

O principal objetivo do tratamento é parar a progressão da queda. Deve ser iniciado o mais precocemente possível, uma vez que a alopecia não tratada agrava-se progressivamente



Alopecia androgenética Terapêutica em homens e mulheres

DATA 2019-09-02 AUTOR Ana Paula Mendes, *Farmacêutica do CIM*

A alopecia androgenética (AA), também conhecida como alopecia de padrão masculino ou feminino,^{1,2} caracteriza-se por miniaturização progressiva, não cicatricial, do folículo piloso, distribuída num padrão característico.^{1,3} É um dos problemas dermatológicos mais comuns,^{1,2} afetando a qualidade de vida e a autoestima dos doentes.¹ O seu início é geralmente gradual³ e a sua frequência e gravidade aumentam com a idade.¹⁻³

A miniaturização progressiva dos folículos pilosos conduz à conversão dos cabelos terminais em pelos.⁴ A duração da fase telogénica aumenta gradualmente, diminuindo a da fase anagénica;⁴⁻⁶ uma vez que é a sua duração que determina o comprimento do cabelo,⁴ o novo cabelo torna-se mais curto^{4,5} e fino.⁵

A **AA masculina** (AAM) é uma patologia dependente de androgénios,¹ com marcada predisposição genética.^{1,4,6} Os androgénios podem aumentar os folículos pilosos em zonas andrógeno-dependentes (rosto, axilas, zona púbica), mas, paradoxalmente, em homens suscetíveis, promovem a sua miniaturização no couro cabeludo e suprimem o crescimento de cabelo.^{3,4}

A etiologia da **AA feminina** (AAF) é poligénica e multifatorial, com influência de fatores ambientais.^{3,5} O papel dos androgénios ainda não é claro;^{1,5} contudo, patologias que causem hiperandrogenismo podem induzir rápida perda de cabelo em mulheres.⁷

A AAM apresenta uma distribuição característica, com a queda a localizar-se tipicamente na zona anterior, média,⁸ temporal e no vértice.^{3,4,8} O padrão típico da AAF inicia-se com a redução da densidade capilar na zona média frontal^{5,7} ou parietal.⁵ A queda de cabelo na região temporal é pouco comum.⁷

Tratamento

O principal objetivo do tratamento é parar a progressão da queda.^{1,4} Deve ser iniciado o mais precocemente possível,^{3,4} uma vez que a AA não tratada agrava-se progressivamente.³ A resposta é muito variável; alguns doentes obtêm recrescimento significativo, mas noutros apenas ocorre desaceleração da queda.^{8,9} As opções terapêuticas são limitadas.²

Minoxidil

Foi originalmente desenvolvido como anti-hipertensor oral.¹⁻⁵ Contudo, a observação de que os doentes com ele tratados

desenvolviam hipertricose¹⁻⁴ conduziu ao desenvolvimento de uma formulação tópica para tratamento da alopecia,^{1,2,4} constituindo atualmente um tratamento de primeira linha.^{4,9}

O minoxidil promove o crescimento do cabelo aumentando a fase anagénica,^{5,8,9} encurtando a telogénica e aumentando os folículos miniaturizados,^{8,9} por mecanismo indeterminado,^{1,2,5,8,9} mas provavelmente mediado via abertura de canais de potássio, que conduz a aumento do fluxo sanguíneo cutâneo,¹⁻⁴ e pela estimulação do fator de crescimento vascular endotelial^{1-3,8} e de promotores do crescimento capilar na papila dérmica.^{1,2}

Está aprovado no tratamento da AAM e da AAF, e encontra-se disponível em solução a 2% e a 5% e em espuma cutânea a 5%^{2-4,6,8} (atualmente não comercializada em Portugal). Ambas as concentrações são eficazes.^{1-3,6,8,9} Na AAM a solução a 5% mostrou, em ensaios comparativos, ser mais eficaz que a solução a 2%,^{1-3,6,8} sendo por isso a concentração recomendada.⁸ Na AAF, uma revisão sistemática não encontrou diferença significativa de eficácia entre soluções a 2% e a 5%,⁹ não parecendo existir evidência que suporte o uso do minoxidil a 5%.¹

A dose recomendada na AAM é 1 mL da solução a 5% duas vezes ao dia nas áreas afetadas;^{1,8} na AAF é geralmente aplicado 1 mL da solução de minoxidil a 2% duas vezes ao dia,^{1,2,5,9} ou 1 mL da solução a 5% uma vez por dia.⁹ No início do tratamento é comum ocorrer aumento da queda devido à sincronização do ciclo de crescimento, ocorrendo estimulação dos folículos em telogénese para reentrarem em anagénese.^{1-4,8,9} É importante alertar os doentes de que este efeito é transitório, de modo a evitar que interrompam o tratamento prematuramente.^{1,3,5,8,9}

O tratamento deve decorrer durante pelo menos 6 meses antes que seja avaliada a sua eficácia.¹⁻⁴ Quando eficaz, deve ser continuado indefinidamente,^{1,4-8} uma vez que a descontinuação induz queda no intervalo de cerca de 4 meses.^{1,2,5,7}

Os efeitos adversos incluem dermatite de contacto^{1-3,5,8} e irritação cutânea.^{1,2,5,7,8} Pode causar ainda hipertricose facial,^{1-3,5,9} reportada mais frequentemente por mulheres.¹ O risco é superior com o uso da solução a 5%³ e é geralmente causado por contaminação acidental ou má aplicação,⁵ desaparecendo alguns meses após a descontinuação.^{1,9} Devido ao potencial para absorção sistémica, é recomendada precaução na presença de doença cardiovascular.⁸

Alopecia androgenética

AUTOR Ana Paula Mendes, Farmacêutica do CIM | DATA 2019-09-02

Apesar de não existir evidência de teratogenicidade em animais, não existem estudos em humanos; por este motivo, o minoxidil não deve ser utilizado por grávidas. Tem sido considerado compatível com a amamentação.^{1,2}

É importante transmitir aos doentes instruções para uma aplicação correta:

- Aplicar a solução no couro cabeludo e não no cabelo,^{8,9} massajando com os dedos.⁹
- O couro cabeludo deverá estar seco e a solução deverá atuar durante pelo menos 4 horas.^{1,2}
- Lavar as mãos após a aplicação.
- Aplicar pelo menos duas horas antes de deitar, para que tenha tempo de secar, evitando que se espalhe inadvertidamente para outras zonas corporais durante o sono.⁹

Inibidores da 5-alfa-redutase

A ação dos androgénios nos folículos pilosos depende da sua biodisponibilidade local.⁴ A testosterona é o principal androgénio circulante; é convertida na pele, pela enzima 5 α -redutase, num androgénio mais potente, a di-hidrotestosterona^{4,6} responsável pela miniaturização dos folículos pilosos observada na AAM.¹ Mesmo que a maioria dos homens com AAM possuam níveis normais de androgénios,⁴ são produzidas localmente taxas mais elevadas de di-hidrotestosterona.^{3,4}

Têm sido utilizados no tratamento da AAM dois inibidores da 5 α -redutase: a finasterida, que inibe a 5 α -redutase de tipo 2,^{1-4,6,8} e a dutasterida, que inibe a 5 α -redutase de tipo 1 e 2.^{3,4} Uma vez que a AAF é um processo biológico influenciado pela sensibilidade aos androgénios,⁵ estes fármacos têm sido estudados no seu tratamento.

Finasterida. Está aprovada no tratamento da AAM. A sua eficácia é suportada por evidência de qualidade moderada, identificada numa revisão sistemática.^{1,2,8} A dose recomendada é 1 mg/dia.^{3,6,8} A resposta deve ser avaliada após seis meses,⁴ apesar de em alguns homens só se tornar evidente aos 12 meses.^{4,8} O tratamento deve ser contínuo, uma vez que a interrupção conduz a queda gradual,^{1,3,6,8} com retorno ao estado pré-tratamento no intervalo de 1 ano.

A eficácia da finasterida na AAF não está bem estabelecida,^{1,3} tendo sido avaliada em poucos estudos, de pequena dimensão, em mulheres sem ou com hiperandrogenismo, utilizando diferentes regimes (1-5 mg/dia) e com resultados discordantes.⁹ Foram reportados resultados positivos em mulheres pré e pós-menopáusicas com a toma de 2,5-5 mg/dia¹ e com 1 mg/dia;⁵ contudo, dois ensaios de maior dimensão não demonstraram eficácia na dose de 1 mg/dia em mulheres pós-menopáusicas.^{1,2} São necessários estudos adicionais, que permitam clarificar quais as mulheres que poderão obter benefício e qual o esquema terapêutico mais adequado.^{5,9}

A finasterida tem sido estudada por via tópica, com o objetivo de minimizar os efeitos adversos.^{1,3} Os estudos publicados são escassos,³ havendo relato de resultados positivos num ensaio de pequena dimensão.¹

Entre os efeitos adversos associados à finasterida encontram-se efeitos na função sexual, como disfunção erétil, diminuição da libido e disfunção ejaculatória.^{1,2,4,6,8} Pode também ocorrer diminuição da contagem de esperma^{1,8} e ginecomastia.^{1,2,4,8} Estes efeitos geralmente desaparecem após a descontinuação

podendo, contudo, persistir em alguns doentes,^{4,8} havendo relatos de efeitos adversos sexuais permanentes e depressão após a descontinuação do tratamento.^{1,4} Apesar da limitada evidência, o doente deve ser alertado para esta possibilidade.¹

A finasterida diminui significativamente os níveis de antigénio prostático específico (PSA)^{1,2,8} e pode, portanto, mascarar os sintomas iniciais do cancro da próstata. Por este motivo, recomenda-se que sejam obtidos níveis de PSA pré-tratamento.^{1,2} Apesar de ensaios aleatorizados terem mostrado que o tratamento com finasterida diminui o risco de cancro da próstata, existe o receio de que possa aumentar o risco de lesões de alto grau;⁸ contudo, uma meta-análise recente não o confirmou.^{1,2} Tem sido associada a maior risco de cancro da mama masculino,^{2,8} porém, os dados são insuficientes para concluir acerca da sua influência.⁸ É metabolizada pelo fígado, pelo que requer precaução na disfunção hepática.^{1,2,8}

A finasterida é geralmente bem tolerada em mulheres,⁹ sendo o seu uso limitado pelo potencial de teratogenicidade, que requer utilização de métodos contraceptivos rigorosos em mulheres em idade fértil.^{1,2,9} Está contraíndicada em grávidas e mulheres a amamentar.^{3,5} Os doentes sob tratamento não devem doar sangue, para prevenir que uma grávida receba o fármaco. Contudo, a sua concentração no sémen é muito baixa e não constitui risco para grávidas¹ ou mulheres a tentar engravidar.⁸

Dutasterida. É utilizada no tratamento da hiperplasia prostática benigna^{1,2,8} e tem sido utilizada *off-label* no tratamento da AAM.^{3,8} Num ensaio controlado por placebo, a toma de dutasterida 0,5 mg/dia durante 6 meses aumentou a contagem capilar sem diferença significativa na incidência de efeitos adversos.^{1,8}

Um ensaio encontrou maior eficácia com a toma de 2,5 mg/dia de dutasterida relativamente a 5 mg/dia de finasterida.¹⁻³ Um outro mostrou que a dutasterida, 0,5 mg/dia, aumentou a contagem e a espessura capilares e o crescimento de cabelo comparativamente à finasterida 1 mg/dia.^{1,6} Uma meta-análise não encontrou diferença significativa na eficácia e segurança da dutasterida 0,5 mg/dia face à finasterida a 1 mg ou 5 mg. Alguns efeitos adversos sexuais, sensibilidade e aumento mamários foram mais frequentes com a dutasterida.²

Os dados na AAF são muito escassos;¹ existe um relato reportando eficácia de 0,5 mg/dia de dutasterida durante 6 meses, após resposta limitada à finasterida e minoxidil.^{1,2,9}

Entre os seus efeitos adversos incluem-se diminuição da libido, ginecomastia e impotência.⁶ Não deve ser usada por mulheres em idade fértil sem contraceção,^{2,3,5} bem como na presença de alterações na função hepática,^{3,5} devendo esta ser monitorizada.² Os estudos existentes são de curta duração;¹ são necessários estudos adequados para confirmar a sua eficácia e segurança.^{1,9}

Cetoconazol

Antifúngico utilizado por via tópica em champô a 2% para tratamento da dermatite seborreica^{1,5} e da caspa.⁵ Há evidências de que possua propriedades anti-inflamatórias cutâneas,^{1,2,5,6} que podem estar relacionadas com o seu efeito sobre a microflora do couro cabeludo,^{1,2,5} bem como antiandrogénias,^{1,5} por inibição local da via da di-hidrotestosterona.^{2,6}

Na AAM, mostrou eficácia em estudos de pequena dimensão⁹ e tem sido considerada a sua associação à finasterida.^{1,6} Aumentou o crescimento capilar na AAF,² tendo mostrado benefício na AAF

Alopecia androgenética

AUTOR Ana Paula Mendes, Farmacêutica do CIM | DATA 2019-09-02

associada a hiperandrogenismo.^{1,2,5} São necessários estudos adicionais que clarifiquem o seu papel coadjuvante.^{1,6}

Fármacos exclusivamente utilizados na AAF

Os fármacos sistêmicos que inibem a produção, ou a ação dos androgênios, têm sido utilizados no tratamento da AAF^{3,9} apesar de a evidência acerca da sua eficácia ser limitada.^{1-3,9} Devido a isto, alguns autores sugerem que o seu uso seja limitado a mulheres com hiperandrogenismo,⁹ dado que a maioria dos estudos avaliou a sua eficácia neste contexto.¹ Contudo, existe alguma evidência de que tanto as mulheres com como sem hiperandrogenismo podem responder à terapêutica.⁹

Acetato de ciproterona. Antagonista dos recetores androgénicos que bloqueia a ligação da di-hidrotestosterona e diminui os níveis de testosterona ao reduzir a libertação da hormona luteinizante (LH) e da hormona foliculo-estimulante (FSH).^{1-3,5,7}

A sua eficácia é difícil de avaliar, uma vez que os estudos realizados têm utilizado diferentes regimes e originaram resultados contraditórios. A posologia não está claramente definida.^{5,9} Na maioria dos países, está disponível formando parte de contraceptivos orais combinados ou como fármaco isolado.¹ Uma análise de subgrupos de uma meta-análise concluiu que as doentes com hiperandrogenismo respondem melhor,^{1,2,5} mas a evidência é limitada.^{1,5}

Os efeitos adversos incluem irregularidades menstruais,⁹ aumento de peso, sensibilidade mamária, diminuição da libido,^{1,7,9} depressão,^{2,9} náuseas⁹ e hepatotoxicidade.^{1,2} Está contraindicado na doença hepática³ e na gravidez.^{1,3,7}

Espironolactona. É um diurético poupador de potássio² antagonista da aldosterona, que inibe a síntese de androgénios e bloqueia competitivamente os seus recetores.^{1-3,5,7,9}

É utilizada na dose de 50-200 mg/dia^{1,3,6,7} geralmente iniciada numa dose baixa, aumentando em 50 mg todos os meses, de acordo com o tolerado.^{3,9} O tratamento deve decorrer pelo menos durante 6 meses até que se possa avaliar a sua eficácia.^{2,3,7,9} Um ensaio sem ocultação com administração de 200 mg/dia durante 12 meses mostrou recrescimento de cabelo em cerca de 44% das doentes.²

Os efeitos adversos estão relacionados com a dose^{1,3} e incluem cefaleias, diminuição da libido,⁹ hipotensão ortostática,^{1,5,9} fadiga, irregularidades menstruais,^{1,3,5,9} hipercaliémia,^{1,3,9} sensibilidade mamária,^{1,3,5} perda de peso e aumento da frequência urinária.¹ Não deve ser administrada durante a gravidez.^{3,9} Os níveis séricos de potássio e a pressão arterial devem ser avaliados periodicamente.⁹

Flutamida. Bloqueia competitivamente os recetores androgénicos.¹⁻³ Atualmente não existem estudos adequados que suportem o seu uso na AAF.¹ Contudo, alguns estudos reportaram eficácia;⁹ um estudo de longa duração em mulheres pré-menopáusicas utilizou 250 mg/dia durante um ano, 125 mg/dia no ano seguinte e 62,5 mg/dia nos dois anos posteriores, com melhoria significativa da queda no intervalo de 6 meses e sua continuação até 2 anos.^{1,2,9} Um ensaio com a toma de 250 mg/dia reportou apenas uma melhoria modesta após um ano, em mulheres com hiperandrogenismo.¹ Os efeitos adversos incluem diminuição da libido,^{3,9} alterações gastrointestinais, anomalias nos testes da função hepática,⁹ letargia e alterações do humor.³ O uso da flutamida é limitado pelo risco de hepatotoxicidade,^{1,2,9} que é dependente da dose.^{1,2} Está contraindicado na gravidez e aleitamento.³

Outros fármacos

O potencial dos **análogos da prostaglandina** surgiu pela observação do prolongamento das pestanas e das sobrancelhas quando utilizados para o glaucoma. Um estudo de pequena dimensão, mostrou que, na AAM, o latanoprost em solução a 0,1% aumentou significativamente a densidade e pigmentação do cabelo após 24 semanas de tratamento.^{1,2,6} São necessários estudos adicionais, de maior dimensão e duração.^{6,9}

A **melatonina** mostrou modular o crescimento e a pigmentação do cabelo. A aplicação tópica de uma solução a 0,1% mostrou, num estudo controlado, aumentar significativamente o cabelo em fase anagénica na AAM e na AAF.^{2,5}

Na AAF têm sido experimentados diversos **suplementos** contendo micronutrientes, aminoácidos, zinco,⁵ ginseng, *Serenoa repens*, chá verde, cafeína,⁹ e biotina, mas a sua eficácia não está estabelecida.^{5,9}

O **plasma rico em plaquetas (PRP)** é uma preparação autóloga de plasma com uma elevada concentração de plaquetas.^{1,2,5} Estas contêm fatores de crescimento e citocinas, que estimulam as células estaminais. Tem sido utilizado em cicatrização de feridas^{1,2} e cirurgia cosmética.² No transplante capilar, tem sido usado quer para armazenar os enxertos antes do transplante, quer injetando o PRP no couro cabeludo,^{2,5} com o objetivo de estimular o crescimento do folículo piloso, mas este uso adjuvante tem apresentado resultados controversos.¹ Têm sido realizados estudos, tanto em homens como em mulheres,^{1,8,9} com diversos protocolos^{5,8} e com alguns resultados positivos. Contudo, permanece por definir qual a dose e frequência de administração mais favoráveis.^{1,8,9}

Referências bibliográficas

- Kelly Y, Blanco A, Tosti A. Androgenetic Alopecia: An Update of Treatment Options. *Drugs*. 2016 Sep; 76(14): 1349-64.
- Varothai S, Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Jul; 15(3): 217-30.
- Alves R. Androgenetic Alopecia: a Review and Emerging Treatments. *Clin Res Dermatol Open Access*. 2017 [acedido a 22-07-2019]; 4(4): 1-13. Disponível em: <https://symbiosisonlinepublishing.com/dermatology/dermatology64.pdf>
- Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A, Sansone A, Lombardo F. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine*. 2017 Jul; 57(1): 9-17.
- Fabbrocini G, Cantelli M, Masarà A, Annunziata MC, Marasca C, Ciacciapuoti S. Female pattern hair loss: A clinical, pathophysiologic, and therapeutic review. *Int J Womens Dermatol*. 2018 Jun 19 [acedido a 22-07-2019]; 4(4): 203-211. Disponível em:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6322157/pdf/main.pdf>
- Jones MC. Treatment Options for Androgenetic Alopecia. *US Pharmacist*. 2018 [acedido a 22-07-2019]; 43(8): 12-6. Disponível em: <https://www.uspharmacist.com/article/treatment-options-for-androgenetic-alpecia>
- Chan L, Cook DK. Female pattern hair loss. *Aust J Gen Pract*. 2018 Jul [acedido a 22-07-2019]; 47(7): 459-464. Disponível em: <https://www1.racgp.org.au/RACGP/files/24/242535e1-e3b3-4126-be88-b64d73cac881.pdf>
- Donovan J, Goldstein BG, Goldstein AO. Treatment of androgenetic alopecia in men. *UpToDate*®, topic last updated: Feb 27, 2019.
- McMichael A. Female pattern hair loss (androgenetic alopecia in women): Treatment and prognosis. *UpToDate*®, topic last updated: Sep 05, 2018.