



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Miriam Almeida Silva

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fitoterapia na Alopecia Androgenética” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. António Alberto L. Alves Prata, da Dra. Paula Rato e do Professor Doutor Artur Figueirinha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Miriam Almeida Silva

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fitoterapia na Alopecia Androgenética” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. António Alberto L. Alves Prata, da Dra. Paula Rato e do Professor Doutor Artur Figueirinha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro, 2021

*Eu, Miriam Almeida Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016237847, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fitoterapia na Alopecia Androgenética” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.*

*Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.*

*Coimbra, 16 de setembro de 2021.*

*Miriam Almeida Silva*

---

**(Miriam Almeida Silva)**

## **Agradecimentos**

**“E aprende-se a dizer saudade”.**

À minha família, pelo amor e carinho, pelo apoio constante e incondicional, por toda a força e motivação. À minha mãe, o meu porto de abrigo, por todos os conselhos e cumplicidade.

Ao meu pai, espero que estejas orgulhoso.

Às minhas amigas e família de praxe, pelo apoio ao longo destes cinco anos, por todo o amor e memórias que criámos. São a melhor coisa que levo de Coimbra.

Ao Professor Doutor Artur Figueirinha, por todo o apoio, orientação e dedicação na escrita da monografia.

À equipa da Farmácia Couto, pela forma como me receberam, pela amizade e por todos os conhecimentos transmitidos.

À equipa do Laboratório de Estudos Farmacêuticos, pela oportunidade e por todos os ensinamentos.

A todos vós, um sincero obrigada.

## Índice Geral

### Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas .....	8
1. Nota Introdutória .....	9
2. Farmácia Couto .....	10
3. Análise SWOT .....	10
3.1. Pontos Fortes ( <i>Strenghts</i> ) .....	11
3.1.1. Localização da farmácia.....	11
3.1.2. Fácil integração na equipa .....	11
3.1.3. Plano de estágio .....	11
3.1.4. Existência de fichas de utentes .....	12
3.1.5. Automatização da farmácia.....	12
3.1.6. Extensa preparação de manipulados .....	12
3.2. Pontos Fracos ( <i>Weaknesses</i> ) .....	13
3.2.1. Falta de privacidade no atendimento .....	13
3.2.2. Área de laboratório reduzida .....	13
3.2.3. Reduzido número de formações.....	13
3.2.4. Plano curricular MICF.....	13
3.3. Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ) .....	14
3.3.1. Aplicação de conhecimentos teóricos.....	14
3.3.2. Serviços disponibilizados pela farmácia.....	14
3.3.3. Reforço do inglês e contacto com outras línguas .....	14
3.4. Ameaças ( <i>Threats</i> ) .....	14
3.4.1. Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica .....	14
3.4.2. Pandemia de COVID-19 .....	14
4. Casos Clínicos.....	14
5. Considerações Finais .....	16
6. Referências Bibliográficas.....	17

### Parte II – Relatório de Estágio no Laboratório de Estudos Farmacêuticos

Lista de Abreviaturas .....	19
1. Nota Introdutória.....	20
2. Laboratório de Estudos Farmacêuticos.....	20
2.1. Desenvolvimento Analítico e Validação (DA&Val).....	21
3. Análise SWOT .....	21
3.1. Pontos Fortes ( <i>Strenghts</i> ).....	22
3.1.1. Elevado número de formações.....	22
3.1.2. Aquisição de conhecimentos amplos.....	22
3.1.3. Interdisciplinaridade entre departamentos.....	23
3.2. Pontos Fracos ( <i>Weaknesses</i> ) .....	23
3.2.1. Localização das instalações.....	23
3.2.2. Inconsistência no fluxo de trabalho.....	23
3.2.3. Pouco contacto com a área de análise/laboratorial.....	23
3.3. Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ) .....	24

3.3.1. Realização do estágio curricular num ramo diferenciador .....	24
3.3.2. Desenvolvimento de competências informáticas ( <i>Microsoft Office</i> ) .....	24
3.3.3. Reforço do inglês.....	24
3.3.4. Participação na conferência internacional sobre a canábis medicinal.....	24
3.4. Ameaças ( <i>Threats</i> ).....	24
3.4.1. Ausência de farmacêuticos na componente laboratorial do LEF .....	24
4. Considerações Finais .....	25
5. Referências Bibliográficas.....	26

### Parte III – Monografia

Lista de Figuras .....	28
Lista de Tabelas .....	28
Lista de Abreviaturas .....	29
Resumo .....	31
Abstract .....	32
1. Introdução.....	33
1.1. Cabelo, Estrutura e Desenvolvimento do Folículo Piloso.....	34
1.2. Tipos de Cabelo.....	35
1.3. Ciclo Piloso .....	36
2. Alopecia Androgenética.....	37
2.1. Prevalência e classificação clínica .....	37
2.2. Patogénese da AAG .....	38
2.2.1. Efeito dos androgénios.....	39
2.2.2. Papel das prostaglandinas .....	41
2.2.3. Influência genética .....	41
2.2.4. Epigenética e influência de fatores ambientais e estilo de vida .....	42
2.2.5. Papel da Microinflamação .....	42
3. Tratamento da alopecia androgenética .....	43
3.1. Medicamentos aprovados pela FDA e EMA .....	43
3.1.1. Minoxidil.....	43
3.1.2. Finasterida.....	44
3.2. Medicamentos de uso <i>off-label</i> .....	44
3.2.1. Minoxidil (via oral) .....	45
3.2.2. Finasterida (via tópica) .....	45
3.2.3. Dutasterida .....	46
3.2.4. Antiandrogénios orais (Espironolactona, flutamida, acetato de ciproterona, cimetidina) .....	46
3.2.5. Antiandrogénios tópicos (Alfatradiol, fluridil).....	47
3.2.6. Aminexil.....	47
3.2.7. Análogos das prostaglandinas .....	48
3.2.8. Anti-histamínicos (Cetirizina).....	48
3.2.9. Ácido Valpróico .....	49
3.2.10. Anti-fúngicos (Cetoconazol).....	49
3.3. Abordagens não farmacológicas.....	51
4. Eficácia e segurança da fitoterapia na AAG .....	51
4.1. <i>Serenoa repens</i> (Bartr.) Small.....	51

4.2. <i>Cucurbita pepo</i> L. ....	52
4.3. <i>Cuscuta reflexa</i> R.....	53
4.4. <i>Eclipta alba</i> L. ....	53
4.5. <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze .....	54
4.6. <i>Equisetum arvense</i> L. ....	55
4.7. <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> L.....	55
4.8. <i>Capsicum annuum</i> L.....	56
4.9. <i>Ginkgo biloba</i> L. ....	57
4.10. <i>Rosmarinus officinalis</i> L.....	57
4.11. <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.....	57
4.12. <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer .....	58
5. Discussão.....	61
6. Considerações Finais .....	64
7. Referências Bibliográficas.....	65

# Parte I

---

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Couto



Sob orientação do Dr. António Alberto L. Alves Prata e com a colaboração de toda a equipa da Farmácia Couto.



## **Lista de Abreviaturas**

**COVID-19** – Doença de Coronavírus 2019

**FC** – Farmácia Couto

**IF** – Indicação Farmacêutica

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MM** – Medicamento Manipulado

**MNSRM** – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

**SAMS** – Serviço de Assistência Médico-Social

**SWOT** – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*

## I. Nota Introdutória

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) culmina com o estágio curricular em farmácia comunitária, marcando a finalização de um ciclo composto por uma ampla formação teórica e prática, sendo agora possível aplicar os conhecimentos adquiridos e contactar diretamente com o utente.

Os farmacêuticos comunitários são os profissionais de saúde mais próximos da população tendo um papel fulcral na promoção e manutenção do bem-estar e saúde, na prevenção e gestão da doença, na promoção do uso racional de medicamentos e no acompanhamento e monitorização das terapêuticas.<sup>1</sup>

A farmácia comunitária não é apenas um local restringido à cedência de medicamentos, é também um local de prestação de cuidados de saúde. O Artigo 33.º do Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de novembro enumera quais os produtos que as farmácias podem ceder ao público – “a) Medicamentos; b) Substâncias medicamentosas; c) Medicamentos e produtos veterinários; d) Medicamentos e produtos homeopáticos; e) Produtos naturais; f) Dispositivos médicos; g) Suplementos alimentares e produtos de alimentação especial; h) Produtos fitofarmacêuticos; i) Produtos cosméticos e de higiene corporal; j) Artigos de puericultura; k) Produtos de conforto”.<sup>2</sup> Além destes produtos, as farmácias disponibilizam vários serviços farmacêuticos como medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos ou preparação individualizada da medicação. O foco da nossa atividade profissional é o utente e o nosso objetivo é, em articulação com os restantes profissionais de saúde, prestar serviços e produtos indispensáveis à saúde do utente tanto na vertente terapêutica como preventiva, de forma a melhorar a qualidade de vida da população.<sup>1</sup>

O presente relatório reporta-se ao estágio realizado na Farmácia Couto (FC), localizada no centro de Vila Nova de Gaia, no período de 11 de janeiro a 30 de abril de 2021, sob orientação do Dr. António Alberto L. Alves Prata e com a colaboração de toda a equipa. O relatório inclui um breve enquadramento da FC, uma análise retrospectiva do estágio através da análise SWOT (do inglês *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities*, *Threats*) e a exposição de três casos clínicos reais alusivos a situações decorridas durante o período de atendimento ao utente.

## 2. Farmácia Couto

Inicialmente designada Farmácia Higiénica, foi fundada em 1918 pelo Sr. Alberto Couto que, em 1931, lançou a famosa Pasta Medicinal Couto e, desde esse ano, a farmácia passou a ter a sua designação atual, FC. A propriedade ainda se mantém no seio da família fundadora, na pessoa da Dra. Maria Branca Gomes da Silva em sociedade com o Dr. António Alberto L. Alves Prata, o atual Diretor Técnico da farmácia. Está localizada na Avenida da República n.º 1412, em Vila Nova de Gaia, uma localização de excelência devido a proximidade do metro e autocarros, escolas, consultórios médicos, clínicas privadas e estabelecimentos comerciais. Apresenta um horário de funcionamento das 8:30 h às 20h nos dias úteis e das 9h às 19h aos sábados.

Dentro dos serviços farmacêuticos prestados, a FC oferece consultas de podologia e nutrição, medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e administração de vacinas que não constam no plano nacional de vacinação por farmacêuticos qualificados.

No decorrer dos quatro meses de estágio, a equipa técnica da FC era constituída por 17 elementos: 13 farmacêuticos, 1 técnica auxiliar de farmácia, 2 auxiliares de armazém e 1 auxiliar de limpeza.

## 3. Análise SWOT

A análise retrospectiva do estágio na FC é elaborada com o auxílio da análise SWOT que é feita em duas dimensões. Na dimensão interna à farmácia, são abordados os seus pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*). Por outro lado, na dimensão externa são referidas as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) que não estão diretamente sob a influência da instituição.

**Tabela I.** Tabela-resumo ilustrativo da análise SWOT do estágio em farmácia comunitária na FC.

SWOT			
<b>Strengths</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Localização da farmácia.</li><li>- Fácil integração na equipa.</li><li>- Plano de estágio.</li><li>- Existência de fichas de utentes.</li><li>- Automatização da farmácia.</li><li>- Extensa preparação de manipulados.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Falta de privacidade no atendimento.</li><li>- Área de laboratório reduzida.</li><li>- Reduzido número de formações.</li><li>- Plano curricular MICF.</li></ul>	<b>Weaknesses</b>
<b>Opportunities</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Aplicação de conhecimentos teóricos.</li><li>- Serviços disponibilizados pela farmácia.</li><li>- Reforço do inglês e contacto com outras línguas.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.</li><li>- Pandemia de COVID-19.</li></ul>	<b>Threats</b>

### **3.1. Pontos Fortes (Strengths)**

#### **3.1.1. Localização da farmácia**

A FC tem uma localização privilegiada tanto pela sua proximidade a transportes públicos, o que a torna um local de rápido e fácil acesso, como pela proximidade de centros de saúde e de hospitais. É uma farmácia de carácter familiar, com um grupo de utentes habituais, mas também apresenta muitos utentes pontuais, nomeadamente turistas, em consequência da sua localização.

#### **3.1.2. Fácil integração na equipa**

Um dos aspetos que foi essencial para a minha formação como futura farmacêutica, é a equipa técnica. É uma equipa jovem que preza pelo profissionalismo, disponibilidade, simpatia e espírito de entreajuda. Motivaram-me desde o primeiro dia e estiveram sempre disponíveis para me auxiliar e esclarecer dúvidas.

#### **3.1.3. Plano de estágio**

O plano de estágio na FC é dividido em dois momentos: integração na equipa de atendimento ao público e integração na equipa de preparação de manipulados. No primeiro momento, durante a integração na equipa de atendimento ao público, estabeleci um primeiro contacto com o sistema informático SIFARMA 2000<sup>®</sup> e o sistema de fidelização de utentes designado WeFid<sup>®</sup>. Ao observar o atendimento, ganhei competências de comunicação, gestão de conflitos e familiarização com os medicamentos e os seus nomes comerciais permitindo-me passar a uma segunda fase, o atendimento ao balcão, primeiro acompanhada e posteriormente, de forma autónoma. Durante este período também tive a oportunidade de observar as tarefas de *back office*, como a receção e gestão encomendas, e de fazer a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, nomeadamente medição de pressão arterial, glicémia, colesterol total e triglicéridos.

No segundo momento, ao integrar a equipa de preparação de manipulados, tive a possibilidade de contactar com a área laboratorial da farmácia comunitária e aplicar conhecimentos adquiridos em unidades curriculares como Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica. Inicialmente, familiarizei-me com o sistema informático PharmaLM<sup>®</sup> e com as técnicas de preparação de manipulados. Mais tarde, de forma progressiva, estive envolvida na preparação de diversos manipulados, de uso humano e veterinário, realizando os respetivos controlos de qualidade, rotulagem, embalagem e faturação, com supervisão farmacêutica.

#### **3.1.4. Existência de fichas de utentes**

A FC apresenta um sistema informático de fidelização de utentes designado WeFid®. Este programa caracteriza o utente identificando as suas patologias, permite a consulta dos produtos adquiridos e a acumulação de saldo para utilização em compras posteriores, através da associação a um cartão cliente. Além disso, possibilita o envio de mensagens, de acordo com o histórico do cliente, a promover ações ou promoções. Assim, a existência destas fichas é uma mais-valia no sentido em que reforça a fidelização do utente e facilita o atendimento quando os utentes, particularmente os mais idosos, não sabem qual é o laboratório do medicamento habitual.

#### **3.1.5. Automatização da farmácia**

Grande parte dos medicamentos, sujeitos ou não a receita médica, são armazenados no robô de acordo com a política *First Expire, First Out*. Ou seja, os produtos são dispensados em função do seu prazo de validade pelo que os produtos com menor prazo de validade são dispensados primeiro lugar. No caso de produtos com o mesmo prazo de validade, ou que não o apresentem, são armazenados segundo a política *First In, First Out*, pelo que os produtos que se encontram há mais tempo na farmácia são dispensados primeiro. A automatização é uma mais-valia uma vez que permite diminuir os erros associados à dispensa de medicamentos, permitindo aos farmacêuticos realizarem um atendimento mais eficiente e centrado no utente. A FC também dispõe na zona de atendimento uma caixa automática para a contagem de dinheiro de forma a minimizar os erros no pagamento.

#### **3.1.6. Extensa preparação de manipulados**

O medicamento manipulado (MM) pode definir-se como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial, preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.<sup>3</sup>

A FC apresenta no piso inferior dois laboratórios destinados à preparação de MM totalmente equipados e que seguem as Boas Práticas de Fabrico de MM. O laboratório de manipulados da FC é subcontratado por diversas farmácias e hospitais, tendo uma equipa técnica fixa constituída por quatro farmacêuticos. Preparam uma vasta gama de MM desde comprimidos a soluções de uso pediátrico. Dos MM que preparei, destaco a preparação de cápsulas de minoxidil a 1 mg, 2,5 mg e 5 mg, destinadas ao tratamento oral da alopecia.

## **3.2. Pontos Fracos (Weaknesses)**

### **3.2.1. Falta de privacidade no atendimento**

No contexto pandémico atual, os balcões na zona de atendimento estão protegidos com uma placa de acrílico e equipados com um sistema de microfone e coluna em ambos os lados do balcão. Dada a utilização obrigatória da máscara, muitas vezes é difícil compreender as necessidades do utente apesar da tentativa de otimização da comunicação chegando a ser necessário aumentar o volume do som, perdendo-se a privacidade no atendimento.

### **3.2.2. Área de laboratório reduzida**

Devido ao número crescente de pedidos, a área dos laboratórios destinados à preparação de MM tanto para a própria farmácia como para pedidos de outras farmácias, clínicas e hospitais tem-se mostrado reduzida. Apenas existem quatro áreas destinadas à preparação de MM e uma área de embalagem pelo que o espaço disponível se torna exíguo.

### **3.2.3. Reduzido número de formações**

Com a pandemia, a existência de formações internas realizadas por delegados de informação médica mostrou-se reduzida. Formações externas não foram integradas no plano de estágio curricular na FC. Sendo a saúde uma área em constante desenvolvimento e atualização, é dever do farmacêutico manter-se atualizado a nível técnico e científico de forma a melhorar e aperfeiçoar a sua atividade.<sup>4</sup> Assim, a existência de um maior número de formações teria sido uma mais-valia para conhecer os produtos que existem no mercado e qual o seu correto aconselhamento ao utente.

### **3.2.4. Plano curricular MICF**

Embora o MICF apresente um plano de estudos bastante completo, considero necessária a inclusão de conteúdos que abordem os diferentes regimes de comparticipação, as temáticas relativas aos tipos de IVA (6% e 23%) e uma componente mais prática de aconselhamento de produtos de uso veterinário. Durante o atendimento ao público tive bastante dificuldade em associar os diferentes regimes de comparticipação sendo que, na FC o mais frequente era o Serviço de Assistência Médico-Social (SAMS). Relativamente ao IVA, a questão relativa à dedução no IRS era recorrente e, por não ter conhecimento, tive de pedir ajuda à restante equipa. Para além disso, apesar do plano curricular de MICF incluir a unidade curricular de Preparações de Uso Veterinário, julgo que esta tem um extenso plano teórico que não nos prepara para o aconselhamento de produtos veterinários, como antiparasitários, que são dos pedidos mais recorrentes em farmácia comunitária.

### **3.3. Oportunidades (*Opportunities*)**

#### **3.3.1. Aplicação de conhecimentos teóricos**

O plano curricular de MICF é vasto, permitindo ganhar conhecimentos em diversas áreas. Destaco a importância de unidades curriculares como Indicação Farmacêutica e Fitoterapia, que me conferiram noções e competências essenciais para o aconselhamento farmacêutico em áreas bastante procuradas em farmácia comunitária.

#### **3.3.2. Serviços disponibilizados pela farmácia**

A FC disponibiliza aos seus utentes vários tipos de serviços farmacêuticos que pude acompanhar e executar como medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. Apesar da FC também disponibilizar o serviço de administração de vacinas, não pude acompanhar devido as restrições impostas pela pandemia.

#### **3.3.3. Reforço do inglês e contacto com outras línguas**

Em resultado da localização da FC, o atendimento a turistas é bastante frequente permitindo-me o desenvolvimento do inglês e contacto com outras línguas.

### **3.4. Ameaças (*Threats*)**

#### **3.4.1. Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica**

Dada a aquisição de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) não ser restrita à farmácia comunitária, em várias situações os utentes deslocam-se à farmácia para obterem aconselhamento farmacêutico sobre um produto que não culmina na venda por existirem outros locais com os mesmos produtos a um preço mais acessível.

#### **3.4.2. Pandemia de COVID-19**

De forma a garantir a segurança da equipa e dos utentes, algumas atividades desempenhadas na FC estão condicionadas devido à Doença de Coronavírus 2019 (COVID-19). Em anos anteriores, era recorrente a realização de rastreios gratuitos de diabetes e colesterol e ainda, a feira do sol que pretendia alertar os utentes para a importância da utilização de protetor solar diariamente. Estes eventos são importantes no âmbito de saúde pública, mas atualmente estão suspensos.

## **4. Casos Clínicos**

Apresento três casos clínicos reais alusivos a situações com as quais me deparei no decorrer do período de atendimento ao utente.

## **Caso 1**

A utente A, do sexo feminino e com cerca de 40 anos, dirige-se à FC com o intuito de adquirir algo para a irritação ocular. Refere que a filha contactou acidentalmente, durante as atividades domésticas, com detergente e, apesar da lavagem abundante da zona ocular com água corrente, tal não foi o suficiente para evitar irritação e vermelhidão do olho.

Indicação Farmacêutica (IF) – Inicialmente, questionei a utente sobre a utilização prévia de algum produto para a situação exposta, a qual negou. Sendo assim, sugeri Optrex<sup>®</sup> colírio de Hamamelis indicado para irritações oculares leves. Sendo formulado com água purificada e extratos de plantas, remove pequenas partículas e limpa delicadamente a superfície ocular diminuindo a irritação e desconforto ocular.<sup>5</sup> Aconselhei a utente lavar as mãos antes de aplicar o produto e, de seguida, inclinar a cabeça e aplicar uma ou duas gotas em cada olho sendo que pode repetir se necessário.

## **Caso 2**

A utente B, do sexo feminino e com 70 anos, dirige-se à FC com queixas de mau estar durante o dia. Refere que a sua medicação diária inclui metformina 1000 mg e sinvastatina 20 mg. Nas últimas semanas iniciou a toma de Gluart<sup>®</sup> 1500 mg, sugerido por uma amiga, para o alívio das dores no joelho.

IF – Gluart<sup>®</sup> é um MNSRM que tem como princípio ativo a glucosamina e está indicado no alívio dos sintomas da osteoartrite ligeira a moderada do joelho. Deve ser tomado com precaução em doentes diabéticos uma vez que a glucosamina pode diminuir a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose.<sup>6</sup> Neste caso, o mau estar que a utente refere pode ser o resultado desta interação. Assim, aconselhei a suspensão da toma de Gluart<sup>®</sup> e referenciei a utente ao médico, uma vez que a toma de glucosamina em diabéticos deve ser feita com indicação médica. Ainda aconselhei a utente a fazer um controlo frequente da glicémia, devendo anotar os valores das diferentes medições para posteriormente apresentar ao médico.

## **Caso 3**

O utente C, do sexo masculino com cerca de 40 anos, apresenta-se na farmácia com queixas de lesões cutâneas espalhadas pelo corpo. Refere que tem muita comichão e que esta piora à noite.



IF – Comecei por avaliar as lesões cutâneas verificando que eram características de uma dermatite. Estavam bastante vermelhas, indicando alguma inflamação. A comichão, um sintoma bastante característico das dermatites, pode piorar durante a noite devido ao contacto da pele com a roupa e do ambiente externo ser mais quente. Posteriormente, questionei o utente se já tinha colocado algum produto, o qual refere que tinha colocado Pevisone<sup>®</sup>, um creme com associação entre um corticosteroide e um antifúngico. Apesar do corticosteroide proporcionar algum alívio da comichão, o antifúngico não é indicado para esta situação. Assim, optei por realçar a importância de hidratar a pele e utilizar roupas largas e de algodão. Além das medidas não farmacológicas, dispensei um anti-histamínico Claritine<sup>®</sup> que atua no alívio da comichão, e a pomada Pandermil<sup>®</sup> que contém hidrocortisona indicada no tratamento de manifestações inflamatórias e prurido provocado por dermatoses.<sup>7</sup> Frisei que deveria aplicar uma camada fina nas lesões duas a três vezes por dia e, se passados sete dias não houvessem melhoras, deveria ir ao médico.

## **5. Considerações Finais**

O estágio curricular em farmácia comunitária é imprescindível uma vez que, além de fazer a interligação entre os conhecimentos adquiridos durante o percurso académico com o contexto real de trabalho de um farmacêutico comunitário, é aqui que surge o primeiro contacto direto com o utente.

O atendimento ao público é bastante desafiante e requer responsabilidade. Ser farmacêutico comunitário é muito mais do que a simples dispensa de medicamentos, é necessário saber lidar com as pessoas, saber ouvir e transmitir os nossos conhecimentos com confiança e da melhor forma possível, é estar sempre disposto a ajudar o outro. Qualquer que seja o projeto futuro, as competências de carácter relacional, organizacional e gestão adquiridas em farmácia comunitária são uma mais-valia.

A passagem pela Farmácia Couto simboliza o finalizar de um ciclo e um misto de emoções. Só tenho a agradecer a toda a equipa técnica por me terem acolhido tão bem, por me fazerem sentir um membro da equipa desde o primeiro dia, por todo o carinho, por toda a motivação e disponibilidade. Ao longo destes meses, aprendi que, acima de tudo, o mais importante é o trabalho de equipa e o espírito de entreaajuda. Termino com um balanço muito positivo desta experiência que considero essencial para o meu crescimento pessoal e profissional.

## 6. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Acedido a 3 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de novembro**. Lisboa: Diário da República. Série I, n.º 214/2016, p. 3930–3944.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril**. Lisboa: Diário da República. Série I-A, n.º 95/2004, p. 2439–2441.
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. (1998).
5. OPTREX - **Optrex Colírio Água de Hamamelis** [Acedido a 3 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.optrex.pt/especialista-em-cuidado-ocular/coliacuterios/optrex-colirio-agua-de-hamamelis/optrex-coliacuterio-aacutegua-de-hamamelis/>
6. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: Gluart 1500 mg** [Acedido a 3 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
7. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: Pandermil** [Acedido a 3 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

## **Parte II**

---

# **Relatório de Estágio no Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF)**

Departamento de Desenvolvimento Analítico e Validação  
(DA&VAL)



Sob orientação da Dra. Paula Rato.

## **Lista de Abreviaturas**

**ANF** – Associação Nacional das Farmácias

**DA&Val** – Desenvolvimento Analítico e Validação

**HPLC** – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (do inglês, *High Profile Liquid Chromatography*)

**IF** – Indústria Farmacêutica

**LEF** – Laboratório de Estudos Farmacêuticos

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

## **1. Nota Introdutória**

O farmacêutico é um profissional de saúde polivalente que pode atuar em diversas áreas. Os estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Universidade de Coimbra têm a oportunidade de optar por dividir o seu estágio curricular entre farmácia comunitária e outra área do ramo farmacêutico, como farmácia hospitalar, análises clínicas e indústria farmacêutica (IF). No meu caso, de forma a contactar com outra área farmacêutica, optei por realizar um estágio na IF.

O relatório apresentado reporta-se ao estágio realizado nas instalações do Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF), localizado em Lisboa, no período de 3 de maio a 30 de julho de 2021, sob orientação da Dra. Paula Rato e com a colaboração de toda a equipa do LEF. O relatório inclui um breve enquadramento do LEF seguido de uma análise crítica da minha experiência como estagiária no departamento de Desenvolvimento Analítico e Validação (DA&Val). Elaborado no formato de análise SWOT (do inglês *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities*, *Threats*), ao longo do relatório estão identificados os pontos fortes e pontos fracos da instituição, bem como as oportunidades e ameaças apercebidas.

## **2. Laboratório de Estudos Farmacêuticos**

Fundada em Outubro de 1975, a Associação Nacional das Farmácias (ANF) engloba várias unidades de negócio. A sua atividade assenta em três pilares – Conhecimento, Diferenciação e Sustentabilidade – cuja missão é produzir, estruturar e disseminar conhecimento farmacêutico contribuindo para a inovação na farmácia e no setor do medicamento.<sup>1</sup>

O Infosaúde, uma das empresas da ANF, pode ser dividido em quatro unidades de negócio sendo elas a unidade de Investigação e Desenvolvimento, unidade de Gestão de Conhecimento, unidade de Gestão de Projectos e unidade de Desenvolvimento de Negócio.<sup>1</sup>

Fundado em 1992, o LEF faz parte da unidade de Investigação e Desenvolvimento e a sua missão assenta em produzir, estruturar e disseminar conhecimento desenvolvendo serviços de alta qualidade. Privilegia a investigação e desenvolvimento, a inovação e qualificação dos recursos humanos visionando ser a entidade multidisciplinar líder no conhecimento farmacêutico em Portugal e afirmar-se como uma referência internacional.

O LEF é constituído por nove departamentos desde o departamento de Qualidade, Segurança e Ambiente, Controlo de Qualidade e Estabilidades, Consultoria de Qualidade, Desenvolvimento Analítico e Validação, Desenvolvimento Farmacêutico e Produção, Assuntos

Regulamentares e Farmacovigilância, Apoio às Farmácias, Marketing e Comunicação e departamento de Suporte.

### 2.1. Desenvolvimento Analítico e Validação (DA&Val)

O meu estágio decorreu no departamento de DA&Val responsável pelo desenvolvimento e validação de métodos para análise do produto final, produto intermédio, princípios ativos e excipientes. Neste departamento existe a possibilidade de desenvolvimento e validação de métodos de raiz, bem como de validação de métodos já existentes de acordo com as exigências regulamentares da ICHQ2 e em linha com a ICHQ6A e Q6B. Outras responsabilidades como transferência de métodos analíticos para os clientes, suporte às atividades analíticas de validação do processo de fabrico e validação de limpeza, análise de impurezas elementares e determinação de metais contaminantes também são assumidas por este departamento.<sup>2</sup>

### 3. Análise SWOT

A análise crítica do estágio no LEF é elaborada sob o formato de análise SWOT (Tabela I). Na dimensão interna à instituição, são abordados os seus pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*) enquanto que, na dimensão externa são referidas as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) que não estão diretamente sob a influência da instituição.

**Tabela I.** Tabela-resumo ilustrativo da análise SWOT do estágio em indústria farmacêutica no LEF.

SWOT			
<b>Strengths</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevado número de formações.</li> <li>-Aquisição de conhecimentos amplos.</li> <li>- Interdisciplinaridade entre departamentos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Localização das instalações.</li> <li>- Inconsistência no fluxo de trabalho.</li> <li>- Pouco contacto com a área de análise/laboratorial.</li> </ul>	<b>Weaknesses</b>
<b>Opportunities</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Realização do estágio curricular num ramo diferenciador.</li> <li>- Desenvolvimento de competências informáticas (<i>Microsoft Office</i>).</li> <li>- Reforço do inglês.</li> <li>- Participação na conferência internacional sobre a canábis medicinal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausência de farmacêuticos na componente laboratorial do LEF.</li> </ul>	<b>Threats</b>

### **3.1. Pontos Fortes (*Strenghts*)**

#### **3.1.1. Elevado número de formações**

De acordo com as Boas Práticas, os colaboradores deverão ser competentes, adequadamente qualificados e em número suficiente, para alcançar o objetivo de Garantia de Qualidade dos trabalhos efetuados.<sup>3</sup>

No LEF a formação é encarada como um complemento à qualificação dos colaboradores e destina-se à aquisição e/ou atualização de conhecimentos para melhoria da qualidade dos trabalhos efetuados em todas as atividades diárias. Assim, todos os novos colaboradores recebem uma formação inicial, atualizada através de formação contínua, sobre aspetos da teoria e aplicações do conceito de Garantia de Qualidade, Sensibilização Ambiental, Boas Práticas de Fabrico e/ou Laboratório ou outros referenciais relevantes, considerando a atividade que desempenham.

#### **3.1.2. Aquisição de conhecimentos amplos**

O principal projeto desenvolvido durante o estágio consistiu no suporte regulamentar às exigências da IF no sentido de cumprirem os requisitos e boas práticas no âmbito de *Data Integrity*. O conceito de *Data Integrity* pode ser definido como o grau em que os dados são completos, consistentes, exatos e confiáveis ao longo do seu ciclo de vida. Sendo assim, neste projeto elaborei avaliações de risco para definir a periodicidade de revalidação de folhas de cálculo e softwares tendo como base a *ICHQ9 Risk Management*. De uma forma geral, no caso das folhas de cálculo, tendo em conta premissas como a frequência de utilização das folhas, a acessibilidade, a criticidade e finalidade dos dados gerados, foram estabelecidos *scores*. Consoante o *score* final foram definidos os períodos de revalidação. As folhas de cálculo cuja data de revalidação tenha sido ultrapassada, foram sujeitas a revalidação de forma a garantir elevados níveis de confiança na adequação das fórmulas de cálculo e nos resultados obtidos.

Posteriormente, no âmbito das alterações das exigências da Farmacopeia Europeia, é necessário que as IF elaborem uma avaliação de risco para avaliar a necessidade de inclusão da análise de impurezas elementares na análise de rotina da água. Em articulação com o Departamento da Consultadoria em Qualidade, construí uma avaliação de risco para avaliar a presença de impurezas elementares na água purificada utilizada nas instalações do LEF.

Por último, acompanhei um processo de validação de método de limpeza. A validação da limpeza é a geração de provas documentadas de que uma limpeza aprovada providenciará as instalações e o equipamento adequados para o fabrico de produtos farmacêuticos. Por conseguinte, o objetivo é verificar a eficácia dos procedimentos de limpeza relativos à remoção

adequada dos resíduos ativos, agentes de limpeza e contaminantes microbiológicos, de acordo com limites de aceitação pré-definidos. As diferentes amostras segundo o protocolo da validação do método de limpeza são analisadas com recurso à Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC – do inglês, *High Profile Liquid Chromatography*), de forma a ser possível determinar se o método utilizado é o adequado e se os resultados obtidos são válidos.

Estas tarefas conduziram à aquisição de novos conhecimentos e ao enriquecimento da minha formação, permitindo-me aplicar conceitos relativos a unidades curriculares como Toxicologia e Análises Toxicológicas, Métodos Instrumentais de Análise e Tecnologia Farmacêutica.

### **3.1.3. Interdisciplinaridade entre departamentos**

No decorrer dos projetos propostos tive a possibilidade de contactar com outros departamentos nomeadamente, o departamento de Consultadoria de Qualidade e o departamento de Qualidade, Segurança e Ambiente. Esta proximidade com outros departamentos permitiu-me ter uma perspetiva global dos trabalhos que são desenvolvidos em cada um deles e como todos estão interligados na IF.

## **3.2. Pontos Fracos (Weaknesses)**

### **3.2.1. Localização das instalações**

O LEF está localizado na Urbanização da Fábrica da Pólvora, Barcarena – Lisboa, uma localização de difícil acesso devido à inexistência de transportes públicos nas proximidades.

### **3.2.2. Inconsistência no fluxo de trabalho**

No decorrer do estágio existiram inconsistências no fluxo de trabalho atribuído. Apesar de, na maioria das vezes me terem sido atribuídas funções por vários colaboradores, impondo uma gestão de tempo e organização, existiram períodos nos quais as atividades atribuídas eram diminutas. Contudo, percebo a dificuldade em conciliar a presença de estagiários, que precisam de apoio na realização das tarefas, com outras atividades realizadas no fluxo de trabalho da instituição, como auditorias e inspeções.

### **3.2.3. Pouco contacto com a área de análise/laboratorial**

Embora tenha tido a oportunidade de acompanhar alguns ensaios associados à componente laboratorial, a maioria das tarefas atribuídas foram de cariz teórico. Apesar disso, o acompanhamento do trabalho de analistas do departamento de DA&Val e Controlo de Qualidade e Estabilidades permitiu-me conhecer a área mais prática associada à IF e desenvolver o conhecimento sobre os métodos e ensaios realizados. Destaco a ampliação de



conhecimentos práticos no âmbito de HPLC, uma técnica de separação de compostos acoplada a um detetor que permite a sua identificação e quantificação, que apesar de ser uma técnica abordada ao longo do curso de MICF, é apenas uma abordagem teórica.

### **3.3. Oportunidades (*Opportunities*)**

#### **3.3.1. Realização do estágio curricular num ramo diferenciador**

A possibilidade de realizar parte do estágio curricular na área de IF é uma oportunidade excelente para estabelecer um primeiro contacto com este ramo, constituindo uma mais-valia no meu futuro profissional.

#### **3.3.2. Desenvolvimento de competências informáticas (*Microsoft Office*)**

No decurso das minhas atividades como estagiária no DA&Val, recorri diariamente a ferramentas do *Microsoft Office*. Dada a complexidade de funções do software, ao longo dos diferentes projetos pude desenvolver competências informáticas ao nível do *Microsoft Excel*<sup>®</sup> e *Microsoft Word*<sup>®</sup>.

#### **3.3.3. Reforço do inglês**

Grande parte da literatura, como *guidelines* europeias, e documentos elaborados no LEF são redigidos em inglês. Assim, este contacto com a língua inglesa no desenvolvimento de atividades no LEF permitiu-me desenvolver e aperfeiçoar as minhas aptidões.

#### **3.3.4. Participação na conferência internacional sobre a canábis medicinal**

No período entre 14 a 16 de junho de 2021 tive a oportunidade de participar numa conferência internacional subordinada ao tema: “*GMP for Cannabis – what you need to know*”. A participação nesta conferência revelou-se ser uma oportunidade única para adquirir conhecimentos na área da canábis medicinal, uma área emergente.

### **3.4. Ameaças (*Threats*)**

#### **3.4.1. Ausência de farmacêuticos na componente laboratorial do LEF**

No decorrer do estágio no LEF, apercebi-me que o número de farmacêuticos a exercer funções laboratoriais é nula. Apesar de 46% dos colaboradores serem farmacêuticos, a sua maioria exerce funções em áreas regulamentares ou de supervisão de atividades, estando menos dedicados à componente laboratorial e analítica da IF. Considero este facto uma ameaça ao exercício da profissão farmacêutica dado que os farmacêuticos são profissionais altamente qualificados para o exercício de funções laboratoriais no setor da IF.

#### **4. Considerações Finais**

O estágio curricular no LEF permitiu-me estar em contacto com uma das saídas profissionais enquanto farmacêutica. Apesar de inicialmente a área de DA&Val não ter sido uma opção de interesse, o estágio revelou-se uma experiência enriquecedora, na qual tive a oportunidade de desenvolver novas competências relacionadas com a perspetiva analítica e de validação.

Este estágio foi uma experiência gratificante, que permitiu o meu crescimento profissional e pessoal e acredito que seja um ponto de diferenciação em relação a outros profissionais.

Findada esta oportunidade, faço um balanço bastante positivo desta jornada. Resta agradecer ao LEF pela oportunidade, disponibilidade, conhecimentos transmitidos e simpatia de todos os colaboradores.

## 5. Referências Bibliográficas

1. INFOSAÚDE - **Infosaúde: sobre nós | LinkedIn** [Acedido a 9 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.linkedin.com/company/infosaude/about/>
2. LEF - **Desenvolvimento Analítico e Validação** [Acedido a 9 de julho de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.lef.pt/pt/servicos/Paginas/desenvolvimento\\_analitico\\_validacao.aspx](https://www.lef.pt/pt/servicos/Paginas/desenvolvimento_analitico_validacao.aspx)
3. EUROPEAN COMISSION - Eudralex - Good Manufacturing Practice guidelines. **European Commission Health and Consumers Directorate-General**. 4: January 2013 (2012) 8.

## **Parte III**

---

### **Monografia**

# Fitoterapia na Alopecia Androgenética

Sob orientação do Professor Doutor Artur Figueirinha.

## **Lista de Figuras**

<b>Figura 1.</b> Anatomia da unidade pilossebácea.....	34
<b>Figura 2.</b> Ciclo Piloso .....	37
<b>Figura 3.</b> Escala de Hamilton-Norwood.....	38
<b>Figura 4.</b> Escala de Ludwig .....	38
<b>Figura 5.</b> Miniaturização do folículo piloso.....	39

## **Lista de Tabelas**

<b>Tabela 1.</b> Características dos diferentes tipos de cabelo.....	35
<b>Tabela 2.</b> Correlação entre os diferentes fármacos utilizados na terapêutica da AAG e os seus efeitos adversos .....	50
<b>Tabela 3.</b> Evidências in vivo em modelos animais de algumas das plantas utilizadas na terapêutica fitoterápica da AAG .....	59
<b>Tabela 4.</b> Evidências clínicas de algumas das plantas utilizadas na terapêutica fitoterápica da AAG.....	61
<b>Tabela 5.</b> Ingredientes ativos de alguns dos suplementos e cosméticos comercializados em Portugal para a AAG.....	63

## **Lista de Abreviaturas**

**5 $\alpha$ R** – 5 $\alpha$ -Redutase

**5 $\alpha$ R1** – 5 $\alpha$ -Redutase tipo 1

**5 $\alpha$ R2** – 5 $\alpha$ -Redutase tipo 2

**AAG** – Alopecia Androgenética

**BB** – Bilobalídeo

**DHT** – 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona

**E2** – Estradiol

**EGCG** – epigallocatequina-3-galato

**EMA** – *European Medicines Agency*

**ETE** – Extrato Etanólico

**FAGA** – Alopecia de padrão feminino

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**GKB** – Ginkgolídeo B

**GS** – Glândula sebácea

**HBP** – Hiperplasia Benigna da Próstata

**IGF-I** – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina I

**LLLT** – Tratamento com laser de baixa intensidade

**MAGA** – Alopecia de padrão masculino

**MO** – Minoxidil por via oral

**MP** – Músculo Piloerector

**OSA** – Óleo de Semente de Abóbora

**PD** – Papila Dérmica

**PGD2** – Prostaglandina D2

**PGE2** – Prostaglandina E2

**PGF2** – Prostaglandina F2

**PGs** – Prostaglandinas

**PTE** – Extrato de Éter de Petróleo

**RA** – Recetor de Androgénio

**SGTA** – stigmast-5-en-3-O glucopiranosidetriacetato5<sup>1</sup>-ol

**SNP** – Polimorfismo de Nucleotídeo Único

**UV** – Ultravioleta

**VEGF** – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

## Resumo

A alopecia androgenética (AAG) é uma das causas mais frequente de queda de cabelo que afeta aproximadamente 50% da população adulta mundial, com uma maior prevalência nos homens. O excesso 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT), produto da conversão irreversível da testosterona pela 5 $\alpha$ -redutase (5 $\alpha$ R), induz a miniaturização do folículo piloso e alterações no ciclo piloso levando à queda de cabelo. Outros fatores como a influência genética, fatores ambientais, estilo de vida e inflamação estão envolvidos na patogênese da AAG. Até o momento, os únicos medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento da AAG são o minoxidil por via tópica e finasterida oral. Porém, ambos estão associados a efeitos adversos indesejados como dermatites de contacto, diminuição da libido e disfunção erétil surgindo a fitoterapia como alternativa à terapêutica convencional. A literatura disponível sugere que os produtos à base de plantas têm propriedades capazes de interferir em processos relacionados com a patogênese da doença com a vantagem de apresentarem menos efeitos adversos. Na presente monografia, são resumidas as atividades de plantas como *Serenoa repens* (Bartr.) Small, *Cucurbita pepo* L., *Cuscuta reflexa* R., *Eclipta alba* L., *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Equisetum arvense* L., *Hibiscus rosa-sinensis* L., *Capsicum annuum* L., *Ginkgo biloba* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Glycyrrhiza glabra* L. e *Panax ginseng* C.A. Meyer, frequentemente incluídas em formulações utilizadas na terapêutica fitoterápica da AAG. Contudo, os estudos sobre sua eficácia e segurança ainda são limitados. Muitas plantas não foram testadas em ensaios clínicos, tendo apenas evidências *in vivo* em animais ou *in vitro* para o crescimento do cabelo. Assim, ainda são necessários mais estudos no âmbito da fitoterapia como terapêutica alternativa na AAG.

**Palavras-chave:** Alopecia androgenética, Fitoterapia, Eficácia, Segurança.



## **Abstract**

Androgenetic alopecia (AGA) is one of the most frequent causes of hair loss that affects approximately 50% of the adult population worldwide, with a higher prevalence in men. The high levels of 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT), a product of the irreversible conversion of testosterone by 5 $\alpha$ -reductase (5 $\alpha$ R), induces the miniaturization of the hair follicle and changes in the hair cycle, leading to hair loss. Other factors such as genetic influence, environmental factors, lifestyle and inflammation are involved in the pathogenesis of AGA. So far, the only drugs approved by the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) for the treatment of AGA are topical minoxidil and oral finasteride. However, both are associated with unwanted adverse effects such as contact dermatitis, decreased libido and erectile dysfunction, emerging phytotherapy as an alternative to conventional therapy. The available literature suggests that herbal products have properties capable of interfering with processes related to the pathogenesis of the disease with the advantage of having fewer adverse effects. In this monograph, the activities of plants such as *Serenoa repens* (Bartr.) Small, *Cucurbita pepo* L., *Cuscuta reflexa* R., *Eclipta alba* L., *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Equisetum arvense* L., *Hibiscus rosa-sinensis* L., *Capsicum annuum* L., *Ginkgo biloba* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Glycyrrhiza glabra* L. and *Panax ginseng* C.A. Meyer, often included in phytotherapy formulations used in AGA, are summarized. However, studies on its beneficial effects and safety are still limited. Many plants have not been tested in clinical trials, having only *in vivo* in animals or *in vitro* evidence for hair growth. Thus, more studies are still needed in the field of phytotherapy as an alternative therapy in AGA.

**Keywords:** Androgenetic alopecia, Phytotherapy, Effectiveness, Safety.

## I. Introdução

O cabelo é símbolo de saúde, vitalidade e sensualidade. Desempenha funções biológicas úteis como proteção solar e isolamento térmico.<sup>1</sup> No Homem, apesar de não ter uma função imprescindível, assume um papel importante na comunicação e afirmação de identidade.<sup>2</sup>

A queda de cabelo é um processo natural que ocorre diariamente e integra o ciclo de renovação do folículo piloso. É normal uma perda diária de 50 a 150 fios de cabelo.<sup>3</sup> Todavia, alguns fatores podem contribuir para uma queda de cabelo mais expressiva.<sup>2</sup> Dada a importância do cabelo na aparência, uma queda de cabelo significativa tem um impacto negativo na autoestima, nas relações pessoais e sociais.<sup>1</sup>

A alopecia androgenética (AAG) é uma das causas mais frequentes de queda de cabelo que afeta aproximadamente 50% da população adulta mundial.<sup>1</sup> A probabilidade de AAG aumenta com a idade, afetando com maior prevalência os homens.<sup>4</sup> É um processo geneticamente predeterminado que consiste na perda gradual e padronizada de cabelo visível.<sup>5</sup> A testosterona é convertida em 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT) pela enzima 5 $\alpha$ -redutase (5 $\alpha$ R). A DHT liga-se ao recetor de androgénio (RA) presente nos folículos pilosos, desencadeando alterações no ciclo piloso e uma miniaturização do folículo piloso, que conduz progressivamente à conversão do cabelo terminal em velo, um cabelo mais fino, menos pigmentado e curto.<sup>4</sup> No homem a AAG é uma condição dependente de androgénios, no entanto na mulher o papel destas hormonas ainda não é totalmente compreendido.<sup>6</sup> Fatores ambientais e estilo de vida também estão envolvidos na patogénese da AAG.

Até o momento, os únicos medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento da AAG são o minoxidil por via tópica e finasterida oral. No entanto, ambos estão associados a efeitos adversos indesejados, pelo que há necessidade de novas soluções terapêuticas.<sup>7</sup>

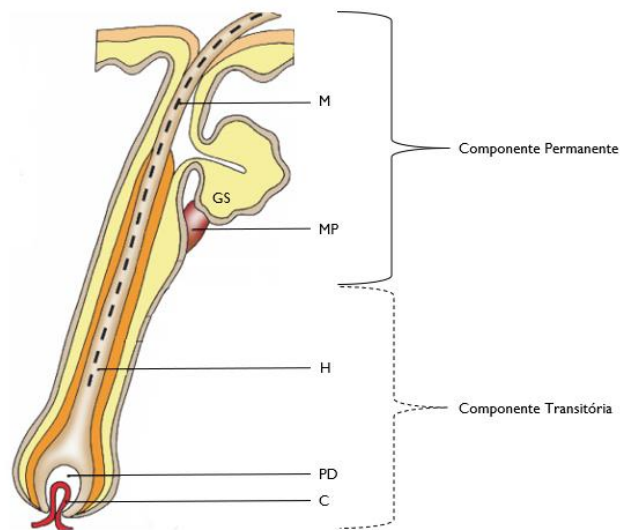
Nos últimos anos tem-se verificado um aumento da procura de produtos naturais seguros e eficazes, surgindo a fitoterapia como uma alternativa aos tratamentos convencionais.<sup>7</sup> O objetivo desta monografia é avaliar o estado atual do conhecimento no respeito à eficácia e segurança da fitoterapia no tratamento da AAG. Numa primeira parte, serão referidas noções gerais sobre o folículo piloso e o ciclo piloso. Posteriormente, será abordada a patogénese da AAG em conjunto com a sua prevalência e classificação clínica. Finalmente serão expostas as abordagens farmacológicas e fitoterápicas, incluindo uma discussão sobre a eficácia e segurança da fitoterapia no tratamento da AAG.

## I.1. Cabelo, Estrutura e Desenvolvimento do Folículo Piloso

O cabelo é um biomaterial filamentosso, exclusivo de mamíferos, composto por queratina que se encontra em constante renovação.<sup>8</sup>

O folículo piloso é um mini órgão complexo e juntamente com a glândula sebácea e o músculo piloerector constitui a unidade pilossebácea.<sup>2</sup>

O tamanho e forma de um folículo piloso varia consoante a sua localização, no entanto todos têm a mesma estrutura básica (Figura 1).<sup>2</sup>



**Figura 1. Anatomia da unidade pilossebácea.** O folículo piloso juntamente com a glândula sebácea (GS) e o músculo piloerector (MP) constitui a unidade pilossebácea. O crescimento do cabelo resulta da proliferação dos queratinócitos da matriz no bulbo, parte integrante da papila dérmica (PD). A nutrição é garantida por meio de uma alça capilar (C), especialmente saliente nos cabelos terminais. O folículo piloso pode ser dividido em dois componentes: componente permanente e superficial, que mantém a sua estrutura quase inalterada, e um componente transitório que é regenerado a cada ciclo piloso. A haste (H) de cabelo terminal é provida de medula (M), contrariamente aos restantes tipos de cabelo.<sup>2</sup> (Adaptado de <sup>2</sup>).

Existe uma distribuição e determinação fenotípica precisa do folículo piloso na superfície corporal durante o seu desenvolvimento por exemplo, no couro cabeludo, onde há um predomínio de folículos pilosos, os cabelos formados são longos enquanto nas sobrancelhas, o número de folículos pilosos é menor e os cabelos formados são curtos.<sup>3</sup> Os folículos pilosos ocorrem em várias áreas do corpo à exceção das palmas das mãos, solas dos pés, glândula peniana e pequenos lábios.<sup>2</sup>

No Homem, o desenvolvimento dos folículos pilosos inicia-se entre a 8<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> semana de gestação e envolve uma interação entre o mesenquima e o epitélio subjacente. É um processo que compreende uma sequência de sinais e diferentes estágios de desenvolvimento que culminam com as primeiras fibras de cabelo a emergirem da pele – o cabelo lanugo.<sup>2</sup> Após o

nascimento não há formação de novos folículos. Porém, durante a vida, podem ocorrer alterações no tamanho dos mesmos, por exemplo, devido a hormonas.<sup>3</sup> Em adulto, existem cerca de 5 milhões de folículos pilosos sendo que 80000 a 150000 estão localizados no couro cabeludo.<sup>1</sup>

Tanto o desenvolvimento dos folículos pilosos como o ciclo piloso dependem da interação entre o epitélio folicular e a papila dérmica (PD). A PD induz a formação de folículos pilosos a partir do epitélio subjacente durante o desenvolvimento fetal e induz a renovação da componente transitória do folículo em cada ciclo piloso.<sup>3</sup> Assim, a PD é considerada como o “centro de comando” do folículo piloso.<sup>1</sup>

O crescimento do cabelo resulta da proliferação dos queratinócitos da matriz do bulbo, parte constituinte da PD, sendo um processo cumulativo.<sup>1,2</sup> Acredita-se que a PD, composta de fibroblastos especializados e com propriedades indutoras, controla o número de células da matriz e, conseqüentemente, o tamanho do cabelo.<sup>3</sup>

## 1.2. Tipos de Cabelo

É possível diferenciar quatro tipos de cabelo de acordo com a estrutura, espessura, tamanho, forma da fibra capilar e tempo de permanência no corpo. As formas: lanugo, velo, intermediária e terminal podem oscilar de categoria, alterando o seu tamanho e produção de fibra capilar (Tabela 1). O lanugo surge durante o desenvolvimento fetal e é o primeiro cabelo a emergir em resultado do desenvolvimento de um folículo piloso. É um cabelo fino, levemente pigmentado e sem medula. Pode surgir em casos de hipertricoses, crescimento excessivo. O cabelo velo surge ainda no útero e é o tipo de cabelo mais proeminente no período pós-natal. É um cabelo fino, pouco pigmentado, não medulado que cresce ao longo da vida. Após o nascimento, o cabelo vai crescendo surgindo o cabelo intermediário que é caracterizado por uma cutícula áspera, pigmentação difusa e medula fragmentada ou ausente. O cabelo terminal apresenta um diâmetro superior em comparação com os restantes tipos de cabelo. É fortemente pigmentado e consegue atingir um comprimento significativo. O seu tamanho e a forma varia consoante a sua localização e função, podendo estar envolvido na proteção da luz ultravioleta (UV) ou atuar como isolante contra as variações de temperatura.<sup>2</sup>

**Tabela 1.** Características dos diferentes tipos de cabelo.

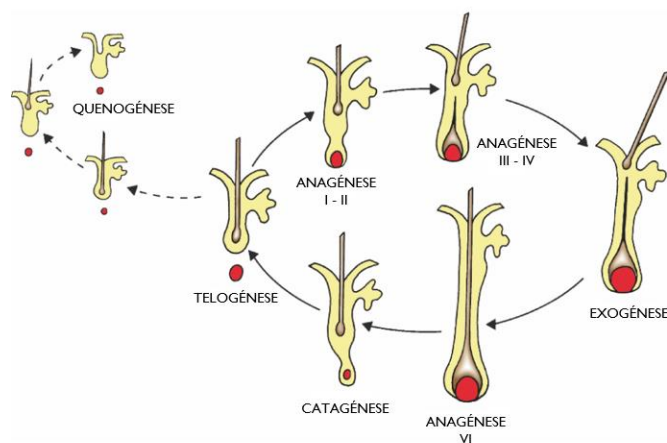
Tipo de Cabelo	Características
Lanugo	<30 µm diâmetro; >2 mm comprimento
Velo	<30 µm diâmetro; <2 mm comprimento
Intermédio	>30 µm diâmetro; <60 µm diâmetro; >2 mm comprimento
Terminal	>60 µm diâmetro; >2 mm comprimento

### **I.3. Ciclo Piloso**

No Homem, o ciclo piloso é assíncrono, ou seja, cada fio de cabelo é independente e está no seu próprio estágio de desenvolvimento.<sup>8</sup> A finalidade desta renovação rítmica ainda não é bem compreendida, mas algumas hipóteses incluem a excreção de compostos prejudiciais e proteção contra a degeneração maligna.<sup>1</sup>

A renovação rítmica da componente transitória do folículo piloso constitui o ciclo piloso que compreende três fases principais: anagénese, catagénese e telogénese.<sup>2</sup> Com o avanço científico, nos últimos anos foram acrescentadas duas novas fases, a exogénese e quenogénese (Figura 2).<sup>2,8</sup>

A anagénese é a fase de crescimento do cabelo, as células estão metabolicamente ativas com uma elevada taxa de proliferação e diferenciação. Cerca de 85% a 90% dos folículos pilosos encontram-se nesta fase. A duração da anagénese varia com o tamanho e localização corporal do folículo piloso sendo geneticamente predeterminada. No couro cabeludo, a anagénese dura entre 2 a 6 anos e conseqüentemente, determina o comprimento do cabelo. A catagénese dura algumas semanas sendo caracterizada pela suspensão de produção de proteínas e pigmento, involução controlada do folículo piloso em resultado da apoptose de queratinócitos e reestruturação fundamental da matriz extracelular. O processo apoptótico é predeterminado e importante para a remoção de folículos degenerados e não funcionantes.<sup>1,2</sup> A catagénese é a primeira fase a ocorrer após a formação do folículo piloso. Cerca de 1% dos folículos pilosos encontram-se nesta fase.<sup>2</sup> A telogénese no couro cabeludo dura em média 3 meses e é uma fase quiescente relativamente à proliferação e atividade bioquímica.<sup>1,8</sup> Ocorre o desprendimento do cabelo que é removido do folículo geralmente ao pentear ou durante a lavagem.<sup>3</sup> 10% a 15% dos folículos pilosos do couro cabeludo encontram-se nesta fase.<sup>2</sup> Completada a telogénese, são enviados sinais e os folículos pilosos reentram na fase de crescimento, anagénese, recomeçando um novo ciclo piloso. Investigações recentes sugerem que o desprendimento da haste capilar é um processo ativo e controlado que difere da fase de repouso característica da telogénese.<sup>1,2</sup> Dessa forma, surgiu o termo exogénese para descrever o desprendimento da haste capilar em resultado de um evento proteolítico. A quenogénese é a fase do ciclo piloso em que o folículo piloso permanece vazio após o desprendimento do cabelo na telogénese e antes de uma nova anagénese.<sup>2</sup>



**Figura 2. Ciclo piloso.** A renovação rítmica da componente transitória do folículo piloso compreende três fases principais: anagéne, catagéne e telogéne. Recentemente, foram acrescentadas duas novas fases, a exogéne e quenogéne.<sup>2</sup> (Adaptado de <sup>2</sup>).

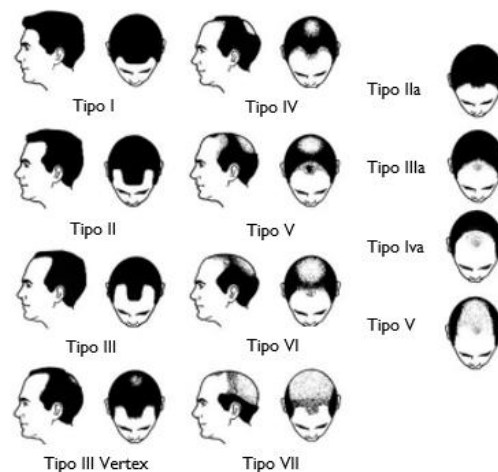
## 2. Alopecia Androgénica

O termo AAG é utilizado para descrever a perda progressiva de cabelo do couro cabeludo em homens e mulheres geneticamente suscetíveis.<sup>9</sup>

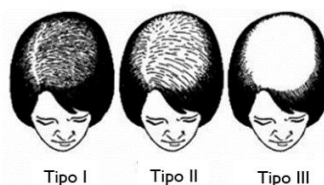
### 2.1. Prevalência e classificação clínica

A AAG manifesta-se em ambos os sexos, com maior expressão nos homens, e a prevalência aumenta com a idade. Afeta aproximadamente 30% dos homens com 30 anos e, aos 50 anos pelo menos 50% são afetados.<sup>9,10</sup> Estudos sobre a prevalência em mulheres afirmam que 6% das mulheres com menos de 50 anos são afetadas e, a partir dos 70 anos a proporção aumenta para 30% a 40%.<sup>10</sup> A prevalência também pode diferir consoante a raça ou etnia. Estudos comprovam que caucasianos tem uma probabilidade superior de desenvolver AAG em comparação com a população africana e japonesa.<sup>11,12</sup>

A queda de cabelo na AAG segue um padrão definido em homens e mulheres podendo ser referida como alopecia de padrão masculino (MAGA) nos homens e como alopecia de padrão feminino (FAGA) nas mulheres.<sup>13</sup> Apesar de já existir um sistema de classificação universal, o sistema de classificação mais utilizado para descrever padrões de queda de cabelo é a escala de Hamilton-Norwood para homens (Figura 3) e a escala de Ludwig para mulheres (Figura 4).<sup>14</sup>



**Figura 3. Escala de Hamilton-Norwood.** Inicialmente, a alopecia de padrão masculino (MAGA) manifesta-se com uma recessão bitemporal, seguida por um afinamento progressivo na área frontal e no vértice (parte superior) do couro cabeludo, levando eventualmente à perda completa de cabelo visível nesta zona. O cabelo da zona parietal marginal e occipital permanece, no entanto pode continuar a diminuir e desaparecer.<sup>9</sup> Segundo a escala de Hamilton-Norwood, existem sete níveis de MAGA que vão desde a perda mínima de cabelo (tipo I) até ao nível mais grave (tipo VII), caracterizado por uma tira de cabelo ao longo da região occipital.<sup>13</sup> (Adaptado de <sup>14</sup>).



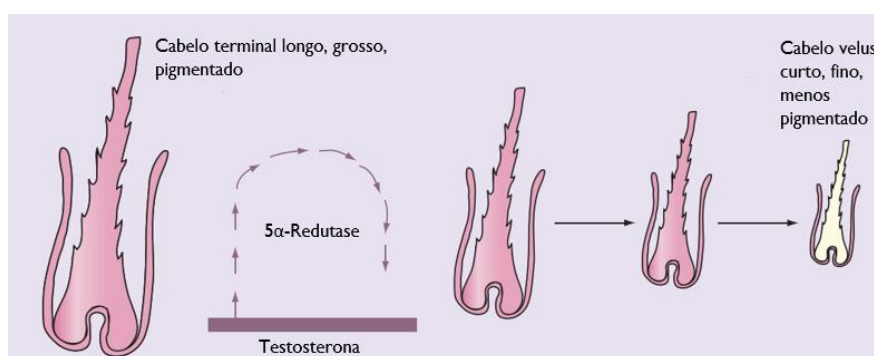
**Figura 4. Escala de Ludwig.** Embora as mulheres possam exibir o padrão masculino, geralmente mostram um padrão Ludwig onde a alopecia de padrão feminino (FAGA) é caracterizada por um afinamento difuso da coroa com preservação da linha do cabelo frontal.<sup>13</sup> Erich Ludwig classificou a FAGA em três tipos com base na densidade de cabelo na área centro-parietal. No tipo I manifesta-se uma alopecia mínima que pode progredir para o tipo III, o tipo mais grave.<sup>14</sup> (Adaptado de <sup>14</sup>).

## 2.2. Patogénese da AAG

A patogénese da AAG é diferente no homem e na mulher. A literatura no âmbito da fisiopatologia da AAG revela que esta surge de uma interação de fatores hormonais, genéticos, epigenéticos, ambientais e microinflamatórios que provocam alterações na dinâmica do ciclo piloso e a miniaturização gradual do folículo piloso.<sup>15</sup> Na AAG, a cada passagem pelo ciclo piloso, a duração da anagénesse diminui e a duração da telogénese aumenta. Sendo a duração anagénesse o fator determinante para o comprimento do cabelo, o comprimento do novo cabelo formado vai ser inferior ao comprimento do cabelo antecessor. Chegará a uma altura em que a duração da anagénesse será tão curta que o comprimento do cabelo formado não será suficiente para que atinga a superfície da pele ficando visível apenas um poro. A duração da quenogénese também é afetada. Existe o aumento da duração da quenogénese, período em que o folículo piloso permanece vazio entre a queda de cabelo e o início da fase de

crescimento. Estas alterações levam a uma redução do número de fios de cabelo presentes no couro cabeludo contribuindo para a apresentação clínica da AAG.<sup>5,9</sup>

O processo de miniaturização do folículo piloso ocorre ao longo de vários ciclos levando a uma redução do tamanho e da profundidade do folículo piloso na pele culminando com a produção de fios de cabelos mais curtos e claros (Figura 5).<sup>16</sup> Existe uma perda gradual e padronizada de cabelo visível que resulta da transformação de cabelos terminais longos, espessos e pigmentados em cabelos velos curtos, finos, pouco pigmentados e quase invisíveis.<sup>5,16</sup>



**Figura 5. Miniaturização do folículo piloso.** Os androgénios contribuem para a miniaturização do folículo piloso no couro cabeludo, ao longo de vários ciclos, em regiões padronizadas. Induzem-nos a produzir cabelos progressivamente menores, mais finos e menos pigmentados, até que os cabelos terminais sejam substituídos por cabelos velos e conseqüentemente, a área pareça calva.<sup>16</sup> (Adaptado de <sup>17</sup>).

Além dos androgénios, outros fatores parecem contribuir para a miniaturização do folículo piloso na AAG. Estudos concluíram que o músculo piloerector tem um papel importante na manutenção da integridade do folículo piloso e ao degenerar é substituído por tecido adiposo que contribui para a miniaturização e queda de cabelo. No entanto, esta hipótese ainda não está completamente compreendida.<sup>6</sup>

A miniaturização do folículo também pode ser devida a uma redução no tamanho e número de células da PD.<sup>6</sup> A PD como “centro de comando” determina o tamanho do bulbo capilar e o tamanho e diâmetro da haste capilar. Assim, é fácil perceber que alterações no número de células da PD ou na sua atividade secretora podem levar a uma miniaturização do folículo piloso.<sup>1</sup>

### 2.2.1. Efeito dos androgénios

Os androgénios modificam a interação entre o mesenquima e o epitélio subjacente afetando o crescimento do cabelo, o tamanho e as células da PD e a atividade dos queratinócitos e melanócitos.<sup>6</sup> Os androgénios ultrapassam a membrana plasmática e ligam-se



a proteínas intracelulares específicas, os recetores de androgénios. O RA localizado na PD é constituído por um domínio de ligação ao ligante e por um domínio de ligação ao DNA. O androgénio ao ligar-se ao domínio do ligante causa uma mudança conformacional do recetor que permite a ligação do complexo recetor-ligante ao DNA. O complexo recetor-ligante atua então como um fator de transcrição, regulando a expressão de genes sensíveis a androgénios.<sup>9,16</sup> A cascata de sinalização resultante pode levar à inibição ou estimulação da síntese de proteínas que alteram os processos celulares.<sup>5</sup>

Os primeiros estudos sobre a influência hormonal na MAGA foram realizados por Hamilton que demonstrou que a castração antes da puberdade prevenia a MAGA, mas que as injeções subsequentes de testosterona induziam a MAGA.<sup>15</sup> É aceite que nos homens os níveis normais de androgénios são suficientes para causar AAG. A testosterona é o principal androgénio circulante que pode ser metabolizado e convertido em DHT, um androgénio cinco vezes mais potente e com uma afinidade superior para o RA.<sup>16</sup> A 5 $\alpha$ R é responsável por esta conversão irreversível e tem duas isoformas, tipo I e tipo II, sendo que a sua expressão varia de acordo com a localização no corpo.<sup>6</sup> Tanto a testosterona como a DHT são capazes de se ligar ao domínio do ligante e regular a expressão génica.<sup>16</sup> Um estudo *in vitro* demonstrou que a testosterona e a DHT induzem a apoptose nas células da PD evidenciando o seu papel na AAG.<sup>18</sup> Outros estudos detetaram concentrações aumentadas de DHT, 5 $\alpha$ R e do RA no couro cabeludo com alopecia em comparação com um couro cabeludo sem alopecia, apontando o papel destes fatores na queda de cabelo.<sup>9</sup> Portanto, a MAGA requer androgénios circulantes, RA e a enzima 5 $\alpha$ R.<sup>16</sup>

Por outro lado, a AAG foi observada em mulheres com síndrome de insensibilidade a androgénios, sugerindo que a FAGA possa atuar por mecanismos independentes de androgénios.<sup>15</sup> Na mulher o papel destas hormonas na AAG ainda não é totalmente compreendido.<sup>6</sup> A diferença de padrões de alopecia masculina e feminina pode residir no facto da atividade da 5 $\alpha$ R ser três vezes superior nos homens e a concentração de aromatase ser cinco vezes superior no couro cabeludo feminino, criando um ambiente hormonal diferente na FAGA.<sup>5</sup>

A aromatase é responsável pela conversão de testosterona em estradiol (E2), bem como de androstenediona em estrona.<sup>5</sup> Conrad e Paus, demonstraram num ensaio *in vitro* que o E2 atua no folículo piloso prolongando a anagénes e diminuindo a telogénese independentemente do sexo.<sup>19</sup>

### **2.2.2. Papel das prostaglandinas**

O papel das prostaglandinas (PGs) na regulação do ciclo piloso tem vindo a ganhar importância nos últimos anos.<sup>20</sup> O seu exato mecanismo de ação na patogénese da AAG ainda não está bem estabelecido. Dados clínicos demonstram que a prostaglandina D2 (PGD2) inibe o crescimento do cabelo e está presente em grandes quantidades no couro cabeludo calvo masculino. Em contraste, a prostaglandina E2 (PGE2) e a prostaglandina F2 (PGF2) estimulam o crescimento do cabelo, mas os seus níveis estão reduzidos no couro cabeludo calvo sugerindo que um desequilíbrio nas PGs pode estar envolvido na patogénese da AAG.<sup>21</sup>

### **2.2.3. Influência genética**

A influência genética na AAG é pronunciada.<sup>16</sup> Em 1916, Dorothy Osborn conduziu os primeiros estudos sobre a predisposição genética da AAG sugerindo um traço dominante no homem e um traço recessivo nas mulheres.<sup>22</sup> Em 1984, Kuster e Happle reavaliaram o carácter hereditário da AAG e apresentaram argumentos defendendo um modelo poligénico. Na sua análise, a prevalência da AAG seguiu uma distribuição normal, evidenciando toda a gama de fenótipos, desde nenhuma evidência de queda de cabelo até um couro cabeludo totalmente calvo. Ademais, apontaram que as características hereditárias determinadas por um único gene raramente ocorrem numa frequência superior de 1 em 1000 e, embora a frequência exata da AAG seja difícil de determinar, foi estimada entre 40% e 60% em homens.<sup>9</sup> Assim, o modelo de hereditariedade poligénica sugerido por Kuster e Happle, onde o fenótipo é o resultado da ação de vários genes e quanto maior a combinação de mutações, maior a predisposição genética para a AAG, é atualmente o modelo mais aceite.<sup>3,4</sup>

O primeiro elemento hereditário descoberto na MAGA foi um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) no exon I do gene do RA no cromossoma X. Os estudos demonstraram que este SNP é quase universal em pacientes com MAGA mas que também está presente em grandes quantidades em homens não calvos, sugerindo que este SNP é necessário, mas não é o único responsável pela manifestação de MAGA.<sup>15</sup> Como o gene RA está localizado no cromossoma X não explica a forte concordância da transmissão de pais para filhos.<sup>10</sup> Ellis e Harrap concluíram que 81,5% dos filhos calvos têm pais calvos (tipo III ou superior da escala de Hamilton-Norwood) pelo que seria de esperar que estivesse envolvido um gene herdado paternalmente, por exemplo um gene localizado no cromossoma Y.<sup>16</sup> Da mesma forma, a incidência de um polimorfismo do gene *StuI* está associada à MAGA. Um comprimento superior do SNP de *StuI* está associado ao aumento da expressão de RA e ao aumento do risco de MAGA.<sup>15</sup> Resumidamente, imensos polimorfismos genéticos estão a ser

estudados, pelo que a natureza genética da MAGA ainda não está completamente compreendida.

A influência genética na FAGA também ainda não é conhecida. Os estudos já realizados não associam a FAGA a elementos genómicos específicos e não foi demonstrada uma associação entre a FAGA e os genes identificados na MAGA.<sup>15</sup>

#### **2.2.4. Epigenética e influência de fatores ambientais e estilo de vida**

O estilo de vida e o ambiente em redor influenciam e podem exacerbar a AAG. O metabolismo, a exposição ambiental (radiação UV, poluentes, micróbios) e o estilo de vida (por exemplo, tabagismo) são fontes de *stress* oxidativo que têm impacto no ciclo piloso e consequentemente, podem ser fatores desencadeantes da alopecia.<sup>23</sup>

Estudos epigenéticos em gémeos monozigóticos comprovam que o estilo de vida tem influência no desenvolvimento da AAG. Os estudos em gémeos de ambos os sexos mostraram que, mesmo com a mesma genética, os gémeos desenvolvem diferentes estágios da AAG em diferentes tempos que podem estar relacionados com as diferenças nos seus hábitos de vida (tabagismo, ingestão excessiva de álcool, duração do exercício).<sup>24,25</sup>

#### **2.2.5. Papel da Microinflamação**

O papel da microinflamação também foi investigado e demonstrou-se que a presença de células inflamatórias no folículo produz uma fibrose progressiva da zona perifolicular, resultando em lesões celulares que comprometem o ciclo piloso e, por consequência, levam a queda de cabelo.<sup>6</sup> A hipótese mais aceite para a génese da microinflamação é que os níveis altos de androgénios induzem a hipertrofia da glândula sebácea e consequente secreção de sebo, fonte de nutrição da comunidade microbiana presente no infundíbulo da unidade pilosebácea, local de densidade microbiana considerável. A comunidade microbiana prolifera promovendo a microinflamação da zona folicular. Em consequência, desenvolve-se uma fibrose progressiva e uma involução da unidade pilosebácea contribuindo para o desenvolvimento da AAG.<sup>26</sup>

A microinflamação é um processo lento, silencioso e indolor. Surge principalmente num estágio mais avançado da AAG e, quando não é tratada pode limitar a eficácia do tratamento. O primeiro estudo no âmbito da limitação da eficácia do tratamento na AAG na presença de microinflamação relatou um grau reduzido de crescimento capilar induzido por minoxidil em candidatos com um nível significativo de microinflamação.<sup>26</sup> Estudos posteriores apoiam os resultados iniciais. Sakr e colaboradores demonstraram num estudo piloto que a associação de agentes anti-inflamatórios (diclofenac) e antimicrobianos (óleo extraído das folhas de

*Malaleuca alternifolia*) com o minoxidil produz resultados superiores no aumento da densidade capilar comparativamente a uma formulação contendo unicamente minoxidil em homens diagnosticados com MAGA (tipo II a IV da escala de Hamilton-Norwood). O tratamento combinado mostrou um aumento da densidade capilar de 75% a 79% contra 37% a 41% no grupo tratado unicamente com minoxidil.<sup>27</sup> Em 2019, Gheisari *et al.* conduziram um estudo em 60 homens diagnosticados com AAG (tipo II a IV da escala de Hamilton-Norwood) e demonstrou que a aplicação tópica de uma solução de minoxidil e dipropionato de betametasona proporciona resultados ligeiramente superiores a nível do aumento da densidade de cabelo terminal e na diminuição da densidade de cabelo velo em comparação com a aplicação de minoxidil independente. A razão de cabelo terminal/velo foi de 0,96 no grupo com terapêutica combinada relativamente à razão de 0,83 no grupo em monoterapia.<sup>28</sup> No entanto, estes resultados podem-se dever ao minoxidil estar numa concentração superior na terapêutica combinada (0,05%) relativamente à terapêutica independente (0,005%).

Ainda assim, apesar de ainda serem necessárias mais evidências, é concebível que o tratamento adjuvante com agentes anti-inflamatórios e antimicrobianos seja benéfico na AAG.<sup>26</sup>

### **3. Tratamento da alopecia androgenética**

Considerando os diversos mecanismos envolvidos na patogénese da AAG, várias opções de tratamento estão disponíveis. A escolha depende de fatores como a gravidade da AAG, eficácia, custo e riscos.

#### **3.1. Medicamentos aprovados pela FDA e EMA**

Até ao momento, os únicos tratamentos farmacológicos aprovados pela FDA e pela EMA para o tratamento da AAG é o minoxidil tópico e a finasterida oral. Diversos estudos comprovam a sua eficácia na AAG, todavia requerem o seu uso contínuo para manter os efeitos desejados.<sup>15</sup>

##### **3.1.1. Minoxidil**

O minoxidil surgiu inicialmente no tratamento da hipertensão, mas tornou-se notório que uma elevada percentagem de doentes que tomavam minoxidil oral desenvolvia hipertricose. Mais tarde, foi o primeiro medicamento tópico a ser aprovado para o tratamento da AAG e está disponível no mercado como solução tópica a 2% e 5% e como espuma a 5%. Apesar o seu mecanismo de ação não ser claro pensa-se que, em contato com a pele, o minoxidil é convertido em sulfato de minoxidil, que estimula os canais de potássio no músculo liso. O

músculo relaxa, a perfusão do folículo piloso aumenta, ocorre a estimulação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e de promotores de crescimento na PD resultando no aumento da duração da anagénesse, retardando a conversão do cabelo terminal em velo.<sup>15,29</sup>

As soluções de minoxidil a 2% e 5% estão aprovadas no tratamento da MAGA, contudo a solução de minoxidil a 5% é mais efetiva. Na FAGA, está aprovada a solução de minoxidil a 2%. Em ambos os casos, requer uma aplicação tópica duas vezes ao dia e precisa ser mantida por pelo menos 4 horas no couro cabeludo após cada aplicação.<sup>15</sup>

Embora a formulação padrão seja a solução, a FDA aprovou espuma de minoxidil a 5% para o tratamento da MAGA e da FAGA que deve ser aplicada uma vez por dia.<sup>29</sup>

Os efeitos adversos mais comuns incluem prurido, dermatite de contato, taquicardia e hipertricose.<sup>15,30</sup> Os constituintes do veículo, especialmente o propilenoglicol, podem causar irritação cutânea. Para reduzir a irritação, pode-se mudar para a solução de minoxidil a 2% ou para a formulação em espuma, que não tem propilenoglicol.<sup>15</sup> Os pacientes devem ser alertados para um aumento da queda de cabelo durante o primeiro mês de tratamento devido à estimulação dos folículos telógenos a reentrarem na anagénesse. É uma queda temporária e autolimitada.<sup>20</sup>

A teratogenicidade do minoxidil em humanos ainda não está bem estabelecida pelo que a sua utilização não é recomendada em mulheres grávidas e lactentes.<sup>15</sup>

### **3.1.2. Finasterida**

Até ao momento, a finasterida (1 mg/dia) é o único fármaco por via oral aprovado no tratamento da MAGA. O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição competitiva da enzima 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 (5 $\alpha$ R2) limitando dessa forma a produção de DHT. Os seus efeitos adversos mais comuns são disfunção erétil, diminuição da libido, disfunção da ejaculação e ginecomastia. Apesar de existirem relatos de que os efeitos adversos sexuais permanecem após a interrupção da terapêutica, são pouco comprovados pelos ensaios clínicos randomizados.<sup>15</sup> Ansiedade e depressão também são efeitos adversos relatados.<sup>29</sup>

Para as mulheres, a finasterida por via oral não é aprovada pela FDA. Devido aos seus efeitos antiandrogénicos, é contraindicada em grávidas devido ao risco de feminização do feto masculino.<sup>15</sup>

### **3.2. Medicamentos de uso *off-label***

O uso *off-label* de outros agentes farmacológicos no tratamento da AAG também é recorrente.

### **3.2.1. Minoxidil (via oral)**

O minoxidil por via oral (MO) é uma alternativa de tratamento eficaz e bem tolerada em jovens saudáveis não aderentes às formulações tópicas.<sup>30</sup>

Na FAGA, as dosagens de 0,25 mg a 1,25 mg mostraram-se eficazes e seguras. Sinclair R. demonstrou que a utilização de 0,25 mg de MO diariamente em mulheres com FAGA tem impacto positivo no score de severidade de queda de cabelo. Rodrigues-Barata *et al.* divulgaram a eficácia de uma dose diária de 1 mg de MO, sendo que a resposta foi mais significativa em estágios mais avançados da FAGA. Na dosagem de 1,25 mg por dia, no estudo conduzido por Beach *et al.*, 33% das pacientes relataram diminuição da queda de cabelo e 28% relataram aumento da densidade capilar.<sup>30</sup>

O tratamento eficaz na MAGA foi observado com 2,5 mg ou 5 mg de MO diariamente. O estudo orientado por Jimenez-Cuahe *et al.* mostrou uma melhora clínica na AAG dos homens tratados com 2,5 mg ou 5 mg diariamente, sendo que o grupo tratado com 5 mg mostrou uma melhora acentuada. De maneira geral, a hipertricose é o efeito adverso mais comum, principalmente na dose de 5 mg/dia.<sup>30</sup>

Tal como acontece com o minoxidil tópico, o MO está associado a uma queda temporária e autolimitada pelo que os pacientes devem ser alertados de forma a evitar a descontinuação prematura do tratamento.<sup>30</sup>

### **3.2.2. Finasterida (via tópica)**

A finasterida tópica pode ser uma alternativa para indivíduos que desejam evitar complicações associadas à sua administração oral. A formulação tópica de finasterida visa inibir localmente a 5 $\alpha$ R e diminuir a produção de DHT a nível do folículo piloso, minimizando os efeitos sistêmicos da administração de finasterida oral.<sup>31</sup>

Os dados atuais apoiam o potencial terapêutico da finasterida tópica no aumento do diâmetro e densidade do cabelo e na diminuição da queda de cabelo. Contudo, nos diferentes estudos publicados foram utilizadas várias concentrações e diferentes veículos para finasterida tópica pelo que são necessários mais estudos para estabelecer as concentrações, composição e tipo de formulação, entre outros aspetos. Associados à aplicação tópica de finasterida, foram relatados efeitos locais leves no couro cabeludo como prurido, irritação, eritema e dermatite de contato.<sup>31</sup>

### 3.2.3. Dutasterida

A dutasterida é aprovada pela FDA na hiperplasia benigna da próstata (HBP), mas devido aos seus efeitos sobre folículo piloso é muitas vezes prescrita na AAG.<sup>15</sup> É um inibidor não seletivo da 5 $\alpha$ R tipo I e II e a administração oral de 0,5 mg promove o aumento da densidade de cabelo.<sup>32</sup>

É uma opção de tratamento alternativo para pacientes que não respondem clinicamente à finasterida.<sup>33</sup> Tem uma atividade três vezes superior contra a 5 $\alpha$ R2 e cem vezes superior contra a 5 $\alpha$ R1 comparativamente à finasterida.<sup>32</sup> No entanto, sendo considerada um análogo da finasterida com maior potência, está associada a uma maior incidência de efeitos adversos semelhantes aos associados à finasterida como diminuição da libido, disfunção erétil e ginecomastia.<sup>15</sup>

### 3.2.4. Antiandrogénios orais (Espironolactona, flutamida, acetato de ciproterona, cimetidina)

Agentes antiandrogénios orais parecem ser úteis no tratamento da FAGA, particularmente em casos de mulheres hiperandrogénicas.<sup>29</sup> Estes tratamentos sistémicos não são recomendados em homens devido aos efeitos de feminização.<sup>20</sup>

A **espirolactona** é o antiandrogénio oral mais utilizado e exhibe resultados satisfatórios em mulheres adultas e jovens. Inibe a síntese de androgénios e bloqueia competitivamente o RA.<sup>29</sup> Diversos estudos comprovam a eficácia da espirolactona na terapêutica da AAG e, recentemente Burns *et al.* desenvolveram um estudo que corrobora os resultados anteriores. Foram analisados dados de 79 mulheres diagnosticadas com FAGA com idade entre os 21 e 79 anos relativamente à eficácia e segurança da terapêutica com espirolactona. Após 6 meses de uma dose diária de 25 mg a 200 mg de espirolactona, todas as mulheres experienciaram um aumento no score relativo à densidade capilar. Poucos efeitos adversos foram expostos, apenas 17% (n=26) relataram hipotensão.<sup>34</sup>

Os efeitos benéficos desta molécula na FAGA também foram descritos em uma criança de 9 anos. A criança relatou uma diminuição da queda de cabelo e um aumento da densidade capilar após 6 meses de tratamento com espirolactona 100 mg/dia. Não foram registados efeitos adversos, surgindo a espirolactona na dose de 100 mg por dia como uma possível opção de tratamento na FAGA pré-adolescente.<sup>35</sup>

A **flutamida** é um potente antiandrogénio cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição da captação de androgénios e na inibição competitiva do RA. Demonstrou diminuir a queda de cabelo e aumentar a densidade capilar após 12 meses de tratamento com uma dose diária

de 250 mg numa mulher que não respondeu ao tratamento com espironolactona, que pode ser devido a uma maior potência antagonista da flutamida.<sup>36</sup> No entanto, apesar da flutamida parecer exercer efeitos benéficos no tratamento da AAG, o número de estudos clínicos é escasso e a sua utilização por via oral está associada a um potencial de toxicidade hepática, desaconselhando o seu uso na terapêutica da FAGA.<sup>37</sup>

O **acetato de ciproterona** e a **cimetidina** podem ser utilizadas no tratamento *off-label* da AAG, contudo as poucas evidências sobre a sua utilidade na alopecia e os efeitos adversos associados limitam a sua escolha com opção terapêutica. O **acetato de ciproterona** é geralmente prescrito em combinação com contraceptivos orais em doses entre os 2 mg a 50 mg por dia. A sua utilização está associada a alterações de humor e toxicidade hepática.<sup>38</sup> Ademais, recentemente, o INFARMED refere que a utilização de ciproterona numa dose superior a 10 mg deve ser apenas opção quando o tratamento com outras terapêuticas falharam devido ao risco de meningioma.<sup>39</sup> A **cimetidina** tem propriedades antiandrogénicas na dose de 800 mg a 1600 mg por dia, todavia apresenta efeitos adversos como impotência e, devido ao mecanismo de *feedback* negativo pode aumentar a secreção de androgénios pelo que a sua utilização precisa de uma avaliação clínica controlada.<sup>32</sup>

### 3.2.5. Antiandrogénios tópicos (Alfatradiol, fluridil)

Os antiandrogénios de aplicação tópica parecem ser uma modalidade preferível dado que minimizam os efeitos sistémicos associados aos antiandrogénios orais. No entanto, são poucas as evidências que suportem a sua utilização na AAG.<sup>38</sup>

Os estudos disponíveis sobre o **alfatradiol** (17 $\alpha$ -estradiol) na MAGA não têm grupo controlo ou os resultados não foram relatados separadamente para cada sexo.<sup>40</sup> Na FAGA, o tratamento com 17 $\alpha$ -estradiol não resultou no aumento da densidade capilar, tendo apenas contribuído para a desaceleração ou estabilização da queda de cabelo.<sup>40,41</sup> Apesar nos estudos disponíveis não terem sido relatados efeitos adversos, as evidências são limitadas.

O **fluridil**, antiandrogénio tópico com estrutura semelhante à flutamida, foi desenhado para ser metabolizado localmente em metabolitos inativos sem atividade antiandrogénica e não reabsorvível sistemicamente.<sup>20</sup> Na MAGA, o uso tópico diário de fluridil a 2% promoveu o prolongamento da anagénesse após 3 meses sem efeitos adversos associados.<sup>42</sup> Contudo, ainda são necessários mais estudos para justificar a sua utilização na AAG.

### 3.2.6. Aminexil

O Aminexil ou 2,4-diaminopirimidineóxido reivindica efeitos benéficos na anagénesse e no aumento do tempo de vida do folículo piloso, diminuindo a duração da telogénese.<sup>32</sup> Na



pesquisa efetuada para esta revisão não foram encontrados estudos clínicos sobre a ação independente do aminexil na AAG. O estudo mais recente conduzido em 527 indivíduos demonstrou os efeitos positivos da aplicação tópica de aminexil juntamente com arginina, SP94, piroctone olamina e água mineral, num período mínimo de 45 dias, na alopecia leve. No geral, 87,1% dos indivíduos experimentaram uma melhora na queda de cabelo comparativamente ao valor basal sem registo efeitos adversos relevantes.<sup>43</sup>

### 3.2.7. Análogos das prostaglandinas

O potencial dos análogos das PGs na AAG surgiu após o alongamento das pestanas e sobrancelhas durante o tratamento tópico para o glaucoma. **Latanoprost** e **Bimatoprost**, análogos de PGF<sub>2</sub>, induzem o crescimento do cabelo prolongando a anagénesse.<sup>20</sup> Mais estudos são necessários para comprovar o benefício da sua utilização na AAG.

Em 2012, Blume-Peytavi e colaboradores avaliaram os efeitos da aplicação diária de latanoprost 0,1% no couro cabeludo de 16 pacientes do sexo masculino com AAG (tipol II a III da escala de Hamilton-Norwood). Após 24 semanas de tratamento, 50% dos indivíduos experimentaram uma melhora na densidade capilar comparativamente ao placebo. Para além de eritema localizado na zona de aplicação, não foram relatados eventos adversos.<sup>44</sup>

Relativamente ao bimatoprost, demonstrou aumentar a densidade capilar em 9 homens diagnosticados com MAGA após a aplicação de uma loção de bimatoprost a 0,03%.<sup>45</sup> Apesar do aumento da densidade capilar também ter sido registado em mulheres diagnosticadas com FAGA, o estudo desenvolvido pela Allergan não refere a concentração da solução de bimatoprost.<sup>46</sup>

### 3.2.8. Anti-histamínicos (Cetirizina)

A cetirizina é um antihistamínico H<sub>1</sub> com potencial no tratamento da AAG. Tem efeito sobre a produção de PGD<sub>2</sub>, diminuindo-a, e na libertação de PGE<sub>2</sub>, aumentando-a.<sup>20</sup> Um estudo preliminar sobre o uso de cetirizina a 1% em solução alcoólica, durante 6 meses, em 85 pacientes divididos em dois grupos, grupo com administração tópica de cetirizina (n=67) e grupo controlo (n=15), verificou um aumento na densidade de cabelo terminal e uma diminuição na densidade de cabelo velo.<sup>47</sup> Recentemente, dois estudos sobre a eficácia do uso de cetirizina a 1% no tratamento da MAGA comprovam os resultados obtidos no estudo preliminar e reafirmam o potencial da cetirizina no tratamento da AAG. Em ambos os estudos, verificou-se o incremento da densidade capilar sem a presença de efeitos adversos.<sup>48,49</sup> Devido as suas propriedades anti-inflamatórias, a cetirizina pode ser uma alternativa no caso de

inflamação do couro cabeludo. A informação sobre a sua utilização na AAG ainda é limitada, mas parece constituir um tratamento promissor.<sup>20</sup>

### **3.2.9. Ácido Valpróico**

O ácido valpróico está associado à regeneração capilar e à indução da anagénesse. Jo *et al.* mostraram a eficácia de um *spray* de ácido valpróico a 8,3% aplicado duas vezes por dia no couro cabeludo de pacientes do sexo masculino diagnosticados com AAG (n=40). Após 24 semanas de tratamento, o grupo tratado com ácido valpróico demonstrou melhoras significativas na contagem de cabelo comparativamente ao grupo placebo, a contagem média de cabelo era de 181/cm<sup>2</sup> no início do tratamento e de 192/cm<sup>2</sup> às 24 semanas. Foram relatados efeitos adversos como caspa, eczema, urticária, tonturas, insônia e taquicardia.<sup>50</sup>

Até ao momento, não existem evidências suficientes acerca da eficácia e segurança do ácido valpróico de forma a determinar se a razão risco-benefício justifica a sua utilização na AAG.<sup>38</sup>

### **3.2.10. Anti-fúngicos (Cetoconazol)**

O cetoconazol é um antifúngico muito utilizado em formulações para a dermatite seborreica. Embora ainda sejam necessários estudos para determinar melhor a utilidade do cetoconazol na AAG, este parece ser bom tratamento aditivo e pode ser especialmente útil quando existe dermatite seborreica associada.<sup>20</sup> A dosagem de 2% é a mais utilizada nos diversos estudos que apoiam a utilização de cetoconazol na AAG. A frequência do tratamento varia entre 2 vezes por semana até ao uso diário. Há resultados positivos no aumento do diâmetro da haste capilar e na densidade capilar mesmo com o uso mais de 2 a 3 vezes por semana, sugerindo que este pode ser um regime adequado para o uso de cetoconazol tópico em o tratamento da AAG. Apesar dos resultados serem limitados, a ausência de efeitos adversos apoia a uma adição de cetoconazol à terapêutica da AAG.<sup>38</sup>

A Tabela 2 resume os efeitos adversos associados aos diferentes fármacos utilizados na terapêutica da AAG.

**Tabela 2.** Correlação entre os diferentes fármacos utilizados na terapêutica da AAG e os seus efeitos adversos.

	<b>Fármaco</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Efeitos adversos</b>	<b>Ref.</b>
<b>Aprovados pela FDA e EMA</b>	Minoxidil 2% e 5%	Tópica	Prurido Dermatite de contato Taquicardia Hipertricose	15
	Finasterida 1 mg	Oral	Disfunção erétil Diminuição da libido Disfunção da ejaculação Ginecomastia Ansiedade Depressão	15
<b>Uso off-label</b>	Minoxidil 0,25 mg, 1 mg, 1,25 mg (FAGA) 2,5 mg e 5 mg (MAGA)	Oral	Hipertricose * *registo na dose de 2,5 mg e 5 mg	30
	Finasterida 0,005%, 0,1% e 0,25%	Tópica	Prurido Irritação Eritema Dermatite de contacto	31
	Dutasterida 0,5 mg	Oral	Diminuição da libido Disfunção erétil Ginecomastia	15
	Espironolactona 25 a 200 mg	Oral	Hipotensão	34
	Flutamida 250 mg	Oral	Toxicidade hepática	37
	Ciproterona 2 a 50 mg	Oral	Alterações de humor Toxicidade hepática Meningioma * *registo em doses superiores a 10 mg	38,39
	Cimetidina 80 a 1600 mg	Oral	Impotência	32
	Alfatradiol 0,0025%	Tópica	NR	40,41
	Fluridil 2%	Tópica	NR	42
	Aminexil	Tópica	NR	43
	Latanoprost 0,1%	Tópica	Eritema	44
	Bimatoprost 0,003%		NR	45,46
	Cetirizina 1%	Tópica	NR	47,48,49
	Ácido Valpróico 8,3%	Tópica	Caspa Eczema Urticária Tonturas Insónia Taquicardia	50
	Cetoconazol 2%	Tópica	NR	38

**Legenda:** NR - Não reportado

### 3.3. Abordagens não farmacológicas

Além do minoxidil e finasterida, a FDA aprovou a terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) para o tratamento da AAG. Foi demonstrado que a determinados comprimentos de onda a luz do laser estimula o crescimento de cabelo.<sup>20</sup> Os pacientes podem notar prurido, secura e sensibilidade no couro cabeludo, mas de uma forma geral, é seguro e bem tolerado. É uma alternativa útil em pacientes que não toleram o minoxidil ou a finasterida devido aos seus efeitos adversos ou dificuldade de administração.<sup>15</sup>

A cirurgia também pode ser uma opção, principalmente em casos de alopecia grave. Envolve a remoção dos folículos capilares do couro cabeludo occipital e seu reimplante na área calva. Outras abordagens terapêuticas também estão a ser consideradas como a utilização de células estaminais derivadas de tecido adiposo e microagulhamento com plasma rico em plaquetas.<sup>20</sup>

## 4. Eficácia e segurança da fitoterapia na AAG

Os efeitos adversos associados à terapêutica farmacológica estimulam a procura de terapêuticas alternativas como a fitoterapia.<sup>4</sup> Por ser uma terapêutica à base de plantas, existem muitas vantagens como a adesão do paciente, geralmente possui menos efeitos adversos e uma ação *multi-target* para o tratamento da AAG.<sup>8</sup>

### 4.1. *Serenoa repens* (Bartr.) Small

A *Serenoa repens* é das plantas mais utilizadas e com mais evidências na terapêutica fitoterápica da AAG. Pertence à família Arecaceae e pode ser encontrada ao longo da costa atlântica da América do Norte e nas Índias Ocidentais.<sup>4</sup>

O extrato obtido a partir dos frutos de *S. repens* é rico em ácidos gordos destacando-se o ácido láurico, ácido mirístico e ácido oleico. Também contém outros constituintes como fitosteróis ( $\beta$ -sitosterol),  $\beta$ -carotenos, polissacarídeos.<sup>4,51</sup> Os ácidos gordos e o  $\beta$ -sitosterol têm uma ação inibitória sobre ambas as isoformas da 5 $\alpha$ R, bloqueando a captação nuclear da DHT e diminuindo a ligação da DHT ao RA. Além disso, a *S. repens* aumenta a atividade da 3 $\alpha$ -hidroxiesteroide desidrogenase, enzima responsável pela conversão da DHT em androstenediol, metabolito mais fraco.<sup>51</sup> Em suma, o extrato de *S. repens* possui propriedades de interferir em processos relacionados com a patogénese da AAG com a vantagem de não apresentar efeitos adversos como a finasterida, inibidor sintético da 5 $\alpha$ R2.<sup>4</sup>

A eficácia do extrato de *S. repens* no tratamento da AAG tem sido estudada nos últimos anos. Em 2012, Rossi *et al.* compararam os efeitos da terapêutica oral de extrato seco de *S. repens* (320 mg/dia) com a finasterida (1 mg/dia) na MAGA através de um ensaio clínico randomizado, aberto com duração de dois anos. Cem homens com idade entre os 20 e 40 anos diagnosticados com MAGA leve a moderada (tipo I a IV da escala de Hamilton-Norwood) foram selecionados para integrar o estudo. Os resultados mostraram um aumento do crescimento do cabelo em 68% dos pacientes tratados com finasterida e em 38% dos pacientes tratados com *S. repens*, sem registo de efeitos adversos frequentes. Assim, apesar a eficácia ser inferior à finasterida, a *S. repens* é eficaz no tratamento da MAGA.<sup>52</sup> Mais recentemente, um estudo clínico prospetivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou a eficácia de um suplemento alimentar oral contendo 100 mg de extrato de *S. repens* (Lambdapil Isdin®). Os resultados em 35 homens diagnosticados com MAGA leve evidenciaram um aumento de 23,4% da razão anagénesse/telogénese, um aumento de 3,7% de cabelo em anagénesse e uma diminuição de 3,7% de cabelo em telogénese. Na avaliação subjetiva, os pacientes relataram melhoras no volume do cabelo sem efeitos adversos relevantes.<sup>53</sup>

O extrato de *S. repens* a nível tópico também já foi objeto de estudo. Um estudo piloto, prospetivo, aberto avaliou a eficácia de formulações tópicas (sérum, loção e champô) politerbais com extrato de *S. repens* no tratamento da MAGA. Homens diagnosticados com o tipo III a IV da escala de Hamilton-Norwood (n=50) foram selecionados para aplicar o sérum e loção uma vez por dia sendo que, o champô foi utilizado consoante as suas necessidades. Após 24 semanas de estudo, a contagem média de cabelo e a contagem de cabelo terminal aumentou demonstrando os efeitos positivos da aplicação tópica de *S. repens* no tratamento da AAG. Os efeitos adversos registados foram leves e pouco frequentes, considerando desta forma as formulações seguras.<sup>54</sup>

#### **4.2. *Cucurbita pepo* L.**

A semente de abóbora (*Cucurbita pepo*) pertence à família Cucurbitaceae e é originária da América Central e do Sul.<sup>4</sup> Nos últimos anos, o óleo de semente de abóbora (OSA) ganhou popularidade como agente antidiabético, antibacteriano, antioxidante e anti-inflamatório.<sup>55</sup>

Vários ácidos gordos, incluindo ácido oleico, ácido linoléico, ácido palmítico são os principais constituintes do OSA. É relatado que tais ácidos e o  $\beta$ -sitosterol inibem a 5 $\alpha$ R contribuindo para a atividade antiandrogénica do OSA e captando interesse na terapêutica da AAG.<sup>56</sup> Proteínas, minerais, fibras e outros compostos, presentes em menor quantidade, não devem ser negligenciados pois exercem um efeito sinérgico contribuindo para a atividade dos compostos principais.<sup>4</sup>

Recentemente, foi desenhado o primeiro estudo randomizado comparativo para avaliar a eficácia clínica do OSA no tratamento da FAGA com a espuma de minoxidil a 5%. O estudo teve uma duração de 3 meses e foi conduzido em 60 mulheres entre os 18 e 50 anos diagnosticadas com AAG (tipo I ou II da escala de Ludwig). Foram divididas em dois grupos: o grupo A (n=30) aplicou topicamente 1 mL de OSA uma vez por dia e o grupo B (n=30) aplicou topicamente a espuma de minoxidil a 5% uma vez por dia. No grupo A, foi observada uma diminuição na quantidade de cabelos velos e a quantidade de novos fios de cabelo aumentou. Apesar do minoxidil ter exibido uma eficácia superior, o OSA pode ser uma opção no tratamento da FAGA.<sup>56</sup> Na MAGA, Cho e colaboradores demonstraram a eficácia da suplementação com OSA num ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Durante 24 semanas, 76 homens entre os 20 e 65 anos diagnosticados com MAGA (tipo II a V da escala de Norwood-Hamilton) ingressaram na terapêutica oral da OSA a 400 mg/dia. Sem efeitos adversos relevantes, o grupo ativo apresentou um aumento de 40% na contagem de cabelo comparativamente ao placebo.<sup>57</sup>

#### **4.3. *Cuscuta reflexa* R.**

*Cuscuta reflexa* é uma planta purgativa tradicional na Índia e pertence à família Convolvulaceae. Tem como constituintes químicos a cuscutina, fitoesteróis, quercetina, cumarina, entre outros.<sup>58</sup>

O seu extrato de éter de petróleo (PTE) obtido a partir dos caules tem-se mostrado útil no tratamento da AAG. Pandit *et al.* demonstraram a atividade inibitória do PTE de *C. reflexa* sob a 5 $\alpha$ R num ensaio *in vivo* em murganhos albinos.<sup>59</sup> Patel *et al.* apoiou essa hipótese inicial. Num estudo *in vitro* demonstrou o efeito inibitório sob 5 $\alpha$ R do PTE, do extrato etanólico (ETE) e stigmast-5-en-3-O glucopiranosidetriacetato<sup>5</sup>-ol (SGTA), um composto isolado do PTE obtido a partir dos caules de *C. reflexa*. Numa mistura reacional contendo a 5 $\alpha$ R e testosterona, a adição de PTE, ETE e SGTA mostrou níveis inalterados de testosterona uma vez que esta não é convertida em DHT, sugerindo a inibição enzimática da 5 $\alpha$ R. Paralelamente, *in vivo* o PTE, ETE e SGTA mostraram atividade no crescimento de pelos em murganhos com alopecia induzida. Após 20 dias de tratamento com PTE, ETE e SGTA, a razão anagéneses/telogénese e a densidade folicular aumentaram. Embora o SGTA tenha tido eficácia superior aos extratos, todos são candidatos potenciais na terapêutica da AAG.<sup>58</sup>

#### **4.4. *Eclipta alba* L.**

*Eclipta alba* é uma pequena planta pertencente à família Asteraceae que habita regiões tropicais e subtropicais.<sup>8</sup> Um estudo comparativo evidenciou o efeito da aplicação de um

creme contendo PTE e ETE, ambos a 2% e 5%, obtidos a partir das partes aéreas de *E. alba* na promoção do crescimento de pelo em murganhos Wistar albinos. A solução de minoxidil a 2% aplicada topicamente serviu de controlo positivo. A análise quantitativa do crescimento do pelo após 30 dias de tratamento concluiu que após o tratamento com PTE a 2% e 5%, a razão anagénesse/telogénese e o comprimento dos pelos foi superior comparativamente aos resultados obtidos com o minoxidil. A razão anagénesse/telogénese foi de  $212,5 \pm 2,9\%$  com PTE a 2%,  $233,3 \pm 1,2\%$  com PTE a 5% comparativamente aos  $203 \pm 1,1\%$  do minoxidil. Os restantes extratos exibiram valores inferiores ao minoxidil. As diferenças a nível químico dos extratos explicam as diferenças de atividade no crescimento capilar. O PTE contém principalmente  $\beta$ -sitosterol e wedalolactonas, enquanto o ETE é composto principalmente por carboidratos, flavonoides e glicosídeos. A inibição da  $5\alpha R$  pelo  $\beta$ -sitosterol já foi documentada e pode ser considerada como um possível mecanismo de ação no caso de *E. alba*.<sup>60</sup>

Em 2016, Mondal e associados apoiaram os resultados prévios a nível da eficácia do ETE ser inferior ao minoxidil apesar estar numa concentração superior. Murganhos Wistar albinos foram divididos em três grupos de tratamento: grupo controlo, grupo de tratamento com solução de minoxidil a 2% e grupo de tratamento com ETE a 10% de *E. alba*. Após 30 dias de tratamento tópico, o ETE a 10% apresentou efeitos inferiores ao minoxidil apesar de promover o aumento do crescimento de pelo por indução da anagénesse comparativamente ao grupo controlo.<sup>61</sup>

#### **4.5. *Camellia sinensis* (L.) Kuntze**

A *Camellia sinensis* é uma planta pertencente à família Theacea cultivada na Índia, Sri Lanka, China, Indonésia e Japão.<sup>4</sup>

O chá verde, obtido a partir das folhas de *C. sinensis*, é uma bebida amplamente consumida em todo mundo e acredita-se que o seu efeito benéfico na AAG seja mediado pela epigallocatequina-3-galato (EGCG), um importante polifenol.<sup>8</sup> A EGCG demonstrou inibir *in vitro* a  $5\alpha R$  e a aromatase em murganhos, demonstrando desta forma potencial terapêutico na AAG.<sup>62,63</sup> Mais tarde, Kim *et al.* demonstraram os efeitos estimulantes da EGCG (0,1  $\mu M$ , 1  $\mu M$  e 5  $\mu M$ ) na proliferação de células da PD *in vitro* em cultura de folículos capilares humanos. Além disso, sugeriram que a EGCG promove o crescimento capilar provavelmente devido aos seus efeitos proliferativos e anti-apoptóticos nas células da PD através de um ensaio *in vivo* em humanos.<sup>64</sup>

O efeito de EGCG na queda de cabelo foi demonstrado num modelo animal com alopecia induzida. Após 16 dias de tratamento tópico com EGCG, os resultados revelaram um aumento na densidade de pelos comparativamente ao grupo controlo.<sup>65</sup> *In vivo* em humanos, recentemente, foi projetado um estudo randomizado, cego, controlado com veículo para avaliar o efeito de uma formulação (Redensyl®) contendo EGCG como um dos ingredientes ativo no tratamento da AAG. O estudo incluiu uma amostra de 44 pacientes de ambos os sexos diagnosticados com AAG. Entre os pacientes que receberam tratamento (n=26), 80,7% tiveram uma melhora no crescimento capilar e a razão anagénesis/telogénese aumentou.<sup>66</sup>

#### **4.6. *Equisetum arvense* L.**

A cavalinha (*Equisetum arvense*) pertence à família Equisetaceae e é tradicionalmente utilizada devido as suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antimicrobianas. Tem uma elevada concentração de silício, um mineral importante na síntese de colagénio. O ácido ortossilícico estimula a síntese de colagénio pelos fibroblastos. A estimulação dos fibroblastos na derme pode estimular o fluxo e volume de nutrientes para a base dos folículos capilares, promovendo o crescimento e o aumento da espessura do cabelo.<sup>55</sup>

Até ao momento, as evidências sobre a *E. arvense* na AAG provêm apenas de estudos de formulações poli-herbais. O estudo clínico no âmbito da avaliação da eficácia do suplemento alimentar oral Lambdapil Isdin®, anteriormente mencionado, contém 7,14 mg de extrato *E. arvense*. Na MAGA, foi relatado um aumento de 23,4% da razão anagénesis/telogénese, um aumento de 3,7% de cabelo em anagénesis e uma diminuição de 3,7% de cabelo em telogénese.<sup>53</sup> Há pouco tempo, outro estudo clínico, cego, controlado por placebo avaliou a eficácia e segurança de formulações contendo extrato de *E. arvense* em 54 indivíduos de ambos os sexos diagnosticados com AAG. No final do estudo, as formulações poli-herbais, sob a forma de champô e solução, foram consideradas eficazes e seguras na prevenção e redução da queda de cabelo comparativamente ao placebo. O uso concomitante de champô e solução foi considerado mais eficaz do que o uso de um único produto uma vez que conduziu a resultados superiores no número de folículos em anagénesis e telogénese.<sup>67</sup>

#### **4.7. *Hibiscus rosa-sinensis* L.**

O hibisco (*Hibiscus rosa-sinensis*) é cultivado em regiões tropicais e o seu extrato obtido a partir das folhas e flores é composto por fitoesteróis, flavonóides, glicósidos, lípidos, ácido cítrico e ácido oxálico.<sup>8</sup> O efeito do ETE de folhas de *H. rosa-sinensis* na AAG foi estudado em murganhos albinos tratados diariamente com testosterona. O grupo controlo, tratado com veículo, desenvolveu alopecia a partir da segunda semana de tratamento, enquanto os



murganhos tratados com a solução de finasterida a 2% e ETE a 10% de folhas de *H. rosa-sinensis* não desenvolveram sinais de alopecia. A morfologia folicular evidenciou efeitos estimuladores superiores do ETE no aumento da densidade capilar e do número folículos em anagénesse comparativamente à finasterida. Os murganhos tratados com ETE evidenciaram uma razão anagénesse/telogénese de cerca de 1,2 comparativamente a uma razão de cerca de 0,9 obtida com a aplicação de finasterida. A atividade do extrato pode ser decorrente do potencial antioxidante da planta, compostos que fortalecem a parede capilar dos vasos sanguíneos, melhorando a circulação sanguínea e a nutrição dos folículos capilares, promovendo o crescimento do cabelo.<sup>68</sup>

Agrawal *et al.* relataram o efeito do PTE das folhas de *H. rosa-sinensis* na promoção do crescimento de pelo *in vivo* em murganhos albinos. O PTE a 1% aumentou o número de folículos em anagénesse e demonstrou uma atividade semelhante à solução de minoxidil a 2%.<sup>69</sup> Recentemente, Rose e colaboradores demonstraram que o PTE a 1% obtido a partir das folhas de *H. rosa-sinensis* produz melhores resultados no crescimento de pelos em murganhos comparativamente ao PTE a 1% obtido a partir das flores. Após 42 dias de estudo, apesar dos resultados no aumento da densidade de pelos ter sido semelhante, a espessura dos pelos foi superior nos murganhos tratados com PTE obtido das folhas de *H. rosa-sinensis*. Ainda que os presentes estudos não tenham utilizado um modelo animal com alopecia induzida, apoiam a possível utilização de *H. rosa-sinensis* na estimulação do crescimento do cabelo na alopecia.<sup>70</sup>

#### **4.8. *Capsicum annuum* L.**

O pimentão (*Capsicum annuum*) pertence à família Solanaceae e é amplamente cultivado devido à sua natureza picante. Os seus constituintes principais incluem a capsaicina e isoflavona.<sup>71</sup>

Observações experimentais *in vivo* em murganhos e em indivíduos diagnosticados com AAG sugeriram que a administração combinada de capsaicina e isoflavona têm efeitos positivos na alopecia. A capsaicina e a isoflavona parecem atuar por aumento da produção do IGF-I nas células da PD, e consequente estimulação dos queratinócitos, promovendo assim o crescimento do cabelo. Após a administração subcutânea de capsaicina (0,1 mg/kg/dia) e isoflavona (0,5%) durante 4 semanas, a expressão do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) foi mais elevada em murganhos tratados com capsaicina e isoflavona do que apenas naqueles tratados com capsaicina. O crescimento do pelo após 4 semanas, através de uma avaliação fotográfica, foi claramente mais acelerado em murganhos tratados com a combinação de capsaicina e isoflavona. Os resultados *in vivo* em humanos (n=31) comprovam os resultados obtidos no modelo animal. Após 5 meses de tratamento, os níveis plasmáticos

de IGF-I foram superiores nos 25 pacientes, de ambos os sexos, diagnosticados com AAG tratados com capsaicina (6 mg/dia) e isoflavona (75 mg/dia) por via oral. O crescimento de cabelo nestes indivíduos foi significativamente superior (64,5%) em relação ao grupo tratado com placebo (11,8%).<sup>72</sup>

#### **4.9. *Ginkgo biloba* L.**

A *Ginkgo biloba* pertence à família Ginkgoaceae é uma planta muito popular com vários benefícios para a saúde. Os seus principais constituintes, presentes nas folhas, são os ginkgolídeos A, B, C, J, M, bioflavina,  $\beta$ -sitosterol, lactonas e antocianinas.<sup>8</sup>

Um estudo *in vitro* demonstrou o potencial do ginkgolídeo B (GKB) e bilobalídeo (BB), dois componentes isolados do extrato de *G. biloba*, no tratamento da queda de cabelo. Estes compostos foram administrados nas concentrações de 0,25  $\mu$ M, 50  $\mu$ M e 100  $\mu$ M em folículos pilosos isolados de vison americano e demonstraram induzir o crescimento de pelos sendo que quanto maior a concentração, mais significativo é o crescimento. Estimularam a proliferação das células da PD e aumentaram a secreção de VEGF.<sup>73</sup> O VEGF atua na circulação sanguínea, estimulando a angiogénese e, consequentemente estimulando a proliferação das células da PD.<sup>74</sup>

#### **4.10. *Rosmarinus officinalis* L.**

O alecrim (*Rosmarinus officinalis*) pertence à família Labiatae e é cultivado amplamente em todo o mundo.<sup>4</sup> É uma planta aromática com propriedades antioxidantes, antibacterianas, antifúngicas e anti-inflamatórias.<sup>51</sup> Os constituintes principais do óleo essencial são hidrocarbonetos monoterpénicos, cânfora e 1,8-cineol.<sup>8</sup>

O ácido cafeico, o ácido rosmarínico, presentes no extrato de folhas e flores do alecrim, e o 1,8-cineol, presente no óleo essencial, demonstraram ser potenciais agentes terapêuticos na AAG. Murganhos com alopecia induzida tratados topicamente com extracto hidroalcoólico de folhas de *R. officinalis* a 2% mostraram um aumento no crescimento de pelos após o 16º dia de tratamento. Apesar de exibir um resultado ligeiramente inferior ao minoxidil a 1%, ambos promoveram cerca de 80% a 100% de crescimento. Paralelamente, num ensaio *in vitro*, o extracto hidroalcoólico a 50  $\mu$ g/mL, 200  $\mu$ g/mL e 500  $\mu$ g/mL mostrou inibir a 5 $\alpha$ R e a ligação da DHT ao RA, sendo que quanto maior a concentração, maior a capacidade inibitória.<sup>75</sup>

#### **4.11. *Glycyrrhiza glabra* L.**

O alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*) pertence à família Fabaceae e é uma planta aromática com amplo cultivo na Índia.<sup>4</sup>

O extrato das suas raízes foi identificado como tendo a presença de glicosídeos, terpenóides, fenóis e flavonóides que assumem uma ação antagonista da testosterona.<sup>76</sup> Também contém fitoesteróis, inibidores da 5 $\alpha$ R, compostos úteis no tratamento da AAG.<sup>4</sup> Um estudo comparou a eficácia do PTE a 2% de raízes de *G. glabra* com o minoxidil a 2% relativamente ao crescimento de pelos em murganhos durante 30 dias. Verificou-se que o PTE de *G. glabra* aplicado topicamente uma vez por dia potencia a passagem dos folículos pilosos à anagénesis promovendo o aumento da densidade de pelos num período de tempo inferior ao minoxidil. Cerca de 76% dos folículos encontravam-se na anagénesis no grupo tratado com PTE, em comparação com os 66% no grupo tratado com minoxidil. Assim, a *G. glabra* demonstrou ter uma atividade superior ao minoxidil.<sup>77</sup> Posteriormente, *in vivo* em murganhos demonstrou-se que o extrato hidroalcoólico a 2% de raízes de *G. glabra* também tem uma atividade superior ao minoxidil a 2% relativamente à estimulação de crescimento de pelo. Após 10 dias de tratamento, a contagem de pelos foi de 894.67 no grupo tratado com o extrato hidroalcoólico comparativamente ao valor de 620 obtido com o minoxidil.<sup>78</sup> Assim, pode-se dizer que a *G. glabra* possui uma poderosa atividade de crescimento capilar.

#### **4.12. *Panax ginseng* C.A. Meyer**

O ginseng (*Panax ginseng*) pertence à família Araliaceae e é conhecido pela sua atividade anti-inflamatória e na melhora da circulação sanguínea.<sup>32</sup> Os seus constituintes principais da raiz são saponinas, polissacarídeos e compostos fenólicos. As atividades na promoção do crescimento do cabelo são creditadas às saponinas, também denominadas de ginsenosídeos.<sup>71,79</sup> *In vitro*, o extrato da raiz de *P. ginseng* demonstrou exercer um efeito semelhante ao observado com o minoxidil. Os ginsenosídeos Rb<sub>1</sub>, Re e Rg<sub>1</sub> estimulam a proliferação das células da PD e aumentam os níveis de VEGF promovendo o crescimento do cabelo.<sup>80</sup>

O rizoma de *P. ginseng* também demonstra potencial terapêutico. Extratos de rizoma de ginseng vermelho mostraram efeitos inibitórios contra a 5 $\alpha$ R, ação creditada ao ginsenosídeo Ro, ginsenosídeo predominante no rizoma, e ao ginsenosídeo Rg<sub>3</sub>, um ginsenosídeo único no ginseng vermelho. Paralelamente, foi avaliado o efeito do extrato de rizoma de ginseng e do ginsenosídeo Ro no crescimento do pelo em murganhos com alopecia induzida pela administração de testosterona. A aplicação tópica sucessiva do ginsenosídeo Ro (0,2 mg/dia) e extrato de rizoma de *P. ginseng* (2 mg/dia) inibiu os efeitos supressores da testosterona no crescimento de pelo durante os 30 dias de estudo, promovendo o crescimento de pelo em murganhos.<sup>81</sup> De mais a mais, um estudo clínico em 41 pacientes com FAGA, constatou que a suplementação oral de ginseng vermelho em combinação com o minoxidil tópico a 3% é mais

eficaz na promoção do crescimento do cabelo do que uma terapêutica isolada com minoxidil tópico. Após 24 semanas, apesar do aumento do diâmetro do cabelo ter sido semelhante, a densidade capilar melhorou significativamente no grupo tratado com a terapêutica combinada comparativamente à monoterapia com minoxidil. A terapêutica combinada promoveu um aumento da densidade para 115,05 cabelos por cm<sup>2</sup> comparativamente aos 107,38 cabelos por cm<sup>2</sup> obtidos com o minoxidil.<sup>82</sup>

Recentemente, um estudo prospetivo, randomizado, triplo-cego demonstrou a eficácia comparável sem efeitos adversos de uma formulação poli-herbal com extratos de *P. ginseng* à solução de minoxidil a 3% na capacidade de promoção de crescimento de cabelo, tornando-se uma possível alternativa à terapêutica convencional.<sup>83</sup>

A Tabela 3 e a Tabela 4 resumem as evidências *in vivo* em modelos animais e evidências clínicas das plantas anteriormente descritas.

**Tabela 3.** Evidências *in vivo* em modelos animais de algumas das plantas utilizadas na terapêutica fitoterápica da AAG.

Produto fitoterápico	Modelo de estudo		Dados farmacológicos	Efeito	Ref.
Extrato dos caules de <i>Cuscuta reflexa</i> e SGTA (isolado)	<i>In vivo</i>	Murganhos com alopecia induzida	Extrato de éter de petróleo e etanólico de <i>C. reflexa</i> e SGTA (composto isolado)	Aumento da razão anagénese/telogénese e da densidade folicular	58
Extrato das partes aéreas de <i>Eclipta alba</i>	<i>In vivo</i>	Murganhos Wistar	Extrato de éter de petróleo (2% e 5%) e etanólico (2% e 5%) de <i>C. reflexa</i> Solução de minoxidil a 2%	Aumento da razão anagénese/telogénese e do comprimento significativamente superior no extrato de éter de petróleo	60
Extrato das folhas de <i>Eclipta alba</i>	<i>In vivo</i>	Murganhos Wistar	Extrato de éter de petróleo (10%) de <i>C. reflexa</i> Solução de minoxidil a 2%	Aumento do comprimento e número de folículos pilosos em anagénese de forma inferior ao minoxidil	61
Isolado do extrato das folhas de <i>Camellia sinensis</i>	<i>In vivo</i>	Murganhos com alopecia induzida	Aplicação tópica de EGCG*	Aumento na densidade de pelos	65
Extrato de folhas de <i>Hibiscus rosa-sinensis</i>	<i>In vivo</i>	Murganhos com alopecia induzida	Extrato etanólico (10%) de folhas de <i>H. rosa-sinensis</i> Solução de finasterida a 2%	Aumento da densidade capilar e do número de folículos em anagénese superior à finasterida	68
Extrato de folhas de <i>Hibiscus rosa-sinensis</i>	<i>In vivo</i>	Murganhos albinos	Extrato de éter de petróleo (1%) de folhas de <i>H. rosa-sinensis</i> Solução de minoxidil a 2%	Aumento do número de folículos em anagénese semelhante ao minoxidil	69

Extrato de folhas e flores de <i>Hibiscus rosa-sinensis</i>	<i>In vivo</i>	Murganhos albinos	Extrato de éter de petróleo (1%) de folhas de <i>H. rosa-sinensis</i> Extrato etanólico (1%) de flores de <i>H. rosa-sinensis</i>	Atividade semelhante no aumento da densidade de pelos. Espessura dos pelos superior no grupo tratado com o extrato de éter de petróleo	70
Compostos isolados do extrato de <i>Capsicum annuum</i>	<i>In vivo</i>	Murganhos	Capsaicina (0,1 mg/kg/dia) e isoflavona (0,5%) por via subcutânea Capsaicina em monoterapia (0,1 mg/kg/dia)	Crescimento do pelo mais acelerado no grupo tratado com capsaicina e isoflavona	72
Extrato de folhas de <i>Rosmarinus officinalis</i>	<i>In vivo</i>	Murganhos com alopecia induzida	Extrato hidroalcoólico (2%) de folhas de <i>R. officinalis</i>	Aumento no crescimento de pelos após o 16º dia de tratamento	75
Extrato de raízes de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	<i>In vivo</i>	Murganhos	Extrato de éter de petróleo (2%) raízes de <i>G. glabra</i> Solução de minoxidil a 2%	Número de folículos em anagênese superior com o extrato de éter de petróleo comparativamente ao minoxidil	77
Extrato de raízes de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	<i>In vivo</i>	Murganhos	Extrato hidroalcoólico (2%) raízes de <i>G. glabra</i> Solução de minoxidil a 2%	Crescimento do pelos superior com o extrato hidroalcoólico comparativamente ao minoxidil	78
Extrato do rizoma de <i>Panax ginseng</i> e o seu composto isolado	<i>In vivo</i>	Murganhos com alopecia induzida	Ginsenosídeo Ro (0,2 mg/dia) e extrato do rizoma de <i>P. ginseng</i> (2 mg/dia)	Promoção do crescimento de pelo	81

\*falta de informação acerca da concentração de EGCG utilizada no estudo

**Tabela 4.** Evidências clínicas de algumas das plantas utilizadas na terapêutica fitoterápica da AAG.

Produto fitoterápico	Modelo de estudo		Dados farmacológicos	Efeito	Ref.
Extrato seco de <i>Serenoa repens</i>	Ensaio clínico	Randomizado, aberto, comparativo Homens com MAGA leve a moderada (n=100) Duração = 2 anos	Extrato seco de <i>S. repens</i> (320 mg/dia) Finasterida (1 mg/dia)	No grupo tratado com <i>S. repens</i> , 38% relataram melhoras no crescimento do cabelo comparativamente aos 68% no grupo tratado com finasterida	52
Óleo das sementes de <i>Cucurbita pepo</i>	Ensaio clínico	Randomizado, comparativo Mulheres com FAGA tipo I e II da escala de Ludwig (n=60) Duração = 3 meses	Óleo das sementes de <i>C. pepo</i> Espuma de minoxidil a 5%	Resultados menos significativos na diminuição da quantidade de cabelos velos e no aumento do número de novos cabelos comparativamente ao minoxidil	56
Compostos isolados do extrato de <i>Capsicum annum</i>	Ensaio clínico	Randomizado, controlado por placebo Homens e mulheres com AAG (n=31) Duração = 5 meses	Capsaicina (6 mg/dia) e Isoflavona (75 mg/dia)	Crescimento de cabelo significativo (64,5%)	72
Extrato de <i>Panax ginseng</i>	Ensaio clínico	Comparativo Homens diagnosticados com MAGA (n=40) Duração = 24 semanas	Extrato de <i>P. ginseng</i> (3 mg/dia) + Minoxidil a 3% Solução de minoxidil a 3%	Terapêutica combinada causou um aumento da densidade (115,05 cabelos/cm <sup>2</sup> ) superior ao minoxidil (107,38 cabelos/cm <sup>2</sup> )	82

## 5. Discussão

A queda de cabelo tem um impacto negativo na autoestima, no bem-estar emocional e social.<sup>1</sup> Até ao momento, o minoxidil tópico e a finasterida oral são os únicos fármacos aprovados pela FDA e EMA para o tratamento da AAG. Porém, estas abordagens farmacológicas têm as suas próprias limitações. Em solução, o minoxidil deve ser aplicado duas vezes ao dia e mantido por pelo menos 4 horas no couro cabeludo após aplicação. Pode causar irritação cutânea devido principalmente ao propilenoglicol, constituinte do veículo. Embora estes fatores possam ser limitados com a utilização da solução de minoxidil a 2% ou da formulação em espuma, os efeitos adversos associados à sua utilização permanecem. Prurido, dermatite de contato, taquicardia e hipertricose podem contribuir para a não adesão à terapêutica. A terapêutica com finasterida oral, apesar de ter uma posologia descomplicada, está associada a possíveis efeitos sistêmicos na diminuição da libido e disfunção erétil que diminuem a adesão ao tratamento na MAGA.<sup>15</sup>

Nos casos em que os pacientes não respondem à terapêutica farmacológica aprovada ou não aderem ao tratamento, a utilização de fármacos *off-label* é frequente. Contudo, a utilização destes fármacos está também associada a efeitos adversos (Tabela 2) e são necessárias mais evidências sobre o seu benefício na AAG.

Por estes motivos, os estudos sobre a queda de cabelo têm-se concentrado na descoberta de terapêuticas novas e mais seguras, muitas vezes fornecidas por terapias naturais.<sup>71</sup> A fitoterapia pode ser uma solução vantajosa desde logo pelas suas propriedades terapêuticas amplas, baixa incidência de efeitos adversos, maior adesão, maior disponibilidade e menores custos.<sup>84</sup>

Ao longo da monografia foram abordados estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos desenhados para avaliar a eficácia e segurança de extratos de *Serenoa repens* (Bartr.) Small, *Cucurbita pepo* L., *Cuscuta reflexa* R., *Eclipta alba* L., *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Equisetum arvense* L., *Hibiscus rosa-sinensis* L., *Capsicum annuum* L., *Ginkgo biloba* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Glycyrrhiza glabra* L. and *Panax ginseng* C.A. Meyer na terapêutica fitoterápica da AAG. Embora os produtos naturais pareçam ter propriedades capazes de interferir em processos relacionados com a patogénese da AAG, as evidências são muito limitadas. Em grande parte dos casos, as evidências resultam de estudos *in vivo* em murganhos. Os resultados da fitoterapia nestes modelos animais parecem promissores dado que na maioria dos estudos apresentados a terapêutica fitoterápica promoveu o crescimento de pelos. No entanto, alguns estudos não estabelecem uma comparação com o tratamento convencional e utilizam como modelo animal murganhos que não foram tratados com testosterona, pelo que a informação obtida é meramente orientativa para estudos posteriores.

Nos ensaios clínicos apresentados, apesar da terapêutica fitoterápica não estar associada a efeitos adversos relevantes, os resultados demonstram que esta não exerce efeitos superiores comparativamente à terapêutica convencional no crescimento e aumento da densidade capilar (Tabela 4). Ademais, os ensaios clínicos são escassos e por vezes a informação publicada é incompleta e restrita ao idioma do país onde o ensaio decorreu. Geralmente, o tamanho da amostra e a duração do estudo também são reduzidos. Considerando todos estes aspetos, o aconselhamento da fitoterapia como alternativa à abordagem farmacológica convencional ainda não é suficientemente suportado por evidências clínicas.

Apesar das poucas evidências científicas, estes produtos fitoterápicos na forma de extratos, óleos ou compostos isolados, são frequentemente comercializados como ingredientes ativos em suplementos e cosméticos para problemas relacionados com a queda

de cabelo (Tabela 5). Até à data, a maior parte dos estudos clínicos sobre a utilização de plantas na AAG referem-se a formulações com uma mistura de plantas e ingredientes adicionais, como aminoácidos, vitaminas e minerais, elementos essenciais para a manutenção de um cabelo saudável.<sup>26</sup> Estes suplementos e cosméticos, na sua maioria, demonstram estimular o crescimento do cabelo por aumento da razão anagénesse/telógeneses sem efeitos adversos. O efeito sinérgico da combinação de ingredientes ativos poderá ser responsável por este efeito. Contudo, estes estudos também estão sujeitos a limitações como o tamanho da amostra reduzido ou falta de comparação com o tratamento convencional, não permitindo inferir se podem ser uma boa terapêutica alternativa na AAG.

**Tabela 5.** Ingredientes ativos de alguns dos suplementos e cosméticos comercializados em Portugal para a AAG.

Formulação	Forma de apresentação	Componente, extrato ou derivado
Lambdapil Isdin®	Cápsulas	<i>Serenoa repens</i> <i>Equisetum arvense</i> Biotina L-Cistina Sílicio Taurina Vitamina B3, B5 e B6 Zinco
	Loção	<i>Ginkgo biloba</i> Biotina Melatonina
	Champô	<i>Serenoa repens</i> Complexo multiativo Trichogen
Agadaxil Cistitone®	Cápsulas	<i>Cucurbita pepo</i> <i>Serenoa repens</i> Biotina L-Cistina Cobre Selénio Vitamina D Vitaminas B1, B3, B5, B6, B12, C, E Zinco
Folstim® Forte	Loção	<i>Serenoa repens</i> Antioxidantes Péptidos IGF-like Wnt-Complex
Rene Furterer® Triphasic Progressive	Ampolas	Biotrinina <i>Citrus aurantium</i> <i>Cucurbita pepo</i> Pfaffia <i>Glycyrrhiza glabra</i>

Socialmente é aceite que os agentes fitoterápicos vêm de plantas naturais pelo que são naturalmente seguros e sem efeitos adversos, mas isso é uma ideia incorreta. Ainda que nos estudos citados nesta monografia não tenham sido relatados efeitos adversos, muitos agentes fitoterápicos podem causar reações alérgicas, eritema, edema e fotossensibilização. Além



disso, as interações entre os produtos fitoterápicos e fármacos não devem ser desconsideradas. Podem causar reações adversas graves e aumentar ou diminuir a eficácia da fitoterapia ou terapêutica farmacológica, pelo que os pacientes devem estar cientes que a utilização de produtos fitoterápicos em combinação com outras abordagens farmacológicas pode representar um risco.<sup>84</sup>

## **6. Considerações Finais**

Os produtos fitoterápicos parecem atuar na patogênese da AAG evitando a sua progressão e prevenindo o seu desenvolvimento. Apesar de serem frequentemente comercializados sob a forma de suplementos e cosméticos, estes agentes fitoterápicos possuem evidências científicas insuficientes que justifiquem a sua utilização como terapêutica alternativa da AAG. Poucos produtos fitoterápicos foram testados em ensaios clínicos, tendo apenas evidências *in vitro* ou *in vivo* em modelos animais.<sup>40</sup> Assim, os pacientes devem ser informados dos baixos níveis de evidência relativamente a estes produtos no momento da tomada de decisão de compra.<sup>15</sup> Em suma, ainda são necessários mais estudos no âmbito da fitoterapia na terapêutica da AAG.

## 7. Referências Bibliográficas

1. KRAUSE, Karoline; FOITZIK, Kerstin - Biology of the hair follicle: the basics. **Seminars in cutaneous medicine and surgery**. ISSN 1085-5629. 25:1 (2006) 2–10. doi: 10.1016/j.sder.2006.01.002.
2. VOGT, Annika; MCELWEE, Kevin J.; BLUME-PEYTAVI, Ulrike - Biology of the Hair Follicle. **Hair Growth and Disorders**. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg (2008). ISBN 9783540469087. p. 1–22.
3. PAUS, Ralf; COTSARELIS, George - The Biology of Hair Follicles. **The New England Journal of Medicine**. 341:7 (2014) 491–497.
4. DHARIWALA, Maria Yusuf; RAVIKUMAR, Padmini - An overview of herbal alternatives in androgenetic alopecia. **Journal of Cosmetic Dermatology**. ISSN 1473-2130. 18:4 (2019) 1–10. doi: 10.1111/jocd.12930.
5. OTBERG, Nina; FINNER, Andreas M.; SHAPIRO, Jerry - Androgenetic alopecia. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**. ISSN 0889-8529. 36:2 (2007) 379–398. doi: 10.1016/j.ecl.2007.03.004.
6. MARTINEZ-JACOBO, Lizeth *et al.* - Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**. ISSN 0378-6323. 84:5 (2018) 573. doi: 10.4103/ijdv.IJDDL\_591\_16.
7. CHO, Eun Chai; KIM, Kyuseok - A comprehensive review of biochemical factors in herbs and their constituent compounds in experimental studies on alopecia. **Journal of Ethnopharmacology**. ISSN 03788741. 258:April (2020) 112907. doi: 10.1016/j.jep.2020.112907.
8. PATEL, Satish *et al.* - Hair Growth: Focus on Herbal Therapeutic Agent. **Current Drug Discovery Technologies**. 12:1 (2015) 21–42.
9. ELLIS, Justine A.; SINCLAIR, Rodney; HARRAP, Stephen B. - Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. **Expert Reviews in Molecular Medicine**. ISSN 1462-3994. 4:22 (2002) 1–11. doi: 10.1017/S1462399402005112.
10. TRUEB, R. M. - Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. **Experimental Gerontology**. 37:8–9 (2002) 981–990.
11. SETTY, Laurel Raymond - Hair Patterns of the Scalp of White and Negro Males. **American journal of physical anthropology**. ISSN 0002-9483. 33 (1966) 49–56. doi:

10.1002/ajpa.1330250204.

12. TAKASHIMA, I.; IJU, M.; SUDO, M. - Alopecia Androgenetica - Its Incidence in Japanese and Associated Conditions. **Hair Research**. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg (1981). p. 287–293.

13. KAUFMAN, Keith D. - Androgens and alopecia. **Molecular and Cellular Endocrinology**. ISSN 03037207. 198:1–2 (2002) 89–95. doi: 10.1016/S0303-7207(02)003726.

14. GUPTA, Mrinal; MYSORE, Venkataram - Classifications of patterned hair loss: a review. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**. ISSN 0974-2077. 9:1 (2016) 3–12. doi: 10.4103/0974-2077.178536.

15. TAI, Tymon; KOCHHAR, Amit - Physiology and Medical Treatments for Alopecia. **Facial plastic surgery clinics of North America**. ISSN 1558-1926. 28:2 (2020) 149–159. doi: 10.1016/j.fsc.2020.01.004.

16. RANDAL, Valerie Anne - **Molecular Basis of Androgenetic Alopecia**. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2010. ISBN 978-3-642-02635-5.

17. YIP, Leona; SINCLAIR, Rodney D. - Antiandrogen therapy for androgenetic alopecia. **Expert Review of Dermatology**. ISSN 1746-9872. 1:2 (2006) 261–269. doi: 10.1586/17469872.1.2.261.

18. WINIARSKA, A. *et al.* - Effect of 5alpha-dihydrotestosterone and testosterone on apoptosis in human dermal papilla cells. **Skin pharmacology and physiology**. ISSN 1660-5527. 19:6 (2006) 311–321. doi: 10.1159/000095251.

19. CONRAD, Franziska; PAUS, Ralf - Estrogens and the hair follicle. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG**. ISSN 1610-0379. 2:6 (2004) 412–423. doi: 10.1046/j.1439-0353.2004.04037.x.

20. ROSSI, Alfredo *et al.* - Multi-therapies in androgenetic alopecia: review and clinical experiences. **Dermatologic therapy**. ISSN 1529-8019. 00 (2016) 424–432. doi: 10.1111/dth.12390.

21. GARZA, Luis A. *et al.* - Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia. **Science translational medicine**. ISSN 1946-6242. 4:126 (2012) 1–11. doi: 10.1126/scitranslmed.3003122.

22. OSBORN, DOROTHY - INHERITANCE OF BALDNESS. **Journal of Heredity**. ISSN 1465-7333. 7:8 (1916) 347–355. doi: 10.1093/oxfordjournals.jhered.a110746.

23. TRÜEB, R. M. - The impact of oxidative stress on hair. **International journal of cosmetic science**. ISSN 1468-2494. 37:2 (2015) 25–30. doi: 10.1111/ics.12286.
24. GATHERWRIGHT, James *et al.* - The contribution of endogenous and exogenous factors to female alopecia: a study of identical twins. **Plastic and reconstructive surgery**. ISSN 1529-4242. 130:6 (2012) 1219–1226. doi: 10.1097/PRS.0b013e31826d104f.
25. GATHERWRIGHT, James *et al.* - The contribution of endogenous and exogenous factors to male alopecia: a study of identical twins. **Plastic and reconstructive surgery**. ISSN 1529-4242. 131:5 (2013) 794e-801e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182865ca9.
26. SADGROVE, Nicholas John - The new paradigm for androgenetic alopecia and plant-based folk remedies: 5 $\alpha$ -reductase inhibition, reversal of secondary microinflammation and improving insulin resistance. **Journal of ethnopharmacology**. ISSN 1872-7573. 227 (2018) 206–236. doi: 10.1016/j.jep.2018.09.009.
27. SAKR, Farouk M. *et al.* - Preparation and evaluation of a multimodal minoxidil microemulsion versus minoxidil alone in the treatment of androgenic alopecia of mixed etiology: a pilot study. **Drug design, development and therapy**. ISSN 1177-8881. 7 (2013) 413–423. doi: 10.2147/DDDT.S43481.
28. GHEISARI, Mehdi *et al.* - Androgenetic alopecia; An attempt to target microinflammation. **Dermatologic therapy**. ISSN 1529-8019. 33:2 (2020) e13266. doi: 10.1111/dth.13266.
29. VAROTHAI, Supenya; BERGFELD, Wilma F. - Androgenetic Alopecia: An Evidence-Based Treatment Update. **American Journal of Clinical Dermatology**. ISSN 1175-0561. 15:3 (2014) 217–230. doi: 10.1007/s40257-014-0077-5.
30. RANDOLPH, Michael; TOSTI, Antonella - Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety. **Journal of the American Academy of Dermatology**. ISSN 1097-6787. 84:3 (2021) 737–746. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.1009.
31. SUCHONWANIT, Poonkiat; IAMSUMANG, Wimolsiri; LEERUNYAKUL, Kanchana - Topical finasteride for the treatment of male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: a review of the current literature. **The Journal of dermatological treatment**. ISSN 1471-1753. 0:0 (2020) 1–6. doi: 10.1080/09546634.2020.1782324.
32. LOURITH, Nattaya; KANLAYAVATTANAKUL, Mayuree - Hair loss and herbs for treatment. **Journal of Cosmetic Dermatology**. ISSN 14732130. 12 (2013) 210–222. doi: 10.1111/jocd.12051.
33. YORK, Katherine *et al.* - A review of the treatment of male pattern hair loss. **Expert**

**opinion on pharmacotherapy.** ISSN 1744-7666. 21:5 (2020) 603–612. doi: 10.1080/14656566.2020.1721463.

34. BURNS, Laura J. *et al.* - Spironolactone for treatment of female pattern hair loss. **Journal of the American Academy of Dermatology.** ISSN 1097-6787. 83:1 (2020) 276–278. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.087.

35. YAZDABADI, Anosha; GREEN, Jack; SINCLAIR, Rod - Successful treatment of female-pattern hair loss with spironolactone in a 9-year-old girl. **The Australasian journal of dermatology.** ISSN 1440-0960. 50:2 (2009) 113–114. doi: 10.1111/j.1440-0960.2009.00517.x.

36. YAZDABADI, Anosha; SINCLAIR, Rod - Treatment of female pattern hair loss with the androgen receptor antagonist flutamide. **The Australasian journal of dermatology.** ISSN 1440-0960. 52:2 (2011) 132–134. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00735.x.

37. PINDADO-ORTEGA, C. *et al.* - Prescribing Habits for Androgenic Alopecia Among Dermatologists in Spain in 2017: A Cross-Sectional Study. **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition).** ISSN 15782190. 109:6 (2018) 536–542. doi: 10.1016/j.adengl.2018.05.020.

38. KANTI, V. *et al.* - Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men - short version. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.** ISSN 09269959. 32:1 (2018) 11–22. doi: 10.1111/jdv.14624.

39. **Ciproterona - Restrições de utilização devido ao risco de meningioma - INFARMED, I.P.** - atual. 31 mar. 2020. [Acedido a 29 de julho de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/alertas-de-seguranca/-/journal\\_content/56/15786/3609222](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/alertas-de-seguranca/-/journal_content/56/15786/3609222)

40. BLUME-PEYTAVI, Ulrike *et al.* - Comparison of the efficacy and safety of topical minoxidil and topical alfatradiol in the treatment of androgenetic alopecia in women. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG.** ISSN 1610-0387. 5:5 (2007) 391–395. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.06295.x.

41. KIM, Jae-Hong *et al.* - The Efficacy and Safety of 17 $\alpha$ -Estradiol (Eli-Cranell® alpha 0.025%) Solution on Female Pattern Hair Loss: Single Center, Open-Label, Non-Comparative, Phase IV Study. **Annals of Dermatology.** ISSN 1013-9087. 24:3 (2012) 295–305. doi: 10.5021/ad.2012.24.3.295.

42. SOVAK, Milos *et al.* - Fluridil, a rationally designed topical agent for androgenetic alopecia: first clinical experience. **Dermatologic surgery**. ISSN 1076-0512. 28:8 (2002) 678–685. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.02017.x.
43. REYGAGNE, Pascal; MANDEL, Victor Desmond; DELVA, Catherine Et Al. - **Subjects with mild alopecia benefit from aminexil clinical 5: results of a large international study** [Acedido a 19 de março de 2021]. Disponível na Internet: <http://hdl.handle.net/11380/1220040>
44. BLUME-PEYTAVI, Ulrike *et al.* - A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. **Journal of the American Academy of Dermatology**. ISSN 1097-6787. 66:5 (2012) 794–800. doi: 10.1016/j.jaad.2011.05.026.
45. UNIVERSITY, Duke - **Topical Bimatoprost Effect on Androgen Dependent Hair Follicles** , atual. 2014. [Acedido a 29 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02170662>
46. ALLERGAN - **Safety and Efficacy Study of Bimatoprost in the Treatment of Men With Androgenic Alopecia** , atual. 2014. [Acedido a 29 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01325337>
47. ROSSI, A. *et al.* - A preliminary study on topical cetirizine in the therapeutic management of androgenetic alopecia. **The Journal of dermatological treatment**. ISSN 1471-1753. (2017). doi: 10.1080/09546634.2017.1341610.
48. ZAKY, Mohamed S. *et al.* - Therapeutic implications of topical cetirizine 1% in treatment of male androgenetic alopecia: A case-controlled study. **Journal of cosmetic dermatology**. ISSN 1473-2165. 20:4 (2021) 1154–1159. doi: 10.1111/jocd.13940.
49. HOSSEIN MOSTAFA, Delaram *et al.* - Efficacy of Cetirizine 1% Versus Minoxidil 5% Topical Solution in the Treatment of Male Alopecia: A Randomized, Single-blind Controlled Study. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**. ISSN 1482-1826. 24 (2021) 191–199. doi: 10.18433/jpps31456.
50. JO, Seong Jin *et al.* - Topical valproic acid increases the hair count in male patients with androgenetic alopecia: A randomized, comparative, clinical feasibility study using phototrichogram analysis. **The Journal of Dermatology**. ISSN 03852407. 41:4 (2014) 285–291. doi: 10.1111/1346-8138.12422.

51. HOSKING, Anna-Marie; JUHASZ, Margit; ATANASKOVA MESINKOVSKA, Natasha - Complementary and Alternative Treatments for Alopecia: A Comprehensive Review. **Skin Appendage Disorders**. ISSN 2296-9195. 5:2 (2019) 72–89. doi: 10.1159/000492035.
52. ROSSI, A. *et al.* - Comparative effectiveness of finasteride vs serenoa repens in male androgenetic alopecia: A two-year study. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**. ISSN 03946320. 25:4 (2012) 1167–1173. doi: 10.1177/039463201202500435.
53. NARDA, Mridvika *et al.* - Efficacy and Safety of a Food Supplement Containing L-cystine, Serenoa repens Extract and Biotin for Hair Loss in Healthy Males and Females. A Prospective, Randomized, Double-blinded, Controlled Clinical Trial. **Journal of Cosmetology & Trichology**. ISSN 24719323. 03:03 (2017) 1–8. doi: 10.4172/2471-9323.1000127.
54. WESSAGOWIT, Vesarat *et al.* - Treatment of male androgenetic alopecia with topical products containing Serenoa repens extract. **Australasian Journal of Dermatology**. ISSN 00048380. 57:3 (2015) 1–7. doi: 10.1111/ajd.12352.
55. ADELMAN, Madeline J.; BEDFORD, Lisa M.; POTTS, Geoff A. - Clinical efficacy of popular oral hair growth supplement ingredients. **International Journal of Dermatology**. ISSN 0011-9059. (2020) 1–12. doi: 10.1111/ijd.15344.
56. IBRAHIM, Ibrahim M. *et al.* - Pumpkin seed oil vs. minoxidil 5% topical foam for the treatment of female pattern hair loss: A randomized comparative trial. **Journal of cosmetic dermatology**. ISSN 1473-2165. 00 (2021) 1–7. doi: 10.1111/jocd.13976.
57. CHO, Young Hye *et al.* - Effect of Pumpkin Seed Oil on Hair Growth in Men with Androgenetic Alopecia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. ISSN 1741-427X. (2014) 1–7. doi: 10.1155/2014/549721.
58. PATEL, Satish *et al.* - A comparative in vivo and in vitro evaluation of hair growth potential of extracts and an isolate from petroleum ether extract of *Cuscuta reflexa* Roxb. **Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences**. ISSN 23148535. 3:3 (2014) 165–171. doi: 10.1016/j.bjbas.2014.10.002.
59. PANDIT, Shweta; CHAUHAN, Nagendra Singh; DIXIT, V. K. - Effect of *Cuscuta reflexa* Roxb on androgen-induced alopecia. **Journal of cosmetic dermatology**. ISSN 1473-2165. 7:3 (2008) 199–204. doi: 10.1111/j.1473-2165.2008.00389.x.
60. ROY, R. K.; THAKUR, Mayank; DIXIT, V. K. - Hair growth promoting activity of *Eclipta*

alba in male albino rats. **Archives of dermatological research**. ISSN 1432-069X. 300:7 (2008) 357–364. doi: 10.1007/s00403-008-0860-3.

61. MONDAL, Sumanta *et al.* - Preliminary phytochemical analysis and evaluation of hair growth stimulating potential of ethanol extract from *Eclipta alba* L. ( Asteraceae ) leaves in Wistar albino rats. **Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology**. 2:5 (2016) 121–127.

62. HIIPAKKA, Richard A. *et al.* - Structure–activity relationships for inhibition of human 5 $\alpha$ -reductases by polyphenols. **Biochemical Pharmacology**. ISSN 00062952. 63:6 (2002) 1165–1176. doi: 10.1016/S0006-2952(02)00848-1.

63. SATOH, K. *et al.* - Inhibition of aromatase activity by green tea extract catechins and their endocrinological effects of oral administration in rats. **Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**. ISSN 0278-6915. 40:7 (2002) 925–33. doi: 10.1016/s0278-6915(02)00066-2.

64. KWON, O. S. *et al.* - Human hair growth enhancement in vitro by green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG). **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology**. ISSN 0944-7113. 14 (2007) 551–555. doi: 10.1016/j.phymed.2006.09.009.

65. KIM, Yoon Young *et al.* - Effects of topical application of EGCG on testosterone-induced hair loss in a mouse model. **Experimental dermatology**. ISSN 1600-0625. 20:12 (2011) 1015–7. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01353.x.

66. KATOULIS, Alexander C. *et al.* - A randomized, single-blinded, vehicle-controlled study of a topical active blend in the treatment of androgenetic alopecia. **Dermatologic Therapy**. ISSN 1396-0296. 33:4 (2020) 1–7. doi: 10.1111/dth.13734.

67. PEKMEZCI, Erkin; DÜNDAR, Cihat; TÜRKOĞLU, Murat - A proprietary herbal extract against hair loss in androgenetic alopecia and telogen effluvium: a placebo-controlled, single-blind, clinical-instrumental study. **Acta Dermatovenerologica Alpina Pannonica et Adriatica**. ISSN 1318-4458. 27 (2018) 51–57. doi: 10.15570/actaapa.2018.13.

68. UPADHYAY, Sukirti *et al.* - Effect of ethanolic fraction of *Hibiscus rosa sinensis* L., leaves in androgenic alopecia. **Egyptian Dermatology Online Journal**. 9:2 (2013) 1–7.

69. AGRAWAL, Anurag *et al.* - Phytochemical Investigation and Hair Growth Promoting Activity of *Hibiscus rosa-sinensis* Leaf Extract. **Journal of Chronotherapy and Drug Delivery**. ISSN 2249-6785. 7 (2016) 31–39.

70. CHE ROSE, L., SYAHIRAH RUSDI, N. N., ASARI, A., EFFENDY ABD WAHID, M.,



SUHAIMI, H - Potential hair growth of crude extract from *Hibiscus rosa-sinensis* Linn. 11:4 (2020) 13–19.

71. BASSINO, Eleonora; GASPARRI, Franco; MUNARON, Luca - Protective Role of Nutritional Plants Containing Flavonoids in Hair Follicle Disruption: A Review. **International journal of molecular sciences**. ISSN 1422-0067. 21:523 (2020) 2–17. doi: 10.3390/ijms21020523.

72. HARADA, Naoaki *et al.* - Administration of capsaicin and isoflavone promotes hair growth by increasing insulin-like growth factor-I production in mice and in humans with alopecia. **Growth Hormone & IGF Research**. ISSN 10966374. 17:5 (2007) 408–415. doi: 10.1016/j.ghir.2007.04.009.

73. ZHANG, Haihua *et al.* - Ginkgolide B and bilobalide promote the growth and increase  $\beta$ -catenin expression in hair follicle dermal papilla cells of American minks. **BioFactors**. ISSN 0951-6433. (2019) 1–9. doi: 10.1002/biof.1562.

74. YANO, Kiichiro; BROWN, Lawrence F.; DETMAR, Michael - Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. **The Journal of clinical investigation**. ISSN 0021-9738. 107:4 (2001) 409–417. doi: 10.1172/JCI11317.

75. MURATA, Kazuya *et al.* - Promotion of Hair Growth by *Rosmarinus officinalis* Leaf Extract. **Phytotherapy Research**. ISSN 0951418X. 27:2 (2013) 212–217. doi: 10.1002/ptr.4712.

76. UPADHYAY, Sukirti; SINGH, Vijender - Potentiality of petroleum ether (60-80) °C extract of *Glycyrrhiza glabra* on androgenic alopecia. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**. ISSN 09742441. 6 (2013) 52–55.

77. UPADHYAY, Sukirti; GHOSH, AK; SINGH, Vijender - Hair Growth Promotant Activity of Petroleum Ether Root Extract of *Glycyrrhiza Glabra* L (Fabaceae) in Female Rats. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**. ISSN 1596-9827. 11:5 (2012) 753–758. doi: 10.4314/tjpr.v11i5.8.

78. SAUMENDU, Deb Roy; PRITHIVI RAJ, Karmakar - Hair Growth Stimulating Effect and Phytochemical Evaluation of Hydro-Alcoholic Extract Of *Glycyrrhiza Glabra*. **Global Journal of Research on Medical Plants & Indigenous Medicine**. 3:2 (2014) 40–47.

79. YANG, Wenzhi *et al.* - Identification and differentiation of *Panax ginseng*, *Panax quinquefolium*, and *Panax notoginseng* by monitoring multiple diagnostic chemical markers. **Acta Pharmaceutica Sinica B**. ISSN 22113835. 6:6 (2016) 568–575. doi: 10.1016/j.apsb.

2016.05.005.

80. KIM, Su Na *et al.* - The ginsenosides of Panax ginseng promote hair growth via similar mechanism of minoxidil. **Journal of Dermatological Science**. ISSN 09231811. (2015) 132–134. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.12.007.

81. MURATA, Kazuya *et al.* - Effects of ginseng rhizome and Ginsenoside RO on testosterone 5 $\alpha$ -reductase and hair re-growth in testosterone-treated mice. **Phytotherapy Research**. ISSN 0951418X. 26 (2012) 48–53. doi: 10.1002/ptr.3511.

82. HWA JUNG RYU, MIN GUN YOO, Sang Wook Son - The efficacy of 3% minoxidil vs. combined 3% minoxidil and Korean red ginseng in treating female pattern alopecia. **International Journal of Dermatology**. 53 (2014) e340–e342. doi: 10.1111/ijd.12359

83. SUPARUJ, Lueangarun; RATCHATHORN, Panchaprateep - **An Herbal Extract Combination (Biochanin A, Acetyl tetrapeptide-3, and Ginseng Extracts) versus 3% Minoxidil Solution for the Treatment of Androgenetic Alopecia: A 24-week, Prospective, Randomized, Triple-blind, Controlled Trial** , atual. 2020. [Acedido a 25 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://jcadonline.com/herbal-extract-vs-minoxidil-solution/>

84. HERMAN, Anna; HERMAN, Andrzej P. - Topically used herbal products for the treatment of hair loss: preclinical and clinical studies. **Archives of dermatological research**. ISSN 1432-069X. 309 (2017) 595–610. doi: 10.1007/s00403-017-1759-7.