



UNIVERSIDADE CASTELO BRANCO - UCB  
ATUALIZA - ASSOCIAÇÃO CULTURAL  
PÓS GRADUAÇÃO *LATO SENSU* EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

ALZIRA VALÉRIA SANTANA DE ARAGÃO

ESTUDO TEÓRICO SOBRE OS EFEITOS COLATERAIS DA  
FINASTERIDA NO TRATAMENTO DA ALOPÉCIA  
ANDROGENÉTICA (AAG)

SALVADOR

2013

ALZIRA VALÉRIA SANTANA DE ARAGÃO

ESTUDO TEÓRICO SOBRE OS EFEITOS COLATERAIS DA  
FINASTERIDA NO TRATAMENTO DA ALOPÉCIA  
ANDROGENÉTICA (AAG)

Artigo apresentado à Universidade Castelo Branco – UCB e a Atualiza - Associação Cultural, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Farmacologia Clínica, sob orientação do Professor Doutor Fernando Reis do Espírito Santo.

SALVADOR

2013

# ESTUDO TEÓRICO SOBRE OS EFEITOS COLATERAIS DA FINASTERIDA NO TRATAMENTO DA ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA (AAG)

1. Alzira Valéria Santana de Aragão
2. Fernando Reis do Espírito Santo

## RESUMO

O presente estudo aborda acerca dos efeitos colaterais da droga Finasterida no tratamento da Alopecia Androgenética (AAG). Esta pesquisa tem como propósito conhecer as definições da AAG e suas características; compreender os mecanismos regulatórios hormonais; identificar os principais tratamentos e conseqüentemente os seus efeitos colaterais. Assim, o presente trabalho trata sobre o ciclo normal de vida dos cabelos, suas fases, definições da AAG, as funções dos hormônios no crescimento dos cabelos e a utilização desta droga nesse processo e as possíveis reações adversas. Tem como objetivo analisar os efeitos colaterais da droga Finasterida no tratamento da Alopecia Androgenética(AAG). Para o desenvolvimento teórico, utilizou-se da pesquisa bibliográfica, de caráter exploratória e qualitativa, pautando-se em concepções de diversos teóricos e autores como: BIENOVÁ, UNGER, WHITING, dentre outros. Tais estudos permitiram conceituar, definir e analisar o que se pretendia pesquisar, de maneira fidedigna. A finalidade deste trabalho é verificar se a Finasterida é uma droga de eficácia comprovada no tratamento da AAG e se o seu risco benefício é válido em relação aos demais tratamentos. Espera-se que este estudo venha contribuir de maneira significativa para os portadores da calvície, aceitando sua aparência e buscando uma qualidade de vida.

**Palavras chave:** Alopecia Androgenética (AAG), Finasterida, Efeitos Colaterais.

1. Graduada em Farmácia pela Faculdade de Tecnologia e Ciências – FTC
2. Doutor em Educação pela PUC/SP – Professor da Universidade Federal da Bahia e da Atualiza.

# THEORETICAL STUDY OF THE SIDE EFEECTS OF FINASTERIDE IN THE TREATMENT OF ANDROGENETIC ALOPECIA (AGA)

1. Alzira Valéria Santana de Aragão
2. Fernando Reis do Espírito Santo

## ABSTRACT

The present study focuses on the effects of the drug finasteride in the treatment of androgenetic alopecia (AGA). The purpose of this research are to understand the definitions of the AGA and its characteristics; the hormonal regulatory mechanisms, and identify the main treatments and consequently their side effects. Thus, this work is about the normal life cycle of hair, its phases, AGA settings, the hormones functions on hair growth and the use of this drug in this process also the possible adverse reactions. Aims to examine the side effects of drug Finasteride in the treatment of Androgenetic Alopecia (AGA). For the theoretical development, it was used the literature search, and exploratory qualitative character, basing on ideas of several theorists and writers as: BIENOVÁ, UNGER, WHITING, and others. Such studies led to conceptualize, define and analyze what was intended to search in the most reliable way. The purpose of this study is to determine whether finasteride is a drug of proven efficacy in the treatment of AAG and if the risks are worth when compared to other treatments. It is intended that this study may contribute significantly to people with hair loss, accepting your appearance and looking for a quality of life.

Key words: Androgenetic Alopecia (AGA), Finasteride, Adverse Reaction.

1. Graduate degree in Pharmacy from College of Technology and Sciences
2. Phd in Education from PUC/SP - Instructor at the Federal University of Bahia and Atualiza

# 1. INTRODUÇÃO

- **Apresentação do objeto de estudo**

Ao longo do processo vital, alguns homens têm que enfrentar um problema que a maioria das mulheres desconhece: a perda de cabelos. Com o advento do conceito de vida saudável, estar sempre bem apresentável e, conseqüentemente, cuidar do corpo e da mente virou quase uma religião. Homens do mundo inteiro estão bem mais concentrados na vaidade, investindo tempo e dinheiro em suas aparências. Dentre todas as dificuldades que aparecem durante o inevitável processo de envelhecimento, a perda de cabelo está entre as mais temidas, já que é a que mais afeta a auto estima.

É importante ressaltar que, durante décadas atrás, não existiam muitos recursos disponíveis para evitar ou mesmo tratar quem apresentava queda dos cabelos. No entanto, atualmente os avanços da medicina modificaram esse contexto e os novos tratamentos são responsáveis por controlar plenamente a calvície. Tratamentos cientificamente comprovados para esse mal continuam sendo uma área de pesquisa que recebe investimentos significantes, estimados em 1 bilhão de dólares por ano. Desde os anos 80, o tratamento para calvície e queda de cabelos com remédios tem se aprimorado muito, como resultado de extensivos estudos dos mecanismos normais e patológicos de crescimento dos cabelos, se tornando uma realidade cada vez mais próxima para homens e mulheres calvos. (RUTOWITSCH, 2004).

Apesar de não causar diretamente nenhum dano físico, a perda de cabelos pode causar alguns sérios problemas, já que são eles que protegem o couro cabeludo contra queimaduras solares, frio, danos mecânicos e luz ultravioleta. Esse estado também pode afetar o indivíduo psicologicamente e influenciar a percepção de si mesmo, em alguns casos diminuindo a auto-estima dos afetados. A sociedade tem um conceito de beleza muito bem instituído e as pessoas calvas não se encaixam bem nele, então os homens que sofrem desse mal acabam se julgando inferiores. (RUTOWISTSCH, 2004)

- **Justificativa:** A inquietação que motivou este estudo surge em buscar conhecer as concepções da AAG e apontar suas relevantes características, compreender os mecanismos regulatórios hormonais, identificar os principais tratamentos e conseqüentemente os seus efeitos colaterais.

- **Problema:** Quais são os efeitos colaterais da droga Finasterida no tratamento à Alopecia Androgénica(AAG)?
- **Objetivo:** Evidenciar, a partir da literatura, quais os efeitos colaterais da droga Finasterida no tratamento à Alopecia Androgénica(AAG).
- **Metodologia:** Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, de caráter exploratório/descritivo com abordagem qualitativa, que evidencia os efeitos colaterais da droga finasterida no tratamento a alopecia androgénica.

O procedimento metodológico utilizado para dar embasamento a este projeto de pesquisa será exclusivamente o da pesquisa bibliográfica. Segundo Gil (1996) “A pesquisa bibliográfica é desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos. Embora em quase todos os estudos seja exigido algum tipo de trabalho desta natureza, há pesquisas desenvolvidas exclusivamente a partir de fontes bibliográficas”.

A pesquisa bibliográfica é elaborada tendo como fundamento o material já publicado de maneira especial os livros e artigos científicos, que auxilia o pesquisador na construção do tema a ser pesquisado. É essencialmente teórica e parte obrigatória nos trabalhos científicos, pois é através da pesquisa bibliográfica que se tem conhecimento das produções científicas existentes, e são esses dados que respaldam a elaboração desses trabalhos. Segundo Vergara (2003) “A bibliografia constitui um ramo auxiliar da ciência, pois permite encontrar as fontes, os livros e os materiais científicos pertinentes para a concretização do trabalho científico”.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 O CICLO NORMAL DE VIDA DO CABELO: AS FASES DO CRESCIMENTO CAPILAR**

De acordo com Unger (2003), os folículos capilares mostram uma atividade intermitente, com o crescimento do cabelo ocorrendo em três fases distintas: fase anágena, fase catágena e fase telógena. A seguir, os detalhes das citadas fases do crescimento do capilar:

#### **2.1.1 Fase Anágena**

Para Unger (2003), essa é a fase de crescimento do cabelo que pode durar de 2 a 7 anos. Em um adulto, aproximadamente 90% dos cabelos estão na fase anágena. Os fios estão na fase de crescimento ativo e são muito sensíveis às alterações nutricionais e químicas. Nessa fase, as células epidérmicas se dividem e crescem com uma alta taxa de atividade metabólica, além disso, cabelo queratinizado ainda é continuamente produzido. O comprimento do cabelo depende em parte da taxa de crescimento, mas principalmente da duração dessa fase, que varia com a idade e o tipo. A atividade do cabelo veloso, que é o cabelo fino e hipopigmentado, é menor na fase anágena durando de 6 a 12 semanas.

### **2.1.2 Fase Catágena**

Para Unger (2003), esse é o estágio mais curto de vida e permanece por somente algumas semanas. O crescimento pára e a parte mais profunda do folículo piloso torna-se mais curta, ficando mais próxima da superfície do couro cabeludo. Durante essa fase, o folículo capilar torna-se mais fino devido à redução volumétrica da bainha externa da raiz. O cabelo adquire uma ponta em forma de bastão, com queratina subjacente. Ocorre o aumento do diâmetro da membrana cristalina e o alongamento da coluna epidérmica em direção à superfície da pele.

### **2.1.3 Fase Telógena**

Durante a fase telógena, Unger (2003) salienta que o cabelo entra em repouso e não cresce. Um adulto comum apresenta aproximadamente 10% dos cabelos do couro cabeludo nessa fase. Ao final, os fios caem. Mas antes disso ocorrer, geralmente um novo fio de cabelo começa a crescer. Os sinais de mudança de uma fase para outra ainda não foram definidos, apesar de já ter sido sugerido que talvez um inibidor mitótico se acumule na fase anágena e seja disperso até a fase telógena.

É pertinente destacar que, o crescimento do cabelo demonstra flutuações sazonais e ambientais, atingindo seu pico na primavera e seu ponto mais baixo no outono. Acredita-se que isto pode ser influenciado pelo hipotálamo, respondendo às mudanças na exposição ao sol e na temperatura ambiente. (WHITING, 1998).

## **2.2 ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA (AAG)**

Segundo Rodney (1998) a Alopecia Androgenética (AAG) é caracterizada pelos padrões reconhecíveis da perda de cabelos em ambos os sexos. Raramente se apresenta em mulheres e crianças, pois depende da presença de hormônios masculinos (androgênios) e da concentração dos mesmos, que se encontra elevada nos homens após a puberdade.

De acordo com Rodney (1998), todo homem branco possui uma predisposição genética autossômica herdada para a perda de cabelos e 96% deles perdem cabelo em algum grau. Porém, devido à variabilidade da expressão gênica, poucos são aqueles que têm uma perda prematura de cabelos.

O citado autor também afirma que a AAG produz uma perda padrão de cabelos, que se inicia pela recessão bitemporal da linha frontal do cabelo, seguida pelo afinamento difuso sobre o topo. Ao longo do tempo, há uma perda total dos cabelos no centro do topo, produzindo uma porção calva, que aumenta e se reúne a uma “ilha” de cabelos no escalpo frontal. Eventualmente essa “ilha” também desaparece e apenas cabelos dos tipos parietal marginal e occipital se mantêm. No final das contas, o cabelo remanescente acaba por se afinar e ser perdido. (RODNEY, 1998).

Estudos mostraram que a perda de cabelos do topo é inconstante entre os homens, em alguns ela ocorre mais rapidamente do que a perda frontal, já em outros, a linha frontal do cabelo se dirige para trás antes que a porção calva no cume se desenvolva. A perda de cabelos inicia-se até após a puberdade e a taxa de progressão é extremamente variável. Geralmente, ocorre uma diminuição de cerca de 5% ao ano. Alguns homens ficam completamente calvos em menos de 5 anos, enquanto a maioria leva 15-25 anos. (Ibidem).

Em uma revisão publicada no *International Journal of Dermatology*, Whiting (1998) afirmou que, existem dois tipos de cabelos humanos: velos e terminal. Os cabelos velos nunca contêm medula, são finos e hipopigmentados, não possuem músculo eretor e quase não são visíveis, enquanto que cabelos terminais são pigmentados e relativamente grossos. O diâmetro dos cabelos velos não ultrapassa 0,03mm ou a fina espessura da bainha interna da raiz.

Em se tratando do crescimento do cabelo, tal desenvolvimento ocorre através de folículos, que são invaginações do epitélio superficial na pele. Um adulto contém em média no couro cabeludo 100.000 folículos. O número máximo de folículos pilosos encontra-se presente no nascimento e essa concentração diminui à medida que a cabeça cresce. Dados atuais de biópsias do escalpo sugerem que são estimados 700-750 folículos por cm<sup>2</sup> no nascimento, diminuindo para aproximadamente 318 por cm<sup>2</sup> na vida adulta. (Ibidem).



É importante salientar que cada cabelo é composto por um córtex contendo células alongadas queratinizadas, rodeadas por cutículas de células achatadas superpostas, com margens livres despontando para cima do ápice dos cabelos. As células de cabelo são produzidas a partir de uma matriz de células epidérmicas especializadas que rodeiam uma pequena invaginação da derme na base do folículo, conhecida como papila dermal. (WHITING, 1998).

Diante disso, os melanócitos (células responsáveis pela produção de pigmentos na derme), no bulbo capilar, adicionam pigmentos às células recém-formadas. As células do bulbo produzem a bainha interna da raiz dos cabelos, que é a camada cuticular mais interna, apontando-a para baixo, que se entrelaçando-se com a cutícula do cabelo anágeno para se ancorar em seu lugar. A bainha externa da raiz é contínua com a superfície da epiderme e envolve a membrana cristalina. O folículo interno é rodeado pelo tecido conectivo, composto de fibroblastos e fibras colágenas e elásticas. (Ibidem).

Descartando o fator idade, o escalpo calvo tem uma densidade reduzida dos folículos terminais, quando comparado com pessoas não calvas da mesma idade. Aqueles com idade entre 30 e 90 anos, com cabelos normais possuem cerca de 459 folículos por  $\text{cm}^2$ , comparados com 306 na calvície de padrão masculino. Dados recentes sugerem que a contagem folicular em adultos normais têm em média 326 unidades foliculares por  $\text{cm}^2$ , e aqueles com AAG, 278. O diâmetro total do couro cabeludo é reduzido, devido à baixa espessura da camada adiposa subcutânea. (WHITING, 2001).

A alopecia androgenética produz um afinamento progressivo dos cabelos no couro cabeludo em homens geneticamente suscetíveis. Esta miniaturização dos folículos está relacionada a menor duração da fase de crescimento e à redução do tamanho da matriz dos cabelos, com uma transformação gradual dos grandes folículos terminais para folículos miniaturizados, que produzem cabelos mais finos e menores. Em folículos do couro cabeludo suscetíveis, a DHT se liga aos receptores androgênicos e ao complexo hormônio-receptor ativando, de certa maneira, genes responsáveis pelo processo de miniaturização. A miniaturização dos folículos capilares e a diminuição do tempo da fase inicial do crescimento dos cabelos ocorrem em folículos comprometidos. (RUTOWITSCH, 2004).

Diante do exposto, vale ressaltar que o processo, em AAG, é refletido em mudanças histopatológicas, que são similares em ambos os sexos. Cabelos terminais se tornam velos e as raízes dos cabelos se retraem para cima, dessa forma vários bulbos capilares miniaturizados podem ser encontrados na derme média ou papilar. A posição dos folículos terminais originais

é indicada pela faixa folicular estendendo-se do tecido subcutâneo, acima do curso do folículo, para o cabelo miniaturizado. (Ibidem).

A diminuição dos cabelos terminais e o aumento das faixas foliculares e dos cabelos tipo velos é uma característica marcante da AAG. A progressiva redução na duração da fase anágena, mas não da fase telógena, causa um relativo aumento dos cabelos telógenos. Numa biópsia de 4 mm de AAG, a média da contagem folicular na seção horizontal foi de 2:1 entre cabelos terminais x cabelos velos, enquanto que o controle normal demonstrou uma razão de 7:1,5. Uma razão de 4:1 de cabelos terminais x cabelos velos indica aumento de miniaturização folicular. (YOO et al., 2006).

Uma redução significativa na contagem total folicular, vista em 10% dos casos de AAG, indica que apenas uma minoria dos pacientes teve diminuição da capacidade para um possível crescimento futuro. Estudos indicam que áreas do escalpo que perdem cabelos, em homens, podem ter uma insuficiência microvascular levando à hipoxia do tecido local. Uma infiltração perifolicular linfocítica média, principalmente ao redor do folículo superior, mas algumas vezes envolvendo o folículo inferior, também é vista em 1/3 dos casos de AAG, como nos controles. Uma infiltração linfocítica moderada ou densa, frequentemente com camadas concêntricas de colágeno, é vista em 40% dos casos de AAG, mas apenas em 10% dos controles. (OLSEN et al., 2005).

A miniaturização dos cabelos afeta primeiramente a papila, a matriz e, por último, a coluna dos cabelos. A papila dermal é fundamental para o crescimento dos cabelos e é, provavelmente, o alvo para os andrógenos mediar mudanças no ciclo dos cabelos e na miniaturização dos folículos. (Ibidem).

### 2.3 CALVÍCIE FEMININA

A calvície de padrão feminino (FPHL) é menos comum do que a de padrão masculino. O papel dos andrógenos em todos os casos de FPHL ainda é incerto. Apesar de se acreditar que a perda de cabelos nas mulheres ocorre naquelas que apresentam hiperandrogenemia. Muitas mulheres com calvície, entretanto, não mostraram sinais clínicos ou bioquímicos de excesso de andrógenos. A conversão da dihidroepiandrotestosterona (DHEA) em testosterona e a falta da aromatase que contribui para a conversão de andrógenos em estrógenos são vistos mais frequentemente em mulheres do que homens. Andrógenos a parte, níveis reduzidos de estrógenos também podem contribuir para a incidência da FPHL (hipoestrogenismo em mulheres após a menopausa ou após a retirada do ovário). (BIENOVÁ et al., 2005).

Em mulheres com calvas, a linha de divisão do cabelo acima da testa é mantida, mas o cabelo é mais fino. A densidade do cabelo se mantém a mesma nas áreas occipital e parietal. De acordo com um estudo realizado por Olsen e colaboradores (2004), a calvície feminina pode acontecer a qualquer hora após a menarca ou puberdade. Muitas mulheres reclamam da perda de cabelo pela primeira vez, quando atingem 40 ou 50 anos de idade; alguns cientistas ainda não sabem se a causa é um aumento da duração de FPHL que ainda não foi diagnosticada ou é realmente um atraso no surgimento da doença.

A calvície nas mulheres tende a ser de dois tipos: afinamento difuso central ou acentuação frontal (conhecido como “padrão árvore de Natal”). A miniaturização não é tão uniforme ou profunda quanto nos homens, geralmente produz uma rarefação de cabelos na frente, nas laterais e na coroa, e conseqüentemente, não há áreas de total perda do cabelo. (BIENOVÁ et al., 2005).

## 2.4 OUTROS TIPOS DE CALVÍCIE

### 2.4.1 Calvície tóxica

A calvície tóxica (alopécia tóxica) pode ocorrer após uma doença grave acompanhada de febre alta. Em doses excessivas, algumas drogas, sobretudo o tálio, a vitamina A e os retinóides, podem causar a queda de cabelos. Além disso, a calvície pode ser decorrente de uma hipoatividade da tireóide ou da hipófise, ou mesmo da gravidez. O cabelo cai durante 3 a 4 meses após a doença ou outro transtorno. Geralmente, a perda é temporária e os fios voltam a crescer. (FRIEDLI et al., 2006).

### 2.4.2 Alopécia areata

A alopécia areata é um distúrbio comum no qual ocorre uma queda súbita de pêlos em uma área determinada, habitualmente no couro cabeludo ou na barba. O curso clínico é variável e em alguns casos, as pessoas desenvolvem remissões espontâneas, já em outros podem ocorrer queda de todo o cabelo do couro cabeludo (alopécia totalis) ou de toda a pilificação do corpo, numa condição denominada alopécia universal. Geralmente, os pêlos voltam a crescer em alguns meses, exceto nos indivíduos com perda generalizada, nos quais um novo crescimento é improvável. (FRIEDLI et al., 2006).

A causa da alopecia areata é desconhecida, entretanto, existe uma evidência cada vez maior de ser um processo autoimune no tecido. Os tratamentos existentes incluem corticóides, crioterapia e um estudo realizado com metatrexato. Particularmente, em casos crônicos e severos, a alopecia areata pode causar estresses fisiológicos e emocionais em indivíduos afetados e, freqüentemente, ocorre em associação com outras doenças autoimunes. (Ibidem).

### **2.4.3 Arrancamento de cabelo**

O arrancamento de cabelo (tricotilomania) é mais comum em crianças, mas o hábito pode persistir por toda a vida. O fato pode não ser percebido por muito tempo, o que leva os médicos e os pais a pensarem em uma doença (p.ex., alopecia areata) como sendo a causa da queda de cabelos. (Ibidem).

### **2.4.4 Alopecia cicatricial**

A alopecia cicatricial é a queda de cabelos que ocorre em áreas cicatrizadas. A pele pode apresentar cicatrizes por queimaduras, lesões graves ou radioterapia. As causas menos evidentes de cicatrização incluem o lúpus eritematoso sistêmico, o líquen plano, as infecções bacterianas ou fúngicas crônicas, a sarcoidose e a tuberculose. Os cânceres de pele também podem causar cicatrizes na pele. (Ibidem).

## **2.5 HORMÔNIOS E O CRESCIMENTO DOS CABELOS**

A distribuição dos cabelos, assim como seu tipo, taxa de crescimento e ciclo folicular, é mediado, pelo menos em parte, por mecanismos regulatórios hormonais, que ainda não se encontram completamente desvendados. Os andrógenos são os maiores determinantes da distribuição dos cabelos em ambos os sexos.

Apesar da testosterona ser o maior andrógeno circulante, para ter sua ação maximizada nos folículos do couro cabeludo, ela primeiro precisa ser convertida em dihidrotestosterona (DHT), pela enzima 5 $\alpha$  – redutase. Essa mudança é importante na regulação do crescimento dos cabelos, tendo sido demonstrado que a diminuição de pêlos na face e no corpo, porém, com persistência no couro cabeludo ocorrem em baixos níveis dessa enzima. (FOLEY et al., 2003).

Acredita-se que a DHT seja necessária para a ação mediada por andrógenos no folículo capilar, já que a própria testosterona se liga à receptores andrógenos com baixa

afinidade. Uma vez formada, a DHT tem um efeito diferencial no crescimento dos cabelos em diferentes locais. A importância da conversão da testosterona em DHT, para o crescimento dos cabelos, é apoiada pela observação de que a taxa de crescimento da barba se correlaciona somente com os níveis plasmáticos da DHT. Ela é considerada um fator etiológico na perda padrão de cabelos em homens, já que há ausência desta condição naqueles que são deficientes da enzima em questão. (BIENOVÁ et al., 2005).

A testosterona e a DHT circulam sistematicamente pelos folículos ou são manufaturados localmente dentro deles a partir dos andrógenos mais fracos circulantes. Este processo, mediado por enzimas, envolve vias específicas das dihidrogenases e redutase. No couro cabeludo alguma testosterona poder ser também oxidada em androstenedione. A  $3\alpha$ -hidroxiesteróide dihidrogenase converte a DHT para o menos potente androstenediol. Todas essas reações enzimáticas são dependentes de cofatores específicos de piridinas. Está claro que a redutase, dihidrogenase e provavelmente aromatase são enzimas importantes no crescimento dos cabelos já que medeiam um complexo intercâmbio de hormônios sexuais envolvidos na atividade da fase anágena. (WHITING, 1998).

Existe uma evidência direta para o papel do andrógeno testicular na regulação do crescimento do cabelo. Em humanos, todo crescimento capilar exige estímulo andrógeno, exceto aquele no couro cabeludo (mesmo que todos os folículos dos cabelos do escalpo tenham receptores andrógenos). Em pessoas geneticamente suscetíveis, alguns folículos capilares na região frontal e no vértice do escalpo respondem à andrógenos pela redução da extensão da fase anágena e regressão dos folículos para a produção de cabelos mais finos e delgados. Como resultado, o cabelo não atinge a maturidade total. Muitos homens que apresentam o que parecem ser áreas totalmente calvas no couro cabeludo, de fato ainda possuem uma "penugem de pêssgo" ou fios muito imaturos, clinicamente denominados pêlos velos ou semelhantes a velos. (WHITING, 1998).

Os andrógenos agem estimulando a produção de fatores de crescimento. As proteases afetam a angiogênese, o embasamento de proteínas da membrana e o metabolismo celular. Cada folículo parece ser geneticamente regulado para responder aos andrógenos. Isto pode ter sido alcançado pelas variações no metabolismo dos andrógenos em diferentes locais, ou pela variação na densidade ou sensibilidade dos receptores andrógenos. Foi demonstrado que a densidade de receptores andrógenos em homens e mulheres com calvície é maior na área frontal do que na área occipital. (WHITING, 2001).

A AAG é induzida pela ativação de receptores andrógenos nos folículos, pela DHT. O aumento da atividade dos andrógenos nos folículos pode ser devido a fatores locais, tais como

elevação do número dos receptores andrógenos e aumento local da produção de DHT, ou a fatores sistêmicos, tais como o aumento da circulação dos andrógenos, que acaba levando ao acréscimo dos substratos para conversão da DHT e o aumento na produção sistêmica de diidroesterona em locais distantes, como a glândula prostática. (RODNEY, 1998).

## 2.6 A RELAÇÃO ENTRE A 5 $\alpha$ -REDUTASE DO TIPO II E A CALVÍCIE

A enzima 5 $\alpha$  – redutase é a responsável pelo processo de catalisação da conversão enzimática da testosterona em DHT. Ambos os hormônios se ligam ao mesmo tipo de receptor andrógeno, sendo que a DHT se liga 5 x mais fortemente. A quantidade de DHT produzida pelos homens no couro cabeludo é pequena, quando comparada com a produzida pelas glândulas prostáticas. (MARKS, 2004).

Sabe-se que existem duas isoenzimas distintas da 5 $\alpha$  – redutase. A tipo I é encontrada predominantemente na pele do couro cabeludo, glândulas sebáceas, pele do peito e das costas, fígado, glândula adrenal e rins, enquanto que a tipo II foi especificamente localizada dentro do folículo capilar, na camada mais interna da bainha externa da raiz, sendo também predominante na próstata (aqui responsável pela virilização do feto masculino) e na barba. Todos os folículos dos cabelos apresentam alguma atividade da 5 $\alpha$  – redutase, apesar de ser 3-8 vezes mais intensa durante a fase anágena do que nos folículos latentes. (BIENOVÁ et al., 2005).

A 5 $\alpha$  – redutase tipo I, que também metaboliza testosterona em DHT, é diferente da tipo II pelo pH limite ideal *in vitro* e sua localização e quantidade em diferentes tecidos. Estudos mostraram que inibidores da 5 $\alpha$  – redutase tipo I melhoraram mais rapidamente o aumento do crescimento dos cabelos em homens com calvície. Além disso, aqueles que não possuíam a enzima 5 $\alpha$  – redutase tipo II, não produziam muita DHT e não se tornavam calvos. (Ibidem).

## 2.7 OS ESTÁGIOS DA CALVÍCIE DE PADRÃO MASCULINO

Em se tratando dos estágios da calvície masculina, conforme Dr. James Hamilton e mais tarde atualizado pelo Dr. O'tar Norwood (RUTOWITSCH, 2004), em muitos homens, a queda de cabelos apresenta um padrão previsível. Segundo os referidos Doutores, os tipos mais comuns de perda capilar são os seguintes:

**Tipo I:** Linha capilar normal sem recessão ou com recessão mínima na região fronto-temporal.

**Tipo II:** Perda capilar mais simétrica, uma área triangular de recessão desenvolve-se na região fronto-temporal. Essa recessão estende-se em sentido posterior no máximo até 2 cm de uma linha imaginária desenhada entre as orelhas.

**Tipo III:** Recessões mais acentuadas ocorrem nas regiões frontal e fronto-temporal. Essa região é calva ou recoberta por cabelo de forma muito esparsa. A recessão se estende em sentido mais posterior do que no Tipo II (não mais do que 2 cm além do vértice).

**Tipo III – Vértice:** Os cabelos sofrem pouca recessão nas regiões fronto-temporais, mas a perda capilar nesse tipo ocorre basicamente no vértice.

**Tipo IV:** Os cabelos sofrem recessão maior nas regiões frontal e fronto-temporal do que no Tipo III e os fios existentes no vértice são muito escassos ou ausentes. Uma faixa pilosa permanece no topo da cabeça, que se liga às áreas não-afetadas nas regiões laterais da cabeça.

**Tipo V:** A perda capilar aumenta. A faixa pilosa que separa as regiões temporais do vértice torna-se mais estreita e mais esparsa.

**Tipo VI:** A faixa pilosa agora não existe mais e as duas áreas de perda capilar tornaram-se uma.

**Tipo VII:** Tudo o que resta do cabelo do couro cabeludo é uma faixa pilosa estreita que começa bem na frente das orelhas e se estende ao redor da parte posterior do couro cabeludo (região occipital).

## 2.8 TRATAMENTOS PARA A CALVÍCIE

### 2.8.1 Xampu

Em se tratando das lavagens do couro cabeludo, Larson (2003) salienta que devem ser frequentes ou mesmo cotidianas se necessário, mas efetuadas com xampus adequados, delicados e com bases apropriadas para removerem resíduos e, eventualmente, sebo em excesso, sem alterar o pH do couro cabeludo e sem danificar demais os cabelos.

### 2.8.2 Transplante de cabelo

Os transplantes de cabelo tiveram início no final da década de 1950, com a técnica onde se retirava grandes *punchs* da região occipital e parietal. As técnicas evoluíram para microenxertos (de um a três fios) e minienxertos (de quatro a oito fios), redondos ou lineares. Tem sido controvertido o uso de laser de CO<sub>2</sub> em transplante de cabelo. As preocupações quanto à sua eficácia são relativas aos enxertos, cicatrizes e ao crescimento de menor número de cabelos em áreas receptoras que se usou laser. Uma vantagem dessa técnica é o menor sangramento, o que facilita a introdução dos microtransplantes e evita seu traumatismo. (MANSUR et al., 2004).

É recomendado para pacientes com mais de 25 anos com perda frontal de cabelos ou no vértice. Os pacientes devem ter uma densidade de cabelo com mais de 40 unidades foliculares/cm<sup>2</sup>. Algumas complicações podem aparecer, tais como: edema facial, eritema facial, náuseas, vômitos e hemorragias pós-operatórias. (Ibidem).

### **2.8.3 Cirurgia do couro cabeludo**

A excisão do couro cabeludo, com ou sem expansão do tecido (aba de escalpo), e o transplante dos folículos têm sido usados como tratamento para alopecia androgenética avançada já faz algum tempo e, estão sob constante revisão e melhorias. Enquanto o implante artificial de fios está sendo usado para AAG quando os seus doadores não estão disponíveis, deve-se ter um maior cuidado com as reações a corpos estranhos e infecções, que são sérias complicações em potencial. (RODNEY, 1998).

### **2.8.4 Minoxidil**

Diariamente, faz-se necessário proceder à aplicação de diversas loções tópicas, sejam estas farmacológicas ou cosméticas. Entre as loções farmacológicas encontramos o Minoxidil, na versão comercial de 2% e de 5% ou na versão preparada "ad hoc" pelo farmacêutico em percentuais variáveis, de acordo com as solicitações e com o acréscimo de princípios ativos úteis no combate à calvície. A solução do preparado é preferível àquela comercial porque permite uma maior personalização do tratamento, dada a possibilidade de se inserir nas loções antiandrógenas outros princípios ativos. (BIENOVÁ et al., 2005).



O Minoxidil tem um efeito direto na proliferação e diferenciação dos queratinócitos foliculares, com prolongamento da fase anágena, levando à abertura dos canais de potássio e ao efeito vasodilatador. No caso de AAG, a aplicação local necessária é de 2 x ao dia por um longo período. Entretanto, o efeito terapêutico é, em muitos casos, temporário, pois com a interrupção do uso, os cabelos começam a cair novamente. Dermatite alérgica e dermatite irritável são duas de suas reações adversas já descritas. O uso de minoxidil pode ser combinado com tretinoína em uma concentração de 0,025% a 0,05%, desde que a administração de ambos seja separada (minoxidil pela manhã e tretinoína à noite). Os resultados dessa combinação são melhores no crescimento dos cabelos. Entretanto, o risco de uma reação irritante também é mais alto. (BIENOVÁ et al., 2005).

Hipertricrose foi observado como um outro efeito colateral em homens tratados com minoxidil. Isto levou ao desenvolvimento de uma fórmula de uso local no sentido de que atrasaria a progressão da perda do cabelo e faria o cabelo crescer de novo em 90% dos homens. (RODNEY, 1998).

### **2.8.5 Tretinoína**

A tretinoína é um potente mitogênico celular que promove, regula e diferencia o crescimento celular epitelial. Ela produz angiogênese e aumenta a absorção percutânea, ao modificar a permeabilidade da membrana celular e sua composição lipídica. Nas células foliculares há um aumento das proteínas de ligação do ácido retinóico citosol. A tretinoína estimula o crescimento dos cabelos não completamente miniaturizados, além de agir sinergicamente com o minoxidil levando ao crescimento de um cabelo mais denso. Os resultados de testes mostraram que após 2 anos de tratamento com tretinoína a 0,025%, juntamente com minoxidil a 0,5% houve crescimento dos cabelos. Os dois produtos são muito eficientes na mesma solução, mas devem ser preparados em separado. (BIENOVÁ et al., 2005).

## **2.9 A FINASTERIDA E SEUS EFEITOS COLATERAIS**

A finasterida é um inibidor seletivo da  $5\alpha$  – redutase do tipo II, que reduz a conversão da testosterona em DHT. Utilizado em tratamentos sistêmicos em homens, sem causar nenhuma mudança ou mesmo um pequeno aumento do nível de testosterona ou de qualquer outro componente do soro que foi estudado. (MARKS, 2004).

Deve ser administrada por um longo período, pelo menos 1 ano, para apresentar resultados significativos. O nível de DHT é reduzido tanto em tecidos como no soro. Isso causa um novo crescimento do cabelo e retarda a progressão da calvície.

A finasterida é mais efetiva no tratamento da AAG vértice, do que da AAG frontal. Diferenças significativas apareceram depois de 4 meses de tratamento, mas na maioria dos testes os benefícios ocorreram mais tarde do que isso.

O medicamento, geralmente, é bem tolerado. Entretanto, alguns pacientes reclamaram de diminuição da libido, impotência, queda da quantidade do volume ejaculado, erupções na pele, aumento dos seios ou aumento da sensibilidade do local. Estudos de maior tempo provaram que após um ano ocorreram melhoras dos efeitos colaterais e a perda da libido diminuiu para 2.6% e a taxa de impotência caiu para 5.1%. (D'AMICO et al., 2007).

Sabe-se que o óxido nítrico e sua enzima sintetizadora, a óxido nítrico sintetase (NOS), são a chave mediadora na função erétil normal. Um estudo recente mostrou que andrógenos estimulam a expressão de NOS no corpo cavernoso do pênis de ratos e que a DHT é um andrógeno mais potente que a testosterona em aumentar a expressão de NOS. Isso significa que a diminuição do DHT leva a uma diminuição da expressão da NOS e esse processo acaba interferindo na função sexual dos homens. Além disso, a finasterida pode interferir na função erétil pela redução dos níveis de óxido nítrico e NOS diretamente no corpo cavernoso. (KASSABIAN, 2003).

Testes clínicos para a avaliação da eficácia da finasterida, mostraram que efeitos colaterais sexuais foram reportados em 4.4% dos pacientes tratados com a droga e em 2.2% dos pacientes tomando o placebo, com 1.4% dos pacientes deixando de tomar a medicação por causa desses efeitos colaterais no primeiro ano de tratamento e 1.3% desistindo no decorrer do estudo. Uygur et al reportou que 6 meses de terapia com finasterida resultou em disfunção erétil (ED). No Estudo Proscar Canadense de 2 anos sobre a Eficácia e Segurança (PROSPECT) (n = 472), 15.8% dos homens que completaram, 2 anos de terapia com finasterida experimentaram impotência comparado com 6.3% dos controles ( $p \leq 0.01\%$ ). (Ibidem).

O Estudo Proscar a Longo Prazo sobre a Eficácia e Segurança (PLESS) (n = 3040) revelou um aumento significativo da incidência de diminuição da libido, desordens ejaculatórias e impotência em pacientes tratados com finasterida durante o primeiro ano do tratamento, apesar das diferenças entre aqueles que estavam sendo tratados e os que recebiam o placebo se tornou cada vez menos pronunciada durante o segundo e o quarto anos. (LARSON, 2003).

A libido não deveria hipoteticamente sofrer nenhuma mudança, mas devido à atrofia da próstata, a produção de líquido seminal diminui e a redução do volume ejaculatório não é uma queixa incomum. Em diversos estudos, a incidência de disfunção erétil ou diminuição da libido com finasterida é um pouco maior do que a vista no grupo controle, mas ainda é menos do que 10%. (KASSABIAN, 2003).

A versão de 5 itens do Index Internacional de Função Erétil (IIEF – 5) é uma medida válida para avaliação da função sexual masculina e consiste em um questionário que avalia 5 domínios: função erétil, função orgásmica, desejo sexual, satisfação durante o coito e satisfação sexual geral. No estudo preliminar, eles mostraram que as funções sexuais e erétil de sujeitos tomando finasterida não diferem significativamente daqueles do controle. (TOSTI et al., 2004).

Diante desse contexto, hipoteticamente, finasterida causa a perda da libido, disfunção erétil e diminuição do volume ejaculatório pela redução dos níveis prostáticos e plasmáticos de DHT. Estudos mostraram que as drogas não afetaram a espermatogênese ou a produção de sêmen em homens mais novos. A disfunção causada pelo remédio é, no entanto, uma condição benigna que se resolve quando a terapia é interrompida. A disfunção sexual também é resolvida na maioria dos homens que reportaram a condição, mas se mantiveram no tratamento. A droga não produz mudanças significativas no nível sorológico das gonadotropinas (hormônio leutinizante e hormônio folículo estimulante) ou nas taxas de estrógeno-testosterona, apesar dos níveis de testosterona e estrógenos aumentarem um pouco durante o tratamento.

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Ao longo das pesquisas realizadas, constatou-se que a calvície atinge mais os homens do que as mulheres, seja por tendência genética ou pelo próprio processo natural de envelhecimento. A alopecia androgenética é atualmente o tipo mais comum de queda capilar. Apesar de não causar nenhum dano físico real, os que sofrem desse mal são afetados psicologicamente, chegando a ter sua auto-estima abalada.

Verificou-se que a perda de cabelos em homens depende da presença do andrógeno dihidrotestosterona (DHT), que atua diretamente no ciclo de crescimento do cabelo. A DHT é produzida pela ação da enzima  $5\alpha$  – redutase, que utiliza a testosterona como substrato.

Inúmeras pesquisas acabaram por descobrir um fármaco inibidor da enzima 5 $\alpha$  – redutase, que impede a formação de DHT e conseqüentemente melhora o crescimento dos cabelos, denominado Finasterida. Diversos estudos comprovaram a efetividade dessa droga, demonstrando que seu uso contínuo e de forma prolongada, além de impedir a progressão da calvície, leva também à indução do crescimento de novos cabelos. Entretanto, foram apontados alguns efeitos colaterais, tais como: disfunção erétil, diminuição da libido, queda do volume ejaculado, erupções na pele, aumento dos seios ou da sensibilidade do local.

Conforme as pesquisas, ficou comprovado que, a interrupção da Finasterida faz cessar o aparecimento de todos esses efeitos indesejáveis e a vida sexual dos pacientes volta imediatamente ao normal. Foi percebido também que se o tratamento for mantido, os efeitos vão diminuindo e, com o tempo, chegam a desaparecer por completo.

Espera-se que este estudo seja relevante para os estudantes da área farmacêutica e médica, bem como os profissionais interessados por essa temática como: dermatologistas, farmacêuticos, cirurgiões plásticos, no sentido de otimizar suas pesquisas e orientar os pacientes. Objetiva-se ainda que, venha contribuir de maneira significativa para a sociedade em geral, e em especial aos portadores da calvície, que os mesmos venham desenvolver sua auto-estima, aceitando sua aparência e buscando assim, uma melhor qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

BIENOVÁ, M. et al. **Androgenetic alopecia and current methods of treatment.** Czech Republic: Acta Dermatoven APA, 2005. 14 v. n.1, p.5-8.

D'AMICO, A. et al. **Effect of 1 mg/daily finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenetic alopecia: a randomized controlled trial.** Boston: Lancet Oncol, 2007. 8 v. p.21-25.

FOLEY, C. et al. **5 Alpha-reductase inhibitors: what's new?** London: Current Opinion in Urology, 2003. 13 v. p.31-37.

FRIEDLI, A. et al. **Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: An open prospective study of 45 patients.** Geneve: Journal of the American Academy of Dermatology, 2006. 39 v. n. 4, p.597-602.

GIL, Antonio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 3.ed. São Paulo: Atlas, 1996.

KASSABIAN, Vahan. **Sexual function in patients treated for benign prostatic hyperplasia**. Atlanta: The Lancet, 2003. 361 v. n. 4, p.60-62.

LARSON, Thayne. **Current treatment options for benign prostatic hyperplasia and their impact on sexual function**. Arizona: Urology, 2003. 61 v. p.692-698.

MANSUR, Cristina. et al. **Aprimoramento no transplante de cabelo com laser de CO<sub>2</sub> – apresentação de três casos clínicos**. Rio de Janeiro: Anais Brasileiros de Dermatologia, 2004. 79 v. n. 2, p.199-204.

MARKS, Leonard. **5 $\alpha$  – reductase: History and Clinical Importance**. Culver City: Reviews in Urology, 2004. 6 v. suppl.9, p.11-21.

OLSEN, Elise. et al. **Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss**. Texas: Journal of the American Academy of Dermatology, 2005. 52 v. p.301-311.

RODNEY, Sinclair. **Fortnightly review: Male pattern androgenetic alopecia**. Melbourne: BMJ, 1998. 317 v. p.865-869.

RUTOWITSCH, Marcio. **Alopécia Androgenética masculina**. In: KEDE, Maria Paulina; SABATOVICH, Oleg. Dermatologia Estética. São Paulo: Atheneu, 2004. Cap. 7, p.173-179.

TOSTI, Antonella et al. **Evaluation of sexual function with an International Index of erectile function in subjects taking finasterida for androgenetic alopecia**. Bologna: Arch Dermatol, 2004. 140 v. p.857-858.

UNGER, Walter. et al. **Hair transplanting: An important but often forgotten treatment for female pattern hair loss**. New York: Journal of the American Academy of Dermatology, 2003. 49 v. n. 5, p.853-860.

VERGARA, Sylvia Constant. **Projetos e relatórios de pesquisa em administração.** São Paulo: Atlas, 2003.

WHITING, David. **Male pattern hair loss:** current understanding. Dallas: International Journal of Dermatology, 1998. 37 v. p.561-566.

WHITING, David. **Advances in the treatment of male androgenetic alopecia. A brief review of finasteride studies.** Dallas: European Journal of Dermatology, 2001. 11 v. n. 4, p.332-334.

YOO, Hyeon Gyeong. et al. **Perifollicular fibrosis:** Pathogenetic role in androgenetic alopecia. Seoul: Pharmaceutical Society of Japan, 2006. 29 v. n. 6, p.1246-1250.