ser humano ^[1]. Está envolvido na percepção sensorial como um órgão mecanosensorial funcionalmente distinto. Por outro lado, o cabelo exerce uma função de termorregulação, proteção física, renovação e regeneração tecidual, serve como um instrumento de comunicação psicossocial ^[1,2].

Cada indivíduo possui cerca de 5 milhões de folículos pilosos, dos quais 80,000-150,000 estão localizados no couro cabeludo ^[2]. O crescimento do cabelo não ocorre de forma contínua, mas num ciclo estritamente definido que inclui a regeneração periódica dos folículos.

Distúrbios do crescimento do cabelo podem ser atribuídos, em geral, a uma alteração no comportamento dinâmico do folículo capilar, uma vez que o ciclo é regulado por várias hormonas e fatores de crescimento produzidos tanto dentro como fora dos folículos ^[3].

Dentro destes distúrbios encontra-se a alopecia que provoca a perda total ou parcial do cabelo. Esta patologia consiste numa inflamação crónica que afeta os folículos pilosos. Manifesta-se quando alguma das diferentes fases do ciclo de crescimento do cabelo é alterada. Apesar de não ser dolorosa, pode originar problemas físicos resultantes da perda dos cílios e pestanas, bem como algumas irritações na pele. Associada a esta doença, é comum surgirem consequências psicológicas negativas, incluindo altos níveis de ansiedade ou até mesmo depressão ^[4]. Apesar de o cabelo não desempenhar uma função essencial à vida, tem um papel crucial na caracterização da aparência individual, distinção e atração sexual, estabelecendo uma função social ao longo do tempo ^[4]. Desta forma, enquadrámo-nos numa sociedade em que a aparência e os comportamentos pessoais são constantemente observados e julgados pelos outros, comprometendo os doentes com esta patologia.

No âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêutica, a motivação para a realização deste trabalho surge da necessidade de especialização na área de cuidados capilares que, inevitavelmente, remete para a pesquisa aprofundada sobre o tema, onde a intervenção farmacêutica centrada na pesquisa e desenvolvimento de fármacos, pode fazer a diferença.

A dinâmica que afeta o couro cabeludo e distúrbios relacionados com o cabelo, altera a aparência física e pode ter um impacto na autoestima e personalidade. Desta forma, é importante aprofundar as diferentes causas desta doença e definir possíveis estratégias a usar no tratamento da alopecia.

Como tal, esta dissertação pretende aprofundar os conhecimentos sobre a anatomia capilar, etiopatogenia da alopecia, abordando aspetos relacionados com a patologia bem como a descrição dos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos mais frequentemente

utilizados. Por último, surge a importância das novas abordagens terapêuticas como uma renovação no tratamento da alopecia e o impacto que estas podem ter na vida dos doentes.

2. ESTRUTURA CAPILAR

2.1 Estrutura Morfológica do cabelo

O cabelo é um apêndice externo da pele que cresce a partir de folículos pilosos [5]. O folículo piloso é considerado um pequeno órgão formado por uma interação ectodérmica-mesodérmica [6] e está incorporado no epitélio da epiderme, aproximadamente, 3-4 mm abaixo da superfície da pele [5].

A morfogênese do fólculo piloso inicia-se durante a vida embrionária, começa a formar-se entre a oitava e a décima segunda semana de gestação [7]. Esta inicia-se a partir de um pequeno broto epitelial da epiderme que rapidamente progride para a formação de unidades pilosas multicilíndricas e maduras [8]. O desenvolvimento e diferenciação de folículos pilosos durante a embriogênese é dividido em diversas fases e caracterizado por distintas morfologias [7] (Figura 1 e 2).

Da morfogênese do folículo fazem parte diferentes fases: indução, organogênese e citodiferenciação [3] (Figura 1 e 2).

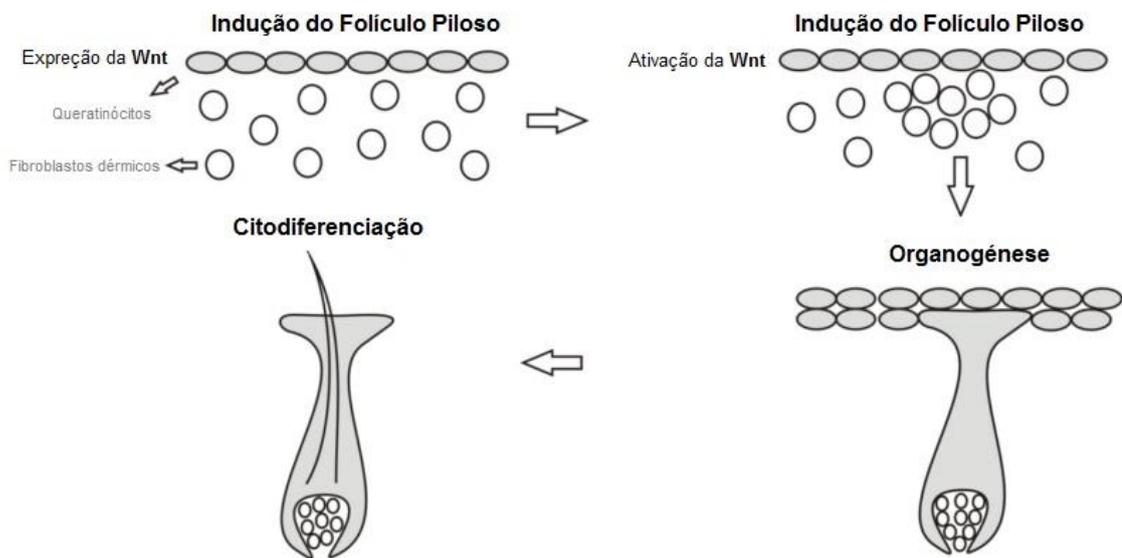


Figura 1 - Morfogênese do Folículo Piloso. [Adaptado de 3]

O desenvolvimento do folículo piloso, envolve diversas interações epiteliais e mesenquimais, permitindo que durante a fase de indução ocorra o primeiro sinal dérmico [3]. Este sinal é dirigido a células mesenquimais que posteriormente irão conduzir ao

espessamento das células epiteliais sobrepostas para formar a placode [3,8]. O primeiro sinal dérmico torna-se, desta forma, responsável pela primeira mudança morfológica notável no desenvolvimento do folículo piloso [8,9].

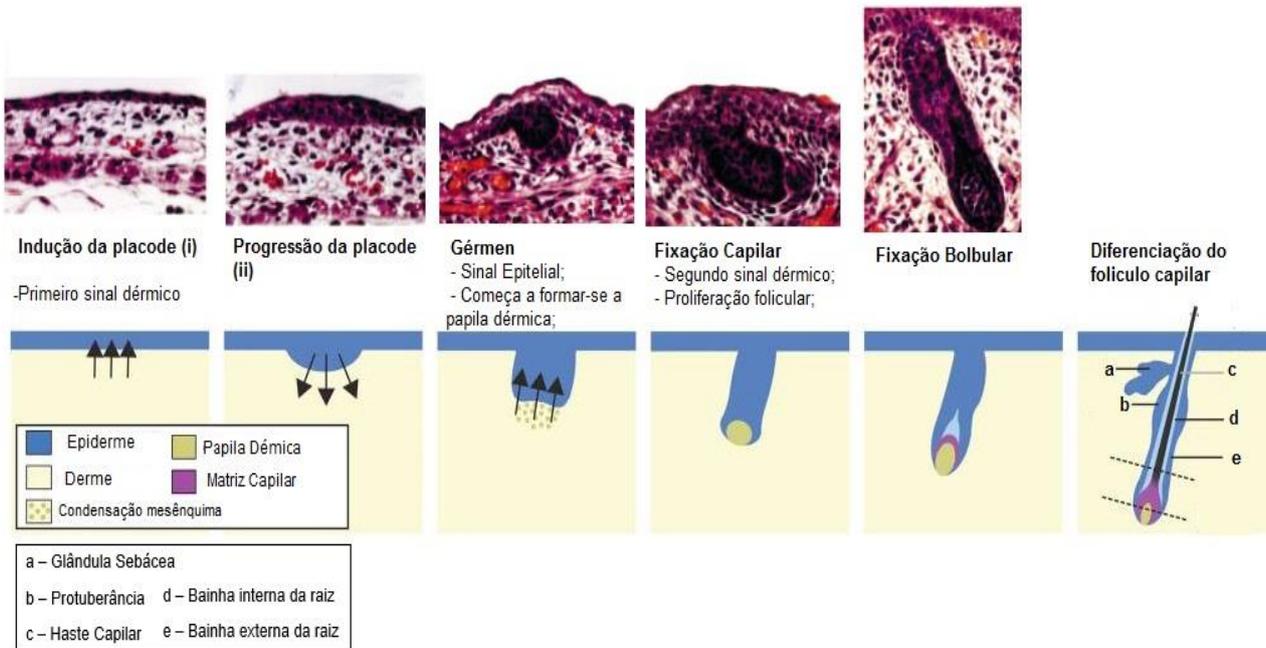


Figura 2- Morfogênese do folículo piloso. [Adaptado de 8 e 10]

De seguida, na organogênese dá-se uma complexa interação de sinais. As células epiteliais orientam as células dérmicas subjacentes a proliferar e a formar um condensado dérmico, que por sua vez sinaliza as células epiteliais a proliferar e crescer em direção à derme, formando o gérmen de cabelo ³.

Por fim, na citodiferenciação, 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 origem posteriormente à papila dérmica [3,8].

Todo este processo do desenvolvimento folicular é acompanhado por uma forte interação de moléculas de sinalização, por essa razão o primeiro sinal dérmico surge da

sinalização da proteína **Wnt**^a, que resulta da acumulação da β -catenina do núcleo das células da placode [8]. Como resposta ao primeiro sinal dérmico, a epiderme emite o sinal epitelial, induzindo a diferenciação de células da derme em constituintes da papila dérmica e folículo piloso. O segundo sinal dérmico é sinalizado pela **Sonic Hedgehog**^b, outra proteína libertada pela placode. É necessária para regular e ajudar no processo de proliferação da papila dérmica [6,8]. Os sinais procedentes da papila dérmica para as células epidérmicas adjacentes conduzem à diferenciação da bainha radicular interna, que irá dar origem a um tubo rígido em que o eixo do futuro cabelo se vai desenvolver e, posteriormente, crescer [10].

Externamente, o cabelo apresenta-se em pequenos tubos flexíveis e finos. É uma estrutura morta constituída por células epiteliais totalmente queratinizadas. No interior da pele, existem os chamados folículos pilosos, invisíveis aos olhos [11]. Estes consistem em invaginações do epitélio superficial, cada um dos quais envolve na sua base uma pequena área de derme, chamada a papila dérmica [1]. A papila dérmica (Figura 3) 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 pêlo [6].

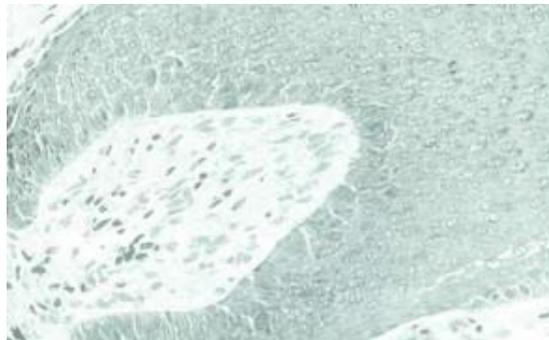


Figura 3 - Papila Dérmica [11].

Através do corte longitudinal (Figura 4) é possível distinguir diferentes porções do folículo piloso que são denominadas de infundíbulo e istmo. O infundíbulo é a zona desde o

^a **Wnt** consiste numa molécula de sinalização intercelular, que atua ao longo de curtas distâncias de forma a controlar o destino celular em muitos sistemas de órgãos. Provoca a rápida degradação da β -catenina no citoplasma e a sua sinalização é responsável pela indução da condensação dérmica [8].

^b **Sonic Hedgehog** é uma proteína de sinalização que controla o crescimento e morfogénese do epitélio do folículo piloso, acompanha este processo ao estimular os passos subsequentes do desenvolvimento anagénio [28, 79].

poro até a desembocadura da glândula sebácea, do istmo faz parte a zona entre a glândula e a inserção do músculo eretor do pêlo ^[11].

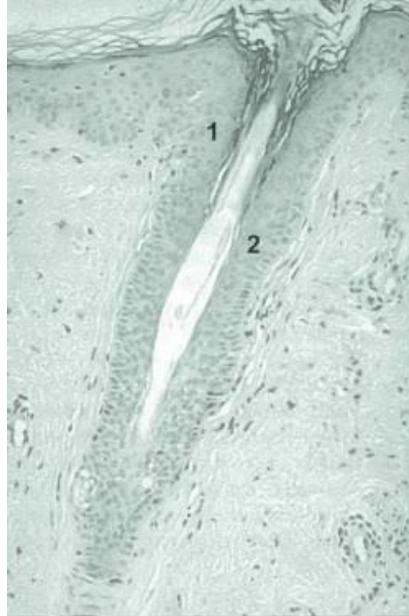


Figura 4 - Aspeto histológico de um segmento de um folículo piloso: 1) Infundíbulo; 2) Istmo ^[11].

O folículo piloso é constituído por um sistema complexo de múltiplos compartimentos de tecido que se distinguem pela sua morfologia e tipo de diferenciação ^[11]. É formado pela raiz do cabelo, onde também se encontra a papila dérmica, pelo bolbo, a fonte de células germinativas que permite o crescimento do folículo no final do eflúvio, e pelas glândulas sebáceas ^[5,11]. O eixo do cabelo está rodeado (da zona central para a zona periférica) por diversos compartimentos epiteliais ^[1]:

- Bainha interna da raiz: por sua vez é composta pela camada de Henle, camada de Huxley e cutícula;
- Bainha externa da raiz;
- Membrana basal;
- Bainha de tecido conjuntivo perifolicular ^[1,11].

Como o folículo piloso está associado a uma glândula sebácea e ao músculo piloerector denomina-se o conjunto por unidade pilossebácea ^[11] (Figura 5).

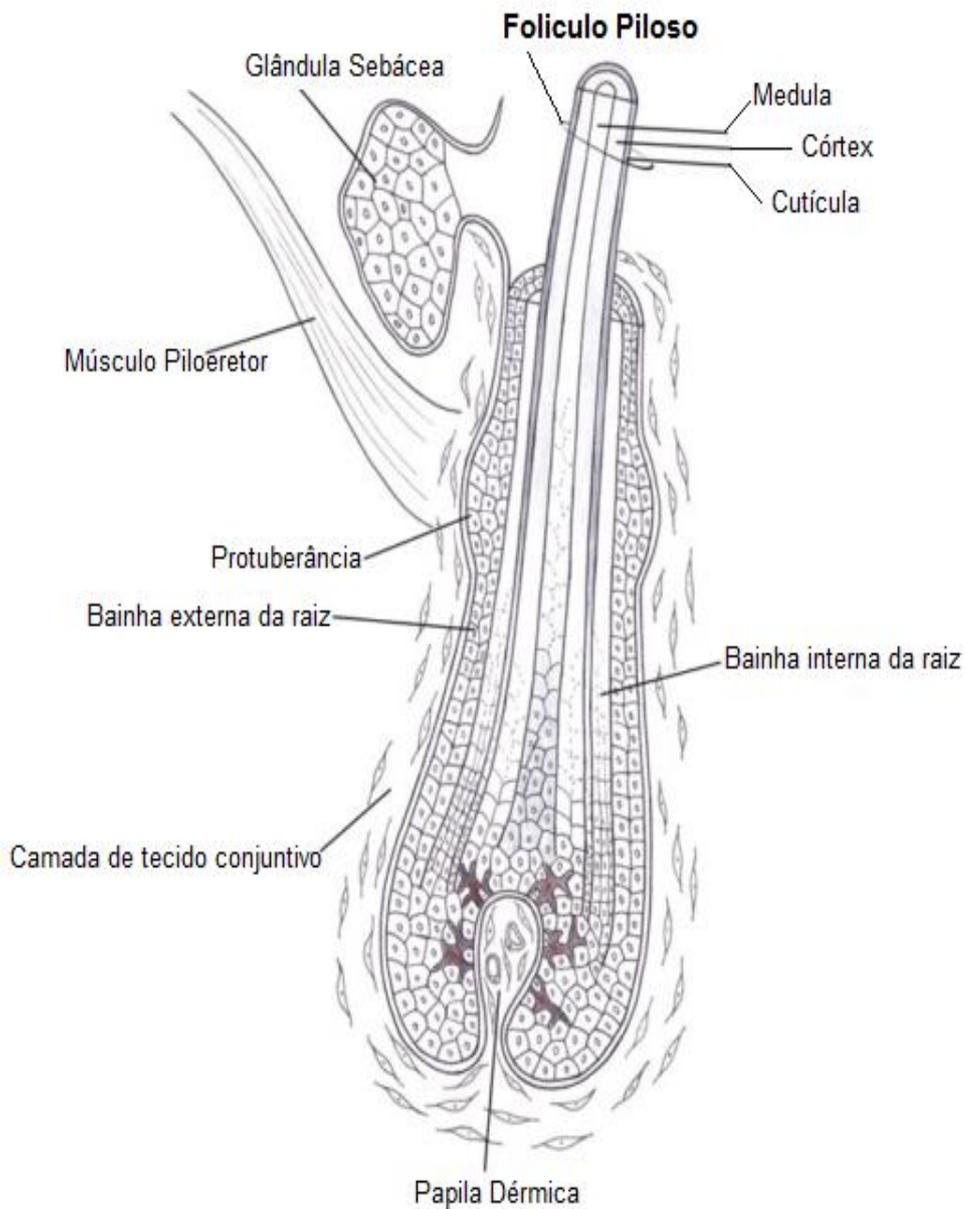


Figura 5 - Estrutura do folículo piloso. [Adaptado de 1]

A estrutura do cabelo que é visível é chamada de haste. Constituída por três partes principais: medula, córtex e cutícula ^[1] (Tabela 1 e Figuras 6 e 7).

Tabela 1 - Estrutura da haste capilar. [1,6,11]

Estrutura da Haste
Medula - parte mais interna que se situa na parte central do fio de cabelo;
Córtex - camada em volta da medula que ocupa a maior parte da área do cabelo. E constituída por células mortas alongadas, dentro das células existe uma matriz filamentosa responsável pela maior parte das propriedades físico-químicas do cabelo como a elasticidade e resistência. São células ricas em melanina, um pigmento que irá dar cor aos fios de cabelo;
Cutícula – parte mais externa do fio capilar. E formada pela sobreposição de células achatadas e anucleadas ricas em queratina. As células ao sobrepondo-se e encachando-se umas nas outras formam placas que conferem maior proteção do córtex. Esta zona do fio capilar revela também importância na aparência do cabelo, sendo responsável por manter o cabelo limpo e desembaraçado.

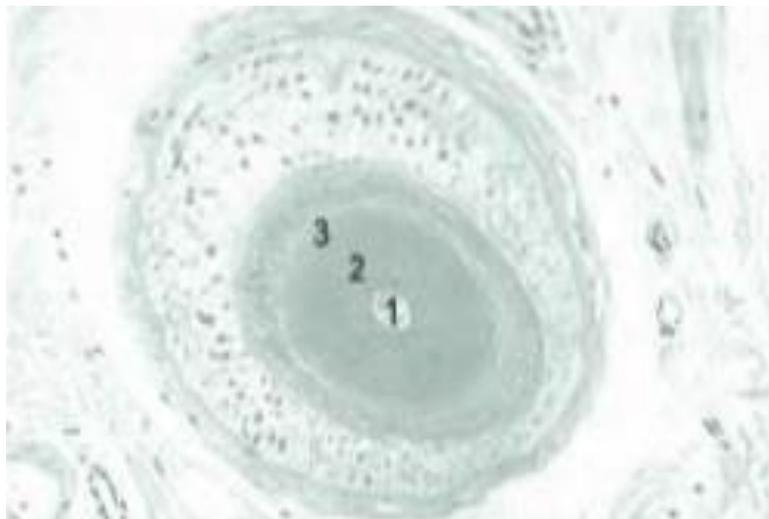


Figura 6 - Aspeto histológico de um corte transversal de um fio de cabelo: 1) Medula, 2) Córtex, 3) Cutícula [11].

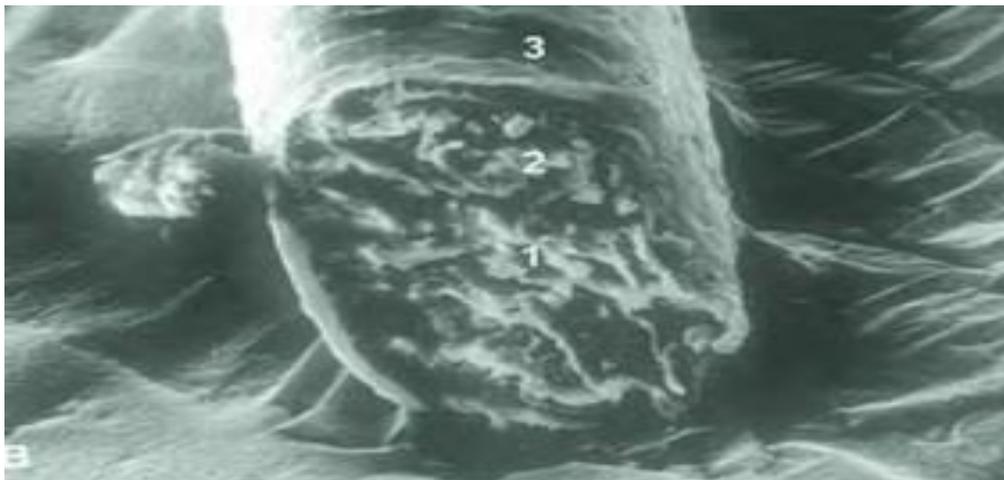


Figura 7 - Aspeto estrutural de um fio de cabelo: 1) Medula, 2) Córtex, 3) Cutícula [11].

2.2 Estrutura Molecular do Cabelo

O cabelo é uma estrutura queratinizada [1]. É uma fibra natural formada por queratina. A queratina é uma proteína composta por cerca de 18 tipos de aminoácidos diferentes, sendo que a cistina é um dos principais aminoácidos, possui uma elevada quantidade de enxofre [12]. Outros dos aminoácidos que fazem parte das fibras de queratina são por exemplo: glicina, treonina, ácido glutâmico, lisina e tirosina [5].

Ao nível molecular, a queratina apresenta-se como uma proteína helicoidal [13]. Existem dois tipos de fibras de queratina no cabelo: tipo I com resíduos de aminoácidos ácidos e tipo II com resíduos de aminoácidos básicos [13].

Quimicamente, cerca de 80% do cabelo humano é formado por esta proteína. A queratina é um complexo laminado com diferentes estruturas, o que permite dar força, flexibilidade, durabilidade e funcionalidade ao cabelo [12].

Para além da queratina, o cabelo humano é constituído por cerca de 65-95% do seu peso em proteínas, mais de 32% em água, pigmentos e outros componentes lipídicos [12]. Existem elementos presentes no cabelo chamados macrominerais, tais como, oxigénio, cálcio, sódio, potássio e cloro [14].

De um ponto de vista molecular, as principais proteínas sintetizadas no eixo do cabelo são filamentos de alfa-queratina e proteínas associadas a queratina (KAP; cistina e glicina-tirosina) essenciais para a formação de eixos rígidos e resistentes do cabelo [1].

Falando a nível molecular dos diferentes complexos que constituem o cabelo, a camada mais externa da cutícula, o epicuticlo, é formada por uma membrana de lipoproteínas,

é uma camada que apresenta grande quantidade de cistina ^[13]. Na região do córtex é onde se encontram grandes quantidades de queratina ^[13].

Para finalizar, da constituição do cabelo faz parte um pigmento, a melanina, responsável pela coloração do mesmo ^[5]. A melanina é sintetizada em organelos especializados chamadas melanossomas ^[5]. A sua síntese é feita a partir do aminoácido tirosina através da ação da enzima tirosinase ^[5].

À exceção dos albinos, todos os seres humanos normais têm pigmento de melanina no cabelo, independentemente da cor ^[2]. A coloração, característica do cabelo, é influenciada pela atuação de três tipos de melanina: eumelanina, responsável pela coloração preto e castanho, a feomelanina que fornece a cor loira ao cabelo e a oximelanina que dá pigmentação ruiva ao couro cabeludo ^[11]. Para além da influência genética, a produção e características do cabelo depende também da quantidade, local, número e forma dos grânulos de pigmentos no córtex do folículo ^[2].

2.3 Ciclo Capilar

A característica mais marcante do crescimento do cabelo é seu ciclo ^[15]. Este descreve mudanças morfológicas do cabelo e mudanças histológicas do folículo ao longo do tempo ^[2]. O ciclo do cabelo representa um modelo notável para estudos sobre a regulação do fio de cabelo, bem como a transição-amplificação de células proliferativas e regeneração do tecido epitelial adulto ^[16].

A duração de um ciclo varia consoante as diferentes partes do corpo ^[5]. Para as sobrancelhas, o ciclo é concluído em quatro meses, enquanto no couro cabeludo leva 3 a 4 anos para terminar ^[5].

Este processo cíclico é composto por três fases, tradicionalmente conhecidas: anagénesse (crescimento), catagénesse (regressão) e telogénese (repouso) ^[1] (Figura 8).

➤ Anagénesse

A anagénesse é uma fase de crescimento ativo, durante a qual o folículo cresce e uma fibra de cabelo é produzida ^[1]. O desenvolvimento da anagénesse recapitula, em parte, as fases tardias do desenvolvimento do folículo piloso ^[16]. Por sua vez, fatores moleculares importantes que participaram na morfogénese do folículo piloso são novamente utilizados durante o crescimento do cabelo em anagénesse ^[1,7].

A anagénesse pode ser subdividida em seis fases (I-VI), definida por critérios morfológicos ^[1,17].

A proanagése, que inclui as fases da I-V, é a fase durante a qual as células epiteliais se diferenciam para originar as linhagens celulares concêntricas que formarão o fio de cabelo [1,2].

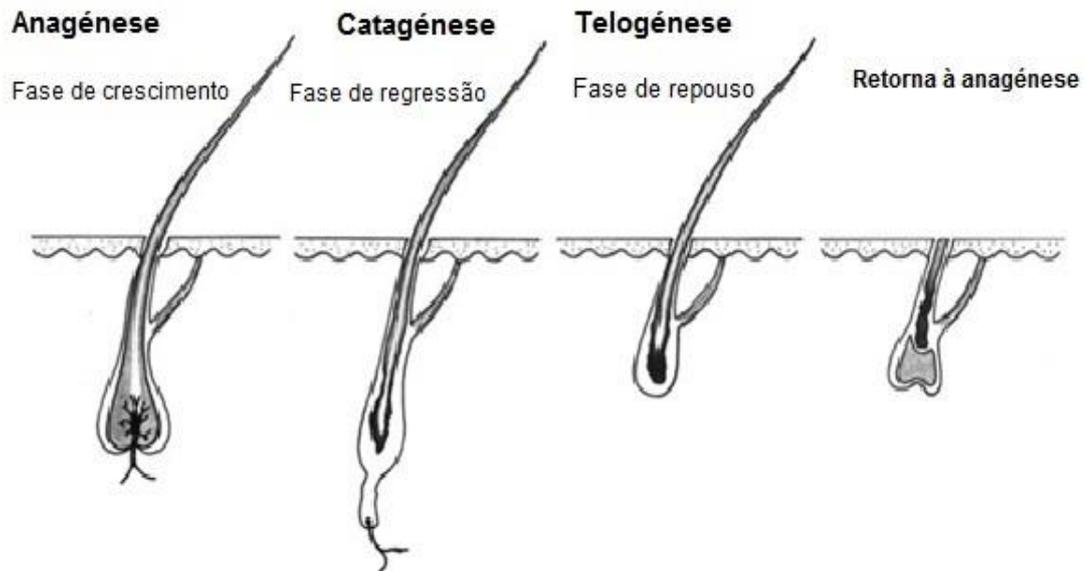


Figura 8 - Diferentes fases do ciclo capilar. [Adaptado de 1]

De seguida, no eixo do cabelo recém-formado, os melanócitos começam a produzir atividade surgindo a pigmentação capilar [1]. A pigmentação começa após o início da formação do eixo capilar e acaba antes de este processo estar terminado, o que faz com que a ponta da raiz do cabelo não seja pigmentada [2].

Durante a metanagése, fase VI, ocorre o crescimento do cabelo à superfície da epiderme [17].

A duração da anagése determina o comprimento do cabelo e depende da contínua proliferação e diferenciação das células que se encontram na base do folículo [16]. Esta termina quando o folículo piloso entra numa fase de involução que é acompanhada pela apoptose e diferenciação terminal de células [2].

Estima-se que cerca de 90% dos folículos pilosos se encontrem nesta fase do ciclo capilar. O cabelo cresce cerca de 1 cm a cada 28 dias e pode permanecer nesta fase de crescimento de 2 a 7 anos, no entanto a duração é determinada geneticamente [5].

➤ Catagénese

A catagénese é uma fase de involução, começa quando a fase de crescimento, anagénese, chega ao fim [1,17]. O folículo de cabelo passa por um período de regressão, resultando numa redução de cerca de um sexto do seu diâmetro normal [1]. Este sofre uma série de alterações morfológicas e moleculares que estão associadas à apoptose – morte celular programada [15,17].

O primeiro sinal de indução da catagénese é a supressão de melanina no bulbo [17]. Ocorre apoptose das células epiteliais do bulbo e bainha externa da raiz [16]. Em contraste ao que acontece às células destas estruturas do folículo piloso, a papila dérmica não sofre apoptose devido à proteína antiapoptótica BCL-2 [2]. Permitindo assim que volte a ocorrer proliferação das células estaminais no início da anagénese [17]. A papila dérmica condensa e move-se em direção ao terço superior do folículo, repousando um pouco abaixo das células multipotentes [1,2,15].

O epitélio proximal também sofre involução, formando uma estrutura em forma de bolsa, chamado raiz do cabelo. Inicialmente, a raiz apresenta-se com uma estrutura tipo escova na ponta e a extremidade proximal despigmentada [1,15,17]. O pêlo separa-se da matriz e sobe para o folículo piloso, a papila dérmica só é unida ao folículo piloso por um fino cordão de células epiteliais [1,16]. A catagénese dura cerca de 2-3 semana [5] (Figura 9).

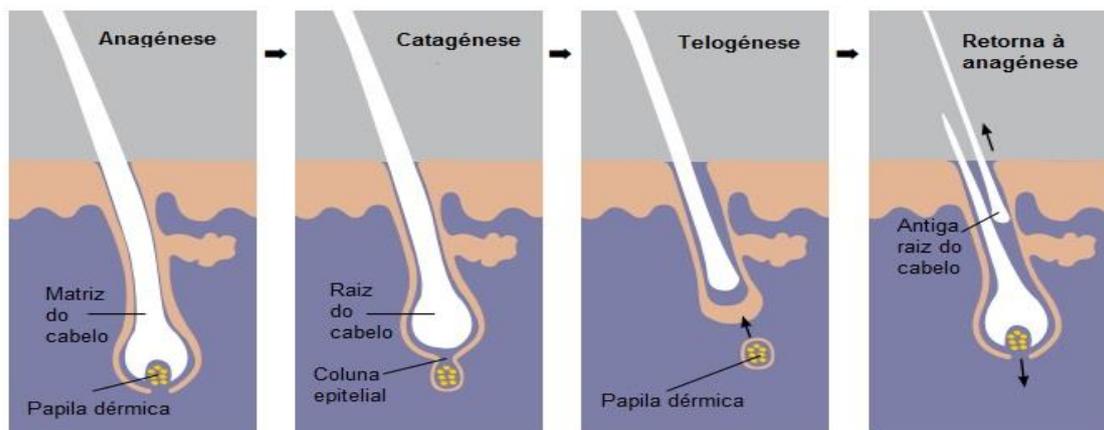


Figura 9 - Transformações que ocorrem ao longo do crescimento capilar. [Adaptado de 18]

➤ **Telogénese**

Depois da fase de regressão, o folículo entra num período de descanso em termos de ativação bioquímica e proliferação [17].

Um novo folículo irá formar-se junto ao local da *raiz* que acabará por ser expulso (fase exógena), no mesmo orifício que o antigo cabelo [16]. A raiz do cabelo é o produto final de um folículo piloso em fase telógenica [5]. No final desta fase o cabelo cai e semanas mais tarde, reentra na fase de crescimento [1].

Aproximadamente 10-15% dos fios de cabelo encontram-se em fase de repouso a uma determinada momento [1].

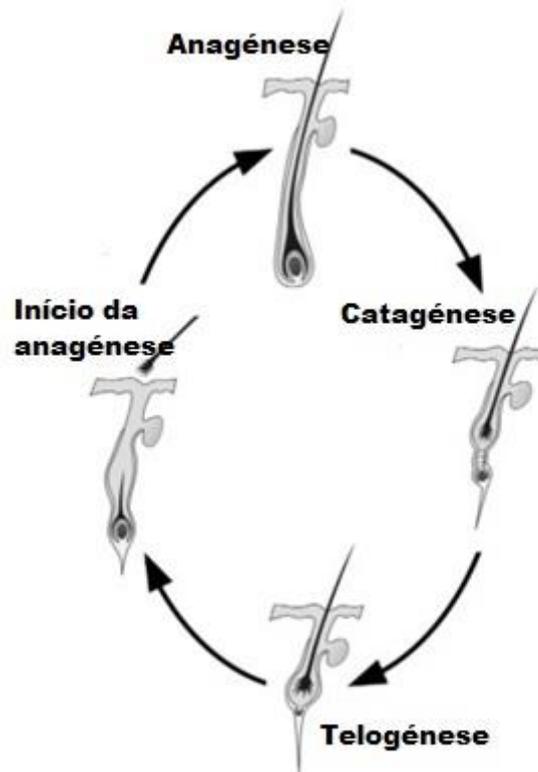


Figura 10- Representação cíclica das fases do crescimento capilar. [Adaptado de 7]

3. ALOPECIA

3.1 Definição

As propriedades biológicas dos folículos pilosos contribuem para a percepção e definição do que é um transtorno no couro cabeludo [7].

A palavra “alopecia” surge do Grego ἀλώπηξ (alōpēx) que significa "raposa". É uma alusão à perda de pêlo constante sofrida por estes animais durante a sua vida [19].

A alopecia constitui uma afeção caracterizada pela diminuição ou ausência de cabelos e/ou pêlos [20]. É uma doença inflamatória crônica que afeta os folículos pilosos [4].

Esta perturbação é acompanhada pela alteração de parâmetros como: o número de folículos do cabelo por unidade de área de pele, mudanças no tamanho do folículo capilar e na duração do tempo de ciclo do crescimento do cabelo [7].

3.2 Epidemiologia

Embora não existam estatísticas precisas, estima-se que cerca de metade dos homens e mulheres acima dos 40 anos apresentam alopecia androgenética [21].

Os dados epidemiológicos variam consoante as etnias, na medida em que a população caucasiana é a mais afetada com uma incidência de aproximadamente 100%, numa razão de quatro vezes superior à população africana [21]. A prevalência da doença parece ser menor na população asiática [22]. Os homens japoneses mostram uma incidência menor, começando a ficar carecas cerca de dez anos mais tarde que os caucasianos [21].

Estima-se que as taxas de prevalência em populações caucasianas é em torno de 30% para os homens nos seus 30 anos e de 3% para mulher da mesma idade [23,22]. Para os homens aos 40 e 50 anos a prevalência é de 40% e 50%, respetivamente [24]. As mulheres entres os 70 e 89 anos apresentam uma prevalência de 29%, sendo que nas mulheres caucasianas esta tende a aumentar com o avançar da idade [22].

Ainda relativamente às mulheres, um estudo realizado por Norwood, mostrou uma prevalência total de cerca de 19% numa população de 1006 doentes caucasianos [24]. No entanto, um estudo na população chinesa revelou uma prevalência de apenas 6,0% e um estudo coreano tinha uma menor prevalência de 5,6%, sugerindo que, assim como nos homens, a prevalência é considerada inferior em populações orientais quando comparada com as caucasianas [24].

Relativamente à alopecia areata os dados epidemiológicos que surgem na literatura indicam que esta patologia pode ter início em qualquer idade, no entanto considera-se um pico de incidência entre os 20 e os 50 anos [25]. Estima-se que mais de metade, 60% dos doentes, apresentam o primeiro episódio da doença antes dos 20 anos [25]. Tal como na

alopecia androgenética, a doença afeta ambos os sexos e também se verifica uma maior ocorrência e em estados mais avançados em homens do que mulheres, 63% e 36% respetivamente [25].

Em relação a Portugal, os estudos epidemiológicos são escassos, pelo que não foram encontrados dados que referissem qual a prevalência e incidência da alopecia. No entanto, entre o ano 2004 e 2006 realizou-se um estudo clínico em mulheres com AAG no Hospital Geral de Santo António no Porto com o objetivo de avaliar aspetos epidemiológicos e clínicos dos doentes do sexo feminino [26].

Neste mesmo estudo o serviço de Dermatologia do hospital realizou 870 consultas onde 49% dos doentes eram mulheres com diagnóstico de AAG [26]. O estudo revelou que a idade em que se deu início a manifestação da doença mostrou ser entre os 14 e 60 anos, situando-se maioritariamente entre os 21 e os 30 anos, o que foi acordante com dados encontrados na literatura [26].

3.3 Alopecia: Etiologia e Tipos

As causas da alopecia não estão completamente esclarecidas, mas abrangem uma série de fatores que caracterizam a doença em tipos específicos [20]. Pode ocorrer não só pelo mau funcionamento de uma ou mais vias de sinalização, mas também por outros fatores, como doenças autoimunes, a predisposição genética, cancro e infeções microbianas [3]. Recentemente, também o stress tem sido incluído como um dos fatores causais da carência de cabelo [27]. Muitos doentes notam aumento da perda de cabelo após o contato com situações causadoras de stress [28]. Alguns estudos demonstraram que, o stress crónico em ratos está associado à inibição altamente significativa do crescimento do cabelo [27,28]. Apesar do atual do conhecimento e trabalhos realizados a respeito da doença, ainda não é possível uma compreensão total das causas da alopecia [20]. No entanto, observações morfológicas revelam dados suficientes para classificá-las em cicatricial e não-cicatricial [20,29].

3.3.1 Alopecia Cicatricial

A alopecia cicatricial resulta de malformações, danos ou inflamação e posterior destruição do folículo piloso, originando perda irreversível de cabelo, seja por falhas de crescimento do próprio folículo ou por algum processo externo [20,23,29]. Os folículos podem estar ausentes por um defeito no desenvolvimento ou em consequência de algum trauma, como queimaduras [20]. O desenvolvimento dos folículos pode estar comprometido, provavelmente como resultado de danos irreversíveis nas células-tronco epiteliais do folículo de cabelo na região da protuberância [30].

A alopecia cicatricial pode ser primária ou secundária [23]. Na primária ocorre uma inflamação que afeta principalmente o folículo piloso. Na secundária a causa são distúrbios mais sistêmicos, como é o caso da esclerodermia, inflamação granulomatosa, como sarcoidose ou doença neoplásica [23] (Tabela 2).

Tabela 2- Principais causas da alopecia cicatricial. [Adaptado de 30]

Origem das Alopecias Cicatriciais	
Causas físicas e químicas	Traumas e queimaduras;
Infeções	Fúngicas (querion, favus), bacterianas (pirogénicas, tuberculose), treponémicas (sífilis tardia), tripanosómia (leishmaniose), virótica (herpes simples, varicela, zoster);
Neoplasias	Carcinoma, linfoma e metástase;
Dermatoses	Pseudopelada, foliculite decalvante, mucinose folicular, foliculite dissecante, foliculite queilodiana da nuca, foliculite necrotizante, sarcoidose, necrobiose lipoídica, esclerodermia, línquen planopilar, lúpus eritematoso.

3.3.2 Alopecia não-cicatricial

Ao contrário das anteriores, este tipo de alopecia é reversível, não existe destruição do folículo piloso [31]. Relativamente à etiologia são, contudo, mais complexas, podendo ocorrer três mecanismos principais: redução dos folículos pilosos, normalmente chamada de calvície comum, seguida da perda de cabelo; eflúvio telogénico, que envolve a entrada precoce de folículos na fase telogénica do ciclo capilar, resultando na queda excessiva de cabelos telogénicos; e eflúvio anagénico, onde ocorre o encurtamento ou paragem anagénica devido à interrupção de processos metabólica que regulam o crescimento dos folículos nesta fase, como resultado o cabelo torna-se mais curto, fino e despigmentado, ocorrendo queda anormal [20,31].

Existem vários tipos de alopecia não-cicatricial (Tabela 3), sendo que os principais são a tricotilomania, o eflúvio telogénico, alopecia areata e alopecia androgenética [31].

A tricotilomania é um transtorno caracterizado pelo hábito compulsivo de um doente arrancar o próprio cabelo, geralmente a partir das regiões parietais e vértex, resultando na

sua perda perceptível [32,33]. A doença pode causar irritações cutâneas, infecções e lesões no local do puxão, sendo que acontece com maior frequência em crianças e adolescentes do sexo feminino [32,33].

Tabela 3 - Alguns tipos de Alopecias não-cicatriciais. [31]

Tipos de Alopecia não-cicatricial
Alopecia Areata
Alopecia Androgenética
Eflúvio Telogénico
Tricotilomania
Alopecia Pressão-Induzida
Alopecia Sifilítica
Alopecia sistémica por Lúpus eritematoso
Alopecia Temporal Triangular

O eflúvio telogénico consiste na perda de cabelo devido a modificações no ciclo capilar, nomeadamente ao longo da fase telogénica [29,34]. Estima-se que ocorre queda diária de aproximadamente 100-200 cabelos telogénicos [29]. Neste tipo de alopecia a queda excessiva diária de cabelo, pode ser desencadeada por 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 [29].

Dependendo do tempo de duração, o eflúvio telogénico pode ser classificado como agudo ou crónico [35]. No agudo, a queda de cabelo pode durar até 6 meses, ocorrendo normalmente 2-3 meses após ter acontecida a causa geradora deste evento [35]. Se as causas persistirem a forma aguda podem evoluir para condição crónica [35]. O eflúvio telogénico crónico acontece quando a queda de cabelo dura mais de 6 meses, pode durar anos e é mais frequentemente reportada em mulheres do que homens [35]. O tratamento do eflúvio telogénico deve ser centralizado sobre a sua causa [34].

A alopecia areata (AA), também conhecida como pelada, é caracterizada pelo aparecimento no couro cabeludo, de uma ou mais áreas totalmente desprovidas de cabelo, as quais contrastam com a cabeleira normal circundante [36]. Ocorrem em ambos os sexos e

a sua manifestação é rara antes dos quatro anos, dá-se com maior frequência entre os vinte e quarenta anos ^[36]. É uma afeção crónica multifatorial dos folículos pilosos, de etiologia desconhecida, com componentes autoimunes e genéticas ^[25]. Para melhor a compreensão da etiologia desta alopecia têm sido realizadas várias investigações ao longo dos anos, em que a explicação mais forte para o seu aparecimento surge da relação com a autoimunidade ^[37]. Este ponto de vista foi apoiado pela ocorrência de AA em associação com outras doenças autoimunes como vitiligo, líquen planus, dermatite atópica, tiroidite de Hashimoto, anemia perniciosa e diabetes mellitus ^[37].

Pensa-se que outros fatores: imunológicos inespecíficos, ambientais e psicológicos também estejam envolvidos ^[38]. O mecanismo etiológico exato não é conhecido, no entanto pensa-se que a componente autoimune seja específica de órgão, mediada por linfócitos T dirigidos contra o folículo piloso ^[38]. Envolvendo principalmente a imunidade celular por meio dos linfócitos CD8 que atuam sobre antígenos foliculares ^[25]. A ativação dos linfócitos do infiltrado perifolicular, próprio da AA, produz a liberação de citocinas (IL-1 alfa e beta, TNF) que inibem a proliferação das células do folículo piloso, interrompendo a síntese do pêlo ^[25]. Desta forma, ocorre um aumento do número de folículos telogénicos ^[37]. Evolutivamente os folículos vão diminuindo, formando os pêlos miniaturizados e sendo substituídos por tratos fibrosos ^[25].

Este tipo de alopecia determina a queda dos cabelos e/ou pêlos, por interrupção de sua síntese, sem que ocorra destruição ou atrofia dos folículos, motivo pelo qual pode ser reversível ^[25]. A lesão característica da alopecia areata é uma placa alopécica lisa com coloração da pele normal ^[25].

De acordo com o número de lesões, extensão e a topografia das perdas de cabelos ou pêlos, a AA é clinicamente classificada em vários padrões, surgindo as formas clássicas (Tabela 4 e Figura 11) e formas atípicas ^[25].

Tabela 4 - Alopecia areata: formas clássicas. [25]

Alopecia areata - Formas Clássicas
Placa única ou unifocal - Uma única placa alopécica redonda ou oval, lisa, na qual a coloração da pele se apresenta normal (Figura 10a).
Placas múltipla ou multifocal - Múltiplas placas alopécicas típicas, afetando apenas o couro cabeludo ou também outras áreas pilosas (Figura 10b).
Ofiásica - A perda dos cabelos ocorre na linha de implantação temporooccipital, surgindo área alopécica extensa, em faixa que atinge as margens inferiores do couro cabeludo (Figura 10c).
Total - Perda total de todos os cabelos (Figura 10d).
Universal - Perda total dos todos os pêlos corporais sendo afetados o couro cabeludo, os cílios, supercílios, a barba e o bigode, axilas e áreas genitais.

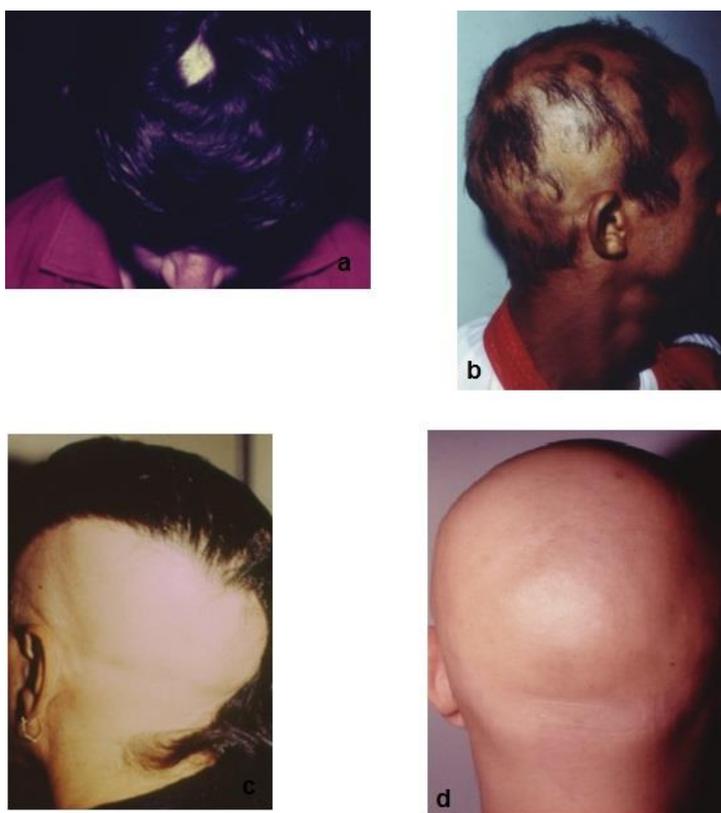


Figura 11 - Formas clássicas: a) Alopecia areata unifocal; b) Alopecia areata multifocal; c) Alopecia areata ofiásica; d) Alopecia areata total. [25]

Das formas atípicas fazem parte a alopecia areata tipo sisaifo, reticular e difusa [25] (Tabela 5, Figura 12).

Tabela 5 - Alopecia areata: formas atípicas. [25]

Alopecia areata – Formas atípicas
Tipo sisaifo - A perda de cabelos atinge todo o couro cabeludo com exceção das margens inferiores, ao longo da linha de implantação temporooccipital. É a imagem clínica inversa da forma ofiásica. (Figura 11a)
Reticular - Múltiplas placas alopécicas separadas por estreitas faixas de cabelos preservados, dando aspecto reticulado ao conjunto. (Figura 11b)
Difusa - Perda de cabelos é aguda e difusa. (Figura 11c)

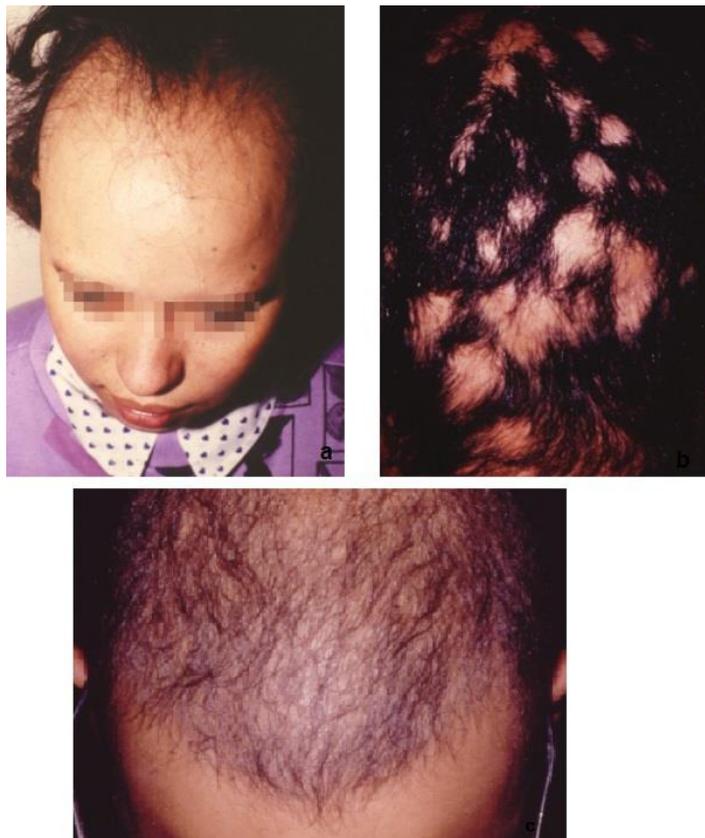


Figura 12 - Formas atípicas: a) Alopecia areata sisaifo; b) Alopecia areata reticular; c) Alopecia areata difusa. [25]

O termo calvície designa um tipo de alopecia que iremos tratar ao longo desta dissertação, a chamada alopecia androgenética (AAG) também conhecida por alopecia hereditária ou alopecia dependente de androgénio^c. Este tipo de alopecia é a forma mais comum da perda de cabelo em ambos os sexos [29,21].

O termo alopecia androgenética surge pelo facto de esta ser uma alopecia induzida por androgénios em indivíduos geneticamente predispostos, esta constitui uma calvície com níveis elevados de androgénios e uma herança autossómica dominante [20,24].

Este tipo de distúrbio, resulta de uma sensibilidade particular causada pelos androgénios aos folículos pilosos de determinadas áreas do couro cabeludo [36]. Esta sensibilidade é inerte às próprias células da matriz dos folículos, que sob a ação androgénica se vão miniaturizando progressivamente ocorrendo a substituição dos terminais de cabelo por outros mais finos, curtos e sem pigmento [20,36]. Clinicamente, pode ser descrita como o resultado da redução gradual do folículo piloso e alteração da dinâmica do ciclo do cabelo [39]. Este processo pode começar em qualquer idade após a puberdade e pode se tornar clinicamente aparente à volta dos 17 anos nos homens e dos 25 a 30 anos nas mulheres endocrinologicamente normais [20].

Apesar de afetar tanto homens como mulheres, a AAG apresenta padrões morfológicos diferentes [20]. Este padrão é diferente pada cada género, sendo que o mais comum no género masculino é o padrão *Norwood-Hamilton* [21] (Figura 13).

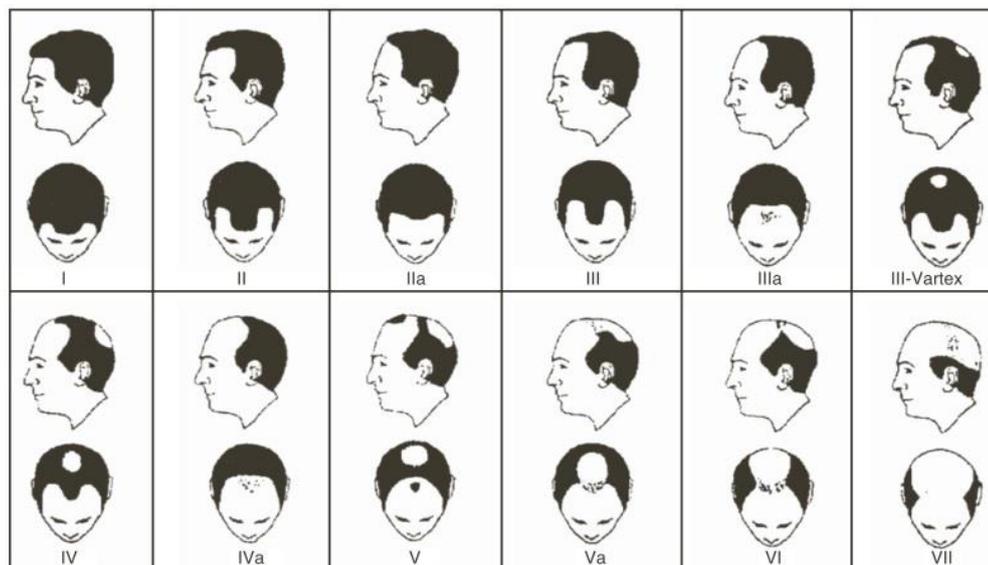


Figura 13 - Classificação de Norwood. [21]

^c Andrógenos são hormonas sintetizados a partir de colesterol sob condições fisiológicas, encontram-se em ambos os sexos, no entanto a sua concentração é mais elevada nos homens. Nas mulheres, os andrógenos são precursores de hormonas sexuais femininas e são convertidos em estrogénios [45].

Verifica-se a recessão da linha frontal do cabelo, principalmente num padrão triangular e posteriormente um afinamento no vértice [21,40]. A recessão temporal da linha frontal tende a disseminar-se para trás e junta-se as regiões de desbaste no vértice para deferir uma coroa careca [21].

Para o género feminino existem três padrões possíveis: *Ludwig*, *Hamilton* e *Christmas-tree* descrita por Olsen [23] (Figura 14).

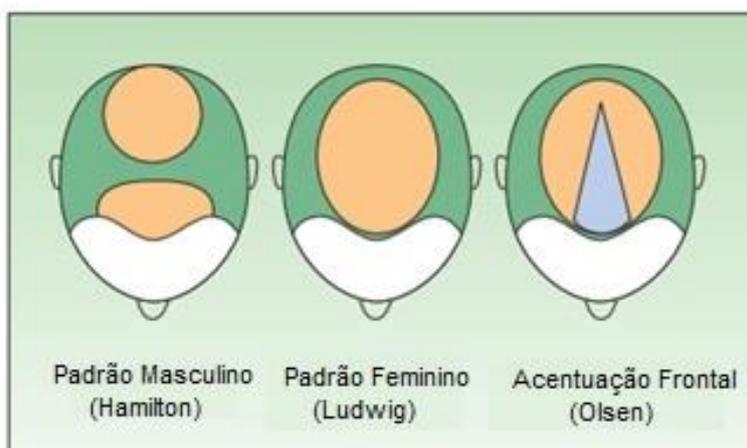


Figura 14 - Padrões fenotípicos de alopecia feminina. [Adaptado de 23]

O padrão mais comum no género feminino é o padrão de *Ludwig* (Figuras 15 e 16) caracterizado por uma diminuição difusa da região centro-parietal com manutenção da linha de cabelo frontal [40]. Apesar de ser o padrão mais comum observado em mulheres, ocasionalmente também pode ser observado em homens [40].

Da mesma forma que o padrão de *Ludwig*, o padrão *The Christmas Tree* (Figura 14) mostra afinamento difuso centro-parietal, mas adicionalmente, a linha de cabelo frontal é transgredida [40]. E o padrão *Hamilton* (Figura 14) é uma forma com uma distribuição semelhante à da alopecia de padrão masculino [23].

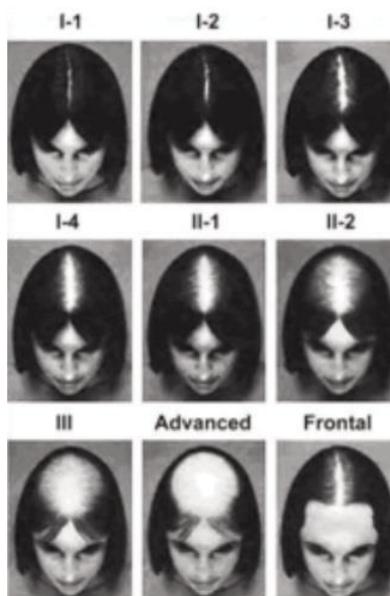


Figura 15 - Classificação de Ludwig.^[41]



Figura 16 - Padrão Ludwig.^[42]

Antigamente, o termo alopecia androgenética era utilizado para referir o estado desta doença tanto em homens como mulheres ^[22]. No entanto com o passar dos anos, surgiu um novo termo para definir a alopecia feminina. O termo alopecia de padrão feminino (APF) tornou-se o escolhido para designar esta carência de cabelo no sexo feminino ^[22]. Esta terminologia facilita a distinção de características da doença em mulheres e homens ^[22].

Para além das diferenças morfológicas e dados epidemiológicos referidos anteriormente, pensa-se que independentemente da etiologia, as alterações que ocorrem a nível folicular sejam as mesmas em homens e mulheres ^[41]. Por outro lado acredita-se que as

alterações histopatológicas sejam indistinguíveis entre os sexos, havendo indícios de que exista maior miniaturização de cabelos em homens do que mulheres ^[41].

O mecanismo que leva à transformação folicular e escassez de cabelo na APF não é completamente compreendido ^[22]. Ao contrário do que acontece na AAG em que, o papel dos andrógenos e suscetibilidade genética são bem aceites, o grau em que esses fatores contribuem para a APF são menos claros ^[22].

No caso dos homens, sabe-se de forma mais clara que a miniaturização folicular é induzida pela conversão da testosterona em di-hidrotestosterona (DHT) pela enzima 5 α -redutase ^[43]. Na APF, apesar do conhecimento ser menos claro, sabe-se que a fase de crescimento do folículo piloso possui também a interferência dos androgénios, resultando num menor número de folículos ^[43].

O efeito dos androgénios é exercido sobre os cabelos por meio de testosterona (androgénio circulante mais potente, presente em maior quantidade nos homens) derivada das glândulas supra-renais, testículos e ovários ^[41,43].

Somente a testosterona livre tem a capacidade de entrar nas células e converter-se em DHT ^[44]. Em ambos sexos, consoante a predisposição genética, a DHT liga-se aos recetores de andrógenos específicos, de seguida o complexo formado entra no núcleo da célula de cabelo e combina-se com o ADN, dá-se a ativação de genes e são produzidas proteínas responsáveis pela transformação gradual de folículos pilosos normais em folículos miniaturizados ^[45] (Figura 17).

Por outro lado, os androgénios provocam alterações no tamanho da papila dérmica durante a fase de crescimento capilar (fase anagénica) reduzindo a duração desta, e consequentemente, o tamanho do folículo e do cabelo emergente ^[44].

No caso dos homens, a excessiva produção de andrógenos na unidade pilosebácea e a elevada resposta dos recetores de andrógenos podem ser responsáveis por esse processo ^[41]. Pelo contrário, no caso das mulheres apenas uma pequena percentagem de apresenta evidência de hiperandrogenismo⁴³. Surge ainda a possibilidade da APF ser influenciada por dois androgénios diferentes, o sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA) e a androstenediona ^[45].

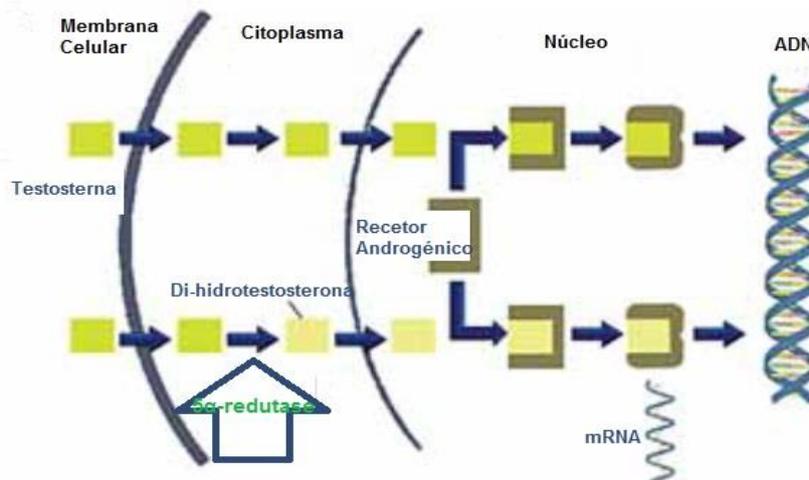


Figura 17 - Esquema representativo da ação celular dos androgênios. [Adaptado de 19]

Apesar do papel dos androgênios ser semelhante, os padrões clínicos diferem das mulheres para os homens devido a diferenças a nível da distribuição da 5α-redutase e dos recetores de andrógenos nos folículos [23].

Várias pesquisas estabeleceram que os dois principais fatores etiológicos para a AAG são a predisposição genética e o estado hormonal [46]. A história familiar é geralmente positiva nos quadros de AAG masculina e menos frequente nas mulheres, no entanto pensa-se que o padrão de herança genética tanto na AAG masculina como na APF tem o mesmo fundo genético [22,41].

Os fatores hereditários que contribuem para a suscetibilidade individual da AAG ainda são pouco conhecidos, porém há evidências suficientes que confirmam um envolvimento genético [41]. Pensa-se que provavelmente seja uma doença autossômica dominante [45].

Têm sido realizados múltiplos estudos no sentido de compreender qual a influência do fator genético na AAG, tendo sido reportados por exemplo que a dependência de ocorrência AAG foi demonstrada com o polimorfismo no gene que codifica a ornitina decarboxilase, a qual desempenha um papel importante na regulação do ciclo do cabelo [45].

Outros estudos sugerem que as maiores evidências da participação genética foram decorrentes do sequenciamento do gene do recetor de androgénio, mais conhecido como gene AR (*androgen receptor*), em homens calvos e não calvos [41,45].

Pensa-se que a presença da AAG na mãe ou irmãs do doente é um fator de prognóstico prejudicial, uma vez que foi relatado 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 [45]. Ainda assim, existem teorias que apoiam que a transmissão da AAG se dá de pai para filho, levantando a hipótese de que um gene no cromossoma Y pode contribuir para esta condição [39].

Outros autores sugerem que uma variação no cromossoma 20 aumenta a suscetibilidade para o recetor de androgénio, sendo que os homens que apresentam esta variação são sete vezes mais propensos a vir a ter AAG [45].

Atualmente, foram relatados apenas alguns dos genes envolvidos na AAG, entre eles estão o gene CYP17 e o gene CYP19A1, ambos codificam o P450 aromatase [45]. O gene CYP17 é responsável, entre outras coisas, pela libertação de estradiol e conversão de andrógenos a estrógenos dentro o folículo piloso [45]. Este foi encontrado em diversos estudos por estar presente em doentes que demonstraram alopecia androgenética precoce [45]. Por outro lado, do CYP19A1 faz parte o alelo rs4646C, o qual foi relatado um aumento da incidência em mulheres com AAG [45].

É ainda referido outro gene localizado no cromossoma 3q26 identificado em famílias com AAG [45].

3.4 Fisiopatologia da Alopecia

A perda de cabelo representa uma desordem do ciclo do folículo piloso com etiologia variada [41]. Cada folículo possui um mecanismo de controlo individual, ditado por diversas substâncias como hormonas, citocinas, fatores de crescimento e influências do meio ambiente como deficiências nutricionais e radiação ultravioleta [41].

Dentro do universo da alopecia existe uma grande variedade etiológica com características clínicas e fisiopatológicas distintas que possibilita classificar diferentes tipos de alopecia. O tipo de alopecia mais historiada na literatura é a AAG e por ser a forma mais comum de perda de cabelo em seres humanos de ambos os sexos [46], concede-se primordial importância a esta matéria ao longo da dissertação. No entanto, neste subcapítulo será também incluído o processo fisiopatológico da alopecia areata, para melhor compreensão deste tipo de alopecia.

3.4.1 Alopecia Areata

Fisiopatologicamente a alopecia areata é caracterizada por um infiltrado inflamatório linfocitário peribulbar em que a maioria dos pêlos se encontram numa única fase evolutiva: catagénese ou telogénese [25]. Num processo evolutivo os folículos vão diminuindo, formam os pêlos miniaturizados e são substituídos por tratos fibrosos [25].

O infiltrado celular é constituído essencialmente por linfócitos T, linfócitos T CD4 em maior quantidade que aos linfócitos T CD8. Ambos os linfócitos têm a capacidade de invadir o epitélio folicular [25].

De forma a perceber melhor a fisiopatologia da doença, um estudo mostrou que as células T dos doentes reconhecem, por intermédio de células apresentadoras de antígenos, estruturas antigénicas do folículo. As células T reagem contra estas estruturas após a sensibilização por contacto prévio com células foliculares [25].

Desta forma surgem evidências relativamente à participação da imunidade celular, permitindo enunciar a hipótese de que os doentes com alopecia areata são sensíveis aos linfócitos T [25]. Por outro lado, sabe-se que a ativação dos linfócitos que compõem o infiltrado perifolicular, característico da alopecia areata, produz a liberação de citocinas capazes de inibir o crescimento do folículo piloso interrompendo a síntese capilar [25].

Assim desencadeia-se um processo inflamatório que afeta os folículos em anagénesse. Este processo obriga os folículos a passar prematuramente a catagénesse, diminuindo o número de folículos anagénios e aumentando os catagénios e telogénios [47].

3.4.2 Alopecia Androgénica

Na AAG ocorre final prematuro da fase anagénica pela redução da expressão de fatores estimulantes e aumento de citocinas que promovem a apoptose [39].

Ao contrário do que acontece na fase anagénica, em que o seu tempo de duração se torna mais curto, a duração da fase telogénica é maior [39]. Como o comprimento do cabelo é determinado pela fase anagénica, que, neste caso, se encontra diminuída, assim o comprimento máximo do novo cabelo será mais curto do que o seu antecessor [24,39]. Eventualmente, esta fase terá um tempo de duração tão curto que o cabelo procedente não consegue alcançar a superfície da pele [39]. Por outro lado o período de latência entre o cabelo telogénico e a nova fase anagénica torna-se mais longo, o que provoca uma redução no número de cabelos presentes no couro cabeludo [39].

A biologia celular e bioquímica das interações locais envolvidos nos processos de controlo do ciclo do cabelo são complexos e ainda não estão totalmente compreendidos, mas o tamanho e o comprimento do cabelo são controlados pela papila dérmica situada na base do folículo piloso epitelial [21].

Vários estudos aceitaram o papel de androgénios, já referido anteriormente (Capítulo 2), e a interação entre as papilas dérmicas e folículo piloso como os processos críticos envolvidos na miniaturização dos próprios folículos [24]. Os estudos sugerem que o fator de crescimento transformante tipo dois (TGF- β 2), produzido na papila dérmica pela estimulação androgénica, pode ser uma das causas da AAG ao provocar o efeito androgénico sobre a

perda de cabelo [48]. O TGF- β 2 tem a capacidade de inibir o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) que é também expresso na papila dérmica e estimula o crescimento do cabelo [48].

Uma vez que a papila dérmica está no centro da manutenção e controlo do crescimento do cabelo, é provável que seja o alvo de episódios mediados por androgénios que conduzam à miniaturização do cabelo e mudanças no ciclo [44]. Existe uma relação geométrica constante entre o tamanho da papila dérmica e o tamanho da matriz capilar que sugere que o tamanho da papila dérmica determina o tamanho do bulbo capilar e, por sua vez, o eixo do cabelo que será produzido [44].

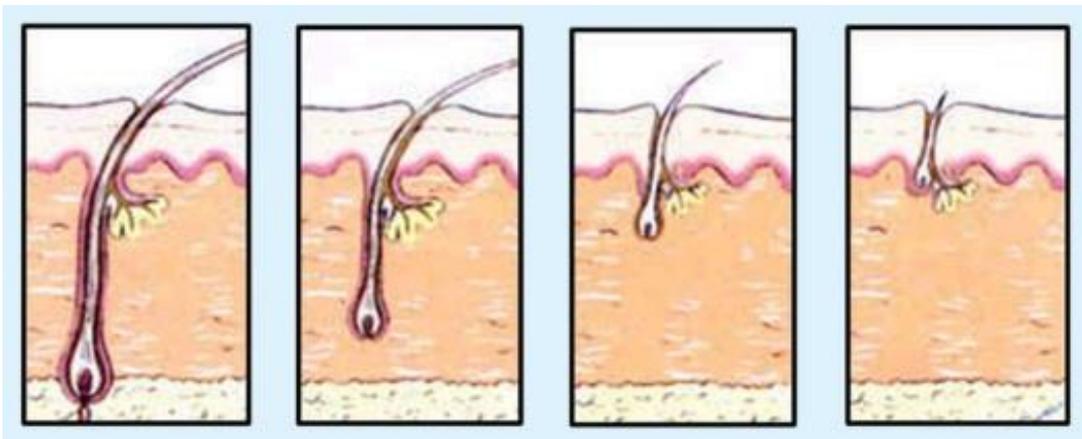


Figura 18- Miniaturização do folículo capilar.⁴⁴

O mecanismo pelo qual esta redução capilar ocorre pode resultar quer da morte celular por apoptose, quer na diminuição da proliferação de queratinócitos^d ou ainda da migração de células de papila dérmicas do folículo capilar [44].

Apesar de não ser claro, sabe-se que a fisiopatologia da AAG está intimamente ligada à ação androgénica que compõe uma série de acontecimentos [48]. A produção de testosterona nos testículos e o significado desconhecido da ação endócrina de testosterona, produzida localmente pela papila dérmica e bulbo capilar que são dois acontecimentos responsáveis pela miniaturização do folículo piloso [48].

^d Dentro do bulbo capilar existe uma população de células com a maior taxa de proliferação no corpo humano: os queratinócitos da matriz do cabelo. Estes podem diferenciar-se em células da bainha radicular interna, a qual faz parte do eixo do cabelo [28].

Por sua vez, o papel dos androgénios está profundamente relacionado com este processo de miniaturização capilar (Figura 18). Eles inibem os folículos pilosos do couro cabeludo, induzindo-os a produzir cada vez menor quantidade de cabelo, mais fino e menos pigmentado, até que os cabelos terminais da infância e início da idade adulta são substituídos pelos cabelos de alopecia androgenética e a área aparece calva ^[21]. Os folículos tornam-se mais curtos e mais finos. No entanto estas grandes mudanças realizadas só acontecem após várias sucessões de ciclos capilares completos ^[21] (Figura 19).

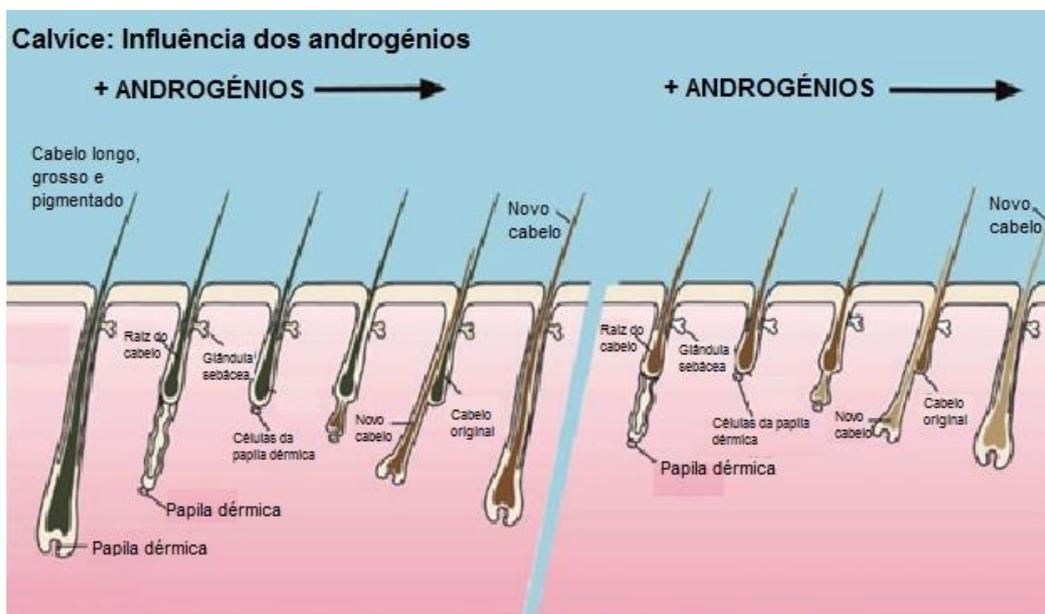


Figura 19 - Processos de miniaturização dos folículos capilares que ocorrem em resposta a androgénios no couro cabeludo de uma pessoa com pré-disposição genética para alopecia androgenética. [Adaptado de 21]

4. TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA

4.1 Farmacológico

Após o diagnóstico de AAG deve ser estabelecida uma terapêutica apropriada de forma a reverter o processo de miniaturização folicular ou estabilizar a queda de cabelo ^[49]. A escolha do tratamento para a AAG depende de vários fatores, incluindo eficácia, praticabilidade, riscos e custos ^[24].

Atualmente, do tratamento farmacológico destacam-se dois fármacos, usados maioritariamente por apresentarem maior evidência de resultados: finasterida oral e minoxidil tópico ^[50]. Até à data, a combinação destes dois fármacos constituem a terapêutica eleita de primeira linha ^[51].

Ambos os fármacos aumentam a densidade capilar através da extensão dos cabelos existentes e retardam a queda ^[52]. No entanto, nenhum medicamento tem a capacidade de restaurar todo o cabelo e a resposta terapêutica pode ser diferente em cada doente ^[52]. De modo a surgirem melhorias visíveis no couro cabeludo o tratamento deve prolongar-se por um período entre seis a doze meses ^[52]. Sendo que a continuidade do mesmo é essencial para manter o benefício, em caso de interrupção, os benefícios são perdidos e a densidade do cabelo será a mesma que teria sido sem tratamento ^[52].

Nos dias de hoje, os tratamentos disponíveis são supressivos e não curativo. Desta forma, deve ser assegurado que exista um entendimento, por parte dos doentes, das limitações dos tratamentos ^[50].

4.1.1 Finasterida

A finasterida faz parte dos inibidores sintéticos de 5-alfa-redutase, enzima responsável pela conversão da testosterona em DHT ^[53]. A conversão de testosterona em DHT é realizado por duas isoformas da 5-alfa-redutase, a tipo I e tipo II, sendo que a finasterida é um inibidor competitivo da 5-alfa-redutase tipo II ^[53]. É uma hormona anti-androgénio, o seu mecanismo de ação (Figura 20) passa por impedir a conversão de testosterona em DHT nos folículos pilosos e, assim, diminui a ativação do recetor androgénio pela DHT, inibindo a miniaturização dos folículos pilosos ^[52,53]. A toma de finasterida oral reduz os níveis de DHT no sangue e promove também a fase anagénia do crescimento do cabelo ^[54].

A eficácia da finasterida no tratamento de AAG está bem documentada, alguns estudos demonstraram que ao fim de 12 meses, 58% dos pacientes no grupo placebo continuaram a perder o cabelo em comparação com 14% dos doentes tratados com finasterida ^[53].

Um estudo efetuado determinou que o crescimento do cabelo aumentava em 65% dos doentes tratados com a finasterida vs 37% no grupo do placebo [53].

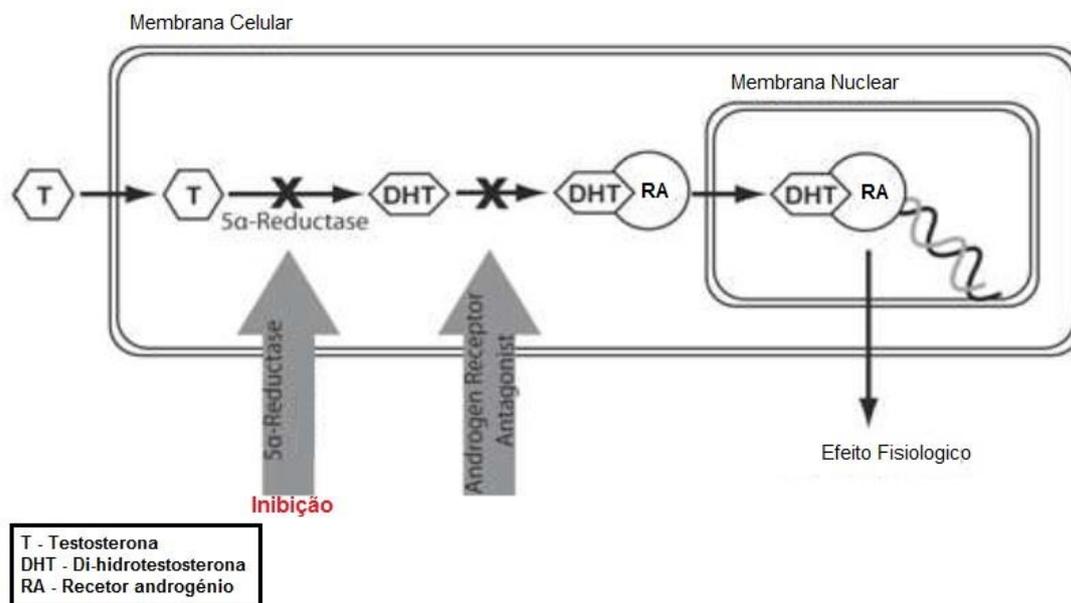


Figura 20 - Mecanismo de ação da Finasterida. [Adaptado de 53]

Na AAG masculina a finasterida oral 1 mg por dia é recomendado para melhorar ou prevenir a progressão da queda do cabelo em homens saudáveis com idade compreendida entre os dezoito e quarenta e um anos, que demonstrem AAG ligeira a moderada [24, 36].

A resposta à finasterida (Figura 21) pode ser visível após quatro meses de tratamento, mas os doentes devem ser encorajados a continuar a terapêutica por pelo menos vinte e quatro meses antes de fazer uma avaliação [50]. No caso de a terapêutica ser bem-sucedida deve ser continuada por período indefinido, umas vez que o processo de calvície retoma caso o tratamento seja descontinuado [50].

Este medicamento é normalmente bem tolerado, os efeitos secundários apresentam-se geralmente como leves [52,54]. Quando se manifestam estes efeitos, mesmo que raros, podem envolver perda de libido e da função erétil devido à diminuição de DHT no sangue [54]. Na maioria dos casos, estes efeitos secundários desaparecem após a descontinuação da medicação [52,54].

Nos casos de suspensão do tratamento, observa-se um agravamento da AAG uma vez que esta retorna ao grau de pré-tratamento ^[36]. Cerca de 20% dos homens não obtêm resposta terapêutica ^[36].

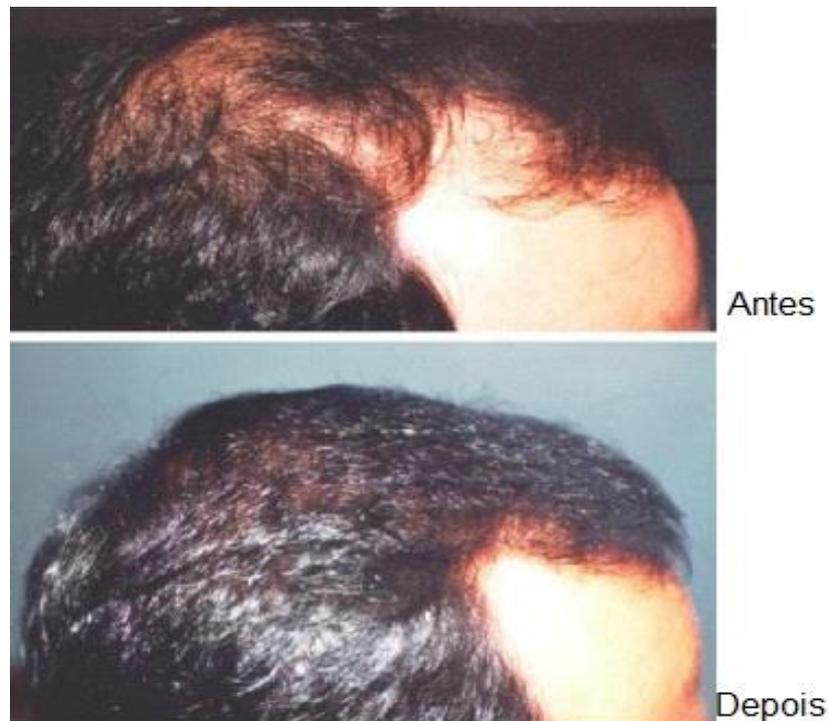


Figura 21 - Resultados obtidos antes e depois da utilização da finasterida. [Adaptado de 20]

No sexo feminino, um estudo realizado para a APF, mostrou que a toma de 1 mg de finasterida não produziu nenhum benefício em mulheres na pós-menopausa ^[42]. Por outro lado, outro estudo mostrou melhorias em 62% em mulheres que se encontravam na pré-menopausa que tomaram diariamente 2,5 mg de finasterida associada a um contraceptivo oral. Devido a estudos realizados, acredita-se que a toma diária de 2,5 a 5 mg de finasterida pode levar à diminuição da queda de cabelo tanto em mulheres na pré como na pós-menopausa ^[42,55] (Figura 22).

As mulheres na pré-menopausa, devem tomar um contraceptivo oral juntamente com a toma de finasterida uma vez que esta pode ter efeitos teratogénicos, sendo indispensável o uso de métodos contraceptivos de forma a evitar uma possível gravidez ^[24,55].



Figura 22 - Alopecia feminina (Padrão de Ludwig) melhorias após 12 meses da toma de finasterida oral. [Adaptado de 55]

4.1.2 Dutasterida

Tal como a finasterida, a dutasterida também faz parte dos inibidores sintéticos da 5-alfa-redutase, no entanto, é inibidor competitivo, tipo I e tipo II [24]. Este fármaco está atualmente aprovado para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata e encontra-se em ensaios clínicos Fase III para o tratamento da AAG [56]. Estudos clínicos Fase II demonstraram o aumento do crescimento de cabelo dependente da dose, sendo que a eficácia de 2,5 mg/dia de dutasterida foi superior à de finasterida 5 mg/dia [56].

Apesar de não estar aprovada para esta indicação é eficaz na dose de 0,5 mg/dia e prescrita em *off-label*^e para o tratamento da AAG [51].

Um estudo realizado, ao longo de um ano, em doentes gémeos do sexo masculino pretendeu demonstrar a eficácia da dutasterida versus placebo no tratamento da AAG [57]. Após a administração de 0,5 mg/dia de dutasterida e placebo ao longo 12 meses, ficou demonstrado que este fármaco melhorou significativamente o crescimento capilar [57] (Figura 23).

^e Consiste na utilização de um medicamento para uma indicação, faixa etária, via de administração e posologia diferentes da aprovada pela instituição reguladora do um país [80].



Figura 23 - Doentes tratados com dutasterida e placebo. [Adaptado de 57]

A dutasterida é geralmente bem tolerada e os efeitos secundários são semelhantes aos da finasterida que podem incluir alguma perda de libido e disfunção erétil [58].

No caso das mulheres existem dados limitados sobre o uso deste medicamento [42]. No entanto, surgem relatos que mostram uma boa resposta terapêutica após 6 meses de tratamento com 0,5 mg/dia de dutasterida em um doente do sexo feminino que deixou de beneficiar de finasterida. Alguns autores garantem a eficácia da dutasterida, 0,5 mg/dia com finasterida, 2,5 mg/dia a partir de um estudo *off-label* que envolveu 14 mulheres pós-menopáusicas e 5 mulheres pré-menopáusicas com APF [42].

4.1.3 Minoxidil

O minoxidil é um derivado da pirimidina e utilizado no tratamento da AAG, foi o primeiro produto a ser aprovado para o tratamento em homens e mulheres [40]. Originalmente desenvolvido como medicamento para tratar a hipertensão, foi possível usar no tratamento da AAG quando se constatou o aumento do crescimento capilar como efeito secundário [40].

O mecanismo de ação pelo qual o minoxidil atua ainda é claro no entanto, sabe-se que para surgir efeito tem de ser transformado no seu metabolito ativo, o sulfato de minoxidil [24,40]. Esta ativação dá-se pela enzima sulfotransferase que se encontra na bainha externa da raiz dos folículos anagénios [24,40]. O sulfato de minoxidil promove a abertura de canais de potássio sensíveis ao ATP nas membranas celulares, conduzindo a um efeito vasodilatador

[24,40,59]. Ainda assim a vasodilatação parece não ser exclusivamente responsável pelo crescimento capilar provocado pela aplicação do minoxidil, especulando-se outros possíveis efeitos como: aumento da expressão do fator de crescimento endoteliais vasculares, induzindo a anagénesse na papila dérmica; ativação da prostaglandina citoprotetora síntese-1, enzima que estimula o crescimento do cabelo; aumento da expressão do fator de crescimento de hepatócitos, promotor do crescimento capilar [24, 40,59].

A aplicação tópica de minoxidil é usado em homens e mulheres, estimulando 30% do crescimento capilar mas, apenas cerca de 10% obtém o crescimento completo do cabelo [21]. A maior taxa de sucesso do tratamento verifica-se em homens mais novos e com os estados iniciais da calvície [21].

A aplicação tópica é feita a partir de duas soluções, a 2% e a 5%, sendo que a utilização de 1ml duas vezes ao dia é o recomendado para prevenir a progressão e melhorar a AAG em homens com idade superior a 18 anos [24]. Nas mulheres, para o tratamento de APF, apenas foi aprovado a utilização de minoxidil tópico a 2% que deve ser aplicada apenas para a área afetada do couro cabeludo, na dose de 1 ml duas vezes por dia [42]. Minoxidil tomado por via oral não oferece qualquer vantagem adicional sobre o uso tópico, pelo que tendo em conta os seus efeitos secundários potenciais, não deve ser utilizado [50].

Para que o tratamento não seja abandonado, os doentes submetidos devem ser informados da queda capilar que é, geralmente, visto nas primeiras 8 semanas. Este efeito ocorre devido à sincronização do ciclo do cabelo que o tratamento induz [24,60]. Ocorre a indução antecipada da fase telogénia, os cabelos entram mais cedo nesta fase, antes de começar uma fase anagénia saudável [60].

Após seis meses de tratamento o doente deve ser submetido a uma avaliação para avaliar os resultados obtidos [24]. Caso seja comprovada a sua eficácia, não deve ser interrompido de maneira a evitar o eflúvio telógeno [42].

Embora o perfil de segurança de solução de minoxidil tópico seja favorável e os efeitos secundários incomuns, pode ocorrer prurido e descamação do couro cabeludo [60]. Também se pode observar dermatite de contato alérgica ou irritativa, que está comumente relacionado com o propilenoglicol, veículo da solução [42].

4.1.4 Cetoconazol

O cetoconazole é um antifúngico de tipo imidazol com efeito anti-inflamatório, utilizado no tratamento da dermatite seborreica [43]. Embora a indicação principal não seja tratar a AAG, estudos preliminares sugerem que a aplicação tópica deste princípio ativo pode ser benéfico para doentes que sofrem desta patologia, uma vez que o fármaco atua através da inibição da 5-alfa-redutase [61].

Foram realizados estudos que compararam a aplicação do champô de cetoconazol a 2% com minoxidil. O estudo concluiu que tanto a densidade de cabelo como o tamanho e proporção de folículos em fase anagéria melhoraram de igual forma com cetoconazol a 2% e com minoxidil [61].

Por outro lado, sabe-se que o cetoconazol tem propriedades anti-androgénicas capazes de tratar eficazmente a pitiríase ^f, existindo a hipótese de que este pode prevenir a perda de cabelo ao reduzir a inflamação do fungo [61]. Estes investigadores sugerem que devem ser realizados estudos mais rigorosos para confirmar e avaliar a dose ideal, formulação e a sua eficácia no tratamento diário da AAG [61].

4.1.5 Hormonas

A importância dos androgénios na origem da AAG levou à utilização generalizada de agentes hormonais no seu tratamento, embora as evidências de eficácia sejam limitadas [40]. Estes dividem-se em dois grandes grupos: anti-androgénios e estrogénios [40].

Os anti-androgénios sintéticos têm a capacidade de inibir a atividade da 5-alfa-redutase e bloquear a ligação ao recetor de androgénio [56]. São geralmente utilizados no tratamento da APF combinados com estrogénios, uma vez que não existem certezas de eficácia na AAG masculina [24,56]. Assim, estes fármacos são usados especificamente para tratar AAG no sexo feminino [42].

Esta terapêutica sistémica hormonal anti-androgénica torna-se particularmente útil nas mulheres com outros sinais de hiperandrogenia associados, nas mulheres jovens em que seja considerada a contraceção hormonal e nas mulheres pós-menopáusicas quando a terapêutica de substituição seja adequada [36]. A resposta terapêutica consiste na paragem gradual da evolução da alopecia [36].

Os anti-androgénios mais utilizados são: acetato de ciproterona, a espironolactona e flutamida. (Tabela 6).

^f Infecção fúngica superficial que provoca mudanças de pigmentação da pele devido à colonização do estrato córneo por um fungo dimórfico, lipofílico, da flora normal da pele conhecido como *Malassezia furfur*. A sua forma ovale é frequentemente encontrada no couro cabeludo [81].

Tabela 6 – Hormonas anti-androgénicas. [Adaptado de 36,40, 42,43, 62]

Características Anti-androgénicos
Acetato de ciproterona <ul style="list-style-type: none">✓ Esteróide sintético com atividade progesterona fraca, potente inibidor das gonadotrofinas, diminuído a síntese glandular de androgénios;✓ É um inibidor competitivo da DHT ao nível do recetor citosólico, nas células alvo periféricas;✓ Dose: Mulheres pré-menopáusicas - 100 mg/dia durante 10 dias de cada ciclo menstrual; Mulheres pós-menopausa - 50 mg por dia, continuamente;✓ Mais eficaz quando há evidência de hiperandrogenismo;✓ Efeitos secundários: Aumento de peso, irregularidades menstruais, diminuição da libido, sensibilidade mamária e feminização de um feto do sexo masculino;
Espironolactona <ul style="list-style-type: none">✓ Diurético poupador de potássio que atua através da diminuição da produção de testosterona na glândula adrenal;✓ Inibe a biossíntese ovárica de androgénios e é um inibidor competitivo da DHT ao bloquear os recetores de androgénios;✓ Usado em <i>off-label</i> como um anti-androgénio para APF;✓ Dose: 50 a 200 mg / dia, com maior eficácia a 150 mg / dia;✓ Estudo mostrou eficácia equivalente da espironolactona quando comparada ao acetato de ciproterona no tratamento da APF;✓ Efeitos secundários: hipercaliemia, irregularidades menstruais, tensão mamária, náuseas, hipotensão postural e depressão;✓ Contra-indicações: casos de meno ou metrorragias, gravidez, lactação insuficiência renal e hipercaliemia.
Flutamida <ul style="list-style-type: none">✓ Anti-androgénio não esteróide seletivo que inibe a ligação de androgénios aos seus recetores;✓ Estudo sugere que 250 mg / dia resultou na melhoria do crescimento de cabelo quando comparado com 5 mg / dia de finasterida e 50 mg / dia de acetato de ciproterona;✓ Efeitos secundários: Hepatotoxicidade, que limitam o uso deste fármaco no tratamento da AAG.

Relativamente aos estrogénios, estes têm um papel incerto no crescimento do cabelo humano, no entanto sabe-se que o folículo piloso tem diferentes recetores de estrogénio: alfa

e beta ^[42]. O alfa-estradiol (17 α -estradiol) tem sido usado a nível tópico embora os estudos persuasivos da sua eficácia no tratamento da AAG têm apresentado resultados variáveis ^[58].

Este fármaco tem a capacidade de provocar um aumento da conversão de testosterona em 17 β -estradiol e de androstenediona em estrona, diminuindo a produção de DHT, aumentando desta forma o crescimento do cabelo ^[58]. Alguns estudos mostram um aumento na contagem de cabelo e do diâmetro da linha de base em aproximadamente 4 a 8 meses após o início do tratamento. Contudo, existem resultados contrários relativos à eficácia do alfatradiol tópico ^[40,58].

4.1.6 Prostaglandinas Análogas

Dos análogos da prostaglandina fazem parte o bimatoprost e o latanoprost, usados topicamente no tratamento de glaucoma e hipertensão ocular ^[43]. No entanto, verificou-se que esta classe de medicamentos, quando utilizadas para o tratamento de glaucoma, estimula o crescimento dos cílios e a pigmentação ^[43].

Atualmente o bimatoprost é aprovado para tratar a hipotricose dos cílios, potenciando o crescimento dos mesmo ^[43,58]. Desta forma pode ser utilizado em *off-label* para favorecer o crescimento capilar ^[58]. O crescimento do cabelo é conseguido pela passagem da fase telogénica para a fase anagénica, através da sua atuação na papila dérmica ^[43].

Tabela 7 - Fármacos comercializados em Portugal para o tratamento da alopecia androgenética.

Princípio Ativo	Nome Comercial	Indicações	Mecanismo de Ação	Reações adversas
Minoxidil	Tricovivax Regaine Minox Zeldion	Tratamento da alopecia androgenética e alopecia areata	Estimulação direta do crescimento epitelial do folículo capilar; Aumenta o fluxo sanguíneo do couro cabeludo que resulta em vasodilatação local;	Prurido no couro cabeludo, secura e descamação; Irritação local ou sensação de queimadura (ardor); Dermatite irritativa; Dermatite alérgica de contacto;
Finasterida	Finox Propécia	Fases iniciais da alopecia androgénica em homens para a estabiliza o processo	Inibe a 5-alfa-redutase Tipo 2 (presente nos folículos pilosos), e bloqueia a conversão periférica da testosterona em DHT androgénica;	Disfunção sexual (líbido diminuída, disfunção erétil e perturbações da ejaculação);
Dutasterida	Avodart Duagen	Tratamento de sintomas da hiperplasia benigna da próstata	Inibe a conversão da testosterona em DHT;	Disfunção sexual (líbido diminuída, disfunção erétil e perturbações da ejaculação);
Cetoconazol	Tedol Nizoral	Tratamento e profilaxia de dermatite seborreica, caspa e pitíriase versicolor localizada	Inibe a 5-alfa-redutase;	Eritema ou irritação no local de aplicação, hipersensibilidade no local de aplicação; Prurido
Espironolactona	Aldactone	Síndrome nefrótica, aldosteronismo primário, ascite, hipertensão essencial	Diminui a produção de testosterona na glândula adrenal ao inibir competitivamente a DHT e bloquear os recetores de androgénios;	Hipercaliemia, irregularidades menstruais, tensão mamária, náuseas, hipotensão postural e depressão;
Acetato de Ciproterona	Androcur	Tratamento antiandrogénico	Diminui a síntese glandular de androgénios ao inibir competitivamente a DHT;	Aumento de peso, irregularidades menstruais, diminuição da libido, sensibilidade mamária e feminização de um feto do sexo masculino;

4.2 Não Farmacológico

4.2.1 Transplante Capilar

O transplante capilar é um tratamento não invasivo que pode aumentar substancialmente o número de cabelos. É normalmente utilizado em casos severos de alopecia e naqueles que, não sendo severos, não respondem à terapêutica farmacológica [36]. Pode ser realizado tanto em homens como mulheres com idade superior a vinte cinco anos [29,51]. Esta técnica torna-se ideal para doentes em que a zona doadora é muito densa [42,63]. Os folículos pilosos do couro cabeludo occipital são resistentes aos androgénios, mantêm as suas propriedades mesmo quando transplantados para áreas afetadas, permitindo o transplante e proporcionando uma solução permanente para a AAG [24,56].

Para além da situação idealmente prevista ser um doente com densidade capilar, doentes do sexo masculino que se submetem ao transplante capilar devem ter queda de cabelo apenas na zona frontal. Por outro lado, no sexo feminino a queda de cabelo deve localizar-se por cima do couro cabeludo frontal [63].

Os cabelos laterais e da parte de trás do couro cabelo são as regiões onde estes permanecem durante o maior período de tempo, sendo que neste tipo de tratamento são removidos destas zonas e transplantados para a zona calva [24]. Desta forma é possível que o cabelo transplantado mantenha as suas características de crescimento, cor e textura natural após o transplante para a área onde há falta de cabelo [24]. Os enxertos são transplantados para o couro cabeludo ao longo de um conjunto de sessões, espaçadas por seis meses de intervalo, sendo que os resultados são favoráveis para ambos os sexos [63] (Figura 24).



Figura 24 - Resultados de um transplante capilar. [Adaptado de 63]

Este procedimento cirúrgico pode ser realizada por duas técnicas: o transplante de unidades foliculares (TUF) e a extração de unidades foliculares (EUF) ^[51].

O TUF consiste numa técnica de transplante capilar tradicional em que é retirada uma tira de cabelo da zona occipital sendo posteriormente dissecada ^[51]. Na zona recetora são realizadas várias aberturas onde os excertos de cabelo são implantados ^[51].

Os doentes podem recorrer a esta técnica, no entanto ainda apresenta algumas limitações (Tabela 8).

Tabela 8 - Desvantagens do transplante de unidades foliculares. [Adaptado de 51]

Desvantagens TUF	
✓	Técnica demorada;
✓	Requer uma equipe cirúrgica altamente qualificada;
✓	Deixa uma cicatriz;
✓	Pode causar dormência na zona doadora;

A EUF, surge posteriormente ao TUF e consiste na recolha do folículo piloso individual. Faz-se a extração da unidade folicular, uma vez que os enxertos são retirados individualmente da zona doadora, com centros que variam de tamanho entre 0,75 a 1,2mm, dependendo da densidade de unidade folicular ^[51,56]. Esta técnica acaba por ter mais vantagens relativamente à anterior (Tabela 9) ^[51].

Tabela 9 - Vantagens e desvantagens da EUF relativamente ao TUF.

EUF	
Vantagens	Desvantagens
✓ Cicatrizes menos visíveis;	✓ Aparecimento de quistos subdérmicos;
✓ Não provoca dormência;	
✓ Menos desconforto no pós-operatório;	
✓ Tempo de inatividade menor;	

4.2.2 Laser

Atualmente, as terapêuticas farmacológicas não são eficazes para todos os doentes com AAG, requerem o uso por tempo indeterminado e são limitadas pela adesão do doente [64]. Mesmo existindo a possibilidade de recorrer ao transplante capilar, esta torna-se uma opção limitada pelos custos necessários, fornecimento de cabelo de doadores de cada doente e possíveis cicatrizes nos locais [64]. Assim, devido à necessidade de terapias mais eficazes, emergiram novas técnicas como uma nova abordagem terapêutica para tratar AAG [64].

O tratamento a laser tornou-se popular para evitar, não só, a queda de cabelo mas também como medida preventiva contra a AAG [56]. Esta técnica funciona com luzes monocromáticas que utilizam comprimentos de onda que podem variar entre 600 a 1400nm, no espectro infravermelho [42].

A terapêutica com laser de baixo nível (TLBN) enquadra-se nesta técnica, como tratamento não farmacológico para a queda do cabelo uma vez que são utilizados dispositivos com capacidade de emitir luz com um comprimento de onda entre 650-900 nm que alteram a função celular [43]. Não se sabe ao certo quais os mecanismos pelos quais a TLBN pode induzir o crescimento do cabelo, mas sugere-se que a emissão de luz possa ativar folículos pilosos adormecidos e, sendo um potente vasodilatador, aumenta o fluxo sanguíneo para esses mesmos folículos de forma a estimular fase de crescimento do ciclo capilar [43,64].

As evidências sugerem também, que a TLBN regula a produção de trifosfato de adenosina (ATP) pela mitocôndria [51]. O laser atua sobre a mitocôndria e altera o metabolismo celular através da fotodissociação inibidora de óxido nítrico a partir do citocromo C oxidase⁹, provocando um aumento da produção de ATP, modulação de espécies de oxigénio reativas, e a indução de fatores de transcrição [64]. Estes fatores de transcrição incitam: aumento da proliferação e migração celular; alteração os níveis de citoquinas, fatores de crescimento e mediadores inflamatórios e aumento da oxigenação de tecidos [64].

Desta forma a TLBN provoca alterações a nível do ciclo capilar que se refletem no facto de os folículos de cabelo em fase telógena reentrem em fase anagénea, aumentando as taxas de proliferação de folículos pilosos anágneos ativos e desta forma impedir o desenvolvimento catagénico prematuro [51,64].

Apesar de parecer uma alternativa promissora à terapêutica farmacológica e cirúrgica existe ainda alguma incerteza sobre eficácia deste tratamento a longo prazo, qual o comprimento de onda adequado, melhor modalidade laser e regimes de tratamento [51].

⁹ Unidade IV na cadeia respiratória mitocondrial [64].

4.2.3 Suplementos ou Nutrientes

Atualmente, tem sido sugerido que os suplementos nutricionais com vitaminas, minerais e antioxidantes (Tabela 10) podem ajudar no crescimento do cabelo [43]. Apesar de não estar indicado para o tratamento da AAG, uma vez que não existem ensaios clínicos que apoiem as indicações terapêuticas dos suplementos, acredita-se que a suplementação pode ser benéfica em combinação com tratamentos baseados em evidências [43].

Tabela 10 - Lista de nutrientes e minerais que previnem a queda de cabelo. [Adaptado de 43, 65, 66]

Nutrientes e Minerais	
Vitaminas do complexo B	
✓	Melhora o fluxo sanguíneo no couro cabeludo;
✓	Diminui a acumulação de colesterol no couro cabeludo;
✓	Protege o cabelo e couro cabeludo da ação danificadora dos radicais livres;
Vitamina B₃	
✓	Aumenta o fluxo sanguíneo no couro cabeludo através do efeito vasodilatador;
✓	Reduz o nível de colesterol e conseqüentemente o nível de 5-alfa-redutase no couro cabeludo;
Vitamina B₇ (Biotina)	
✓	Melhora e preserva a força do cabelo, textura e função;
Vitamina C (Ácido Ascórbico)	
✓	Melhora fluxo sanguíneo no couro cabeludo e ajuda capilares a levar sangue até aos folículos;
Vitamina E (Tocoferol)	
✓	Aumenta o consumo de oxigénio e desta forma melhora o fluxo sanguíneo no couro cabeludo;
Zinco	
✓	Melhora a função imunológica e desta forma estimula o crescimento de cabelo;
✓	As aplicações tópicas de zinco têm demonstrado reduzir a perda de cabelo;
Ácidos gordos essenciais	
✓	Melhoram textura do cabelo;
✓	Previne formação de cabelos quebradiços e secos;
Aminoácidos	
✓	<u>L-metionina</u> : Aminoácido que contém enxofre, proporcionando quantidades adequadas às células de forma a suportar a força do cabelo;
✓	<u>L-cisteína</u> : Aminoácido com elevado teor em enxofre, suporta a força do cabelo, proporcionando quantidades adequadas para as células do cabelo, pele e unhas;
✓	<u>L-Lisina</u> : Aminoácido que melhora a qualidade e textura do cabelo;

4.3 Novas Abordagens Terapêuticas

Até à data, várias dificuldades tem sido enfrentadas para o sucesso do tratamento da AAG com apenas dois medicamentos aprovados, a finasterida e o minoxidil tópico [67]. No entanto, ambos os fármacos reúnem um conjunto de efeitos adversos geralmente relatados pelos doentes que pode comprometer o tratamento [67], oferecem resultados variáveis e torna-se necessária a sua utilização por longos períodos de tempo [68].

No caso do minoxidil a principal barreira é a composição das soluções que contêm geralmente alta percentagem de álcool etílico e/ou propilenoglicol [69]. As repetidas aplicações destas soluções podem provocar efeitos secundários graves, tais como secura do couro cabeludo, irritação, ardor, vermelhidão e dermatite de contato alérgica [69]. Uma vez que a maioria das soluções de minoxidil disponíveis no mercado são soluções aquosas constituídas por álcool etílico e propilenoglicol, torna-se necessário a criação de novas formulações dermatológicas livre de solventes orgânicos, de modo a minimizar estes efeitos e otimizar o tratamento alopecia androgénica [69].

Atualmente, ainda não existe nenhum tratamento para a alopecia cientificamente comprovado com poucos efeitos secundários, tornando necessário a descoberta de novas abordagens terapêuticas que superem estas desvantagens [70]. O desenvolvimento de novos veículos para incorporar fármacos pode ser uma opção para o aperfeiçoamento da terapia da alopecia [70].

Recentemente, tem despertado o interesse do estudo de moléculas de fármaco para o tratamento de distúrbios do couro cabeludo, utilizando sistemas de libertação à base de lípidos nanocoloidais para minimizar os efeitos secundários da administração de medicamentos [68]. Os veículos para a libertação controlada de princípios ativos e o direcionamento para as camadas da pele, os sistemas nanodispersíveis, tais como lipossomas, nanoemulsões e nanopartículas de lípidos estão a ganhar cada vez mais importância [69].

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) e os transportadores de nanoestruturas lipídicas (NLC) são sistemas de transporte coloidais fornecendo veículos de libertação controlada para várias substâncias [69]. São compostos por lípidos biocompatíveis e biodegradáveis que têm baixa citotoxicidade e baixa toxicidade sistémica e, assim, alta tolerabilidade [70].

As NLS apresentam muitas características vantajosas para aplicação cutânea de produtos farmacêuticos, tais como: libertação controlada de fármacos; melhora a estabilidade física dos fármacos; viabilidade para incorporação de fármacos lipofílicos e hidrofílicos; prevenção de solventes orgânicos. Além disso, têm propriedades oclusivas que permite aumentar o teor em água e a penetração favorável do fármaco na pele [70]. Dadas estas

características, os nanotransportadores podem ser utilizados na incorporação de fármacos antialopecia [70].

Um estudo realizado mostrou o potencial que a nanotecnologia pode ter no tratamento da alopecia através de uma formulação para aplicação tópica e transdérmica com base no desenvolvimento e otimização de NLC que foram caracterizados e avaliados quanto à sua estabilidade [70]. As NLC sólidas foram escolhidas como sistemas de incorporação e entrega de fármacos, o minoxidil e a finasterida, da formulação na derme e folículos pilosos [70]. Os resultados do estudo provaram que se torna vantajoso a criação de novas formulações para o tratamento da alopecia recorrendo à nanotecnologia [70].

Outro estudo foi realizados com o objetivo de desenvolver uma formulação de gel NLC contendo apenas minoxidil, usando diferentes concentrações de lípidos sólidos e líquidos, para avaliar as suas propriedades físico-químicas e estabilidade [69].

Os resultados do estudo mostraram que o comportamento de libertação do fármaco a partir do NLC apresentava um padrão de libertação bifásico com rápida libertação na fase inicial, seguido de libertação sustentada, uma libertação lenta e prolongada para manter a concentração de fármaco na pele [69]. Estes resultados sugerem que o veículo escolhido foi adequado para incorporar o minoxidil, promovendo uma melhor libertação controlada do fármaco [69].

Apesar de a nanotecnologia parecer ser uma área promissora para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas é necessário continuar a investigar para proporcionar um melhor tratamento aos doentes.

Ultimamente tem surgido algumas descobertas no conhecimento da patogénese da AAG, investigadores verificaram que a prostaglandina D2 (PGD2) é um fator que existe em elevada quantidade no couro cabeludo calvo [47]. A PGD2 demonstrou inibir o crescimento de cabelo em seres humanos e em ratos, um efeito que exige a expressão do recetor de PGD2. Existem dois recetores conhecidos, GPR44 e PTGDR [71]. Sabe-se que é necessário o GPR44 para que ocorra diminuição do crescimento capilar [71]. Desta forma, a inibição da atividade da PTGDS, PGD2 e GPR44 torna possível avançar para novos tratamentos da alopecia androgenética [71].

Existem também alguns estudos em curso, que exploraram a possibilidade da utilização de células estaminais no tratamento de distúrbios do crescimento do cabelo [17]. Teoricamente seria possível regenerar o folículo piloso se as células da papila dérmica fossem cultivadas e posteriormente transportadas para a pele sem pêlos [17]. Este processo hipotético permitiria a reprodução de novos folículos que iriam compensar o cabelo perdido [17].

Para além das abordagens terapêuticas referidas anteriormente, o avançar da tecnologia permitiu a descoberta e utilização de outras técnicas inovadoras: administração de

plasma rico em plaquetas (PRP) e microagulhas ^[51] (Figura 25). Estes são dois procedimentos interessantes, cujo objetivo é, em ambas as técnicas, aumentar os fatores de crescimento que estimulam a fase anagênea ^[51].



Figura 25 - Resultados de doentes submetidos à técnica de microagulhas e PRP. [Adaptado de 72]

Recentemente, surgiram diversos estudos sobre o uso de plasma rico em plaquetas. Alguns cirurgiões de transplante capilar acreditam que a imersão dos folículos em PRP ativado antes da implantação capilar melhora a sobrevivência do enxerto e o seu crescimento ^[73]. O PRP ativado provoca um aumento da proliferação de células da papila dérmica e regula os fatores de crescimento de fibroblastos, a β -catenina e FGF-7, que são potentes estímulos para o crescimento capilar ^[73]. A técnica de microagulhas cria múltiplos microcanais na epiderme que servem de conduta para a absorção de PRP e desta forma provocar o crescimento capilar ^[72].

Por outro lado, a técnica de implantação de células foliculares (ICF) que possibilita a indução da formação e rejuvenescimento de folículos, recorrendo à utilização de células foliculares da papila dérmica e células da bainha dérmica, uma vez que estas têm propriedades indutoras de modo a favorecer o crescimento capilar ^[51]. As células da papila induzem os queratinócitos a formar novos cabelos ^[74].

O processo da ICF consiste na utilização de células cultivadas da papila dérmica em conjunto com epiderme existente no couro cabeludo permitindo recriar novos folículos, de maneira a que estes sejam uma combinação das células implantadas e epiderme alvo ^[74].

Apesar de nos últimos anos, ter ocorrido um progresso considerável na investigação sobre tratamento de distúrbios capilares é necessário uma compreensão mais profunda sobre

controles moleculares envolvidos no ciclo do folículo piloso para que os avanços terapêuticos sejam um sucesso ^[17].

5. PAPEL DO FARMACÊUTICO

Nos últimos anos a profissão farmacêutica tem vindo a sofrer diversas alterações tanto a nível legislativo mas também devido à evolução e mecanização da indústria farmacêutica na produção em larga escala de medicamentos. O farmacêutico comunitário acaba por assumir um papel mais comercial: deixa de parte a produção do medicamento e foca-se na problemática do doente [75].

Independentemente de todas as alterações geradas a farmácia deve ser encarada como um estabelecimento de saúde onde o farmacêutico tem obrigação de assegurar os cuidados prestados ao doente, cuidados esses que vão muito além do seu papel enquanto técnico do medicamento [76].

É imperativo que no trabalho do farmacêutico ocorra um correto acompanhamento farmacoterapêutico ao doente. De modo a garantir uma boa adesão à terapêutica é crucial que o doente perceba o que está a fazer e qual o objetivo. Sem esquecer que os resultados de um tratamento se medem pela melhoria da qualidade de vida proporcionada ao doente.

Independentemente da etiologia da alopecia, o farmacêutico pode aconselhar um conjunto de medidas não farmacológicas que atuam de forma preventiva, nomeadamente no que toca à eliminação de traumatismos desnecessários do couro cabeludo. Dentro destas medidas salientamos o aconselhamento relativo à utilização de champôs auxiliares no tratamento da alopecia. O utente deve ser também aconselhado a evitar lavagens drásticas/agressivas que podem causar danos no couro cabeludo. O incentivo à adesão farmacoterapêutica é um papel essencial que o farmacêutico não deve descurar e que pode fazer toda a diferença neste tratamento (como em todos os outros).

Não obstante a prescrição médica, o farmacêutico pode também aconselhar, em determinados casos, um tratamento capilar adequado, através do aconselhamento de produtos cosméticos e suplementos alimentares que poderão complementar o tratamento. Aqui, destacamos os suplementos alimentares à base de biotina e cistina (como referido no capítulo 4.), champôs e/ou ampolas de uso tópico que conferem ao cabelo, brilho, suavidade e um aspeto mais saudável. A nível psicológico, o utente sentir-se-á mais confiante e, simultaneamente, este tipo de produtos contribui para a uma diminuição dos desequilíbrios capilares [77].

No aconselhamento farmacêutico torna-se essencial que se estabeleça uma relação entre o farmacêutico e o doente onde o profissional de saúde deve promover o uso correto do medicamento através da monitorização da terapia [75,76,78].

6. CONCLUSÃO

Nas últimas décadas tem surgido uma enorme necessidade de criar novas descobertas no que diz respeito à área da ciência capilar. Esta revisão bibliográfica inicia-se com uma abordagem à estrutura do cabelo relacionando os aspetos químicos e morfológicos do mesmo. A estrutura e ciclo de crescimento do cabelo é um processo fascinante e de extrema importância para a compreensão da alopecia. Foi feita uma análise da doença, no que diz respeito à sua anatomia e fisiologia, foram identificadas causas e a incidência na população.

Dos diversos tipos de alopecia deu-se especial atenção à AAG por ser a forma mais comum em ambos os sexos.

Por fim foi estudada a farmacoterapia utilizada na AAG de modo a compreender qual o processo necessário para travar e reverter a queda capilar.

Esta abordagem permitiu concluir que futuramente, a terapêutica da alopecia passará pela melhor compreensão e envolvimento de genes e mecanismos moleculares que revertem a perda de cabelo. A descoberta da importância do gene AR na AAG é relativamente recente. O bloqueio do recetor androgénico na tentativa de diminuir o excesso de DHT poderia ser uma solução aparente para este problema no entanto o processo poderá ter um retorno negativo no caso de indivíduos masculinos uma vez que levará à feminização ou impotência.

Com estas limitações impostas é necessário recorrer a novas alternativas que poderão passar pela conceção de bloqueadores que tenham uma ação exclusiva a nível dos folículos capilares ou o desenvolvimento de terapias genéticas de ação seletiva nos genes envolvidos.

Fatores externos como a gravidade da alopecia e a idade em que se iniciou a queda capilar devem ser considerados para estudos futuros pois sabe-se que existe uma variação destes fatores entre indivíduos. Desta forma torna-se importante recorrer à combinação de genes relacionados com a alopecia, os tratamentos passariam a ser personalizados de modo a afetar apenas os genes envolvidos em cada indivíduo.

Por outro lado o recurso à nanotecnologia parece ser um caminho promissor. Embora já existam tratamentos farmacológicos para travar a queda do cabelo, estes apenas evitam a progressão da doença e apresentam limitações, nomeadamente os efeitos secundários. É necessário a descoberta de formulações revolucionárias, o uso de lipossomas e outros veículos em produtos de aplicação tópica deverá ser alvo de estudos pois poderíamos atingir mecanismos específicos de forma segura, seria possível ultrapassar desvantagens e chegar a um tratamento eficaz com sucesso.

Nos tempos atuais o cabelo é cada vez mais um reflexo não só da saúde capilar como da autoestima individual, ficando esta comprometida com patologias como a alopecia. Aqui a dermatocosmética desempenha um papel fundamental na identificação de necessidades específicas deste consumidor e desenvolvimento de produtos direcionados para este mercado. Concluindo desta forma que dermatocosmética aliada à farmacoterapia torna-se um caminho promissor devido à sinergia que criam quanto ao tratamento farmacológico e mudanças estéticas provocadas no couro cabeludo.

No entanto existe ainda um longo caminho a percorrer no que diz respeito à alopecia. Com o objetivo de compreender de forma clara a doença mais estudos devem ser realizados relativamente ao envolvimento de uma componente genética, alterações hormonais bem como diferenças entre os padrões masculinos e femininos. Após esta compreensão tornar-se-á mais fácil travar a doença e atingir tratamentos de sucesso.

Ainda assim o tratamento da alopecia não depende apenas dos avanços científicos. O farmacêutico desempenha um papel de extrema importância. Normalmente é o primeiro profissional de saúde a quem o doente recorre para que mediante preocupações e factos expostos lhe seja encontrada uma solução. Desempenha o seu papel não só na primeira abordagem em que deve aconselhar um tratamento cosmético ou em casos mais graves contactar um médico como após o diagnóstico estar feito deve acompanhar o tratamento, aconselhar e motivar o doente. Desta forma a atenção farmacêutica torna-se crucial no tratamento farmacológico com objetivo de alcançar resultados satisfatórios na saúde e melhorar a qualidade de vida dos doentes.

O objetivo desta dissertação centrou-se em aprofundar conhecimentos relacionados com a alopecia, conhecer a doença e estudar a sua fisiopatogenia bem como perceber de que modo a farmacoterapia e dermatocosmética poderia revolucionar esta doença.

Ao construir esta revisão bibliográfica foi possível perceber que existe pouca informação que explique de forma clara os mecanismos fisiopatológicos que dão origem à doença. Muitos estudos tem sido realizados com o objetivo de melhorar os tratamentos, ainda assim a informação que existe sobre os mesmos é pouco esclarecedora.

Em suma, a procura de mais e melhores conhecimentos sobre esta patologia deve ser um trabalho contínuo, mais investigação e estudos devem ser feitos com o objetivo de clarificar a doença e superar as barreiras que vão aparecendo ao longo do tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Buffoli B, Rinaldi F, Labanca M, et al. The human hair: From anatomy to physiology. *Int J Dermatol*. 2014;53(3):331-341. doi:10.1111/ijd.12362.
2. Pei D, Xu J, Zhuang Q, Tse H-F, Esteban M a. Induced pluripotent stem cell technology in regenerative medicine and biology. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2010;123:127-141. doi:10.1007/10.
3. 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;15(1):1647-1670. doi:10.3390/ijms15011647.
4. Hunt N, McHale S. The psychological impact of alopecia. *Psychologist*. 2007;20(6):362-364. doi:10.1136/bmj.331.7522.951.
5. Kumar S, S K, Wahid A, Kv A. Physiology and Anatomy of Hair in Drug Abusing Cases. *Int J Med Toxicol Forensic Med Int J Med Toxicol Forensic Med*. 2012;2(24):153-159.
6. Alaiti S, Meyers MaD. Hair Anatomy. *Medscape*. 2013:1-7.
7. McElwee KJ, Sinclair R. Hair physiology and its disorders. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2008;5(2):163-171. doi:10.1016/j.ddmec.2008.04.001.
8. Millar SE. Molecular Mechanisms Regulating Hair Follicle Development. *J Invest Dermatol*. 2002;118(2):216-225. doi:10.1046/j.0022-202x.2001.01670.x.
9. Al-Nuaimi Y, Baier G, Watson REB, Chuong C-M, Paus R. The cycling hair follicle as an ideal systems biology research model. *Exp Dermatol*. 2010;19(8):707-713. doi:10.1111/j.1600-0625.2010.01114.x.
10. Duverger O, Morasso MI. Epidermal Patterning and Induction of Different Hair Types during Mouse Embryonic Development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2010;(3):263-272. doi:10.1002/bdrc.20158.Epidermal.
11. Rossi A, Barbieri L, Pistola G, Bonaccorsi P, Calvieri S. Hair and nail structure and function. *J Appl Cosmetol*. 2003;21:1-8.
12. Velasco MVR, De Sá Dias TC, De Freitas AZ, et al. Hair fiber characteristics and methods to evaluate hair physical and mechanical properties. *Brazilian J Pharm Sci*. 2009;45(1):153-162. doi:10.1590/S1984-82502009000100019.
13. Yang F-C, Zhang Y, Rheinstädter MC. The structure of people's hair. *PeerJ*. 2014;2:e619. doi:10.7717/peerj.619.
14. Pozebon D, Dressler VL, Curtius AJ. Análise de cabelo: Uma revisão dos procedimentos para a determinação de elementos traço e aplicações. *Quim Nova*. 1999;22(6):838-846. doi:10.1590/S0100-40421999000600011.
15. Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev*. 2001;81(1):449-494.

16. Alonso L, Fuchs E. The hair cycle. *J Cell Sci.* 2006;119(Pt 3):391-393. doi:10.1242/jcs02793.
17. Ines Brajac MVDPMK. Human Hair Follicle: An Update on Biology and Perspectives in Hair Growth Disorders Treatment. *Hair Ther Transplant.* 2014;4(1):4-9. doi:10.4172/2167-0951.1000115.
18. Industries T, Court S, Box PO. AnaGain™ Stimulating hair growth and fighting hair loss. 2009.
19. Miot HA, Ramos PM. Female Pattern Hair Loss : a clinical and pathophysiological review. 2015;90(4):529-543.
20. Mil a C. A utilização da Finasterida no Tratamento da Alopecia Androgenética.
21. Randall VA. Molecular Basis of Androgenetic Alopecia. In: Trüeb, Ralph M., Tobin D, ed. *Aging Hair.* Vol ; 2010:9-24. doi:10.1007/978-3-642-02636-2.
22. Vujovic A, Del Marmol V. The Female Pattern Hair Loss: Review of Etiopathogenesis and Diagnosis. *Biomed Res Int.* 2014:1-8. doi:10.1155/2014/767628.
23. Rivera R, Guerra-Tapia a. Management of androgenetic alopecia in postmenopausal women. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(4):257-261. doi:10.1016/S1578-2190(08)70248-8.
24. Kaliyadan F, Nambiar A, Vijayaraghavan S. Androgenetic alopecia: An update. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol.* 2013;79(5):613. doi:10.4103/0378-6323.116730.
25. Rivitti E. Alopecia areata: A revision and update. *An Bras Dermatol.* 2005;80(1):57-68. doi:10.1590/S0365-05962005000100009.
26. Lobo I, Machado S, Selores M. A alopecia androgenética na consulta de tricologia do Hospital Geral de Santo António (cidade do Porto, Portugal) entre 2004 e 2006: estudo descritivo com componente analítico. *An Bras Dermatol.* 2008;83(3):207-211. doi:10.1590/S0365-05962008000300003.
27. Hadshiew IM, Foitzik ĀK, Arck ĀPC, Ā RP. Burden of Hair Loss : Stress and the Underestimated Psychosocial Impact of Telogen Effluvium and Androgenetic Alopecia. 2004;(1991):1999-2001. doi:10.1111/j.0022-202X.2004.23237.x.
28. Krause K, Krause K, Foitzik K. Biology of the Hair Follicle : The Basics Biology of the Hair Follicle : The Basics. 2015;(APRIL 2006). doi:10.1016/j.sder.2006.01.002.
29. Gordon K a, Tosti A. Alopecia: evaluation and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2011;4(September):101-106. doi:10.2147/CCID.S10182.
30. HENRIQUE N. RADWANSKI MWRA, AGUIAR LFDS, ALTENHOFEN MS, PITANGUY I. Algoritmo para as alopecias cicatriciais e suas opções de tratamento. 2009;24(2):170-175.
31. Leonard C. Sperling GPL. Histopathology of non-scarring alopecia. *J Cutan Pathol.* 1995;22:97-114.

32. Abraham LS, Torres FN, Azulay-Abulafia L. Dermoscopic clues to distinguish trichotillomania from patchy alopecia areata. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):723-726.
33. Franklin M, Zagrabbe K, Benavides K. Trichotillomania and its treatment: a review and recommendations. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(8):1165-1174. doi:10.1586/ern.11.93.Trichotillomania.
34. C. G, a. K. Telogen effluvium. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(5):591-603. doi:10.4103/0378-6323.116731.
35. Rossi A, Priolo L, Iorio A, et al. Evaluation of a Therapeutic Alternative for Telogen Effluvium : A Pilot Study. *J Cosmet Dermatological Sci Appl*. 2013;(September):9-16.
36. Pedro Ponce. MANUAL de TERAPÊUTICA MÉDICA. In: *MANUAL de TERAPÊUTICA MÉDICA*. Vol ; 2010:47-51.
37. Amin SS, Sachdeva S. Alopecia areata: A review. *J Saudi Soc Dermatology Dermatologic Surg*. 2013;17(2):37-45. doi:10.1016/j.jssdds.2013.05.004.
38. Rocha J, Ventura F, Vieira AP, Pinheiro AR, Fernandes S, Brito C. Alopecia areata: Análise retrospectiva da consulta de dermatologia pediátrica (2000-2008). *Acta Med Port*. 2011;24(2):207-214.
39. Ellis J a., Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med*. 2002;4(22). doi:10.1017/S1462399402005112.
40. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2011;9(SUPPL. 6):1-57. doi:10.1111/j.1610-0379.2011.07802.x.
41. Mulinari-Brenner F, Seidel G, Hepp T. Entendendo a alopecia androgenética. *Surg Cosmet Dermatology*. 2011;3(4):329-337.
42. Herskovitz I, Tosti A. Female Pattern Hair Loss. *Int J Endocrinol Metab*. 2013;11(4):1-8. doi:10.5812/ijem.9860.
43. Levy LL, Emer JJ. Female pattern alopecia: Current perspectives. *Int J Womens Health*. 2013;5(1):541-556. doi:10.2147/IJWH.S49337.
44. Sinclair DR& R. Male androgenetic alopecia. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;18(8):1295-1304. doi:10.1007/978-3-540-46911-7_9.
45. Urysiak-Czubatka I, Kmiec ML, Broniarczyk-Dyła G. Assessment of the usefulness of dihydrotestosterone in the diagnostics of patients with androgenetic alopecia. *Adv Dermatology Allergol*. 2014;4:207-215. doi:10.5114/pdia.2014.40925.
46. Heilmann S, Kiefer AK, Fricker N, et al. Androgenetic Alopecia: Identification of Four Genetic Risk Loci and Evidence for the Contribution of WNT Signaling to Its Etiology. *J Invest Dermatol*. 2013;133(6):1489-1496. doi:10.1038/jid.2013.43.
47. Qi J, Garza L a. An Overview of Alopecias. 2015;4(3). doi:10.1101/cshperspect.a013615.An.

48. Batrinos ML. The endocrinology of baldness. *Hormones*. 2014;13(2):197-212.
49. Arca E, A¸ıkgöz G, Ta&scdil;tan HB, Köse O, Kurumlu Z. An Open, Randomized, Comparative Study of Oral Finasteride and 5% Topical Minoxidil in Male Androgenetic Alopecia. *Dermatology*. 2004;209(2):117-125. doi:10.1159/000079595.
50. Sinclair R, Asgari A. Male pattern androgenetic alopecia. *Med Today*. 2011;12(September):71-73. doi:10.1111/j.1540-9740.2006.05338.x.
51. Santos LDN, Shapiro J. Update on Male Pattern Hair Loss. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(11):1308-1310.
52. Vera H. Price. Treatment of Hair Loss. *N Engl J Med*. 1999;341(13):964-973. http://www.med.upenn.edu/timm/documents/PriceNEJMrev_primary.pdf.
53. Mccoy J, Ziering C, Biology A, Ste F. Botanical Extracts for the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Int J Life Sci Pharma Res*. 2012;2(4):pp. 31-38. www.ijlpr.com/admin/php/uploads/154_pdf.pdf.
54. Chandrashekar B, Nandhini T, Vasanth V, Sriram R, Navale S. Topical minoxidil fortified with finasteride: An account of maintenance of hair density after replacing oral finasteride. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(1):17. doi:10.4103/2229-5178.148925.
55. Hassani M, Gorouhi F, Babakoochi S, Moghadam-Kia S, Firooz a. Treatment of female pattern hair loss. *Skinmed*. 2012;10(4):218-227. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008939>.
56. McElwee KJ, Shapiro JS. Promising therapies for treating and/or preventing androgenic alopecia. *Skin Therapy Lett*. 2012;17(6):1-4. doi:10.1097/PRS.0b013e31826d104f.
57. Stough D. Dutasteride improves male pattern hair loss in a randomized study in identical twins. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(1):9-13. doi:10.1111/j.1473-2165.2007.00297.x.
58. Lee WS, Lee HJ. Characteristics of androgenetic alopecia in asian. *Ann Dermatol*. 2012;24(3):243-252. doi:10.5021/ad.2012.24.3.243.
59. Olsen E a, Messenger AG, Shapiro J, et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):301-311. doi:10.1016/j.jaad.2004.04.008.
60. Cantisani C, Lazic T, G. Richetta A, Clerico R, Mattozzi C, Calvieri S. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2012;6(1):65-69. doi:10.2174/187221312798889301.
61. Rafi a. W, Katz RM. Pilot Study of 15 Patients Receiving a New Treatment Regimen for Androgenic Alopecia: The Effects of Atopy on AGA. *ISRN Dermatol*. 2011;2011:1-11. doi:10.5402/2011/241953.
62. Rodrigues TS, Ledon J, Savas J, Chacon A. Comprehensive Overview and Treatment Update on Hair Loss. *J Cosmet Dermatol Sci Applications*. 2013;2013(September):1-8.

63. Esteve E, Aubin F. [Androgenetic alopecia]. S Sacchidanand SS, ed. *Ann Dermatol Venereol*. 1997;124(1):7-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9686040>.
64. Avci P, Gupta GK, Clark J, Wikonkal N, Hamblin MR. Low-level laser (light) therapy (LLLT) for treatment of hair loss. *Lasers Surg Med*. 2014;46(July):144-151. doi:10.1002/lsm.22170.
65. Semalty Mona, Semalty Ajay, Joshi Geeta P RMS. Hair loss : Causes and current strategies for hair growth promotion. *Pharma Buzz*. 2009;4(11):39-45.
66. Gene Bruno, MS M. *Have a "Good Hair Day."*; 2009.
67. Leyre Falto-Aizpurua, Sonal Choudhary AT. Emerging treatments in alopecia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2014;19(4):545-556.
68. Shamma RN, Aburahma MH. Follicular delivery of spironolactone via nanostructured lipid carriers for management of alopecia. *Int J Nanomedicine*. 2014;9(1):5449-5460. doi:10.2147/IJN.S73010.
69. Uprit S, Kumar Sahu R, Roy A, Pare A. Preparation and characterization of minoxidil loaded nanostructured lipid carrier gel for effective treatment of alopecia. *Saudi Pharm J*. 2013;21(4):379-385. doi:10.1016/j.jsps.2012.11.005.
70. Gomes MJ, Martins S, Ferreira D, Segundo M a., Reis S. Lipid nanoparticles for topical and transdermal application for alopecia treatment: Development, physicochemical characterization, and in vitro release and penetration studies. *Int J Nanomedicine*. 2014;9(1):1231-1242. doi:10.2147/IJN.S45561.
71. Nieves A, Garza L. Does Prostaglandin D2 hold the cure to male pattern baldness? 2011;72(2):181-204. doi:10.1038/nature13314.A.
72. Lee GR, Sasaki GH. PRP for Hair Loss. *Medesthetics*. 2014:1-3.
73. Miller A. The Use of Platelet Rich Plasma and Acellular Protein Matrix in the Treatment of Male and Female Pattern Hair Loss : Two Case Reports. *J Dermatology Clin Res*. 2015;3:1-4.
74. Jeffrey Teumer and JC. Follicular Cell Implantation: An Emerging Cell Therapy for Hair Loss. *Semin Plast Surgery*/. 2005;19(2):193-200. doi:10.1055/s-2005-871735.
75. Régis L, Pereira L, Freitas O De. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. 2008;44.
76. Marques C, Cruz P, Botelho H, Faria G. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 2009.
77. Barata EA. *Cosméticos - Arte E Ciência*. Vol (Lidel Ed. Técnicas, ed.); 2002.
78. Galato D, Alano GM, Trauthman SC, Vieira AC. A dispensação de medicamentos : uma reflexão sobre o processo para prevenção , identificação e resolução de problemas relacionados à farmacoterapia. *Brazilian J Pharm Sci*. 2008;44(1990).

79. Oro AE, Higgins K. Hair cycle regulation of Hedgehog signal reception. *Dev Biol.* 2003;255(2):238-248. doi:10.1016/S0012-1606(02)00042-8.
80. Paula S, Rapkiewicz JC, Souza MN, Miguel MD, Miguel OG. Centro de informações sobre medicamentos e o uso off label. *Rev Bras Farmácia.* 2010;91(1):3-8.
81. Rodrigues de Oliveira JR, Tom Mazocco V, Steiner D. Pitiríase versicolor. *An Bras Dermatol.* 2002;77(5):611-618. doi:10.1590/S0365-05962002000500012.