



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**  
**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**FRANCISCA BAYAM**

**TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA**

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA  
ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

**Trabalho realizado sob orientação de:**

**Dr.ª MARIA INÊS COUTINHO**

**JANEIRO 2023**



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA**

FRANCISCA BAYAM <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal  
Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

[franciscabayam@gmail.com](mailto:franciscabayam@gmail.com)

Trabalho supervisionado por

MARIA INÊS COUTINHO

Assistente de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra,  
Portugal

Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal

[inesdantascoutinho@gmail.com](mailto:inesdantascoutinho@gmail.com)

## **ÍNDICE**

<u>ABREVIATURAS.....</u>	<u>5</u>
<u>RESUMO.....</u>	<u>6</u>
<u>ABSTRACT.....</u>	<u>7</u>
<u>INTRODUÇÃO.....</u>	<u>8</u>
<u>MATERIAIS E MÉTODOS.....</u>	<u>9</u>
<u>CONSIDERAÇÕES GERAIS.....</u>	<u>10</u>
<u>FISIOPATOLOGIA.....</u>	<u>15</u>
<u>TRATAMENTO.....</u>	<u>19</u>
1. TERAPÊUTICA TÓPICA.....	19
2. TERAPÊUTICA ORAL.....	23
3. INTERVENÇÕES.....	32
4. TERAPÊUTICA COMBINADA.....	36
<u>DISCUSSÃO.....</u>	<u>38</u>
<u>AGRADECIMENTOS.....</u>	<u>42</u>
<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</u>	<u>43</u>
<u>ANEXOS.....</u>	<u>50</u>

## **ABREVIATURAS**

- AA** – Alopecia Areata
- ACCC** - Alopecia Cicatricial Central Centrífuga
- ADN** - Ácido Desoxirribonucleico
- AFF** - Alopecia Fibrosante Frontal
- AGA** – Alopecia Androgenética
- ATP** - Adenosina Trifosfato
- CPHL** - *Cicatricial Pattern Hair Loss*
- DHEA** - Dihidroepiandrosterona
- DHT** – Di-Hidrotestosterona
- DLQI** - *Dermatology Life Quality Index*
- ET** - Eflúvio Telogénico
- EMA** – *European Medicines Agency*
- FDA** - *Food and Drug Administration*
- FUE** – *Follicular Unit Extraction*
- LLLT** – *Low level Laser Therapy*
- NO** - Óxido Nítrico
- PRP** - Plasma rico em plaquetas
- PSA** - Antígeno Específico da Próstata
- RA** – Recetores de Androgénios
- RCT** – Ensaio Randomizado Controlado
- RR** – *Risk Ratio*
- SS** – *Score de Sinclair*
- STAI** - *State-Trait Anxiety Inventory*
- VAS** - *Visual Analogue Scale*
- WHO** – *World Health Organization*

## **RESUMO**

**Introdução:** A alopecia androgenética (AGA) é o subtipo de alopecia mais comum em ambos os sexos, sendo mais prevalente com o envelhecimento. Acarreta um elevado impacto biopsicossocial, aumentando o risco de depressão e ansiedade. Pese embora se trate de uma patologia progressiva de intervenção lenta, existem descritas na literatura diferentes terapêuticas que, em monoterapia ou combinadas entre si, podem atrasar a sua progressão e melhorar o impacto global da doença.

**Materiais e métodos:** A pesquisa bibliográfica para elaboração deste artigo foi obtida através da plataforma *pubmed* e *medline*. Após análise crítica foram selecionados artigos científicos, artigos de revisão e relatos de casos clínicos publicados nos últimos 10 anos.

**Resultados:** Existem atualmente descritos na literatura diferentes agentes ou intervenções que parecem melhorar, ou pelo menos atrasar, a progressão da AGA (a maioria dos quais usados *off-label*). Estes agentes podem ser usados em monoterapia ou combinados entre si. Assim, o minoxidil tópico (solução 2% ou 5%, ou espuma 5%), o finasteride oral (1 mg/dia) em indivíduos do sexo masculino e a LLLT (usada como adjuvante), são as únicas terapêuticas atualmente aprovadas pela FDA para tratamento destes doentes. O minoxidil tópico, a 2% ou 5%, continua a ser a escolha primordial do tratamento da AGA leve-moderada em ambos os sexos. Dentro das modalidades *off-label*, o dutasteride (0,5 mg/dia) é o mais procurado em homens que não respondem ao finasteride oral. Em mulheres, sobretudo nas que desenvolvem hirsutismo e/ou acne associado à terapêutica com minoxidil, a espironolactona oral (200mg/dia) tem-se revelado uma opção viável e eficaz. As terapêuticas combinadas, sobretudo o minoxidil tópico associado à espironolactona 200mg e o finasteride 0,5 mg oral ao microagulhamento parecem ser mais eficazes que em monoterapia não havendo, no entanto, estudos suficientes para comprovar esta opção.

**Conclusão:** Existem atualmente disponíveis diferentes modalidades terapêuticas que, quer em monoterapia quer combinadas entre si, contribuem para um atraso na progressão da alopecia androgenética com consequente melhoria substancial da qualidade de vida. No entanto, existem poucos artigos randomizados controlados publicados até à data, tornando difícil a escolha terapêutica e o manejo destes doentes.

**Palavras chave:** Alopecia androgenética, alopecia feminina, alopecia masculina, tratamento da alopecia.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Androgenetic alopecia (AAG) is the most common subtype of alopecia in both sexes, becoming more prevalent with aging. It has a very high biopsychosocial impact, increasing the risk of depression and anxiety. Even though it might be difficult to treat, as progression seems inevitable, different therapeutic alternatives are described in the literature that, as monotherapy or in combination, can delay its course and improve the overall impact of the disease.

**Materials and methods:** The bibliography for the elaboration of this article was carried out using *Pubmed* and *Medline* platforms. After a critical review, scientific articles, as well as revision articles and reports of clinical studies published in the last 10 years were selected.

**Results:** There are currently different agents or interventions described in literature which seem to improve (or at least delay) the progression of AAG, most of which used *off-label*. These agents can be used alone or in combination with each other. Thus, topical minoxidil (2% or 5% solution or 5% foam), oral finasteride (1 mg/day) in males, and LLLT are the only currently approved FDA treatments for AAG. Topical minoxidil, 2% or 5%, remains the primary treatment choice for mild-to-moderate AAG in both genders. Dutasteride (0,5 mg/day) is the most used drug in men with AAG who do not respond after one-year oral finasteride intake. In females, especially those who develop hirsutism and/or acne associated with minoxidil therapy, oral spironolactone (200mg/day) has proved to be a viable and effective option. Combination therapies, especially minoxidil associated with 200mg spironolactone or finasteride 5mg *per os* alongside microneedling, seem to be more effective combined than in monotherapy, however, there isn't enough published data on these options.

**Conclusion:** There are currently available different therapeutic modalities that either in monotherapy or in combination contribute to a delay in the progression of androgenetic alopecia with a consequent substantial improvement in the quality of life. However, there are few randomized controlled articles published to date, making the therapeutic choice and management of these patients difficult.

**Key words:** *androgenetic alopecia, female pattern baldness, male pattern baldness, alopecia treatment.*

## **INTRODUÇÃO**

A alopecia androgenética (AGA) é a forma mais comum de alopecia não cicatricial em ambos os sexos, sendo tanto mais prevalente quanto maior a idade.

A sua incidência aumenta a partir da puberdade, afetando cerca de 30 a 50% dos homens e 30% das mulheres de meia-idade, valores que podem alcançar os 90% na 9ª década de vida nos indivíduos de raça caucasiana. Estudos demonstram que a sua prevalência é mais baixa nas populações asiática e americana.<sup>1,2</sup>

É uma doença multifatorial e poligénica parecendo existir, na sua génese, uma alteração do ciclo do folículo capilar, com a sua miniaturização progressiva e conversão dos fios de cabelo terminal em velo, mais finos, mais curtos e menos pigmentados.<sup>2,3</sup>

Nos homens este processo é andrógeno-dependente devido à elevada concentração de di-hidrotestosterona (DHT), produto da metabolização da testosterona pela enzima 5-alfa-redutase, sendo menos certa esta contribuição no sexo feminino. Na mulher, associadamente a estes desequilíbrios hormonais, poderão estar subjacentes patologias como a síndrome do ovário poliquístico, hiperprolactinemia, hiperplasia da suprarrenal ou, mais raramente, tumores ováricos e renais.<sup>1,2</sup>

Esta condição, de desenvolvimento crónico e progressivo, acarreta um elevado impacto biopsicossocial, contribuindo para o aumento da ansiedade e risco de depressão nos doentes afetados.

Pese embora se trate de uma patologia progressiva de difícil intervenção, com poucas opções farmacológicas aprovadas, surgem agora trabalhos com novas modalidades terapêuticas que, em monoterapia ou combinadas com agentes tópicos e/ou sistémicos, podem ser potencialmente eficazes no atraso da progressão da doença, melhorando o seu impacto.

Desta forma, com este trabalho pretendo fazer uma revisão das publicações recentes sobre a AGA, com especial foco nas atuais opções terapêuticas disponíveis.



## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Este trabalho de revisão foi elaborado através da consulta de artigos científicos, artigos de revisão, relatos de casos clínicos, recorrendo à plataforma *PubMed* e *Medline*. Na elaboração do algoritmo de pesquisa foram utilizadas as palavras-chave (“*MeSH terms*”) “*androgenetic alopecia*”, “*female pattern baldness*”, “*male pattern baldness*”, “*alopecia treatment*”. Restringiu-se a pesquisa a artigos de língua inglesa, espanhola e portuguesa.

Sempre que necessário, face à escassez de literatura mais recente, expandiu-se a pesquisa a artigos publicados nos últimos 10 anos.

Foram analisadas 81 referências bibliográficas, de acordo com a sua robustez científica, dando primazia, sempre que possível, a publicações em revistas com maior fator de impacto. Embora o artigo seja essencialmente dirigido ao tratamento da alopecia androgenética, achou-se essencial um enquadramento geral da doença, abordando alguns conceitos epidemiológicos, características clínicas e fisiopatologia da doença.

Após uma análise cuidada e crítica de toda a bibliografia selecionada, elaborou-se o presente artigo de revisão.

## **CONSIDERAÇÕES GERAIS**

A alopecia androgenética (AGA) é a forma mais comum de alopecia não cicatrizante em ambos os sexos sendo, contudo, menos frequente e severa no sexo feminino. Este tipo de alopecia, contrariamente às formas cicatrizantes, é reversível por não haver destruição do folículo piloso. Na sua gênese descrevem-se 3 mecanismos fisiopatológicos principais:

1. Diminuição do número de folículos pilosos e, conseqüentemente, do número de cabelos;
2. Eflúvio telogénico, que envolve a entrada precoce de folículos na fase telogénica do ciclo capilar;
3. Eflúvio anagénico, onde ocorre o encurtamento ou paragem da fase anagénica.<sup>1,3,4</sup>

O diagnóstico é maioritariamente clínico, baseado na história clínica e no exame físico. É importante que a avaliação médica seja minuciosa, devendo englobar a idade de início da queda de cabelo e a sua progressão, crónica ou intermitente, história familiar e antecedentes pessoais. Destes, na mulher, destacam-se a história de irregularidades menstruais (como por exemplo amenorreia) ou infertilidade, e o acne.

Na história clínica e exame objetivo devem também ser procurados possíveis sinais de virilização, como voz mais grossa, clitóris aumentado e hirsutismo. Este último pode ser avaliado usando a escala de *Ferryman Gallwey*. Esta escala engloba um score de 1 a 4 pontos, atribuídos a 9 áreas corporais distintas: caso o score seja inferior a 8 pontos o grau de pilosidade é considerado normal. Entre 8 a 15 pontos confirma-se o hirsutismo feminino moderado e, se superior a 15 pontos, o hirsutismo é considerado severo.<sup>2</sup>

Devem ainda ser excluídas causas medicamentosas que possam induzir o hiperandrogenismo (como o lítio, anti-convulsivantes, anti-fúngicos e alguns anti-hipertensivos, nomeadamente beta-bloqueadores), a perda rápida de peso, infeções, estados de desnutrição e distúrbios de ferro ou tireoideios.<sup>2</sup>

A avaliação da densidade capilar deve iniciar-se pela repartição do cabelo, comparando o couro cabeludo da região frontal, temporal e occipital através das escalas de *Norwood-Hamilton*, *Ludwig* e *Olsen*, classificando e identificando as regiões afetadas. Estas escalas estão descritas nas manifestações.<sup>1</sup> Além disso, deve-se também avaliar a qualidade do cabelo, bem como o seu crescimento e subsequente queda ativa através da manobra de *Sabouraud*. Esta última, também conhecida como o *Pull test*, envolve a tração firme de cerca de 50-60 fios de cabelo para o lado contrário do couro cabeludo. Na AGA confirma-se teste positivo para queda ativa de cabelo quando mais de 10% dos cabelos da região frontal são perdidos. Tal acontece porque a fase telogénica se encontra aumentada.<sup>1,5</sup>

A tricoscopia é uma técnica não invasiva, recorrendo à utilização do dermatoscópio, que permite identificar características típicas da AGA e, deste modo, estabelecer o diagnóstico definitivo com uma especificidade próxima dos 98%. Este pode assim ser assumido quando estão presentes 2 critérios *major* ou 1 critério *major* e 2 *minor* à observação:

#### **Critérios major**

1. Presença de 4 (ou mais) pontos foliculares amarelos na região frontal;
2. Diminuição da espessura capilar frontal e/ou central, comparativamente à occipital (não andrógeno-dependente);
3. Mais de 10% dos cabelos da região frontal revelam diminuição da sua espessura (<0,03mm);

#### **Critérios minor**

1. Rácio das percentagens de unidades foliculares com cabelo único entre a área frontal e a occipital >2:1;
2. Rácio do número de cabelos velos entre as áreas frontal e occipital >1,5:1;
3. Rácio de folículos pilosos menos pigmentados entre as áreas frontal e occipital > 3:1.<sup>6</sup>

Em caso de dúvida, em doentes mais jovens ou naqueles em que se suspeite de outra forma de alopecia (cicatricial ou areata), a biópsia pode estar indicada. Esta, deverá ser executada preferencialmente na região central do couro cabeludo (local de eleição de instalação da AGA) devendo-se evitar biopsar a região temporal por conter cabelos em velo, independentes desta patologia.<sup>5</sup> Esta técnica identifica o número, diâmetro e morfologia dos folículos pilosos que, com posterior avaliação, permitem o diagnóstico da AGA. Caso confirmada, verificar-se-á um número aumentado de folículos pilosos miniaturizados, com um rácio cabelo terminal/cabelo velo < 3:1 (comparativamente com o normal, >7:1).<sup>5,7</sup> Além disso informa-nos também do aumento entre o rácio telogénese:anagénese, bem como aumento do número de *follicular streamers* <sup>5,7</sup> (resíduos fibrovasculares depositados no terço inferior do folículo piloso).<sup>8</sup>

Em mulheres com hirsutismo, irregularidades no ciclo menstrual, acne, hiperprolactinemia, acantose *nigricans*, nas quais a suspeita de hiperandrogenismo deve ser equacionada, pode ser ainda necessário um estudo mais alargado, que inclua a cinética de ferro, a medição de níveis de TSH, de vitamina D e Zinco.<sup>1,2</sup>

Não obstante, a alopecia androgenética feminina pode coexistir com outras condições tornando-se importante destacar as principais doenças que podem mimetizar a sua apresentação clínica fazendo parte, por isso, do seu diagnóstico diferencial. Destacam-se a tricotilomania, eflúvio telogénico, alopecia areata e alopecias cicatriciais, nomeadamente alopecia fibrosante frontal e alopecia cicatricial centrífuga.

## **Tricotilomania**

Caracteriza-se pelo destacamento crónico e impulsivo do próprio cabelo, sobretudo em adolescentes e adultos. Cursa frequentemente com distúrbios psiquiátricos ou de personalidade, nomeadamente ansiedade, podendo complicar com irritação e infeção local, encontrando-se inclusive descritos alguns relatos de casos de bezoares gástricos pela ingestão compulsiva dos fios de cabelo.<sup>1,9</sup>

## **Eflúvio Telogénico (ET)**

Tal como o próprio nome indica o eflúvio corresponde a um distúrbio da fase telogénica do ciclo folicular. Há uma queda excessiva diária de cabelo, podendo estar relacionada, na sua forma aguda, com eventos de stress, toma de medicamentos (retinol e derivados, anticoagulantes, interferão e anti-dislipidémicos), ou a estados de desnutrição ou disfunções endócrinas, podendo também persistir cronicamente, por seis ou mais meses. A queda de cabelo, apesar de poder afetar a região temporal, é geralmente difusa por todo couro cabeludo em oposição à AGA, de predomínio frontal. A tricoscopia revela a presença de um único cabelo por unidade folicular, distribuídos de forma difusa pelo couro cabeludo. O seu tratamento baseia-se na identificação e controlo do fator etiológico primário despoletante.<sup>1,2,6</sup>

## **Alopécia Areata (AA)**

A alopecia areata é uma doença autoimune crónica e multifatorial, caracterizada pela infiltração histológica de células Th1 no folículo piloso em indivíduos geneticamente predispostos. A queda de cabelos acontece por interrupção da sua síntese, não existindo atrofia ou destruição dos folículos. Os achados variam na tricoscopia consoante a fase da doença: caso esteja ativa apresenta pontos pretos e cabelos em cone/ponto de exclamação. Caso esteja em fase inativa, de longa duração, encontrar-se-ão pontos amarelos e maior número de cabelos velos. Em casos mais severos, com cabelo atrófico, cadaverizado e miniaturizado, estarão presentes pontos pretos e amarelos.<sup>1,2,6,10</sup>

**Alopécias cicatriciais:** São, contrariamente às não cicatriciais, caracterizadas pela inflamação e subsequente destruição do folículo piloso, resultando numa perda de cabelo irreversível. Podem ser primárias, sendo o folículo piloso o principal afetado, ou secundárias, devido a doenças sistémicas (como por exemplo na infiltração por granulomas na sarcoidose ou por células neoplásicas em alguns linfomas cutâneos).<sup>10</sup>

### **Alopécia fibrosante em padrão de distribuição androgenética**

A alopecia fibrosante em padrão de distribuição androgenética é uma forma clínica de alopecia cicatricial descrita inicialmente por *Zinkernagel* e *Trüeb* nos anos 2000, caracterizada pela rarefação de cabelo na área dependente de androgênios. Os achados mais comuns na tricoscopia incluem a ausência de orifícios foliculares, a presença de eritema e hiperqueratose peri-folicular e na biópsia cutânea um infiltrado liquenóide peri-folicular, um importante achado histopatológico. O seu diagnóstico e tratamento precoce é importante de modo a evitar o dano folicular irreversível.<sup>2,11</sup>

### **Alopécia Fibrosante Frontal (AFF)**

A alopecia fibrosante frontal é uma alopecia cicatricial linfocítica caracterizada pelo retrocesso frontoparietal progressivo e simétrico, frequentemente acompanhado de madarose. Os achados mais frequentemente observados na tricoscopia são a descamação tubular perifolicular branca e o eritema peri e interfolicular, conseqüentes da inflamação. Em caso de fibrose, destacam-se a presença de pontos brancos clássicos (grandes e irregulares) confluentes e áreas de rosa leitoso (fibrose inicial) ou brancas sem aberturas foliculares, em estádios avançados. Todas as alopecias cicatriciais em fase tardia apresentam estas características típicas de fibrose.<sup>2,6,12</sup>

### **Cicatricial Pattern Hair Loss (CPHL)**

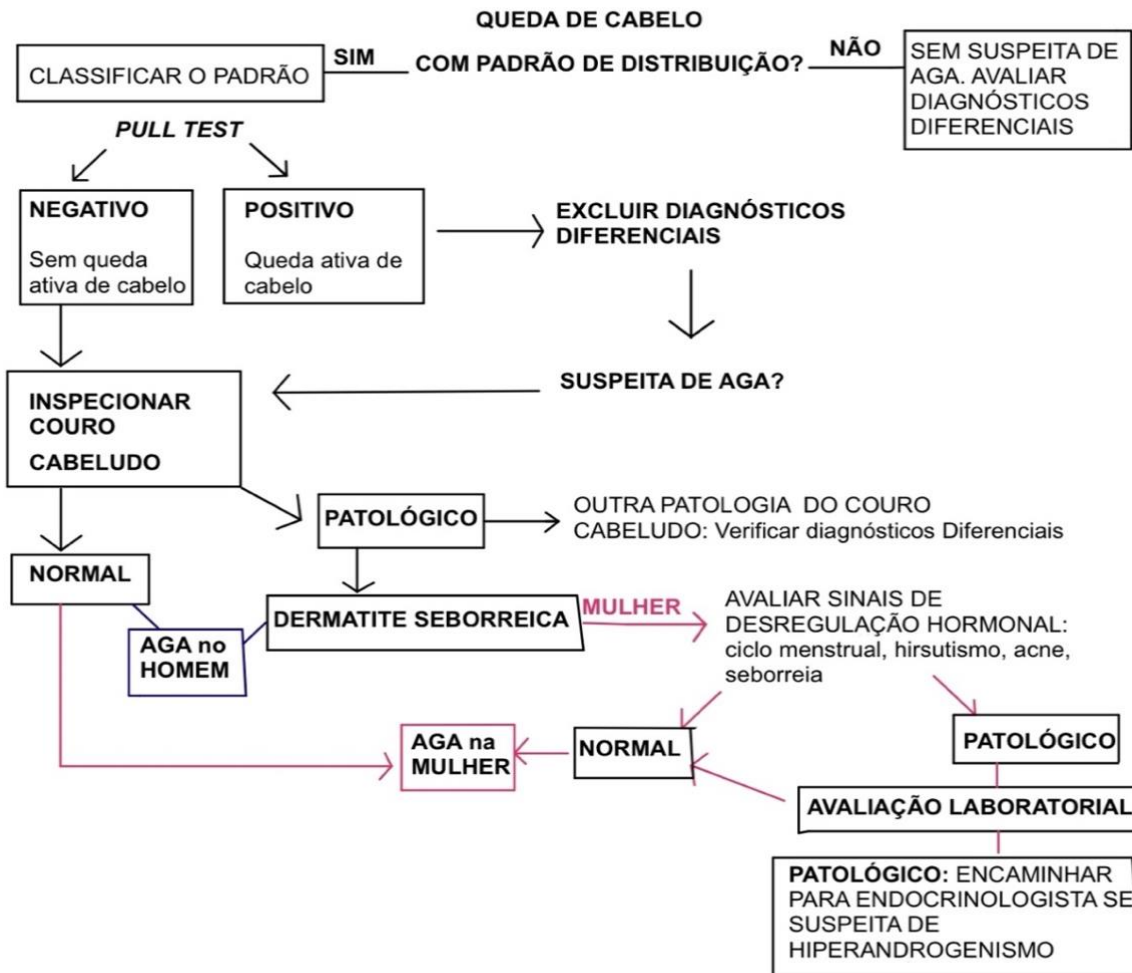
Alopecia cicatricial descrita em 2005 por *Olsen*, sem eritema ou hiperqueratose folicular. Afeta mulheres tipicamente a partir da quarta década de vida destacando a presença de pequenas áreas “tipo borracha” em áreas de atriquia focal. Os achados histológicos revelam infiltrados linfocitários à volta do istmo, fibrose concêntrica lamelar e perda de glândulas sebáceas.<sup>2</sup>

### **Alopécia Cicatricial Central Centrífuga (ACCC)**

Alopecia cicatricial tipicamente presente a partir da 2ª e 3ª décadas de vida em mulheres Afroamericanas. Inicialmente localiza-se na área central do couro cabeludo progredindo lentamente de forma centrífuga. Em estádios mais avançados da doença há perda progressiva dos *ostia* foliculares, associados a dor e prurido. A tricoscopia revela halos brancos e cinzentos, rede pigmentada em favo de mel, manchas brancas, pontos brancos ponto a ponto e heterogeneidade do diâmetro dos fios de cabelo.

O eritema e hiperqueratose folicular (inflamação) poderão estar também presentes.<sup>1,2</sup>

**ALGORITMO CLÍNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA AGA**



**Figura 1:** Algoritmo de diagnóstico AGA, baseado em *Clinical algorithm for the diagnosis of androgenetic alopecia (AGA)*. DD, differential diagnosis. (Adapted from Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. Br J Dermatol. 2011;164[1]:5-15.<sup>5</sup>

## **FISIOPATOLOGIA**

A duração do ciclo de vida do folículo piloso, assim como a duração das fases individuais e do comprimento dos pêlos individuais, varia consoante a região corporal em que se encontram. De forma geral, divide-se essencialmente em 3 etapas:

- A primeira, a anagénesse, correspondente à fase de crescimento ativo do folículo piloso, dita o tipo e o comprimento do cabelo gerado, podendo estender-se durante meses a anos. Em indivíduos saudáveis estima-se que cerca de 85-95% dos folículos do couro cabeludo se encontrem nesta primeira fase;<sup>13</sup>
- A segunda, a catagénesse, corresponde a um período de involução do folículo piloso, com duração média estimada de 2 a 4 semanas. Nesta, o folículo piloso sofre apoptose libertando-se da derme subjacente e alcançando a superfície da pele, onde permanece por 1 a 2 semanas. Cerca de 1% dos folículos pilosos de indivíduos não doentes deverão estar nesta fase;<sup>14</sup>
- A terceira e última fase, a telogénese, representa aproximadamente 9% dos folículos pilosos saudáveis e corresponde ao período de repouso. Esta etapa prolonga-se por 5 a 12 semanas e culmina, geralmente, com a libertação do cabelo mais antigo, sendo sucedida, em condições normais, por nova fase anagénica.<sup>15,16</sup>

A AGA é um distúrbio multifatorial associado à perda ou redução da espessura dos folículos pilosos dos cabelos que traduz o encurtamento da anagénesse e o alongamento da telogénese. Os cabelos tornam-se, por isso, progressivamente mais curtos, menos densos e menos pigmentados.

As alterações do ciclo do cabelo são acompanhadas pela redução folicular generalizada de todo o cabelo, processo que envolve a papila, a matriz e a haste, com consequente transformação de um cabelo terminal (mais comprido e pigmentado) para um cabelo velo.<sup>17</sup>

O processo descrito é multifatorial, contribuindo para a sua génese fatores genéticos, endócrinos e ambientais, que se descrevem sucintamente.

### **Fatores genéticos**

Anteriormente interpretada como uma doença de transmissão autossómica dominante, hoje acredita-se que a AGA é uma doença poligénica, com diferentes mecanismos genéticos na sua base, ainda que não totalmente compreendidos.<sup>1</sup> Apesar da forte associação paterna, a história familiar materna ou de irmãs com FAGA está associada a fenótipos mais severos de doença. Este facto prende-se com a presença do gene

EDA2R localizado no cromossoma X, confirmando o impacto de fatores genéticos herdados pela mãe na doença.

Um dos mecanismos descritos relaciona-se com o polimorfismo no gene codificador da Ornitina Descarboxilase, responsável pela regulação do ciclo folicular do cabelo.<sup>18</sup>

Outros estudos sugerem que determinadas variantes genéticas no gene codificador do recetor de androgénios aumentam a concentração e atividade destes recetores, predispondo-os a uma maior sensibilidade à DHT.<sup>17</sup> Esta hormona liga-se aos recetores formando um complexo que entra no núcleo da célula capilar e se combina com o ácido desoxirribonucleico (ADN), culminando na produção de proteínas responsáveis pela conversão gradual de folículos pilosos normais em miniaturizados involutivos com consequente encurtamento da anagénesse e prolongamento da telogénese.<sup>18</sup>

Alguns autores defendem que o aumento da concentração em recetores de androgénios (RA) não explica por si só o desenvolvimento da doença existindo, por isso, outros genes que controlam a concentração de DHT *per si*. Alguns dos mecanismos propostos prendem-se com a regulação da 5-alfa-redutase, enzima aumentada no couro cabeludo de indivíduos calvos, responsável pela conversão de testosterona em DHT com consequente enfraquecimento do folículo piloso.<sup>17</sup>

A descoberta dos genes envolvidos na predisposição da AGA é imprescindível para conduzir tratamentos a nível celular e molecular, que não atuam apenas na inibição das enzimas envolvidas no aumento dos androgénios no couro cabeludo calvo, possibilitando deste modo terapêuticas curativas e não só supressoras da atividade da doença.

### **Fatores endócrinos**

Os mecanismos endocrinológicos envolvidos na origem da AGA ainda não são totalmente compreendidos, mas sabe-se que os androgénios são os principais responsáveis pelas alterações ciclo folicular do cabelo. Atuam não só no tamanho da papila dérmica durante a anagénesse, encurtando-a, como também, por conseguinte, no tamanho do folículo e do cabelo emergente. Podem ser produzidos localmente, na pele, ou atingi-la através da circulação, onde se irão ligar aos recetores de androgénios localizados no folículo piloso.<sup>19</sup>

A di-hidrotestosterona (DHT), produto da metabolização da testosterona pela enzima 5-alfa-redutase, é um dos principais intermediários no processo de desenvolvimento da AGA por possuir uma ligação aos recetores de androgénios até 5 vezes mais potente que a testosterona.<sup>19</sup> Estudos feitos em indivíduos calvos revelam que as concentrações



de DHT, 5-alfa-redutase e recetores de androgénios eram muito superiores do que em indivíduos com couro cabeludo não calvo, sugerindo que tais alterações contribuem para a queda de cabelo. Desta forma, os androgénios parecem, então, regular os genes que controlam o ciclo folicular, sendo que a expressão desses genes pode depender das concentrações de androgénio e de recetor de androgénio.<sup>17,19</sup>

Os efeitos dos androgénios são específicos do local de ação. No vértice do couro cabeludo os cabelos passam a velos não pigmentados, enquanto que os pêlos da barba, região peitoral e púbicos são transformados em terminais. Os androgénios circulantes não têm efeito no cabelo do couro cabeludo occipital nem nas sobrancelhas – de facto, quando expostas à testosterona, não parece haver resposta das células da papila dérmica da região occipital.<sup>19</sup> Estes resultados sugerem, por conseguinte, o sucesso do transplante capilar quando este é feito a partir de cabelos do couro cabeludo occipital para o vértice, por estas células manterem resistência à testosterona e consequentemente à DHT.

Um estudo realizado em indivíduos do sexo masculino, castrados antes da puberdade, demonstrou que nenhum deles desenvolveu AGA. A estes indivíduos foram, posteriormente, administradas doses de testosterona equivalentes aos níveis séricos observados em homens saudáveis, acabando os indivíduos geneticamente predispostos por desenvolver doença. Por sua vez, a descontinuação destas administrações não reverteu a condição.<sup>17,19</sup>

Os pseudohermafroditas apresentam níveis séricos de testosterona normais apesar de uma maior rarefação de pelos corporais ou faciais. A administração de altas doses de testosterona nestes doentes induziu o crescimento dos pêlos faciais, mas não aumentou o risco de desenvolver AGA. Acredita-se que este facto se prenda com os baixos níveis de DHT e da enzima 5-alfa-redutase nestas pessoas, reforçando o papel essencial da DHT para o desenvolvimento da AGA.<sup>4,17,19</sup>

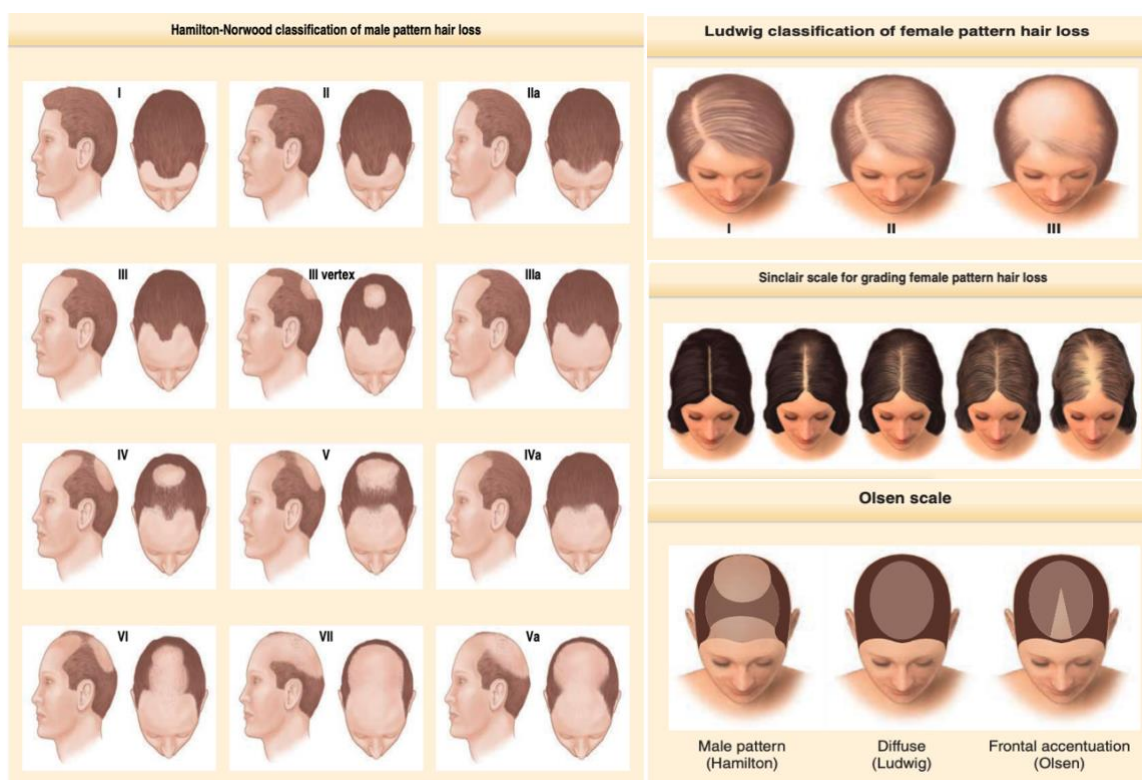
Os androgénios parecem ter um papel menos preponderante na fisiopatologia da AGA em doentes do sexo feminino. O sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA) e a androstenediona, sintetizados nas glândulas suprarrenais, parecem ter alguma relação com o desenvolvimento desta patologia. O citocromo P-450 aromatase é responsável por catalisar a conversão da androstenediona em estrona e de testosterona em estradiol, diminuindo desta forma os níveis de DHT em circulação. Este citocromo é 2 a 5 vezes mais frequente na pele e couro cabeludo da região frontal no sexo feminino, podendo este facto explicar as diferenças no fenótipo clínico entre sexos.<sup>18</sup>

## MANIFESTAÇÕES

O padrão da queda de cabelo na AGA, apesar de não completamente exclusivo, difere entre géneros.

No sexo masculino o padrão mais comum, de *Norwood-Hamilton*, caracteriza-se inicialmente pela recessão da linha frontotemporal do couro cabeludo num padrão triangular com posterior afinamento a nível do vértice. Em estadios mais avançados da doença todo o couro cabeludo frontoparietal poderá ficar calvo, sendo as regiões occipital e temporal poupadas.<sup>1</sup>

No género feminino existem 3 padrões principais descritos. O de *Olsen*, com um afinamento mais marcado na região frontal, adquirindo um padrão semelhante a “uma árvore de natal”.<sup>1,2</sup> O segundo e mais frequente, de *Ludwig*, caracterizado por uma diminuição difusa e mais acentuada na região centro-parietal e linha de cabelo frontal mantida.<sup>1-2,20</sup> Um terceiro padrão, de *Hamilton*, presente em doentes com elevados níveis de androgénios, é marcado pela recessão bitemporal podendo raramente estar associado a um afinamento do vértice.<sup>2</sup>



**Figura 2:** Manifestações clínicas da AGA, adaptado de Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS. eds. Fitzpatrick's Dermatology, 9e. McGraw Hill; 2019: p1496-1498.

## **TRATAMENTO**

É importante que os doentes reconheçam o carácter crónico, progressivo e multifatorial da AGA. As terapêuticas atuais, em monoterapia ou combinadas entre si, visam o controlo dos sinais e sintomas dos afetados,<sup>21</sup> devendo ter-se sempre em conta a eficácia, os riscos, a praticidade e custos dos diferentes agentes.<sup>22</sup>

## **TERAPÊUTICA TÓPICA**

Indicada no tratamento da alopecia ligeira a moderada, pode ser também utilizada em doentes que recusem terapêuticas sistémicas pelo risco de efeitos adversos. Os diferentes agentes podem ser usados como terapêutica de primeira linha, em monoterapia ou combinados entre si.<sup>23</sup>

## **MINOXIDIL TÓPICO**

O minoxidil tópico é um dos agentes basilares no tratamento da alopecia androgenética. É um agente com robustez científica comprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA), sendo geralmente a 1ª linha de tratamento usada em ambos os sexos.<sup>1,23</sup>

O mecanismo que sustenta a sua eficácia clínica não é ainda totalmente compreendido. Pensa-se que quando entra em contacto com a pele do couro cabeludo, local onde a sua conversão em sulfato minoxidil é maior, este metabolito ativo ligado à adenosina trifosfato (ATP) sensibiliza os canais de potássio e relaxa o músculo liso envolvente, potenciando e prolongando a fase anagénica e atrasando a conversão dos cabelos terminais em cabelos velos.<sup>24</sup>

É um dos principais agentes utilizados em monoterapia, devendo o seu uso ser equacionado quando a queda de cabelo afeta menos de 20% do couro cabeludo.<sup>21</sup>

É atualmente comercializado em diferentes formulações: solução a 2% (aplicada duas vezes por dia) e em solução ou espuma a 5% (uma aplicação por dia), devendo permanecer pelo menos 4 horas no couro cabeludo.<sup>4</sup>

Existem inúmeros trabalhos descritos na literatura que sustentam a sua eficácia clínica. De facto, numa meta-análise da *Cochrane* em 2016, onde os autores analisaram 6 estudos publicados entre 1991 e 2012, verificou-se uma melhoria global moderada na perceção dos doentes tratados do recrescimento do cabelo com as diferentes formulações de minoxidil tópico (157/593) quando comparados com o placebo (77/555) (*risk ratio* (RR)  $p < 0,001$ ).

Dentro da literatura publicada até à data, destaca-se um ensaio randomizado multicêntrico, de fase III, que englobou 404 mulheres de 17 instituições, tratadas com minoxidil em espuma a 5%, aplicado uma vez por dia, vs placebo. Os *endpoints* primários estabelecidos foram o aumento total dos fios de cabelo e a perceção subjetiva do aumento do preenchimento do couro cabeludo. Assim, às 12 e 24 semanas de tratamento com aplicação de espuma 5% diariamente, verificou-se um recrescimento capilar de 10,9 e 9,1 cabelos/cm<sup>2</sup>, respetivamente (p<0,001). Tanto os doentes como os dermatologistas concordaram com a eficácia do tratamento no aumento total da área do couro cabeludo preenchida por cabelo, com a densidade total por unidade de área do couro cabeludo a aumentar mais 658 μm/cm<sup>2</sup> e 644 μm/cm<sup>2</sup> no grupo tratado com minoxidil (vs placebo; p<0,001).<sup>25</sup>

Um ensaio randomizado controlado (RCT) com 393 doentes do sexo masculino, o maior publicado até à data (apesar de realizado já no início da década), verificou-se uma melhor eficácia da solução de minoxidil a 5% quando comparada com a solução a 2% e o grupo placebo. No final de 48 semanas o grupo tratado com minoxidil 5% revelou melhorias estatisticamente significativas quando comparado com o grupo tratado com minoxidil a 2% e o grupo placebo, com um aumento da contagem de cabelos não velos de 18,6; 12,7 e 3,9 cm<sup>2</sup>, respetivamente. Além disso, os doentes tratados com minoxidil 5% tiveram ainda uma noção de maior celeridade em notar melhorias em relação ao grupo tratado com minoxidil 2%.<sup>26</sup>

No sexo feminino não pareceu haver diferenças estatisticamente significativas quando as diferentes formulações foram comparadas entre si, com os diferentes trabalhos a sugerirem uma eficácia semelhante entre as concentrações de minoxidil a 2% e a 5% no tratamento da FAGA.<sup>27</sup>

Apesar da eficácia comprovada no aumento de folículos pilosos esta não é muitas vezes acompanhada pela perceção subjetiva do doente em relação aos reais benefícios do tratamento, com uma ideia comum de eficácia apenas subótima, fator que compromete a aderência ao tratamento e consequentes resultados terapêuticos. De facto, um estudo de 2004 avaliou o benefício das diferentes formulações e o seu impacto na qualidade de vida de 260 participantes, às 48 semanas de tratamento, através de uma *visual analogue scale* (VAS). Os autores definiram um *score* superior a 100 pontos como clinicamente significativo, com consequente impacto positivo na qualidade de vida dos doentes avaliados. Assim, o *score* no grupo do minoxidil a 2% e 5% foram de 52 e 54,4 pontos respetivamente (vs 46,5 pontos no grupo placebo; p=0,04), mostrando apenas um benefício marginal desta terapêutica.<sup>28</sup>

O seu uso continuado é determinante para a sua eficácia e consequente manutenção dos folículos pilosos, apesar dos custos associados.<sup>1</sup> Por este motivo é importante

advertir os doentes do possível eflúvio telogénico, temporário e autolimitado, nas primeiras 2 a 8 semanas do início da terapêutica com minoxidil tópico, de forma a não comprometer a adesão terapêutica.

A forma espumosa é muitas vezes preferida pelo doente pela melhor tolerabilidade quando comparada com a solução. Esta última, de 5%, é mais concentrada em propilenoglicol, causando frequentemente dermatite de contacto. O tratamento deve ser aplicado no couro cabeludo seco pelo menos 2 horas antes de deitar, de forma a evitar a transmissão do produto para a almofada e, conseqüentemente, contactar com a face e causar hipertricose. A resposta ao tratamento deverá ser avaliada no final de 6 meses de uso continuado. <sup>1</sup>

O seu uso em grávidas e lactantes deve ser descontinuado por falta de estudos que comprovem a sua eficácia e segurança.<sup>29</sup>

### **FINASTERIDE TÓPICO**

Recorrentemente usado no homem, o finasteride tópico não se encontra aprovado pela FDA no tratamento da AGA, sendo a sua utilização *off-label*.<sup>30</sup> Atua permitindo a diminuição da concentração dos níveis de DHT no plasma e no couro cabeludo sem, no entanto, diminuir os níveis séricos de testosterona.<sup>31</sup>

Uma revisão publicada em 2018, após revisão de 7 estudos, 5 dos quais RCT, concluiu que o uso de finasteride tópico tanto em homens como em mulheres não só diminui significativamente a queda de cabelo como estimula também o crescimento do mesmo.<sup>30</sup>

*Hajheydari Z et al*,<sup>32</sup> num RCT duplamente cego, avaliaram a eficácia do finasteride 1% em gel, aplicado duas vezes ao dia vs placebo, verificando-se um aumento total de cabelo terminal ( $p < 0,001$ ) após 3 meses terapêutica, não acompanhado, no entanto, pela diminuição da área total desprovida de folículos.

Outro ensaio prospetivo de *Caserini et al*<sup>33</sup> avaliou o potencial efeito dose-dependente de diferentes formulações tópicas com os níveis séricos de DHT e testosterona. O desenho do estudo foi repartido em duas partes: a primeira, na qual os autores compararam o efeito da aplicação de 1 mL de finasteride 0,25%, uma ou duas vezes ao dia, com a administração de um comprimido diário de finasteride, durante 7 dias; e uma segunda, na qual um grupo de 32 indivíduos do sexo masculino foi tratado durante 7 dias com uma aplicação diária de 100 µL (0,2275mg), 200 µL (0,455 mg), 300 µL (0,6285 mg) ou 400 µL (0,91 mg) de finasteride tópico a 0,25%. Os resultados sugeriram que apenas uma aplicação diária era mais eficaz a diminuir os níveis de DHT no sangue e couro cabeludo do que a aplicação bi-diária das diferentes formulações, não havendo

diferença estatisticamente significativa entre as diferentes doses usadas. No entanto, as formulações de 100 µL (0,2275mg) e 200 µL (0,455 mg) foram melhores toleradas podendo, conseqüentemente, ser consideradas mais adequadas.

O tratamento tópico uma vez ao dia também não se mostrou inferior à terapêutica oral com comprimidos na diminuição dos níveis de DHT.

Apesar de nenhum dos estudos publicados até à data progredir além dos 6 meses, a eficácia entre a formulação em gel ou solução parece ser semelhante. Ressalva-se, porém, que a maioria dos estudos publicados datam do final dos anos 90, dificultando a leitura e avaliação dos resultados publicados e, conseqüentemente, aferição da sua real eficácia.<sup>32</sup> Alguns dos efeitos laterais incluem dermatite de contacto, assim como aumento das enzimas hepáticas, nictúria, dor testicular, cefaleias, pré-síncope e odinofagia, sugerindo a maioria dos autores apenas uma aplicação diária se a terapêutica for continuada de forma crónica.<sup>33</sup>

## **CETOCONAZOL**

O cetoconazol é um antifúngico e anti-inflamatório habitualmente usado no tratamento da dermatite seborreica e *Malassezia spp.* É usado como coadjuvante *off-label* no tratamento da AGA pelas propriedades antiandrogénicas que contém, inibindo a DHT. A literatura é relativamente escassa, com poucos estudos publicados que avaliem a hipotética eficácia deste agente no tratamento da AGA, a maioria dos quais com amostras relativamente pequenas de doentes que enfraquecem os resultados estatísticos.

O cetoconazol está disponível em champô a 2%, devendo ser aplicado por todo o couro cabeludo, sendo que literatura atual não é consensual na frequência da sua utilização, podendo ser aplicada 1 vez por dia ou 2 a 3 vezes por semana.<sup>23</sup> O seu hipotético efeito terapêutico prende-se com o aumento da fase anagénica e o aumento diâmetro da haste capilar, conforme os resultados dos estudos publicados em seres humanos.<sup>34,35</sup>

O estudo com a maior amostra, publicado por *Khandpur S et al*, incluiu 100 doentes agrupados em 4 grupos diferentes: o Grupo 1, tratado com 1mg/dia de finasteride oral, o Grupo 2, tratado com 1 mg/dia de finasteride oral combinado com aplicação bi-diária de solução de minoxidil 2%, o Grupo 3, tratado com a aplicação bi-diária de solução de minoxidil 2%, e o Grupo 4, tratado com 1mg/dia de finasteride oral com cetoconazol 2%, 3 vezes por semana. Os *outcomes* avaliados incluíram a perceção dos pacientes e dos Dermatologistas da perda ou crescimento do cabelo, com os grupos 2 e 4 a revelarem um maior aumento no crescimento do cabelo quando comparados com os restantes grupos, mas não se encontrando diferenças estatisticamente significativas entre eles.<sup>36</sup>

Rafi and Katz et al, compararam prospectivamente os resultados de diferentes tratamentos de cetozonazol 2% em champô em roedores, verificando um crescimento do número de pêlos e um aumento médio de diâmetro dos fios capilares após 21 dias de tratamento ( $p < 0,005$ ). No entanto, estes resultados não foram acompanhados pelo aumento significativo no número de folículos capilares ao exame histológico.<sup>37</sup>

Em nenhum dos trabalhos foi avaliada a eficácia do cetozonazol isoladamente, limitando conclusões sobre a sua real eficácia e consequente aplicabilidade na prática clínica.

## **TERAPÊUTICA ORAL**

Reservada essencialmente para pacientes com fenótipos moderados a severos de AGA, a terapêutica oral ou sistêmica encontra-se associada a um maior número de efeitos secundários, devendo a sua escolha ser criteriosa, tendo sempre em conta as preferências do doente.

## **MINOXIDIL ORAL**

Apesar de escassa, a literatura atual sugere o hipotético benefício clínico do minoxidil oral no tratamento da AGA, sobretudo em doentes do sexo feminino.<sup>38, 39</sup>

Uma casuística de 20 doentes, publicada em 2018, pretendeu avaliar o efeito do tratamento de minoxidil *per os* na dose de 1,25 mg/dia. Foram incluídas 18 mulheres e apenas 2 homens no estudo, acompanhados durante 6 meses. Em termos de eficácia, 33% dos doentes (n=6) relatou diminuição da queda de cabelo, com 5 dos 18 doentes a relatarem inclusive um aumento da densidade total do mesmo.<sup>38</sup>

Por sua vez, um RCT com 52 doentes do sexo feminino não demonstrou diferenças estatisticamente significativas após 24 semanas de tratamento com minoxidil oral 1mg/dia vs a aplicação diária de minoxidil 5% em solução, registando-se um aumento da densidade capilar de 12 vs 7%, respetivamente. Os efeitos adversos foram mais frequentes no grupo tratado com terapêutica oral, com 27% das doentes a desenvolverem hipertricose no final do ensaio vs apenas 4% no grupo tratado com solução a 5%. Estes valores diferem nos diferentes trabalhos, com taxas a variarem entre os 27 e os 80%.<sup>38,39</sup>

Historicamente usado como anti-hipertensor o minoxidil oral, quando comparado à sua formulação tópica, tem ainda como potenciais reações adversas o desenvolvimento de edema pré-tibial (em cerca 4% dos doentes) e a hipotensão. Por este motivo, alguns autores defendem a sua utilização apenas quando a terapêutica tópica é mal tolerada.<sup>39,40</sup>

Numa meta-análise publicada em 2020, na qual se agruparam resultados de 16 estudos com um total de 622 participantes de ambos os sexos, os autores questionaram a eficácia e segurança do minoxidil oral em dose baixa com base na literatura atual, concluindo que poderá ser tão ou mais eficaz que as suas formulações tópicas. Nas mulheres, doses entre os 0,25 mg/dia e os 1,25 mg/dia parecem ser eficazes e seguras, podendo a associação com a espironolactona mitigar potenciais efeitos adversos dos dois fármacos, constituindo por isso a melhor opção.

Nos indivíduos do sexo masculino, o minoxidil 0,25 mg/dia mostrou-se menos eficaz, sendo preferíveis doses mais altas, entre os 2,5 mg ou 5 mg/dia.<sup>41</sup>

Analisando mais detalhadamente os resultados enunciados, *Rodrigues-Barata et al*<sup>42</sup>, conduziu um estudo retrospectivo no qual foram incluídas 148 mulheres com FAGA sob tratamento com minoxidil oral, em baixa dose, em monoterapia ou associado a outros agentes pelo menos há seis meses. A resposta clínica foi avaliada por 3 dermatologistas diferentes através da comparação de registos fotográficos, antes e após o tratamento, com recurso à escala de *Sinclair*, considerando-se haver uma melhoria significativa com o aumento do *score* em dois ou mais pontos no final do tratamento. A dose média utilizada foi de 1 mg/dia. No grupo tratado em monoterapia (n=23), 12 doentes (52%) apresentaram melhorias ligeiras e 3 (13%) melhorias significativas na escala de *Sinclair*. No grupo sujeito a terapêutica combinada verificou-se uma melhoria significativa em 23 das 118 doentes incluídas (15,5%). Em ambos os braços do estudo nenhuma das pacientes teve agravamento da doença, registando-se maiores eficácias em estadios mais avançados da doença (p=0,0026).

Também *Sinclair R.*<sup>43</sup> pretendeu avaliar o benefício da associação de minoxidil oral em baixa dose (0,25 mg/dia) com espironolactona oral (25 mg/dia) no tratamento da FAGA. Para isso, conduziu um estudo observacional prospetivo com 100 doentes, onde aferiu os resultados com recurso à escala de *Sinclair* e um *score* médio de queda de cabelo (variável entre 1 e 6 pontos), 12 meses após o início da terapêutica. Registou-se uma diminuição média de 1,3 pontos na escala de *Sinclair* e 2,3 pontos na queda de cabelo, com taxas de efeitos adversos não significativas.

Em ambos os estudos apresentados a maioria dos doentes encontravam-se sob terapêutica combinada sendo, por isso, difícil aferir a real eficácia do uso do minoxidil oral em monoterapia.

Um estudo randomizado conduzido por *Ramos et al* concluiu que o tratamento com minoxidil oral (1mg/dia) poderá ser tão eficaz como a aplicação diária de minoxidil a 5% após análise tricoscópica da densidade capilar parietal.<sup>41</sup>

*Lueangarun et al*<sup>44</sup>, num estudo prospetivo com 30 participantes do sexo masculino com AGA, pretendeu avaliar a eficácia e segurança da administração diária de minoxidil oral



5mg, durante 24 semanas. A análise dos resultados incluiu a variação de contagem de cabelos, diâmetro dos fios de cabelo, avaliação fotográfica por dermatologistas e questionário subjetivo auto-avaliativo. Efetuaram-se exames laboratoriais e físicos ao longo de todo o estudo, de forma a assegurar a segurança de todos os participantes. Às 12 semanas detetaram-se melhorias significativas da contagem do número total de cabelos (aumento de 14,25%, variando entre 182,5-208,5 cabelos/cm<sup>2</sup>) e às 24 semanas (aumento de 19,23%, variando entre 182,5-217,6 cabelos/cm<sup>2</sup>), ambos com p=0,007. Da análise fotográfica, destaque para a região do vértice com 100% de melhoria do preenchimento capilar (> + 1 score, ou melhoria entre 1-40%) às 24 semanas. A região frontal revelou também alterações significativas, mas menos acentuadas do que as do vértice. Todos os participantes mostraram satisfação com os resultados no final do tratamento.

Apesar dos resultados enunciados, continuam a ser necessários mais estudos, prospetivos, com objetivos estandardizados de modo a determinar a posologia ideal no tratamento da AGA em ambos os sexos.

A nível de segurança a hipertricose facial e corporal, tal como no minoxidil tópico, foi destacado como o efeito adverso mais frequente, ocorrendo em aproximadamente 50% dos doentes com dose 5mg/dia de minoxidil oral. No entanto, todos os participantes o consideraram este efeito como facilmente manuseável não sendo, por isso, um fator preditor de descontinuação do tratamento. A queda de cabelo (ET temporário e autolimitado) é também um efeito lateral comum às formas tópica e sistémica, durando aproximadamente 3 a 6 semanas, sem descontinuação do fármaco. Pelo seu risco em despoletar aumentos significativos na frequência cardíaca (em cerca de 6,5% dos participantes), bem como potenciar quadros de hipotensão postural (em 2% dos casos), edema dos membros inferiores (3%) ou alterações arrítmicas no ECG (1%), o minoxidil oral é desaconselhado em doentes com patologia cardiovascular de base.<sup>41</sup>

## **FINASTERIDE ORAL**

O inibidor da 5-alfa-redutase tipo II, finasteride oral, é usado no tratamento da alopecia androgenética masculina desde 1997. Atua impedindo a conversão da testosterona em DHT <sup>23,45</sup> com diferentes trabalhos a demonstrarem não só um atraso na progressão da AGA mas também um crescimento de novos cabelos, sobretudo ao nível do vértice em detrimento da região frontal do couro cabeludo, quando usado por períodos ≥ 5 anos.<sup>46,47</sup> Um estudo japonês com uma *coorte* de 3000 doentes do sexo masculino com AGA demonstrou benefícios positivos deste agente quando usado de forma consistente e continuada. De facto, após 3 anos de tratamento, 11,1% dos sujeitos melhoraram

significativamente em termos de crescimento capilar, 36,5% apresentarem melhorias moderadas e 39,5% registaram melhorias ligeira.<sup>48,49</sup>

*Yamazaki M et al*<sup>50</sup> estudaram o impacto na qualidade de vida do tratamento com 1mg/dia de finasteride oral numa população de 27 doentes do sexo masculino com AGA. Os resultados foram analisados independentemente do seu efeito clínico através de escalas validadas para o efeito, como a *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*, *WHO/QOL/26* e *State -Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Os autores notaram uma melhoria estatisticamente significativa na melhoria da qualidade de vida avaliada pela DLQI, com os scores a diminuírem dos  $5,74 \pm 6,14$  para  $3,40 \pm 5,07$  pontos após 6 meses de terapêutica. Não se registaram diferenças nos outros índices quando comparados entre o início e o fim do tratamento.

Estas conclusões reforçam novamente o peso psicológico associado à AGA, com a perceção dos doentes a não acompanhar muitas vezes as melhorias clínicas observadas.<sup>50</sup>

A dose atualmente aprovada do finasteride oral é de 1 mg/dia que, quando usado conjuntamente com minoxidil tópico, apresenta maior eficácia no tratamento da alopecia.<sup>1</sup> Doses mais elevadas não conduzem a uma diminuição significativa na formação de DHT nem benefício clínico acrescido, pois a curva dose-resposta não é linear.<sup>17</sup>

Os efeitos secundários desta terapêutica englobam principalmente a função sexual masculina, aumentando o risco de disfunção erétil, diminuição do volume de ejaculação, diminuição da espermatogénese (e conseqüente infertilidade) e diminuição da libido. Além disso, está também associado a maior propensão para quadros depressivos, reações de hipersensibilidade, ginecomastia e dor testicular. O finasteride oral encontra-se, por isso, contraindicado em homens com disfunção sexual e depressão ativas, devendo também ser evitada a doação de sangue enquanto se mantiver a toma deste medicamento.<sup>1</sup>

Nota ainda para a falsa diminuição do antígeno específico da próstata (PSA) associada ao uso continuado deste agente sendo de especial importância uma vigilância ativa e cuidado do cancro da próstata nestes doentes sob risco de falsos negativos.<sup>1</sup>

Apesar de aprovado pela FDA no tratamento da AGA em homens, o mesmo não se encontra padronizado para o sexo feminino. Não obstante, um estudo feito por *Yeon et al*<sup>51</sup> em 87 mulheres asiáticas, tratadas durante 12 meses com finasteride 5 mg/dia, demonstrou a eficácia deste agente na FAGA. Os autores verificaram um aumento significativo da densidade e espessura do cabelo, com aumentos médios de  $107 \pm 23\text{cm}^2$  ( $P<0,001$ ) e  $70 \pm 9 \mu\text{m}$  ( $P=0,02$ ), respetivamente. Mediante comparação de registos icnográficos, 70 das 86 participantes (81,4%) reportaram melhorias em relação

à densidade capilar total, ainda que ligeiras na grande maioria (81,4%) e moderadas nas restantes (18,6%). No entanto, 13 das 86 participantes (15,1%) não verificaram melhorias na densidade capilar, com 3 doentes a reportarem, inclusive, ligeiro agravamento.<sup>51</sup>

Apesar dos resultados enunciados, o finasteride oral encontra-se atualmente desaconselhado no sexo feminino e contraindicado em grávidas e/ou mulheres em idade fértil, pelo aumento do risco teratogénico associado. A sua utilização deve ser reservada em mulheres com hiperandrogenismo, nomeadamente naquelas com quadros de acne, hirsutismo e mulheres transexuais que fizeram mudança de sexo para homem.

Um estudo feito em 40 mulheres normoandrogénicas pós-menopáusicas pretendeu comprovar a eficácia do finasteride oral 5mg/dia durante 18 meses na evolução da FAGA. A avaliação da eficácia foi feita aos 6, 12 e 18 meses e englobou a satisfação dos participantes (perceção subjetiva), e a avaliação independente de 2 dermatologistas por análise fotográfica. Antes do tratamento as participantes foram classificadas com grau de *Ludwig I* (n=15 doentes), *II* (n=16 doentes) ou *III* (n=9 doentes). As melhorias subjetivas e objetivas detetadas foram estatisticamente significativas aos 6, 12, e 18 meses, revelando um aumento da espessura da densidade dos cabelos bem como a contagem total dos mesmos ( $P < 0.001$ ). As melhorias mais significativas foram notadas nos grupos com idades inferiores 60 anos (12/20), e entre os 60-70 anos (4/13).

Pese embora as limitações estes resultados sustentam a eficácia do finasteride 5mg/dia em mulheres com FAGA pós-menopáusicas e normoandrogénicas, em oposição à dose de 1mg/dia sendo, no entanto, necessárias pesquisas adicionais para objetivar a eficácia deste fármaco no sexo feminino mais jovem, com ou sem hiperandrogenismo associado.

## **DUTASTERIDE**

É um inibidor da enzima 5-alfa-redutase tipo I e II frequentemente usado no tratamento da hipertrofia benigna da próstata. É usado *off-label* no tratamento da AGA masculina quando o tratamento com finasteride 1mg/dia se mostra ineficaz ao fim de 12 meses.<sup>1,52,53</sup>

Diferentes estudos compararam a eficácia de dosagens superiores de dutasteride, nomeadamente 2,5mg/dia com a dose diária aprovada de 0,5mg/dia. Doses superiores demonstraram taxas de supressão mais eficientes da DHT no couro cabeludo e uma maior promoção no crescimento capilar. Estes resultados não foram, no entanto, isentos

de efeitos adversos adicionais, com os doentes a relatarem uma maior taxa de disfunção sexual quando tratados com doses superiores de dutasteride.

Um estudo randomizado, duplamente cego, com uma *coorte* de 416 indivíduos do sexo masculino com alopecia ligeira-moderada, entre os 21 e os 45 anos, pretendeu avaliar a eficácia de diferentes dosagens de dutasteride comparando-as com o placebo e o finasteride oral. Os participantes foram aleatoriamente distribuídos em 3 grupos: grupo placebo, grupo tratado com finasteride 5mg/dia e grupo tratado com dutasteride 0,05mg, 0,1mg, 0,5mg ou 2,5mg por dia. A avaliação dos resultados foi feita às 12 e 24 semanas, com recurso a escala numérica de 0 a 7 valores através da análise cega dos investigadores.<sup>54</sup>

De forma geral, a dose de 2,5mg/dia de dutasteride não só se manifestou mais eficaz no crescimento de cabelo que as dosagens inferiores do mesmo fármaco como se sobrepôs também ao próprio finasteride.

Assim, no grupo tratado com dutasteride 2,5mg/dia verificou-se um aumento significativo na contagem média de cabelo comparativamente ao grupo com finasteride, tanto às 12 semanas ( $p < 0,001$ ) como às 24 semanas ( $p = 0,009$ ). Os especialistas constataram ainda melhorias significativamente superiores na densidade e no preenchimento capilar dos indivíduos expostos a 2,5mg de dutasteride comparado com o grupo do finasteride, sendo os resultados do primeiro grupo às 12 semanas superiores ao grupo do finasteride às 24 semanas. No final do tratamento, verificou-se um aumento do número de cabelos em todos os grupos exceto no placebo, com o grupo tratado com dutasteride a registar um aumento de 17%, 38%, 48% e 56 com as doses de 0,05, 0,1, 0,5 e 2,5mg, respetivamente. No grupo de finasteride esse aumento foi de 41% ( $p < 0,001$ ).<sup>54</sup>

Os níveis de DHT diminuíram em todos os grupos de dutasteride no couro cabeludo e sangue em contrapartida com os níveis de testosterona, que aumentaram numa relação dose-dependente com o dutasteride. A 5-alfa-redutase tipo I parece ter um papel preponderante para explicar esta diferença entre os níveis de DHT e testosterona.<sup>55</sup>

Verificou-se uma redução de 41% de DHT no couro cabeludo com o tratamento com o finasteride, resultados semelhantes aos previamente relatados por *Dallob et al.*<sup>56</sup>

Alguns estudos relataram ainda melhorias na avaliação fotográfica após 6 meses de terapêutica com dutasteride oral 0,5mg/dia em doentes que não responderam à terapêutica prévia com 1mg/dia de finasteride.<sup>52</sup>

Além de disfunção sexual, outros efeitos adversos registados foram o aparecimento de ginecomastia, ganho ponderal, diminuição do volume de ejaculação e aumento ou diminuição do efeito de outros fármacos mediante a ativação da enzima citocromo P450 e inibidores CYP 3A4.<sup>54, 57</sup>

A par do finasteride, associa-se a um maior risco teratogénico sendo, por isso, contraindicado em grávidas ou mulheres em idade fértil que não usem métodos contraceptivos ou com antecedentes de patologia hepática de base.

Pelos motivos enunciados, a literatura atual é escassa na avaliação da real eficácia do dutasteride no tratamento da FAGA

Num *case report* publicado, uma mulher de 46 anos, cuja terapêutica com minoxidil se havia revelado ineficaz, verificou-se eficácia clínica na associação de finasteride 1 mg/dia com dutasteride 0,5 mg/dia. Foi realizada uma avaliação clínica por análise tricográfica aos 6 e 9 meses após terapêutica, registando-se melhorias da densidade capilar e aumento do número total de cabelos, sem registo de efeitos adversos.<sup>58</sup>

Um estudo retrospectivo realizado em 120 mulheres com FAGA analisou a eficácia entre a administração de finasteride oral 1,25mg/dia e dutasteride oral 0,15mg/dia ao longo de 3 anos. As doentes foram divididas em dois grupos de 60 elementos com avaliação da espessura média do cabelo e do preenchimento do couro cabeludo da região frontal e vértice por 3 dermatologistas independentes. Verificou-se um aumento médio da espessura dos cabelos em 49 participantes tratadas com finasteride oral 1,25mg/dia (81,7%) e em 50 participantes tratadas com dutasteride oral 0,15mg/dia (83,3%). Os maiores aumentos da espessura média de cabelos registaram-se na região central e vértice do couro cabeludo ( $p < 0,05$ ) sobretudo em mulheres com idades inferiores aos 50 anos. A densidade capilar foi avaliada por 3 especialistas através da análise comparativa de imagens antes e depois do tratamento. O aumento da densidade capilar foi de 68,9% e 65,6% no grupo da finasteride e dutasteride, respetivamente. Não se detetaram melhorias significativas na linha de inserção frontal do cabelo, podendo tal facto ser explicado por essa região consistir predominantemente em cabelos menos sensíveis à DHT.

Estes resultados alicerçam a possibilidade do uso de finasteride e dutasteride em mulheres com FAGA quando prescritos em circunstâncias ótimas e com vigilância médica adequada.<sup>59</sup>

## **ESPIRONOLACTONA**

A espironolactona é um diurético poupador de potássio e antagonista da aldosterona, sendo frequentemente usado no tratamento de hipertensão arterial, hiperaldosteronismo e insuficiência cardíaca.<sup>2,60</sup> É o fármaco *off-label* mais usado no tratamento da FAGA, bloqueando competitivamente os recetores de androgénios.<sup>19</sup>

A dose inicial recomendada é 50mg/dia durante o primeiro mês, devendo ser aumentada para 100-200mg/dia, durante 6 a 9 meses, conforme tolerância.

Um estudo retrospectivo e observacional avaliou a eficácia e efeitos adversos da espironolactona em monoterapia ou quando combinada, na terapêutica da FAGA. A análise foi documentada através de fotografias (antes e depois do tratamento), avaliadas por dermatologistas e pelas participantes de 6 em 6 meses através do *score* de *Sinclair* (SS). A dose diária média administrada foi de 100mg *per os*.

As 79 mulheres selecionadas, com idades entre os 21-79 anos, foram divididas em 2 grupos: o primeiro, na qual as participantes já teriam atingido o *plateau* de densidade capilar com minoxidil tópico (2% ou 5% em solução) ou LLLT e no qual foi acrescentado a espironolactona oral à terapêutica habitual (grupo com terapêutica combinada) e um segundo grupo cujo as participantes iniciaram espironolactona 100 mg *per os* diariamente em monoterapia (grupo com terapêutica em monoterapia).

Todas as doentes mantiveram ou melhoraram o SS, independentemente da idade, uso concomitante de outra terapêutica ou de contraceção. Esses resultados foram mais proeminentes em mulheres com um SS inicial igual ou superior a 2,5 pontos, com reversão da área calva central. A duração da terapêutica revelou-se determinante na eficácia, com os resultados a mostrarem-se mais pronunciados após toma continuada da espironolactona durante 12 meses.<sup>61</sup>

Apesar de habitualmente bem tolerada, a espironolactona associa-se a alguns efeitos adversos, nomeadamente cefaleias, diminuição da libido, irregularidades menstruais, hipercaliemia, hipotensão ortostática e mastalgia.

Mulheres com FAGA e hirsutismo ou acne associado podem, em alternativa ao finasteride, optar pela espironolactona.<sup>2</sup>

Apesar do enunciado são necessários mais estudos que atestem e solidifiquem o papel da espironolactona na FAGA.

## **FLUTAMIDA**

A flutamida é um anti-androgénio não esteróide usado no tratamento do cancro da próstata. Atua ligando-se aos recetores de androgénios, bloqueando-os e impedindo a sua ligação à testosterona e à DHT nos diferentes órgãos-alvo, nomeadamente testículos, próstata, pele e folículo piloso. O seu contributo *off-label* para o tratamento da FAGA, em doses que oscilam entre os 62,5mg e os 250mg/dia, revelou-se mais eficaz quando comparado com a espironolactona e o finasteride. Apesar dos resultados promissores, não se encontra indicada como tratamento de 1ª linha para outras patologias que não do foro neoplásico, pelo risco hepatotóxico que lhe está associado. Caso se opte pela sua prescrição dever-se-ão monitorizar as transaminases séricas mensalmente nos primeiros 4 meses, com posterior alargamento dos intervalos de

vigilância na ausência da elevação das provas hepáticas. Outros efeitos adversos descritos incluem ainda a diminuição da libido, ginecomastia, ansiedade, *rash* e sonolência.

Está contraindicado em grávidas pelo seu risco teratogénico, e em doentes com patologia hepática estabelecida pelo seu potencial hepatotóxico.<sup>62,63</sup>

Após revisão da literatura, destaque para um estudo prospetivo em 101 mulheres diagnosticadas com FAGA com o objetivo de avaliar a eficácia da flutamida em monoterapia ou combinada com anticontraçetivo oral. O estudo durou 4 anos, tendo-lhes sido administradas doses de flutamida progressivamente mais baixas de ano para ano: no 1º 250mg/dia, no 2º 125mg/dia e, por último, no 3º e 4º anos 62,5mg/dia. Nos primeiros 3 anos a avaliação da progressão da doença foi avaliada semestral e anualmente e no 4º e último ano a avaliação foi feita apenas no final do estudo. A função hepática e bioquímica geral foram analisadas trimestralmente ao longo de todo o ensaio. Assim, após 12 meses de terapêutica, observou-se uma diminuição média dos *scores* de *Ludwig* de 1,8 pontos percentuais face aos valores basais em ambos os grupos ( $p < 0,001$ ).

Os benefícios terapêuticos máximos da flutamida verificaram-se aos 2 anos após início do tratamento, com o aumento da densidade capilar e conseqüente diminuição do *score* de *Ludwig*. Estes efeitos mantiveram-se nos 2 anos subsequentes mesmo após redução da dose de flutamida para os 62,5 mg/dia. Em termos percentuais as melhorias médias no *score* de *Ludwig* foram de 15%, 20%, 26%, e 28% aos 0,5, 1, 1,5, e 2 anos, respetivamente.

Considerando a autoavaliação subjetiva das participantes, mais de 70% mostraram satisfação após 1 ano de tratamento com flutamida, valores que atingiram os 80% nos anos seguintes de tratamento ( $p < 0,05$ ).

Alguns dos efeitos adversos reportados incluíram cefaleias (em 5,9% das doentes), alterações respiratórias (4%), náuseas e/ou vômitos (5%), diarreia (3%), diminuição da libido (5%) e xerose cutânea (8,9%), tendo 4% das participantes abandonado o estudo neste período, por alterações da função hepática.<sup>64</sup>

## **BICALUTAMIDA**

A bicalutamida, tal como a flutamida, é um antagonista dos recetores dos androgénios usado *off-label* no tratamento da FAGA.

*Fernandes-Nieto et al*<sup>65</sup>, realizaram um estudo retrospectivo em 44 mulheres durante 24 semanas para avaliar a eficácia e o perfil de segurança da bicalutamida no tratamento da FAGA. Os resultados foram avaliados por 3 dermatologistas através avaliação

fotográfica com base na escala de *Sinclair*, tendo todas as participantes um SS inicial de 2,95 pontos.

As doses de bicalutamida variaram entre os 25mg/dia (n=15 doentes) e os 40mg/dia (n=29 doentes), tendo sido usados concomitantemente com minoxidil oral 0,5-1mg/dia ou tópico a 5%, finasteride 2,5mg/dia ou dutasteride 0,5-1mg/dia, mesoterapia em monoterapia ou associada com dutasteride. Aos 6 meses de tratamento verificou-se uma redução média de 0,81 pontos na escala de *Sinclair* (27,5%), com um score médio de final 2,14 pontos.

Do grupo total, 5 mulheres, 4 das quais sob bicalutamida 50 mg/dia, registaram um aumento moderado das enzimas hepáticas (<3 vezes do limite superior do normal), sem necessidade de descontinuação do medicamento. Outros efeitos adversos constatados incluíram amenorreia transitória (n=2), hiperplasia endometrial (n=1), cefaleias (n=1) e queda de cabelo (n=3).

Um artigo publicado por *Ferial Ismail et al*<sup>66</sup>, feito com o objetivo de evidenciar a eficácia da bicalutamida em 316 mulheres com FAGA, corroborou não só com a segurança do seu uso como com o efeito benéfico em combinação com o minoxidil e espironolactona. A dose média administrada foi de 10mg/dia durante 6 meses. As participantes mostraram melhorias significativas avaliadas pelo SS, registando-se uma diminuição média 20,2% (2,77 pontos no início do tratamento para 2,21 pontos no final) do SS. Além das irregularidades menstruais e aumento das enzimas hepáticas (<2 vezes o limite superior do normal), as participantes revelaram outros efeitos adversos, nomeadamente edema periférico, alterações gastrointestinais, mastalgia, erupção acneiforme, diminuição da libido, palpitações e dispneia, tonturas e fotossensibilidade. Apesar do uso concomitante de outras terapêuticas nos estudos efetuados que não permitem aferir a eficácia do uso de bicalutamida, esta parece ser uma alternativa viável para o tratamento da FAGA, podendo estudos mais robustos cimentar o seu papel no tratamento desta doença.<sup>65</sup>

## **INTERVENÇÕES**

### **MICROAGULHAMENTO**

O microagulhamento é um procedimento minimamente invasivo que envolve agulhas que causam pequenas lesões na pele. Esta técnica tem sido estudada também para o tratamento da AGA devido ao seu potencial de produção de fatores de crescimento e colagénio, prolongamento da anagénesse e criação de microcanais transdérmicos que



permitem a passagem de fármacos como o minoxidil ou plasma rico em plaquetas (PRP), potenciando o seu efeito.

O uso recomendado é de 3 vezes por mês por um período não inferior a, pelo menos, 6 meses. Uma hora antes do procedimento o doente é anestesiado localmente com lidocaína e tetracaína em creme. Depois disso, o rolo de microagulhas (*dermaroller*), com 1,5mm de comprimento, é aplicado nas áreas afetadas até haver eritema moderado e/ou sangramento. A terapêutica tópica deve ser retomada 24 horas após o procedimento.<sup>67</sup>

Um estudo realizado em indivíduos caucasianos de ambos os sexos, com média de idades ao diagnóstico de 38,6 anos, pretendeu avaliar o efeito do microagulhamento no tratamento da AGA. Foram assim incluídas 36 mulheres, 29 com FAGA e 7 com ET, e em 14 homens, todos com AGA, entre Janeiro de 2017 e Dezembro de 2018.

Após 6 meses de tratamento todos os doentes reportaram diminuição da queda de cabelo, total ou parcial, confirmados pelo *pull test*, em associação ao aumento do espessamento e densidade capilar. Esta melhoria foi confirmada clinicamente e por análise tricoscópica, por medição do comprimento médio dos cabelos frontais e do vértice, tendo estes aumentado 9,75% (de 0,057 para 0,062mm) e 9,08% (de 0,064 para 0,069mm), respetivamente. Todos os participantes envolvidos ficaram satisfeitos com os resultados.<sup>67</sup>

Esta opção terapêutica poderá ocasionar, como efeitos adversos, infeções, sangramento, dor e desconforto e adenopatias cervicais.<sup>2,67</sup>

### **PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP)**

Existe uma ampla gama de moléculas, produtos e intervenções que parecem promover o crescimento capilar na AGA. Entre estes, destaca-se o plasma rico em plaquetas<sup>1</sup>, proveniente da concentração de plaquetas extraídas no sangue. Além do seu uso no tratamento de regeneração tecidual e óssea, foi também destacado por promover o crescimento capilar, estimulando a sobrevivência e proliferação celular e, conseqüentemente, prolongar a anagénesse.<sup>68</sup>

A técnica utiliza um preparado de plaquetas previamente extraído de uma amostra de sangue. Após centrifugado, o PRP é ativado com cloreto de cálcio para estimular a libertação de fatores de crescimento. De seguida injeta-se no couro cabeludo do paciente de forma a estimular os fatores de crescimento, angiogénese e proliferação e sobrevivência celular.<sup>68</sup>

*Alves et al*, após revisão de 16 estudos publicados, atestou a eficácia do PRP na promoção do crescimento e densidade capilar. O tratamento inicial mais eficaz passa

por 3 a 4 sessões mensais nos primeiros 3 meses, seguidas de uma injeção única trimestral durante 1 ano.<sup>23,69</sup>

O uso de PRP em monoterapia encontra-se desaconselhado por não suprimir a componente hormonal da AGA. A sua utilização deve, por isso, ser coadjuvada com a terapêutica tópica ou sistémica já descrita.<sup>1,70</sup> As sessões terapêuticas devem ser mensais nos primeiros 3 meses e, posteriormente, de 3 em 3 meses no primeiro ano, ou seja, nos 1,2,3,6,9 e 12 meses. Apesar dos resultados serem promissores há ainda muitas limitações que interferem com a avaliação da eficácia e conclusões efetivas desta terapêutica, nomeadamente a falta de estudos RCT com um maior número de participantes em estudo e períodos de *follow-up* mais prolongados.<sup>70</sup>

### **LOW-LEVEL LASER THERAPY (LLLT)**

A terapêutica de luzes de baixa intensidade (LLLT) foi aprovada em 2007 (nos homens) e em 2011 (em mulheres) como tratamento seguro e auxiliar na AGA pela FDA. A LLLT estimula o aumento da fase anagénica, proliferação dos folículos pilosos, previne o desenvolvimento prematuro da fase catagénica e permite que os folículos pilosos em fase telogénica reentrem em fase anagénica prolongada.<sup>71,72</sup>

Apesar dos mecanismos envolvidos não serem, até à data, conhecidos, há autores que sugerem que a LLLT atua na mitocôndria, alterando o metabolismo celular através da fotodissociação do inibidor de óxido nítrico (NO) do citocromo *c* oxidase.<sup>71,73</sup> Este mecanismo aumenta a produção de adenina trifosfato (ATP), promovendo a proliferação celular e a vasodilatação no couro cabeludo.<sup>71,74</sup>

Um estudo RCT duplamente-cego pretendeu avaliar a variação da densidade do cabelo terminal em 146 homens e 188 mulheres com AGA depois do uso durante 26 semanas do *HairMax LaserComb*, aprovado pela FDA. A *HairMax LaserComb* tem 3 modelos de capacetes disponíveis com luz vermelha: o modelo com 7 feixes de luzes e o de 9 feixes (diâmetro do laser <5mm) com um comprimento de onda de 655 nm ( $\pm 5\%$ ). Existe ainda um modelo com 12 feixes que emite 6 feixes de luz com comprimento de onda de 635nm ( $\pm 5\%$ ) e outros 6 que emitem luz a um comprimento de onda de 655 nm ( $\pm 5\%$ ). O grupo controlo usou dispositivos com emissão de luz branca, também eles com modelos de 7, 9 e 12 feixes de luz. Os lasers de cada aparelho tinham potência semelhante e tempo de tratamento ajustado. O grupo que usou o capacete da *HairMax LaserComb* (128 homens e 141 mulheres), teve de o fazer 3 vezes por semana, aplicando o capacete de luzes por todo o couro cabeludo, com duração aproximada de 15 minutos para o modelo de 7 feixes de luzes, 11 minutos para o modelo de 9 feixes de luzes e 8 minutos para o modelo de 12 feixes de luzes.

A avaliação dermatológica, por comparação tricoscópica, foi feita às 16 e 26 semanas, de forma cega pelos investigadores, comparando a evolução da densidade dos cabelos terminais antes e depois do tratamento. Além disso, houve também o contributo de um cirurgião perito em transplante capilar nesta análise, bem como a autoavaliação subjetiva dos participantes. Dos 103 homens e 122 mulheres que prosseguiram com a terapêutica, em todos eles se confirmou o aumento da conversão de cabelos velos em terminais,  $>5$  cabelos/cm<sup>2</sup>, e da contagem média de cabelos. Estes resultados, independentes do sexo e da idade dos participantes, foram também acompanhados pela perceção de diminuição na queda de cabelo.<sup>75</sup> Da análise estatística, o tratamento com *HairMax LaserComb* mostrou-se eficaz, independentemente do modelo (7 ou 9 feixes laser a 655nm  $\pm$  5 % ou 12 feixes laser a 635nm e 655 nm  $\pm$  5 %), do sexo e da idade dos participantes.

Como efeitos adversos da terapêutica com LLLT, destacam-se a xerose cutânea (5,1%), prurido (2,5%), irritação do couro cabeludo (1,3%) e sensação de calor local (1,3%). Existem também relatos de casos de eflúvio telogénico após aplicação do *LaserComb*, normalmente temporário e auto-limitado, com regressão espontânea após 1 ou 2 meses. Por fim, deve-se também ter em consideração a possibilidade de aparecimento de lesões displásicas ou malignas no couro cabeludo, devido aos efeitos proliferativos da LLLT.<sup>71</sup>

## **CIRURGIA**

Esta modalidade terapêutica não é alvo de reflexão nesta revisão sendo, por isso, abordada sucintamente.

O transplante capilar é uma opção com resultados permanentes procurada por muitos pacientes com AGA que não atingem os objetivos cosméticos esperados após terapêutica tópica e/ou sistémica.<sup>2, 76</sup> É uma técnica minimamente invasiva, com anestesia local, na qual há transplantação dos folículos pilosos occipitais (não andrógeno-dependentes) para a região afetada. A *Ellipse* e a *Follicular Unit Extraction* (FUE) são as duas opções disponíveis para a concretização desta intervenção, com eficácia semelhante.<sup>23</sup>

Os resultados deverão ser avaliados 9 a 12 meses após o procedimento sendo, em muitos casos, necessárias várias sessões até atingir os resultados pretendidos. Os doentes devem manter o uso de minoxidil e/ou antiandrogénios previamente instituídos, por manutenção da AGA.<sup>2</sup> Alguns dos efeitos adversos poderão envolver ET temporário, dor, infeções, reação adversa à anestesia e edema.<sup>2,23</sup>

## **TERAPÊUTICA COMBINADA**

Após revisão da literatura atual é possível encontrar alguns estudos, incluindo alguns RCT, com foco na avaliação da eficácia e segurança da terapêutica combinada na AGA. No entanto, as amostras dos diferentes trabalhos são relativamente pequenas, sendo difícil retirar conclusões estatisticamente significativas das diferentes modalidades quando combinadas entre si.

A escolha terapêutica deverá ser tomada após discussão com o doente para determinar a abordagem mais adequada, não só pela praticidade, mas também pelos custos e possíveis efeitos adversos associados.

*Suchonwanit P et al*, num RCT que incluiu 30 mulheres pós-menopáusicas, publicado em 2019, comparou a eficácia e segurança do minoxidil 3% em monoterapia vs a associação do minoxidil 3% com finasteride 0,25%. Os *endpoints* definidos para o estudo foram o aumento do diâmetro dos fios de cabelo, bem como a sua densidade total, avaliados às 24 semanas. Verificou-se um aumento de ambos os parâmetros propostos nos dois grupos, com um aumento significativamente superior no grupo tratado com a associação de minoxidil com finasteride ( $p=0,039$ ), com um aumento médio de diâmetro de  $11.9 \mu\text{m}$  vs  $7 \mu\text{m}$ , respetivamente ( $p=0,02$ ). Apenas se registaram efeitos adversos locais *minor*, como prurido ( $n=4$ ) e irritação local ( $n=2$ ), sem diferenças estatísticas entre os dois grupos.<sup>77</sup>

Foi feito outro estudo em 2018 pelo mesmo grupo de autores, cujo os objetivos propostos foram os mesmos, debruçando-se sobre um grupo de doentes do sexo masculino. Assim, 40 homens com idades compreendidas entre os 18 e os 60 anos foram randomizados em dois grupos duplamente cegos: um submetido a monoterapia com minoxidil 3% (grupo MX) e outro com associação entre minoxidil 3% e finasteride 0,25% (grupo FMX). No final de 24 semanas 90% dos doentes tratados com terapêutica combinada relataram melhoria moderada na densidade capilar.<sup>77</sup>

No momento da avaliação constatou-se um aumento da densidade capilar e do diâmetro dos fios de cabelo superior no grupo da terapêutica combinada. O aumento médio na densidade capilar foi de  $61,84 \pm 15,65$  cabelos/cm<sup>2</sup> vs  $34,88 \pm 10,24$  cabelos/cm<sup>2</sup> (Grupo FMX vs MX), e de  $17 \pm 5,24 \mu\text{m}$  vs  $13 \pm 4,15 \mu\text{m}$  (Grupo FMX vs MX), em termos do diâmetro dos cabelos, respetivamente.

Os eventos adversos associados foram leves e locais, sem diferenças estatísticas entre os dois grupos.

Um outro estudo, no qual foram incluídos 428 doentes do sexo masculino, pretendeu comparar os efeitos e segurança da terapêutica com finasteride ( $n=160$ ) vs minoxidil 5% ( $n=130$ ) vs terapêutica combinada entre estes dois agentes ( $n=160$ ).

Os resultados foram distribuídos numa escala de 0-7 pontos avaliados por 2 dermatologistas de forma cega para ambos os grupos. Após 12 meses de terapêutica verificou-se que 57,9% dos doentes tratados com terapêutica combinada tiveram um crescimento capilar moderado comparativamente com o grupo do finasteride 47,39%, e apenas 23,77% no grupo tratado com minoxidil 5% em monoterapia. Estes *outcomes* foram avaliados de forma preliminar aos 3, 6 e 9 meses, com resultados semelhantes.<sup>78</sup> Foram detetadas reações adversas, na maioria leves, em 6 (1,8%) dos doentes com finasteride, incluindo os que estavam em terapêutica combinada, nomeadamente: diminuição da libido (0,9%), disfunção erétil (0,3%), dor testicular (0,3%) e alteração da função hepática (0,3%). A recuperação foi total algumas semanas após descontinuação do finasteride. Os efeitos laterais do minoxidil a 5%, também eles leves-moderados, foram sobretudo relacionados com dermatite de contacto (5,5%). Outros efeitos adversos relatados foram cefaleias (0,3%) e hipertricose corporal (0,3%), sendo resolvidas após descontinuação dos fármacos. Apenas 6 (2,1%) dos doentes saíram do estudo.

Uma meta-análise de 2020, feita a partir de 8 estudos por *Zhou et. al.*, abrangeu 809 doentes com AGA submetidos a terapêutica combinada com minoxidil tópico e finasteride oral, em contraste com minoxidil em monoterapia. O grupo com terapêutica combinada revelou *scores* mais elevados (95% CI, 0,66-0,95;  $p < 0,05$ ), quando comparados com monoterapia, revelando aumento da contagem de cabelos e consequente densidade capilar.<sup>23,79</sup>

A combinação entre microagulhamento e o minoxidil mostrou-se muito eficaz. O microagulhamento permite, por um lado, induzir a produção de colagénio e elastase, neovascularização e fatores de crescimento como também aumentar a penetração do minoxidil, aumentando a sua eficácia.<sup>79-81</sup>

## **DISCUSSÃO**

A alopecia androgenética é uma doença multifatorial crônica muito prevalente na raça caucasiana a partir da meia-idade. A evolução para estádios mais avançados e severos acarreta um elevado impacto biopsicossocial, diminuindo a qualidade de vida nestes doentes. É, por isso, importante fazer um diagnóstico precoce, não só para retardar a sua progressão como também para avaliar possíveis doenças subjacentes potencialmente tratáveis.

O seu manejo terapêutico é difícil e a evidência científica dos diferentes agentes é globalmente fraca. Apesar de tudo, existem diferentes agentes descritos na literatura, a maioria dos quais usados *off-label*, que parecem melhorar ou pelo menos atrasar a progressão da doença, podendo ser usados em monoterapia ou combinados entre si. As modalidades terapêuticas dividem-se essencialmente em agentes tópicos, orais/sistêmicos, intervenções como a LLLT, o microagulhamento e a aplicação de PRP ou, em último caso, cirurgia através da transplantação.

Atualmente existem apenas 3 terapêuticas aprovadas pela FDA no tratamento da AGA sendo que todas elas devem ser continuadas cronicamente de modo a garantir respostas clínicas mais sustentadas. Um dos agentes aprovados é o minoxidil tópico, quer na solução 2% ou 5%, quer em espuma a 5%. É um dos agentes com maior robustez científica aprovado no tratamento da AGA em ambos os sexos. Pode ser utilizado como primeira linha na doença ligeira a moderada, sendo geralmente melhor tolerado na sua forma espumosa.

O finasteride oral, na dose diária de 1mg, mostrou resultados convincentes no tratamento dos indivíduos do sexo masculino, resultados não acompanhados nos ensaios realizados no sexo feminino. A sua eficácia parece superior quando usado em associação com o minoxidil tópico. Doses mais elevadas não parecem conduzir a uma diminuição significativa na formação de DHT nem benefício clínico acrescido, pois a curva dose-resposta não é linear.

Por fim, a LLLT, aprovada pela FDA como coadjuvante no tratamento da AGA em ambos os sexos, está recomendada 3 vezes por semana, por um período de uso de 15 a 25 minutos por sessão, com poucos efeitos adversos associados. É uma terapêutica com resultados promissores no tratamento da alopecia em ambos os sexos, mas o seu hipotético potencial na indução e proliferação de lesões displásicas ou malignas do couro cabeludo, ainda não totalmente esclarecido, acarreta alguma cautela na sua utilização.

Como já referido, a maioria dos agentes farmacológicos usados no tratamento da alopecia são utilizados *off-label*, pela falta de estudos com maior grau de evidência que atestem a eficácia e segurança dos diferentes agentes.

Dentro destes, o dutasteride oral, usado classicamente no tratamento da hipertrofia benigna da próstata, é um dos agentes mais prescritos. Recomenda-se uma dosagem de 0,5 mg/dia em homens que não denotaram melhorias após 12 meses de terapêutica continuada com finasteride oral.

Nos doentes do sexo feminino, especialmente nas com hirsutismo e/ou acne, a espironolactona oral na dose 200mg/dia tem-se revelado uma opção viável e eficaz. É geralmente bem tolerada apesar dos efeitos adversos associados, nomeadamente hipercaliémia, diminuição da libido ou hipotensão arterial, sendo o tratamento *off-label* mais utilizado nas doentes do sexo feminino.

A flutamida, apesar dos resultados promissores (com alguns estudos a demonstrarem eficácias superiores à espironolactona e ao finasteride oral no tratamento da alopecia), não se encontra atualmente indicada como opção de 1ª linha de outras patologias que não do foro neoplásico, pelo risco hepatotóxico que lhe está associado. Nos doentes em que se opte por estes agentes deve ser efetuado um controlo evolutivo apertado das diferentes provas de função hepática.

Terapêuticas combinadas entre os diferentes agentes farmacológicos, nomeadamente minoxidil tópico associado à espironolactona 200mg *per os* ou ao finasteride oral 0,5mg, parecem ser mais eficazes que em monoterapia. No entanto, os estudos publicados até à data incluem *coortes* relativamente pequenas de doentes tratados com as diferentes modalidades combinadas, sendo difícil retirar conclusões de relevo estatístico.

Dentro das modalidades interventivas utilizadas de forma *off-label*, o PRP obteve resultados promissores demonstrando promover o crescimento capilar. A sua utilização deve ser sempre coadjuvada com os agentes farmacológicos clássicos por não atuar no componente hormonal da AGA. Também o microagulhamento tem demonstrado resultados promissores no tratamento da alopecia, não só pela indução e produção de fatores de crescimento, colagénio e prolongamento da anagénesse, mas também pela criação de microcanais transdérmicos que potenciam o efeito de outros agentes, nomeadamente o minoxidil tópico.

Os dados acima expostos estão globalmente sumarizados na tabela 1, apresentada no final deste capítulo.

Independentemente da terapêutica escolhida é fundamental criar uma boa relação médico-doente atendendo à noção muitas vezes subótima de melhoria por parte dos doentes, reconhecendo apenas benefícios e melhorias marginais dos diferentes

tratamentos, fator que compromete fortemente a adesão e conseqüente eficácia terapêuticas.

A escolha do tratamento deve, por isso, ser discutida entre o dermatologista e o doente, abrangendo custos, viabilidade da proposta, efeitos secundários e eficácia a longo prazo.



## **CONCLUSÃO**

A alopecia androgenética é uma doença multifatorial crónica muito prevalente na raça caucasiana a partir da meia-idade. A evolução para estadios mais avançados e severos provocam um elevado impacto biopsicossocial, diminuindo a qualidade de vida nestes doentes. É, por isso, de extrema importância fazer um diagnóstico precoce, não só para retardar a sua progressão como também para avaliar possíveis doenças subjacentes.

Existem atualmente inúmeras propostas disponíveis para o tratamento da AGA, sendo apenas que 3 (minoxidil tópico, LLLT e finasteride oral) estão aprovadas pela FDA.

É preciso ter sempre em consideração potenciais efeitos adversos associados às diferentes terapêuticas, que comprometem a adesão terapêutica a longo prazo, devendo determinada escolha terapêutica ser sempre alicerçada numa relação médico doente tão forte quanto o possível.

As terapêuticas combinadas emergem também como uma hipótese viável e promissora, sendo que dentro destas o minoxidil tópico combinado com espironolactona 200mg *per os* ou finasteride oral 0,5mg, parecem ser mais eficazes que em monoterapia, carecendo ainda de resultados e evidência mais robusta.

O tratamento combinado, incorporando farmacoterapia tópica e sistémica, ou mesmo procedimentos interventivos, parecem originar resultados mais sustentáveis e duradouros.

Em sùmula, a AGA é uma condição crónica e de progressão lenta, sendo importante adequar a terapêutica a cada doente, motivando-o a participar na escolha e manutenção da mesma.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Dra. Inês Coutinho, minha orientadora, por ter aceite acompanhar-me e orientar-me na elaboração deste trabalho. A sua prestimosa ajuda foi, sem dúvida, indispensável para a concretização deste artigo de revisão.

À minha Mãe, Irmã, Avós e restante família, por me terem moldado, apoiado e acreditado sempre em mim. Estar-vos-ei eternamente grata.

À minha Catarina, Inês, Solange, António, José Guilherme e todos os meus companheiros de viagem destes 6 anos, pela vossa amizade incondicional, e por fazerem Coimbra tão especial.

Ao meu André, por ser uma fonte de inspiração, força e resiliência. Obrigada por me brindares com tanta alegria, esperança, compreensão e carinho, hoje e sempre.

A todos os que me acompanharam nesta jornada,  
Obrigada.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1) Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS. eds. Fitzpatrick's Dermatology, 9e. McGraw Hill; 2019.
- 2) Starace M, Orlando G, Alessandrini A, Piraccini B. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol* 21, 69–84 (2020).
- 3) Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine*. 2017 Jul;57(1):9-17.
- 4) Tai T, Kochhar A. Physiology and Medical Treatments for Alopecia. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2020 May;28(2):149-159.
- 5) Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women, and adolescents. *Br J Dermatol*. 2011;164(1):5-15.
- 6) Pinto-Almeida T, Machado S, Selores M. Tricoscopia - Estruturas Tricoscópicas e a sua aplicabilidade nas patologias do cabelo e do couro cabeludo. *Revista SPDV* 2013 71(4):455-464.
- 7) Whiting DA. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1993 May;28(5 Pt 1):755-63.
- 8) Horenstein MG, Jacob JS. Follicular streamers (stelae) in scarring and non-scarring alopecia. *J Cutan Pathol*. 2008 Dec;35(12):1115-20.
- 9) Franklin ME, Zagrabbe K, Benavides KL. Trichotillomania and its treatment: a review and recommendations. *Expert Rev Neurother*. 2011 Aug;11(8):1165-74.
- 10) Gordon, KA., Tosti, A. "Alopecia: evaluation and treatment", *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2011, 4:101-106.
- 11) Marcos-Pinto A, De Caprio G, Oliveira Soares R. Alopecia Fibrosante em Padrão de Distribuição Androgénica: Patogénese, Diagnóstico e Tratamento. *Revista SPDV* 2020 78(3): 245-249.
- 12) Figueiredo I, Oliveira-Soares R. Fatores preditivos de progressão na Alopecia Fibrosante Frontal. *Revista SPVD* 2019, 77 (2):153-156.
- 13) Stranding S. *Gray's Anatomia – A base anatómica da prática clínica*. 40ª edição. Lisboa: Elsevier; 2011.
- 14) Rishikaysh P., Dev K., Diaz D., Qureshi WMS, Filip S, Mokry J. Signaling Involved in Hair Follicle Morphogenesis and Development. *Int. J. Mol. Sci*. 2014; 15: 1647-1670.

- 15) Spano F, Donovan JC. Alopecia areata - Part 1: pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Canadian Family Physician – Le Médecin de famille canadien*. 2015, Septembre; 61: 751-755.
- 16) Amin SS, Sachdeva S. Alopecia areata: A review. *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery*. 2013; 17: 37-45.
- 17) Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. (2002) “Androgenetic alopecia: pathogenesis and potencial for therapy”, *Expert in Molecular Medico*, 2002: 1462-3994.
- 18) Czubatka IU, Kimeć ML, Dyla BG. (2014) “Assessment of the usefulness of dihydrotestosterone in the diagnostics of patients with androgenetic alopecia”, *Postępy dermatology and allergology*, 2014:207-213.
- 19) Perera E, Sinclair R. (2014) “Androgenetic Alopecia”, *Textbook of Trichology*, 11:1-13.
- 20) Kaliyadan F, Nambiar A, Vijayaraghavan S. Androgenetic alopecia: An update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79:613-25.
- 21) Katzer T, Leite Junior A, Beck R, da Silva C. Physiopathology and current treatments of androgenetic alopecia: Going beyond androgens and anti-androgens. *Dermatol Ther*. 2019 Sep;32(5): e13059.
- 22) Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, Reygagne P, Del Marmol V, Spuls PI, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9: S1-57.
- 23) Nestor MS, Ablon G, Gade A, Han H, Fischer DL. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Dec;20(12):3759-3781.
- 24) Marubayashi A, Nakaya Y, Fukui K, Li M, Arase S. Minoxidil- induced hair growth is mediated by adenosine in cultured dermal papilla cells: possible involvement of sulfonylurea receptor 2B as a target of minoxidil. *J Invest Dermatol*. 2001;117(6):1594-1600.
- 25) Bergfeld W, Washenik K, Callender V, Zhang P, Quiza C, Doshi U, et al. A Phase III, Multicenter, Parallel-Design Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of 5% Minoxidil Foam Versus Vehicle in Women With Female Pattern Hair Loss. *J Drugs Dermatol*. 2016 Jul 1;15(7):874-81.
- 26) Isen EA, Dunlap FE, Funicella T, Koperski JA, Swinehart JM, Tschen EH, et al. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Sep;47(3):377-85.
- 27) Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 26;2016(5):CD007628.

- 28) Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, Dunlap F, Kantor I, Pandya AG, et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004;50(4):541-53.
- 29) Kanti V, Messenger A, Dobos G. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men—short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(1):11-22.
- 30) York K, Meah N, Bhojrul B, Sinclair R. A review of the treatment of male pattern hair loss. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Apr;21(5):603-612.
- 31) Caserini M, Radicioni M, Leuratti C, Annoni O, Palmieri R. A novel finasteride 0.25% topical solution for androgenetic alopecia: pharmacokinetics and effects on plasma androgen levels in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52(10):842-849.
- 32) Hajheydari Z, Akbari J, Saeedi M, Shokoohi L. Comparing the therapeutic effects of finasteride gel and tablet in treatment of the androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(1):47-51.
- 33) Caserini M, Radicioni M, Leuratti C, Terragni E, Iorizzo M, Palmieri R. Effects of a novel finasteride 0.25% topical solution on scalp and serum dihydrotestosterone in healthy men with androgenetic alopecia. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016;54(1):19-27.
- 34) Piérard-Franchimont C, De Doncker P, Cauwenbergh G, Piérard GE. Ketoconazole shampoo: effect of long-term use in androgenic alopecia. *Dermatology*. 1998;196(4):474-7.
- 35) Fields JR, Vonu PM, Monir RL, Schoch JJ. Topical ketoconazole for the treatment of androgenetic alopecia: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2020 Jan;33(1):e13202.
- 36) Khandpur S, Suman M, Reddy BS. Comparative efficacy of various treatment regimens for androgenetic alopecia in men. *J Dermatol*. 2002 Aug;29(8):489-98.
- 37) Aldhalimi MA, Hadi NR, Ghafil FA. Promotive effect of topical ketoconazole, minoxidil, and minoxidil with tretinoin on hair growth in male mice. *ISRN Pharmacol*. 2014 Mar 9;2014:575423.
- 38) Beach RA. Case series of oral minoxidil for androgenetic and traction alopecia: Tolerability & the five C's of oral therapy. *Dermatol Ther*. 2018 Nov;31(6):e12707;
- 39) Ramos PM, Sinclair RD, Kasprzak M, Miot HA. Minoxidil 1 mg oral versus minoxidil 5% topical solution for the treatment of female-pattern hair loss: A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jan;82(1):252-253.

- 40) Sinclair, R. (1998) "Male pattern androgenetic alopecia", *Clinical Review*, 317:865-869.
- 41) Randolph M, Tosti A, Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety, *Journal of the American Academy of Dermatology* (2020).
- 42) Rodrigues-Barata R, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Jiménez-Cauhé J, Ortega-Quijano D, Fernández-Nieto D, et al. Low-Dose Oral Minoxidil for Female Pattern Hair Loss: A Unicenter Descriptive Study of 148 Women. *Skin Appendage Disorders*. 2020.
- 43) Sinclair RD. Female pattern hair loss: A pilot study investigating combination therapy with low- dose oral minoxidil and spironolactone. *Int J Dermatol*. 2018;57(1):104–9.
- 44) Lueangarun S, Panchaprateep R, Tempark T, Noppakun N. Efficacy and safety of oral minoxidil 5 mg daily during 24-week treatment in male androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):AB113.
- 45) van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for female pattern hair loss. *JAMA Dermatol*. 2017;153(3):329-330.
- 46) Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, et al. Finasteride 5mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med*. 2007;4(6):1708-1712.
- 47) Mysore V, Shashikumar BM. Guidelines on the use of finasteride in androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(2):128-134.
- 48) Kaufman KD, Rotonda J, Shah AK, Meehan AG. Long-term treatment with finasteride 1 mg decreases the likelihood of developing further visible hair loss in men with androgenetic alopecia (male pattern hair loss). *Eur J Dermatol*. 2008;18(4):400-406.
- 49) Sato A, Takeda A. Evaluation of efficacy and safety of finasteride 1 mg in 3177 Japanese men with androgenetic alopecia. *J Dermatol*. 2012;39(1):27-32.
- 50) Yamazaki M, Miyakura T, Uchiyama M, Hobo A, Irisawa R, Tsuboi R. Oral finasteride improved the quality of life of androgenetic alopecia patients. *J Dermatol*. 2011 Aug;38(8):773-7.
- 51) Yeon JH, Jung JY, Choi JW, Kim BJ, Youn SW, Park KC, et al. 5 mg/day finasteride treatment for normoandrogenic Asian women with female pattern hair loss. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Feb;25(2):211-4.
- 52) Santos, LDN., Shapiro, J. (2014) "Update on male pattern hair loss", *Journal of Drugs in Dermatology*, 2014:1308-1310.
- 53) Lee, WS., Lee, HJ. (2012) "Characteristics of androgenetic alopecia in Asian", *Review Article*, 24:243-250.

- 54) Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, Stough D, Hobbs S, Ellis ML, et al. Dutasteride Alopecia Research Team. The importance of dual 5alpha-reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Dec;55(6):1014-23.
- 55) Saraswat A, Kumar B. Minoxidil vs finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. *Arch Dermatol*. 2003 Sep;139(9):1219-21.
- 56) Dallob AL, Sadick NS, Unger W, Lipert S, Geissler LA, Gregoire SL, et al. The effect of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:703-6.
- 57) Prescribing information for Avodarto (dutasteride) Soft Gelatin Capsules. USA. GlaxoSmithkline [updated May 2005].
- 58) Olszewska M, Rudnicka L. Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride. *J Drugs Dermatol*. 2005 Sep-Oct;4(5):637-40.
- 59) Boersma IH, Oranje AP, Grimalt R, Iorizzo M, Piraccini BM, Verdonschot EH. The effectiveness of finasteride and dutasteride used for 3 years in women with androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014 Nov-Dec;80(6):5215.
- 60) Azarchi S, Bienenfeld A, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: hormone modulating therapies for skin disease (part II). *J Am Acad Dermatol*. 2018.
- 61) Burns LJ, De Souza B, Flynn E, Hagigeorges D, Senna MM. Spironolactone for Treatment of Female Pattern Hair Loss, *Journal of the American Academy of Dermatology* (2020).
- 62) LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Flutamide. 2017 Jul 5.
- 63) Azarchi S, Bienenfeld A, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: Hormone-modulating therapies for skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1509-1521.
- 64) Paradisi R, Porcu E, Fabbri R, Seracchioli R, Battaglia C, Venturoli S. Prospective cohort study on the effects and tolerability of flutamide in patients with female pattern hair loss. *Ann Pharmacother*. 2011 Apr;45(4):469-75.
- 65) Fernandez-Nieto D, Saceda-Corralo D, Jimenez-Cauhe J, Moreno-Arrones OM, Rodrigues-Barata R, Hermosa-Gelbard A, et al. Bicalutamide: A potential new oral antiandrogenic drug for female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):e355-e356.

- 66) Ismail FF, Meah N, Trindade de Carvalho L, Bhojrul B, Wall D, Sinclair R. Safety of oral bicalutamide in female pattern hair loss: A retrospective review of 316 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1478-1479.
- 67) Starace M, Alessandrini A, Brandi N, Piraccini BM. Preliminary results of the use of scalp microneedling in different types of alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2019.
- 68) Gupta AK, Cole J, Deutsch DP, Everts PA, Niedbalski RP, Panchaprateep R, et al. Platelet-Rich Plasma as a Treatment for Androgenetic Alopecia. *Dermatol Surg*. 2019 Oct;45(10):1262-1273.
- 69) Hesseler MJ, Shyam N. Platelet-Rich Plasma and Its Utilities in Alopecia: A Systematic Review. *Dermatol Surg*. 2020 Jan;46(1):93-102.
- 70) Stevens J, Khetarpal S. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: A review of the literature and proposed treatment protocol. *Int J Womens Dermatol*. 2018 Sep 21;5(1):46-51.
- 71) Avci P, Gupta GK, Clark J, Wikonkal N, Hamblin MR. Low-level laser (light) therapy (LLLT) for treatment of hair loss. *Lasers Surg Med*. 2014 Feb;46(2):144-51.
- 72) Wikramanayake TC, Rodriguez R, Choudhary S, Mauro LM, Nouri K, Schachner LA, et al. Effects of the Lexington LaserComb on hair regrowth in the C3H/HeJ mouse model of alopecia areata. *Lasers Med Sci* 2012;27(2):431–436.
- 73) Eells JT, Wong-Riley MT, VerHoeve J, Henry M, Buchman EV, Kane MP, et al. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion*. 2004;4(5–6):559–567.
- 74) Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng*. 2012;40(2):516–533.
- 75) Jimenez JJ, Wikramanayake TC, Bergfeld W, Hordinsky M, Hickman JG, Hamblin MR, et al. Efficacy and safety of a low-level laser device in the treatment of male and female pattern hair loss: a multicenter, randomized, sham device-controlled, double-blind study. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Apr;15(2):115-27.
- 76) Unger WP, Unger RH. Hair transplanting: an important but often forgotten treatment for female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:853–60.
- 77) Suchonwanit P, Iamsung W, Rojhirunsakool S. Efficacy of Topical Combination of 0.25% Finasteride and 3% Minoxidil Versus 3% Minoxidil Solution in Female Pattern Hair Loss: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Feb;20(1):147-153.
- 78) Hu R, Xu F, Sheng Y, Qi S, Han Y, Miao Y, et al. Combined treatment with oral finasteride and topical minoxidil in male androgenetic alopecia: a randomized and comparative study in Chinese patients. *Dermatol Ther*. 2015 Sep-Oct;28(5):303-8.



- 79) Zhou Y, Chen C, Qu Q, Zhang C, Wang J, Fan Z, et al. The effectiveness of combination therapies for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2020 Jul;33(4):e13741.
- 80) Hou A, Cohen B, Haimovic A, Elbuluk N. Microneedling: A Comprehensive Review. *Dermatol Surg.* 2017;43(3):321-339.
- 81) Ramaut L, Hoeksema H, Pirayesh A, Stillaert F, Monstrey S. Microneedling: Where do we stand now? A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018;71(1):1-14.

# ANEXOS

Tabela 1: Terapêutica da AGA

TRATAMENTO	EVIDÊNCIA	EA C-P	EA L-P	COMPLIANCE	CONSIDERAÇÕES
<b>MINOXIDIL TÓPICO</b>	Elevada (múltiplos RCTs)	Raro Irritação do CC	Raro Hirsutismo	Baixa- Moderada	Vestígios de produto no CC Manutenção contínua C-I em grávidas
<b>MINOXIDIL ORAL</b>	Moderada (Revisões retrospectivas)	Raro	Hirsutismo +/- ganho ponderal	Elevada	C-I em indivíduos com patologia cardiovascular
<b>FINASTERIDE TÓPICO</b>	Baixa	Eritema Dermatite	Raro	Elevada	Manutenção contínua
<b>FINASTERIDE ORAL</b>	Elevada (múltiplos RCTs)	Incomum	Disfunção sexual	Elevada	C-I em grávidas
<b>DUTASTERIDE</b>	Baixa	Incomum	Disfunção sexual	Elevada	C-I em grávidas
<b>ESPIRONOLACTONA</b>	Baixa	Hipotensão Alterações eletrolíticas	Raro	Elevada	C-I em homens, indivíduos com DRC e grávidas
<b>PRP</b>	Elevada	Dor no CC	Raro	Moderada	C-I em indivíduos com coagulopatias
<b>MICROAGULHAMENTO</b>	Baixa-Moderada	Dor no CC	Raro	Moderada	∅ Procolo <i>standard</i>
<b>LLLT</b>	Elevada	Raro	Raro	Elevada	Adjuvante
<b>FLUTAMIDA E BICALUTAMIDA</b>	Baixa	Lesão hepática	Insuficiência hepática	Moderada - elevada	C-I em indivíduos com patologia hepática conhecida C-I em grávidas

CC – Couro cabeludo; C-I – Contraindicado; DRC – Doença renal crónica; EA C-P – Efeitos adversos a curto prazo; EA L-P – Efeitos adversos a longo prazo.

Adaptado de Nestor MS, Ablon G, Gade A, Han H, Fischer DL. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. J Cosmet Dermatol. 2021 Dec;20(12):3759-3781.<sup>23</sup>