

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA – *CAMPUS* GOVERNADOR
VALADARES**

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA

DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

AURELIANE CRISTINA SILVA DE PAULA VIEIRA

JULIANA POGLIA CARINI

ALOPECIA ANDROGÊNICA: REVISÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS

GOVERNADOR VALADARES - MG

2020

AURELIANE CRISTINA SILVA DE PAULA VIEIRA

JULIANA POGLIA CARINI

ALOPECIA ANDROGÊNICA: REVISÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS

Trabalho de conclusão de curso, apresentado à Universidade Federal de Juiz de Fora – *Campus* Governador Valadares como requisito parcial à obtenção de título de bacharel em farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Juliana Pogleia Carini

GOVERNADOR VALADARES – MG

2020

Ficha catalográfica elaborada através do programa
de geração automática da Biblioteca Universitária
da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

SILVA DE PAULA VIEIRA, AURELIANE CRISTINA.
ALOPECIA ANDROGÊNICA : REVISÃO DE ESTUDOS
CLÍNICOS / AURELIANE CRISTINA SILVA DE PAULA VIEIRA. --
2020.

38 p. : il.

Orientadora: Juliana Pogliá Carini
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade
Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador
Valadares, Instituto de Ciências da Vida - ICV, 2020.

1. alopecia androgênica e tratamento. 2. alopecia androgênica e
estudos clínicos. 3. minoxidil. 4. plasma rico em plaquetas. 5. queda
capilar. I. Pogliá Carini , Juliana, orient. II. Título.

AURELIANE CRISTINA SILVA DE PAULA VIEIRA

ALOPECIA ANDROGÊNICA: REVISÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS

Trabalho de conclusão de curso, apresentado à Universidade Federal de Juiz de Fora – *Campus* de Governador Valadares, como requisito parcial à obtenção de título de bacharel em farmácia.

Aprovada em 27 /11/2020

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Juliana Poglia Carini – Orientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora – *Campus* Governador Valadares

Prof. Dr. Erly Guilherme Azevedo

Universidade Federal de Juiz de Fora – *Campus* Governador Valadares

Prof^ª. Dr^ª. Luciana Souza Guzzo Costa

Universidade Federal de Juiz de Fora – *Campus* Governador Valadares

RESUMO

O cabelo possui grande importância para os seres humanos, pois complementa a fisionomia e desempenha diversas funções biológicas. A alopecia androgênica é a principal disfunção na regulação do crescimento dos fios, acometendo milhares de indivíduos, sendo estes majoritariamente do sexo masculino. A causa principal dessa disfunção é genética, especialmente influenciada por fatores andrógenos. O presente trabalho foi proposto com o intuito de revisar a literatura científica buscando por protocolos terapêuticos empregados atualmente para o tratamento da Alopecia Androgênica. Foram encontrados estudos abordando os tratamentos de primeira linha já aprovados, dentre os quais, minoxidil e finasterida se destacam. Além destes, dentre os tratamentos promissores em desenvolvimento encontram-se o plasma rico em plaquetas e a terapia à laser que apresentaram resultados interessantes para o tratamento da alopecia androgênica, sendo necessários maiores estudos para padronização e aprovação destes tratamentos. O emprego de terapia combinada é a melhor escolha para um tratamento de sucesso, pois irá abranger com maior potencial as vias de propagação da queda capilar, consequentemente controlando a disfunção.

Palavras-chave: alopecia androgênica, minoxidil, plasma rico em plaquetas e estudos clínicos.

ABSTRACT

Hair is of great importance for human beings, as it complements physiognomy and performs several biological functions. Androgenic alopecia is the main dysfunction in regulating hair growth, affecting thousands of individuals, most of whom are male. The main cause of this dysfunction is genetic, especially influenced by androgen factors. The present work was proposed in order to review the scientific literature looking for therapeutic protocols currently used for the treatment of Androgenic Alopecia. Studies were found addressing the first-line treatments already approved, among which, minoxidil and finasteride stand out. In addition to these, among the promising treatments under development are platelet-rich plasma and laser therapy that have shown interesting results for the treatment of androgenic alopecia, and further studies are needed to standardize and approve these treatments. The use of combined therapy is the best choice for a successful treatment, as it will cover, with greater potential, the propagation pathways of hair loss, consequently controlling the dysfunction.

Keywords: *androgenic alopecia, minoxidil, platelet-rich plasma e clinical trials*

LISTA DE ABREVIATURAS

AAG – Alopecia Androgenética

AMP - adenosina 3',5'-monofosfato

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATP – Adenosina Trifosfato

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

DHT - Di-hidrotestosterona

FDA - *Food and Drug Administration*

PRP – Plasma Rico em Plaquetas

LISTA DE FIGURA

Figure 1- Representação esquemática do folículo piloso.....	9
Figure 2 - Representação das fases do ciclo capilar (A) Anágena; (B) Catágena; (C) Telógena.....	10
Figure 3 - Classificação Norwood.....	12
Figure 4 - Classificação de Ludwig.....	12
Figure 5 – Imagem do couro cabeludo usando Folliscope (Lead M cooperation, Seoul, Coréia), com medidas automáticas do diâmetro dos fios em mm.....	15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fármacos com potencial para o tratamento da AAG.....	18
Tabela 2 - Estudos Clínicos para o tratamento da AAG.....	24

SUMÁRIO

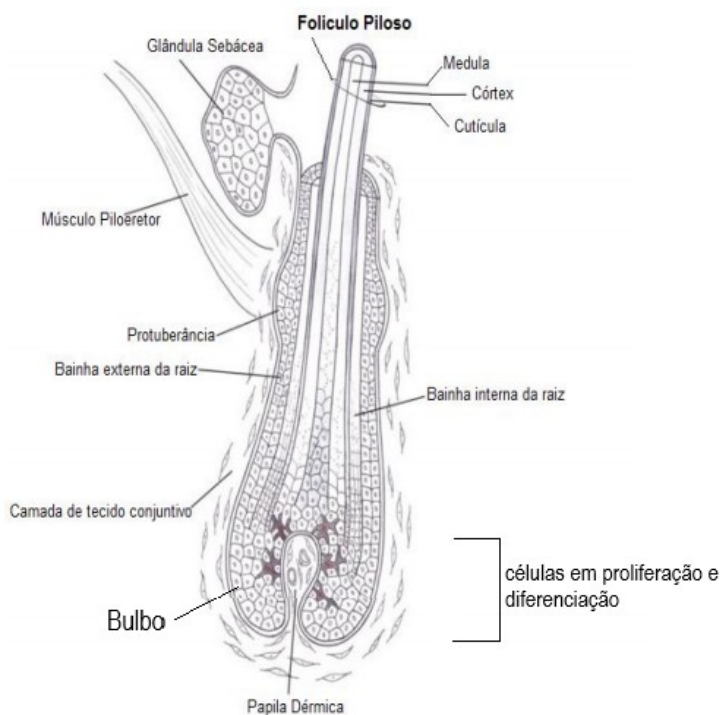
RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	6
LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE TABELAS.....	9
1. INTRODUÇÃO.....	9
1.1. CICLO DE CRESCIMENTO CAPILAR.....	10
1.2. ALOPECIA.....	11
1.3. ALOPECIA ANDROGÊNICA.....	12
1.4. ALOPECIA ANDROGÊNICA – FISIOPATOLOGIA.....	13
1.5. METODOLOGIAS PARA AVALIAÇÃO DA PROGRESSÃO DA CALVÍCIE E EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS.....	14
1.6. TRATAMENTOS.....	16
1.6.1. Minoxidil.....	16
1.6.2. Finasterida.....	17
1.6.3. Outros fármacos.....	18
1.6.4. Tratamentos não-farmacológicos.....	18
1.6.5. Melatonina.....	19
1.6.6. Cafeína.....	19
1.6.7. Transplante Capilar.....	19
1.6.8. Terapia à Laser.....	20
1.6.9. Microagulhamento.....	20
1.6.10. Plasma Rico em Plaquetas.....	20
1.6.11. Suplementação vitamínica.....	21
2. METODOLOGIA.....	22
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
4. CONCLUSÃO.....	30
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

O cabelo é o adorno que complementa a fisionomia dos seres humanos, além de possuir funções importantes para o corpo. As funções do cabelo envolvem proteção para a cabeça, especialmente contra raios solares, e ainda possui, de certa forma, um incremento para comunicação social, aspecto que reflete em fatores psicológicos individuais. Cada ser humano possui no corpo, em média, o equivalente a 5 milhões de folículos pilosos sendo que em torno de 80 a 150 mil ficam localizados no couro cabeludo (PEI et al., 2010; RANDALL et al., 2009).

O cabelo pode ter diferenças em sua forma e características, dependendo das características fenotípicas de uma população, podendo ter diâmetro de curva, ondulações e cores diferentes (WOLFRAM, 2003). O cabelo está dividido macroscopicamente em folículo ou raiz (parte internalizada na pele), bulbo (parte mais interna do folículo) e a haste (parte externa à pele), como representado na Figura 1.

Figure 1- Representação esquemática do folículo piloso



FONTE: Adaptação BUFFOLI et al., 2014.

O ciclo de crescimento capilar é composto por diferentes estágios: fase anágena, fase catágena e fase telógena; podendo ser afetado por diversos fatores, sendo estes hormonais ou

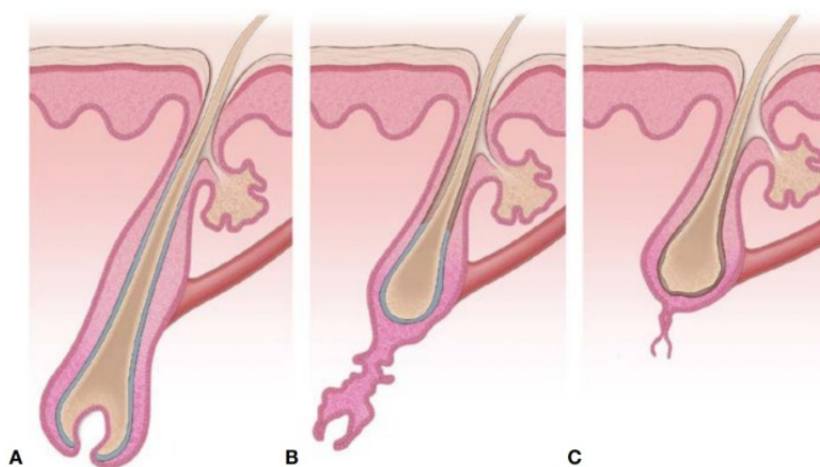
não-hormonais, os quais conduzirão à queda capilar e, em situações mais extremas, a alopecia, disfunção que afeta o folículo piloso (HUNT et al., 2007; RISHIKAYSH et al., 2014).

1.1. CICLO DE CRESCIMENTO CAPILAR

O cabelo fica aderido ao couro cabeludo por meio da raiz, região que está localizada também a camada germinativa, uma área rica em vasos sanguíneos responsável pela proliferação e diferenciação celular, promovendo regeneração e crescimento capilar (RISHIKAYSH et al., 2014).

O crescimento capilar, por sua vez, é controlado por uma espécie de ciclo, ou seja, fases do crescimento que possuem diferentes períodos. As fases do ciclo capilar são as seguintes: anágena, catágena e telógena, representadas na Figura 2. O tempo em que dura cada fase do ciclo capilar é regulado por aspectos diversos, como nutrição, hormônios, citocinas e fatores de crescimento (RISHIKAYSH et al., 2014; WOLFRAM, 2003).

Figure 2 - Representação das fases do ciclo capilar (A) Anágena; (B) Catágena; (C) Telógena



Fonte: WOLFF et al., 2019.

A fase anágena é aquela que determinará o comprimento do fio. É nesta fase onde a sensibilidade por fármacos, hormônios e fatores de crescimento é maior, pois as células encontram-se em um crescimento mais acelerado, estando mais sensíveis, também, à situações de estresse. É estimado que cerca de 90% dos fios encontram-se nesta fase, sendo que o período de duração pode variar de 2 a 7 anos, dependendo das características genéticas de cada indivíduo (KUMAR et al., 2012; WOLFF et al., 2019).

Na fase catágena ocorre uma espécie de regressão do processo de crescimento, onde ocorrem alterações no diâmetro capilar, ou seja, diminuição deste, e ainda outras alterações morfológicas que resultam em apoptose celular e consequente queda do fio. Sua duração pode levar de 2 a 3 semanas (BRAJAC et al., 2014).

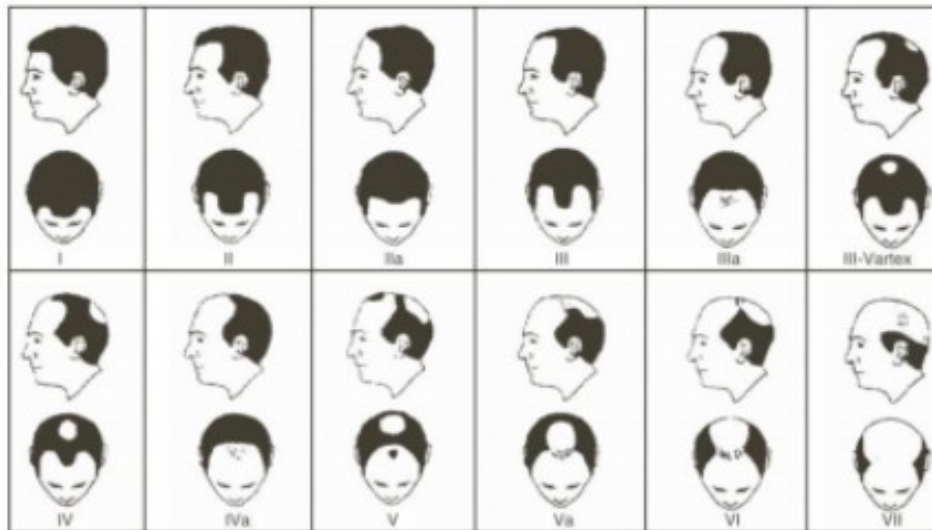
A fase telógena é o período onde o crescimento capilar entra em repouso. Nesta fase o cabelo que entrou em apoptose irá cair e permitir que o folículo piloso dê entrada novamente na fase inicial do ciclo. Sua duração pode levar de 3 a 4 meses (BRAJAC et al., 2014; WOLFF et al., 2019).

1.2. ALOPECIA

Existem tipos variados de disfunções capilares, dentre eles, o eflúvio telógeno, a alopecia areata, a alopecia androgênica, dentre outras (HUNT et al., 2007; RISHIKAYSH et al., 2014). Essas disfunções capilares podem ser descritas como do tipo cicatricial ou não-cicatricial. Alopecia cicatricial ocorre por má formação ou inflamação, o que leva a destruição do folículo piloso. A má formação e/ou inflamação pode ser causada por um crescimento falho do próprio folículo ou por fatores externos, como uma queimadura acidental. Nestes casos, é impossível reverter esta condição, pois ocorre a cicatrização do orifício folicular (RIVERA e GUERRA-TAPIA, 2008). Já a alopecia não-cicatricial ocorre quando a fase anágena é encurtada, levando o folículo a entrar precocemente na fase telógena. Na alopecia não-cicatricial, como o nome indica, não ocorre a cicatrização do folículo, entretanto a queda dos fios passa a não ser somente fisiológica e sim uma queda anormal (LEONARD e SPERLING, 1995; WEIDE e MILÃO, 2009).

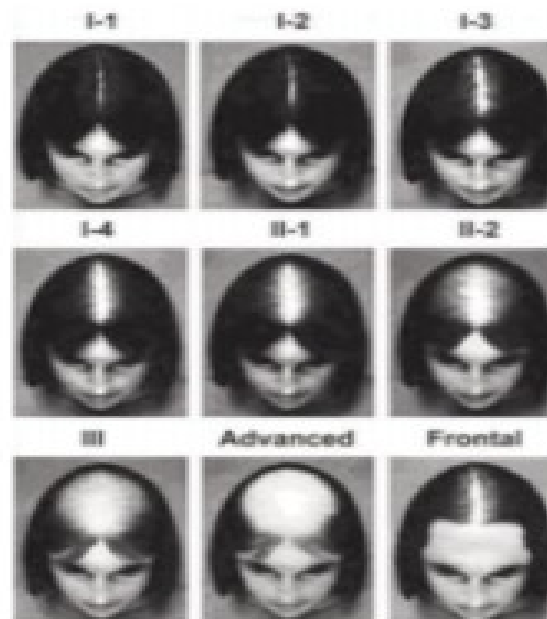
A Alopecia Androgênica (AAG) se enquadra como disfunção capilar não-cicatricial podendo ser medida pela escala de Norwood-Hamilton para homens e pela escala de Ludwig para mulheres (HAMILTON, 1951; LUDWIG, 1977; NORWOOD, 1975). A escala de Norwood (Figura 3) é um dos sistemas de classificação mais detalhados para a queda de cabelo com padrão masculino, levando em consideração sete estágios, sendo a classificação mais amplamente empregada. Já a escala de Ludwig (Figura 4) leva em consideração três estágios de queda capilar e a densidade do cabelo. Essas escalas são muito úteis para auxiliar o profissional a identificar o estágio da queda e ainda avaliar a resposta terapêutica (GUPTA e MYSORE, 2016).

Figure 3 - Classificação Norwood



FONTE: RANDALL et al., 2010.

Figure 4 - Classificação de Ludwig



FONTE: LUDWIG, 1977.

1.3. ALOPECIA ANDROGÊNICA

A alopecia é um distúrbio que provoca alterações no folículo piloso, levando a desencadear a diminuição ou perda dos fios. De acordo com os dados epidemiológicos

levantados nos últimos tempos, esse distúrbio afeta em sua maioria os caucasianos, sendo que a prevalência difere para outras características fenotípicas (OTBERG et al., 2007; VUJOVIC e MARMOL, 2014). Geralmente as áreas afetadas pela alopecia são: central, frontal média e vértice, enquanto a região occipital normalmente não é atingida (ROUSSO e KIM, 2014).

1.4. ALOPECIA ANDROGÊNICA – FISIOPATOLOGIA

A alopecia Androgênica (AAG) possui origens multifatoriais, sendo que uma de suas possíveis causas é a finalização da fase anágena antes do período fisiologicamente natural, devido a uma menor expressão de fatores que estimulam o crescimento do folículo capilar e, ainda, supostamente, presença de um número elevado de citocinas induzindo a apoptose do folículo (ELLIS et al., 2002). Como consequência, fios mais curtos são observados. Além disso, a fase telógena por sua vez, também sofre alteração do seu tempo de duração, tornando-se mais longa, ocasionando a redução no número de fios existentes (ELLIS et al., 2002; KALIYADAN et al., 2013).

A influência dos fatores genéticos é a causa majoritária da AAG, mostrando que pessoas afetadas pela patologia possam ter herdado genes que predispõe ao desenvolvimento desta disfunção capilar e ainda modificam o grau de responsividade do folículo piloso a andrógenos circulantes (ELLIS et al., 2002).

Outra causa considerada para o desenvolvimento da AAG são os fatores androgênicos, mais intimamente, envolvendo a testosterona, o principal andrógeno circulante, capaz de entrar nas células foliculares, que chega até a derme por meio da circulação sanguínea capilar. A testosterona tem atividade androgênica moderada e é considerada pró-hormônio. É convertida nos tecidos alvo a diidrotestosterona (DHT) que é mais ativo (tem afinidade de ligação ao receptor de androgênico 10 vezes maior que a testosterona), essa conversão é mediada por ação da enzima 5 α -redutase (LUIGI et al., 2005; RANDALL et al., 1992). A DHT após se ligar ao receptor androgênico situado nas células papilares ocasiona a miniaturização dos fios, deixando-os cada vez menores e mais finos, com a progressão da patologia, pode ocorrer a atrofia dos folículos, impossibilitando o surgimento de novos fios (BATRINOS, 2014; KWACK et al., 2008; RANDALL et al., 1992). As papilas dérmicas situadas no folículo piloso, são importantes para nutrição das células germinativas (células que estão em constante proliferação e diferenciação para originar o fio de cabelo), o que

revela a probabilidade das papilas dérmicas serem alvos da ação androgênica ocasionando a miniaturização dos fios, ou seja, o afinamento e encurtamento dos fios (KALIYADAN et al., 2013; KWACK et al., 2008).

Há ainda fatores como a inflamação no couro cabeludo, hábitos nutricionais e outras vias de estimulação (como β -catenina), fatores de crescimento e também as células tronco capilares que também podem estar envolvidos no processo do surgimento da alopecia (BATRINOS, 2014; KWACK et al., 2008; RANDALL et al., 1992).

1.5. METODOLOGIAS PARA AVALIAÇÃO DA PROGRESSÃO DA CALVÍCIE E EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS

O diagnóstico dos distúrbios capilares e o seu acompanhamento são importantes para o desfecho do tratamento, assim como a sua classificação. Além do histórico clínico, existem exames não invasivos que complementam e auxiliam no diagnóstico, servindo de base para acompanhar a evolução de um tratamento. Os principais métodos utilizados para avaliar a progressão e melhora da calvície são tricoscopia, fototricograma, fotografias globais, teste de tração e tricograma.

Tricoscopia ou Dermatoscopia: é uma ferramenta crucial para auxiliar no estudo, diagnóstico e acompanhamento da alopecia, pois através desta técnica é possível visualizar aspectos morfológicos difíceis de serem vistos a olho nu (MITEVA e TOSTI, 2012; OLSZEWSKA et al., 2008; UZEL, 2013). São utilizados equipamentos que possuem uma espécie de manopla que é apoiada sobre o couro cabeludo para visualização das áreas desejadas, possibilitando fotografar cada campo da área calva para estudo. Este método pode ser realizado com auxílio tanto de dermoscópio manual (com ampliação menor, cerca de 10x) como de videodermoscópio (ampliação maior, cerca de 20 a 100x), sendo que este último, possui recursos mais avançados permitindo melhor visualização de alterações nos vasos sanguíneos do couro cabeludo e óstios foliculares (MICALI et al., 2011; MITEVA e TOSTI, 2012). Além disso, a tricoscopia pode auxiliar na hora de decidir o local de coleta para casos de biopsia, método utilizado para diagnóstico de alopecia cicatriciais (MITEVA e TOSTI, 2012; RUDNICKA et al., 2012; TOSTI, 2016).

Folliscope (também descrito como fototricograma semiautomático portátil): trata-se de um equipamento simples que projeta imagens tridimensionais do fio em um sistema integrado ao

computador, possibilitando a avaliação da densidade e diâmetro do fio. A Figura 5 é apresentada abaixo para melhor entendimento dessa análise (BIRCH et al., 2001; EKMEKCI e KOSLU, 2006; FRANBOURG et al., 2003; KANG et al., 2009).

Figure 5 – Imagem do couro cabeludo usando Folliscope (Lead M cooperation, Seoul, Coréia), com medidas automáticas do diâmetro dos fios em mm



FONTE: JUNG et al., 2014.

Fototricograma: é uma técnica não invasiva que permite a avaliação de alguns parâmetros capilares, tais como densidade capilar (número de cabelo por cm^2), diâmetro capilar (micrômetros), comprimento do cabelo (milímetros) e taxa de crescimento linear (milímetros por dia). Todos estes parâmetros são mensurados em uma superfície de 1cm^2 no couro cabeludo do paciente (HEADINGTON, 1984; FRISHBERG et al., 1996; SPERLING, 2003; WHITING, 1993).

Tricograma: neste procedimento, alguns cliques são colocados no cabelo, sendo cerca de 60-80 fios puxados com auxílio de uma pinça hemostática emborrachada. Estes fios são então

cortados aproximadamente 1cm da raiz, as raízes são separadas e visualizadas de formas específicas sob lâmpadas, permitindo a identificação dos cabelos anágenos ou telógenos (possuem bulbo capilar diferentes entre si). Esse procedimento deve ser realizado no quinto dia após a última lavagem dos cabelos (DHURAT e SARAOGI, 2009).

Fotografias Globais: é a avaliação por meio de fotografias auxilia no acompanhamento do tratamento de disfunções capilares. Neste caso, é preciso que o paciente mantenha a mesma cor e penteado. São realizadas fotografias em posições padrões (vértice, linha média, temporal e frontal), sendo necessário que o paciente mantenha testa e queixo fixos para que a imagem seja de qualidade e permita a avaliação (DHURAT e SARAOGI, 2009).

Teste de Tração: método para avaliar a queda dos fios, verificando se está em nível fisiológico ou anormal. Para o procedimento é importante que o paciente deixe de lavar os cabelos ao menos no dia anterior ao teste. A realização da técnica consiste em prender ao polegar (com auxílio dos dedos indicador e médio) cerca de 20-60 fios de cabelo com firmeza e cuidado, e puxar para distante do couro cabeludo. O resultado é apresentado como positivo (caso o percentual de fios que se soltarem do couro cabeludo for superior a 10%) ou negativo, sendo que o teste com resultado positivo consiste em queda capilar (DHURAT e SARAOGI, 2009).

1.6. TRATAMENTOS

Existem vários tipos de tratamentos para a queda capilar ocasionada pela AAG, que vão desde aplicação de dermocosméticos tópicos até terapia oral com medicamentos, além de procedimentos cosmiátricos. As estratégias de tratamento envolvem aplicações de ativos ou terapias adjuvantes que inibam a enzima 5- α redutase, estimulem a vascularização e proliferação celular no folículo piloso, dentre outros mecanismos. Os tratamentos podem ser isolados ou em conjunto, no intuito de potencializar os efeitos e obter melhores resultados (GALADARI et al., 2020; JUHÁSZ et al., 2019; STEVENS et al., 2019).

Dentre as terapias existentes e em fase de teste, apenas os ativos minoxidil e finasterida são aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como tratamentos medicamentosos da AAG (ALOXIDIL, 2013; FINASTERIDA, 2013; OLSEN et al., 2002).

1.6.1. Minoxidil

O minoxidil foi o primeiro fármaco a ser aprovado para o tratamento de calvície de homens e mulheres (KANTI et al., 2018). Este medicamento é metabolizado pela enzima

sulfotransferase em sua forma ativa, sulfato de minoxidil, após a absorção. O mecanismo de ação do minoxidil ainda não é claro, podendo estar relacionado a abertura de canais de potássio sensíveis ao ATP nas membranas celulares, conduzindo a um efeito vasodilatador; aumento da expressão do fator de crescimento endoteliais vasculares, induzindo a fase anágena na papila dérmica; ativação da prostaglandina citoprotetora síntese-1, enzima que estimula o crescimento do cabelo; e ao aumento da expressão do fator de crescimento de hepatócitos, promotor do crescimento capilar. O minoxidil é empregado topicamente, em concentrações usuais de 2 a 5%, com aplicações diárias, sendo que o princípio ativo pode ser incorporado em soluções tópicas, loções e outros. A dose estabelecida para homens é de 5%, usado por duas vezes ao dia, e 2% para mulheres duas vezes ao dia. Em alguns casos necessários é prescrita a dosagem de 5% para mulheres com aplicação única diária (KALIYADAN et al., 2013; KANTI et al., 2018; OLSEN et al., 2005). Para alcançar resultados eficazes, o ideal é que o uso em homens seja por pelo menos quatro meses, sendo que este tempo varia de acordo com o grau de AAG de cada paciente.

1.6.2. Finasterida

A eficácia da finasterida no tratamento da AAG é comprovada e consolidada por estudos já publicados (KANTI et al., 2018; OLSEN et al., 2002). A finasterida é um fármaco administrado como forma farmacêutica sólida oral na concentração de 1 mg, administrada diariamente em homens. Seu mecanismo de ação implica na inibição da enzima 5 α -redutase, diminuindo a ativação do receptor androgênico pela DHT e inibindo a miniaturização dos folículos pilosos (MACHADO et al., 2007; MCCOY et al., 2012; PRICE, 1999; 2000). A redução da DHT sanguínea promove a fase anagênica do crescimento do cabelo (CHANDRASHEKAR et al., 2015). Esta terapia pode não ser comumente aceita em alguns casos, pois possui efeitos colaterais como diminuição da libido e disfunção erétil, porém, esses efeitos são temporários (AGGARWAL et al., 2010). A eficácia do uso deste fármaco em mulheres ainda não foi comprovada. O uso da mesma dosagem de 1 mg ao dia, nestes casos, não apresentou resultados relevantes em estudos já propostos, embora possa ser prescrito “*off-label*”¹ em alguns casos. No entanto, a finasterida possui efeitos teratogênicos, sendo contraindicada para mulheres em idade fértil com intenção de engravidar (MACHADO et al., 2007; PRICE et al., 2000; REBELO, 2015).

¹ *off-label* – termo refere-se ao uso de uma droga que não está incluída na bula ou embalagem (rotulagem aprovada) para esse fármaco.

1.6.3. Outros fármacos

Além do minoxidil e da finasterida, encontram-se na literatura vários tratamentos em fase de teste. Dentre os tratamentos farmacológicos podem ser citados: dutasterida, cetoconazol, espironolactona e acetato de ciproterona apresentados na Tabela 1 (MACHADO e OLIVEIRA, 2017).

Tabela 1 - Fármacos com potencial para o tratamento da AAG

Princípio ativo	Indicações atuais	Mecanismo de ação	Reações adversas
Dutasterida	Tratamento da sintomatologia da hiperplasia benigna da próstata	Inibe a enzima 5-alfa-redutase	Disfunção sexual (libido diminuída, disfunção erétil e perturbações da ejaculação)
Cetoconazol	Tratamento e profilaxia de dermatite seborreica, caspa e pitiríase versicolor localizada	Inibe a enzima 5-alfa-redutase	Eritema ou irritação no local de aplicação, hipersensibilidade no local de aplicação; Prurido
Espironolactona	Síndrome nefrótica, aldosteronismo primário, ascite, hipertensão essencial	Diminui a produção de testosterona na glândula adrenal ao inibir competitivamente a DHT e bloquear os receptores de androgênios	Hipercalcemia, irregularidades menstruais, tensão mamária, náuseas, hipotensão postural e depressão
Acetato de Ciproterona	Tratamento antiandrogênico	Diminui a síntese glandular de androgênios ao inibir competitivamente a DHT	Aumento de peso, irregularidades menstruais, diminuição da libido, sensibilidade mamária e feminização de um feto do sexo masculino.

Fonte: Adaptado de MACHADO e OLIVEIRA, 2017.

1.6.4. Tratamentos não-farmacológicos

Os tratamentos não farmacológicos encontrados são os seguintes: transplante capilar, laser, aplicação de dermocosméticos, microagulhamento e uso do plasma rico em plaquetas (MACHADO e OLIVEIRA, 2017).

Com a crescente busca por tratamentos eficazes no controle da queda e estímulo do crescimento capilar, a indústria tem desenvolvido diversos produtos dermocosméticos para amenizar a queda capilar. Contudo, são vistos no mercado, o emprego de xampus e loções contendo cafeína, melatonina, ginko biloba, aloe vera, alecrim, rícino, dentre outros.

1.6.5. Melatonina

O trabalho de Fischer et al. (2012) apresentou estudos que revelam segurança e tolerabilidade da administração da solução de melatonina por via tópica na concentração 0,1% que mostrou aumentar a fase anágena, podendo ser considerada uma estratégia para o tratamento da AAG (FISCHER et al., 2012). O mecanismo da ação da melatonina no controle da fisiopatologia de AAG ainda não está bem esclarecido, acredita-se que o seu potencial antioxidante e efeitos anti-androgênicos possam auxiliar no controle do crescimento capilar (FISCHER et al., 2004).

1.6.6. Cafeína

A incorporação de cafeína em xampu para o tratamento da AAG é uma alternativa cosmética, comumente empregada, apresenta boa permeação no couro cabeludo, redução na queda capilar e promoção do crescimento capilar (BUSSOLETTI et al., 2010). O mecanismo pelo qual a cafeína pode atuar benéficamente na AAG está ligada ao fato deste ativo ser inibidor da fosfodiesterase (enzima que hidrolisa o AMPcíclico em AMP), ocasionando a elevação dos níveis de AMPc que proporcionam células mais ativas, estimulando a sua proliferação, e assim contribui para o desenvolvimento de novos fios (FISCHER et al., 2007).

1.6.7. Transplante Capilar

O transplante capilar é um tratamento invasivo que consiste em uma microcirurgia, onde são transplantadas unidades foliculares seja da área occipital ou de outras regiões doadoras, para as áreas calvas. Um exemplo de uma boa região doadora é a barba. Esta intervenção é utilizada em casos severos de alopecia ou naqueles que não respondem à terapêutica farmacológica (KALIYADAN et al., 2013; PONCE, 2010). O cabelo transplantado costuma manter suas características de crescimento, cor e textura naturais após o transplante (KALIYADAN et al., 2013).

1.6.8. Terapia à Laser

O tratamento a laser previne a queda capilar e a AAG (MCELWEE e SHAPIRO, 2012). Esta técnica funciona como fotobiomodulação, onde as luzes monocromáticas utilizadas, possuem comprimentos de onda variados entre 600 a 1500 nm, no espectro

infravermelho (HERSKOVITZ, 2013). O mecanismo ainda não está bem definido, entretanto, estudos sugerem que a luz de baixo nível produz citocinas anti-inflamatórias e antioxidantes que aumentam a atividade metabólica das células promovendo o crescimento capilar (JIMENEZ e WIKRAMANAYAKE, 2014). O tratamento a laser pode ser com auxílio de dispositivos do tipo capacete ou pente, onde o laser além de atuar no crescimento capilar por fotobiomodulação, pode ainda melhorar a absorção de ativos quando usados em conjunto. Esta modalidade de tratamento foi recentemente aprovada pelo FDA para tratamento da AAG (ROUSSO e KIM, 2014; SCHWEIGER et al., 2010; SUCHONWANIT et al., 2019).

1.6.9. Microagulhamento

O microagulhamento é uma técnica recentemente empregada no tratamento da AAG. Esse procedimento tem sido utilizado em dermatologia com a finalidade de promover a produção de colágeno e melhorar a permeação cutânea dos ativos empregados em um tratamento. A partir deste procedimento é possível melhorar a vascularização local, e quando associado a medicamentos tendem a potencializar a eficácia da terapia, pois ocorre melhor absorção dos ativos pelos microcanais criados pelo microagulhamento (DHURAT et al., 2013; SINGH e YADAV, 2016). Embora na literatura já existam técnicas de aumento de permeação cutânea disponíveis, como por exemplo o uso de microemulsões, seria necessário o desenvolvimento de um estudo comparativo dessas técnicas disponíveis para mensurar o efeito potencial de cada e o que difere entre si (SZUMAŁA et al., 2019).

1.6.10. Plasma Rico em Plaquetas

Desde meados da década de 90 o plasma rico em plaquetas (PRP) vem sendo utilizado em diversos ramos da medicina (COSTA e SANTOS, 2016; FERRARI et al., 1987; KIM et al., 2011; SARVAJNAMURTHY et al., 2013). O PRP é um concentrado de plaquetas obtido a partir do sangue autógeno do paciente, onde os fatores de crescimento são as principais substâncias ativas responsáveis pelos efeitos terapêuticos desta preparação (COSTA e SANTOS, 2016).

O PRP é obtido por meio de centrifugação para a separação do plasma, porém, a metodologia completa ainda não está bem definida e padronizada. As técnicas de preparo e a concentração utilizadas nas aplicações variam de um estudo para outro. De acordo com estudos já realizados, a ativação do PRP na hora da sessão de tratamento é uma etapa importante para a indução da secreção dos fatores de crescimento. No entanto nem todos os estudos mencionam essa ativação. A ativação normalmente é realizada com adição de cloreto

de cálcio na própria seringa de aplicação de PRP. Alguns estudos abordam o uso do gluconato de cálcio como ativador de fatores de crescimento e ainda selecionam a concentração ótima para uso no momento da aplicação interfolicular, observando que estes fatores de crescimento têm tempo de meia vida relativamente reduzido. Entretanto, é imprescindível a padronização de todos os detalhes relacionados a esta técnica a fim de torná-la reprodutível (ALVES e GRIMALT, 2016; CAVALLO et al., 2016; CERVELLI et al., 2009; 2012; CLEMMONS et al., 2012; GKINI et al., 2014; JHA et al., 2019; QU et al., 2019).

Maria-Angeliki Gkini,
Alexandros-Efstratios
Kouskoukis, Gregory
Tripsianis¹, Dimitris
Rigopoulos²,
Konstantinos Kouskoukis
Maria-Angeliki Gkini,
Alexandros-Efstratios
Kouskoukis, Gregory
Tripsianis¹, Dimitris
Rigopoulos²,
Konstantinos Kouskoukis

A partir dos estudos encontrados a respeito do tratamento com PRP, as expectativas de sucesso deste tratamento aumentam. São necessários novos estudos randomizados, com número de pacientes maior, a fim de reunir informações mais confiáveis, como por exemplo,

a respeito dos possíveis efeitos adversos. E ainda é importante a padronização do método para maior segurança e possibilidade de reprodução em estudos posteriores. Entretanto, de acordo com a Resolução nº 2.128/2015, do Conselho Federal de Medicina, as pesquisas com usos do PRP só poderão ser conduzidas em instituições devidamente habilitadas, desde que atendam às normas do Ministério da Saúde para o manuseio e uso de sangue e hemoderivados do Brasil. Essa restrição, ressalta ainda que o uso do PRP concedido à experimentação clínica deve estar dentro dos protocolos do sistema que gerencia todos os aspectos éticos de estudos e pesquisas que incluem seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), ou seja, a prática clínica ainda é algo a se conquistar. O uso clínico de PRP no Brasil é permitido para tratamento de lesões musculares (BRASIL, 2012; 2015).

1.6.11. Suplementação vitamínica

Suplementos vitamínicos a base de aminoácidos (cisteína e histidina) e vitaminas (biotina e niacina), assim como bons hábitos alimentares podem auxiliar na nutrição do folículo piloso, contribuindo para a melhoria do crescimento capilar (KANTI et al., 2018). Apesar da suplementação vitamínica não ser um tipo de modalidade de tratamento para AAG, por não possui comprovação científica baseada em estudos clínicos confiáveis, o uso desta como adjuvante a tratamentos já consolidados pode ser uma estratégia benéfica (MUBKI, 2014).

Atualmente, os tratamentos mais empregados para a AAG são minoxidil para uso tópico e finasterida para administração por via oral (OLSEN et al., 2002). No entanto, estes medicamentos não apresentam resultados plenamente eficazes para todos os pacientes tratados, e, ainda, alguns destes, demonstram baixa responsividade ao tratamento, especialmente em casos onde o grau de AAG encontra-se avançado, dificultando uma ação potente e reversível da situação apresentada nas unidades foliculares afetadas. Sendo assim, a busca por novas estratégias de tratamento para AAG é constante.

Neste contexto, este trabalho propôs uma revisão atualizada dos ensaios clínicos disponíveis na literatura científica para o tratamento da AAG, empregando protocolos clínicos farmacológicos, cosméticos e dermatológicos.

2. METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico qualitativo e descritivo de estudos relacionados à AAG, no banco de dados da PubMed, Google Scholar e Scopus e também no site *Clinical Trials* (<http://clinicaltrials.gov>). Os descritores utilizados para consulta nessas bases de dados foram: “*androgenic alopecia AND treatment*”, “*androgenic alopecia AND clinical trials*”, “*minoxidil*”, “*platelet-rich plasma AND alopecia androgenic*”.

A pesquisa realizada por meio do termo “*androgenic alopecia AND clinical trials*” gerou cerca de 407 resultados no total; com o termo “*androgenic alopecia AND treatment*” gerou cerca de 2.906 resultados no total; com o termo “*minoxidil*” gerou cerca de 436 resultados e com o termo “*platelet-rich plasma AND alopecia androgenic*” gerou cerca de 212 resultados para estudos publicados nos últimos 5 anos.

Primeiramente foi realizada uma leitura dos títulos e resumos de cada estudos encontrados a fim de verificar a contribuição destes para o trabalho. Após esta análise primária, os estudos de interesse foram analisados novamente quanto à metodologia empregada, objetivando buscar estudos confiáveis. Os critérios aplicados para seleção foram: possuir randomização, número amostral acima de 20 participantes, e, quando possível, ser duplo cego, e utilização de grupo placebo como referência base dos resultados obtidos.

Foram incluídos na leitura e realização deste trabalho, além dos resultados obtidos pelos mecanismos de busca em bases de dados, alguns artigos mencionados na lista de referências dos trabalhos encontrados, sendo ainda empregadas normas e legislações vigentes no Brasil.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A AAG acomete muitas pessoas mundialmente, sendo o cenário de tratamentos eficazes ainda muito limitado, os fármacos minoxidil e finasterida, empregados no tratamento de primeira linha, não se mostram plenamente efetivos. Em função disso, constantemente são propostas novas estratégias farmacológicas e cosmiátricas no intuito de encontrar novos protocolos terapêuticos para tratamento desta disfunção. Sendo assim, o presente trabalho buscou fazer uma revisão da literatura dos protocolos clínicos atualmente testados para o tratamento da AAG.

No decorrer das pesquisas foram encontrados diversos artigos envolvendo tratamento da AAG. Após análise e aplicação dos critérios de exclusão utilizados para este trabalho, foram selecionados 8 artigos. Os principais dados referentes a cada estudo, que envolveram tratamentos isolados e em conjunto, foram compilados na Tabela 2.

Tabela 2 - Estudos Clínicos para o tratamento da AAG

METODOLOGIA	TIPO DE PRODUTO E OU/ TÉCNICA EMPREGADA	PERÍODO DE TRATAMENTO	RESULTADOS	REFERÊNCIAS
Estudo randomizado, duplo-cego, n: 40 homens (18-60 anos)	- Solução Tópica de finasterida 0,25% + minoxidil 3% <i>versus</i> Solução Tópica de minoxidil 3%; - 2 x ao dia	6 meses	- Método de avaliação: tricoscopia, fotografia global e tricoscopia (uso do Folliscope) - Resultados: densidade (cerca de 27 cabelos/cm ² a mais) e diâmetro capilar (4 µm de superioridade) para o grupo tratado com a solução combinada em comparação ao grupo tratado apenas com minoxidil	SUCHONWANIT et al., 2018
Estudo randomizado, cego, n: 68 homens	Solução tópica de minoxidil 5% (2x ao dia) <i>versus</i> solução tópica de minoxidil 5% com microagulhamento (1º: 4 sessões/semanal; 2º: 4 sessões/quinzenal)	3 meses	- Método de avaliação: tricoscopia e fotografia global - Resultados: aumento da densidade capilar em ambos os grupos, aumento da contagem de cabelos foi maior para o grupo que realizou terapia combinada (15,17% <i>versus</i> 2,36%)	KUMAR et al., 2018
Estudo randomizado, cego pelo investigador, controlado, n: 30 homens	Terapia a laser de vidro érbio fracionário de 1550nm + solução tópica de minoxidil 5% <i>versus</i> solução tópica de minoxidil 5%	6 meses	- Método de avaliação: tricoscopia - Resultados: houve aumento significativo de 52,3% da densidade e 32,1% no diâmetro capilar para o grupo da terapia combinada	SUCHONWANIT et al., 2019
Estudo randomizado, controlado, n: 93 homens	- Grupo 1: loção de minoxidil 5%, 2x ao dia (n = 31); - Grupo 2 – loção de minoxidil 5%, 2x ao dia e PRP (n = 31); Grupo 3 - loção de minoxidil 5%, 2x ao dia + PRP + microagulhamento (n = 31). -Concentração do PRP: 0,9mL por área afetada	3 meses	- Método de avaliação: dermatoscopia e fotografia global - Resultados: O crescimento capilar foi maior para o grupo 3 com um aumento de 83,8%, enquanto no grupo 2 foi de 54,8% e no grupo 1 foi de 32,2%. O teste de tração à queda capilar foi negativo para 87,1% dos pacientes do grupo 3, 64,5% para o grupo 2 e 48,4% para o grupo 1	JHA et al., 2019
Estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, n: 25 (homens e mulheres)	- PRP foi injetado em metade da cabeça e na outra metade foi injetada solução salina (placebo) - 3 tratamentos de PRP com 1 mês de intervalo	6 meses	- Método de avaliação: fotografias globais e fototricograma - Resultados: houve uma evolução significativa do crescimento capilar representados por aumento nos cabelos anágenos (8,85%), redução dos cabelos	ALVES e GRIMALT, 2016

	- Concentração 0,15 mL por cm ²		telógenos (14,51%), aumento da densidade capilar (7,66%) e aumento na contagem dos fios de cabelo (2,16%)	
Estudo cego pelos avaliadores, n: 51 homens e 42 mulheres	- PRP: 6 sessões com intervalo de 1 mês - Concentração: 0,05-0,1ml por cm ²	6 meses	- Método de avaliação: fotografias globais e fototricograma - Resultados: aumento da densidade capilar nos homens de 35 cabelos/cm ² e para mulheres aumento de 20 cabelos/cm ² ; diminuição da inflamação do couro cabeludo (50%)	QU et al., 2019
Estudo clínico controlado, duplo-cego e randomizado, n: 50 (homens e mulheres)	- Grupo tratado: 20 gotas de solução tópica de minoxidil 5% 2x ao dia, uso em casa por seis meses, + 2-3 sessões de 20 minutos de terapia com luz de baixo nível semanal - Grupo controle: 20 gotas de solução tópica de minoxidil 5% e um sistema de pente a laser desligado para atuar como um placebo	12 meses	- Método de avaliação: tricograma e questionário - Resultados: contagem de fios para o grupo tratado 78,3% <i>versus</i> 51,3% grupo controle; o diâmetro capilar para o grupo tratado (46% <i>versus</i> 31,3%) comparado ao grupo controle	FAGHIHI et al., 2018
Ensaio prospectivo, randomizado, simples-cego, n: 40 (30 homens e 10 mulheres)	- Grupo 1: 4 sessões de PRP (3 sessões com intervalo de 1 mês e 1 sessão 3 meses depois) - Grupo 2: 2 sessões de PRP (1 sessão no início do tratamento e outra 3 meses depois) - Concentração de PRP: 0,2 a 0,5 mL por 2 a 3 cm de área calva	6 meses	- Método de avaliação: fotografia global e tricoscopia (uso do Folliscope) - Resultados: contagem de cabelo para o grupo 1 30% <i>versus</i> 7% para o grupo 2; melhora no diâmetro capilar para ambos grupos ao final do tratamento	HAUSAUER et al., 2018

FONTE: Elaborado pela própria autora

A eficácia dos medicamentos minoxidil e finasterida para o tratamento da AAG já é bem consolidada. Embora a administração por via tópica da finasterida ainda não tenha sido aprovada pelos órgãos reguladores para o tratamento de AAG, são encontrados diversos estudos na literatura testando a eficácia desse fármaco por essa via de administração. Neste sentido, o trabalho de SUCHONWANIT et al. (2018) (Tabela 2) teve como objetivo avaliar o potencial da finasterida em conjunto com minoxidil, aplicados topicamente, para o tratamento da AAG (ADIL et al., 2017; SUCHONWANIT et al., 2018; VAROTHAI et al., 2014). Neste estudo, cerca de 92,5% dos pacientes permaneceram no tratamento e obtiveram resultados significativos de melhora na condição da queda. O grupo tratado com a solução tópica combinada (0,25% finasterida + 3% minoxidil) obteve um aumento da densidade (cerca de 27 cabelos/cm² a mais) e diâmetro capilar (4 µm de superioridade) superior em relação ao grupo tratado com a solução tópica de minoxidil a 3%. Este desempenho superior do grupo tratado com a solução tópica combinada também foi verificado via avaliação fotográfica global para 63,1% dos pacientes, enquanto a monoterapia (somente minoxidil) apresentou 22,2%. Não foram observados efeitos adversos relevantes para este estudo para ambos os tratamentos (SUCHONWANIT et al., 2018).

O estudo de SUCHONWANIT et al. (2019) (Tabela 2) avaliou comparativamente tratamentos para AAG empregando minoxidil 5% na forma isolada ou em combinação com uma terapia à laser fracionado não ablativo de 1550 nm. Este estudo empregou a técnica de tratamento por meio de couro cabeludo dividido. Portanto, parte do couro cabeludo foi tratado com terapia combinada e a outra parte tratado com monoterapia (solução tópica de minoxidil 5%). A avaliação dos resultados foi por análise tricoscópica, sendo os avaliadores cegos pelo estudo. Os melhores resultados encontrados foram para a terapia combinada, sendo significativamente superior quanto a densidade capilar (aumento de 52,3%) e diâmetro capilar (aumento de 32,1%) na semana final do tratamento; já para a monoterapia, observou-se um aumento de 37,5% para densidade capilar e de 27,6% para o diâmetro capilar. Os autores deste estudo consideraram a terapia a laser como um coadjuvante promissor para o tratamento de AAG, pois além de estimular o crescimento capilar proporciona melhor permeação cutânea dos ativos empregados.

Em outro estudo apresentado na Tabela 2, buscou-se determinar a eficácia de dois protocolos de tratamento para a AAG. Para o grupo 1 administrou-se solução tópica de minoxidil a 5% e para o grupo 2 o minoxidil foi associado com microagulhamento. O grupo 2

obteve melhores resultados em relação a contagem de fios de cabelo da análise tricoscópica com um percentual de 15,17% quando comparado ao grupo 1 que teve o percentual de 2,36%. A satisfação dos pacientes pelo resultado do tratamento também foi maior para o grupo 2. Já a análise fotográfica mostrou resultados de evolução para ambos os grupos em relação à densidade capilar, embora o grupo que obteve a melhor evolução tenha sido o grupo da terapia combinada. Segundo os autores, este estudo é base para o entendimento da contribuição do microagulhamento na terapia combinada com minoxidil, e sugere estudos com número amostral e duração de tratamento maiores (KUMAR et al., 2018).

Um estudo com 3 grupos de tratamentos abordou a terapia de minoxidil 5% para o grupo 1, minoxidil 5% e plasma rico em plaquetas (PRP) para o grupo 2 e minoxidil 5% associado a PRP e microagulhamento para o grupo 3 (Tabela 2). O PRP foi preparado a partir de sangue fresco (sangue é centrifugado e dele separa-se o plasma sobrenadante). Posteriormente, foi adicionado cloreto de cálcio ao PRP previamente a aplicação no couro cabeludo dos pacientes (JHA et al., 2019). Foram realizados acompanhamentos fotográficos antes, durante e após os tratamentos, juntamente com avaliação dermatoscópica e teste de tração. De acordo com os resultados finais, o grupo 3 obteve uma melhor evolução quanto ao crescimento capilar, sendo 83,8% superior quando comparada ao panorama dos pacientes antes do tratamento, enquanto o grupo 2 foi de 54,8% e o grupo 1 de 32,2%. Quanto a satisfação dos pacientes, o grupo 3 se mostrou mais satisfeito que os demais. Foi aplicado o teste de tração no cabelo dos pacientes, no qual foi negativo para 87,1% dos pacientes do grupo 3, 64,5% para o grupo 2 e 48,4% para o grupo 1 (JHA et al., 2019).

A eficácia do PRP para o tratamento de AAG foi avaliada em pacientes do sexo masculino e feminino no estudo de ALVES et al. (2016). Os pacientes foram divididos em dois grupos, onde o grupo 1 recebeu o tratamento de PRP na meia cabeça direita e a meia cabeça esquerda recebeu o placebo (solução salina), enquanto o grupo 2 recebeu o mesmo, porém em posições inversas, por opção dos autores, não foi esclarecido o motivo, embora particularmente é visto que o ideal seriam grupo distintos placebo e tratamento com aplicações homogêneas, de cabeça inteira, pois essa técnica poderia provocar uma difusão após a permeação e espalhar-se pela cabeça inteira o efeito da terapia aplicada, anulando a função comparativa do placebo. O PRP foi preparado a partir de sangue fresco. Aplicou-se o PRP em 4 áreas do couro cabeludo. O lado do couro cabeludo controle, recebeu a mesma quantidade em mL de solução salina. Na fração da cabeça tratada com PRP foram observadas

evolução do crescimento capilar representados pelos parâmetros analisados pela técnica de avaliação (fototricograma), onde foram observados aspectos de melhorias nas características dos fios, tendo um aumento de 8,85% de cabelos anágenos (fios em crescimento), uma diminuição dos cabelos telógenos (fios velhos caminhando para apoptose) em 14,51% e aumento da densidade capilar em 7,66% e a contagem de cabelos aumentou em 2,15% comparado a fração placebo da cabeça que teve um aumento de 6,76% nos cabelos anágenos e uma redução de 11,08% de cabelos telógenos, houve a redução da densidade capilar também com percentual de 1,25%, e por fim o aumento na contagem de cabelos foi de 1,53%, ao final do tratamento. A análise da evolução do tratamento por meio do tricograma, proporciona a diferenciação entre os fios possibilitando a visualização da evolução de cada fase do ciclo capilar. Após o término do estudo, todos os pacientes receberam tratamento de PRP para o lado tratado com o placebo. Não houve efeitos adversos relevantes. Acredita-se que o PRP influencie nas fases do ciclo de crescimento capilar, por meio da liberação de fatores de crescimento, que podem atuar no folículo piloso promovendo o aumento da permanência do fio na fase anágena, entretanto a diminuição de fios da fase telógena também é observada, sendo assim a relação anágena/telógena é positiva (SINGH, 2014).

O estudo de QU e colaboradores (2019) avaliou a eficácia do PRP para tratar AAG de homens e mulheres (Tabela 2). Os pacientes foram avaliados por meio de fototricograma, teste de tração e satisfação dos pacientes. O desfecho foi avaliado por pesquisadores cegos pelo tratamento. Observou-se que os pacientes masculinos com grau II e III obtiveram melhora acentuada da densidade capilar ao final do tratamento em comparação com pacientes de grau V, um aumento de aproximadamente (35 cabelos/cm² *versus* 18 cabelos/cm²) de acordo com a interpretação dos gráficos apresentados pelos autores, assim como os pacientes do sexo feminino com AAG grau I apresentaram um maior aumento da densidade capilar em comparação aos pacientes do grau III, um aumento de aproximadamente (20 cabelos/cm² *versus* 8 cabelos/cm²) de acordo com a interpretação dos gráficos apresentados pelos autores. Ao final do tratamento observou-se uma diminuição significativa da inflamação do couro cabeludo nos pacientes em aproximadamente 50% e, também, um aumento do diâmetro capilar (estes resultados apresentados por meio das fotografias do fototricograma). O teste de tração também demonstrou um melhor desempenho após o tratamento. O estudo mostrou que os pacientes com graus iniciais da AAG, tanto em homens quanto em mulheres, responderam melhor ao tratamento, quando comparados aos níveis mais avançados dessa disfunção capilar (QU et al., 2019).

O trabalho de HAUSAUER et al. (2018) testou PRP para o tratamento da AAG em homens e mulheres distribuídos aleatoriamente em dois grupos. A aplicação subdérmica de PRP foi na concentração de 0,2 a 0,5 mL a cada 2 a 3 cm de área calva. O grupo 1 recebeu o total de 4 aplicações de PRP (sendo 3 sessões mensais e mais 1 no 6º mês de tratamento) enquanto o grupo 2 recebeu o total de 2 aplicações de PRP (sendo duas sessões de 3 em 3 meses). As avaliações foram realizadas por auxílio da fotografia global e imagem folliscope. Ao final do tratamento o grupo 1 teve um aumento na contagem de cabelo de 30% enquanto no grupo 2 foi de 7%. Além disso, o grupo 1 obteve bons resultados mais cedo (3º mês) quando comparado ao grupo 2 (6º mês). Em relação ao diâmetro capilar, houve um aumento para ambos os grupos, sem diferenças significativas. Portanto, os autores observaram que o ideal para o tratamento com PRP é que as sessões sejam mais próximas entre si, como representado pelo grupo 1, que alcançou mais rapidamente melhora do crescimento capilar.

A eficácia da terapia a laser de baixo nível para o tratamento de AAG foi avaliada por FAGHIHI et al. (2018). Os pacientes participantes da pesquisa possuíam grau Norwood-Hamilton de 3 a 6 para homens e grau Ludwig de 2 a 3 para mulheres. Os pacientes foram distribuídos em grupo controle (grupo 1) e o grupo tratado (grupo 2), sendo que o tratamento consistiu de aplicação de solução tópica de minoxidil a 5% em toda a superfície calva do couro cabeludo e ainda receberam um pente específico para realização de 2-3 sessões de 20 minutos de terapia com luz de baixo nível (potência de 10 a 50 mw e um comprimento de onda de 785 nm) por semana, no período de 24 semanas. O grupo controle também foi instruído a usar a mesma solução tópica de minoxidil a 5% da mesma forma que no grupo tratado e foi-lhe dado um pente a laser desligado com papel de placebo. Os pacientes foram avaliados por meio de contagem dos fios e do diâmetro capilar por auxílio do método tricograma, realizado 3 vezes ao mês, no intervalo de 3 em 3 meses, até totalizar 12 meses. Houve a avaliação dos possíveis efeitos adversos por meio de aplicação de questionário respondido pelos pacientes. O resultado da contagem de fios foi maior para o grupo 2 ao final do tratamento (73,8%) comparado ao grupo 1 (51,3%), enquanto que para o diâmetro capilar houve diferença significativa a partir do 9º mês de tratamento, sendo maior no grupo 2 comparado ao grupo 1 (46% *versus* 31,3%). Não houve apresentação de efeitos adversos graves.

A procura por métodos melhores e eficazes se intensificam com o avanço tecnológico, para que mais pacientes alcancem sucesso no tratamento e melhor qualidade de vida,

proporcionando alegria e satisfação pelos resultados alcançados. A combinação de medicamentos ou cosméticos com procedimentos inovadores tem mostrado a potencialização do tratamento, alcançando vias diferentes envolvidas na regulação do ciclo capilar (JHA et al., 2019; ALVES e GRIMALT, 2016; QU et al. 2019; BUTT et al., 2018; FAGHIHI et al., 2018).

A partir dos estudos revisados neste trabalho, compilados na Tabela 2, pode-se observar que os medicamentos convencionalmente utilizados para o tratamento da AAG quando associados a outros tipos de terapia resultam, em sua maioria, na potencialização dos tratamentos para a calvície. Isto é explicado pelo fato destes medicamentos atuarem, na maioria das vezes, por vias únicas no controle da queda ou estímulo do crescimento e, quando são empregados novos elementos associados a eles, a abrangência das possíveis causas da queda capilar é maior, influenciando diretamente no desfecho final do tratamento. Os estudos revisados revelam que existem associações seguras e eficazes que se mostram promissoras para o tratamento da AAG. Dentre elas destacam-se a terapia com PRP e o tratamento a laser, podendo representar alternativas interessantes para uso coadjuvante aos tratamentos convencionais. O estudo de Gupta et al. (2018) revela a terapia à laser como opção de tratamento com alta eficácia seguida por PRP, finasterida e minoxidil.

Alves et al. (2016) mostrou em seu estudo que a utilização de PRP é benéfica, pois promove aumento da fase anágena e a diminuição da fase telógena. Jha et al. (2019) mostrou que a associação de minoxidil com PRP e microagulhamento obteve um sucesso no aumento do crescimento capilar quando comparou com o uso da monoterapia minoxidil. Gentile et al. (2015) consideram o PRP como tratamento potencial para AAG apresentando efeitos positivos na evolução da patologia. Faghihi et al. (2018) apresentou em seu estudo que a combinação da terapia à laser associado ao minoxidil obteve aumento da contagem dos fios e diâmetro capilar mais elevado que o uso do minoxidil sozinho. Os estudos de Najem e Chen (2018) também sugeriu que a terapia à laser pode ser considerado como o tratamento de primeira linha para AGA. Os estudos de Afifi et al. (2017) revelam que a terapia a laser é promissora para o tratamento da AAG até mesmo como monoterapia.

No entanto, são necessários estudos e padronizações adicionais destas terapias para comprovação da segurança e eficácia destes protocolos de tratamento para a AAG.

4. CONCLUSÃO

A busca por novas estratégias terapêuticas para o tratamento da AAG é constante. O presente trabalho revisou estudos clínicos recentemente publicados na literatura científica com o intuito de traçar um panorama geral sobre os principais protocolos terapêuticos que vêm sendo investigados para o tratamento da calvície.

A literatura revisada aponta terapias promissoras para o tratamento da AAG, as quais atuam como coadjuvantes ao tratamento farmacológico convencional empregado para calvície. Dentre eles, o PRP e a terapia a laser se destacam, pelo fato de apresentarem maiores percentuais de evolução das características morfológicas do fio tratado, embora careçam de uma investigação mais detalhada quanto à eficácia e segurança dos mesmos. Além disso, a literatura consultada, demonstrou resultados mais consistentes e promissores em relação aos tratamentos combinados revelando as melhores alternativas para que se consigam melhores desfechos clínicos após os tratamentos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADIL A, GODWIN M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 77, 136-141, 2017.
- AFIFI L, MARANDA EL, ZAREI M, DELCANTO GM, FALTO-AIZPURUA L, KLUIJFHOUT WP, JIMENEZ JJ. Low-level laser therapy as a treatment for androgenetic alopecia. *Lasers Surg Med,* 49(1):27– 39, 2017.
- AGGARWAL S, THAREJA S, VERMAA, BHARDWAJ TR, KUMAR M. An overview on 5alpha-reductase inhibitors. *Steroids;* 75:109-53, 2010.
- ALOXIDIL®: Minoxidil. São Paulo: Theraskin Farmacêutica Farm. Resp.: Dra Rosa Maria Scavarelli – CRF-SP nº 6.015. Bula de remédio, 2013. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ALOXIDIL>. Acesso em 10 de nov. 2020.
- ALVES, R, GRIMALT, R. Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind, Half-Head Study to Assess the Efficacy of Platelet-Rich Plasma on the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Dermatologic Surgery,* 42(4), 491–497, 2016.
- BATRINOS ML. The endocrinology of baldness. *Hormones.;* 13(2):197-212, 2014.
- BIRCH MP, MESSENGER JF, MESSENGER AG. Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss. *Br J Dermatol;* 144:297-304, 2001.
- BRAJAC I, VIČIĆ M, PERIŠA D, KAŠTELAN M. Human Hair Follicle: An Update on Biology and Perspectives in Hair Growth Disorders Treatment. *Hair Ther Transplant.* 4(1):4-9. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, *Diário Oficial da União*, 12 dez. 2012.

BRASIL. Resolução CFM nº 2.128/2015. *Diário Oficial da União*, Brasília, Seção 1, p. 236, 29 de out. de 2015.

BUFFOLI B, RINALDI F, LABANCA M, SORBELLINI E, TRINK A, GUANZIROLI E, REZZANI R, RODELLA FL. The human hair: From anatomy to physiology. *International Journal of Dermatology*; 53(3), 331-341, 2014.

BUSSOLETTI C, MASTROPIETRO F, TALAINI M, CELLENO L. Use of a cosmetic caffeine lotion in the treatment of male androgenetic alopecia. *J Appl Cosmetol*. 29, 167–180, 2011.

BUSSOLETTI C, MASTROPIETRO F, TOLAINI MV, CELLENO L. Use of a Caffeine Shampoo for the Treatment of Male Androgenetic Alopecia. *J. Appl. Cosmetol*. 28, 753-762, 2010.

BUTT G, HUSSAIN I, AHMED FJ, CHOUDHERY MS. Efficacy of platelet-rich plasma in androgenetic alopecia patients. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 18 (4), 996-1001, 2018.

CAVALLO C, ROFFI A, GRIGOLO B, MARIANI E, PRATELLI L, MERLI G, KON E, MARCACCI M, FILARDO G. Platelet-rich plasma: the choice of activation method affects the release of bioactive molecules. *Biomed Res Int*. v. 2016:6591717, 2016.

CERVELLI V, GENTILE P, SCIOLI MG, GRIMALDI M, CASCIANI CU, SPAGNOLI LG, ORLANDI A. Application of platelet-rich plasma in plastic surgery: clinical and in vitro evaluation. *Tissue Eng Part C Methods*. 15(4):625-34, 2009.

CERVELLI V, SCIOLI MG, GENTILE P, DOLDO E, BONANNO E, SPAGNOLI LG, ORLANDI A. Platelet-Rich Plasma Greatly Potentiates Insulin-Induced Adipogenic Differentiation of Human Adipose-Derived Stem Cells Through a Serine/Threonine Kinase Akt-Dependent Mechanism and Promotes Clinical Fat Graft Maintenance. *STEM CELLS Translational Medicine*, 1(3), 206–220, 2012.

CHANDRASHEKAR B, NANDHINI T, VASANTH V, SRIRAM R, NAVALE S. Topical minoxidil fortified with finasteride: An account of maintenance of hair density after replacing oral finasteride. *Indian Dermatol Online J*. 6(1):17, 2015.

CLEMMONS DR. Metabolic actions of IGF-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 41(2):425-43, 2012.

CONDE MONTERO E, FERNÁNDEZ SANTOS ME, SUÁREZ FERNÁNDEZ R. Platelet-rich plasma: Application in Dermatology. *Actas Dermosifiliogr*; 106: 104-11, 2015.

COSTA AP, SANTOS P. Plasma rico em plaquetas: uma revisão sobre seu uso terapêutico. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 48(4):311-9, 2016.

DHURAT R, SARAOGI P. Hair evaluation methods: merits and demerits. *Int J Trichology*., 1(2):108–19, 2009.

DHURAT R, SUKESH M, AVHAD G, DANDALE A, PAL A, PUND P. A randomized evaluator blinded study of effect of microneedling in androgenetic alopecia: a pilot study. *Int J Trichology*. 5:6–11, 2013.

EKMEKCI TR, KOSLU A. Phototrichogram findings in women with androgenetic alopecia. *Skin Res Technol*. 12:309-12, 2006.

ELLIS JA, SINCLAIR R, HARRAP SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med*.4(22), 2002.

FAGHIHI G, MOZAFARPOOR S, ASILIAN A, MOKHTARI F, ESFAHANI AA, BAFANDEH B, NOURAEI S, NILFOROUSHZADEH MA, HOSSEINI SM. The effectiveness of adding low-level light therapy to minoxidil 5% solution in the treatment of patients with androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 84:547-553, 2018.

FERRARI M, ZIA S, VALBONESI M, HENRIQUET F, VENERE G, SPAGNOLO S, GRASSO MA, PANZANI I. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs*. 10(1):47-50, 1987.

FINASTERIDA. São Paulo: EMS S/A Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina - CRF-SP 22.234. Bula de remédio, 2013. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=FINASTERIDA>. Acesso em 10 de nov. 2020.

FISCHER T, HIPLER UC, ELSNER P. Effect of caffeine and testosterone on the proliferation of human hair follicles in-vitro. *International journal of dermatology*. 46, 27-35, 2007.

FISCHER TW, BURMEISTER G, SCHMIDT HW, ELSNER P. Melatonin increases anagen hair rate in women with androgenetic alopecia or diffuse alopecia: results of a pilot randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 150(2):341-5. 2004

FISCHER TW, TRÜEB RM, HÄNGGI G, INNOCENTI M, ELSNER P. Topical melatonin for treatment of androgenetic alopecia. *Int J Trichology*. 4(4):236-245, 2012.

FRANBOURG A, HALLEGOT P, BALTENNECK F, TOUTAIN C, LEROY F. Current research on ethnic hair. *J Am Acad Dermatol*. 48(6 Suppl):S115-9, 2003.

FRISHBERG DP, SPERLING LC, GUTHRIE VM. Transverse scalp sections: A proposed method for laboratory processing. *J Am Acad Dermatol*. 35:220-2, 1996.

GALADARI H, SHIVAKUMAR S, LOTTI T, WOLLINA U, GOREN A, ROKNI GR, GOLDUST M. Low-level laser therapy and narrative review of other treatment modalities in androgenetic alopecia. *Lasers in Medical Science*. 2020.

GENTILE P, GARCOVICH S, BIELLI A, SCIOLI MG, ORLANDI A, CERVELLI V. The Effect of Platelet-Rich Plasma in Hair Regrowth: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Stem Cells Transl Med*. 4(11):1317-23, 2015.

GUPTA AK, MAYS RR, DOTZERT MS, VERSTEEG SG, SHEAR NH, PIGUET V. Efficacy of non-surgical treatments for androgenetic alopecia: a systematic review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 32(12):2112-2125, 2018.

GUPTA M., MYSORE V. Classifications of Patterned Hair Loss: A Review. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Sugery*. 9(1): 3-12, 2016.

HAMILTON JB. PATTERNED LOSS OF HAIR IN MAN: TYPES AND INCIDENCE. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 53(3), 708–728, 1951.

HAUSAUER AK, JONES DH. Evaluating the Efficacy of Different Platelet-Rich Plasma. Regimens for Management of Androgenetic Alopecia: A Single-Center, Blinded, Randomized Clinical Trial. *Dermatol Surgery*. v. 44, ed.9, 1191-1200, 2018.

HEADINGTON JT. Transverse microscopic anatomy of the human scalp. A basis for a morphometric approach to disorders of the hair follicle. *Arch Dermatol*. 120:449-56, 1984.

HERSKOVITZ I, TOSTI A. Female Pattern Hair Loss. *Int J Endocrinol Metab*. 11(4):1-8. 2013.

HUNT N, MCHALE S. The psychological impact of alopecia. *Psychologist*. 20(6):362- 364, 2007.

JHA AK, VINAYK, ZEESHAN M, ROY PK, CHAUDHARY RKP, PRIYA A. Platelet-rich plasma and microneedling improves hair growth in patients of androgenetic alopecia when used as an adjuvant to minoxidil. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 18 (5), 1330-1335, 2019.

JIMENEZ JJ, WIKRAMANAYAKE TC, BERGFELD W, HORDINSKY M, HICKMAN JG, HAMBLIN MR, SCHACHNER LA. Efficacy and safety of a low-level laser device in the treatment of male and female pattern hair loss: a multicenter, randomized, sham device-controlled, Double-blind Study. *Am J Clin Dermatol* 15(2):115–127, 2014.

JUHÁSZ MLW, ATANASKOVA MESINKOVSKA N. The use of phosphodiesterase inhibitors for the treatment of alopecia. *Journal of Dermatological Treatment*. 31 (3), 245-253, 2019.

JUNG JY, YEON JH, CHOI JW, KWON SH, KIM BJ, YOUN SW, PARK KC, HUH CH. Effect of dutasteride 0.5 mg/d in men with androgenetic alopecia recalcitrant to finasteride. *Int. J. Dermatol*. 53, 1351– 1357; 2014.

KALIYADAN F, NAMBIAR A, VIJAYARAGHAVAN S. Androgenetic alopecia: An update. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol*. 79(5):613, 2013.

KANG H, KANG TW, LEE SD, PARK YM, KIM HO, KIM SY. The changing patterns of hair density and thickness in South Korean women with hair loss: clinical office-based phototrichogram analysis. *Int J Dermatol*. 48:14-21, 2009.

KANTI V, MESSENGER A, DOBOS G, REYGAGNE P, FINNER A, BLUMEYER A, TRAKATELLI M, TOSTI A, DEL MARMOL V, PIRACCINI BM, NAST A, BLUMEPEYTAVI U. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 32(1):11-22, 2018.

KIM DH, JE YJ, KIM CD, LEE YH, SEO YJ, LEE JH, LEE Y. Can platelet-rich plasma be used for skin rejuvenation? Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human dermal fibroblast. *Ann Dermatol*. 23(4):424-31, 2011.

- KIM YS, JEONG KH, KIM JE, WOO YJ, KIM BJ, KANG H. Repeated Microneedle Stimulation Induces Enhanced Hair Growth in a Murine Model. *Ann Dermatol*. 28, 5, 586-592, 2016.
- KUMAR KM, INAMADAR CA, PALIT A, SUCHONWANIT P, ROJHIRUNSAKOOL S, KHUNKHET S. A randomized controlled, single-observer blinded study to determine the efficacy of topical minoxidil plus microneedling versus topical minoxidil alone in the treatment of androgenetic alopecia. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. v 11, 211-216, 2018.
- KUMAR S, ALI W, VERMA AK. Physiology and Anatomy of Hair in Drug Abusing Cases. *International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine*. 2(24):153-159. 2012.
- KWACK MH, SUNG YK, CHUNG EJ, IM SU, AHN JS, KIM MK, KIM CK. Dihydrotestosterone-inducible dickkopf 1 from balding dermal papilla cells causes apoptosis in follicular keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 128:262–9, 2008.
- LEONARD C. SPERLING GPL. Histopathology of non-scarring alopecia. *J Cutan Pathol*. 22:97-114, 1995.
- LUDWIG E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol*. 97: 247–254, 1977.
- MACHADO BR, STEINER D MELO RN, REIS C, FILHO RMGE. Desmitificando questões de eficácia e segurança no tratamento da alopecia androgenética na mulher. *Revista Feminina*, São Paulo, 35, 2, 95-99, 2007.
- MACHADO CC, OLIVEIRA I. **Calvície e Alopecia: Revisão Bibliográfica**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Escola de Ciências e Tecnologias de Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, p.65, 2017.
- MADERSON PF. Mammalian skin evolution: a reevaluation. *Exp Dermatol*. 12: 233–236, 2003.
- MCCOY J, ZIERING C, BIOLOGY A, STE F. Botanical Extracts for the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Int J Life Sci Pharma Res*. 2(4):pp. 31-38, 2012.
- MCELWEE KJ, SHAPIRO JS. Promising therapies for treating and/or preventing androgenic alopecia. *Skin Therapy Lett*. 17(6):1-4, 2012.
- MICALI G, LACARRUBBA F, MASSIMINO D, SCHWARTZ RA. Dermatoscopy: alternative uses in daily clinical practice. *J Am Acad Dermatol*. 64: 1135–1146, 2011.
- MITEVA M, TOSTI A. Hair and scalp dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 67(5):1040–8, 2012.
- MUBKI T. Use of Vitamins and Minerals in the Treatment of Hair Loss: A Cross-Sectional Survey among Dermatologists in Saudi Arabia. *J Cutan Med Surg*. 18(6):405-12; 2014.
- NAJEM I, CHEN H. Use of low-level laser therapy in treatment of the androgenic alopecia, the first systematic review. *J Cosmet Laser Ther*. 20(4):252–257, 2018.
- NORWOOD OT. Male pattern baldness: Classification and incidence. *South Med J*. 68:1359–65, 1975.

- OLSEN EA, DUNLAP FE, FUNICELLA T, KOPERSKI JA, SWINEHART JM, TSCHEN EH, TRANCIK RJ. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol.* 47, 3, 377-85, 2002.
- OLSEN EA, MESSENGER AG, SHAPIRO J, BERGFELD WF, HORDUNSKY MK, ROBERTS JL, STOUGH D, WASHENIK K, WHITING DA. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 52(2):301-311, 2005.
- OLSZEWSKA M, RUDNICKA L, RAKOWSKA A, KOWALSKA-OLEDZKA E, SLOWINSKA M. Trichoscopy. *Arch Dermatol.* 144(8):1007, 2008.
- OTBERG N, FINNER AM, SHAPIRO J, Androgenetic alopecia. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 36, 379–398; 2007.
- PEI D, XU J, ZHUANG Q, TSE H-F, ESTEBAN MA. Induced pluripotent stem cell technology in regenerative medicine and biology. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 123:127-141; 2010.
- PONCE P. Manual de terapêutica médica. In: Manual de terapêutica médica. v. p.47-51, 2010.
- PRICE V. H. Treatment of Hair Loss. *N Engl J Med.* 341(13):964-973, 1999.
- PRICE VH, ROBERTS JL, HORDINSKY M, OLSEN EA, SAVIN R, BERGFELD W, FIEDLER V, LUCKY A, WHITING DA, PAPPAS F, CULBERTSON J, KOTEY P, MEEHAN A, WALDSTREICHER J. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 43(5 Pt 1):768-76, 2000.
- QU Q, SHI P, YI Y, FAN Z, LIU X, ZHU D, HU Z. Efficacy of Platelet-rich Plasma for Treating Androgenic Alopecia of Varying Grades. *Clinical Drug Investigation.* 39(9):865-872, 2019.
- RANDALL VA, BOTCHKAREVA NV. The biology of hair growth. In: Ahluwalia GS, ed. Cosmetic Application of Laser and Light-Based System. *Norwich, NY: William Andrew Inc.* 3–35, 2009.
- RANDALL VA, THORNTON MJ, HAMADA K, MESSENGER AG. Mechanism of androgen action in cultured dermal papilla cells derived from human hair follicles with varying responses to androgens *in vivo.* *J Invest Dermatol.*; 98:86S–91S; 1992.
- REBELO A. **Novas Estratégias para o Tratamento da Alopecia.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Escola de Ciências e Tecnologias de Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, p. 38, 2015.
- RISHIKAYSH P, DEV K, DIAZ D, SHAIKH QURESHI WM, FILIP S, MOKRY J. Signaling involved in hair follicle morphogenesis and development. *Int J Mol Sci.* 15(1):1647-1670, 2014.
- ROUSSO DE, KIM SW. A review of medical and surgical treatment options for androgenetic alopecia. *JAMA Facial Plast Surg.* 16, 444–450 (2014).
- RUDNICKA L, OLSZEWSKA M, RAKOWSKA A, SLOWINSKA M. Trichoscopy update. *J Dermatol Case Rep.* 4, p. 82–88, 2011.

- RUDNICKA L, RUSEK M, BORKOWSKA B. Introduction. In: Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, editors. **Atlas of trichoscopy: dermoscopy in hair and scalp disease**. 1st ed. London: Springer-Verlag; p. 3–8, 2012.
- SARVAJNAMURTHY S, SURYANARAYAN S, BUDAMAKUNTALA L, SURESH DH. Autologous platelet rich plasma in chronic venous ulcers: study of 17 cases. *J Cutan Aesthet Surg*. 6(2):97-9, 2013.
- SCHWEIGER ES, BOYCHENKO O, BERNSTEIN RM. Update on the pathogenesis, genetics and medical treatment of patterned hair loss. *J Drugs Dermatol*. 9, 1412–1419; 2010.
- SINGH A, YADAV S. Microneedling: advances and widening horizons. *Indian Dermatol Online J*. 7:244–54, 2016.
- SINGH MK. Commentary on 'Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: a pilot study'. *Dermatol Surg*. 40:1020–1021, 2014.
- SPERLING L. **An Atlas of Hair Pathology with Clinical Correlations**. 1st ed. 2003.
- STEVENS J, KHETARPAL S. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: a review of the literature and proposed treatment protocol. *Int J Womens Dermatol*. 5(1):46–51. 2019.
- SUCHONWANIT P, ROJHIRUNSAKOOL S, KHUNKHET S. A randomized, investigator-blinded, controlled, split-scalp study of the efficacy and safety of a 1550-nm fractional erbium-glass laser, used in combination with topical 5% minoxidil versus 5% minoxidil alone, for the treatment of androgenetic alopecia. *Lasers in Medical Science*. 34(9):1857-1864, 2019.
- SUCHONWANIT P, SRISUWANWATTANA P, CHALERMROJ N, KHUNKHET S. A randomized, double-blind controlled study of the efficacy and safety of topical solution of 0.25% finasteride admixed with 3% minoxidil vs. 3% minoxidil solution in the treatment of male androgenetic alopecia. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 32(12):2257-2263, 2018.
- SZUMAŁA P, JUNGNICHEL C, KOZŁOWSKA-TYLINGO K, JACYNA B, CAL K. Transdermal transport of collagen and hyaluronic acid using water in oil microemulsion. *Int J Pharm*. 2019, 572:118738, 2019.
- TANAKA Y, ASO T, ONO J, HOSOI R, KANEKO T. Androgenetic alopecia treatment in asian men. *J Clin Aesthet Dermatol*. 11, 32–35, 2018.
- TOSTI A. Dermoscopy guided biopsy. In: Tosti A, editor. *Dermoscopy of the hair and nails*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2016. p. 136–41.
- UZEL BPC. Estudo comparativo randomizado cego para avaliar a eficácia e segurança da infiltração intralesional com minoxidil 0,5% versus placebo no tratamento da alopecia androgenética feminina. 172 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2013.
- VAROTHAI S, BERGFELD WF. Androgenetic alopecia: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 15, 3, 217-30, 2014.

VUJOVIC A, MARMOL DV. The Female Pattern Hair Loss: Review of Etiopathogenesis and Diagnosis. *Biomed Res Int.* v. 2014, 2014.

WEIDE AC, MILÃO D. A utilização da finasterida no tratamento da Alopecia Androgenética, 2009. Disponível em:
<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/graduacao/article/view/5035/3718> Acesso em: 28 out., 2020.

WHITING DA. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 28:755-63, 1993.

WOLFF K, JOHNSON AR, SAAVEDRA PA, ROH KE. **Dermatologia de Fitzpatrick:** Atlas e Texto. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

WOLFRAM LJ. Human hair: a unique physicochemical composite. *J Am Acad Dermatol,* 48, 6, p. S106– S114, 2003.