

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **O que há de novo no tratamento para a alopecia?**

**Carolina Matos Varela**

Monografia orientada pela Professora Doutora Helena Ribeiro, Professora Associada com Agregação, e coorientada pela Doutora Sara Raposo.

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2023**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **O que há de novo no tratamento para a alopecia?**

**Carolina Matos Varela**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à  
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Helena Ribeiro, Professora  
Associada com Agregação, e coorientada pela Doutora Sara Raposo.

**2023**



# Resumo

A alopecia, é uma condição dermatológica que se caracteriza pela perda gradual ou súbita de cabelos, podendo ter um impacto psicossocial e uma diminuição na qualidade de vida dos indivíduos.

Existem vários tipos de alopecia no ser humano, com apresentações e características clínicas diferentes entre si. No caso da alopecia androgenética, a terapêutica *gold standard* aprovada é o minoxidil e a finasterida e no caso da alopecia areata é o minoxidil e corticosteróides. No entanto, a resposta em cada indivíduo é muito variável e a frequência de reações adversas como, dermatites e disfunção sexual, levam a uma baixa adesão terapêutica. Assim, é essencial o desenvolvimento de novas opções terapêuticas que levem a uma maior adesão e eficácia terapêutica e a uma diminuição dos efeitos adversos, permitindo um melhor controle desta condição.

Existem várias novas alternativas farmacológicas em contexto de ensaio clínico, tendo por base a fisiopatologia da alopecia, o complexo altamente organizado do folículo capilar e as vias de sinalização envolvidas no crescimento capilar e no ciclo capilar. Contudo, a patogênese da alopecia androgenética e da alopecia areata ainda não estão completamente esclarecidas, sendo essencial continuar a investigação nesta área.

Alguns fármacos que estão neste momento em ensaios clínicos e que têm demonstrado ter um papel na diminuição da queda capilar são os análogos das prostaglandinas, a cetirizina, o ácido valpróico, o baricitinib e a toxina botulínica. Para além de fármacos, existem algumas estratégias que podem ser adotadas para estimulação do crescimento capilar como a fotoestimulação, o plasma rico em plaquetas e o *microneedling*. Opções naturais como vitaminas, minerais e plantas já demonstraram ser essenciais para o normal crescimento e função celular, regulando a atividade micromolecular e influenciar a expressão de mediadores inflamatórios. Para além disto, produtos cosméticos existentes no mercado como champôs e sérums constituídos por cafeína, aminexil, lespedeza ou biocanina A têm demonstrado ser um complemento interessante às terapêuticas farmacológicas convencionais.

**Palavras-chave:** Alopecia, Minoxidil, Finasterida, Ensaio Clínico, Terapêutica

# Abstract

Alopecia is a dermatological condition characterized by the gradual or sudden loss of hair, which can have a psychosocial impact and a decrease in the quality of life of individuals.

There are several types of alopecia in humans, with different presentations and clinical characteristics. In androgenetic alopecia, the gold standard therapy is minoxidil and finasteride and in the case of alopecia areata it's minoxidil and corticosteroids. However, the response in each individual is very variable and the frequency of adverse reactions such as dermatitis and sexual dysfunction leads to low therapeutic adherence. Thus, it is essential to develop new therapeutic options that lead to greater therapeutic efficacy and a decrease in adverse effects, allowing a better control of this condition in a more efficient way.

There are several new pharmacological alternatives in clinical trials, based on the pathophysiology of alopecia, the highly organized hair follicle complex and the signalling pathways involved in hair growth and the hair cycle. However, the pathogenesis of androgenetic alopecia and alopecia areata are not yet fully understood and further research in this area is essential.

Some drugs that are currently in clinical trials and have been shown to have a role in reducing hair loss are prostaglandin analogs, cetirizine, valproic acid, baricitinib and botulinum toxin. In addition to drugs, there are some strategies that can be adopted to stimulate hair growth such as photostimulation, platelet-rich plasma and microneedling. Natural options such as vitamins, minerals and plants have been shown to be essential for normal cell growth and function, regulating micromolecular activity and influencing the expression of inflammatory mediators. In addition, cosmetic products on the market such as shampoos and serums consisting of caffeine, aminexyl, lespedeza or biocanin A have proven to be an interesting complement to conventional pharmacological therapies.

**Keywords:** Alopecia, Minoxidil, Finasteride, Clinical Trials, Therapeutic

# Agradecimentos

A finalização do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, e todos os seus desafios e conquistas, foram também possíveis devido às pessoas que me rodeiam e com quem me fui cruzando ao longo deste percurso.

Primeiramente, quero agradecer às minhas orientadoras pelo tema de monografia que me despertou logo a atenção e por toda a disponibilidade e simpatia demonstradas.

Aos meus pais, por serem o meu pilar e por serem responsáveis por tudo aquilo que sou hoje: ao meu pai por ter acreditado sempre em mim mesmo quando eu não acreditava e à minha mãe por toda a paciência demonstrada nas alturas mais difíceis.

De seguida, quero agradecer à minha família, nomeadamente aos Ribafeitas: à minha tia Rosa e ao meu tio Fernando por terem sido uns segundos pais, acreditando sempre em mim, e aos meus primos, Ricardo e Rafael, que conseguiram trazer-me uma gargalhada sempre que eu precisava. À Diana, que sem saber teve um papel importante na minha entrada neste curso.

Ao Tomás, por ter sido e continuar a ser um dos maiores suportes e exemplos. Obrigada por todo o apoio, motivação e paciência. Sem ti, os dias mais difíceis não teriam sido mais fáceis.

Às minhas amigas mais antigas, as de casa, Danielle, Filipa e Rita: a vossa importância foi maior do que podem calcular. Começámos este percurso ao mesmo tempo, em cursos diferentes, mas estivemos sempre juntas. Eu não seria a mesma pessoa sem vocês.

Às minhas amigas da faculdade: o trio maravilha, Adriana e Maria Ana, com quem passei uma grande parte dos desafios que fui encontrando, estudámos juntas tantas horas e rimos tantas horas. À Beatriz, a minha “gémea”, a primeira pessoa com quem falei na faculdade e que foi marcando todo o meu percurso. Sem vocês nunca teria conseguido chegar onde cheguei.

Por fim, quero dedicar esta tese aos meus avós: aqueles que estão cá e que têm acompanhado de forma orgulhosa este percurso, como também aos meus avós que apesar de já não estarem cá, vão olhando por mim.

# Abreviaturas

AA – Alopecia areata

AAG – Alopecia androgenética

APF – Alopecia de padrão feminino

APM- Alopecia de padrão masculino

ATP – Adenosina trifosfato

AUC – Área sob a curva

BMP – Proteínas morfogenéticas do osso

C<sub>máx</sub> – Concentração máxima

CIMPI – Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada

DHT – Dihidrotestosterona

EGF – Fator de crescimento epidérmico

FAERS - Sistema de Notificação de Eventos Adversos da Food and Drug Administration

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IL – Interleucina

LEF – Laboratório de Estudos Farmacêuticos

NO – Óxido nítrico

PG - Prostaglandina

PROTAC – Quimera direcionada à degradação de proteínas

ROS – Espécies reativas de oxigênio

TGF – Fator de crescimento transformador

VEGF – Fator de crescimento do endotélio vascular

## Índice:

1	Introdução.....	11
2	Ciclo de Vida Capilar.....	12
3	Alopécia .....	15
3.1	Etiologia .....	15
3.1.1	Alopécia Cicatricial.....	16
3.1.2	Alopécia não Cicatricial .....	16
3.1.2.1	Alopécia Androgenética.....	17
3.1.2.2	Alopécia Areata.....	19
3.1.2.3	Eflúvio Telógeno.....	20
4	Terapêutica Farmacológica Atual .....	22
4.1	Finasterida .....	22
4.1.1	Finasterida Oral .....	23
4.1.2	Finasterida Tópica .....	24
4.2	Minoxidil.....	25
4.2.1	Minoxidil Oral.....	25
4.2.2	Minoxidil Tópico.....	26
4.2.3	Minoxidil Sublingual.....	27
4.3	Corticosteróides.....	27
5	Suplementos Alimentares.....	29
6	Cosméticos .....	35
7	Novos Tratamentos Farmacológicos .....	37
7.1	Análogos de Prostaglandinas .....	37
7.2	Cetirizina .....	37
7.3	Setipirant .....	38
7.4	Dutasterida .....	38
7.5	Ácido Valpróico .....	39
7.6	SM04554 .....	39
7.7	HST 001 .....	40
7.8	Baricitinib.....	40
7.9	Toxina Botulínica.....	41
7.10	Antagonistas dos Recetores Androgénicos .....	42
8	Estratégias Inovadoras.....	43
8.1	Fotoestimulação .....	43
8.2	Estimulação por Ultrassom.....	44
8.3	Estimulação Elétrica.....	44
8.4	Plasma rico em plaquetas .....	44
8.5	<i>Microneedling</i> .....	44
8.6	Matriz Extracelular Biomimética .....	45
8.7	Nanotecnologia.....	46
9	Conclusão.....	47
	Referências Bibliográficas .....	48
	Anexos.....	56
A1.	Caso Clínico Farmácia Comunitária .....	56
A2.	Técnica de preparação do manipulado de cápsulas de minoxidil.....	55

## Índice de Figuras:

Figura 1: Ilustração da estrutura do folículo capilar.....	12
Figura 2: Esquema do ciclo de crescimento capilar.....	14
Figura 3: Mecanismos internos e externos que influenciam a transição da fase anágena-telógena e telógena-anágena.....	14
Figura 4: Alopecia frontal fibrosante com recessão da linha frontotemporal.....	16
Figura 5: O padrão de queda capilar observado na AAG, em mulheres e homens, segundo a escala de Ludwig e Hamilton respectivamente.....	17
Figura 6: A variabilidade do diâmetro capilar na AAG, com predominância de pêlos vellus.....	18
Figura 7: A transição de folículos com pêlos terminais sensíveis a androgêneos para folículos com pêlos vellus, situação característica da AAG.....	18
Figura 8: Pelada característica da AA.....	19
Figura 9: Cabelos característicos da AA, em forma de ponto de exclamação, na periferia da pelada.....	20
Figura 10: Melhoria clínica de uma mulher com alopecia androgenética, com padrão característico da APF, após 12 meses de tratamento com finasterida oral.....	24
Figura 11: Melhoria clínica de uma mulher de 33 anos com APF após 12 meses de tratamento com minoxidil oral 1 mg.....	26
Figura 12: Melhoria clínica de um paciente de 24 anos com AAG após tratamento com dutasterida oral 0.5 mg e mesoterapia com dutasterida 0.025% durante 1 ano.....	39
Figura 13: Registo da documentação fotográfica e tricoscópica com melhorias clínicas após injeções de toxina botulínica durante 6 meses.....	41
Figura 14: Alterações no diâmetro da fibra capilar antes da terapêutica (A), após 3 meses (B) e após 6 meses (C), sendo 0.025, 0.028 e 0.034 mm respectivamente.....	42

## Índice de Tabelas:

Tabela 1: Os diferentes tipos de pêlo no corpo humano.....	12
Tabela 2: Vitaminas, minerais e plantas que demonstraram um efeito benéfico nas características da alopecia.....	29

# 1 Introdução

O cabelo é essencial para a identidade e personalidade de uma grande proporção da população (1), não tendo apenas uma importância cosmética, mas também uma componente psicológica relevante na sociedade (2,3).

Desta forma, um cabelo saudável, brilhante e denso está fortemente associado a padrões elevados de beleza e saúde, enquanto condições que levem a queda capilar elevada e a perda de densidade, como a alopecia, podem levar a padrões opostos (3–5).

A queda capilar, presente na alopecia, ao ser responsável por alterações na aparência física e por trazer desvantagens ao nível clínico, pode resultar em consequências negativas e impactantes para a qualidade de vida (3). Este impacto pode caracterizar-se por danos psicológicos, nomeadamente, depressão, ansiedade e isolamento social (3). Vários estudos demonstraram que pessoas com alopecia têm um maior risco de desenvolver episódios depressivos, fobia social, paranóia e elevados níveis de ansiedade quando comparadas com a população geral (1,6). A alopecia também pode ser impactante ao nível da auto-estima e auto-confiança (1). Em relação ao impacto a nível clínico, a pele do couro cabeludo deve estar protegida dos efeitos nocivos da radiação solar, radiação ultravioleta, do dano físico e do frio (4).

Portanto, é essencial que as pessoas com a patologia alopecia tenham acompanhamento médico e farmacêutico de forma que os doentes iniciem o tratamento farmacológico adequado e, se necessário, psicológico (1,7).

O principal objetivo do tratamento para a alopecia é parar a progressão da queda, devendo este ser iniciado o mais precocemente possível. Caso contrário, agrava-se progressivamente (7). As opções terapêuticas disponíveis no mercado são limitadas, a resposta observada em cada doente é variável e as reações adversas podem ser significativas (8,9).

Assim, é importante o investimento no desenvolvimento de novos fármacos que possam vir a prevenir a evolução desta patologia e, quando possível, a sua reversão (8,10).

O objetivo desta monografia é expor os diferentes tratamentos farmacológicos e outras opções disponíveis no mercado para o tratamento da alopecia, bem como as diferenças entre estes, e as perspetivas futuras para o desenvolvimento de novas e melhores opções terapêuticas.

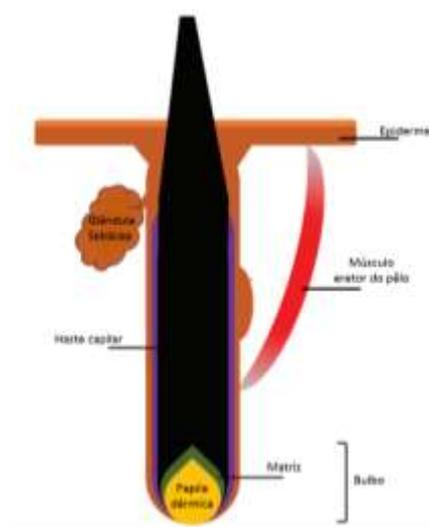
## 2 Ciclo de Vida Capilar

O conjunto completo de folículos capilares do corpo humano está presente ao nascimento, não se desenvolvendo mais folículos a partir deste momento (2). Existem cerca de 5 milhões de folículos capilares no corpo todo, sendo que 100 mil podem ser encontrados no couro cabeludo (2). Cada folículo é capaz de produzir 3 tipos diferentes de pêlo (2) (Tabela 1).

**Tabela 1: Os diferentes tipos de pêlo no corpo humano**

<u>Pêlo Lanugo</u>	<u>Pêlo Vellus</u>	<u>Pêlo Terminal</u>
<p>É o primeiro pêlo produzido pelo folículo capilar no útero (11). São pêlos finos, pouco pigmentados e sem medula central (2,11). Geralmente caem antes do nascimento (12).</p>	<p>Encontram-se espalhados ao longo do corpo humano e são os mais predominantes. São finos, curtos, sem medula e ligeiramente pigmentados (2,11). O seu crescimento não é afetado por hormonas (12).</p>	<p>São longos, grossos e muito pigmentados. Encontram-se no couro cabeludo, nas sobrancelhas, na barba e na zona púbica e axilar, tendo como funções a proteção ultra-violeta, ambiental e térmica (2,11). Estão associados a um músculo eretor do pêlo e existem concomitantemente com os pêlos vellus (2). O seu crescimento é influenciado por hormonas (12).</p>

Os folículos capilares diferem no seu tamanho e forma dependendo da sua respetiva localização, no entanto, todos são caracterizados pelos mesmos componentes estruturais. A haste capilar é produzida por células proliferativas da matriz encontradas no bulbo capilar. A papila dérmica, localizada na base do folículo, controla o número de células da matriz e consequentemente o tamanho dos folículos (13) (Figura 1).



**Figura 1: Ilustração da estrutura do folículo capilar, adaptado de (14).**

O crescimento capilar é um processo contínuo e acontece em ciclos. Os folículos capilares passam por transformações cíclicas, sendo que os folículos do couro cabeludo passam por cerca de 10 a 30 ciclos durante a vida do ser humano (2,12). Morfologicamente, o processo do ciclo capilar está bem estudado, contudo, este ainda não se encontra claro a nível molecular (2).

O ciclo capilar é constituído por 4 fases (Figura 2):

- Fase anágena: também conhecida como a fase de crescimento, é caracterizada por ser uma fase altamente mitótica, onde as células proliferam rapidamente e continuamente, de modo que ocorra a produção da haste capilar a partir do folículo (2,13). Nesta fase, existe uma grande sensibilidade a medicamentos, fatores de crescimento, hormonas, stress e problemas imunológicos e físicos (12). Normalmente, cerca de 85-90% dos folículos presentes no couro cabeludo encontram-se na fase anágena, e esta pode ter uma duração de 2-6 anos (2).

- Fase catágena: também conhecida como a fase degenerativa, a fase catágena representa a apoptose e a transição da fase anágena para a telógena, tendo uma duração de cerca de 2 semanas (12,13). Ao longo desta fase, os folículos regridem e desconectam-se da papila dérmica, onde se encontram as células mesenquimais, levando à apoptose de células do bulbo (11,13). A papila dérmica move-se de modo a chegar à zona do folículo capilar (11,13). Se durante a fase catágena não for capaz de atingir essa zona, o ciclo folicular termina resultando em queda de cabelo (11,13). Apenas cerca de 1% dos pêlos encontra-se nesta fase (12).

- Fase telógena: com a duração de 2 a 3 meses, é conhecida como a fase de repouso (11,13). Enquanto os cabelos antigos se encontram no “repouso”, novos cabelos começam a desenvolver-se na base do folículo capilar, e eventualmente, eliminam o cabelo antigo (11,13). No entanto, se se entrar de forma prematura nesta fase pode ocorrer excesso de queda (11,13). Assim, reduzir a quantidade de folículos capilares na fase telógena e gerir os fatores que possam influenciar a transição da fase anágena para a fase telógena podem ser formas de controlo da queda capilar (11,13) (Figura 3). Cerca de 1% a 15% dos pêlos encontram-se nesta fase (12).

-Fase exógena: nesta fase, ocorre a expulsão e a queda do pêlo do folículo (2,13). Esta expulsão ocorre via um processo de libertação enzimático (4).

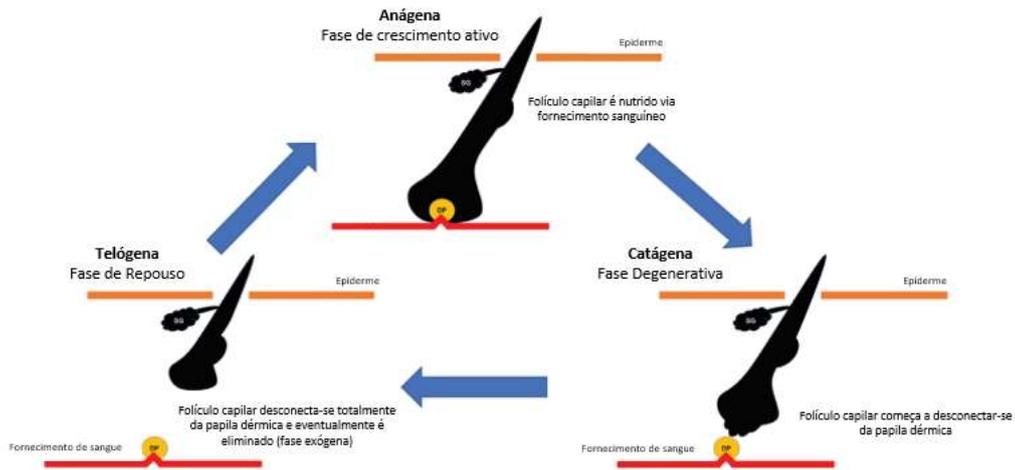


Figura 2: Esquema do ciclo de crescimento capilar, adaptado de (14).

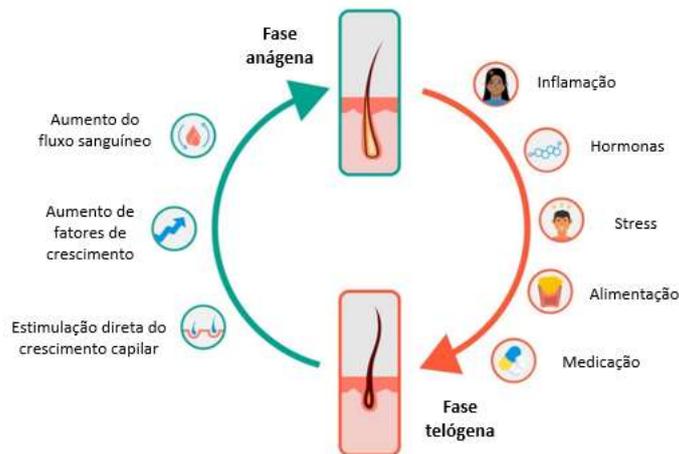


Figura 3: Mecanismos internos e externos que influenciam a transição da fase anágena-telógena e telógena-anágena, adaptado de (13).

## 3 Alopecia

### 3.1 Etiologia

A alopecia, designada muitas vezes como “queda de cabelo”, é uma condição dermatológica que pode ser caracterizada como a perda súbita ou gradual de cabelo, e evoluir de benigna para crónica com o passar do tempo (4,15) Afeta uma fração significativa da população e pode levar a uma diminuição da sua qualidade de vida (3,4). A alopecia pode ser desencadeada por múltiplos fatores, como fatores ambientais, fatores genéticos, desequilíbrios hormonais, stress, processos inflamatórios ou doenças sistémicas (4,14,16).

A queda de cabelo diária é normal (11). O ciclo capilar passa por processos de renovação contínuos, sendo comum a perda de cerca de 30 a 70 fios de cabelo diariamente, podendo ir até aos 200-250 fios de cabelo em dias de lavagem(11) Se estes números forem ultrapassados continuamente, e houver uma taxa de queda elevada, pode haver uma condição patológica e o desenvolvimento de alopecia (11).

Alguns marcadores têm demonstrado o seu papel no ciclo capilar, sendo que uma grande parte é expressa no folículo capilar (17). O marcador Ki67, o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) são estimuladores do crescimento capilar: o Ki67 é um marcador na proliferação e morfogénese do folículo capilar, o IGF-1 e o VEGF prolongam a duração da fase anágena (17). Por outro lado, o Fator de Crescimento Transformador (TGF), nomeadamente o TGF- $\beta$ 1, é um inibidor do crescimento capilar, induzindo a fase catágena (17).

A via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina tem um papel crucial na indução do desenvolvimento do folículo capilar (8,17). O Wnt, especificamente o Wnt10b, está superregulado no início da fase anágena, levando a um aumento no número e diâmetro dos folículos capilares e mantendo as células da papila dérmica num ambiente estimulador da fase anágena (8,17). Por outro lado, a  $\beta$ -catenina está envolvida no desenvolvimento do folículo capilar e na diferenciação das células estaminais em folículos capilares(17). Assim, uma baixa expressão da via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina resulta numa inibição da proliferação e diferenciação do folículo (8).

As BMP (proteínas morfogenéticas do osso), nomeadamente BMP4 e BMP6, também têm um papel essencial no controlo do crescimento do folículo capilar, uma vez que interrompem a proliferação celular e a diferenciação durante o desenvolvimento epidérmico (17).

Estão identificadas formas distintas de alopecia no ser humano, estando estas categorizadas consoante o padrão de queda capilar e com base nas causas e fisiopatologia da queda (16).

Deste modo, em primeiro lugar a alopecia pode ser classificada em 2 grupos distintos pelo mecanismo de ação respetivo e pelos efeitos a longo prazo: alopecia cicatricial e alopecia não cicatricial (18). Nesta monografia, o foco será na alopecia não cicatricial.

### **3.1.1 Alopecia Cicatricial**

A alopecia cicatricial é caracterizada por um grupo de condições, nomeadamente inflamação e consequente destruição do folículo capilar, resultando numa queda de cabelo irreversível (18,19). Nestes casos, há atrofia da unidade pilossebácea e o epitélio folicular é substituído por tecido conjuntivo (19). Este tipo de alopecia pode ser designada de primária se o seu alvo for o folículo capilar, e pode ser designada de secundária se não envolver diretamente o folículo capilar, através de uma doença sistémica, por exemplo (11,18,19).

Alguns exemplos de condições que levam a este dano no folículo capilar e ao desenvolvimento de alopecia cicatricial primária e secundária são, respetivamente, a alopecia frontal fibrosante (Figura 4) e sarcoidose (18,20,21).



**Figura 4: Alopecia frontal fibrosante com recessão da linha frontotemporal (11).**

O objetivo do tratamento nestas situações é parar a progressão da alopecia cicatricial, e por isso, parar a contínua destruição e atrofia das unidades pilossebáceas, e reduzir os sintomas, sendo crucial o diagnóstico precoce da condição através de biópsia do couro cabeludo (20). A abordagem terapêutica é múltipla, sendo que alguns dos fármacos mais usuais neste âmbito são corticosteróides tópicos ou orais, retinóides e antimaláricos. No entanto, a evidência e o sucesso terapêutico destes ainda são baixos (18,20).

### **3.1.2 Alopecia não Cicatricial**

Em relação à alopecia não cicatricial, os folículos capilares podem apresentar alguma inflamação, contudo não há formação de tecido conjuntivo e há preservação do folículo (19). Adicionalmente, o dano é normalmente reversível (19). A regeneração do folículo capilar é

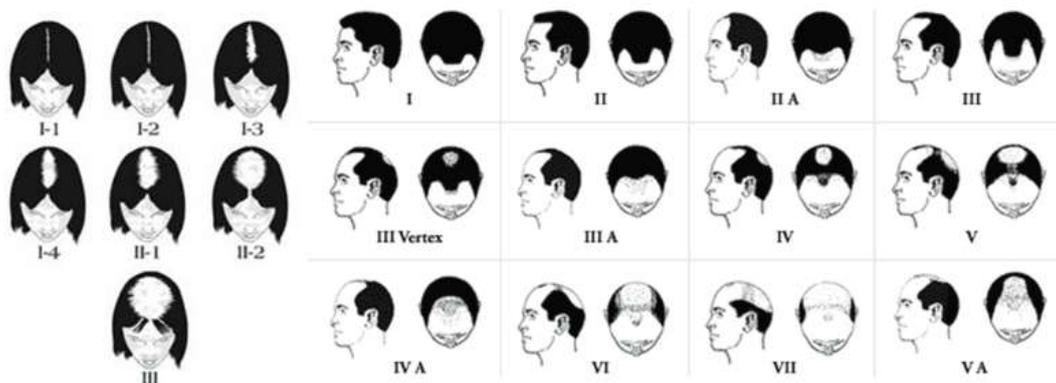
possível através da eliminação do agente etiológico ou através da utilização de fármacos, como é o caso da finasterida, minoxidil ou corticosteróides. O diagnóstico da causa desta condição pode demonstrar-se difícil através de observação visual, e por isso, o médico pode recorrer a técnicas como a visualização do folículo capilar através de um microscópio, biópsia ou através de técnicas de dermatoscopia ou triscopia (22).

As formas mais comuns de alopecia não cicatricial e que irão ser discriminadas nesta monografia são a alopecia androgenética (AAG), a alopecia areata (AA) e o eflúvio telógeno (18).

### 3.1.2.1 Alopecia Androgenética

A AAG é a causa mais frequente de queda capilar em homens e mulheres (23). É o tipo de alopecia mais prevalente, sendo que as suas características variam conforme a idade, raça e género (8,10,23). Estudos epidemiológicos demonstraram que os caucasianos são mais afetados por esta condição do que chineses, japoneses ou africo-americanos (10). Em relação à idade, cerca de 30% dos homens caucasianos irão desenvolver alopecia até à faixa etária dos 30 anos, 50% até aos 50 anos e 80% até à faixa etária dos 70 anos (8,10,23). Por outro lado, cerca de 40 a 50% das mulheres caucasianas irão ser afetadas por esta condição ao longo da sua vida (8,10,23).

A forma de queda capilar difere consoante o género dos indivíduos: enquanto no sexo masculino é mais comum as zonas afetadas serem a região temporal e o vértice, formando o característico padrão em forma de ferradura, no sexo feminino é mais habitual observar-se queda nas regiões frontais, centrais e parietais, sendo característico o padrão de queda em forma de árvore de natal (10,24). Estas constituem, respetivamente, a Alopecia de Padrão Masculino (APM) e a Alopecia de Padrão Feminino (APF) (10,24) (Figura 5).



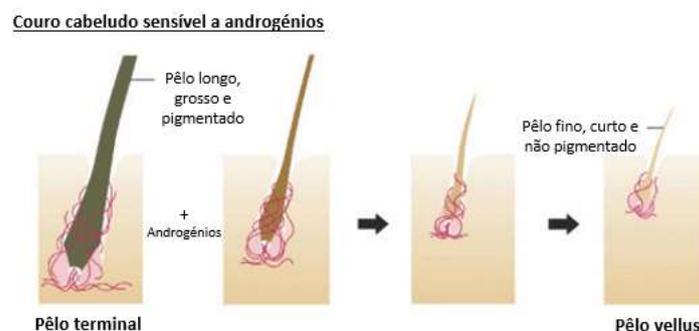
**Figura 5: O padrão de queda capilar observado na AAG, em mulheres e homens, segundo a escala de Ludwig e Hamilton respectivamente (4).**

Clinicamente, a AAG é associada a uma miniaturização progressiva dos folículos, com gradual predominância de pêlos vellus em vez de pêlos terminal, de menor diâmetro e tamanho, dando a sensação de menor densidade capilar e uma variabilidade no diâmetro dos fios capilares (11) (Figura 6). Adicionalmente, há uma alteração na dinâmica do ciclo capilar: a duração da fase anágena diminui gradualmente, e a duração da fase telógena aumenta (8,11).



**Figura 6: A variabilidade do diâmetro capilar na AAG, com predominância de pêlos vellus (18).**

Para além disto, também se observa histologicamente infiltrados perifoliculares de macrófagos, sensibilidade anormal dos folículos aos androgénios (Figura 7), microinflamação na protuberância folicular e irregularidades no músculo eretor do pêlo, levando à miniaturização do folículo capilar (25).



**Figura 7: A transição de folículos com pêlos terminais sensíveis a androgénios para folículos com pêlos vellus, situação característica da AAG, adaptado de (11).**

A patogénese da AAG é multifatorial, tendo um fator hormonal associado a um fator genético (18). Geneticamente, os genes responsáveis pela transmissão da condição necessitam de ser elucidados (18). Contudo, vários estudos já demonstraram uma relação da AAG com o cromossoma 20p11.7, 7p21.1 e alelos HLA (10,26). Hormonalmente, a AAG pode ser desencadeada por stress, pós-parto, fármacos com efeitos androgénicos e perda de peso (10).

Como a designação desta alopecia indica, os androgénios são o fator regulador mais importante (10). Estes conseguem estimular, inibir ou ser inócuos no crescimento capilar, dependendo da

zona corporal (10). Em regiões como a barba, axilas e zona púbica podem aumentar o diâmetro dos folículos capilares. Paradoxalmente, em pessoas suscetíveis podem suprimir o crescimento capilar, promover a miniaturização folicular e diminuir a fase anágena noutras zonas, devido às diferentes expressões génicas e respostas aos androgénios nas diferentes zonas corporais (10). Mais recentemente, a descoberta de zonas com elevados níveis de recetores androgénicos em regiões do couro cabeludo com elevada queda capilar apoia este paradoxo (10). Adicionalmente, os androgénios também demonstraram ter um efeito estimulador nas células das papilas dérmicas levando à síntese de TGF-  $\beta$ 1, responsável por induzir a fase catágena (10). Para além disto, os fatores TGF-  $\beta$ 2 e interleucinas (IL), como a IL-6, foram identificados como mediadores negativos induzidos por androgénios no desenvolvimento da AAG (10).

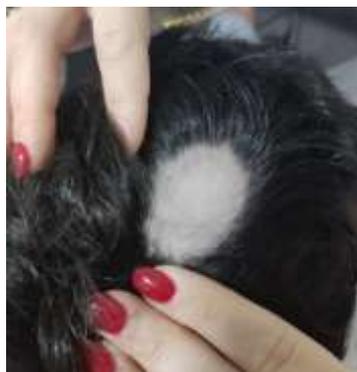
Estudos mais recentes demonstraram que a patogenia da AAG pode estar relacionada com um defeito na conversão de células estaminais do folículo capilar em células progenitoras (10). Esta descoberta pode ser um ponto de partida para futuras novas terapêuticas (10).

Em relação à terapêutica na AAG, esta deve ser iniciada precocemente e utilizada de forma contínua para manter a eficácia desejada (7,10). O *gold standard* terapêutico na AAG consiste em minoxidil e finasterida (7,10).

### 3.1.2.2 Alopecia Areata

A AA atinge cerca de 2% da população americana até aos 50 anos, e atinge de igual forma ambos os sexos e todas as etnias (27).

É caracterizada por uma ou mais peladas no couro cabeludo (Figura 8), normalmente em forma redonda e com cabelos em forma de ponto de exclamação na periferia (Figura 9), podendo afetar o couro cabeludo inteiro levando à queda capilar total (alopecia *totalis*) ou afetar o pêlo do corpo inteiro (alopecia *universalis*) num episódio isolado ou em vários intervalos durante vários anos (27,28).



**Figura 8: Pelada característica da AA (Anexo 1).**



**Figura 9: Cabelos característicos da AA, em forma de ponto de exclamação, na periferia da pelada (18).**

A justificação mais provável para a sua patogênese é autoimune, estando presentes infiltrados linfocíticos na zona peribulbar, intrabulbar e na parte inferior do folículo capilar (29). Estes infiltrados envolvem apenas folículos em fase anágena, desencadeando a transição prematura dos folículos da fase anágena para as fases catágena-telógena, precipitando a queda capilar (29). Estudos revelaram uma associação entre a AA e a via do interferão gama e células T citotóxicas, ambas mediadas pelas JAK cinases. Geneticamente, parece estar associado com a região HLA-DRB1 (27,29).

A AA está associada com ansiedade, depressão e doenças auto-imunes como patologias da tireóide, lupus eritematoso, vitiligo, psoríase, artrite reumatóide e doença inflamatória do intestino (29).

Em relação à terapêutica, esta deve ser iniciada imediatamente após o diagnóstico e deve ser utilizada de forma contínua, sendo o *gold standard* terapêutico a administração de corticosteróides e minoxidil (7,29).

### **3.1.2.3 Eflúvio Telógeno**

O eflúvio telógeno é caracterizado por um aumento na queda capilar sem uma localização específica e por uma diminuição na densidade do cabelo em geral, tendo a duração de até 6 meses (20). É motivado pela transição prematura de folículos em fase anágena para a fase telógena, devido a uma sincronização anormal do ciclo de crescimento capilar de folículos individuais, levando à queda capilar difusa (7).

Normalmente, ocorre 1-6 meses após um evento traumático (7,20). Aqui podem incluir-se as flutuações hormonais do período pós-parto e da menopausa, stress fisiológico/metabólico, evento cirúrgico, infecção severa, carências nutricionais, distúrbios endócrinos, doenças sistêmicas crônicas, como insuficiência renal crônica e a administração de alguns medicamentos, como retinóides, contraceptivos orais, anticoagulantes, lítio ou anticonvulsivantes (7,20).

O tratamento do eflúvio telógeno não passa pela administração de fármacos, mas pela eliminação da causa subjacente ou controlo das condições clínicas (7). Os fármacos potencialmente indutores da queda telógena devem ser descontinuados ou substituídos, se possível (7).

## 4 Terapêutica Farmacológica Atual

A alopecia é uma condição dermatológica que não é caracterizada por um aumento do risco de vida nem por ser significativamente debilitante, podendo as pessoas afetadas optar por seguir o tratamento farmacológico, ou por deixar a alopecia progredir naturalmente (3,6). Várias pessoas aceitam a condição e não têm interesse em procurar tratamento (1,3). Contudo, outras pessoas sentem um grande impacto na sua qualidade de vida, a nível clínico, social e psicológico, sendo importante que iniciem a terapêutica farmacológica o mais cedo possível (1,3).

O objetivo da terapêutica na alopecia é modificar diretamente a duração da fase anágena e telógena do ciclo capilar, melhorar a taxa de folículos capilar terminal *vs* vellus e aumentar a densidade folicular e diâmetro das fibras capilares (3). É importante que a terapêutica seja seguida de acordo com as informações transmitidas pelo profissional de saúde e que esta não seja interrompida, uma vez que pode traduzir-se num retrocesso no tratamento (7).

A terapêutica farmacológica com maior nível de evidência de segurança e eficácia na APM e o *gold standard* são a finasterida oral e o minoxidil tópico em solução (8,9). Na APF, o minoxidil tópico em solução é a única opção aprovada disponível, uma vez que a finasterida não está aprovada para administração no sexo feminino (8). Contudo, é comum ser prescrita para este intuito em uso *off-label* (8) .

Em relação à terapêutica farmacológica utilizada na AA, o *gold standard* é a utilização de corticosteróides e minoxidil tópico em solução nas regiões onde se observam peladas (22).

### 4.1 Finasterida

Existem 2 isoformas da enzima  $5\alpha$ -redutase no ser humano: a tipo 1 presente no fígado e nas glândulas sebáceas, e a tipo 2 encontrada nos folículos pilosos do couro cabeludo, na próstata e no trato genito-urinário, sendo esta última isoforma responsável por cerca de 80% da dihidrotestosterona (DHT) circulante uma vez que permite a conversão da testosterona em DHT (9,10).

Inibidores da  $5\alpha$ -redutase tipo 2, como a finasterida, bloqueiam a conversão da testosterona para a sua forma mais ativa: DHT (5). A DHT liga-se ao recetor de androgénios na papila dérmica do folículo piloso, ativando o gene responsável pela queda de cabelo. Isto é mais frequente em pessoas geneticamente suscetíveis (23). Depois de vários ciclos capilares, a duração da fase anágena diminui, resultando em folículos capilares miniaturizados (23,30).

A finasterida, quando em circulação, liga-se à enzima 5 $\alpha$ -redutase, formando um complexo, impedindo que a testosterona se ligue e bloqueando a conversão da testosterona para DHT (9,31). Isto resulta numa diminuição da concentração de DHT no plasma e no couro cabeludo em 60%-70%, diminuindo a queda capilar e a miniaturização dos folículos (5,9,30,31).

Existem vários efeitos adversos associados à administração de inibidores da 5 $\alpha$ -redutase, como a finasterida, como disfunção erétil, diminuição da libido e disfunção ejaculatória (9,23). A mais significativa e com maior relevância em termos de qualidade de vida dos doentes é a disfunção erétil, podendo persistir após cessação da terapêutica (3,23). Vários estudos têm proposto a ligação entre níveis reduzidos de esteróides neuroativos e a função sexual durante a administração de finasterida (9,10). Pelo facto deste fármaco ser de uso com termo indefinido, estas reações adversas devem ser monitorizadas (9).

A utilização da finasterida não está aprovada para uso em mulheres por ser teratogénica (9). No entanto, existem estudos realizados em mulheres que tomavam 2.5 mg de finasterida concomitantemente com contraceptivo oral que contém drospirinona, onde se observou uma melhoria de 62% na queda de cabelo (32). Contudo, conclui-se ser difícil perceber se isto se devia ao efeito da finasterida ou ao efeito anti-androgénico do contraceptivo oral (32).

#### **4.1.1 Finasterida Oral**

A finasterida oral faz parte do tratamento *gold standard* na AAG (8).

Estudos sobre a eficácia da finasterida 1mg revelaram uma evidência moderada que sugere uma diminuição da queda capilar e da progressão da alopecia e uma melhoria na densidade capilar (5,14,23) (Figura 10). Também se concluiu que a partir dos 6 meses de terapêutica a resposta é maior e após 12 meses a eficácia é de 80% (5,33). Adicionalmente, existe evidência suficiente que comprova um efeito sustentado durante 5-10 anos após o início da terapêutica (23)

Como já mencionado, apesar de bem tolerada, a finasterida está associada a alguma controvérsia devido aos efeitos adversos sexuais que afetaram a perceção dos doentes em relação a este fármaco, diminuindo a adesão e administração pelos doentes (33). Contudo, um estudo investigou as reações adversas desencadeadas pela finasterida de 2004 a 2015 através do sistema de notificação de eventos adversos da FDA (FAERS), concluindo-se que a ocorrência destas reações adversas é rara (34).

Para além disto, quando os sintomas sexuais desencadeados pela finasterida estão presentes, estes diminuem ou desaparecem com a terapêutica prolongada e geralmente há reversão dos sintomas com a sua descontinuação (10). Paradoxalmente, há uma pequena fração de homens

que descrevem os efeitos adversos decorrentes da administração de finasterida, como a disfunção sexual, diminuição da libido, depressão e diminuição da qualidade de vida, de uma forma prolongada (10). Um estudo retrospectivo coorte avaliou os efeitos dos inibidores da 5 $\alpha$ -redutase no risco de desenvolver depressão e cometer suicídio (23). Apesar do risco de suicídio não ter variado, houve um aumento na incidência de depressão nos indivíduos que utilizavam finasterida (23).



**Figura 10: Melhoria clínica de uma mulher com AAG, com padrão característico da APF, após 12 meses de tratamento com finasterida oral (32).**

#### **4.1.2 Finasterida Tópica**

O objetivo da formulação tópica de finasterida é reduzir os efeitos adversos sistêmicos observados na finasterida administrada oralmente (31,35). A biodisponibilidade da finasterida tópica é inferior quando comparada com a formulação oral, sendo que o tempo para atingir a concentração máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) é 15x superior e a área sob a curva (AUC) é 9x superior (31,35,36). No entanto, num estudo onde se utilizou solução tópica de finasterida 0.25% *vs* finasterida oral 1mg, observou-se uma diminuição semelhante dos níveis de diidrotestosterona (DHT) no couro cabeludo, sendo estes 47% e 51% respetivamente, contrariando as afirmações anteriores (37). Adicionalmente, concluiu-se que a diminuição dos níveis de DHT é mais pronunciada com concentrações mais elevadas da solução de finasterida (35).

A formulação preferida para a finasterida tópica apresenta uma elevada penetração e deposição na pele, com uma baixa absorção sistémica (35). Um estudo demonstrou a utilização de metilcelulose a 2% num gel de finasterida, funcionando como um sistema de transporte do fármaco, aumentando a penetração da finasterida no local de aplicação (35). A única formulação de finasterida tópica com autorização de introdução no mercado em Portugal é constituída por hidroxipropilquitosano e propilenoglicol, sendo estes excipientes responsáveis por aumentar a

penetração dérmica e promover um elevado nível de deposição da finasterida na região do bulbo, minimizando a absorção sistémica (37–40).

A finasterida tópica pode apresentar efeitos adversos locais como irritação, prurido do couro cabeludo, eritema, sensação de queimadura, dermatite de contacto e couro cabeludo seco e com caspa (31,41).

## **4.2 Minoxidil**

O minoxidil, na sua formulação para administração tópica, foi o primeiro fármaco aprovado pela Food and Drugs Administration (FDA) para o tratamento da AAG (23). Inicialmente, devido às suas propriedades vasodilatadoras, foi desenvolvido como um anti-hipertensor oral (23,42). Porém, uma das reações adversas mais observadas durante a sua utilização, a hipertricose levou a que rapidamente fosse utilizado na AAG em formulação tópica (23,42). Esta formulação constitui um dos tratamentos de 1ª linha, tanto no sexo feminino como masculino (7).

O mecanismo de ação do minoxidil ainda é incerto, no entanto, sabe-se que provavelmente estará relacionado com a abertura dos canais de potássio cutâneos (43). Isto leva à libertação de óxido nítrico (NO), e a uma diminuição da duração da fase telógena e um aumento da fase anágena dos folículos capilares (43). Para além disso, apresenta um efeito anti-inflamatório, reduzindo a microinflamação perifolicular através da inibição dos linfócitos T e IL-1 (43). O seu mecanismo de ação também está relacionado com a indução da via de sinalização Wnt/  $\beta$ -catenina e o aumento do VEGF, havendo um aumento do oxigénio e o transporte do fator de crescimento aos folículos, acelerando o crescimento capilar (7,9,43,44). Por fim, pensa-se que tem ação imunomodulatória por ter um efeito na concavalina A, um intermediário que ativa os linfócitos T, e que pode ser importante no mecanismo de ação da AA (9,43,44).

### **4.2.1 Minoxidil Oral**

A formulação oral de minoxidil não é comercializada em Portugal, no entanto é prescrita em contexto médico e preparada sob a forma de medicamento manipulado em farmácias comunitárias com o apoio do Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF), através do Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada (CIMPI) (39,45) (anexo 2).

Evidência científica demonstra que o minoxidil oral pode ser benéfico em doses baixas, de 0.25 mg a 2.5 mg (44). Em mulheres, dosagens de 0.25 mg a 1.25 mg/diariamente demonstraram melhorias de 61-86% com um bom perfil de segurança (46). Em homens, a eficácia foi

apresentada com dosagens de 2.5 mg a 5 mg/diariamente (46). Doses mais baixas não proporcionaram diferenças significativas em termos de densidade e diâmetro capilar (46).

Alguns estudos compararam a eficácia do minoxidil tópico 5% vs oral 1 mg, concluindo que é semelhante (46). Para além disto, a formulação oral tem a vantagem de não desencadear os efeitos adversos do minoxidil tópico, como dermatite e prurido, tendo uma maior tolerabilidade. Adicionalmente, a sua administração é mais conveniente e em termos cosméticos apresenta mais benefícios por não deixar resíduo no couro cabeludo (46).

Mais recentemente, têm-se efetuado estudos na utilização de minoxidil oral 0.625-2.5 mg na APM e APF (42). As melhorias clínicas foram notáveis, observando-se aumento no crescimento capilar e diminuição na queda com doses baixas de minoxidil oral (42) (Figura 11). Dos 105 participantes, 55 tiveram melhorias clínicas, 44 obtiveram uma estabilização da progressão e 6 demonstraram agravamentos (42). No entanto, a informação disponível ainda é limitada a longo termo, e a eficácia e segurança na patologia da alopecia ainda não está esclarecida (42).

O efeito indesejado mais comum é o aparecimento de hipertricose facial que está diretamente relacionada com a dose administrada (44). Devido ao efeito vasodilatador do fármaco, outros efeitos adversos comuns são a hipotensão postural e a taquicardia, sendo recomenda a monitorização dos valores de tensão arterial (44,47,48).



**Figura 11: Melhoria clínica de uma mulher de 33 anos com APF após 12 meses de tratamento com minoxidil oral 1 mg (47).**

#### **4.2.2 Minoxidil Tópico**

O minoxidil tópico demonstrou ter eficácia e uma elevada razão risco-benefício, sendo a única formulação de minoxidil aprovada pela FDA no tratamento da alopecia (43). Está disponível sob solução 2%, solução 5% e espuma 5% (43,49). As soluções contêm propilenoglicol na

formulação para melhorar a solubilidade, contudo, este excipiente pode levar a irritação cutânea e dermatites no couro cabeludo (43,50). A formulação em espuma não contém este excipiente, podendo apresentar uma melhor tolerabilidade (43).

O minoxidil, quando aplicado topicamente, é convertido no seu metabolito ativo pela enzima SULT2A1, que se encontra no folículo capilar (44). Os níveis desta enzima podem variar entre pessoas, podendo ser clinicamente importante distinguir as que irão ter a resposta desejada (49).

Estudos demonstraram que o minoxidil tópico levou a um aumento da fase anágena, a uma diminuição da fase telógena e a um aumento dos cabelos não vellus às 24 semanas de tratamento (9). Um estudo de 5 anos utilizando minoxidil tópico 2% demonstrou um pico no crescimento capilar após 1 ano, e nos anos seguintes um decréscimo na queda capilar. Na queda capilar feminina, o minoxidil 5% demonstrou ter maiores benefícios num ensaio clínico.

#### **4.2.3 Minoxidil Sublingual**

O minoxidil sublingual pode ser importante uma vez que vai mitigar algumas das limitações das outras formulações: o minoxidil oral está sujeito ao efeito de 1ª passagem e o minoxidil tópico pode provocar irritação no couro cabeludo e caspa, e tem uma taxa de absorção mais baixa (23,43). A formulação sublingual de minoxidil 0.45 mg aparenta ser uma terapêutica segura e eficaz para administração na alopecia, existindo melhorias na densidade capilar após 6 meses (43). Em relação às reações adversas, 8 dos 64 participantes deste estudo desenvolveram hipertricose, 5 experienciaram hipotensão postural e 2 reportaram edema (23,43,47).

### **4.3 Corticosteróides**

Os corticosteróides, em associação com minoxidil, são frequentemente utilizados no tratamento da AA devido ao estado inflamatório do folículo capilar (26,28). Contudo, a administração desta classe terapêutica na AA apresenta escassos estudos com evidência clara da sua eficácia e segurança (26).

Os corticosteróides intralesionais são a primeira linha, tendo a desvantagem de apresentarem uma aplicação dolorosa (26,28). O mais comum é o acetonido de triamcinolona na concentração de 3 a 4 mg/ml (26).

Os corticosteróides tópicos têm a vantagem de não apresentarem dor na administração, contudo a eficácia é menor (26,28). O propionato de betametasona e o clobetasol são os mais utilizados na AA (26).

Os corticosteróides sistémicos são utilizados na alopecia de evolução rápida, mas os efeitos adversos têm limitado o seu uso (26,28). Alguns exemplos são a metilprednisolona e a dexametasona (26,28).

## 5 Suplementos Alimentares

Devido aos efeitos adversos potenciados pelos tratamentos farmacológicos, o interesse por produtos naturais aumentou significativamente (51,52). O número de ensaios clínicos também tem vindo a expandir-se, aumentando o interesse nestes produtos (51). Para além disso, geralmente os custos são mais baixos e o acesso é mais facilitado (51,52).

Vários produtos naturais já se mostraram eficazes, sendo capazes de regular a atividade micromolecular, influenciar a expressão de mediadores inflamatórios, inibir a apoptose, regular a expressão génica e a função imune, traduzindo-se numa redução no dano folicular e na prevenção da queda capilar (52). Uma deficiência nestes compostos pode representar um fator de risco associado com o desenvolvimento, prevenção e tratamento da alopecia, sendo essenciais para o normal crescimento e função celular (53).

Neste grupo podem incluir-se minerais, vitaminas e plantas (52) (Tabela 2).

**Tabela 2: Vitaminas, minerais e plantas que demonstraram um efeito benéfico nas características da alopecia.**

Grupo	Subgrupo	Mecanismo	Referências
Vitaminas	Vitamina A	Existem poucos estudos que expliquem a relação entre a vitamina A e o desenvolvimento de alopecia. Alguns estudos em ratos concluíram que tanto níveis elevados como níveis baixos desta vitamina levaram a desregulações na patologia, devendo manter-se nos valores recomendados.	(51,54)
	Vitamina B	No complexo da vitamina B, apenas a deficiência em B2 (riboflavina), B7 (biotina), B9 (ácido fólico) e vitamina B12 foram associadas com queda capilar, sendo comum encontrar suplementação que contenha estas vitaminas. As vitaminas B9 e B12 contribuem para a síntese de ácidos nucleicos, possuindo um papel na proliferação dos folículos capilares.	(51)

	Vitamina C	<p>A deficiência em vitamina C está relacionada com queda capilar associada a deficiência em ferro, uma vez que esta vitamina tem um papel crucial na absorção intestinal de ferro.</p> <p>Em estudos realizados em ratos, suplementação com vitamina C promoveu o crescimento capilar, através da progressão do folículo da fase telógena para a anágena.</p>	(51)
	Vitamina D	<p>Estudos feitos em ratos que apresentavam mutação no recetor da vitamina D revelaram uma resistência à vitamina D, pêlo corporal escasso e alopecia. Adicionalmente, ensaios clínicos em humanos revelaram que os níveis de vitamina D estão inversamente associados com uma maior severidade da AA.</p> <p>Análogos como o calcipotriol e vitamina D3 estão disponíveis como suplemento.</p>	(51,54,55)
	Vitamina E	<p>A vitamina E tem propriedades antioxidantes que ajudam a diminuir o stress oxidativo presente no couro cabeludo, que tem sido relacionado com queda capilar.</p> <p>Um estudo com 21 participantes vs placebo que administraram suplementação, exibiu um aumento significativo de fios capilares.</p>	(51)
Minerais	Biotina	<p>A biotina tem um papel fundamental na síntese proteica e da queratina.</p> <p>Estudos em humanos revelaram uma melhoria na textura capilar e no crescimento após suplementação com biotina. Este mineral está presente na maioria dos suplementos.</p>	(54,56)

	Cobre	<p>O cobre atua com o zinco na enzima superóxido dismutase. Uma deficiência em cobre pode levar a uma desregulação desta enzima e da sua atividade antioxidante. Os péptidos de cobre têm sido associados a uma estimulação do crescimento capilar por aumentarem a síntese de VEGF, diminuindo a secreção TGF-<math>\beta</math> e impedindo a apoptose das células das papilas dérmicas.</p> <p>Em vários estudos, observou-se uma diminuição de cobre em indivíduos com AA.</p> <p>Contudo, são necessários mais estudos para uma maior evidência do seu papel na alopecia.</p>	(53,54)
	Ferro	<p>A deficiência em ferro tem sido, em vários estudos, fortemente associada com AAG e eflúvio telógeno. O ferro tem um papel importante em tecidos com alto turnover celular, incluindo a matriz dos folículos capilares.</p> <p>Uma grande parte dos suplementos disponíveis inclui ferro.</p>	(51,54)
	Magnésio	<p>O magnésio atua como um cofator em vários sistemas enzimáticos, tendo um papel importante na síntese de nucleótidos, um processo frequente no folículo capilar que se divide rapidamente.</p> <p>Contudo, são necessários mais estudos para uma maior evidência do seu papel na alopecia.</p>	(54)
	Selênio	<p>O selênio previne o dano oxidativo através da enzima glutathiona peroxidase e tem um papel na morfogênese do folículo capilar.</p> <p>Adicionalmente, vários estudos já fizeram a associação entre a deficiência deste mineral e alopecia.</p>	(51,54)

		Contudo, são necessários mais estudos para uma maior evidência do seu papel na alopecia.	
	Zinco	<p>O zinco atua no ciclo capilar como um modulador do crescimento capilar, tendo um papel na imunomodulação, oxidação e apoptose celular.</p> <p>Observa-se frequentemente na alopecia uma deficiência em zinco, ocorrendo crescimento capilar após suplementação com zinco.</p> <p>Num estudo, indivíduos com alopecia apresentavam níveis de zinco diminuídos quando comparados com o placebo.</p>	(51,54,56)
Plantas	Alcaçuz (Glicirrizina)	<p>A glicirrizina, rica em flavonóides, tem um efeito imunomodulatório e antagonista da testosterona.</p> <p>Um estudo demonstrou que a glicirrizina é capaz de promover o crescimento capilar em casos de AA moderado, com início precoce e de curta duração.</p> <p>São necessários mais estudos com maiores amostras de participantes, com maior duração e com follow-up para analisar a segurança e eficácia a longo prazo.</p>	(51,57)
	Astrágalo	<p>O astrágalo parece ter um papel inibitório na sinalização apoptótica dos folículos capilares e um papel na diferenciação e na regeneração folicular.</p> <p>Contudo, são necessários mais estudos para uma maior evidência.</p>	(52)
	Cafeína	<p>A cafeína parece aumentar a proliferação celular, prolongar a duração da fase anágena e estimular a produção de queratinócitos na matriz capilar.</p>	(51)

	Canabidiol	<p>O CBD, antagonista do recetor CB1, tem demonstrado ser responsável pelo aumento do crescimento capilar, uma vez que promove a via de sinalização Wnt/<math>\beta</math>-catenina, levando à diferenciação das células da papila dérmica e ao crescimento capilar.</p> <p>É importante que a formulação tópica seja altamente pura e que tenha uma concentração óptima, visto que diferentes concentrações podem levar a crescimento ou queda capilar.</p> <p>Contudo, são necessários mais estudos para confirmar a sua eficácia e segurança na alopecia.</p>	(58)
	Chá verde (EGCG)	<p>O EGCG, presente no chá verde, estimula o crescimento capilar devido à sua ação proliferativa e anti-apoptótica nas células das papilas dérmicas. Também afeta a atividade da 5<math>\alpha</math>-redutase e inibe a transcrição do gene do recetor androgénico.</p> <p>Contudo, são necessários mais estudos para uma maior evidência científica.</p>	(51,52)
	Quercitrina	<p>A quercitrina é um flavonóide que tem sido associado a eficácia no crescimento capilar, uma vez que promove a entrada dos folículos capilares na fase anágena e promove a proliferação celular, aumentando a expressão de Ki67.</p> <p>Contudo, são necessários mais estudos para demonstrar a sua eficácia.</p>	(52)
	Serenoa repens (saw palmetto)	<p>O seu mecanismo parece estar relacionado com a inibição da 5<math>\alpha</math>-redutase e com uma diminuição da ligação da DHT ao recetor androgénico em 50%.</p>	(51,59)

		Nos estudos houve uma grande melhoria na queda capilar, contudo observou-se a predominância de efeitos adversos como diarreia e flatulência.	
--	--	--	--

Apesar de existirem vários estudos com produtos naturais que mostram eficácia na promoção do crescimento capilar, como é o caso dos suplementos, é importante manter uma dieta equilibrada e obter aconselhamento médico para alcançar melhorias ótimas (60).

Frequentemente, a associação destes compostos com a terapêutica farmacêutica convencional, como a finasterida e o minoxidil, são responsáveis pela obtenção dos resultados desejados de uma forma mais eficaz (60).

## 6 Cosméticos

Para além das opções terapêuticas farmacológicas e dos suplementos, existem alternativas dermocosméticas como champôs, loções e ampolas que alegam promover o crescimento capilar, podendo ser uma estratégia adicional na alopecia (5). Contudo, os estudos clínicos controlados são escassos e apresentam pouca evidência (5).

Existem no mercado opções de champô e ampolas à base de aminexil, um derivado do minoxidil, direcionadas para o tratamento da queda capilar (61). Porém, com poucos estudos e baixa resposta em comparação com o minoxidil (61,62). Um estudo comparativo, minoxidil vs aminexil, verificou através de tricoscopia, que o melhor crescimento e densidade capilar e a menor queda capilar foi observada com o minoxidil (62). Apesar disto, as alegações feitas por estes produtos à base de aminexil afirmam que reduz a queda de cabelo em 29% e confere uma fibra capilar forte e resistente com base num estudo clínico realizado em 86 indivíduos, após 6 semanas de aplicação do champô e das ampolas (63).

Champôs contendo cafeína estão frequentemente direcionados para o tratamento da alopecia e estão indicados como uma opção terapêutica na norma europeia para o tratamento da alopecia (5,64). Um estudo que comparou o efeito da cafeína 0.2% vs minoxidil 5% aplicados topicamente por homens durante 6 meses, demonstrou que a cafeína não é inferior na sua eficácia através de análise realizada por tricograma (65). No entanto, o estudo apresenta limitações de viés (65). Um champô com cafeína existente no mercado é recomendado como adjuvante para o tratamento da queda de cabelo, alegando contribuir para estimular o folículo piloso e favorecer o crescimento (66). Contudo, apesar de já ter mostrado ter efeito no crescimento capilar e na diminuição da queda em alguns estudos, não existe evidência científica concreta que comprove o seu efeito (64).

Também é possível encontrar sérums com lespedeza indicados para a queda capilar, uma vez que estimulam o crescimento capilar, diminuem a queda e normalizam o ciclo capilar, a partir dos 2 meses de utilização (67). Estas alegações são efetuadas com base num estudo clínico comparativo realizado com este sérum vs champô neutro, em 61 pessoas com queda de cabelo crónica, e que aplicaram o sérum 1 vez por dia durante 2 meses (67). Um estudo investigou a utilização de lespedeza 1 mg/ml como um agente no crescimento capilar, em ratos de 6 semanas, tendo como controlo positivo o minoxidil 5% (68). Foi avaliado o seu efeito na proliferação celular, regulação do ciclo celular e citotoxicidade nas células das papilas dérmicas (68). Este estudo demonstrou que a lespedeza induziu a proliferação das células das papilas

dérmicas e promoveu o crescimento capilar em ratos (68). Contudo, este estudo está limitado a observações não clínicas e é necessário a realização de ensaios clínicos para avaliar a lespezeza como um agente terapêutico na alopecia (68).

Outra alternativa de sérum anti-queda constituído por biocanina A e acetil tetrapéptido-3, alega que ativa a proliferação celular ao nível dos folículos capilares e estimula o seu desenvolvimento, levando a um cabelo que nasce mais forte e resistente (69). Os estudos do sérum foram realizados em 12 indivíduos com aplicação 1 x por dia durante 6 meses, com uma eficácia clinicamente comprovada de +7000 cabelos (69). No teste de utilização, 90% dos indivíduos relatou uma redução na perda de densidade e diminuição na queda capilar (69). Um estudo realizado a um extrato de biocanina A e acetil tetrapéptido-3 vs minoxidil durante 24 semanas a 32 indivíduos concluiu que a eficácia e segurança destes 2 compostos é semelhante, através de observação microscópica e da avaliação dos indivíduos (70). No entanto, seriam necessários estudos com maiores amostras e com uma maior duração para avaliar a possível eficácia e segurança deste extrato como alternativa ao minoxidil (70).

## 7 Novos Tratamentos Farmacológicos

Devido às limitações e efeitos adversos das terapêuticas farmacológicas convencionais, estratégias mais avançadas e com base nos mecanismos de fisiopatologia da alopecia, podem vir a ser promissores, mudando o paradigma da doença (52).

### 7.1 Análogos de Prostaglandinas

As prostaglandinas (PG) têm um papel crucial na regulação do ciclo capilar. A PGD<sub>2</sub> inibe o crescimento capilar enquanto a PGE<sub>2</sub> e a PGF<sub>2</sub> estimulam o crescimento capilar e prolongam a fase anágena, e por isso, indivíduos com AAG apresentam frequentemente níveis elevados de PGD<sub>2</sub> e níveis diminuídos de PGE<sub>2</sub> (49,71). De modo a promover o efeito positivo das prostaglandinas no folículo piloso, desenvolveram-se análogos de PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub>, respetivamente, bimatoprost e latanoprost. As mulheres apresentam folículos capilares com PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub> mais ativos e por isso podem apresentar respostas melhores (8).

O bimatoprost, aprovado pela FDA na hipotricose de pestanas, tem um ensaio clínico terminado (NCT02676310), onde se avaliou a tolerabilidade, segurança e farmacocinética deste fármaco em homens com AAG durante 28 dias, sendo que se utilizou um escalamento de doses: 0.3%, 1% e 3% (72). Os resultados medidos foram reações adversas associados ao tratamento, alterações na tolerabilidade local da derme e C<sub>máx</sub> de bimatoprost no plasma (72).

O latanoprost, normalmente utilizado no tratamento do glaucoma, apresenta vários ensaios clínicos realizados, sendo que existe um em estado terminado (NCT02676310) que avaliou a segurança e eficácia do latanoprost em comparação com a betametasona, corticosteróide que faz parte da terapêutica usual na AA, durante 4 meses (72). Os resultados avaliados foram número de indivíduos com crescimento capilar e número de indivíduos que apresentaram reações adversas, como eritema, prurido, dermatite, entre outros (72). Neste momento, está também a decorrer um ensaio clínico (NCT05790941) onde se utiliza uma formulação que associa minoxidil e latanoprost (72). Os resultados são a contagem capilar, alteração no tom do cabelo e auto-avaliação dos indivíduos do estudo. No entanto ainda não foram publicados resultados (72). Adicionalmente, sabe-se que o seu mecanismo de ação está relacionado com o prolongamento da fase anágena, e a reação adversa mais grave é a reação eritematosa (73).

### 7.2 Cetirizina

A cetirizina, antagonista do recetor da histamina H<sub>1</sub>, foi utilizada num ensaio clínico (NCT04481412) onde demonstrou ser responsável por uma diminuição na síntese de PGD<sub>2</sub> e

por ter propriedades anti-inflamatórias (72). Um estudo de 85 pessoas com AAG, avaliou a eficácia de cetirizina tópica 1% vs placebo quando administrada diariamente durante 6 meses (49,52). Foi observado um aumento na densidade capilar, no entanto, são necessários mais estudos para uma evidência concreta da eficácia deste fármaco na AAG (49,52). Outro ensaio clínico pretende avaliar os resultados da cetirizina gel 1% vs minoxidil gel 5% (NCT04293822), tendo-se como objetivo avaliar o diâmetro e a densidade capilar (72). Contudo, ainda se encontra em processo de recrutamento (72).

### **7.3 Setipiprant**

O setipiprant, antagonista do recetor PGD2 denominado GPCR44, também apresenta um ensaio clínico (NCT02781311) para estudo da sua segurança e eficácia em homens com AAG, mostrando-se promissor o seu desenvolvimento para a administração na alopecia (72,73). Apesar disto, são necessários mais estudos para demonstrar a sua segurança e eficácia (72).

### **7.4 Dutasterida**

Tal como a finasterida, a dutasterida é um inibidor da 5 $\alpha$ -redutase, porém, bloqueia a atividade do tipo I e tipo II desta isoenzima (11,73). Apesar da dutasterida 0.5 mg estar atualmente aprovada para administração na hiperplasia benigna da próstata, tem demonstrado ser uma terapêutica promissora na AAG, a nível da eficácia e segurança, em vários estudos e ensaios clínicos (71,73).

A dutasterida oral 0.5 mg demonstrou ser capaz de diminuir os níveis de DHT em 90% vs 70% no caso da finasterida 1 mg, promovendo uma maior supressão desta enzima, um aumento significativo do número de fios capilares e do crescimento capilar (8,49).

Um estudo demonstrou a utilização de dutasterida em mesoterapia, sendo eficaz, tolerável e minimamente invasiva (71). O estudo inclui 126 mulheres, sendo que o grupo I era administrado com dutasterida injetável e o grupo II com solução salina, durante 16 semanas (74). Os resultados medidos foram a avaliação fotográfica, teste *hair pull*, diâmetro dos fios capilares e autoavaliação dos indivíduos (74). Os resultados foram promissores, com aumento do diâmetro do fio capilar, melhoria na densidade capilar de 63% vs 17% no grupo controlo e com reações adversas mínimas em comparação com o grupo controlo (74) (Figura 12).



**Figura 12: Melhoria clínica de um paciente de 24 anos com AAG após tratamento com dutasterida oral 0.5 mg e mesoterapia com dutasterida 0.025% durante 1 ano (23).**

## **7.5 Ácido Valpróico**

Conhecido por ser um antiepilético e estabilizador de humor, o ácido valpróico tem vindo a demonstrar o seu papel na queda capilar (52).

Este fármaco afeta a via Wnt/ $\beta$ -catenina, podendo induzir o crescimento capilar. Esta teoria foi comprovada através de um estudo realizada em ratos, onde se administrou ácido valpróico durante 28 dias *vs* administração com minoxidil (8). Os resultados demonstraram que é capaz de induzir crescimento capilar, através da indução da fase anágena, de forma tão eficiente como o minoxidil (73).

Um ensaio clínico em humanos analisou a eficácia do ácido valpróico *vs* placebo durante 24 semanas em 24 homens com AAG moderada, tendo-se observado um aumento significativo da quantidade total de cabelos em comparação com o grupo placebo (73).

## **7.6 SM04554**

A SM04554, molécula moduladora da via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina, foi utilizada como um potencial novo tratamento para a AAG em contexto de ensaio clínico (NCT03742518) (72). Foram selecionados 675 participantes para analisar a eficácia e segurança da SM04554 0.15% e 0.25% quando aplicada topicamente, durante 48 semanas, sendo os resultados medidos a quantidade de cabelos não-vellus na zona afetada e auto-avaliação por parte do participante através de um questionário (75,76). Adicionalmente, foi medido o valor de Ki-67, um conhecido marcador da proliferação do folículo capilar e morfogénese, no folículo capilar (17,75,76).

Os resultados foram promissores, tendo-se observado uma regeneração dos folículos capilares, e consequentemente um aumento do número de folículos e do crescimento capilar (17,75,76).

Os valores de Ki-67 encontravam-se aumentados no folículo capilar indicando ativação folicular (17,75,76). Para além disto, não foram relatadas reações adversas graves (75).

## **7.7 HST 001**

O HST 001 é um complexo estimulante capilar, constituído por fatores de crescimento sintetizados pelos fibroblastos da derme, que são proliferados em biorreatores (72). Em contexto do ensaio clínico fase I (NCT04435847), 36 participantes foram administrados intradermicamente com HST 001, nas semanas 0, 6 e 12, sendo a eficácia avaliada nas semanas 18 e 24 (72). Os resultados medidos foram dor na administração, reações adversas reportadas, alteração no crescimento capilar nas zonas afetadas e densidade capilar (72). Contudo, ainda não existe referência aos resultados deste estudo (72).

## **7.8 Baricitinib**

Este inibidor da JAK foi utilizado com sucesso em ensaios clínicos de fase II/III para o tratamento da AA grave em adultos (77), estando aprovado o seu uso pela FDA (39). Nestes ensaios clínicos, BRAVE-AA1 (NCT03570749) e BRAVE-AA2 (NCT03899259), avaliou-se a eficácia e segurança do baricitinib durante 52 semanas, tendo-se utilizado 824 e 546 participantes, respetivamente (72,78). Um dos objetivos principais é existir menos de 20% de queda capilar (72). No BRAVE-AA1, 40.9% dos doentes que administravam 4 mg de baricitinib e 21.2% daqueles que administravam 2 mg tiveram menos de 20% de queda capilar até à semana 52 (72,78). No BRAVE-AA2, 36.8% dos doentes que administraram 4 mg de baricitinib e 24.4% daqueles que administravam 2 mg tiveram menos de 20% de queda capilar até à semana 52 (72,78). Assim, os resultados foram mais promissores com a posologia de baricitinib 4 mg, 1 vez por dia (78). O perfil de segurança foi semelhante ao já conhecido anteriormente deste fármaco, sem reações adversas graves a declarar (39,78). As mais comuns foram infeções no trato respiratório superior, cefaleias, nasofaringite, acne, infeções do trato urinário e COVID-19 (39,78).

Neste momento, está a realizar-se um ensaio clínico (NCT05723198) para avaliar a segurança e eficácia do baricitinib em crianças dos 6 aos 18 anos no tratamento da alopecia grave a muito grave (72). No entanto, este ainda se encontra em fase de recrutamento (72).

## 7.9 Toxina Botulínica

A toxina botulínica é muito conhecida pelos tratamentos estéticos e dermatológicos, e mais recentemente tem sido proposta como uma opção terapêutica na AAG (23). Primeiramente, esta toxina bloqueia a libertação pré-sináptica de acetilcolina levando ao relaxamento dos músculos do couro cabeludo e a um aumento do fluxo sanguíneo, o que por sua vez, aumenta os níveis de oxigénio e diminui os níveis de DHT (79). Por outro lado, a toxina botulínica tem demonstrado ser capaz de reduzir a transcrição do gene TGF- $\beta$  (79). Na fisiologia da alopecia este é induzido após a ativação do recetor androgénico pela DHT, sendo um promotor da fibrose folicular e da miniaturização dos folículos capilares (23,79).

Em contexto de ensaio clínico (NCT05456087), 20 participantes fizeram parte deste estudo para analisar o efeito da toxina botulínica na AAG (72). Foram injetados um total de 150 IU em cada participante, tendo o estudo uma duração de 9 meses (72). Nas consultas mensais são registadas as reações adversas e é realizada documentação fotográfica e tricoscópica (72) (Figura 13). No final, os resultados quantificados foram o número de fios capilares nos folículos, números de cabelos terminais e vellus e diâmetro capilar (72). Contudo, o ensaio clínico ainda está a decorrer e ainda não existem resultados divulgados (72).



**Figura 13: Registo da documentação fotográfica e tricoscópica com melhorias clínicas após injeções de toxina botulínica durante 6 meses (79).**

Foi realizado um estudo com 40 participantes, aos quais foi administrado toxina botulínica a cada 6 semanas (23). Após 1 ano, foi observado um aumento no diâmetro da fibra capilar e na contagem capilar em 18% (23) (Figura 14).



**Figura 14: Alterações no diâmetro da fibra capilar antes da terapêutica (A), após 3 meses (B) e após 6 meses (C), sendo 0.025, 0.028 e 0.034 mm respectivamente (80).**

Devido às pequenas amostras de participantes utilizados e por não terem sido realizados follow-ups da eficácia da toxina botulínica a longo prazo, são necessários mais estudos para considerar a toxina botulínica como um tratamento útil na AAG (23,80).

### **7.10 Antagonistas dos Recetores Androgénicos**

Os antagonistas dos recetores androgénicos, como o GT20029 e a pirilutamida, parecem ser uma alternativa promissora no controlo da AAG, atuando diretamente na fisiopatologia da alopecia (23).

A pirilutamida ou KX-826 está a ser avaliada em contexto de ensaio clínico fase I (NCT04984707), com a participação de 40 pessoas, tendo como resultados medidos a incidência de reações adversas e parâmetros farmacocinéticos (72). Outro ensaio clínico (NCT05218642) quer avaliar a segurança, eficácia e tolerabilidade da pirilutamida 2.5 mg e 5 mg, uma vez por dia, *vs* placebo (72). Os resultados que irão ser medidos consistem na alteração da quantidade de cabelos não-vellus na zona afetada e avaliação da zona através de um *score* (72). Contudo ambos os ensaios clínicos ainda não apresentam resultados disponíveis (72). Se demonstrar ser segura e eficaz, a pirilutamida poderá mudar o paradigma da alopecia, atuando diretamente no recetor androgénico (23).

O GT20029, é uma molécula que está a ser avaliada num ensaio clínico de fase I. Se demonstrar ser segura e eficaz irá ser a primeira na terapêutica da queda de cabelo que recorre à tecnologia de uma quimera direcionada à degradação de proteínas (PROTAC) (23). Esta tecnologia consiste numa proteólise mediada por ubiquitina que captura o recetor androgénico, e induz a sua degradação, sendo um antagonista indireto deste recetor (23). Em contexto de ensaio clínico (NCT05428449) está a ser avaliada a sua segurança e tolerabilidade, sendo os resultados medidos a incidência de reações adversas e parâmetros farmacocinéticos (72). Porém, os resultados ainda não se encontram disponíveis (72).

## 8 Estratégias Inovadoras

Os efeitos sistêmicos das opções farmacológicas atualmente aprovadas podem levar a efeitos adversos indesejados como disfunção sexual e hipertricose, resultando numa baixa compliance e adesão (52). Assim, formulações tópicas destas substâncias ativas têm-se demonstrado preferenciais (81). Contudo, devido à baixa permeabilidade do estrato córneo, os fármacos não conseguem atingir o folículo capilar numa concentração de tratamento ótima, não trazendo os resultados esperados pelos indivíduos e levando a uma baixa adesão em alguns casos (81).

Assim, o desenvolvimento de estratégias inovadoras transdérmicas é essencial para a regeneração e crescimento capilar e para um eficiente transporte do fármaco (52). Estas estratégias vão ter como alvo a ativação das células estaminais dos folículos capilares ou a proliferação das células da papila dérmica, uma vez que os mecanismos de crescimento capilar passam por estas células (52).

### 8.1 Fotoestimulação

Também conhecida como terapia a laser de baixa intensidade, é um tratamento não invasivo, que demonstrou em vários ensaios clínicos ter um papel na estimulação capilar (52). Este laser estimula células e tecidos, influencia as funções fisiológicas, promove a angiogénese e diminui a inflamação, no entanto, o mecanismo de ação ainda não está completamente claro (51,52).

Pensa-se que a absorção do laser leva a um aumento da síntese de adenosina trifosfato (ATP), espécies reativas de oxigénio (ROS), NO e a um aumento da vasodilatação (52,82). Isto vai desencadear um aumento da taxa de proliferação celular, da oxigenação tecidual, da modulação das citocinas, dos fatores de crescimento e dos mediadores inflamatórios, resultando numa ativação das células estaminais dos folículos capilares, diminuição da atrofia folicular e num aumento de folículos na fase anágena, aumentando o crescimento e diminuindo a queda capilar (51,52,82).

O uso doméstico destes lasers é limitado devido ao elevado consumo de energia e ao grande tamanho do equipamento necessário (52). Apesar disto, já é possível encontrar aparelhos emissores de luz vermelha, constituídos por 900 micro-LEDs. (52).

A monoterapia com fotoestimulação não mostrou ser suficiente, sendo recomendado o seu uso em associação às terapêuticas convencionais, minoxidil e finasterida (52). Contudo, ainda são necessários mais estudos para perceber os indivíduos mais indicados para esta estratégia (82).

## **8.2 Estimulação por Ultrasons**

O ultrassom tem sido muito utilizado devido à sua capacidade de melhorar a permeabilidade da pele e conseqüentemente a administração transdérmica, promovendo a entrega do fármaco até ao folículo capilar em indivíduos com alopecia (52). Um dos mecanismos é a alteração na pressão, ocorrendo a disrupção da membrana endotelial e melhorando a permeabilidade (52).

Contudo, ainda não existem ensaios clínicos utilizando a técnica do ultrassom para o tratamento da alopecia, sendo necessário mais estudos (52).

## **8.3 Estimulação Elétrica**

O conceito de eletrotricogênese tem demonstrado ser uma potencial tecnologia para o crescimento capilar (52). Pode melhorar o influxo de iões de cálcio para as células da papila dérmica, aumentando a síntese de ATP e conseqüentemente a síntese proteica e a divisão celular. Em vários estudos realizados em ratos, demonstrou-se com sucesso a proliferação in vitro das células das papilas dérmicas e o aumento da expressão Wnt/  $\beta$ -catenina e Ki67 (52).

Para aumentar a adesão ao tratamento, foi desenhado um aparelho capaz de se colocar no couro cabeludo, que origina um campo elétrico não invasivo e que estimula o crescimento e regeneração capilar (52). Contudo, são necessários mais estudos e é necessário desenvolver aparelhos mais confortáveis para um uso mais prolongado (52).

## **8.4 Plasma rico em plaquetas**

Tem sido considerado como uma possível estratégia na queda capilar, consistindo em plasma autólogo com uma concentração elevada de plaquetas (23). As plaquetas contêm múltiplos fatores de crescimento, como VEGF, TGF- $\beta$  e o fator de crescimento epidérmico (EGF), estimulando os fibroblastos dermais e as células estaminais (8,23).

Um estudo em 26 humanos, onde se administrou injeções de 3 ml de plasma rico em plaquetas a cada 2 semanas durante 3 meses, observou um aumento do número de cabelos e do diâmetro da fibra capilar (8). A única reação adversa notificada foi dor temporária no local da administração (8). Contudo, são necessários mais estudos para determinar a sua segurança e eficácia na alopecia (8).

## **8.5 Microneedling**

O *microneedling* é um tratamento avançado que se tem destacado mais recentemente, uma vez que funciona como um sistema de transporte de compostos terapêuticos, melhorando a eficácia

e precisão na entrega, de uma forma indolor e minimamente invasiva, a baixo custo e permitindo auto-administração (52). Os aparelhos de *microneedling* consistem em agulhas miniaturizadas, com cerca de 100-1000  $\mu\text{m}$ , que conseguem penetrar o estrato córneo, e posteriormente os compostos atingem a derme (52).

As mais utilizadas na alopecia são as microagulhas (52,83). Estas consistem na encapsulação de um composto terapêutico num polímero biodegradável, e funcionam como um mecanismo de *poke and release* (83). Ou seja, após a penetração no estrato córneo, o polímero que forma a arquitetura da agulha dissolve-se e liberta o composto terapêutico (83). Este tipo de microagulha é bastante vantajosa, uma vez que não é preciso removê-la após a administração e apresentam uma excelente biocompatibilidade (83).

Recentemente, a utilização de microagulhas com ácido valpróico encapsulado em carboximetilcelulose, um polímero biocompatível e biodegradável, demonstrou uma melhoria na capacidade de entrega do ácido valpróico, permitindo uma maior penetração e uma maior difusão quando comparada com a administração tópica convencional (52).

Com os desenvolvimentos na área da nanotecnologia, foram realizados ensaios clínicos com administração de nanoenzimas de cério, molécula com propriedade antioxidantes, integradas em microagulhas, observando-se um aumento do crescimento capilar e uma alteração do microambiente da zona perifolicular devido à diminuição do stress oxidativo (52).

Assim, as microagulhas podem funcionar como um sistema de transporte dos compostos terapêuticos, melhorando a eficácia e precisão da entrega do composto e estimulam a re-epitelização para promover o crescimento capilar (52). No entanto, e apesar de ser indolor a administração utilizando microagulhas pode provocar eritemas locais moderados (52).

## **8.6 Matriz Extracelular Biomimética**

A medicina regenerativa é uma estratégia promissora na queda capilar, utilizando células das papilas dérmicas e células estaminais dos folículos capilares autólogos, que são transplantados para as zonas com falta de cabelo (52). Contudo, as células estaminais dos folículos capilares não proliferam *in vitro* pela ausência da matriz extracelular dos folículos, sendo essencial recriar esta matriz com um ambiente biomimético para garantir a sua proliferação (52).

Um grupo de investigadores conseguiu através de biomateriais recriar este microambiente folicular e assim conseguir ampliar as células estaminais e as células das papilas dérmicas de uma forma mais eficiente (52). Este microambiente consiste num nanofilme multi-camada

biomimético do microambiente folicular, constituído por polissacáridos como o alginato e proteínas (52). A gelatina também é frequentemente utilizada por ser semelhante ao colagénio da matriz (52). A utilização de TGF-  $\beta$ 2 como complemento permitiu a indução do estado ativo das células estaminais para regeneração durante o ciclo folicular (52).

Em relação às células das papilas dérmicas, é importante que o microambiente seja constituído por alginato, gelatina e cálcio, de modo a manter a capacidade indutiva destas células e a mimetizar a estrutura intercelular dos folículos capilares (52).

## **8.7 Nanotecnologia**

Tem sido demonstrado que as nanopartículas são vantajosas como um sistema de entrega do fármaco a nível folicular uma vez que melhoram a biodisponibilidade, aumentam a penetração na pele, permitem uma maior residência no local alvo e um transporte mais rápido até ao tecido alvo (84). Alguns exemplos de nanopartículas utilizadas para este efeito são as nanopartículas poliméricas, lipossomas e nanopartículas lipídicas (84).

## 9 Conclusão

Nos últimos anos observou-se um aumento da importância dada ao aspeto físico, nomeadamente ao cabelo, sendo que condições responsáveis pela queda capilar, como a alopecia, podem impactar a qualidade de vida e o bem estar psicossocial dos indivíduos afetados. A eficácia variável e as reações adversas das opções terapêuticas aprovadas podem originar frustração devido a resultados não satisfatórios, levando a um maior interesse por alternativas terapêuticas. Desta forma, estratégias avançadas e novas opções terapêuticas são essenciais.

Primeiramente, é crucial existir uma maior compreensão dos mecanismos subjacentes ao crescimento capilar. O folículo capilar é uma estrutura com uma organização e arquitetura complexa, representando um possível local-alvo para futuras novas terapêuticas, tal como os mecanismos de ação dos diferentes tipos de alopecia. Assim, é essencial continuar com a investigação nestas áreas, na biologia molecular e na expressão génica para o desenvolvimento de terapêuticas mais precisas e individualizadas consoante o perfil genético.

A associação da terapêutica farmacológica com suplementos e produtos cosméticos têm demonstrado ser uma vantagem no crescimento capilar. Adicionalmente, também já existem vários sistemas e estratégias não farmacológicas que promovem a estimulação do folículo capilar e melhoram a entrega do fármaco, sendo estas um bom complemento à terapêutica. Contudo, são necessários mais e maiores estudos para conclusões acerca da eficácia e segurança destes.

Em ensaios clínicos é possível encontrar várias novas terapêuticas promissoras, que pretendem atuar nos mecanismos fisiopatológicos da alopecia e na regulação dos fatores envolvidos, como as prostaglandinas, os recetores androgénicos e a via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina, podendo alterar o paradigma da atual terapêutica farmacológica da alopecia.

## Referências Bibliográficas

1. Hunt N, McHale S. The psychological impact of alopecia. Vol. 331, British Medical Journal. BMJ Publishing Group; 2005. p. 951–3.
2. Harrison S, Sinclair R. Optimal Management of Hair Loss (Alopecia) in Children. Vol. 4, Am J Clin Dermatol. 2003.
3. Katoulis AC, Christodoulou C, Liakou AI, Kouris A, Korkoliakou P, Kaloudi E, et al. Quality of life and psychosocial impact of scarring and non-scarring alopecia in women. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. 2015 Feb 1;13(2):137–41.
4. Alwaleedi SA. The involvement of androgens in human hair growth. Am J Biomed Sci. 2015 Apr;105–24.
5. Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018 Jan 1;32(1):11–22.
6. Cartwright T, Endean N, Porter A. Illness perceptions, coping and quality of life in patients with alopecia. British Journal of Dermatology. 2009 May;160(5):1034–9.
7. Mendes AP. Alopecia Androgenética: terapêutica em homens e mulheres. Centro de Informação do Medicamento, Ordem dos Farmacêuticos. 2019;
8. Valente Duarte De Sousa IC, Tosti A. New investigational drugs for androgenetic alopecia. Vol. 22, Expert Opinion on Investigational Drugs. 2013. p. 573–89.
9. Varothai S, Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: An evidence-based treatment update. Vol. 15, American Journal of Clinical Dermatology. Springer International Publishing; 2014. p. 217–30.
10. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. Vol. 57, Endocrine. Humana Press Inc.; 2017. p. 9–17.
11. Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb RM. Hair Growth and Disorders.
12. Wolff K, Johnson RA, Saavedra A. Dermatologia de Fitzpatrick: atlas e texto. 8th edition. McGraw Hill Education, editor.

13. Natarelli N, Gahoonia N, Sivamani RK. Integrative and Mechanistic Approach to the Hair Growth Cycle and Hair Loss. Vol. 12, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2023.
14. Anzai A, Wang EHC, Lee EY, Aoki V, Christiano AM. Pathomechanisms of immune-mediated alopecia. Vol. 31, International Immunology. Oxford University Press; 2019. p. 439–47.
15. Salim S, Kamalasanan K. Controlled drug delivery for alopecia: A review. Vol. 325, Journal of Controlled Release. Elsevier B.V.; 2020. p. 84–99.
16. Jayanto Kelutur F, Mustarichie R. Molecular Docking of The Potential Compound from Cocoa Shells (*Theobroma cacao* L.) Against Androgen Receptor: A Review [Internet]. Article in Journal of Global Pharma Technology. 2020. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
17. Hwang S Bin, Park HJ, Lee BH. Hair-Growth-Promoting Effects of the Fish Collagen Peptide in Human Dermal Papilla Cells and C57BL/6 Mice Modulating Wnt/ $\beta$ -Catenin and BMP Signaling Pathways. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 1;23(19).
18. Gordon K, Gordon K, Tosti A. Alopecia: evaluation and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2011 Jul;101.
19. Chu TW, Santos L, McElwee KJ. Biology of the hair follicle and mechanisms of nonscarring and scarring alopecia. *Semin Cutan Med Surg*. 2015 Jun 1;34(2):50–6.
20. Macbeth A, Harries M. Hair loss in hospital medicine: a practical guide. *Br J Hosp Med*. 2012;
21. Wang E, McElwee KJ. Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? *Dermatol Ther*. 2011 May;24(3):337–47.
22. Beers M. *The Merck Manual of Medical Information*.
23. Saceda-Corralo D, Domínguez-Santas M, Vañó-Galván S, Grimalt R. What's New in Therapy for Male Androgenetic Alopecia? *Am J Clin Dermatol*. 2023 Jan 1;24(1):15–24.
24. Fabbrocini G, Cantelli M, Masarà A, Annunziata MC, Marasca C, Cacciapuoti S. Female pattern hair loss: A clinical, pathophysiologic, and therapeutic review.

- Vol. 4, *International Journal of Women's Dermatology*. Elsevier Inc.; 2018. p. 203–11.
25. Martinez-Jacobo L, Villarreal-Villarreal CD, Ortiz-López R, Ocampo-Candiani J, Rojas-Martínez A. Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia. Vol. 84, *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2018. p. 263–8.
  26. Rivitti EA. Alopecia Areata: revisão e atualização. Vol. 80, *An Bras Dermatol*. 2003.
  27. Whiting DA. Histopathologic Features of Alopecia Areata A New Look [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
  28. Papadopoulos AJ, Schwartz RA, Janniger CK. Alopecia Areata Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy.
  29. Pratt CH, King LE, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. Vol. 3, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group; 2017.
  30. Mella JM, María ;, Perret C, Manzotti M, Hugo ;, Catalano N, et al. Efficacy and Safety of Finasteride Therapy for Androgenetic Alopecia: A Systematic Review [Internet]. Vol. 146, *Arch Dermatol*. 2010. Available from: <https://jamanetwork.com/>
  31. Gupta AK, Talukder M. Topical finasteride for male and female pattern hair loss: Is it a safe and effective alternative? Vol. 21, *Journal of Cosmetic Dermatology*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 1841–8.
  32. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, Maria Piraccini B, Tosti A. Finasteride Treatment of Female Pattern Hair Loss [Internet]. Vol. 142, *Arch Dermatol*. 2006. Available from: <https://jamanetwork.com/>
  33. Andy G, John M, Mirna S, Rachita D, Michael K, Maja K, et al. Controversies in the treatment of androgenetic alopecia: The history of finasteride. *Dermatol Ther*. 2019 Mar 1;32(2).
  34. Gupta AK, Carviel J, MacLeod MA, Shear N. Assessing finasteride-associated sexual dysfunction using the FAERS database. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017 Jun 1;31(6):1069–75.

35. Suchonwanit P, Iamsumang W, Leerunyakul K. Topical finasteride for the treatment of male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: a review of the current literature. Vol. 33, *Journal of Dermatological Treatment*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 643–8.
36. 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 Oct 1;52(10):842–9.
37. Javadzadeh Y, Shokri J, Hallaj-Nezhadi S, Hamishehkar H, Nokhodchi A. Enhancement of percutaneous absorption of Finasteride by cosolvents, cosurfactant and surfactants. *Pharm Dev Technol*. 2010 Dec;15(6):619–25.
38. Monti D, Tampucci S, Burgalassi S, Chetoni P, Lenzi C, Pirone A, et al. Topical formulations containing finasteride. Part I: In vitro permeation/penetration study and in vivo pharmacokinetics in hairless rat. *J Pharm Sci*. 2014;103(8):2307–14.
39. Infomed [Internet]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
40. Finasterida solução: Cantabria [Internet]. [cited 2023 Sep 5]. Available from: <https://www.cantabrialabs.pt/produtos/medicamentos/finasterida-cantabria-2-275mg-ml-solucao-para-pulverizacao-cutanea/>
41. Piraccini BM, Blume-Peytavi U, Scarci F, Jansat JM, Falqués M, Otero R, et al. Efficacy and safety of topical finasteride spray solution for male androgenetic alopecia: a phase III, randomized, controlled clinical trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022 Feb 1;36(2):286–94.
42. Feaster B, Onamusi T, Cooley JE, McMichael AJ. Oral minoxidil use in androgenetic alopecia and telogen effluvium. *Arch Dermatol Res*. 2023 Mar 1;315(2):201–5.
43. Gupta AK, Talukder M, Venkataraman M, Bamimore MA. Minoxidil: a comprehensive review. Vol. 33, *Journal of Dermatological Treatment*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 1896–906.
44. Modha JD, Pathania YS. Comprehensive review of oral minoxidil in alopecia. Vol. 21, *Journal of Cosmetic Dermatology*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 5527–31.

45. LEF - serviço de apoio a farmácias [Internet]. [cited 2023 Aug 5]. Available from: [https://www.lef.pt/pt/servicos/Paginas/Apoio\\_Farmacias.aspx](https://www.lef.pt/pt/servicos/Paginas/Apoio_Farmacias.aspx)
46. Aurelio H, Tosti A. Role of Oral Minoxidil in Patterned Hair Loss. *Indian Dermatology*. 2022 Mar 1;
47. Pindado Ortega C, Saceda-Corralo D, Vañó-Galván S. Oral Minoxidil for Female Pattern Hair Loss and Other Alopecias. Vol. 110, *Actas Dermosifiliogr*. 2019.
48. Klein EJ, Karim M, Shapiro J, Sicco K Lo. Comparing combination low-dose oral minoxidil and topical minoxidil with oral minoxidil alone for the treatment of non-scarring alopecia: A retrospective chart review. Vol. 21, *Journal of Cosmetic Dermatology*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 6473–5.
49. York K, Meah N, Bhojrul B, Sinclair R. Treatment review for male pattern hair-loss. Vol. 21, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 603–12.
50. Friedman ES, Friedman PM, Cohen DE, Washenik K. Allergic contact dermatitis to topical minoxidil solution: Etiology and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(2):309–12.
51. Ashique S, Sandhu NK, Haque SN, Koley K. A Systemic Review on Topical Marketed Formulations, Natural Products, and Oral Supplements to Prevent Androgenic Alopecia: A Review. Vol. 10, *Natural Products and Bioprospecting*. Springer; 2020. p. 345–65.
52. Mai Q, Han Y, Cheng G, Ma R, Yan Z, Chen X, et al. Innovative Strategies for Hair Regrowth and Skin Visualization. Vol. 15, *Pharmaceutics*. MDPI; 2023.
53. Guo H, Gao WV, Endo H, McElwee KJ. Experimental and early investigational drugs for androgenetic alopecia. Vol. 26, *Expert Opinion on Investigational Drugs*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 917–32.
54. Thompson JM, Mirza MA, Park MK, Qureshi AA, Cho E. The Role of Micronutrients in Alopecia Areata: A Review. Vol. 18, *American Journal of Clinical Dermatology*. Springer International Publishing; 2017. p. 663–79.
55. Pourang A, Mesinkovska NA. New and Emerging Therapies for Alopecia Areata. *Drugs*. 2020 May 1;80(7):635–46.

56. El-Esawy FM, Hussein MS, Ibrahim Mansour A. Serum biotin and zinc in male androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Oct 1;18(5):1546–9.
57. Qi SS, Shi W di, Xu F, Sheng Y yu, Hu R ming, Miao Y, et al. The clinical efficacy and safety of oral compound glycyrrhizin in adult patients with mild-to-moderate active alopecia areata: A randomized controlled study. *Eur J Integr Med*. 2019 Dec 1;32.
58. Gupta T. A cannabinoid Hairy-Tale: Hair loss or hair gain?
59. Evron E, Juhasz M, Babadjouni A, Mesinkovska NA. Natural Hair Supplement: Friend or Foe? Saw Palmetto, a Systematic Review in Alopecia. Vol. 6, *Skin Appendage Disorders*. S. Karger AG; 2020. p. 329–37.
60. Ring CHK. *Nutraceuticals for Androgenetic Alopecia*. 2022;
61. Mulinari-Brenner F, Soares IF. Alopecia androgenética masculina: uma atualização. Vol. 18, *Rev. Ciênc. Méd*. 2009.
62. Orasan MS, Bolfa P, Coneac A, Muresan A, Miha C. Topical products for human hair regeneration: a comparative study on an animal model. *Ann Dermatol*. 2016 Feb 1;28(1):65–73.
63. Aminexil clinical- tratamento para homem dercos technique [Internet]. [cited 2023 Jul 24]. Available from: (<https://www.vichy.pt/capilares/aminexil-clinical-5-tratamento-para-homem-dercos-technique/p46875.aspx>)
64. Dressler C, Blumeyer A, Rosumeck S, Arayesh A, Nast A. Efficacy of topical caffeine in male androgenetic alopecia. Vol. 15, *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. NLM (Medline); 2017. p. 734–41.
65. Dhurat R, Chitallia J, May TW, Jayaraaman AM, Madhukara J, Anandan S, et al. An Open-Label Randomized Multicenter Study Assessing the Noninferiority of a Caffeine-Based Topical Liquid 0.2% versus Minoxidil 5% Solution in Male Androgenetic Alopecia. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018 Jan 1;30(6):298–305.
66. Folstim/ Iraltone- champô fortificante [Internet]. [cited 2023 Jul 24]. Available from: (<https://www.cantabrialabs.pt/produtos/dermatologia/capilares/folstim/iraltone-champo-fortificante/> )

67. Ducray Neoptide Expert serum antiqueda para o crescimento do cabelo [Internet]. [cited 2023 Jul 24]. Available from: <https://www.ducray.com/pt-pt/p/neoptide-expert-serum-antiqueda-para-o-crescimento-do-cabelo-3282770153255-2a18b894>).
68. Shin SY, Kwon JE, Kim S, Lee YG, Park S, Kang SC. Hair Regeneration Effects of Lespedeza bicolor Extract In Vivo and In Vitro. *Applied Sciences* (Switzerland). 2022 Mar 1;12(6).
69. Lazartigue sérum fortificante na queda [Internet]. [cited 2023 Jul 24]. Available from: <https://pt.lazartigue.com/products/serum-fortificante-queda-reacional>
70. Lueangarun S, Panchaprateep R. An Herbal Extract Combination (Biochanin A, Acetyl tetrapeptide-3, and Ginseng Extracts) versus 3% Minoxidil Solution for the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2020;
71. Vañó-Galván S, Camacho F. Novedades terapéuticas en tricología. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Apr;108(3):221–8.
72. Clinical Trials [Internet]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/>
73. Kelly Y, Blanco A, Tosti A. Androgenetic Alopecia: An Update of Treatment Options. Vol. 76, *Drugs*. Springer International Publishing; 2016. p. 1349–64.
74. Moftah N, Moftah N, Abd-Elaziz G, Ahmed N, Hamed Y, Ghannam B, et al. Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: Photographic, morphometric and ultrastuctural evaluation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013 Jun;27(6):686–93.
75. Deliencourt-Godefroy G, Biochem S, Hajdu A. Safety and biopsy outcomes of a topical treatment (SM04554) for male androgenetic alopecia: Results from a phase 2 trial.
76. Deshmukh V, Pedraza M, Barroga C, Seykora J, Yazici Y. A small molecule modulator of the wnt pathway (SM04554) as a potential topical treatment for androgenetic alopecia. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017 May;137(5):S122.

77. Acad Dermatol. Treatment of moderate-to-severe alopecia areata in adolescents with baricitinib: A retrospective review of 29 patients.
78. Kwon O, Senna MM, Sinclair R, Ito T, Dutronc Y, Lin CY, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol*. 2023 May 1;24(3):443–51.
79. Nassar A, Abdel-Aleem H, Samir M, Khattab FM. Efficacy of botulinum toxin A injection in the treatment of androgenic alopecia: A Comparative Controlled Study. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Oct 1;21(10):4261–8.
80. Tian K, Zou J. A study of combination unilateral subcutaneous botulinum toxin a treatment for androgenetic alopecia. 2022.
81. Roque L V., Dias IS, Cruz N, Rebelo A, Roberto A, Rijo P, et al. Design of Finasteride-Loaded Nanoparticles for Potential Treatment of Alopecia. *Skin Pharmacol Physiol*. 2017 Aug 1;30(4):197–204.
82. Afifi L, Maranda EL, Zarei M, Delcanto GM, Falto-Aizpurua L, Kluijfhout WP, et al. Low-level laser therapy as a treatment for androgenetic alopecia. Vol. 49, *Lasers in Surgery and Medicine*. John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 27–39.
83. Sartawi Z, Blackshields C, Faisal W. Dissolving microneedles: Applications and growing therapeutic potential. Vol. 348, *Journal of Controlled Release*. Elsevier B.V.; 2022. p. 186–205.
84. Fang CL, Aljuffali IA, Li YC, Fang JY. Delivery and targeting of nanoparticles into hair follicles. Vol. 5, *Therapeutic Delivery*. Future Science Ltd; 2014. p. 991–1006.

# Anexos

## A1. Caso Clínico na Farmácia Comunitária

Tive a oportunidade de realizar o estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia Varela, no Carregado. Para além da dispensa e aconselhamento farmacêutico, a Farmácia Varela possui outros serviços diferenciadores, dos quais destaco o Serviço de Avaliação e Acompanhamento Dermofarmacêutico (SAAD). Este serviço é realizado por uma farmacêutica especialista em dermofarmácia, a Dra Joana Marques, tendo como função a avaliação do estado da pele, do couro cabeludo e da fibra capilar, promovendo uma melhor qualidade de vida e bem estar dos utentes.

Neste serviço, tive a oportunidade de contactar com vários utentes, nomeadamente um que apresentava sintomas consistentes com alopecia areata, o que me permitiu fazer uma interligação com o tema da minha monografia.

### Caso clínico

Em março, o utente deslocou-se à Farmácia Varela por ter sentido uma ereção dos pêlos seguida de uma queda intensa e por apresentar uma pelada característica em forma redonda no couro cabeludo. Após visualização do couro cabeludo e dos folículos capilares com o digital microscope 1600x, observou-se vermelhidão, estando esta associada à inflamação dos folículos devido aos infiltrados linfocíticos.



- Aconselhamento: champô de cetoconazol para despiste de uma possível causa fúngica, minoxidil em solução, champô anti-queda com cafeína e outros compostos estimulantes.

Em abril, interrompeu a utilização do champô de cetoconazol porque a inflamação persistia.

Regressou em maio, com diminuição da vermelhidão na zona da pelada e um aumento do crescimento capilar bastante notório. No entanto, com novas peladas no couro cabeludo e barba.



- Aconselhamento: continuar tratamento em todas as zonas afetadas

Em junho, o utente regressou com melhoria das zonas anteriormente afetadas, sendo notória o crescimento capilar e o aumento da densidade capilar. O crescimento capilar na zona da pelada ocorreu maioritariamente na zona da periferia, existindo pêlos com e sem coloração.

Contudo, desta vez o utente apresentava uma pelada característica de alopecia no abdómen. Após considerações, a farmacêutica aconselhou o utente a procurar ajuda médica para uma possível terapêutica oral e sistémica, uma vez que a situação previamente descrita estava a alastrar-se para outras regiões do corpo.

**Consentimento para cedência de direitos de imagem**

Declaro autorizar a cedência das minhas imagens, obtidas pelo Serviço de Avaliação e Aconselhamento Dermofarmacêutico na Farmácia Varela, para utilização na Monografia intitulada "O que há de novo no tratamento para a alopecia?" escrita por Carolina Varela, aluna do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, cujo objetivo me foi explicado, sendo as imagens tratadas de forma confidencial e anónima.

Carregado, 31 de Maio de 2023

Assinatura  
Rafael Charqueira

## A2. Técnica de preparação do manipulado de cápsulas de minoxidil

Constituintes	Quantidade
Minoxidil (1)	Para 91 cápsulas: 45,50 mg = 0,0455 g ( $M_{act}$ ) Para 100 cápsulas: 50 mg = 0,0500 g ( $M_{act}$ )
Corante (2) (ex.: riboflavina ou fosfato sódico de riboflavina- coloração amarela)	Quantidade mínima necessária para corar a substância activa (< 0,001 g)
Amido de milho (bem seco) ou Celulose microcristalina (preferencialmente, por não ser absorvida pelo tracto gastro-intestinal) ou Excipiente nº1 Fagion (celulose microcristalina + sílica coloidal) ou Celulose microcristalina + Estearato de magnésio (para minimizar problemas no escoamento do pó) (3)	[a determinar]
Involúcos de gelatina dura, Capsugel® (tamanho a determinar)	90 ou 99 cápsulas, conforme aplicável (1)

(1) Recomenda-se que considere um excesso de 10% (9 cápsulas) para realização dos ensaios de controlo de qualidade e um excesso de 1 cápsulas para compensar eventuais perdas durante a preparação. Caso não pretenda preparar este excesso de cápsulas, quer sejam abertas aquando do controlo de qualidade, poderá optar por um método de controlo não destrutivo, no qual deverá pesar individualmente todas as cápsulas cheias, descontar o valor médio do peso do invólucro – ver boletim de análise- e assim determinar o desvio e se o mesmo se encontra dentro dos limites (ver mais detalhe em controlo de qualidade, no final do e-mail)

(2) Sempre que a substância ativa se apresente numa quantidade extremamente reduzida (da ordem dos mg) e apresente uma coloração igual à dos restantes componentes da mistura (coloração branca), é conveniente recorrer à utilização de um pó corado, como o fosfato sódico de riboflavina (ou qualquer um dos corantes inscritos no Capítulo 6 "Coloração de Medicamentos" da FP VII), de modo a visualizar a operação de mistura e a garantir a homogeneidade da mistura final. Desaconselha-se o uso de corantes azóicos – em particular da tartrazina –, já que são os mais suscetíveis de causar reações de sensibilização. O corante é misturado com o pó que se encontra em menor quantidade, de modo a conferir-lhe uma coloração que permita visualizar a sua perfeita mistura com os restantes componentes. **A quantidade de corante a adicionar deverá ser a menor possível, tendo em conta os objetivos referidos.**

### Técnica de preparação

1. Conhecer o número total de cápsulas que se pretendem preparar ( $N = 90$  cáps)
2. Calcular a quantidade de substância activa ( $M_{act}$ ), de modo a preparar  $N+10\%+1$  cápsulas= 100 cápsulas ou  $N+1$  cápsulas=91 cápsulas, conforme aplicável
3. Pesar e pulverizar o minoxidil em almofariz de vidro;
4. Determinar em proveta o volume ( $V_1$ ) ocupado pela massa de pó anterior ( $M_{act}$ ):

(recomenda-se a determinação da densidade aparente do pó com base no seguinte procedimento simplificado):

Usando uma proveta de diâmetro reduzido, determinar o volume ocupado pela massa de substância activa (rigorosamente pesada), batendo com a proveta numa superfície plana até que o valor lido na respetiva escala permaneça inalterado.

$V_1$  = volume (ml) ocupado pela massa de substância activa para preparar 100 ou 91 cápsulas

5. Dividir este volume ( $V_1$ ) pelo número total de cápsulas a preparar (100 ou 91 cap.) determinando o volume por cápsula ( $V_2$ );
6. Escolher, através da tabela seguinte, a cápsula com o volume imediatamente superior a  $V_2$  ( $V_C$ ):

7. Multiplicar  $V_C$  por 100 ou 91 cápsulas, conforme aplicável para ter o volume total das cápsulas a preparar =>  $(V_3)$
8. Calcular a quantidade de diluente a utilizar para garantir o correto enchimento das cápsulas de volume escolhido da tabela acima descrita

**Enchimento de 100%=> Vdiluente (VD) =  $V_3 - V_1$**

9. Determinar a densidade aparente do diluente em proveta, de modo a verificar qual o volume ocupado pela massa de diluente necessária ao enchimento a 100% de 100 ou 91 cápsulas (VD)

(recomenda-se a determinação da densidade aparente do pó com base no seguinte procedimento simplificado):

- Usando uma proveta de diâmetro reduzido, determinar o volume ocupado por uma massa conhecida do diluente (x), batendo com a proveta numa superfície plana até que o valor lido na respetiva escala permaneça inalterado.
- $X = V_{\text{ocupado}}$  pela massa de x de diluente
- VD = volume (ml) ocupado pela massa de diluente para preparar 100 ou 91 cápsulas

10. Adicionar, pelo método da diluição geométrica, a massa total da substância ativa ( $M_{\text{act. total}}$ ) à menor quantidade necessária de corante (fosfato sódico de riboflavina, até máx. 1 mg), de modo a obter uma mistura de coloração amarela homogênea;

A mistura de pós deve ser realizada de acordo com o MÉTODO DA DILUIÇÃO GEOMÉTRICA:

- a. Colocar no almofariz de vidro ou no misturador o componente que se encontra em menor quantidade e adicionar um volume semelhante do componente que se encontra em maior quantidade;
- b. Misturar em movimentos rotatórios
- c. Repetir a operação, adicionando à mistura, de cada vez, volumes do componente dominante semelhantes ao volume da mistura, até ao completo esgotamento do primeiro
- d. Misturar em movimentos rotatórios até obtenção de pó com coloração homogênea

11. Colocar o corpo de 99 ou 90 cápsulas no encapsulador e proceder ao enchimento e fecho das mesmas (**rejeitar a mistura de pós excedente**);

NOTA 1: durante o enchimento "bater" ligeiramente com os pés do encapsulador na bancada de modo a melhorar o escoamento do pó ou, se aplicável, colocar o encapsulador em placa vibratória para encapsuladores

13. Proceder ao controlo de qualidade (ver Formulário Galénico Português, Cap. 3.1. Ponto 7 ou consultar abaixo "Outros esclarecimentos");

14. Embalar e rotular.

Acondicionamento:

Conservar em embalagem estanque e opaca, em local seco e fresco e ao abrigo da luz.

Prazo de utilização:

Não se encontram descritos estudos de estabilidade para este manipulado. Assim, podemos atribuir, de acordo com as normas gerais de atribuição de prazos de utilização aos medicamentos manipulados da Farmacopeia Americana (USP), um prazo de utilização máximo de 180 dias, desde que este não exceda o prazo de validade de nenhum dos constituintes do medicamento manipulado.

**NOTA:** O prazo de utilização não é superior ao menor prazo de validade dos constituintes do medicamento manipulado e caso o prazo calculado dessa forma seja superior a 6 meses, é adotado um prazo de utilização máximo de 6 meses.