

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**Faculdade de Farmácia**  
**Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso**

**MEDICAMENTOS ANTIANDRÓGENOS DE USO ORAL PARA O TRATAMENTO  
DA ALOPECIA ANDROGÊNICA**

**Renan Teixeira da Silva**

Porto Alegre, julho de 2011.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**Faculdade de Farmácia**  
**Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso**

**MEDICAMENTOS ANTIANDRÓGENOS DE USO ORAL PARA O TRATAMENTO  
DA ALOPECIA ANDROGÊNICA**

**Renan Teixeira da Silva**

**Profa. Dra. Sílvia Stanisçuaski Guterres**

Orientadora

**Msc. Denise Soledade Jornada**

Co-orientadora

Porto Alegre, julho de 2011.

## **APRESENTAÇÃO**

Este trabalho é apresentado na forma de monografia, como requisito para a graduação em farmácia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) 1 e 2.

## **RESUMO**

A alopecia androgênica (AAG) é a forma mais comum de perda de cabelos acometendo tanto homens quanto mulheres. Caracteriza-se por um processo progressivo de miniaturização dos folículos capilares, resultando no desaparecimento visual dos mesmos. O desenvolvimento dessa patologia é dependente da suscetibilidade genética sendo desencadeada pela ação de hormônios andrógenos. A sua progressão segue padrões definidos entre os gêneros e a perda de cabelos, mesmo sendo uma condição benigna, pode interferir na auto-estima e qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Nesse sentido, o presente trabalho apresenta as alternativas terapêuticas antiandrogênicas de uso oral aplicadas no tratamento da AAG, bem como as diferenças dos tratamentos entre pacientes do sexo masculino e feminino.

**PALAVRAS-CHAVE:** alopecia androgênica, finasterida, dutasterida, acetato de ciproterona, espironolactona, flutamida.

### **3. ABSTRACT**

Androgenic alopecia (AGA) is the most common form of hair loss that affects both men and women. It is characterized by a progressive miniaturization of hair follicles, resulting in the hair visual disappearance. The development of this pathology is dependent on genetic susceptibility and is triggered by the action of androgen hormones. The pathology progression follows a definite pattern for both genders and, even as a benign condition, may interfere with self-esteem and quality of life of affected individuals. In that sense, the present work presented the oral antiandrogenic therapies applied in the treatment of AGA and the difference of treatment between males and females.

**KEYWORDS:** androgenic alopecia, finasteride, dutasteride, cyproterone acetate, spironolactone, flutamide.

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| 1. Introdução.....   | 6  |
| 2. Objetivo.....   | 7  |
| 3. Metodologia.....  | 8  |
| 4. Revisão da Literatura.....  | 9  |
| 4.1. Estrutura do Cabelo.....  | 9  |
| 4.2. Ciclo de Crescimento Capilar.....                                 | 11 |
| 4.3. Alopecia Androgênica.....   | 13 |
| 4.4. O papel dos andrógenos na ocorrência da alopecia androgênica..... | 15 |
| 4.5. Os padrões de manifestação da alopecia androgênica.....           | 19 |
| 4.6. Impacto Psicológico da Alopecia Androgênica.....                  | 21 |
| 4.7. Manejo Terapêutico.....   | 22 |
| 4.7.1. Finasterida.....  | 24 |
| 4.7.2. Dutasterida.....  | 28 |
| 4.7.3. Acetato de Ciproterona.....                                     | 31 |
| 4.7.4. Espironolactona.....  | 33 |
| 4.7.5. Flutamida.....  | 36 |
| 5. Considerações Finais.....   | 39 |
| 6. Referências.....  | 40 |

## 1. INTRODUÇÃO

A pele, como o maior órgão do corpo humano, possui os pelos como estruturas anexas especializadas, as quais apresentam funções de barreira atuando na regulação das trocas térmicas e hídricas, na proteção frente às radiações ultravioletas, na proteção mecânica e nas percepções táteis (ROBBINS, 2000). Além disso, a sua apresentação estética possui um significado sócio-cultural importante que caracteriza, marca e, muitas vezes, segrega gêneros e grupos sociais (MAIER, 2008). A valorização do cabelo na sociedade é bastante destacada devido à simbologia que representa para o indivíduo. Através da história ele vem sendo relacionado com vitalidade, saúde e até mesmo virilidade, constituindo uma preocupação estética entre homens e mulheres. Situações que envolvem a queda dos cabelos, levando até uma condição denominada alopecia, podem influenciar negativamente as relações interpessoais e sociais dos indivíduos acometidos (VOGT *et al.*, 2008).

Na área clínica, as desordens que envolvem as mudanças no padrão de crescimento dos pelos (crescimento excessivo ou sua queda) tem sido investigadas em estudos que analisam principalmente os mecanismos que levam a essas patologias e o envolvimento que os hormônios sexuais tem no ciclo de crescimento capilar (MAIER, 2008).

## **2. OBJETIVO**

O objetivo da presente monografia foi realizar um estudo de revisão da literatura científica sobre as terapêuticas aplicadas no tratamento antiandrógeno, por via oral, da alopecia androgênica masculina e feminina.

### 3. METODOLOGIA

Para a elaboração deste trabalho foi realizado um levantamento da literatura científica presente em artigos, bem como em fontes terciárias físicas e eletrônicas pertinentes acerca do assunto. Foram consultadas as bases de dados *PubMed* e *Science direct*, no período compreendido entre março e maio de 2011, utilizando principalmente as seguintes palavras-chave: *Androgenic Alopecia, Hair Loss, Pattern baldness, finasteride, dutasteride, spironolactone, flutamide* e *cyproterone acetate*. Foram selecionados os artigos em língua inglesa e portuguesa sem restrição ao ano e tipo de publicação. As referências citadas nos artigos localizados na busca inicial foram também avaliadas de forma a ampliar o resultado da pesquisa.

## 4. REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1. Estrutura do cabelo

Os pelos estão distribuídos ao longo do corpo com diferentes expressões fenotípicas dependendo da localização. No couro cabeludo os pelos são denominados cabelos e apresentam uma maior extensão (em comprimento) quando comparados com os demais do corpo (VOGT *et al.*, 2008).

Cada fio capilar localiza-se em uma estrutura denominada unidade pilosebácea, a qual é formada por uma invaginação do epitélio. Essa unidade é então composta pela haste (parte visível do pelo que se projeta para fora da pele), bulbo, região do bojo, papila dérmica, músculo eretor do pelo e glândula sebácea conforme ilustrado na Figura 1 (LAI-CHEONG *et al.*, 2009).

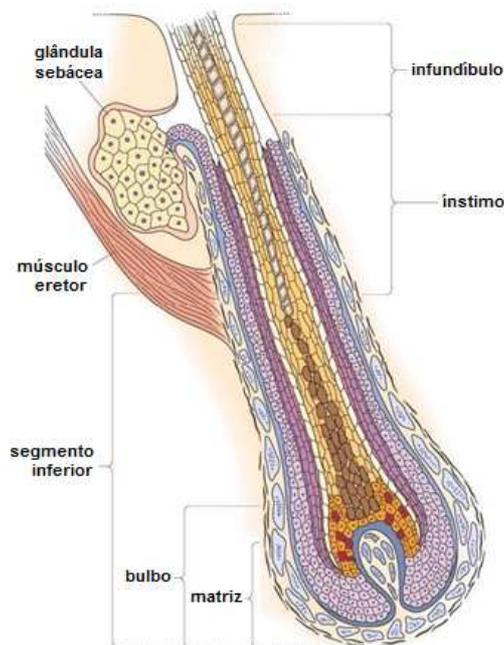


Figura 1. Representação gráfica do folículo piloso (HABIF, 2004).

Os folículos pilosos são formados precocemente no desenvolvimento fetal, iniciando-se na nona semana de gestação, envolvendo mudanças morfológicas celulares epiteliais dependentes de sinalizações entre epiderme e mesenquima subjacente (DRAELOS, 2000). São formados por invaginações do epitélio abrangendo uma área da derme chamada de papila dérmica que é amplamente

suprida de vasos sanguíneos e inervação sensorial (LAI-CHEONG *et al.*, 2009). O tamanho e o diâmetro da haste relacionam-se com o local e a profundidade do folículo piloso. Pelos com hastes de diâmetros e comprimentos maiores são aqueles que estão mais profundamente inseridos na derme e que possuem uma quantidade maior de células presentes na papila dérmica (DRAELOS, 2000; MAIER, 2008).

Juntamente com a papila dérmica na base do folículo, encontra-se o bulbo, estrutura formada conjuntamente por células denominadas queratinócitos, onde ocorrem as divisões celulares e onde o crescimento da haste do pelo origina-se (BLANPAIN e FUCHS, 2006). Outra estrutura responsável pelo desenvolvimento da haste é a região do bojo, uma porção protuberante que é considerada como um depósito de células multipotente tanto epiteliais como melanocíticas (BLANPAIN e FUCHS, 2006). Evidências sugerem que as células da região do bojo podem ascender para a epiderme ou aprofundar-se para se diferenciar em células da matriz (ALONSO e FUCHS, 2006).

Estima-se que cada indivíduo possua aproximadamente cinco milhões de folículos pilosos, sendo que dentre esses de 80.000 a 150.000 encontram-se no escalpo (KRAUSE e FOITZIK, 2006). Os pelos distribuem-se por toda a superfície do corpo, exceto nos lábios, na planta dos pés, palma das mãos e mucosa genital (VOGT *et al.*, 2008).

Os pelos ainda são caracterizados quanto à localização e estágio de maturação, sendo eles: lanugem, intermediário, *velus* e terminal. Esses tipos de pelos podem converter-se entre essas categorias modificando principalmente o comprimento e espessura da fibra capilar (VOGT *et al.*, 2008).

O pelo tipo lanugem tem sua formação inicial no período fetal constituindo-se em um pelo fino, curto, fracamente pigmentado e com ausência de medula em sua estrutura (ROBBINS, 2000). Após o nascimento, tem-se o surgimento do pelo intermediário, o qual substitui o tipo lanugem. Da mesma forma, sua constituição apresenta-se fracamente pigmentada e fina, porém com presença de medula em parte de sua extensão (VOGT *et al.*, 2008).

O pelo tipo *velus* é distribuído em grande parte do corpo incluindo o couro cabeludo, onde pode representar entre 7% e 25% do total de pelos desta área (VOGT *et al.*, 2008). Na sua constituição, o pelo *velus* apresenta-se curto e fracamente pigmentado, sendo que o folículo não penetra profundamente na pele, não atingindo a camada subcutânea (VOGT *et al.*, 2008).

O quarto tipo de pelo é denominado terminal. Esse possui um comprimento maior e é mais espesso que os demais, além de ser pigmentado (VOGT *et al.*, 2008). Seu comprimento pode variar conforme a localização no corpo, sendo que no couro cabeludo pode chegar a comprimentos maiores que um metro (ROBBINS, 2000). Em comparação com o tipo *velus*, que possui poucas células na papila dérmica, o pelo terminal possui entre 200 e 400 células tendo um tamanho consideravelmente maior (VOGT *et al.*, 2008).

#### **4.2. Ciclo de crescimento capilar**

O desenvolvimento e renovação capilar seguem um padrão cíclico nos folículos pilosos, alternando fases de crescimento, regressão e repouso (ALONSO e FUCHS, 2006). Esses ciclos de renovação provavelmente decorrem devido a danos aos fios de cabelo ou sua perda por agressões ambientais, também podendo ser um sistema protetor dos queratinócitos em divisão frente aos danos oxidativos sofridos pelas altas taxas de divisão celular (KRAUSE e FOITZIK, 2006; MAIER, 2008). Essas diferentes fases podem ser classificadas em três estágios distintos nos folículos pilosos: fase anágena, fase catágena e fase telógena como ilustrado pela Figura 2, sendo que cada folículo tem uma duração diferente para cada fase (STENN e PAUS, 2001).

A fase anágena caracteriza-se pelo desenvolvimento e crescimento do pelo que se desenvolve a partir da papila dérmica. A anagênese pode durar de dois a três anos em algumas partes do corpo, sendo que no couro cabeludo pode chegar a durar até seis anos (ALONSO e FUCHS, 2003). Dos folículos existentes no couro cabeludo cerca de 90% encontram-se nesta fase de crescimento ativo (MAIER, 2008). Essa fase é caracterizada por uma grande atividade metabólica e elevada taxa mitótica nas células da matriz do folículo piloso (ROBBINS, 2000; ALONSO e FUCHS, 2003).

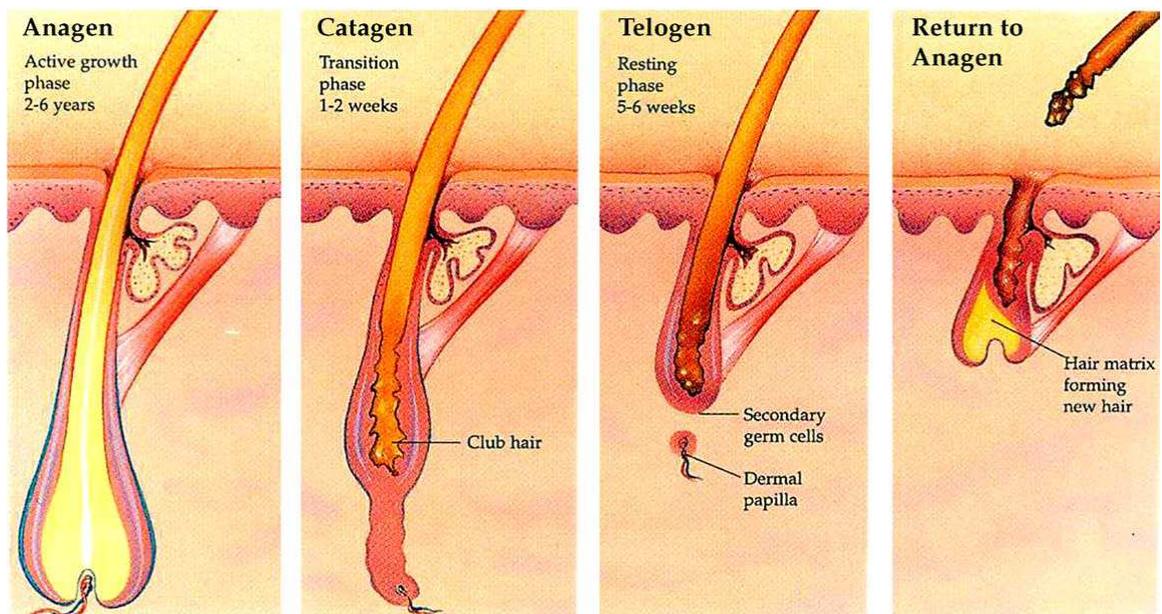


Figura 2. Ciclo de crescimento capilar (SINCLAIR, 2004).

A fase posterior a anágena inicia-se quando o suprimento de células da matriz declina devido ao seu limitado número de divisões celulares, conduzindo o folículo à fase denominada catágena. Essa fase configura-se pela transição entre as fases anágena e telógena, sendo que as células do folículo entram em involução e apoptose, processo que dura de três a quatro semanas (ALONSO e FUCHS, 2003; VOGT *et al.*, 2008). Durante essa fase a parte mais inferior da haste do pelo adquire um formato arredondado e retrai para um terço da sua profundidade normal, passando a chamar-se *club hair*. A papila dérmica é preservada, porém torna-se condensada ficando localizada nas proximidades do terço superior do folículo (ALONSO e FUCHS, 2003).

Na fase telógena o folículo piloso entra em um estado de repouso, processo que ocorre após o período de regressão e dura de dois a quatro meses. Cerca de 10 % dos folículos pilosos do couro cabeludo estão nessa fase do ciclo capilar. Um novo ciclo inicia-se dependendo da sinalização da papila dérmica, ocorrendo assim uma transição da fase telógena para uma nova fase anágena (ALONSO e FUCHS, 2003).

Recentemente, estudos da literatura tem incluído nessa classificação outros dois estágios de ciclo de crescimento capilar, denominados fases exógena e quenogena (VOGT *et al.*, 2008). A primeira foi proposta por considerar que o processo da perda do pelo não ocorre somente pela pressão exercida pela nova

haste que cresce, e sim por eventos controlados para o desprendimento desse fio e também se difere da fase telógena pelas características das células da raiz do pelo *club* (HIGGINS *et al.*, 2009). A fase quenogena foi sugerida para descrever o intervalo no ciclo capilar entre a perda da haste na fase exógena e o início da formação do próximo pelo na fase anágena, período em que o folículo permanece vazio. A duração e frequência dessa fase é mais pronunciada entre indivíduos com alopecia androgênica (GUARRERA e REBORA, 2005).

### 4.3. Alopecia Androgênica

O termo alopecia descreve uma condição definida pela perda de pelos em determinadas regiões ou em todo o corpo. A alopecia androgênica (AAG) é um tipo de alopecia caracterizada pela perda progressiva dos pelos localizados na cabeça, os cabelos, acometendo cerca de 50% dos homens acima de 50 anos e 70% dos homens em idades mais avançadas (TRUEB, 2002), sendo também frequente em mulheres, nas quais a incidência é de 20 a 30 % com graus de expressão variáveis (PEYTAVI *et al.*, 1997). Essa forma de alopecia é identificada pela Classificação Internacional de Doenças (CID 10) através do código L64. Nessa patologia a queda capilar promove a escassez de cabelos dos indivíduos acometidos através de um padrão de perda bem definido, tanto para homens como para mulheres, sendo essa a causa mais comum de calvície (ROBBINS, 2000).

Os eventos bioquímicos e celulares que desencadeiam a AAG não ocasionam a perda definitiva do cabelo, mas sim uma modificação do ciclo de crescimento capilar, ocorrendo um encurtamento da fase anágena (desenvolvimento e crescimento) e um prolongamento da fase telógena (repouso), conduzindo o folículo capilar a um processo progressivo chamado de miniaturização, o qual resulta em um pelo fino e pouco pigmentado tipo *velus* em substituição aos pelos terminais (Figura 3) (PRICE *et al.*, 2000; BIENOVÁ *et al.*, 2005).

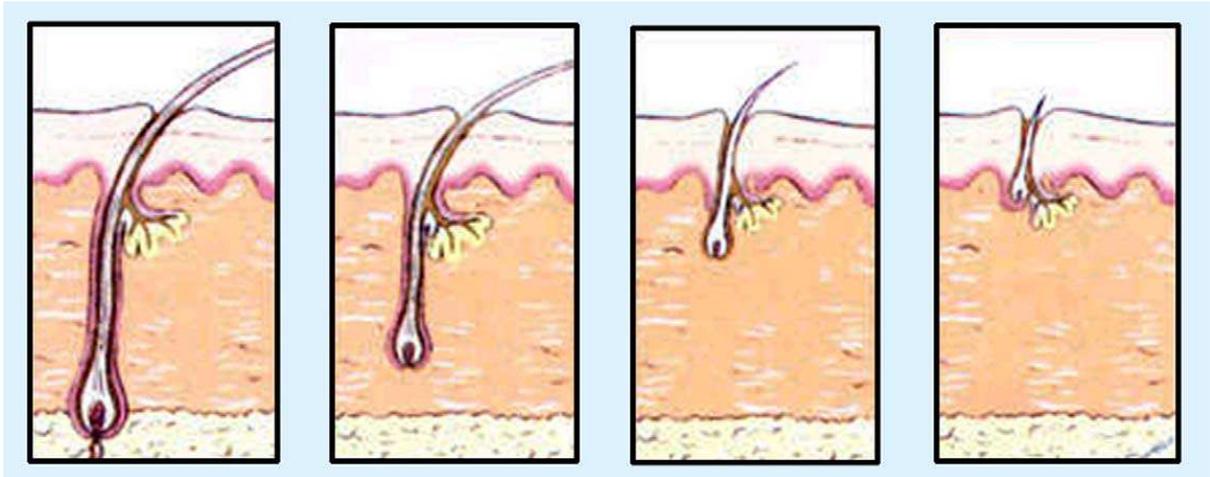


Figura 3. Processo de miniaturização dos folículos pilosos que ocorre em indivíduos portadores de alopecia androgênica (SINCLAIR, 2004).

O termo *alopecia androgênica* é utilizado devido ao envolvimento de hormônios andrógenos no desencadeamento dessa patologia (SINCLAIR, 2004). Além disso, existe um fator hereditário para a ocorrência de AAG que modifica a resposta dos folículos pilosos à presença dos andrógenos circulantes, de forma que indivíduos com forte predisposição genética tendem a desenvolver essa condição ainda jovens (SINCLAIR, 2004). A forma de transmissão da herança genética permanece ainda não completamente esclarecida. Entre as possíveis explicações encontradas estão a herança autossômica dominante entre os homens e autossômica recessiva entre as mulheres, a qual foi o padrão considerado inicialmente. Mais recentemente, a herança poligênica vem sendo considerada a maneira mais provável de ocorrência da AAG (LOBO *et al.*, 2008; BRENNER e SOARES, 2009).

Na literatura, os genes que estão relacionados com a ocorrência da alopecia androgênica são os codificadores das enzimas 5 $\alpha$ -redutase, da aromatase, e o responsável pelo receptor de androgênios, demonstrando a forte influência da ação dos hormônios andrógenos na ocorrência de AAG, uma vez que esses genes estão diretamente relacionados com o metabolismo desses hormônios (BRENNER e SOARES, 2009).

A ocorrência dessa forma de alopecia acentua-se com o aumento da idade do indivíduo. Em homens a recessão da linha frontal do cabelo, ou sua escassez na região do vertex, pode começar logo após a puberdade, contudo em alguns casos esse início ocorre em um momento mais tardio e apenas em uma pequena parcela da população masculina a calvície não se manifesta (MESSENGER, 2008).

#### 4.4. O papel dos andrógenos na ocorrência da alopecia androgênica

A influência dos andrógenos no desencadeamento da alopecia androgênica já havia sido descrito na antiguidade por Aristóteles, que observou que eunucos não se tornavam calvos (TRÜEB, 2002). Os hormônios testosterona e seu metabólito dihidrotestosterona (DHT) exercem um papel importante nos eventos da AAG por interagir com o receptor de andrógenos nos folículos capilares (SINCLAIR, 2004; MESSENGER, 2008). Com a ligação da DHT ao receptor de andrógenos ocorre uma mudança conformacional no complexo hormônio-receptor formado, o que promove uma sequência de eventos como a transcrição de genes específicos que sinalizam para a papila dérmica entrar precocemente em fase catágena e subsequentemente na fase telógena. Com isso, tem-se a modificação no ciclo de crescimento capilar e a conseqüente miniaturização desses folículos pilosos (RANDALL, 2007; MESSENGER, 2008). Evidências que ainda reforçam o envolvimento hormonal na alopecia androgênica são: não desenvolvimento de calvície por parte de indivíduos castrados ou acometidos pela síndrome da deficiência enzima 5 $\alpha$ -redutase e o desenvolvimento de AAG por parte de indivíduos castrados tratados com reposição de hormônios andrógenos (TRÜEB, 2002).

A ação hormonal da testosterona e DHT, sobre o crescimento dos pelos do corpo ocorre de forma diferenciada a dos folículos capilares. Após a puberdade, por exemplo, ocorre o engrossamento dos pelos pubianos e das axilas, em ambos os sexos, mediado pela ação dos andrógenos, resultado na conversão dos pelos tipo *velus* em pelos terminais (SINCLAIR, 2005). Por outro lado, os folículos pilosos, geneticamente predispostos, da região do escalpo apresentam um comportamento inverso ao descrito anteriormente, tendo uma conversão progressiva dos cabelos tipo terminal em cabelos tipo *velus*, o que confere um efeito biológico paradoxal aos hormônios andrógenos sobre o crescimento capilar (RANDALL, 2007; MAIER, 2008).

No homem 95 % da produção de testosterona circulante ocorre principalmente pelas células intersticiais (ou células de *Leydig*) presentes nos testículos (entre 3 a 10 mg secretadas diariamente) (BHASIN, 2003). Além disso, a sua secreção também ocorre diretamente pela glândula adrenal juntamente com a conversão periférica de pró-hormônios à testosterona correspondendo aos 5 % restantes desse hormônio (BHASIN, 2003). Na mulher uma pequena quantidade de

testosterona é produzida pelos ovários, pois os andrógenos são compostos intermediários na biossíntese dos hormônios estrogênicos (BRUGGERMEIER *et al.*, 2002; BHASIN, 2003).

O controle da secreção de andrógenos é feito pelo hipotálamo, hipófise anterior (adenoi hipófise) e gônadas (CHEN *et al.*, 2002). Inicialmente ocorre a secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) pelo hipotálamo, o qual exerce o controle sobre glândula adenoipófise. Esta por sua vez é a responsável pela liberação de outros dois hormônios, as gonadotropinas FSH (hormônio folículo estimulante) e LH (hormônio luteinizante). Esses dois hormônios são glicoproteínas que possuem ações distintas, sendo o FSH responsável pela promoção da espermatogênese nos homens, ocasionada pela estimulação das células de *Sertoli* nos túbulos seminíferos, e pelo desenvolvimento inicial dos folículos de *Graff* nas mulheres (BRUGGERMEIER *et al.*, 2002). Já o hormônio luteinizante, também denominado hormônio estimulante das células intersticiais (ICSH), tem como ação nos homens a estimulação das células de *Leydig* para a produção e secreção dos andrógenos. Um sistema de retroalimentação negativa age sobre o hipotálamo e adenoipófise inibindo a síntese dos andrógenos quando a testosterona atinge níveis circulantes elevados, através da inibição da produção de GnRH e das corticotropinas FSH e LH (RANG *et al.*, 2008).

A síntese dos andrógenos ocorre através de uma série de etapas que inicia com a conversão do colesterol, nas células intersticiais, a pregnenolona através da clivagem da cadeia lateral. A pregnenolona é então convertida a 17 $\alpha$ -hidroxipregnenolona pela ação da enzima 17 $\alpha$ -hidroxilase, seguida pela conversão desse composto a dehidroepiandrosterone (DHEA), um produto com 19 carbonos em sua estrutura obtido pela clivagem do grupamento acetil na posição 17 pela enzima 17,20-liase (TRÜEB, 2002). O DHEA possui uma função cetona na posição 17 que confere a essa molécula uma fraca atividade androgênica (TRÜEB, 2002). Na etapa seguinte, forma-se a androstenediona pela ação enzimática da 3 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase (3 $\beta$ -HSD), enzima que age sobre a DHEA e resulta na formação de uma estrutura com uma função cetona na posição 3 (MAIER, 2008). A partir da androstenediona duas rotas metabólicas podem ser seguidas: para a geração de testosterona ou de estrona, sendo este último um hormônio com características estrogênicas (CHEN *et al.*, 2002). Pela ação da enzima 17 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase (17 $\beta$ -HSD), tendo a androstenediona como

substrato, forma-se a testosterona. Da mesma forma, a ação enzimática da aromatase leva a produção de estrona (MAIER, 2008). Em tecidos específicos a enzima 5 $\alpha$ -redutase age sobre a testosterona e leva a formação de 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT) que é o mais potente hormônio andrógênio. O último passo que envolve a biossíntese desses hormônios requer novamente a ação da aromatase que age sobre a testosterona formando o 17 $\beta$ -estradiol (MAIER, 2008).

Uma visão geral do sistema de controle da secreção dos andrôgenos e sua biossíntese podem ser observadas na Figura 4.

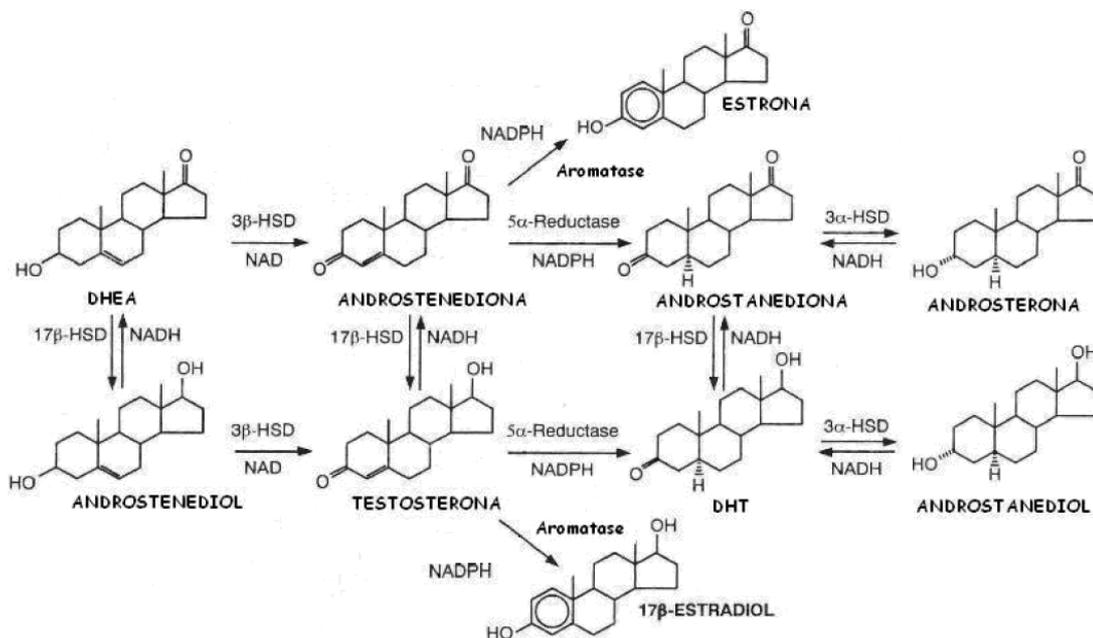


Figura 4. Rotas metabólicas dos hormônios esteróides (MAIER, 2008).

A maior quantidade do hormônio DHT, que é o andrógênio com maior atividade, provém da conversão periférica a partir de pró-hormônios e somente uma pequena parcela é produzida diretamente nos testículos no homem (BHASIN, 2003). Na conversão periférica de hormônios considera-se também aquela realizada através da pele, pois nesse tecido encontram-se todas as enzimas necessárias para a conversão de andrôgenos menos potentes a formas com atividade mais pronunciadas ou a outras formas esteroidais, como os estrógenos (CHEN *et al.*, 2002). Os recursos enzimáticos envolvidos na biossíntese e na conversão dos andrôgenos são as mesmas mencionadas anteriormente e agem a partir de DHEA até a formação da DHT ou 17 $\beta$ -estradiol.

Uma enzima que merece bastante atenção na ocorrência da AAG é a 5 $\alpha$ -redutase, uma vez que ela é responsável pela produção de DHT. Dois subtipos dessa enzima distinguem-se pela localização no organismo e pela faixa de pH ótimo de catálise (SANTOS, 2005). A distribuição do subtipo I da 5 $\alpha$ -redutase encontra-se predominantemente no fígado e na pele, em especial na glândula sebácea. O subtipo II da enzima é encontrado principalmente na próstata e nos folículos pilosos na porção do escalpo, sendo na região da bainha radicular interna e no infundíbulo (CHEN *et al.*, 2002).

A DHT, produto da conversão da testosterona pela enzima 5 $\alpha$ -redutase, possui maior resposta androgênica nos tecidos em que ela é expressa por dois diferentes aspectos: primeiros, ao contrário da testosterona, a DHT não sofre a ação da enzima aromatase, dessa forma permanece com um papel puramente androgênico por não ser convertida a hormônios estrogênicos (CHEN *et al.*, 2002); segundo, porque a DHT liga-se ao receptor de andrógenos com maior afinidade e estabilidade que a testosterona (RANDAL, 2007). Foi verificada que a expressão gênica da 5 $\alpha$ -redutase é mais pronunciada em indivíduos acometidos pela AAG que indivíduos não acometidos. Em mulheres a expressão dessa enzima três vezes menor que nos homens, o que pode explicar uma menor incidência e severidade dessa patologia na população feminina (SAWAYA e PRICE, 1997).

Estudos indicam uma ação protetora sobre os folículos pilosos exercida pelos hormônios estrogênicos, em especial o estradiol. A localização da aromatase nos folículos pilosos sugere que ela tenha a função de converter andrógenos em estrógenos prevenindo, assim, que a testosterona possa desencadear um quadro de alopecia. Uma maior incidência de alopecia androgênica foi observada em indivíduos com uma expressão gênica menor da enzima aromatase nos folículos pilosos do couro cabeludo (SAWAYA e PRICE, 1997). Da mesma forma, a expressão dessa enzima nos folículos da região occipital, na qual os folículos capilares não sofrem alterações no caso da AAG, foi maior em comparação aos da região do vertex (SAWAYA e PRICE, 1997).

#### 4.5. Os padrões de manifestação da alopecia androgênica

O padrão de manifestação da alopecia androgênica varia entre homens e mulheres. Nos homens a perda capilar mostra-se bem definida e segue um padrão conforme escala de Hamilton-Norwood (MESSENGER, 2008), apresentada na Figura 5. A escala proposta inicialmente por Hamilton, em 1951, classifica a calvície masculina em diferentes estágios de severidade. Essa escala foi modificada em 1975 por Norwood, que acreditava que a calvície masculina era bastante variável e uma única classificação não se aplicaria a todos os indivíduos (MESSENGER, 2008). Segundo esse padrão, inicialmente ocorre uma retração na região fronto-temporal do couro cabeludo seguida de uma escassez de cabelos na região do vertex (BIENOVÁ *et al.*, 2005). Esse processo pode iniciar-se precocemente, logo após a puberdade, ou mais tardiamente dependendo do indivíduo, resultando numa visível ausência de cabelos nas regiões supracitadas, sendo que os cabelos das regiões occipital e lateral não sofrem alterações (MESSENGER, 2008).

Nas mulheres a alopecia androgênica é desencadeada pelos mesmos fatores masculinos, ou seja, existe um fator genético e outro hormonal androgênico no desenvolvimento desse tipo de calvície. No entanto a apresentação dessa condição difere do padrão masculino de retração das áreas fronto-temporal e vertex. Nas mulheres ocorre uma perda difusa dos cabelos, entretanto observa-se a sua manutenção da região da linha frontal (MARTINEZ, 2009). Esse modelo foi proposto por Ludwig em 1977, classificando a alopecia androgênica feminina em três estágios de severidade demonstrados na Figura 6 (MESSENGER, 2008).

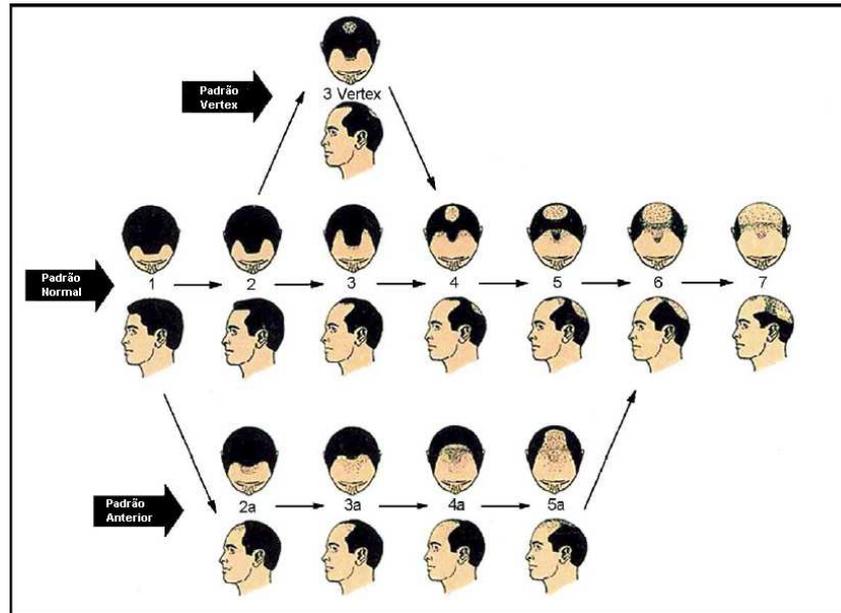


Figura 5. Escala de Hamilton-Norwood para a classificação do grau de calvície na alopecia androgênica masculina (SINCLAIR, 2004).

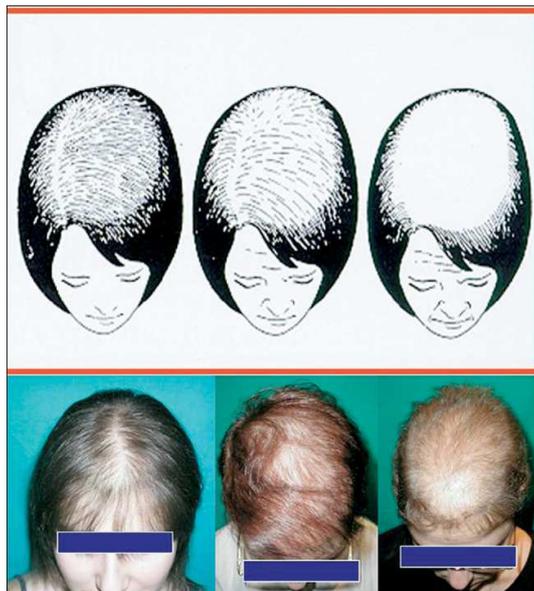


Figura 6. Escala de Ludwig para a classificação do grau de calvície na alopecia androgênica feminina (MARTINEZ, 2009).

Estudos recentes estabelecem uma nova classificação para as apresentações da AAG que acaba reunindo tanto os padrões de calvície masculina e feminina (LEE *et al.*, 2007). A chamada Escala Universal de Classificação Básica e Específica (BASP) busca a determinação do grau em que se encontra classificado o indivíduo dependendo de fatores como a condição da linha anterior do cabelo (tipos básicos BA) e da sua densidade em áreas distintas como o vertex e parte frontal (tipo específico SP) (LEE *et al.*, 2007).

#### 4.6. Impacto Psicológico da Alopecia Androgênica

O cabelo é um importante fator da aparência humana, o qual é comumente usado como reconhecimento dos indivíduos, símbolo de saúde e juventude, além de ser um fator determinante de atração física (CASH *et al.*, 1999), sexualidade, feminilidade ou masculinidade (HURK *et al.*, 1999). Considerando essa importância, a condição de queda de cabelos, embora tenha poucos efeitos nocivos sobre o organismo, pode influenciar psicologicamente o indivíduo acometido pela AAG, desencadeando patologias como ansiedade e a depressão (HUNT e MCHALE, 2005).

Problemas associados à queda de cabelo também tem direcionado estudos para verificar uma correlação dessa condição com a diminuição na qualidade de vida. Um estudo americano com 78 pacientes acometidos por alopecia avaliou a influência dessa doença sobre a qualidade de vida, através da aplicação de questionário padronizado e constatou que 74% dos indivíduos apresentavam algum grau de depressão (WILLIAMSON *et al.*, 2001). Outro estudo, desenvolvido somente com pacientes do sexo feminino (n = 190), verificou que entre os aspectos que mais negativamente afetavam suas vidas estavam: a incapacidade de arrumar os cabelos, a insatisfação com a aparência e a preocupação com a continuidade da queda de cabelo (GIRMAN *et al.*, 1999).

O sentimento de vulnerabilidade, diminuição da auto-estima e alteração da auto-imagem também são algumas das implicações causadas pelo desenvolvimento da alopecia, os quais são relatados por uma grande parcela dos pacientes (WILLIAMSON *et al.*, 2001). Estudos demonstram ainda a influência dos problemas de autoconfiança sobre o cotidiano das pessoas com um grau de alopecia. Essas pessoas tendem a evitar sair de casa e a continuidade dessa condição muitas vezes influencia negativamente até mesmo no ambiente laboral (HUNT e MCHALE, 2005).

O sentimento de impotência que é gerado frente à continuidade da doença torna-se um fator de preocupação entre uma parcela dos pacientes, uma vez que a AAG é um condição progressiva (GIRMAN, 1999). Apesar de esta patologia influenciar negativamente a qualidade de vida dos pacientes, o modo como os indivíduos enfrentam o problema ou são acometidos por questões de ordem psicológica varia entre eles. Pessoas inseguras, com histórico prévio de desordens

psicológicas e jovens solteiros são mais predispostos a apresentar esses problemas de fundo emocional (CASH *et al.*, 1999).

A busca pelo tratamento pode ser um processo difícil, muitas vezes a postura adotada por alguns médicos, os quais menosprezam a relevância da situação, causa certo descontentamento no paciente, retardando ou inibindo essa busca (MESSENGER, 2008). Em um estudo feito em 2001, foi relatado por uma parcela dos pacientes a impressão de “insensibilidade” por parte dos médicos com relação ao seu problema, sendo que outra parcela relatou que nem tratamento foi oferecido ou mesmo exames foram solicitados (WILLIANSO *et al.* 2001). Essas manifestações demonstram a necessidade de um suporte psicoterapêutico adicional, muitas vezes, necessário ao paciente juntamente com o manejo adequado no tratamento da calvície.

#### **4.7. Manejo Terapêutico**

A busca por tratamento para alopecia, em última análise, representa um sentimento de inconformidade desenvolvido pelo paciente com relação à perda de cabelos progressiva e com sua imagem pessoal. Algumas vezes observa-se a tentativa de melhora da auto-estima dos pacientes frente ao desenvolvimento da alopecia androgênica, como a adoção de algumas estratégias comportamentais como, por exemplo, melhorar a condição física, um maior envolvimento com o trabalho, uma melhor apresentação pessoal, sempre na tentativa de melhorar a auto-percepção (CASH, 2001). O uso de artifícios para disfarçar a calvície, como o uso de chapéus e próteses capilares (perucas), ou o simples ato de arrumar o cabelo também são recursos que, frequentemente, os pacientes fazem uso (SINCLAIR, 2005).

Atualmente os medicamentos disponíveis para o tratamento da AAG são restritos quanto à diversidade. Apesar de existirem medicamentos de uso tópico como o minoxidil, 17  $\alpha$ -estradiol e o extrato de *Serenoa repens* para o tratamento da AAG, os medicamentos de uso oral com ação antiandrogênica para o manejo da doença limitam-se a poucos. Tendo isso em vista, a fundamentação da aplicação de fármacos com ação sistêmica baseia-se no entendimento da etiologia da AAG e no papel dos hormônios masculinos para o seu desenvolvimento (TOSTI *et al.*, 1999).

Na terapia medicamentosa, efeitos benéficos podem ser obtidos pelo uso de agentes que impedem a síntese ou modificam a resposta dos hormônios andrógenos, principalmente aqueles mais ativos, nos tecidos alvo (TOSTI *et al.*, 1999).

Como já foi abordado anteriormente, o principal hormônio para o qual é atribuído o desencadeamento e a progressão da alopecia é a DHT, a qual é biossintetizada pela ação da enzima 5 $\alpha$ -redutase, tendo como substrato principal a testosterona. Com isso, fármacos inibidores da 5 $\alpha$ -redutase estão entre os principais agentes empregados no manejo da AAG (BRENNER e SOARES, 2009). Outros possíveis alvos para a terapia antiandrogênica que ainda podem ser utilizados são fármacos que agem sobre as enzimas envolvidas na síntese dos hormônios masculinos e dos receptores androgênicos. Esses fármacos estão amplamente disponíveis na terapêutica, contudo a indicação principal dos mesmos não é no tratamento da AAG, mas sim outras condições como acne e hiperandrogenismo em mulheres, além da hiperplasia ou neoplasia da próstata em homens, patologias as quais são desencadeadas da mesma forma que a alopecia, porém em outros tecidos (BRUEGGEMEIER *et al.*, 2002).

Até o presente momento, há somente um único fármaco, de ação sistêmica, aprovado pelo FDA para o tratamento da alopecia androgênica masculina, a finasterida. Para pacientes do sexo feminino atualmente há somente um tratamento tópico aprovado pelo mesmo órgão regulador (SINCLAIR *et al.*, 2005), o minoxidil, o qual também é indicado para homens.

Todas as investigações feitas através de estudos científicos até o presente momento consideram que a ocorrência da AAG em ambos os sexos tem a mesma etiologia, contudo o emprego de medicamentos de uso oral diferencia-se entre os gêneros masculino e feminino (OLSEN *et al.*, 2005; MARTÍNEZ, 2009). Apesar da inexistência de medicamentos de uso oral para a alopecia androgênica feminina aprovados pelo órgão regulador americano, é encontrado na literatura o uso de fármacos com indicação não específica (*off-label*) como: flutamida, acetato de ciproterona, espironolactona, finasterida e dutasterida (MARTÍNEZ, 2009). Para os pacientes homens somente os dois últimos fármacos listados tem valor quando utilizados no manejo da alopecia androgênica.

Como a ação dos andrógenos no organismo envolve vários tecidos alvo, além de ser responsável pelas características sexuais secundárias nos homens, a

utilização da terapia antiandrogênica nesses indivíduos deve ser criteriosa. Os efeitos colaterais observados no tratamento medicamentoso são geralmente relevantes para a adesão ao tratamento, principalmente quando empregados fármacos que competem pela ligação ao receptor de andrógenos (RA). Sinais de feminilização, como a ginecomastia, queda da libido, queda do volume ejaculatório e disfunção erétil, são os efeitos indesejados mais comumente encontrados nos homens quando tratados com antiandrógenos (ROOS e SHAPIRO, 2005; MELLA *et al.*, 2010). Estes mesmos efeitos adversos acabam limitando o uso desses agentes pelos pacientes do sexo masculino quando empregados para o tratamento de alopecia androgênica, uma vez que se trata de uma doença de poucos efeitos fisiológicos nocivos.

#### 4.7.1. Finasterida

A Finasterida é um inibidor seletivo da enzima  $5\alpha$ -redutase tipo II. Inicialmente ela foi desenvolvida para o tratamento da Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP) (GLINA, 2004), entrando no mercado no ano de 1992. Entre as propriedades físico-químicas dessa molécula estão a insolubilidade em água e a solubilidade em álcool e diclorometano. A finasterida se apresenta como um pó cristalino branco que pode exibir polimorfismo, possui peso molecular de 372,5 g/mol e sua nomenclatura química é (5 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-N-(1,1-Dimethylethyl)-3-oxo-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide Figura 7 (FINASTERIDE, 2011).

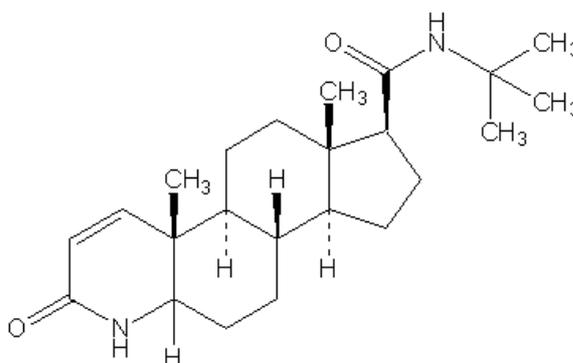


Figura 7. Representação estrutural da molécula de finasterida (FINASTERIDE, 2011).

A finasterida, quando administrada pela via oral, apresenta uma biodisponibilidade de cerca de 60%, não sendo influenciada pela ingestão com alimentos (CHEN *et al.*, 2009). É encontrada inalterada na circulação, porém dois metabólitos parcialmente ativos também podem ser percebidos na circulação sanguínea provenientes do metabolismo hepático (FINASTERIDE, 2011). O tempo de meia vida ( $t_{1/2}$ ) reportado foi de 4,7 a 7,1 horas (CHEN *et al.*, 2009). A principal via de excreção é pelas fezes, representando 57 %, e pela via renal, responsável por 39 % da eliminação do fármaco (FINASTERIDE, 2011).

Para o tratamento da HBP a dose usual diária administrada pela via oral é de 5 mg, já para a terapia da alopecia androgênica, em pacientes do sexo masculino, a dose diária geralmente administrada, também pela via oral, é de 1 mg (PEREZ, 2004). Essa diferença entre os tratamentos observada pela redução da concentração da finasterida foi proposta por diminuir os efeitos adversos associados à medicação e manter o efeito desejado no tratamento da AAG (ROGERS e AVRAM, 2008; MELLA *et al.*, 2010). No Brasil o medicamento referência que contém a finasterida como substância ativa na concentração de 1 mg é o Propecia<sup>®</sup> o qual é produzido pelo laboratório Merck Sharp & Dohme Farmacêutica LTDA sob o registro no Ministério da Saúde número 100290142. Em uma matéria publicada pela revista Isto É, em 1999, foi apresentado que o faturamento da empresa Merck Sharp, no primeiro ano de comercialização do Propécia<sup>®</sup>, foi de US\$ 7,8 milhões (ISTO É, 1999). Já os dados apresentados pela Associação Nacional Corretora de Valores e Cotações Automatizadas (NASDAQ), demonstraram o grande crescimento no ano de 2010 das vendas desse medicamento, através do faturamento anual da Merck Sharp de US\$ 447 milhões (NASDAQ, 2011).

A ação da finasterida envolve a inibição da conversão da testosterona em DHT nos tecidos onde ocorre a expressão da enzima 5 $\alpha$ -redutase tipo II, mais especificamente na próstata e nos folículos pilosos. Dessa forma ocorre uma diminuição da concentração de DHT nesses tecidos alvo, bem como a redução da sua concentração sérica (PEREZ, 2004).

A ação da finasterida se dá pela competição com a testosterona pelo sítio de ligação na enzima 5 $\alpha$ -redutase, impedindo dessa forma que a testosterona seja convertida a DHT. A finasterida não age, dessa forma, por competição com a DHT pelo receptor de andrógenos. Foi relatada, na utilização diária de 1mg, uma

diminuição da concentração sérica da DHT em 71% e uma redução dos seus níveis no escalpo em 61% (PEREZ, 2004).

Um estudo de 2008, conduzido com 1553 homens, com idade entre 18 e 41 anos e diferentes graus de severidade de alopecia androgênica (classificados conforme a escala de Hamilton/Norwood), avaliou a ação da finasterida na dose de 1mg/dia frente ao placebo durante cinco anos (KAUFMAN *et al.* 2008). Os resultados indicaram que o tratamento com finasterida levou a um decréscimo na probabilidade da perda de cabelo visível em homens com AAG. Da mesma forma, os resultados indicaram um aumento da probabilidade da perda visível de cabelos nos pacientes tratados com placebo. As percentagens dos pacientes que desenvolveram calvície visível, no grupo placebo *versus* grupo tratado com finasterida foi respectivamente 13% e 1% em um ano de tratamento, 69% e 9% em três anos e 75% e 10% em cinco anos de tratamento, respectivamente (KAUFMAN *et al.* 2008).

Resultados semelhantes foram obtidos em um estudo desenvolvido em 2006, onde 66 homens entre 22 e 40 anos de idade, com variação na severidade de AAG (leve a moderada), foram submetidos ao tratamento com finasterida 1mg/dia ou placebo durante um período de quatro anos (PRICE, *et al.*, 2006). Os resultados foram demonstrados pela contagem do número de fios de cabelo e através da medida do peso de fios presentes em uma área de 1,32 cm<sup>2</sup> na porção fronto-parietal do escalpo. Os resultados indicaram um aumento no peso das amostras de cabelos coletadas, durante o período do ensaio, para os pacientes tratados com finasterida. Em contra partida, o grupo tratado com placebo teve um decréscimo nessa medição. Em relação à contagem do número de fios, o grupo submetido ao tratamento com finasterida teve um aumento significativo durante as 48 primeiras semanas, mantendo-se estável até o final do estudo; já no grupo placebo houve uma redução na quantidade de fios contados (PRICE *et al.* 2002).

Uma revisão publicada em 2010, sobre a eficácia e segurança no tratamento da AAG, demonstrou uma capacidade considerada moderada para o aumento da quantidade de cabelos, melhora da condição percebida pela auto-avaliação dos pacientes e por avaliadores clínicos para pacientes tratados com finasterida, quando comparado com os grupos que receberam placebo. Os artigos também evidenciaram uma ocorrência moderada de disfunção erétil nos pacientes tratados (1 % de probabilidade de ocorrência). A descontinuidade (não adesão) do

tratamento devido aos efeitos adversos de ordem sexual foi similar nos dois grupos (MELLA *et al.*, 2010).

A terapia com finasterida para pacientes do sexo feminino no tratamento da alopecia é controverso quando analisada a literatura científica. O uso desse fármaco por mulheres deve ser sempre criteriosamente avaliado, devido ao potencial teratogênico que esse ativo apresenta, principalmente sobre fetos do sexo masculino. A classificação atribuída pelo FDA para a finasterida é a categoria X, ou seja, estudos em animais indicaram uma relação dose dependente ao desenvolvimento de hipospádia (mal formação no trato urinário) na prole masculina em ratos, além da ocorrência da diminuição do peso da próstata e da vesícula seminal nesses animais (FINASTERIDE, 2011). Dessa forma, também é recomendado às gestantes, que trabalham em farmácias e indústrias farmacêuticas, que evitem a manipulação de medicamento com finasterida como substância ativa. Da mesma forma, mulheres em idade reprodutiva que fazem terapia com a finasterida devem utilizar um método contraceptivo concomitantemente a terapia no manejo da AAG.

Os primeiros estudos publicados com relação à efetividade do uso da finasterida (1 mg/dia) em mulheres no período pós-menopausa, não demonstraram diferenças significativas na contagem dos fios de cabelos, na melhora da condição percebida pela auto-avaliação dos pacientes e dos investigadores clínicos em relação ao grupo de pacientes que utilizou placebo num período de 12 meses do estudo (PRICE *et al.*, 2000).

Em um relato de casos na literatura, sobre a efetividade do uso da finasterida aplicada em mulheres com AAG, foram demonstrados resultados satisfatórios como aumento do crescimento capilar e decréscimo na queda de cabelos com a administração da dose oral de 1,25 mg/dia (sendo os períodos testados: seis meses, um ano, dois anos e dois anos e meio). Como característica fisiopatológica comum, ainda apresentada pelas pacientes, estava o quadro de hiperandrogenismo (níveis aumentados de hormônios masculinos na circulação sanguínea) (SHUM *et al.*, 2002).

Os resultados de um estudo publicado em 2011, que avaliou durante 12 meses o uso de finasterida na dose de 5 mg/dia em pacientes do sexo feminino, indicaram que a finasterida nessa dose pode ser um efetivo e seguro tratamento para mulheres com AAG. As 87 pacientes envolvidas nesse estudo tinham níveis

normais de hormônios masculinos circulante, além de estarem em estágios de pré ou pós menopausa. Contudo, nesse estudo não foi utilizado placebo, não havendo, dessa forma, um controle negativo para comparação (YEON *et al.*, 2011).

No ano de 2010 foi publicada uma revisão sobre a segurança e eficácia da utilização da finasterida entre mulheres no tratamento da AAG. As conclusões obtidas, através da avaliação da literatura acerca do uso desse fármaco no manejo da alopecia, indicaram que ela pode ser utilizada nos casos em que o tratamento tópico com minoxidil não é efetivo (STOUT e STUMPF, 2010).

#### 4.7.2. Dutasterida

A dutasterida é um inibidor da enzima 5 $\alpha$ -redutase (tipos I e II). Da mesma forma que a finasterida sua aplicação inicial era para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata, na dosagem de 0,5 mg diários, sendo posteriormente testada para o tratamento da alopecia androgênica (ROGERS e AVRAM, 2008). Entre as características físico-químicas descritas para essa molécula estão: solubilidade em etanol, metanol e polietilenoglicol 400 e insolubilidade em água. Seu peso molecular é 528,5 g/mol e sua nomenclatura química é N-[2,5-Bis(trifluormetil)fenil]-3-oxo-4-aza-5alfa-androst-1-eno-17beta-carboxamida (figura 8) (DUTASTERIDE, 2011).

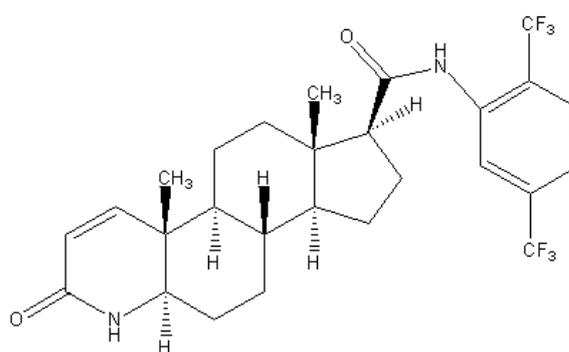


Figura 8. Representação estrutural da molécula de dutasterida (DUTASTERIDE, 2011).

A dutasterida apresenta boa absorção quando administrada por da via oral, podendo ser ingerida com ou sem alimento. Apresenta alta ligação às proteínas plasmática, principalmente a albumina e alfa1-glicoproteína ácida (DUTASTERIDE, 2011). A biotransformação ocorre predominantemente no fígado gerando

metabólitos menos ativos e a principal via de eliminação da dutasterida é pelas fezes, sendo 5% na forma inalterada e 40% como metabólitos do fármaco (DUTASTERIDE, 2011). O tempo de meia vida ( $t_{1/2}$ ) reportado para a dutasterida é alto, sendo de aproximadamente cinco semanas (HABER, 2004).

Da mesma forma que a finasterida, a atividade da dutasterida envolve a inibição da conversão da testosterona em DHT pela ação sobre as isoenzimas 5 $\alpha$ -redutase, contudo a dutasterida não é seletiva, agindo sobre os subtipos I e II (ROGERS e AVRAM, 2008). Na literatura é reportado que a sua atividade é aproximadamente três vezes mais potente que a da finasterida na inibição da 5 $\alpha$ -redutase tipo II e cerca de 100 vezes mais potente sobre o tipo I dessa isoenzima (OLSEN *et al.*, 2006). No Brasil o medicamento referência na concentração de 0,5 mg é o Avodart<sup>®</sup>, produzido pelo laboratório GlaxoSmithKline Brasil LTDA.

Um estudo multicêntrico, publicado no ano de 2006, conduzido com 416 indivíduos do sexo masculino com alopecia androgênica, avaliou a ação da dutasterida em comparação ao placebo e a finasterida no manejo da doença (OLSEN *et al.*, 2006). Os pacientes envolvidos nesse estudo tinham entre 18 e 46 anos de idade, não possuíam outros problemas de saúde e não haviam utilizado quaisquer outros medicamentos para a alopecia nos últimos seis meses. Os parâmetros de avaliação para a pesquisa foram a medida do crescimento capilar e a dosagem dos níveis de DHT e testosterona na circulação sanguínea e no escalpo. As dosagens utilizadas entre os grupos tratados foram: 0,05, 0,1, 0,5 ou 2,5 mg/dia de dutasterida; 5 mg/dia de finasterida ou placebo durante 24 semanas. Os resultados da avaliação do crescimento capilar para o grupo que recebeu placebo foram inferiores aos resultados dos grupos que receberam tratamento com dutasterida e finasterida. O melhor resultado obtido foi para o grupo que recebeu 2,5 mg/dia de dutasterida. As medidas de crescimento capilar encontradas para o grupo que recebeu finasterida na dose de 5 mg/dia foram semelhantes aos encontrados para o grupo tratado com 0,1 mg/dia de dutasterida (OLSEN *et al.*, 2006). Para a dosagem da DHT foi observado um decréscimo médio na circulação sistêmica de 92% e 96% com administração da dutasterida 0,5 mg e 2,5 mg respectivamente. Da mesma forma, o grupo que recebeu 0,1 mg de dutasterida apresentou um decréscimo de DHT sérico similar ao grupo que recebeu a finasterida 5 mg/dia. Diferenças mais significativas foram encontradas nas concentrações de DHT no escalpo pela administração da dutasterida na dosagem de 2,5 mg, com redução de

79% em comparação com 41% para o grupo que recebeu finasterida. Essa diferença reflete o importante papel da inibição da 5 $\alpha$ -redutase tipo I, também presente na unidade pilosebácea, desempenhado pela administração da dutasterida. Apesar dos distintos resultados encontrados, não houve diferenças significativas entre os efeitos adversos apresentados ou o abandono do tratamento entre os grupos tratados com dutasterida, finasterida e o grupo que recebeu placebo (OLSEN *et al.*, 2006).

Outro ensaio clínico de fase III, publicado no ano de 2010, avaliou a ação da dutasterida frente a um placebo. Foram envolvidos no estudo um total de 153 homens, com idades entre 18 e 49 anos, que receberam placebo ou dutasterida na dose de 0,5 mg por um período de 6 meses (EUN *et al.*, 2010). Os resultados, demonstrados pela avaliação da medida do crescimento capilar e pela melhora da condição percebida pelos pacientes e pelos investigadores clínicos, revelaram que o emprego da dutasterida nessa dosagem foi mais efetivo que o grupo tratado com o placebo. Os efeitos adversos relatados não mostraram diferenças significativas entre os dois grupos avaliados, demonstrando que a utilização da dutasterida (na dosagem de 0,5 mg/dia) no tratamento da alopecia androgênica foi bem tolerada pelos pacientes (EUN *et al.*, 2010).

A aplicação terapêutica da dutasterida no manejo da AAG feminina segue os mesmos critérios de utilização estabelecidos para a finasterida, uma vez que esse fármaco também possui potenciais teratogênicos sobre a gestação de fetos do sexo masculino. A classificação atribuída pelo FDA para a dutasterida é a categoria X, e seu uso durante a gestação pode resultar na feminilização de fetos masculinos (DUTASTERIDE, 2011).

Somente um relato de caso foi encontrado na literatura com o uso da dutasterida para o manejo da AAG de paciente do sexo feminino. Inicialmente a paciente não teve resposta satisfatória com o tratamento tópico pelo uso do minoxidil e a administração da finasterida também apresentou resultados limitados. Portanto, utilizou-se a dutasterida na dosagem de 0,5 mg/dia e após seis meses do início do tratamento verificou-se uma melhora na condição capilar, sendo que após nove meses o diagnóstico clínico de AAG já não podia mais ser feito (OLSZEWSKA e RUDNICKA, 2005).

Uma consideração importante quanto ao uso da dutasterida é o alto tempo de meia vida que o fármaco apresenta (aproximadamente 5 semanas) quando comparado com o da finasterida (4 a 7 horas). Essa característica torna-se

importante se for considerada a ocorrência de efeitos adversos, os quais se prolongariam por um longo tempo pelo uso desse fármaco (HABER, 2004). Outro fator relevante é com relação à doação de sangue, a qual deve ser evitada mesmo seis meses do término do tratamento, a fim de evitar que possíveis gestantes recebam sangue por transfusão com níveis detectáveis de dutasterida (HABER, 2004; DUTASTERIDE, 2011).

#### 4.7.3. Acetato de Ciproterona

O acetato de ciproterona (AC) é um agente antiandrogênico que tem afinidade pelo receptor de andrógenos e exerce seus efeitos pela competição com a DHT frente a esse receptor (MARTÍNEZ, 2009). Esse fármaco também é classificado como um agente progestágeno e sua ação está relacionada com a inibição da secreção dos hormônios FSH e LH pela adenoipofise (MARTÍNEZ, 2009). Seu emprego na terapêutica é bem diversificado, sendo usado no tratamento da acne, hirsutismo, carcinoma da próstata e no controle da libido entre homens com hipersexualidade (CYPROTERONE, 2011).

O AC apresenta-se fisicamente como um pó cristalino branco e entre as propriedades físico-químicas descritas para essa molécula estão: insolubilidade em água e solubilidade em acetona diclorometano e metanol. Apresenta peso molecular de 416,9 g/mol e sua nomenclatura química é 6-Chloro-1 $\beta$ ,2 $\beta$ -dihidro-17 $\alpha$ -hidroxi-3'H-ciclopropa[1,2]pregna-1,4,6-triene-3,20-dione acetato (CYPROTERONE, 2011) (Figura 9).

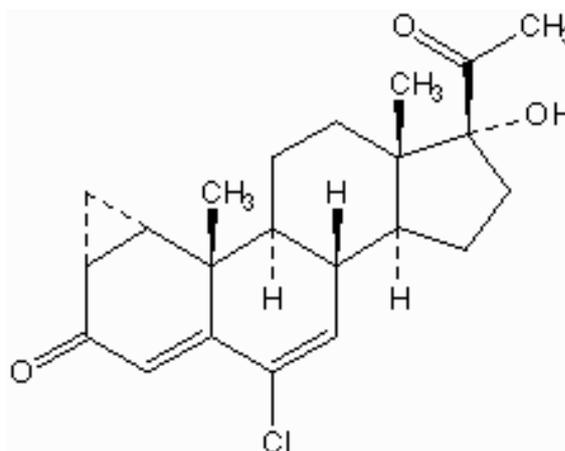


Figura 9. Representação estrutural da molécula de acetato de ciproterona (CYPROTERONE, 2011).

Quando administrado por via oral o AC tem uma má absorção, distribuindo-se pelo organismo e depositando-se no tecido adiposo. Sua biotransformação é predominantemente realizada pelo fígado e aproximadamente 90 % da sua excreção ocorre principalmente pelas fezes (CYPROTERONE, 2011).

O tratamento com AC tem maior aplicação entre as pacientes do sexo feminino para o manejo da alopecia androgênica devido aos efeitos adversos apresentados pelos pacientes do sexo masculinos como a diminuição da libido, inibição da espermatogênese, redução do volume ejaculatório, ginecomastia e infertilidade, os quais geralmente não justificam o emprego desse fármaco no tratamento da AAG (CYPROTERONE, 2011).

O regime de administração da ciproterona, entre mulheres, comumente associa o AC com um estrógeno como o etinilestradiol (EE) nas concentrações de 50 -100 mg da AC e 50 µg de EE para o tratamento da alopecia (OLSEN, 2005; ROSS e SHAPIRO, 2005). O esquema de administração dessa associação pode ser seguido de duas diferentes maneiras: na primeira, as pacientes em estágio pré-menopausa, utilizam o chamado regime seqüencial reverso, o qual inclui a administração do AC (100 mg/dia) entre o quinto e o décimo quinto dia do ciclo menstrual e a administração do EE entre o quinto e o vigésimo quinto dia do mesmo ciclo (ROSS e SHAPIRO, 2005); na segunda forma de administração a dose diária de ciproterona é 50 mg, sem interrupção para mulheres em estágio pós-menopausa (SINCLAIR *et al.*, 2005). No Brasil, o medicamento referência disponível nas concentrações de 50 e 100 mg é o Androcur<sup>®</sup>, produzido pelo laboratório Schering do Brasil Química e Farmacêutica LTDA.

Entre os efeitos adversos reportados para o AC estão o ganho de peso, decréscimo de libido, irregularidade menstruais, depressão, náuseas e, com maior relevância, a hepatotoxicidade (CYPROTERONE, 2011). A terapia com doses elevadas do fármaco por tempo prolongado foi relacionada a casos de hepatite fatal, dessa forma exames para avaliação das funções hepáticas devem ser feitos principalmente em pacientes com idade mais avançada (CYPROTERONE, 2011).

A avaliação da eficácia da ciproterona no tratamento da AAG entre mulheres foi conduzida através de um estudo publicado no ano de 2005 (SINCLAIR *et al.*, 2005). 80 mulheres com idades entre 12 e 79 anos e diagnóstico de AAG foram selecionadas para o estudo. 40 delas receberam espironolactona na dose de 200 mg/dia e as outras 40 pacientes receberam acetato de ciproterona na dose de 50

mg/dia (se no período pós-menopausa) ou 100 mg/dia (se no período pré-menopausa, durante os 10 dias iniciais do ciclo menstrual). Os resultados encontrados após um ano de tratamento mostraram que não houve diferenças significativas entre os grupos tratados com espironolactona e AC nas dosagens administradas. Um total de 35 mulheres (44%) apresentou crescimento capilar na área frontal e vertex; outras 35 pacientes não apresentaram melhora ou piora de sua condição, e 10 pacientes (12%) tiveram um aumento da queda de cabelos (SINCLAIR *et al.*, 2005).

Outro estudo, conduzido com 48 mulheres que apresentavam hiperandrogenismo, avaliou a efetividade de medicamentos com ação antiandrogênica no tratamento da AAG (CARMINA e LOBO, 2003). Nesse estudo as pacientes foram divididas em três grupos (n = 12 pacientes) que receberam AC (50 mg/dia) e EE (25 µg/dia) em regime seqüencial reverso, flutamida (250 mg/dia) ou finasterida (5 mg/dia). Além desses grupos tratados outras 12 mulheres não submetidas a nenhuma terapia foram acompanhadas pelo tempo do estudo, como grupo controle. Os melhores resultados observados foram para as mulheres tratadas com flutamida e com o AC. Para a finasterida (5 mg/dia) os resultados não mostraram efetividade no manejo da AAG, tendo resultados similares ao do grupo controle (CARMINA e LOBO, 2003).

#### **4.7.4. Espironolactona**

A espironolactona é um agente antagonista do hormônio aldosterona e tem sido utilizada terapeuticamente como diurético poupador de potássio, na insuficiência cardíaca congestiva, edema, hipertensão arterial e hipocalcemia (RUSHTON *et al.*, 1991). Esse fármaco também possui atividade antiandrogênica, sendo utilizado no manejo terapêutico da AAG (para pacientes do sexo feminino), do hirsutismo e da acne (MARTÍNEZ, 2009). A espironolactona Apresenta-se na forma de um cristalino branco e entre as propriedades físico-químicas descritas para essa molécula estão: insolubilidade em água e solubilidade em álcool, acetato de etila e clorofórmio (SPIRONOLACTONE, 2011) (Figura 10).

Quando administrada por via oral é absorvida rapidamente tendo uma biodisponibilidade de cerca de 70% e uma alta ligação as proteínas plasmáticas

(SPIRONOLACTONE, 2011). A espironolactona sofre efeito de primeira passagem e biotransformação hepática, o que gera como metabolito ativo o canrenone. A eliminação da espironolactona ocorre pela via renal (aproximadamente 60%), e pelas fezes na forma inalterada de seus metabólitos (RUSHTON *et al.*, 1991).

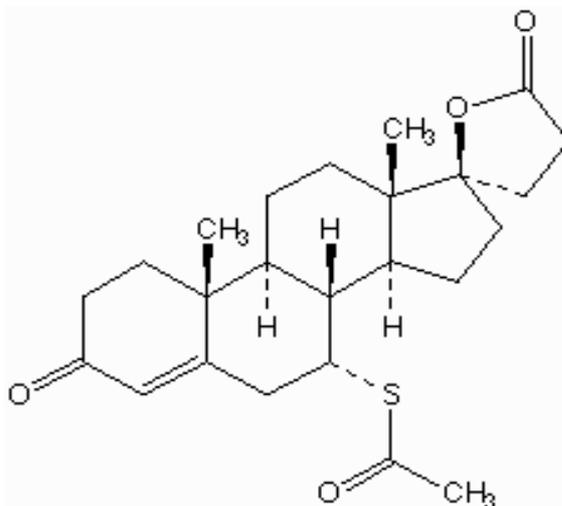


Figura 10. Representação estrutural da molécula de espironolactona (SPIRONOLACTONE, 2011).

A espironolactona possui uma estrutura esteroidal que se assemelha a um mineralocorticóide, com um anel lactona na posição C17. Sua ação antiandrogênica deve-se a inibição da produção de testosterona, pelas glândulas adrenais, e pela competição com a DHT junto ao receptor de andrógenos (RATHANAYAKE e SINCLAIR, 2010). A sua utilização como diurético no tratamento da hipertensão arterial e no tratamento da síndrome do ovário policístico levou à descoberta dos benefícios da espironolactona no tratamento do hirsutismo e posteriormente na sua utilização no tratamento da AAG feminina (RATHANAYAKE e SINCLAIR, 2010).

A dosagem de espironolactona recomendada para uso oral, no tratamento da AAG, é de 100 a 200 mg diários, contudo seus resultados na prevenção da queda de cabelos são mais evidentes que para o aumento no crescimento capilar (SAWAYA e SHAPIRO, 2000; HABER, 2004). A espironolactona é a medicação mais amplamente utilizada no tratamento da AAG em pacientes do sexo feminino nos Estados Unidos e empregada a mais de 20 anos na Austrália para o tratamento desta condição (RATHANAYANE e SINCLAIR, 2010). No Brasil o medicamento referência disponível nas concentrações de 25, 50 e 100 mg é o Aldactone<sup>®</sup>, produzido pelo laboratório Pfiser LTDA. A espironolactona é o único fármaco, entre

os abordados neste trabalho, que é contemplado pela Relação Nacional de Medicamentos Essências (RENAME), com aplicação como diurético nas concentrações de 25 e 100 mg (BRASIL, 2010).

Apesar de sua grande utilização na terapia da AAG, foram encontrados poucos estudos relacionados a sua ação. Como anteriormente descrito, um estudo que comparou a eficácia da espironolactona e do acetato de ciproterona encontrou resultados semelhantes para os dois fármacos no tratamento da AAG pelo período de 12 meses do estudo. Foi observado que a administração diária de 200mg de espironolactona promoveu crescimento capilar na área frontal e vertex entre 44% das pacientes (SINCLAIR *et al.*, 2005).

Um segundo estudo, conduzido com doze pacientes do sexo feminino, avaliou a ação da espironolactona por um período de 12 meses (RUSHTON *et al.*, 1991). Do total de pacientes dois grupos foram formados, sendo o primeiro constituído por seis mulheres, com idade média de 35 anos, que receberam uma dosagem entre 75 e 100mg diariamente do fármaco. Já o grupo controle foi formado também por seis mulheres com a mesma média de idade sem a administração de tratamento algum durante o mesmo período do estudo. Os resultados encontrados demonstraram que a utilização da espironolactona nas dosagens de 75-100 mg diárias foi capaz de estabilizar o progresso da alopecia androgênica sem efeitos colaterais significativos relatados no grupo tratado (RUSHTON *et al.*, 1991).

As considerações sobre a prevenção da gravidez também são importantes quando mulheres passam por tratamentos com espironolactona, uma vez que ela pode induzir a feminilização de fetos do sexo masculino (HABER, 2004; RATHNAYAKE e SINCLAIR, 2010). Entre os efeitos adversos reportados para o uso da espironolactona encontram-se as irregularidades no ciclo menstrual, letargia, menorragia, desconforto gastrointestinal, diminuição da libido, cefaléia e hipercalemia. Entre as principais recomendações que devem ser feitas aos pacientes em tratamento com espironolactona está a restrição ao uso de suplementos ricos em potássio, além do controle da concentração sérica desse mineral após o início do tratamento devido ao potencial efeito colateral da hipercalemia, embora o risco de ocorrência seja baixo em pacientes mais jovens e com funções renais normais (HABER, 2004).

#### 4.7.5. Flutamida

A flutamida é um agente antiandrogênico de estrutura não-esteroidal, o qual é utilizado com a finalidade de bloquear a ação de andrógenos nos tecidos-alvos (MARONA *et al.*, 2004). É utilizada no tratamento do carcinoma de próstata, hirsutismo, além de ter um uso não específico no manejo da alopecia androgênica em pacientes do sexo feminino (SAWAYA e SHAPIRO, 2000).

A flutamida apresenta-se na forma de um pó cristalino amarelo pálido, com peso molecular de 276,2 g/mol e entre as propriedades físico-químicas que esta molécula apresenta estão: insolubilidade em água e solubilidade em álcool e acetona. Sua denominação química é 2-metil-N-[4-nitro-3-(trifluorometil) fenil] propanamida (FLUTAMIDE, 2011) (Figura 11).

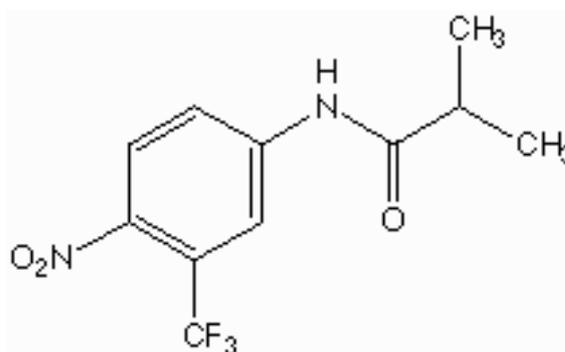


Figura 11. Representação estrutural da molécula de flutamida (FLUTAMIDE, 2011)

Quando administrada por via oral a flutamida é completa e rapidamente absorvida, apresentando um pico de concentração plasmática após uma hora da ingestão da dose (MARONA *et al.*, 2004). Apresenta uma alta ligação às proteínas plasmáticas (entre 94 e 96 %), sofre biotransformação hepática sendo convertida a metabólitos ativos como a 2-hidroxi-flutamida, o qual alguns estudos indicam ter uma afinidade 20 vezes maior pelo receptor de andrógenos que o próprio fármaco (MARONA *et al.*, 2004; FLUTAMIDE, 2011). A excreção da flutamida e de seus metabólitos ocorre principalmente pela via renal e somente cerca de 4% da dose administrada é eliminada pelas fezes após 72 horas (MARONA *et al.*, 2004).

A flutamida e seus metabólitos, em especial a 2-hidroxi-flutamida, atuam inibindo a ligação da testosterona ou da DHT aos receptores nucleares e citoplasmáticos nas células-alvo. Devido a essa ação antiandrogênica ela pode ser

utilizada no tratamento da AAG em pacientes do sexo feminino (SAWAYA e SHAPIRO, 2000). Para o tratamento do hirsutismo a dose diária usual é de 250 mg, geralmente associada a um contraceptivo oral, no entanto para o tratamento do carcinoma de próstata chega a se adotar uma dosagem três vezes maior (FLUTAMIDE, 2011). No Brasil o medicamento referência na concentração de 250 mg é o Eulexin<sup>®</sup>, produzido pelo laboratório Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica LTDA.

Até o presente momento poucos estudos a respeito da eficácia da flutamida constam na literatura para o manejo da AAG. Como já anteriormente descrito, no trabalho de Carmina e Lobo (2003) a ação da flutamida, no tratamento da alopecia androgênica, foi avaliada em comparação com a espironolactona e a finasterida. Os resultados observados para a comparação demonstraram pouca eficácia no tratamento dessa condição, porém diferenças significativas entre as ações dos três fármacos foram observados. O melhor resultado obtido foi para o grupo que recebeu a flutamida, demonstrado através da redução da queda de cabelos e da melhora no escore de Ludwig (CARMINA e LOBO, 2003).

O estudo mais recente, avaliando a ação da flutamida no tratamento da AAG a longo prazo (PARADISI, *et al.*, 2011), foi conduzido com 101 mulheres diagnosticadas com alopecia androgênica em diferentes intensidades, que receberam o tratamento com flutamida em dosagens decrescentes, associadas ou não a um contraceptivo de uso oral, durante o período de 4 anos. A dosagem inicial administrada para os dois grupos foi de 250 mg / dia durante o primeiro ano de tratamento com uma subsequente redução para 125 mg/dia no segundo ano e finalmente 62,5 mg/dia no terceiro e quarto anos do estudo. As pacientes selecionadas foram divididas entre dois grupos: no primeiro foi adotada a administração de flutamida isoladamente nas dosagens decrescentes, como anteriormente descrito, e no segundo grupo, além da administração da flutamida na mesma posologia, a associação com etinilestradiol (0,030 mg/dia) e gestodeno (0,075 mg/dia). A observação dos resultados foi expressa em relação à classificação da alopecia conforme a escala de Ludwig pelos investigadores clínicos, além da auto-avaliação dos pacientes ao final de cada ano do ensaio. A análise dos resultados indicou que não houve diferença significativa entre os dois grupos tratados e uma melhora significativa da AAG somente foi constatada após seis meses de tratamento. A observação do melhor resultado ocorreu após dois anos do

início da terapia, permanecendo estável desse ponto em diante. Entre as conclusões do estudo, foi considerada uma melhora significativa, a longo prazo, da alopecia androgênica com a utilização da flutamida em uma dose baixa (62,5mg diárias) conjuntamente com a sua tolerabilidade hepática (PARADISI *et al.*, 2011).

A limitação da terapia utilizando a flutamida, no manejo da AAG, é devido aos efeitos colaterais associados ao seu uso. Como todos os outros fármacos a utilização da flutamida entre os pacientes do sexo masculino pode desencadear o desenvolvimento de ginecomastia, além disso, o efeito adverso mais relevante no uso desse fármaco é a hepatotoxicidade (FLUTAMIDE, 2011). Relatos de casos da literatura reportam o desenvolvimento de toxicidade hepática e morte em paciente com câncer de próstata submetido à terapia com a flutamida na dosagem de 250 mg administrada três vezes ao dia (CROWNOVER, *et al.*, 1996).

Um estudo para avaliar a segurança e a tolerabilidade da flutamida na dosagem de 250 mg/dia foi conduzido com 93 mulheres com hirsutismo, durante um período de sete anos (BRANCO *et al.*, 2009). Apesar dos resultados positivos no tratamento do hirsutismo foi observada uma alta incidência de efeitos adversos. Durante o período do estudo, 10 mulheres (12% das pacientes) abandonaram a terapia devido à intolerância ao uso da flutamida, enquanto outras 10 mulheres apresentaram efeitos adversos que resultaram na indicação médica para descontinuação do tratamento. Entre todas as pacientes uma apresentou elevação nos níveis das transaminases e outra desenvolveu esteatose, necessitando de internação hospitalar (BRANCO *et al.*, 2009).

Devido ao potencial teratogênico da flutamida, que pode induzir a feminilização de fetos do sexo masculino, um método contraceptivo deve ser utilizado conjuntamente à terapia com esse fármaco (MARTÍNEZ, 2009). Outro aspecto que deve ser levado em consideração com uso da flutamida é o seu potencial efeito hepatotóxico, que exige a avaliação prévia e no decorrer do tratamento das funções hepáticas, sendo necessário uma anamnese do médico para detectar possíveis quadros de dano hepático (CROWNOVER *et al.*, 1996).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo sendo a alopecia androgênica uma condição benigna, o seu desenvolvimento pode levar a uma piora na qualidade de vida do paciente, podendo desencadear, frequentemente, distúrbios psicológicos.

No presente trabalho foi abordada a utilização dos medicamentos antiandrogênicos de uso oral no tratamento desta patologia, visto que a aplicação desses fármacos envolve uma ação promovida pela redução da produção de hormônios andrógenos ou pela diminuição da ligação desses aos seus respectivos receptores.

Através da revisão da literatura foi possível verificar as diferenças nos tratamentos para homens e mulheres. Pacientes do sexo feminino tem uma quantidade maior de alternativas terapêuticas para o tratamento da AAG, principalmente pelo fato de que os efeitos colaterais de feminilização acabam limitando o uso de alguns medicamentos entre pacientes do sexo masculino. Tendo em vista que os tratamentos disponíveis agem principalmente na prevenção do progresso da doença e apresentam os primeiros resultados somente após seis meses de tratamento, a melhora visível do paciente irá depender da continuação da terapia. Dessa forma, os efeitos colaterais, responsáveis pela descontinuidade de muitos desses tratamentos, acabam sendo relevantemente desfavoráveis no manejo dessa patologia. Ainda, devido às considerações a respeito do potencial teratogênico entre todos os fármacos aqui abordados, torna-se relevante a utilização de métodos contraceptivos entre mulheres em idade reprodutiva conjuntamente a administração desses medicamentos.

Até o presente momento somente a finasterida tem aprovação para uso pelo FDA como medicamento de uso oral no tratamento da AAG masculina, embora já estejam em andamento os ensaios clínicos de fase III da dutasterida, tornando-a uma futura candidata à aprovação para esse uso. Entre os medicamentos utilizados no manejo da AAG feminina, a flutamida tem demonstrado os melhores resultados, porém as considerações a respeito de seus efeitos adversos, sendo a hepatotoxicidade a de maior preocupação, tornam o seu uso criterioso.

## 6. REFERÊNCIAS

ALONSO, Laura; FUCHS, Elaine. The hair cycle. **Journal of Cell Science**. v.119, p. 391-393, 2006.

BIENOVÁ, M. et al. Androgenetic alopecia and current methods of treatment. **Acta Dermatoven APA**, v. 14, n. 1, p.6-8, 2005.

BLANPAIN, Cédric; FUCHS, Elaine. Epidermal Stem Cells of the Skin. **Annual Reviews Cell and Developmental Biology**. v,22, p. 339-373, 2006.

BHASIN, Shalender. Androgen Effects in Mammals,. In: HENRY, Helen L.; NORMAN, Anthony W.. **Encyclopedia of Hormones**. Maryland Heights: Academic Press, 2003. p. 70-83.

BRANCO, Camil Castelo et al. Long-term safety and tolerability of flutamide for the treatment of hirsutism. **Fertility and Sterility**, v. 91, n. 4, p.1183-1189, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME**. 7 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRENNER, Fabiane Mulinari; SOARES, Ivy Faigle. Alopecia androgenética masculina: **Revista de Ciências Médicas Campinas**, v. 18, n. 3, p.153-161, 2009.

BRUEGGEMEIER, Robert W.; MILLER, Duarte D.; DALTON, James T.. Estrogen, Progestins and Androgens. In: WILLIAMS, David A. et al. **Foyes's Principles of Medicinal Chemistry**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. Cap. 9, p. 685-717.

CARMINA, Enrico; LOBO, Rogerio A. Treatment of hyperandrogenic alopecia in women. **Fertility And Sterility**, v. 79, n. 1, p.91-95, 2003.

CASH, Thomas F. et al. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. **British Journal Of Dermatology**, v. 141, p.398-405, 1999.

CASH, Thomas F.. The psychology of hair loss and its implications for patient care. **Clinics In Dermatology**v. 19, n. 2, p.161-166, 2001.

CHEN, Wenchieh; THIBOUTOT, Diane; ZOUBOULIS, Christos C. Cutaneous Androgen Metabolism: Basic Research and Clinical Perspectives. **Journal of Investigative Dermatology**, v.119, p.992-1007, 2002.

CHEN, Li et al. Bioequivalence of a single 10-mg dose of finasteride 5-mg oral disintegrating tablets and standard tablets in healthy adult male Han Chinese volunteers: a randomized sequence, open-label, two-way crossover study. **Clinical Therapeutics**, v. 31, n. 10, p.2242-2248, 2009.

CROWNOVER, Richard L. et al. Flutamide-induced liver toxicity including fatal hepatic necrosis. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 34, n. 4, p.911-915, 1996.

CYPROTERONE. In: **Micromedex Healthcare Series**. Thomson Reuters. Disponível em <  
[http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND\\_T/HCS/ND\\_PR/Main/CS/EC7E1A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A13524/ND\\_PG/PRIH/ND\\_B/HCS/SBK/12/ND\\_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0549/ContentSetId/31/SearchTerm/cyproterone%20/SearchOption/BeginWith](http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/EC7E1A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A13524/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/12/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0549/ContentSetId/31/SearchTerm/cyproterone%20/SearchOption/BeginWith)> Acesso em: 23 de abril de 2011.

DRAELOS, Zoe Diana. The Biology of Hair Care. **Dermatologic Clinics**. v.18, n.4, p. 651-658, 2000.

DUTASTERIDE. In: **Micromedex Healthcare Series**. Thomson Reuters. Disponível em <  
[http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND\\_T/HCS/ND\\_PR/Main/CS/EC7E1A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A13524/ND\\_PG/PRIH/ND\\_B/HCS/SBK/6/ND\\_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2244/ContentSetId/31/SearchTerm/dutasteride%20/SearchOption/BeginWith](http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/EC7E1A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A13524/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/6/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2244/ContentSetId/31/SearchTerm/dutasteride%20/SearchOption/BeginWith)>. Acesso em: 13 de abril de 2011.

EUN, Hee Chul et al. Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, v. 63, n. 2, p.252-258, 2010.

FINASTERIDE. In: **Micromedex Healthcare Series**. Thomson Reuters. Disponível em <  
[http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND\\_T/HCS/ND\\_PR/Main/CS/EC7E1A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A13524/ND\\_PG/PRIH/ND\\_B/HCS/SBK/3/ND\\_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/1422/ContentSetId/31/SearchTerm/finasteride%20/SearchOption/BeginWith](http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/EC7E1A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A13524/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/3/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/1422/ContentSetId/31/SearchTerm/finasteride%20/SearchOption/BeginWith)>. Acesso em: 10 de abril de 2011.

FLUTAMIDE. Micromedex. Disponível em <  
[http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND\\_T/HCS/ND\\_PR/Main/CS/EC7E1A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A13524/ND\\_PG/PRIH/ND\\_B/HCS/SBK/15/ND\\_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0880/ContentSetId/31/SearchTerm/FLUTAMIDE%20/SearchOption/BeginWith](http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/EC7E1A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A13524/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/15/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0880/ContentSetId/31/SearchTerm/FLUTAMIDE%20/SearchOption/BeginWith)>. Acesso em: 2 de maio de 2011.

GIRMAN, Cynthia J. et al. Patient-Perceived Importance of Negative Effects of Androgenetic Alopecia in Women. **Journal Of Women's Health & Gender-based Medicine**, v. 8, n. 8, p.1091-1095, 1999.

GLINA, Sidney et al. Finasteride-associated male infertility. **Revista do Hospital Das Clínicas**, v. 59, n. 4, p.203-205, 2004.

GUARRERA, M.; REBORA, A.. Kenogen in female androgenetic alopecia. A longitudinal study. **Dermatology**. v.210, n.1, 2005.

HABER, Robert S.. Pharmacologic management of pattern hair loss. **Facial Plastic Surgery Clinics Of North America**, v. 12, n. 2, p.181-189, 2004.

HABIF, Thomas P. **Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy**. 4. ed. Pensilvânia: Mosby, 904 p., 2004.

HIGGINS, Claire A.; WESTGAT, Gillian E.; JAHODA, Colin A. B.. From Telogen to Exogen: Mechanisms Underlying Formation and Subsequent Loss of the Hair Club Fiber. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 129, n. 9, p.2100-2108, 2009.

HUNT, Nigel; MCHALE, Sue. The psychological impact of alopecia. **British Medical Journal**, v. 331, p.951-953, 2005.

HURK, Corina J. G. Van Den et al. Impact of alopecia and scalp cooling on the well-being of breast cancer patients. **Psycho-oncology**, v. 19, n. 7, p.701-709, 1999.

ISTO É (Brasil). **Olha a cabeleira!** Disponível em: <<http://www.terra.com.br/istoe-temp/medicina/155614.htm>>. Publicado em: 28 jul. 1999.

KAUFMAN, Keith D. et al. Progression of hair loss in men with androgenetic alopecia (male pattern hair loss): long-term (5-year) controlled observational data in placebo-treated patients. **European Journal of Dermatology**, v. 18, n. 4, p.407-411, 2008.

KRAUSE, Karoline; FOITZIK, Kerstin. Biology of the Hair Follicle: The Basics. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**. v. 5, n.1, p.2-10, 2006.

LAI-CHEONG, Joey E.; MCGRATH, JOHN A. .Structure and function of skin, hair and nails. **Medicine**. v. 37, n. 5, p.223-226, 2009.

LEE, Won-Soo et al. A new classification of pattern hair loss that is universal for men and women: basic and specific (BASP) classification. **Journal of The American Academy Of Dermatology**, v. 57, n. 1, p.37-46, 2007.

LOBO, Inês; MACHADO, Susana; SELORES, Manuela. A alopecia androgenética na consulta de tricologia do Hospital Geral de Santo António (cidade do Porto, Portugal) entre 2004 e 2006: estudo descritivo com componente analítico. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, n. 3, p.207-211, 2008.

MAIER, Polyana Sartori. **Expressão gênica da Aromatase em folículos pilosos do vértice do escalpo de mulheres com ciclos ovulatórios e pacientes com síndrome dos ovários policísticos (PCOS): Análise de associação com parâmetros hormonais e metabólicos**. 2008. 56f. Dissertação (Mestrado) – UFRGS, Porto Alegre, 2008.

MARONA, Hérica Regina Nunes; STORTI, Madge Patrícia Betto; NETO, Vicente Alexandre de Lucca. Flutamida: Revisão de suas propriedades farmacológicas e físicoquímicas. Métodos de análise em formulações farmacêuticas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 50, n. 1, p.37-44, 2004.

MARTÍNEZ, Francisco M. Camacho. Hair loss in women. **Seminars In Cutaneous Medicine And Surgery**, v. 28, p.19-32, 2009.

MELLA, José Manuel et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review. **Archives of Dermatology**, v. 146, n. 10, p.1141-1150, 2010.

MESSENGER, Andrew. Male Androgenetic Alopecia. In: PEYTAVI, Ulrike Blume et al. **Hair Growth and Disorders**. Berlin: Springer, 2008. Cap. 9, p. 159-170.

NAKANO, Adelino Kaoru. **Comparação de danos Induzidos em cabelos de três etnias por diferentes tratamento**. 2006. 52f. Dissertação (Mestrado) – Unicamp, Campinas, 2006.

NASDAQ (Estados Unidos). **Merck Announces First Quarter 2011 Financial Results**. Disponível em: <[http://www.nasdaq.com/aspx/company-news-story.aspx?storyid=201104290700BIZWIRE\\_USPRX\\_\\_\\_\\_BW5334](http://www.nasdaq.com/aspx/company-news-story.aspx?storyid=201104290700BIZWIRE_USPRX____BW5334)>. Publicado em: 06 jun. 2011.

OLSEN, Elise A. et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. **Journal of The American Academy of Dermatology**, v. 52, n. 2, p.301-311, 2005.

OLSEN, Elise A. et al. The importance of dual 5 $\alpha$ -reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: Results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. **Journal of The American Academy Of Dermatology**, v. 55, n. 6, p.1014-1023, 2006.

OLSZEWSKA, M; RUDNICKA, L. Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride. **Journal Of The American Academy of Dermatology**, v. 4, n. 5, p.637-640, 2005.

PARADISI, Roberto et al. Prospective Cohort Study on the Effects and Tolerability of Flutamide in Patients with Female Pattern Hair Loss. **The Annals of Pharmacology**. V.45, p.469-475,2011.

PEREZ, B. S. Hugo. Ketocazole as an adjunct to finasteride in the treatment of androgenetic alopecia in men. **Medical Hypotheses**, v. 62, n. 1, p.112-115, 2004.

PEYTAVI, Ulrike Blume et al. Comparison of the efficacy and safety of topical minoxidil and topical alfatradiol in the treatment of androgenetic alopecia in women. **Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 5, p.391-395, 1997.

POZEBON, Dirce; DRESSLER, Valderi L.; CURTIUS, Adilson J.. Análise de cabelo: uma revisão dos procedimentos para a determinação de elementos traço e aplicações. **Química Nova**, v. 22, n. 6, 1999.

PRICE, Vera H. et al. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. **Journal of The American Academy of Dermatology**, v. 43, n. 5, p.768-776, 2000.

PRICE, Vera H. et al. Changes in hair weight in men with androgenetic alopecia after treatment with finasteride (1 mg daily): three- and 4-year results. **Journal of The American Academy of Dermatology**, v. 55, n. 1, p.71-74, 2006.

RANDALL, Valerie Anne. Hormonal regulation of hair follicles exhibits a biological paradox. **Seminars In Cell & Developmental Biology** v. 18, n. 2, p.274-285, 2007.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. Sistema Reprodutor. In: RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2008. p.445-460.

RATHNAYAKE, Deepani; SINCLAIR, Rodney. Innovative Use of Spironolactone as an Antiandrogen in the Treatment of Female Pattern Hair Loss. **Dermatologic Clinics**, v. 28, n. 3, p.611-618, 2010.

ROBBINS, Clarence R.. **Chemical and Physical Behavior of Human Hair**. New York: Springer-verlag, 2000.

ROGERS, Nicole E.; AVRAM, Marc R. Medical treatments for male and female pattern hair loss. **Journal Of The American Academy of Dermatology**, v. 59, n. 4, p.547-566, 2008.

ROSS, Elizabeth K.; SHAPIRO, Jerry. Management of Hair Loss. **Dermatologic Clinics**, v. 23, n. 2, p.227-243, 2005.

RUSHTON, D. Hugh et al. Quantitative assessment of spironolactone treatment in women with diffuse androgen-dependent alopecia. **Journal of Cosmetic Chemists**, v. 42, p.317-325, 1991.

SANTOS, Emanuel Burck. **Desenvolvimento de técnica para avaliação da atividade das isoenzimas 5 alfa redutase I e II em tecidos prostáticos de pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. 2005. 85 f. Dissertação (Mestrado) - UFRGS, Porto Alegre, 2005.

SAWAYA, Marty E; PRICE, Vera H. Different Levels of 5-Reductase Type I and II, Aromatase, and Androgen Receptor in Hair Follicles of Women and Men with Androgenetic Alopecia. **Journal Of Investigative Dermatology**, v. 109, p.296-300, 1997.

SAWAYA, Marty E.; SHAPIRO, Jerry. Androgenetic Alopecia: New Approved and Unapproved Treatments. **Dermatologic Clinics**, v. 18, n. 1, p.47-61, 2000.

SHUM, Kid Wan; CULLEN, Derek R.; MESSENGER, Andrew G.. Hair loss in women with hyperandrogenism: Four cases responding to finasteride. **Journal of The American Academy of Dermatology**, v. 47, n. 5, p.733-739, 2002.

SINCLAIR, Rodney D. Male androgenetic alopecia. **The Journal of Men's Health & Gender**, v. 1, n. 4, p.319-327, 2004.

SINCLAIR, Rodney D. Male androgenetic alopecia (Part II). **The Journal of Men's Health & Gender**, v. 2, n. 1, p.38-44, 2005.

SINCLAIR, R.; WEWERINKE, M.; JOLLEY, D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. **British Journal of Dermatology**, v. 152, n. 3, p.466-473, 2005.

SPIRONOLACTONE. In: **Micromedex Healthcare Series**. Thomson Reuters. Disponível em <  
[http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND\\_T/HCS/ND\\_PR/Main/CS/EC7E1A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A13524/ND\\_PG/PRIH/ND\\_B/HCS/SBK/9/ND\\_P/Main/PFActi onId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0106/ContentSetId/31/SearchT erm/spironolactone%20/SearchOption/BeginWith](http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/EC7E1A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A13524/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/9/ND_P/Main/PFActi onId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0106/ContentSetId/31/SearchTerm/spironolactone%20/SearchOption/BeginWith)>. Acesso em: 15 de abril de 2011.

STOUT, Stephen M; STUMPF, Janice L. Finasteride Treatment of Hair Loss in Women. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 44, n. 6, p.1090-1097, 2010.

STENN, K. S.; PAUS, R. Controls of Hair Follicle Cycling. **Physiological Reviews**, P, v. 1, n. 81, p.449-494, 2001.

TOSTI, A.; MARTINEZ, F. Camacho; DAWBER, R.. Management of androgenetic alopecia. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 12, p.205–214, 1999.

TRÜEB, Ralph M.. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. **Experimental Gerontology**, v. 37, n.8-9, p.981-990, 2002.

VOGT, Annika et al. Biology of the Hair Follicle. In: PEYTAVI, Ulrike Blume et al. **Hair Growth and Disorders**. Berlin: Springer, 2008. Cap. 1, p. 1-23.

WAGNER, Rita de Cássia Comis. **A estrutura da medulla e sua influência nas propriedades mecânicas e de cor do cabelo**. 2006. 84f. Tese (Doutorado) - UFRGS, Porto Alegre, 2006.

WILLIAMSON, D; GONZALEZ, M; FINLAY, A.Y. The effect of hair loss on quality of life. **Journal of The European Academy of Dermatology And Venereology**, v. 15, p.137-139, 2001.

YEON, J.H. et al. 5 mg/day finasteride treatment for normoandrogenic Asian women with female pattern hair loss. **Journal Of The European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 25, n. 2, p.211-214, 2011.