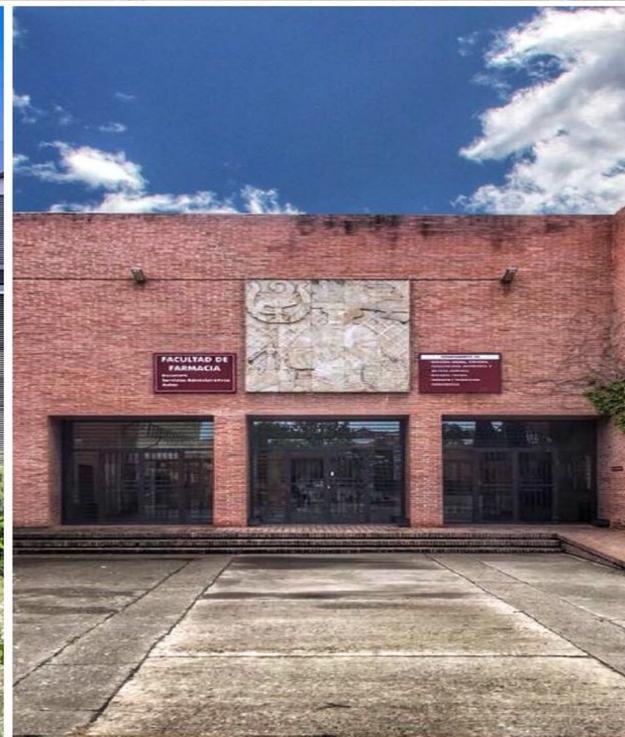


FACULTY OF PHARMACY



Bruna Martins Blanco

Relatório de estágio e Monografia intitulada “Qual o contributo da fitoterapia no âmbito da alopecia androgenética?” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Isabel Folhas e do Professor Doutor António José Ribeiro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Junho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Bruna Martins Blanco

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária e Monografia intitulada “Qual o contributo da fitoterapia no âmbito da alopecia androgenética?”

Relatório de estágio e Monografia intitulada “Qual o contributo da fitoterapia no âmbito da alopecia androgenética?” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Isabel Folhas e do Professor Doutor António José Ribeiro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Junho 2018

Eu, Bruna Martins Blanco, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012174092, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Qual o contributo da fitoterapia no âmbito da alopecia androgenética?” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 18 de junho de 2018.



(Bruna Martins Blanco)

AGRADECIMENTOS

A realização deste relatório e monografia do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas contou com o apoio de muitos, sem os quais não se teria tornado realidade e aos quais agradeço imenso.

Em primeiro lugar quero agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade de Salamanca, a primeira que me acolheu neste caminho, aos professores e colegas, desta instituição e ao grande país que é Espanha, que me recebeu da melhor maneira. Aos amigos que ali fiz, Triana, Laura, Paloma, Bea, Margarida, Natália, Nerea que fizeram da minha passagem por Espanha uma fase muito importante na minha vida, não só no meu desenvolvimento intelectual como também pessoal. Também agradeço à minha amiga Raquel quando juntas decidimos vir para Coimbra, para a minha cidade, para junto da minha família.

Em segundo lugar à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, que me recebeu de igual modo. Ao Professor Doutor António José Ribeiro, pela sua orientação, apoio e disponibilidade ao longo da realização deste trabalho e também à Dra. Joana Nobre. Um obrigada a todos os professores, colegas e alguns amigos da faculdade Tânia, Stephanie, Luís, e outros tantos um muito obrigada. Agradeço ainda a alguém muito importante nesta minha mudança, alguém que não podia deixar de referir, foi um grande apoio no meu estudo, mas também amigo e colega, obrigada Dr. Paulo.

Às minhas amigas de Coimbra que apesar de ter estado alguns anos longe continuavam aqui para apoiar-me em tudo, obrigada Joana, Mónica, Patty, Márcio e Lila. A outros amigos mais recentes, Ana, Cláudia, Mariana, entre outros.

Obrigada por todo o apoio que tive no estágio na farmácia Isabel Folhas, agradeço à Dra. Isabel Folhas, e às colegas e também amigas, Susana, Nélia, Filipa e Mariana. A todos os amigos que estiveram ao meu lado durante esta fase, pelo companheirismo, força e apoio em todos os momentos.

Por último e não menos importante à minha família. A ti Fábio, amigo e companheiro que tiveste sempre nos momentos mais difíceis a meu lado, não importava se estava de mau humor ou não, aqui estás tu a meu lado, aos teus amigos que foram-se tornando meus também, Chaves, Ana, Jardim e à tua família, pais, irmão e cunhada um muito obrigada. Aos meus primos, Iara, Iuri e Diogo, muito obrigada por estarem sempre presentes. Aos meus pais, Manolo e Ana Bela, que posso dizer, vocês são únicos, às minhas irmãs Andreia e Sofia, e cunhados João e Lino, nada disto teria sido possível sem o vosso apoio incondicional, incentivo, amizade e paciência. Tenho de salientar a minha irmã Sofia que para além do apoio que todos me deram, ela foi uma grande ajuda na realização deste trabalho, foi um apoio

incrível e que valorizo imenso. Às minhas sobrinhas, Inês e Carolina e afilhadas, Beatriz e Matilde, um apoio completamente diferente, mas fulcral na minha realização pessoal.

A todos vocês dedico este trabalho.

“Quanto mais grave é uma doença, maior tem de ser a esperança.
Porque a função da esperança é preencher o que nos falta.”

Vergílio Ferreira

Resumo

O estágio na Farmácia Isabel Folhas permitiu compreender que o farmacêutico não é apenas um dispensador de medicamentos, tendo um papel relevante na promoção da saúde dos utentes, através dos cuidados e dos serviços que presta na farmácia. Este é extremamente necessário para concluir o percurso académico, já que é o único momento em que contactamos com a realidade do nosso futuro como farmacêuticos.

A alopecia androgenética pode afetar homens e mulheres, embora nas mulheres seja conhecida como alopecia do padrão feminino, sendo esta o tipo mais comum. É classificada como sendo uma alopecia não-cicatricial difusa. As principais causas deste distúrbio são os níveis de androgénios e os fatores genéticos. A alopecia tem poucos efeitos nocivos fisicamente, mas pode levar a consequências psicológicas, incluindo altos níveis de ansiedade e depressão, especialmente em mulheres.

Não há um padrão típico para o diagnóstico da perda de cabelo, no entanto, a deteção precoce é importante, para um tratamento mais eficaz.

Esta monografia abrange informações sobre diferentes produtos fitoterápicos que são capazes de reduzir a perda de cabelo e, ao mesmo tempo, estimular o crescimento do mesmo.

Os tratamentos referidos incluem produtos naturais à base de plantas ou dos seus componentes utilizados na alopecia, estando estes focados no seu mecanismo de ação. Os agentes fitoterápicos têm vindo a ganhar popularidade, principalmente devido a menores efeitos secundários e melhores estratégias de formulação. No futuro estes poderão ser a solução para o problema perturbador que é a alopecia.

Palavras-chave: Farmácia comunitária; farmacêutico; aconselhamento; receituário; alopecia; alopecia androgenética; fitoterapia; formulações tópicas; suplemento alimentar.

Abstract

The internship at Isabel Folhas Pharmacy allowed the understanding that pharmacists have an important role promoting health, through services and care provided in this institution, by acting much further than medicines dispensers. Academic course wouldn't be complete without it since it's the only time we contact with the reality of our future as pharmacists.

Both women and men can be affected by androgenic alopecia, but in women, the most common type is known as pattern female alopecia. It classifies as non-cicatricial diffuse alopecia. Main causes are genetic factors and androgens levels. While physically it's an almost harmless disease, it can lead to psychological consequences such as depression and anxiety, especially in women.

There isn't a typical pattern for the diagnosis, but early detection is very important for an effective treatment.

This monography includes information about different herbal products which can reduce the hair loss and stimulate hair growth, simultaneously.

The referred treatments include natural herbal products used in alopecia treatment, and they are focused in its mechanism of action. Herbal agents have increased popularity due to their decreased side effects and better formulation strategies and can be the future solution to the problem known as alopecia.

Key words: *Community pharmacy; pharmacist; counseling; medical prescription; alopecia; androgenic alopecia; phytotherapy; topical formulations; food supplement.*

ABREVIATURAS

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

PVP - Preço de Venda ao Público

PA - Pressão Arterial

HDL - *High Density Lipoprotein*

Hb - Hemoglobina

SGQ - Sistema de Gestão da Qualidade

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MSMR - Medicamento Sujeito a Receita Médica

AAG - Alopecia Androgenética

AA - Alopecia Areata

RA - Recetor do Androgénio

UV - Ultravioleta

µm - Micrómetro

mm - Milímetro

TOC - Transtorno Obsessivo Compulsivo

DHT - Dihidrotestosterona

APF - Alopecia do Padrão Feminino

EDA2R - *Ectodysplasin A2 Receptor*

CAG - Citosina, Adenina, Guanina

GCC - Guanina, Citosina, Citosina

FSH - *Follicle Stimulating Hormone*

LH - *Luteinizing Hormone*

FDA - *Food and Drug Administration*

GnRH - *Gonadotropin-Releasing Hormone*

PG - Prostaglandina

HBP - Hiperplasia Benigna da Próstata

PSO - *Pumpkin Seed Oil*

IGF-I - *Insulin-like growth factor I*

PKC - *Protein Kinase C*

EGCG - Epigallocatequina-3-Galato

FUT - *Follicular Unit Transplantation*

FUE - *Follicular Unit Extraction*

SA - Suplemento Alimentar

OMS - Organização Mundial de Saúde

ÍNDICE

A – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	1
1. Introdução.....	2
2. Análise SWOT	3
2.1. PONTOS FORTES	3
2.2. PONTOS FRACOS	5
2.3. OPORTUNIDADES	6
2.4. AMEAÇAS	6
3. Casos clínicos.....	7
4. Conclusão	8
5. Bibliografia.....	9
B – Qual o contributo da fitoterapia no âmbito da alopecia androgenética?	10
1. Introdução.....	11
2. Folículo Piloso, Cabelo e Ciclo de Crescimento	12
3. Distúrbios do folículo piloso	15
4. Alopecia.....	15
5. Classificação da alopecia	15
6. Alopecia androgenética (AAG)	17
6.1. Epidemiologia, apresentação e características clínicas da AAG	17
6.2. Etiologia e patogénese	19
6.3. Diagnóstico.....	23
7. Tratamento da alopecia androgenética	25
• FARMACOLÓGICO.....	25
• FITOTERÁPICO	29
• SUPLEMENTOS.....	41
• CIRÚRGICO	41
8. Casos práticos.....	42
9. Conclusão	44
10. Bibliografia.....	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Morfogénese do folículo piloso	12
Figura 2. Anatomia do cabelo	13
Figura 3. Ciclo de vida do cabelo	14
Figura 4. Classificação da alopecia.....	17
Figura 5. Escala Norwood-Hamilton	18
Figura 6. Escala de Ludwig	19
Figura 7. Ação da DHT.....	19
Figura 8. Miniaturização do folículo capilar.....	22
Figura 9. Mecanismo de ação de plantas ou dos seus componentes usados na AAG	40

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Características dos diferentes tipos de cabelo	14
Tabela 2. Exames sugeridos para a avaliação da perda de cabelo em pacientes com AAG	24
Tabela 3. Principais agentes fitoterápicos utilizados em formulações para alopecia.	38
Tabela 4. Mecanismo de ação de plantas ou dos seus componentes utilizados no tratamento da AAG	39

A – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

I. Introdução

O estágio em farmácia comunitária permite contactar diretamente com os utentes e proceder pela primeira vez à intervenção farmacêutica. Este foi realizado na Farmácia Isabel Folhas, no período de 11 de setembro de 2017 a 13 de janeiro de 2018 e orientado pela Dr.^a Isabel Folhas.

Neste relatório realizei uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) e apresento alguns dos casos clínicos que presenciei ao longo do estágio.

O meu estágio compreendeu três fases, numa primeira fase foi-me explicado o funcionamento da farmácia, a divisão de tarefas e colaborei no aprovisionamento, armazenamento e gestão de *stocks*, para além de aprender a dinâmica e passos destas funções, estas atividades permitiram-me uma familiarização com os nomes comerciais dos medicamentos, diferentes dosagens e laboratórios; numa segunda fase comecei por assistir ao atendimento ao público por parte da equipa, para aperceber-me da forma como deveria comunicar com os utentes e tomei conhecimento de como usar o sistema informático, a organização do receituário, fecho de faturação e também tive oportunidade de ver e preparar medicamentos manipulados; por último, contatei diretamente com os utentes, dispensei medicamentos e outros produtos, prestei aconselhamento farmacêutico e realizei medição de parâmetros bioquímicos.

Com tudo isto, consegui passar por todas as áreas da farmácia comunitária e assimilar todas as funções de um modo organizado, atempado e eficaz.

2. Análise SWOT

2.1. PONTOS FORTES

2.1.1. Integração na equipa de trabalho

A integração na equipa de trabalho foi fácil, dado que há um bom relacionamento entre si, com os utentes e os estagiários. A equipa contribuiu para o meu crescimento enquanto futura profissional de saúde, estando sempre disponível para esclarecer todas as dúvidas que iam surgindo e dando sugestões para que pudesse melhorar a cada dia.

2.1.2. Sistema informático – Sifarma 2000®

A Farmácia Isabel Folhas está equipada com o sistema Sifarma 2000®, que é uma aplicação desenvolvida para a gestão diária de uma farmácia, no que diz respeito à realização e receção de encomendas, devoluções, gestão de *stocks*, controlo de psicotrópicos e benzodiazepinas e toda a informação relativa ao receituário e faturação. O programa permite ainda criar fichas de utente, onde fica guardada informação relativa à sua terapêutica e patologias, permitindo assim um melhor atendimento. Para além disso, representa uma fonte de informação científica onde é possível ver posologias, contraindicações e interações medicamentosas da venda que se está a efetuar.

2.1.3. Equipamento – Robot

O *robot* permite uma automatização dos processos, nomeadamente de armazenamento e dispensa de medicamentos, facilitando a entrada de encomendas, a gestão de *stocks* e o controlo dos prazos de validade. É ainda uma ferramenta muito útil porque permite um melhor atendimento por parte do farmacêutico, tendo este mais tempo para dar atenção ao utente.

2.1.4. Aprovisionamento, armazenamento e gestão de stocks

Durante o primeiro mês de estágio tive a oportunidade de rececionar encomendas, arrumar os produtos nos devidos locais, fazer devoluções, assistir à realização de encomendas pela diretora técnica, entrar em contato com os armazenistas para encomendar produtos e verificar prazos de validade e *stocks*. Esta fase foi importante e imprescindível, pois permitiu-me ter um maior conhecimento das embalagens dos medicamentos, associar o princípio ativo ao nome comercial, ficar a conhecer os produtos disponíveis na farmácia, bem como o local onde são armazenados, permitindo assim uma maior destreza no atendimento.

2.1.5. Controlo dos prazos de validade

O armazenamento é feito segundo o lema “*First-Expire, First-Out*”, ainda assim é necessário fazer um controlo dos prazos de validade, através de listagens emitidas mensalmente, de forma a assegurar que não seja dispensado um produto fora da validade.

2.1.6. Devoluções

Durante o estágio foi-me permitido realizar notas de devolução de produtos, por diversos motivos, PVP errado, embalagem danificada, erro no pedido ou no envio do produto, validade curta, entre outros.

2.1.7. Receituário e faturação mensal

A correção do receituário é muito importante, sendo que existem duas etapas de verificação das receitas. A primeira etapa acontece aquando a cedência da medicação e a segunda é feita pela pessoa a quem lhe foi atribuída essa responsabilidade. Esta tarefa é importante, no sentido em que um erro implica a não participação por parte da entidade responsável, por isso estas devem ser analisadas cuidadosamente.

2.1.8. Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde

Antes de começar o atendimento ao público tive a oportunidade de assistir aos atendimentos dos farmacêuticos, o que permitiu-me perceber quais os aspetos importantes a ter em conta. Aprendi a comunicar com os utentes, a utilizar o Sifarma 2000[®], a avaliar a situação e a fazer o respetivo aconselhamento.

2.1.9. Estupefacientes e psicotrópicos

Este tipo de medicamentos, pela sua natureza, requer um cuidado especial pelo que possui uma legislação própria e um controlo rigoroso. Por este motivo, realizei sempre a dispensa deste tipo de medicamentos com a supervisão de um farmacêutico. Tive conhecimento de toda a burocracia associada e procedimentos exigidos tanto da dispensa como na faturação.

2.1.10. Prestação de cuidados de saúde

Esta farmácia dispõe de diversos serviços, os quais tive oportunidade de realizar, que são uma mais valia para promover o bem-estar dos utentes, tais como, medição da PA, da glicémia, do colesterol total, do HDL, do ácido úrico, dos triglicéridos, da Hb, entre outros.

2.1.11. VALORMED

É uma entidade sem fins lucrativos, licenciada pelo Ministério do Ambiente e da Economia, a quem foi atribuída a gestão dos resíduos das embalagens vazias e medicamentos

fora de uso. Tem como objetivo diminuir o impacto dos medicamentos fora de uso e materiais que os compõem sobre o ambiente e a saúde dos cidadãos. Os farmacêuticos têm como responsabilidade a divulgação deste programa.

2.1.12. Sistema de gestão da qualidade

O SGQ veio reforçar a posição de um compromisso da equipa da farmácia para com a satisfação contínua do utente através de um exercício qualificado de toda a atividade desenvolvida. Na farmácia existe um dossier onde está disponível um original de cada documento do SGQ, nomeadamente procedimentos, impressos e especificações, instruções de trabalho, oportunidades de melhoria, entre outros.

2.1.13. Preparação de manipulados

Durante o meu estágio tive a oportunidade de preparar alguns medicamentos manipulados, tais como vaselina salicilada, vaselina com enxofre, ATL[®] creme gordo com Dermovate[®] pomada e papéis de ácido salicílico a 30 mg. Todos estes procedimentos foram monitorizados pelo farmacêutico responsável sendo posteriormente verificado pela diretora técnica da farmácia. Desta forma pude rever os conhecimentos adquiridos na unidade curricular farmácia galénica.

2.2. PONTOS FRACOS

2.2.1. Associação do princípio ativo ao nome comercial

Ao longo do estágio senti dificuldade em associar o princípio ativo ao nome comercial do medicamento correspondente, porque apesar de ter conhecimento dos princípios ativos dos medicamentos, os utentes referem-se aos medicamentos pelo nome comercial. Assim considero que seria vantajoso aplicar as denominações comerciais ao longo das unidades curriculares do MICF.

2.2.2. Conteúdo programático do MICF

Durante o curso deveríamos ter uma maior componente prática ao nível dos medicamentos não sujeitos a receita médica, produtos de dermocosmética e medicamentos de uso veterinário, no sentido de estarmos mais preparados no atendimento e aconselhamento ao utente.

2.2.3. Estágios intercalares anuais

Na minha opinião, o MICF deveria incluir um período de estágio, em cada ano, ao longo do curso, permitindo um contato prévio com a realidade do mercado de trabalho.

2.2.4. Imagem do estagiário perante a população

No atendimento pude observar que muitos utentes não confiam no aconselhamento do estagiário, tendo de pedir a um colega que me desse uma segunda opinião, o que causou constrangimentos, não só no tempo do atendimento, como também na qualidade do mesmo.

2.3. OPORTUNIDADES

2.3.1. Formações internas e externas

Considero que todas as formações em que participei ao longo do estágio foram uma oportunidade de crescimento enquanto futura farmacêutica, tendo sido vantajoso para combater algumas lacunas existentes no conteúdo programático do MICF.

2.3.2. Aconselhamento nutricional

As consultas de nutrição são uma mais valia, na medida em que pode levar ao aumento das vendas de produtos relacionados com esta área.

2.3.3. Aconselhamento farmacêutico

O aconselhamento farmacêutico é importante para garantir a eficácia e segurança da terapêutica, principalmente nos doentes polimedicados, melhorando a qualidade de vida dos mesmos.

2.4. AMEAÇAS

2.4.1. Parafarmácias

A proximidade de uma parafarmácia associada a um hipermercado constitui em diferentes áreas uma ameaça para a farmácia, uma vez que os utentes têm tendência para comparar os preços e comprar nos locais mais baratos, mesmo que nestes não exista um aconselhamento farmacêutico adequado.

2.4.2. Procura de medicamentos sujeitos a recita médica

Durante o estágio deparei-me com várias tentativas de aquisição de MSRM sem prescrição médica. O dever do farmacêutico é não ceder este tipo de medicação explicando aos utentes os riscos que este ato acarreta.

3. Casos clínicos

CASO 1

S.T., senhora de 38 anos, dirigiu-se à farmácia com queixas de prurido vaginal, corrimento esbranquiçado e espesso, sem odor, com comichão e vermelhidão. Não apresentava sangue na urina, nem dor aquando da micção. Por suspeitar de candidíase vaginal, aconselhei Gino-Canesten® I (clotrimazol 500 mg) e solução de lavagem antisséptica Lactacyd®. Foi prestada toda a informação necessária, nomeadamente como aplicar o comprimido vaginal e a duração do tratamento.

CASO 2

L.T., senhor de 42 anos, dirigiu-se à farmácia com queixas de congestão nasal, dor de garanta, febre e mau estar generalizado. Quando questionado, referiu que não tinha nenhum problema de saúde. Recomendei a toma de Griponal® (paracetamol 500 mg + maleato de clorofenamina 4 mg), 1 comprimido efervescente 3 a 4 vezes ao dia, durante 4 dias e recomendei também pastilhas para a dor de garganta, Strepfen® com ação anti-inflamatória e analgésica. Informei que caso os sintomas persistissem devia dirigir-se ao médico. Recomendei ainda Rhinomer® spray nasal para lavagem das fossas nasais e Imunavit® (vitamina C, zinco, equinácea, própolis) para reforço das defesas. Foram-lhe indicadas medidas não farmacológicas, tais como, a ingestão de líquidos, como por exemplo, chá de limão com mel para suavizar a garganta e evitar estar em ambientes poluídos ou demasiado aquecidos.

CASO 3

A.B., senhora de 34 anos, dirigiu-se à farmácia e pediu um produto para aplicar nas hemorroidas, uma vez que estava com uma crise. Aconselhei o uso da pomada Faktu® com ação tópica e ainda a toma de Daflon® via oral que contém flavonoides e tem uma ação a nível sistémico promovendo um alívio dos sintomas, sendo que nos 4 primeiros dias toma 6 comprimidos revestidos repartidos em 3 tomas; nos 3 dias seguintes, 4 comprimidos revestidos repartidos em 2 tomas e em seguida voltar à posologia de manutenção, 2 comprimidos revestidos por dia. Para além destas medidas farmacológicas recomendei o aumento da ingestão de fibras e líquidos de modo a manter as fezes moles, suprimir alimentos condimentados, enchidos, mostarda, álcool, picantes, café e chá, lavar com água fria ou aplicar frio, por se tratar de uma crise aguda e limpar a zona anal suavemente.

4. Conclusão

O estágio é a oportunidade de colocar em prática os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do percurso académico e na evolução dos conhecimentos práticos da futura profissão, bem como no desenvolvimento pessoal, aproximando-se da realidade do mercado de trabalho que será necessário enfrentar num futuro próximo.

Tive oportunidade de crescer enquanto futura farmacêutica, mas também enquanto pessoa e perceber que o farmacêutico não é apenas um dispensador de medicamentos, tendo um papel relevante na promoção da saúde dos utentes, através dos cuidados e dos serviços que presta na farmácia.

Posso concluir, que esta é uma profissão exigente sendo necessário procurar informação e atualização constantes.

5. Bibliografia

Decreto-Lei n° 307/2007, de 31 de agosto, do Diário da República, 1ª Série, 168.

INFARMED - **Infomed – Base de dados de medicamentos**. [Consultado a 7 de fevereiro de 2018]. Disponível na internet: <http://app7.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.

Portaria n° 31-A/2011, de 11 de janeiro, do Diário da República, 1ª Série, 7.

INFARMED - **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde**. [Consultado a 31 de janeiro de 2018]. Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa_20151029.pdf/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária**. 3ª ed. 2009. [Consultado a 30 de janeiro de 2018]. Disponível na internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf.

Portaria n.º 198/2011, de 18 de maio, do Diário da República, 1ª série, 96.

VALORMED - [Consultado a 3 de fevereiro de 2018]. Disponível na internet: <http://www.missaoambiente.pt/valormed>.

B – Qual o contributo da fitoterapia no âmbito da alopecia androgenética?

I. Introdução

A alopecia é uma doença inflamatória crónica que leva à perda parcial ou total do cabelo, sendo esta uma característica importante no aspeto visual de cada pessoa. Existem vários tipos de alopecia, de difícil diagnóstico, requerendo uma história clínica, exame físico, exames laboratoriais e, muitas vezes, uma biópsia do couro cabeludo para diferenciá-lo de outras causas de perda de cabelo.

A alopecia androgenética pode afetar homens e mulheres, embora nas mulheres seja conhecida como alopecia do padrão feminino, sendo esta o tipo mais comum. A etiologia e o desenvolvimento desta doença não estão totalmente esclarecidos. Sabe-se que envolve fatores genéticos, miniaturização de folículos capilares e efeitos locais e sistémicos dos androgénios.

O tratamento da alopecia androgenética é sobretudo farmacológico, evitando um agravamento precoce da doença, a qual não tem cura. Alguns estudos de investigação que revelaram potencial de alguns ativos fitoterápicos ao nível da alopecia androgenética, não se traduziram na sua comercialização. Existem muitos produtos alegando promover o crescimento do cabelo, que exigem manutenção e acompanhamento a longo prazo, incluindo produtos fitoterápicos, no entanto estes produtos não possuem eficácia clínica comprovada sendo necessário realizarem-se mais estudos.

Nesta monografia serão discriminados os principais produtos fitoterápicos e uma análise crítica da sua utilização na alopecia androgenética.

2. Folículo Piloso, Cabelo e Ciclo de Crescimento

O folículo piloso é considerado um miniórgão formado por uma interação neuroectodérmica-mesodérmica (RISHIKAYSH *et al.*, 2014). É composto principalmente por componentes epiteliais e dérmicos (PATEL *et al.*, 2015). A morfogênese do folículo piloso está classificada em 3 fases: indução, organogênese e citodiferenciação. Durante a fase de indução ocorre o espessamento de células epiteliais. Na organogênese as células epiteliais direcionam as células dérmicas subjacentes para proliferarem e formarem um condensado dérmico. Por último, na citodiferenciação o condensado dérmico é envolvido por células epiteliais foliculares formando assim a papila dérmica, que encarrega a ectoderme de moldar todo o folículo piloso (RISHIKAYSH *et al.*, 2014).

A unidade pilossebácea é formada pela glândula sebácea, pelo folículo piloso e pelo músculo piloerector (VOGT *et al.*, 2008).

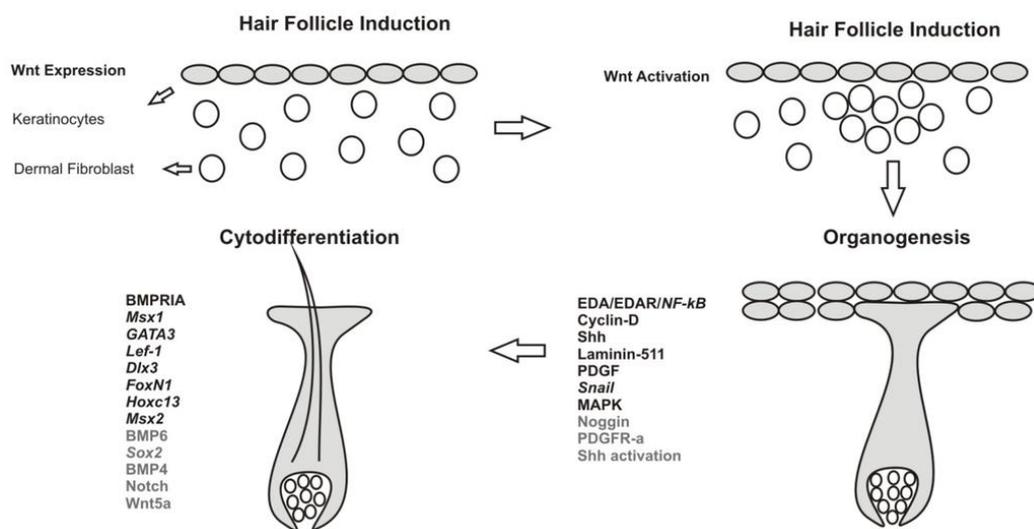


Figura 1. Morfogênese do folículo piloso (RISHIKAYSH *et al.*, 2014).

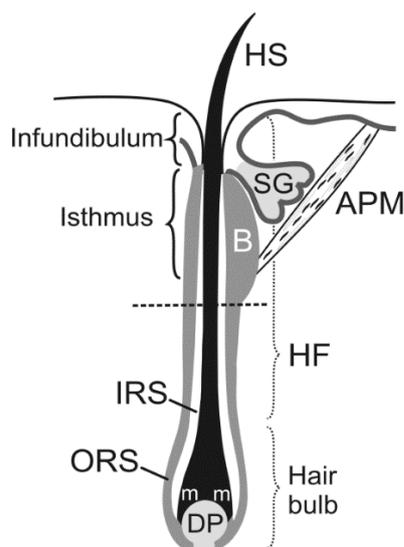


Figura 2. Anatomia do cabelo. Folículo piloso (HF); papila dérmica (DP); bainha radicular externa (ORS); protuberância (B); bainha radicular interna (IRS); músculo piloerector (APM); glândula sebácea (SG); matriz (m); eixo do cabelo (HS) (RISHIKAYSH *et al.*, 2014).

O cabelo é um biomaterial filamentosos que cresce a partir de folículos presentes na derme, sendo uma das características da classe dos mamíferos. Está localizado na derme e contém células estaminais. O crescimento do cabelo é cumulativo, sendo uma consequência física do processo coordenado de proliferação e diferenciação celular dentro de um folículo (PATEL *et al.*, 2015).

Os folículos pilosos desenvolvem-se em todo o corpo, exceto nas palmas das mãos, região plantar, glândula peniana e pequenos lábios. Com base na estrutura, espessura, forma da fibra capilar e tempo de permanência no corpo, podemos diferenciar vários tipos de cabelo (*lanugo*, *velo*, *intermédio* e *terminal*) (VOGT *et al.*, 2008).

Produzido no útero, o *lanugo* é o primeiro cabelo, sendo fino, macio, pouco pigmentado e sem medula. Também pode ser encontrado em adultos quando o aparecimento de hipertricoses. O cabelo *velo* tem características semelhantes ao anterior e continua a crescer ao longo da vida. Após o nascimento, o cabelo vai crescendo no couro cabeludo e assim observamos o cabelo *intermédio*, sendo este caracterizado por ter uma cutícula áspera, grosseira, pigmentação dispersa e medula fragmentada ou ausente. O cabelo *terminal* possui um diâmetro maior em comparação com outros tipos de fibras capilares, este é pigmentado e cresce por um período significativo. O tamanho e a forma do cabelo *terminal* variam de acordo com a localização e função. O tamanho desempenha um papel fundamental de proteção contra a luz UV e como isolador contra calor e frio (VOGT *et al.*, 2008).

Tabela 1. Características dos diferentes tipos de cabelo (VOGT *et al.*, 2008).

TIPO DE CABELO	CARACTERÍSTICAS
Lanugo	<30 µm de diâmetro; >2 mm comprimento
Velo	<30 µm de diâmetro; <2 mm comprimento
Intermédio	>30 µm e <60 µm de diâmetro; >2 mm comprimento
Terminal	>60 µm de diâmetro; >2 mm comprimento

Todos os folículos maduros sofrem um ciclo de crescimento, que consiste tradicionalmente em 3 fases: anagénesse ou fase de crescimento, catagénesse ou fase de regressão e telogénesse ou fase de repouso (STENN e PAUS, 2001). A anagénesse do cabelo dura 2-7 anos, durante o qual o folículo piloso produz células precursoras (proteínas e pigmentos) que se diferenciam em células ciliadas. A catagénesse dura várias semanas, sendo caracterizada pela cessação da produção de proteínas e pigmentos, involução do folículo piloso e uma reestruturação fundamental da matriz extracelular passando assim à fase final, telogénesse, que dura em média 3 meses (PATEL *et al.*, 2015). Pesquisas recentes têm referido a existência de mais duas fases complementares, exogénesse ou fase de desprendimento e quenogénesse ou fase de latência. A exogénesse é um processo ativo altamente controlado, que difere da quiescência normalmente encontrada durante a telogénesse. A quenogénesse é o intervalo em que o folículo piloso permanece vazio após a telogénesse e antes de uma nova anagénesse (VOGT *et al.*, 2008).

Uma vez completo o ciclo, ele reinicia e um novo fio de cabelo deve ser formado (PATEL *et al.*, 2015).

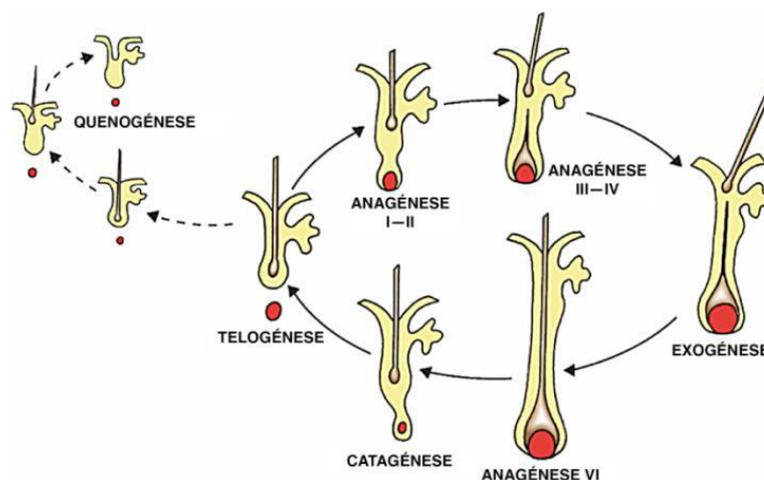


Figura 3. Ciclo de vida do cabelo (VOGT *et al.*, 2008).

3. Distúrbios do folículo piloso

O cabelo é uma característica estética importante no ser humano, assumindo especial relevância nas interações sociais e sexuais. Os distúrbios do folículo piloso podem ser classificados principalmente em três tipos: alopecia (perda anormal de cabelos), hirsutismo (excessivo crescimento de cabelos em mulheres adultas) e distúrbios da haste, sendo estes queixas comuns em dermatologia clínica, principalmente causados não só pelo mau funcionamento de uma ou mais vias de sinalização, mas também por outros fatores: distúrbios autoimunes, doenças genéticas, cancro e infeções microbianas. É uma tarefa difícil o diagnóstico destes distúrbios, visto ser complicado distinguir entre uma verdadeira desordem e uma desordem relacionada com uma doença subjacente (BLUME-PEYTAVI *et al.*, 2008), (RISHIKAYSH *et al.*, 2014).

4. Alopecia

Alopecia (do grego *alopekia* «pelada») é a ausência, rarefação ou queda, transitória ou definitiva, dos cabelos ou dos pelos, com expressão local, regional ou total (Dicionário da Língua Portuguesa). A alopecia é uma doença inflamatória crónica em que as pessoas perdem alguns ou todos os cabelos da cabeça e por vezes noutras partes do corpo. A alopecia tem poucos efeitos nocivos fisicamente, mas pode levar a consequências psicológicas, incluindo altos níveis de ansiedade e depressão.

A etiologia e o desenvolvimento da alopecia não estão totalmente esclarecidos, mas é uma desordem autoimune que surge com uma combinação de fatores ambientais e genéticos (HUNT e MCHALE, 2007), (YAZDAN, 2012).

5. Classificação da alopecia

A alopecia está dividida geralmente em alopecia cicatricial e não cicatricial (EUDY e SOLOMON, 2006).

A **alopecia cicatricial** inclui um grupo de condições caracterizadas por inflamação e posterior destruição do folículo piloso, resultando na perda irreversível de cabelo. Esta pode caracterizar-se por **primária** ou **secundária**. As doenças que afetam principalmente o folículo piloso causam **alopecia cicatricial primária**, tais como alopecia fibrosante frontal e lúpus discoidal eritematoso. A **alopecia cicatricial secundária** é causada por distúrbios sistémicos, tais como esclerose sistémica, inflamação granulomatosa ou doença neoplásica. O diagnóstico precoce da alopecia cicatricial é essencial porque o objetivo do tratamento é diminuir a progressão da condição (TOSTI e GORDON, 2011).

Em contraste, a **alopecia não-cicatricial** é potencialmente reversível à medida que o epitélio folicular permanece intato (SPERLING e COWPER, 2006). Esta pode caracterizar-se por circunscrita ou difusa (PIZZORNO *et al*, 2016). A circunscrita engloba a alopecia areata e a tricotilomania e a difusa engloba o eflúvio telógeno e a alopecia androgenética, sendo esta última a mais comum e objeto de estudo desta monografia (SPERLING e COWPER, 2006).

A **alopecia areata** (AA) é uma doença autoimune que altera a aparência (RODGERS, 2018), pois esta provoca perda de cabelo em qualquer parte do corpo (TOSTI e GORDON, 2011). Alguns definem esta doença como uma doença cosmética apesar da evidência do fardo psicossocial estar associado à mesma (RODGERS, 2018). Esta afeta até 2% da população e apresenta uma ampla gama de heterogeneidade clínica. Formas graves da doença envolvem todo o couro cabeludo (*alopecia areata totalis*) ou todo o cabelo corporal (*alopecia areata universalis*). A AA pode ser associada a outras doenças autoimunes, incluindo doença tireoideia, doença celíaca, vitiligo e atopia (TOSTI e GORDON, 2011).

A **Tricotilomania** (TTM) é caracterizada como um distúrbio de controle de impulsos em que os indivíduos arrancam os próprios cabelos, este está associado a um transtorno obsessivo compulsivo (TOC). Este comportamento pode levar a irritações cutâneas, infeções e lesões locais. Os principais afetados são os adolescentes e jovens adultos (FRANKLIN *et al*, 2011).

O **eflúvio telógeno** é uma excessiva perda de cabelo diária devido a um anormal desenvolvimento da fase telógena do ciclo do cabelo. As possíveis causas de eflúvio telógeno incluem, doenças sistêmicas, drogas, febre, stress psicopedagógico, perda de peso, deficiência em ferro e/ou de vitamina D, distúrbios inflamatórios do couro cabeludo e interrupção de contraceptivos orais. O tratamento para eflúvio telógeno deve ser focado na causa (TOSTI e GORDON, 2011).

A **alopecia androgenética** (AAG) é a forma mais comum de perda de cabelo em homens e mulheres (TOSTI e GORDON, 2011), por este motivo é este tipo de alopecia que irei descrever ao longo desta monografia.

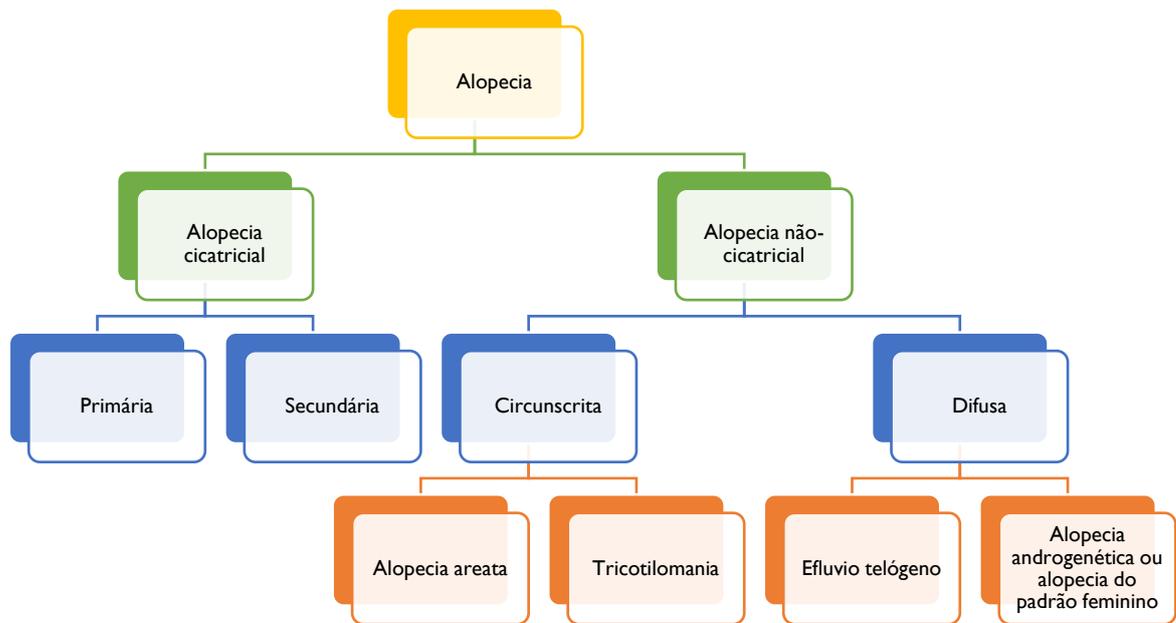


Figura 4. Classificação da alopecia, adaptado de (EUDY e SOLOMON, 2006), (TOSTI e GORDON, 2011), (SPERLING e COWPER, 2006), (PIZZORNO *et al.*, 2016).

6. Alopecia androgenética (AAG)

A AAG é caracterizada por uma diminuição progressiva do diâmetro, comprimento e pigmentação do cabelo. A herança genética da AAG é bem conhecida, embora os genes causadores ainda não estejam bem esclarecidos (TOSTI e GORDON, 2011).

6.1. Epidemiologia, apresentação e características clínicas da AAG

A AAG é mais comum nos homens do que nas mulheres, sendo que na faixa etária dos 30 anos os homens têm uma prevalência de 30% (RAFI e KATZ, 2011). Na faixa etária dos 50 anos, são afetados 50% dos homens e até 6% das mulheres. Aos 70 anos ou mais, 80% dos homens e 42% das mulheres têm sinais de AAG (BLUMEYER *et al.*, 2018), (OLSEN, 2008). A epidemiologia para além de se alterar conforme a idade, também é afetada pelas diferentes etnias, sendo a população caucasiana afetada quatro vezes mais que a população africana (ELLIS *et al.*, 2002).

Clinicamente, a AAG está caracterizada por uma perda de cabelo progressiva geralmente distribuída por padrões conhecidos, estes podem ocorrer tanto nos homens como nas mulheres, embora a frequência seja específica de género (BLUMEYER *et al.*, 2018). Nos homens, o cabelo geralmente é perdido num padrão bem definido, conhecido como escala Norwood-Hamilton, e geralmente é referido como calvície masculina. A perda de cabelo começa com recessão da linha frontal seguido de um desbaste difuso sobre o vértice (parte superior) do couro cabeludo, levando eventualmente à completa perda de cabelo

nesta região. Por fim, na zona parietal marginal e occipital o cabelo permanece, podendo continuar a diminuir e perder-se (ELLIS *et al.*, 2002).

O padrão típico de perda de cabelo está dividido em sete categorias: nenhuma perda de cabelo é denominada “tipo I”; a menor recessão da linha frontal é denominada “tipo II”; “tipo III” indica uma perda frontal adicional e é considerado “cosmeticamente significativo”; o subconjunto do tipo III, denominado “vértice III”, mostra recessão frontal significativa, juntamente com a perda de cabelo da região “vertex” do couro cabeludo; os “tipos IV-VI” mostram maior perda no vértice, culminando no “tipo VII”, em que apenas a região do couro cabeludo occipital mantém quantidades significativas de cabelo. Embora este padrão seja típico da maioria dos casos de alopecia androgenética, a taxa de perda de cabelo nas várias regiões do couro cabeludo pode variar. Por exemplo, perda rápida na zona do vértice com regressão frontal mais lenta, perda frontal mais rápida e no vértice mais lento. A linha frontal poder ser preservada é menos comum (ELLIS *et al.*, 2002).

O padrão de perda de cabelo nas mulheres difere dos homens, sendo que o cabelo se torna mais fino em toda a cabeça, e a linha do cabelo não se afasta. A AAG em mulheres raramente leva à calvície total (ELLIS *et al.*, 2002). O chamado padrão feminino, foi caracterizado por Ludwig, que descreveu a progressiva perda de cabelo em 3 graus (OLSEN, 2008), essa perda é caracterizada por um desbaste difuso da região centro-parietal com a preservação da linha frontal (BLUMEYER *et al.*, 2018).

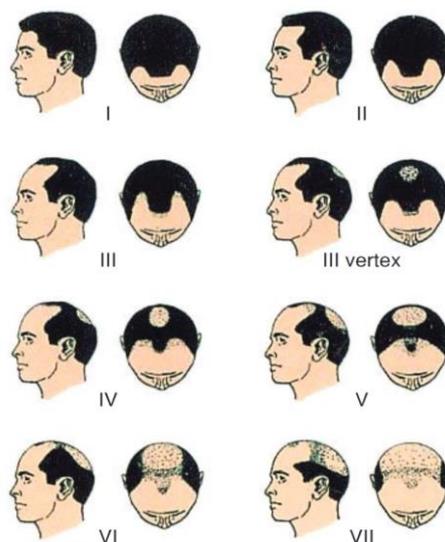


Figura 5. Escala Norwood-Hamilton (ELLIS *et al.*, 2002).



Figura 6. Escala de Ludwig (OLSEN, 2008).

6.2. Etiologia e patogénese

A AAG é o resultado da redução gradual do folículo piloso e da alteração da dinâmica do ciclo do cabelo (DASGUPTA, 2010).

➤ Efeitos dos androgénios

A presença de androgénios é a principal razão das alterações do folículo piloso na AAG (RAFI e KATZ, 2011), podendo estes atingir a pele através da circulação ou serem produzidos localmente. Os circulantes e os produzidos localmente ligam-se aos recetores de androgénio (RA) no bulbo do folículo piloso. Esses androgénios medeiam uma alteração no tamanho da papila dérmica durante o início da fase anagénica, reduzindo a duração da fase, o tamanho do folículo e o cabelo emergente (ELLIS *et al.*, 2002).

A testosterona e a dihidrotestosterona (DHT) são os principais androgénios responsáveis pela AAG (ELLIS *et al.*, 2002). A 5 α -reductase é uma enzima que converte testosterona em DHT (PERERA e SINCLAIR, 2014), e possui 2 tipos de isoenzimas, tipo I e tipo II (DASGUPTA, 2010). A DHT é um potente agonista para a ativação do RA, sendo cinco vezes mais potente que a testosterona (PERERA e SINCLAIR, 2014).

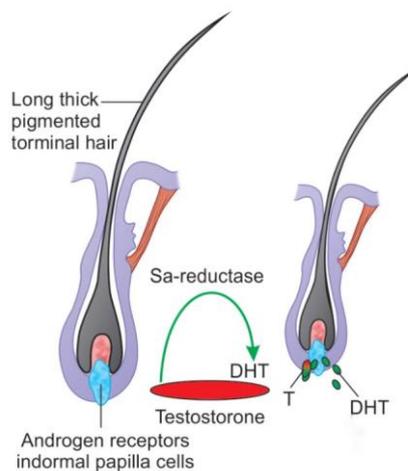


Figura 7. Ação da DHT (PERERA e SINCLAIR, 2014).

Os efeitos exatos dos androgénios nos folículos pilosos ainda não são conhecidos (DASGUPTA, 2010). No entanto, dado que o complexo formado entre o RA e o androgénio, atua como fator de transcrição é provável que os genes que controlam o ciclo folicular sejam regulados pelo androgénio. A expressão de tais genes será, portanto, dependente das concentrações de androgénio e RA no folículo (ELLIS *et al.*, 2002).

O aumento do tamanho da papila dérmica, do folículo piloso e do córtex do cabelo é da responsabilidade da testosterona. As células da papila dérmica na região occipital não respondem desta forma quando expostas à testosterona (PERERA e SINCLAIR, 2014).

O papel dos androgénios na AAG feminina não está bem esclarecido, e alguns autores recomendam evitar o termo androgenética para este tipo de alopecia, optando por designar por alopecia do padrão feminino (APF). Esta está associada à hiperandrogenemia (PERERA e SINCLAIR, 2014).

Um papel importante é desempenhado pela aromatase citocromo P-450, localizada na bainha externa da raiz do cabelo, que catalisa a conversão de androstenediona em estrona e testosterona em estradiol, resultando na circulação de níveis mais baixos de testosterona e DHT. Esta ação explica as diferenças clínicas da AAG em homens e mulheres. A concentração da aromatase em mulheres é 2 a 5 vezes maior no couro cabeludo, particularmente na região frontal, o que provavelmente determina a retenção de cabelo (PERERA e SINCLAIR, 2014).

Não há aumento nos níveis circulantes de andrógenos na maioria das mulheres com APF. A alteração folicular em homens e mulheres parece ser a mesma, havendo via comum na miniaturização folicular, sendo a alteração histopatológica indistinguível entre os sexos. Pensa-se que mais cabelos sejam miniaturizados em homens do que em mulheres sendo a área de maior acometimento diferente (BRENNER e FEDERAL, 2011).

➤ **Predisposição genética**

A natureza da herança da predisposição genética para a AAG não está completamente definida. O modo de herança é geralmente citado na literatura científica como autossómico dominante, sugerindo que a herança de um único gene autossómico transmite uma predisposição genética completa (ELLIS *et al.*, 2002).

Num estudo de 22 famílias feito por Dorothy Osborn em 1916, concluiu-se que um único gene autossómico, denominado "B", poderia explicar a predisposição genética à calvície, atuando de forma autossómica dominante nos homens e de forma autossómica recessiva em mulheres. No entanto, o primeiro teste real da hipótese de Osborn apareceu

em 1984, quando Kuster e Happle reavaliaram a herança da AAG. Eles apresentaram um forte argumento para um modo poligênico mais complexo de herança da AAG, conforme descrito abaixo (ELLIS *et al.*, 2002). Este é suportado pelo fato de que uma série de fenótipos para homens e mulheres parecem seguir uma distribuição normal, e também pelo fato de que 80% dos filhos calvos têm pais que têm calvície cosmeticamente significativa, que supera muito a proporção esperada de um padrão autossômico dominante (DASGUPTA, 2010).

Uma abordagem atual sugere envolvimento de, pelo menos, quatro genes que combinam para modificar a idade de início, o padrão de perda e a taxa de progressão da AAG (DASGUPTA, 2010).

Em 2008, Prodi *et al.* mostraram que o gene EDA2R (um recetor de ectodisplasina A2), localizado no cromossoma X, está associado à frequência de AAG. Embora estudos que sugerem uma relação entre AAG e cromossoma X podem confirmar o impacto de fatores genéticos herdados da mãe, esses resultados não explicam a herança observada de AAG do pai (URYSIAK-CZUBATKA *et al.*, 2014).

O sequenciamento do gene do RA é uma das maiores evidências da participação genética, em homens calvos e não calvos. Este está localizado no cromossoma X, pertence à família dos fatores de transcrição nuclear e contém a região codificada pela repetição CAG, implicada na ativação da transcrição genética. Nos grupos avaliados verificou-se uma relação inversa entre a extensão das repetições CAG e a atividade do RA, isto é, um pequeno número de repetições está relacionado com uma maior atividade do RA e uma maior probabilidade de alopecia. A extensão da sequência GCC e a presença do fragmento de restrição STUL são dois outros polimorfismos deste gene que estão relacionados com a predisposição para a alopecia (BRENNER e FEDERAL, 2011).

- **Alteração da dinâmica do ciclo do cabelo**

Ao longo do tempo, a duração da fase anágena diminui enquanto a da fase telógena aumenta. Como a duração da fase anágena determina o comprimento do cabelo, o comprimento máximo do novo cabelo anágeno é menor que o do seu antecessor. Eventualmente, a fase anágena é tão curta que o cabelo emergente não atinge a superfície da pele e o único testemunho da presença de um folículo funcional é um poro. Além disso, o período de latência entre a remoção de cabelo telógeno e a nova fase anágena torna-se mais longo, levando a uma redução no número de cabelos presentes no couro cabeludo. A miniaturização folicular que acompanha essas mudanças do ciclo do cabelo é global, afetando a papila, a matriz e finalmente a haste do cabelo (ELLIS *et al.*, 2002).

- **Miniaturização do folículo capilar**

A papila dérmica contém fibroblastos especializados alimentados por capilares e é responsável por induzir o desenvolvimento folicular e a produção de fibra de cabelo. A miniaturização do folículo capilar produz menos folículos e cabelos mais finos. O calibre dos eixos do cabelo reduz de $\geq 80 \mu\text{m}$ para $< 60 \mu\text{m}$ e é acompanhado de uma diminuição da pigmentação (DASGUPTA, 2010).

O relacionamento geométrico constante entre o tamanho da papila dérmica e o tamanho da matriz do cabelo sugere que o tamanho da papila determina o tamanho da haste capilar. O mecanismo exato pelo qual isso ocorre é desconhecido. Várias possibilidades incluem, a morte celular apoptótica; diminuição da proliferação de queratinócitos; deslocamento celular com perda de adesão celular e migração de células da papila dérmica para a matriz dérmica associada à raiz externa do folículo piloso (DASGUPTA, 2010).

Como a área transversal do crescimento do cabelo permanece constante ao longo da anagénesse, pode supor-se que a miniaturização folicular ocorre entre ciclos de crescimento de cabelo de forma gradual, e não como um processo contínuo. Uma abordagem recente sugere que a transição do cabelo *terminal* para o cabelo *velo* ocorre em alguns grandes passos em vez de múltiplos pequenos passos (DASGUPTA, 2010).

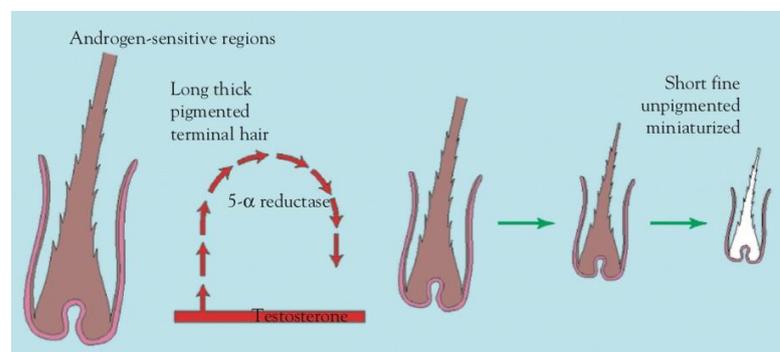


Figura 8. Miniaturização do folículo capilar (DASGUPTA, 2010).

- **Inflamação**

Na patogênese da AAG parece existir uma microinflamação folicular e fibrose, que pode ser desencadeada pela flora microbiana residente como é o caso da seborreia, toxinas e stress oxidativo. Outros fatores incluem o processo de envelhecimento, radiação ultravioleta, tabaco e poluentes ambientais (FISCHER *et al.*, 2012).

Dos resultados das biópsias do couro cabeludo, em 40% dos casos de AAG observa-se fibrose perifolicular moderada e infiltrado linfocitário, comparados com 10% dos controles normais. Podem ser observados eosinófilos ocasionais e mastócitos. O

processo inflamatório celular também ocorre em torno dos folículos inferiores e em alguns casos envolvem tratos fibrosos foliculares (DASGUPTA, 2010).

6.3. Diagnóstico

Não há um padrão típico para o diagnóstico da perda de cabelo, no entanto, a detecção precoce é importante, uma vez que os tratamentos atuais para AAG são mais eficazes para parar a progressão da perda de cabelo do que para estimular o crescimento. Deve-se obter uma história clínica cuidadosa do paciente, incluindo história familiar de AAG, o histórico de irregularidades menstruais ou hirsutismo, pois isso requer uma investigação adicional para excluir uma causa subjacente (PERERA e SINCLAIR, 2014).

As investigações laboratoriais geralmente não são indicadas para pacientes com AAG e o diagnóstico é feito por manifestações clínicas. No entanto, nas mulheres que apresentam características de hiperandrogenismo, as investigações apropriadas incluem FSH, LH, prolactina, níveis séricos de androgénio e estrogénio, lipídios em jejum e níveis de triglicérides (PERERA e SINCLAIR, 2014).

O couro cabeludo deve ser cuidadosamente examinado para determinar o padrão de perda de cabelo. As avaliações podem ser categorizadas como não invasivas (teste de lavagem padronizado, teste de tração dos cabelos, contagem diária de cabelo, tricoscopia/dermatoscopia, fototricograma), semi-invasivas (tricograma) e invasivas (biópsia do couro cabeludo) (PERERA e SINCLAIR, 2014), (SARAOGI e DHURAT, 2010).

Tabela 2. Exames sugeridos para a avaliação da perda de cabelo em pacientes com AAG, adaptado de (PERERA e SINCLAIR, 2014), (TOSTI e GORDON, 2011), (SARAOGI e DHURAT, 2010), (SERRANO-FALCÓN *et al.*, 2013).

EXAME	DESCRIÇÃO DO EXAME
Teste de lavagem padronizado	Neste teste, o indivíduo não lava o cabelo durante 5 dias, após os 5 dias, o cabelo é então lavado numa bacia e recolhe-se o cabelo perdido durante a lavagem. Por fim os cabelos são contados e divididos em cabelos com menos de 3 cm de comprimento (considerado cabelo velo telógeno) e com mais de 5 cm de comprimento. Pacientes com pelo menos 10% de cabelo <i>velo telógeno</i> foram classificados como tendo AAG.
Teste de tração dos cabelos	A tração suave é exercida numa pequena área de cabelo. Se caírem mais de 10 cabelos em cada puxão, o resultado é positivo. O teste de tração geralmente é negativo na AAG. Se o teste de tração for positivo, a possibilidade de outras causas de perda de cabelo deve ser considerada.
Contagem diária de cabelo	O número de cabelos perdidos pode ser contado logo pela manhã, ao pentear ou ao lavar e deve-se recolher o cabelo num saco durante 14 dias. Se mais de 100 cabelos forem perdidos por dia, então o bulbo capilar deve ser examinado microscopicamente.
Fototricograma/ TrichoScan	São sistemas utilizados para medir a densidade do cabelo, avaliar a velocidade de crescimento capilar e a relação anagénesis / telogénese sem necessidade de extração de cabelo.
Tricograma	Consiste na observação ao microscópio ótico do cabelo obtido pelo teste de tração dos cabelos, e oferece informação sobre o estado da raiz, haste e extremidade distal.
Biópsia do couro cabeludo	É uma ferramenta útil para alguns casos de alopecia não-cicatricial. A localização ideal para biópsia depende do presumido diagnóstico. Em alopecia não cicatricial, a punção deve ser feita no centro da lesão.
Tricoscopia/ Dermatoscopia	O cabelo é visualizado sob um dermatoscópio. Na AAG são observadas várias características: 1. Diversidade do diâmetro do cabelo maior que 20%, refletindo a miniaturização do cabelo. 2. Pigmentação perifolicular com aproximadamente 1 mm de diâmetro. 3. Pontos amarelos podem ser vistos nas zonas de transição da AAG. 4. Pequenas áreas de equilíbrio com folículos pilosos exógenos.

7. Tratamento da alopecia androgenética

Sem cura, a AAG é uma condição progressiva. Os cabelos diminuem em número, numa taxa de $\approx 5\%$ ao ano (ELLIS *et al.*, 2002). Os pacientes devem ser alertados para o fato de que o tratamento para a AAG não restabelece o crescimento do cabelo, apenas evita a progressão da perda de cabelo (LEE e LEE, 2012).

• FARMACOLÓGICO

Atualmente apenas 2 medicamentos possuem aprovação da “*Food and Drug Administration*” (FDA) para o tratamento da AAG, o minoxidil e a finasterida (FEINSTEIN, 2017).

○ Minoxidil

O minoxidil é um derivado de piperidinopirimidina e um potente vasodilatador arteriolar (PERERA e SINCLAIR, 2014), utilizado originalmente no tratamento de hipertensão arterial, logo tornou-se evidente que um elevado número daqueles que tomavam minoxidil desenvolveram hipertricose significativa, um efeito colateral, que quase eliminou o seu uso como agente anti-hipertensivo (OLSEN, 2008), (ELLIS *et al.*, 2002).

A formulação tópica é agora amplamente utilizada como tratamento de AAG (DASGUPTA, 2010). O mecanismo de ação é maioritariamente desconhecido, embora pareça prolongar a duração da anagénesse levando a uma diminuição da perda de cabelo, não inibe o processo biológico (FEINSTEIN, 2017). A telogénese torna-se mais curta, o que leva ao aumento do diâmetro do cabelo, especialmente nos cabelos que sofreram miniaturização (SANTOS e SHAPIRO, 2014). O tratamento tópico contínuo é necessário indefinidamente porque a interrupção deste produz uma rápida reversão. O minoxidil é comercializado numa solução de 2% ou de 5%, sendo a solução de 5% um pouco mais efetiva (FEINSTEIN, 2017), (ELLIS *et al.*, 2002).

○ Finasterida

A finasterida é administrada por via oral e é um inibidor competitivo da 5 α -redutase tipo 2 (FEINSTEIN, 2017). Esta liga-se irreversivelmente à 5 α -redutase para inibir a conversão de testosterona em DHT. A redução da produção de DHT limita a miniaturização dos folículos capilares.

Este fármaco tem como efeitos colaterais a diminuição da libido, disfunção erétil e depressão, levando a que alguns dos pacientes hesitem continuar a tomar.

Uma dose de 1 mg por via oral é a dose ideal para o tratamento da calvície masculina. Por outro lado, o uso tópico de finasterida em uma solução de 0,05% não mostrou nenhum efeito sobre o crescimento do cabelo (PERERA e SINCLAIR, 2014).

Em mulheres tratadas com finasterida, com a dosagem de 5 mg por dia, verifica-se crescimento positivo após 12 meses. A finasterida é teratogénica e o seu uso requer cuidado em mulheres em idade fértil, sendo necessário medidas para evitar a gravidez. Os efeitos colaterais relatados nas mulheres são poucos, mas incluem dor de cabeça e irregularidade menstrual (PERERA e SINCLAIR, 2014).

✓ Outros medicamentos não aprovados, mas potencialmente úteis

- **Aminexil**

O Aminexil é um 2,4-diamino-pirimidinopeno (DPO), que atua como um agente antifibrótico evitando a formação de colagénio em torno do folículo capilar levando ao aumento do seu tempo de vida. Esta molécula precisa de testes e de uma avaliação mais rigorosa para poder ser aceite pela FDA e comprovar a sua eficácia (SAWAYA e SHAPIRO, 2000).

- **Dutasterida**

A Dutasterida inibe a enzima 5 α -redutase tipo I e tipo II, sendo três vezes mais potente do que finasterida na inibição da enzima tipo II (SANTOS e SHAPIRO, 2014) e 100 vezes mais potente na inibição da enzima do tipo I (PERERA e SINCLAIR, 2014).

Olsen *et al.* descobriram que a dose de 2,5 mg era mais eficaz que a dose de 0,5 mg no crescimento capilar e na supressão da DHT no couro cabeludo, tendo sido esta dose associada a maior prevalência de queixas sexuais (SANTOS e SHAPIRO, 2014).

- **Espironolactona, acetato de ciproterona, flutamida, fluridil e cimetidina**

Em mulheres com AAG, especialmente aquelas com um componente de hiperandrogenismo, fármacos que atuam como supressores de androgénio ou antagonistas podem ser benéficos (FEINSTEIN, 2017). No entanto, o uso deles é limitado em homens devido aos efeitos sistémicos dos antiandrogénios, que afetam a líbido, funções sexuais masculinas e desenvolvimento de características sexuais (DASGUPTA, 2010).

A **espironolactona** é o antiandrogénio mais usado para tratar a APF nos EUA. É um esteróide sintético competitivo que bloqueia os recetores citoplasmáticos para a DHT e

inibe a biossíntese de androgénios. As dosagens recomendadas são 100 a 300 mg por dia, no entanto, a maioria das mulheres requer um mínimo de 200 mg. Os efeitos secundários estão relacionados com a dose e incluem, irregularidades menstruais, distúrbios eletrolíticos e hipotensão postural. Recomenda-se regular a pressão arterial e monitorizar os eletrólitos durante o tratamento (PERERA e SINCLAIR, 2014).

A **ciproterona** é um bloqueador dos RA e atua inibindo a hormona libertadora da gonadotrofina (GnRH). Um estudo randomizado de 12 meses, que comparou o minoxidil tópico 2% e o acetato de ciproterona, demonstrou que o acetato de ciproterona foi mais efetivo em mulheres com sinais de hiperandrogenismo, enquanto o minoxidil foi mais efetivo em mulheres sem sinais de hiperandrogenismo. Outro estudo, comparando a espironolactona e a ciproterona em mulheres com biopsia confirmada para APF, mostrou um nível equiparável de eficácia entre estes medicamentos. A dose mais eficaz é de 100 mg/dia nos dias 5 a 15 do ciclo menstrual. Isto é suplementado com 50 µg de etinilo de estradiol nos dias 5 a 25, no entanto, nas mulheres pós-menopáusicas, a ciproterona pode ser utilizada continuamente com ou sem suplementação de estrogénios (PERERA e SINCLAIR, 2014).

A **flutamida** é um antiandrogénio que atua através do antagonismo dos RA. Existem estudos que sugerem que este é superior ao acetato de ciproterona e à espironolactona. Os efeitos colaterais incluem hepatotoxicidade, cujo limite é usado em AAG. No entanto, um estudo mais recente demonstrou que doses inferiores a 62,5 mg/dia foram associadas à tolerância hepática (PERERA e SINCLAIR, 2014).

O **fluridil** é um antiandrogénio tópico que foi recentemente desenvolvido para o uso em AAG masculina. Foi projetado para ser metabolizado localmente, não reabsorvível sistemicamente e degradável em metabolitos inativos sem atividade antiandrogénica. Um estudo duplo cego, controlado por placebo, mostra que os pacientes que usavam fluridil tópico tinham um aumento na relação anagénesse-telogénese, e o efeito máximo foi alcançado nos primeiros 90 dias de uso diário. Não há efeitos colaterais sobre a libido e o desempenho sexual. No entanto, um estudo mais longo é necessário para investigar a segurança e eficácia a longo prazo no AAG masculino (DASGUPTA, 2010).

A **Cimetidina** é um anti-histamínico H2 que inibe a DHT. Um estudo mostra que 300 mg cinco vezes por dia sugere alguma eficácia na APF (OLSEN, 2008).

- **α -estradiol**

O α -estradiol tópico pode ser uma alternativa, embora haja relatos de que a sua eficácia seja variável na AAG. Segundo a influência do 17α -estradiol, um aumento na conversão de testosterona em β -estradiol e androstenediona em estrona melhora o crescimento do cabelo. Kim *et al.* relataram um único estudo de fase IV sobre a eficácia e segurança da solução de 17α -estradiol para a APF, após 4 a 8 meses de tratamento houve um aumento significativo de cabelo na região centro-parietal em pacientes tratados (LEE e LEE, 2012).

- **Cetoconazol**

O cetoconazol tópico foi relatado como efetivo para AAG. No entanto, estudos controlados por placebo ainda não foram realizados (DASGUPTA, 2010), sendo recomendado somente para pacientes com dermatite seborreica concomitante. O mecanismo de ação não está claro, mas pode estar relacionado com as suas propriedades anti-inflamatórias, antiandrogénicas e na redução da colonização de espécies de *Malassezia* (fúngicas) (PERERA e SINCLAIR, 2014).

- **Melatonina**

A melatonina (N-acetil-5-metoxi-triptamina) tem efeitos protetores e antiapoptóticos, que podem garantir a integridade funcional das células não neoplásicas, devido às suas fortes propriedades antioxidantes e à capacidade de capturar radicais livres, sendo um possível candidato para contrariar o stress oxidativo associado à perda de cabelo. É uma neuro-hormona em que os seus níveis variam segundo um ritmo circadiano, regula uma variedade de processos fisiológicos e influencia no processo de envelhecimento. Um mecanismo de ação, mediado pelo recetor, envolvendo melatonina parece muito provável porque a estimulação dos folículos capilares pode ser suprimida pelo potente antagonista da melatonina, o 4-fenil-2-propionamidotetralina. Dados pré-clínicos sobre a estimulação do crescimento do cabelo mediado pela melatonina são suportados pelos resultados de um estudo piloto duplo-cego e controlado por placebo, no qual o tratamento tópico com 1 ml de uma solução de melatonina-álcool a 0,1% em mulheres com APF e alopecia difusa resultou num aumento significativo em cabelos anágenos detetáveis nas áreas occipital e frontal após seis meses em comparação com placebo (FISCHER *et al.*, 2012).

- **Latanoprost e bimatoprost**

O latanoprost e bimatoprost, análogos da prostaglandina (PG), demonstraram efeitos estimuladores no crescimento do cabelo, sobrancelhas e pestanas e na pigmentação num número elevado de pacientes. Atualmente, o bimatoprost está aprovado como potenciador de crescimento de pestanas e, embora não esteja aprovado para o tratamento de AAG, poderá vir a ser usado, visto ter demonstrado resultados positivos em estudos preliminares. As expressões dos recetores de PGs foram examinadas em folículos pilosos da pele de murganhos e o mRNA foi identificado nas estruturas foliculares da papila dérmica e da bainha de raízes externas durante a fase anágena. Além disso, outros estudos demonstraram a capacidade da PG para estimular a passagem da fase telógena para a anágena em murganhos (LEE e LEE, 2012).

- **FITOTERÁPICO**

Fitoterapia (do grego *phyton*, «planta» + *terapia*) é a prática terapêutica baseada em preparados derivados de plantas (Dicionário da Língua Portuguesa).

A definição, da OMS, para plantas medicinais, diz que é todo e qualquer vegetal que possui, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursores de fármacos semissintéticos (PELICER, 2013).

Várias medicinas tradicionais, tais como, Ayurveda, Unani e Chinesa, já usavam plantas para tratar a calvície (SANTOS e SHAPIRO, 2014) (CHO *et al.*, 2015). Em todo o mundo, plantas e extratos das mesmas são utilizadas como tónico capilar, promotor de crescimento de cabelo, condicionador de cabelo, agente de limpeza de cabelo, agentes anticapa, bem como para o tratamento de alopecia e pediculose. Existem relatos da evidência científica de atividades das plantas, suas partes utilizadas e extratos no crescimento do cabelo (PATEL *et al.*, 2015).

Desde sempre, o Homem utilizou plantas para prevenção e cura de doenças. Muitas espécies de plantas, atualmente, são usadas para fins medicinais. A fitoterapia é usada em milhares de medicamentos, extraídos de plantas medicinais que podem ser usados em distintas indicações, cada um com características diferentes (PELICER, 2013).

Por forma a explicar os resultados clínicos apresentados pela fitoterapia muitos estudos têm sido realizados e publicados. O uso racional das plantas medicinais depende das suas propriedades farmacológicas e do desenvolvimento de tecnologias de produção e controlo da qualidade (PELICER, 2013).

A evolução nas tecnologias de produção e de caracterização, assim como o seu uso racional, alavancou o crescimento dos mercados estrangeiros, entre os quais se destacam países como a Coreia que dedica um elevado esforço no desenvolvimento de medicamentos à base de plantas adequados ao mercado global. No entanto, os padrões para aprovar vendas de medicamentos variam de acordo com os países. Será necessária, também, uma padronização completa, certificação, estudos clínicos, bem como dados que confirmem a segurança e eficácia do medicamento (AHN, 2017).

Algumas das plantas mais pesquisadas na atividade de promoção do crescimento do cabelo são as seguintes:

- ***Serenoa repens***

A *Serenoa repens* (*Saw palmetto*) é uma planta medicinal americana pertencente à família Arecaceae. É um pequeno membro lenhoso da família das palmeiras que existe desde a costa da Carolina do Sul até à Geórgia, a oeste do Alabama costeiro e na Flórida. Os extratos da baga madura de *Serenoa repens* contêm fitosteróis (β -sitosterol, campesterol, estigmasterol), ácidos gordos (ácido caproico, caprílico, cáprico, láurico, linoleico, linolénico, mirístico, oleico, palmítico e esteárico), óleos, β -carotenos, polissacarídeos, entre outros (CHATTERJEE e AGRAWALA, 2003).

Na década de 70, as bagas começaram a ser investigadas pelas suas propriedades medicinais. Foram relatados múltiplos efeitos a nível digestivo (estimulando o apetite) e a nível reprodutivo (aumentando o tamanho e a capacidade secretora das glândulas mamárias, diminuindo a irritabilidade do ovário e do útero, aliviando a dismenorreia, melhorando a disfunção ovárica e diminuindo o aumento da próstata) (GEAVLETE *et al.*, 2011).

Tem ação antiandrogénica, efeito anti-inflamatório e efeito proapoptótico antiproliferativo mediado através da inibição de fatores de crescimento sobre os efeitos do extrato. Nem todos os estudos concordam sobre os efeitos do extrato de *Serenoa repens*, não há unanimidade. Alguns autores desafiam a capacidade de fitoterapia para promover a apoptose nos tecidos da hiperplasia benigna da próstata (HBP) ou para inibir a 5 α -redutase de forma comparável ao efeito da finasterida (GEAVLETE *et al.*, 2011).

A *Serenoa repens* mostrou inibir ambos os tipos de 5- α redutase e, quando tomado por via oral, potenciou o crescimento de cabelo em pacientes com AAG (FEINSTEIN, 2017). Atua ainda como um inibidor da DHT, bloqueando aproximadamente 50% da ligação de DHT aos recetores nas células alvo. Como a perda de cabelo está relacionada com a DHT, sugeriu-se que este produto natural seria eficaz no tratamento de pessoas com perda de

cabelo, reduzindo a quantidade de DHT no corpo e em torno dos folículos pilosos. Não havendo ligação da DHT é então metabolizado e excretado para fora do corpo através de vias de excreção primária, sem desencadear a cascata secundária e patológica de eventos associados a essa desordem. Esta planta bloqueia de forma competitiva a translocação dos RA do citosol para o núcleo. Também aumenta a atividade da 3 α -hidroxiesteroide desidrogenase, sendo esta responsável pela conversão da DHT em androstenediol. As principais moléculas responsáveis pelas ações acima mencionadas são os fitosteróis, quando estes são conjugados com certos ácidos gordos, mais precisamente os ácidos gordos esterificados, a biodisponibilidade, bem como a bioatividade melhoram significativamente. Assim, ambos os componentes (ácidos gordos e fitoesteróis) trabalham em conjunto para exercer as diversas ações da *Serenoa repens* (CHATTERJEE e AGRAWALA, 2003)

Ao contrário da finasterida, um inibidor sintético de 5 α -redutase, a *Serenoa repens* não parece ter efeitos colaterais na perda de desejo sexual ou impotência. Na verdade, tem o efeito oposto. Homens e mulheres, em tempos, usaram *Serenoa repens* como um afrodisíaco. Os índios norte-americanos usam estas bagas como remédio para a impotência e baixa libido (CHATTERJEE e AGRAWALA, 2003).

Os efeitos anti-inflamatório e antiedematoso da *Serenoa repens* também foram demonstrados, sendo o extrato um inibidor duplo *in vitro* das vias cicloxigenase e 5-lipoxigenase (GEAVLETE *et al.*, 2011).

○ **Óleo de sementes de abóbora**

O óleo de sementes de abóbora (PSO) demonstrou bloquear a ação da 5 α -redutase e ter efeitos antiandrogênicos em murganhos. Um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, foi projetado para investigar a eficácia e tolerância de PSO no tratamento do crescimento de cabelo em pacientes do sexo masculino com AAG leve a moderada. Após 24 semanas de tratamento, o índice de melhora e de satisfação autoavaliados no grupo, tratado com PSO, foram maiores do que no grupo placebo. Os efeitos adversos não foram diferentes nos dois grupos (URYSIAK-CZUBATKA *et al.*, 2014).

○ ***Emblica officinalis* (*Phyllanthus emblica*)**

Também conhecida como *amla* ou groselha da Índia, é uma árvore de folhas caducas usada na medicina tradicional para promover o crescimento do cabelo. A *amla* é conhecida por melhorar o metabolismo do ferro. Este está envolvido na oxigenação dos glóbulos vermelhos do nosso corpo que é essencial para o crescimento normal do cabelo e para a

manutenção de cabelos saudáveis, pois a falta de ferro leva à perda de cabelo devido à deficiência de oxigênio. Os extratos desta planta estimulam a proliferação de células da papila dérmica de forma dependente da concentração, sugerindo o seu papel na promoção do crescimento do cabelo. As plantas *Tridax procumbens*, *Hibiscus rosa sinensis*, *Trigonella foenum graecum* e *Embllica officinalis* mostram efeitos sinérgicos por aumento significativo da atividade de crescimento do cabelo (PATEL *et al.*, 2015).

- ***Bacopa monnieri***

Também conhecida como *brahmi* é uma erva rastejante, de sabor amargo, que tem sido usada no sistema tradicional de medicina há séculos. Os compostos responsáveis pelos efeitos farmacológicos são os alcalóides, saponinas e esteróis. Os alcalóides aumentam a atividade da proteína cinase que pode ser responsável pela promoção de crescimento do cabelo (PATEL *et al.*, 2015).

- ***Trigonella foenum graecum***

Também conhecida com *fenugreek* (feno-grego) é uma erva aromática. Esta contém principalmente flavonoides, saponinas, alcaloides, proteínas, ácidos gordos, hidratos de carbono e polissacarídeos. As folhas são úteis para reduzir inchaços e queimaduras externas e internas, bem como na prevenção da queda de cabelo (PATEL *et al.*, 2015).

- ***Hibiscus rosa-sinensis***

Também conhecido por mimo-de-vênus ou hibisco é um arbusto glabro, amplamente cultivado nos trópicos como uma planta ornamental e as flores podem ter várias formas e cores. As folhas e as flores promovem o crescimento do cabelo e ajudam na cicatrização de úlceras. Contém acetato de taraxerilo, β -sitosterol, campesterol, estigmasterol, ergosterol, flavonoides, glicosídeos, lipídios, ácidos cítrico e oxálico. O extrato de folha de hibisco aumenta o comprimento do cabelo e a relação anagénesse/telogénese dos folículos pilosos em camundongos. *Eclipta alba*, *Hibiscus rosa sinensis*, *Nardostachys jatamansi* numa mesma formulação têm uma excelente atividade na promoção do crescimento do cabelo, pois atuam principalmente na ampliação do tamanho folicular e no prolongando da anagénesse (PATEL *et al.*, 2015).

- ***Polyporus umbellatus***

É um cogumelo saprófita que cresce nos bordos de raízes. Os principais componentes ativos são polissacarídeos e compostos esteroides. O extrato etanólico foi relatado para promover o crescimento do cabelo em camundongos, e o 3,4-dihidroxibenzaldeído foi isolado como componente ativo. A avaliação *in vitro* do extrato de *P. umbellatus* mostrou que doses baixas aumentaram acentuadamente o crescimento do cabelo e prolongaram o seu período (PATEL *et al.*, 2015).

- ***Rosmarinus officinalis***

O alecrim é uma erva aromática comum cultivado em muitas partes do mundo. Antigamente, era usado como agente medicinal para tratar cólicas renais e dismenorreia. Também é usado para aliviar os sintomas causados por distúrbios respiratórios e para estimular o crescimento do cabelo. Os constituintes principais são os hidrocarbonetos de 1,8-cineol, borneol, cânfora, acetato de bornil e monoterpenos. Os óleos essenciais entram através do olfato (inalação) e/ou através da pele e atingem o sistema circulatório, onde se ligam aos recetores e alteram a composição química. A terapia tópica estimula os folículos capilares. Os tratamentos com estes óleos essenciais obtidos a partir de tomilho, alecrim e lavanda foram significativamente mais efetivos do que o tratamento apenas com óleo de alecrim (PATEL *et al.*, 2015).

- ***Asiasari radix***

Asiasari radix é uma raiz que contém safrol, metileugenol e monoterpenos. O extrato desta raiz promove o crescimento do cabelo através da indução do crescimento celular e da expressão do gene de fatores de crescimento (PATEL *et al.*, 2015), (BEGUM *et al.*, 2014).

- ***Boehmeria nippononivea***

É uma planta de folhas perenes usada para aliviar a febre e infeções da uretra. Contém ácidos gordos, ácido clorogénico, ácido linoléico, ácido protocatecuico, ácido cafeico e ácido α -linolénico. O seu extrato mostrou ter uma potente atividade na inibição de 5 α -redutase devido aos ácidos gordos presentes e efeitos na promoção do crescimento do cabelo em camundongos. A afinidade do recetor e a dose mais eficaz foram comparadas com a finasterida que foi menor que o efeito exibido por esta (PATEL *et al.*, 2015), (SHIMIZU *et al.*, 2000).

- ***Buxus wallichiana* Baill**

É uma árvore monoica de folhas perenes, que cresce até a altura de 6 metros com formas variáveis. A casca é usada como estimulante do crescimento do cabelo. Os principais constituintes ativos são os alcaloides. O extrato metanólico que possui atividade na eliminação de radicais livres de oxigênio foi utilizado para investigar a propriedade estimulante do crescimento capilar. Os estudos fitoquímicos mostraram a presença de flavonoides neste extrato que tem como característica a sua eficiência tanto a nível sistêmico como tópico, sendo o tratamento oral mais eficaz (PATEL *et al.*, 2015).

- ***Ginkgo biloba***

É uma planta muito popular com inúmeros benefícios para a saúde, entre eles a melhoria da circulação sanguínea para o cérebro e pele, aumentando o fornecimento de oxigênio. Os principais componentes são ginkgólidos A, B, C, J, M, bioflavina, sitosterol, lactonas e antrocianinas. Os seus extratos juntamente com hormonas são sinérgicos na promoção do crescimento do cabelo. Extratos de *Ginkgo biloba* e de *Liquiritia officinarum* mostraram ser úteis para o tratamento do cabelo. Éster de álcool esteárico e ácido glicirretínico e extratos de *Ginkgo* atuaram sinergicamente no crescimento do cabelo. O extrato de folhas desta planta promove o crescimento do cabelo através da indução da proliferação de células da papila dérmica sendo estas normalmente protegidas da apoptose celular (PATEL *et al.*, 2015).

- ***Citrullus colocynthis***

Também conhecida como colocíntida é uma erva que foi recomendada, na literatura tradicional, como um promotor de crescimento do cabelo. Os constituintes da casca do fruto são usados para tratamento da queda de cabelo, promovendo um maior número de folículos na anagénesse, e o óleo das sementes é usado por tribos étnicas para controlar a queda de cabelo prematura. Contém principalmente glicósidos. Os extratos destas três plantas associadas, *Cuscuta reflexa*, *Citrullus colocynthis*, *Eclipta alba* foram avaliadas para a atividade de promoção do crescimento do cabelo (PATEL *et al.*, 2015).

- ***Eclipta alba***

Recebe nomes populares, como falsa margarida, *bhringaraja*, ou erva de tago. É uma erva daninha com flores brancas que habita em regiões tropicais e subtropicais. Esta era usada no tratamento da perda de cabelo e para estimular o seu crescimento. Os

constituintes principais da falsa margarida são coumestanos, wedelolactona e demetilwedelolactona. O extrato de éter de petróleo promove o crescimento do folículo capilar e prolonga a fase anágena (PATEL *et al.*, 2015), (BEGUM *et al.*, 2014).

- ***Ginseng radix***

Ginseng radix ou *Panax ginseng*, conhecida como “erva milagrosa”, “raiz que cura todos os males” ou ainda “raiz da vida eterna” é uma planta que contém saponinas, vitaminas (B, C, E), sesquiterpenos, aminoácidos, ácidos gordos, colina, esteroides, hidratos de carbono, polissacarídeos, poliacetilenos e peptidoglicanos. Estudos revelaram que o *Ginseng* atua como um inibidor da 5 α -redutase na AAG (PATEL *et al.*, 2015), (BEGUM *et al.*, 2014) .

- ***Sophora flavescens***

É uma planta típica da medicina tradicional chinesa conhecida por *Ku shen*, que possui flavonoides. O extrato desta planta induz o crescimento celular e a expressão do gene de fatores de crescimento, além disso, o extrato revelou possuir potente efeito inibitório sobre a atividade da 5 α -redutase do tipo II (PATEL *et al.*, 2015).

- ***Lygodii spora***

Lygodium é um género de cerca de 40 espécies de samambaias, que existem em regiões tropicais. O extrato hidroalcoólico tem como mecanismo a inibição da 5 α -redutase e tem atividade antiandrogénica. Os constituintes lipofílicos desta planta (ácido oleico, linolénico e palmítico) são os principais princípios ativos inibidores da 5 α -redutase (PATEL *et al.*, 2015), (MATSUDA *et al.*, 2002).

- ***Nardostachys jatamansi***

Habitualmente chamado de *jatamansi* ou espiganardo é um pequeno arbusto, em que os seus rizomas são usados, desde a antiguidade, na medicina indígena. Contém principalmente, acetato de borneíla, valeranona e 1,8-cineol. O extrato etanólico do espiganardo tem efeito no crescimento do cabelo na alopecia induzida por quimioterapia. O extrato de n-hexano dos rizomas demonstrou resposta positiva na atividade do crescimento do cabelo devido aos terpenoides presentes, sendo que estes apresentam redução no tempo de crescimento do cabelo (PATEL *et al.*, 2015), (GOTTUMUKKALA *et al.*, 2011).

- ***Tridax procumbens***

Também conhecida como “*Ghamra*” em hindi e popularmente chamada erva-de-touro, tem sido amplamente utilizado, na medicina ayurvédica, em várias doenças. Contém principalmente flavonoides, flavonas, ácido fumárico, β -sitosterol e alcaloides. As suas folhas são utilizadas no tratamento de bronquite, disenteria, diarreia e para prevenir a queda do cabelo (PATEL *et al.*, 2015).

- ***Cuscuta reflexa***

É uma erva parasita que ataca as partes aéreas de muitos arbustos e árvores. Os principais componentes químicos são flavonoides, fitoesteróis e cumarinas. O extrato isolado de éter de petróleo da *Cuscuta* mostrou ser útil no tratamento da alopecia induzida por androgénios por inibição da enzima 5α -redutase (PATEL *et al.*, 2015), (PATEL *et al.*, 2014).

- ***Allium cepa***

Conhecida como cebola contém principalmente albumina, alil-propil-dissulfeto, sulfeto de dialil, aliina e alicina, mas também alguns minerais como potássio, zinco, cálcio e magnésio. A cebola tem benefícios na calvície irregular. O zinco ajuda a reduzir a caspa que pode levar à perda de cabelo e a suavizar o couro cabeludo pela ação de óleos essenciais. O ferro está envolvido na oxigenação dos glóbulos vermelhos do corpo que são essenciais para o crescimento normal do cabelo e a sua manutenção (PATEL *et al.*, 2015).

- ***Polygonium multiflorum***

É também conhecida pelo nome chinês *He Shou Wu* ou *Fo-Ti*. Os seus tubérculos radiculares são utilizados, na medicina tradicional chinesa, como um tónico e um remédio antienvelhecimento, particularmente para a perda de cabelo e envelhecimento prematuro dos cabelos. O extrato desta planta, contém substâncias fenólicas que inibem a 5α -redutase, induzem a anagénesse em folículos capilares em repouso promovendo o crescimento do cabelo e apresentam efeito benéfico sobre a qualidade do cabelo em mulheres pré e pós-menopáusicas (PATEL *et al.*, 2015), (LI *et al.*, 2015).

- ***Capsicum annum***

Conhecida como pimento é amplamente cultivado devido à sua natureza picante e valor nutricional. Contém principalmente capsaicina e isoflavonas, que combinadas estimulam

a produção de IGF-I nos folículos pilosos, promovendo o crescimento do cabelo. Uma injeção intradérmica de capsaicina nos murganhos levou à indução da anagénesse (PATEL et al., 2015).

- ***Thujae occidentalis Semen***

Conhecida como árvore da vida é nativa da Europa, amplamente utilizada em homeopatia e fitoterapia. A planta fresca contém óleos essenciais, açúcares redutores, polissacarídeos hidrossolúveis, minerais hidrossolúveis e ácido tânico. Esta inibe a 5 α -redutase tipo II sendo eficaz na AAG induzida por androgénios (PATEL et al., 2015).

- ***Malus domestica, Vitis vinifera***

Conhecidas como macieira e videira contêm procianidinas B-2 e C-1 obtidas a partir do fruto, estas são flavonoides que através da interação direta com as proteínas, demonstraram proteger o colagénio e a elastina contra a sua degradação. Estes constituintes inibem seletivamente a PKC promovendo a proliferação de células epiteliais do cabelo *in vitro* e estimulando a indução da anagénesse *in vivo*. A procianidina B-3 pode ser encontrada na cevada tendo o mesmo efeito das anteriores (PATEL et al., 2015), (SALIOU et al., 2014).

- ***Camellia sinensis***

Conhecida como chá verde é uma bebida popular mundial que contém um polifenol importante, o epigallocatequina-3-galato (EGCG). Tem efeitos benéficos pelas suas propriedades anticancerígenas e antioxidantes e promove o crescimento do cabelo através da indução da proliferação de células da papila dérmica sendo estas normalmente protegidas da apoptose celular (PATEL et al., 2015), (EPSTEIN, 2014).

Tabela 3. Principais agentes fitoterápicos utilizados em formulações para alopecia.

COMPONENTE, EXTRATO OU DERIVADO	FORMULAÇÃO	FORMA DE APRESENTAÇÃO
<i>Serenoa repens</i>	Labdapil Isdin® Folstim® Fortificante capilar Phyto® Phytologist 15 Phyto® Phytolium 4 concentrado Crescina® Hair follicular islands Natur vital® Anti-queda Nuteov Capileov® Anti-queda	Champô e SA Tônico e champô Ampolas Ampolas Ampolas Champô e sérum SA
Óleo de sementes de abóbora	Rene Furterer® Triphasic Progressive Rene Furterer® Vitalfan Noreva Hexaphane®	Ampolas SA SA
<i>Ginseng radix</i>	Rene Furterer® Triphasic Progressive Linic® Anti-queda Phyto® Phytolium Natur vital® Anti-queda	Ampolas Champô Champô Champô e sérum
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Rene Furterer® Forticea e Triphasic Phyto® Phytologist 15 Phyto® Phytolium 4 concentrado Viviscal® man Full force	Champô Ampolas Ampolas Champô
<i>Ginkgo biloba</i>	Phyto® Phytocyane Labdapil Isdin® Phyto® Phytocyane	Champô Loção Ampolas
<i>Camellia sinensis</i>	Garnier® Fructis cresce forte Phyto® Phytocyane Innéov® Densilogy Homem Nuteov Capileov® Anti-queda	Champô Ampolas SA SA
<i>Allium cepa</i>	Nuteov Capileov® Anti-queda	SA
<i>Malus domestica, Vitis vinifera</i>	Phyto® Phytolium Biorga® Cystiphane Phyto® Phytolium 4 concentrado Phyto® Phytocyane Innéov® Densilogy Homem AmpliPhar® Hair gain Bioclin® Kera Retard	Champô Loção Ampolas Champô Ampolas SA SA SA

Tabela 4. Mecanismo de ação de plantas ou dos seus componentes utilizados no tratamento da AAG (PATEL *et al.*, 2015).

MECANISMO DE AÇÃO	PLANTAS
Inibidores da 5α-redutase	<i>Boehmeria nipononivea</i> , <i>Panax ginseng</i> , <i>Sophora flavescens</i> , <i>Lygodii spora</i> , <i>Cuscuta reflexa</i> , <i>Polygonium multiflorum</i> , <i>Thujae occidentalis Semen</i> , <i>Serenoa repens</i> , óleo de sementes de abóbora, <i>Abrus precatorius</i>
Aumento do suprimento sanguíneo para o couro cabeludo	<i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Zanthoxylon rhetsa</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Illicium anisatum</i>
Efeitos antiapoptóticos	<i>Ginkgo biloba</i> , <i>Camellia sinensis</i>
Aporte de nutrientes	<i>Emblica officinalis</i> , <i>Bacopa monniera</i> , <i>Polygonum multiflorum</i> , <i>Allium cepa</i> , <i>Juglans regia</i> , <i>Prunus amygdalus</i>
Ampliação folicular e prolongamento da fase anágena	<i>Hibiscus rosa sinensis</i> , <i>Panax ginseng</i> , <i>Eclipta alba</i> , <i>Nordostachys jatamansi</i> , <i>Citrullus colocynthis</i> , <i>Polygonium multiflorum</i>
Aromaterapia	<i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Pilocarpus jaborandi</i> , <i>Arnica Montana</i> , <i>Thyme vulgaris</i>
Afeta a atividade da PKC	<i>Bacopa monniera</i> , <i>Malus domestica</i> , <i>Vitis vinifera</i>
Induzem o crescimento celular e a expressão do gene de fatores de crescimento	<i>Asiasari radix</i> , <i>Sophora flavescens</i> , <i>Laminaria angustata</i>

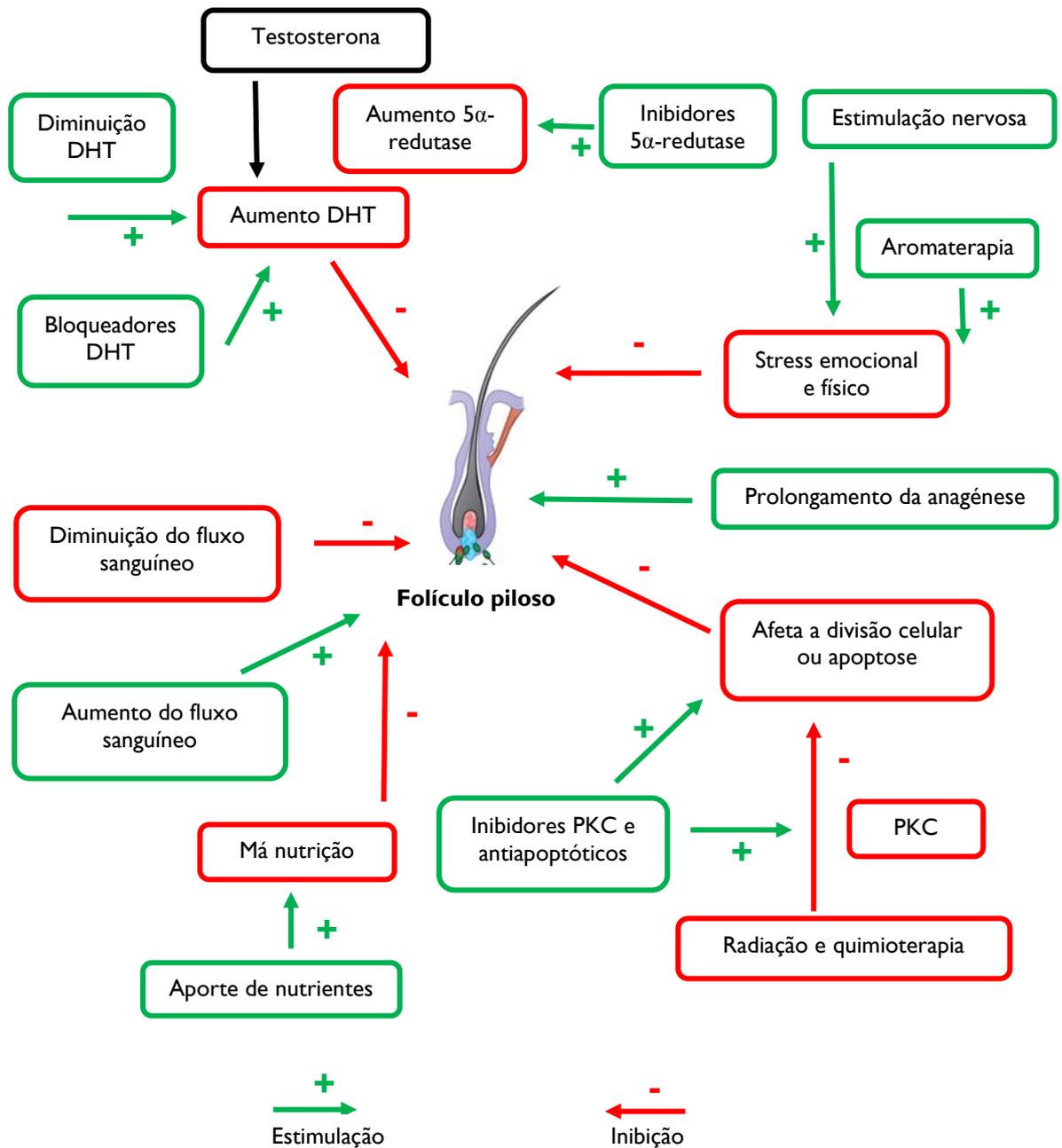


Figura 9. Mecanismo de ação de plantas ou dos seus componentes usados na AAG, adaptado de (PATEL *et al.*, 2015).

- **SUPLEMENTOS**

Há uma grande variedade de suplementos e vitaminas que, segundo os produtores e distribuidores, intervêm direta ou indiretamente na diminuição da perda do cabelo. Infelizmente, há poucos ensaios clínicos que suportem cientificamente o seu uso (PERERA E SINCLAIR, 2014).

- **Aminoácidos, vitaminas e minerais**

Os aminoácidos, especialmente a cisteína, influenciam a formação de fatores de crescimento envolvidos na patogênese da AAG (BLUMEYER *et al.*, 2018).

As vitaminas, especialmente as do complexo B, auxiliam o suporte nutricional do crescimento do cabelo (BLUMEYER *et al.*, 2018). A vitamina D e seus recetores são responsáveis por manter, não só, a homeostase do cálcio, como também, a homeostase da pele. Além disso, a vitamina D pode regular a imunidade cutânea inata e adaptativa. A maioria dos estudos revelou diminuição dos níveis séricos de 1,25-hidroxivitamina D em pacientes com diferentes tipos de alopecia não cicatricial, em que poderia sugerir a sua importância na patogênese da AAG (GERKOWICZ *et al.*, 2017). A vitamina A é importante para o desenvolvimento e homeostase de muitos tecidos, incluindo a pele e os cabelos. Estudos descobriram que a vitamina A induz a anagênese de forma dependente da dose em murganhos (SUO *et al.*, 2015). Estudos têm demonstrado associação entre o stress oxidativo e a alopecia. Os pacientes com alopecia geralmente exibem níveis mais baixos de antioxidantes no couro cabeludo, bem como um maior índice de peroxidação lipídica. Os tocotrienóis pertencentes à família da vitamina E são conhecidos por serem antioxidantes potentes e ajudarem a reduzir a peroxidação lipídica, daí os estudos demonstrarem que suplementos com tocotrienol aumentam o número de cabelos em pessoas que sofrem de perda de cabelo (BEOY *et al.*, 2010).

Oligoelementos como cobre, ferro e zinco auxiliam o suporte nutricional do crescimento do cabelo. Formas específicas de zinco, como o acetato de zinco e o sulfato de zinco, possuem várias propriedades para a cura de feridas, do acne e promoção do crescimento do cabelo. O sulfato de zinco é um inibidor da produção de DHT, não pela inibição direta da 5 α -redutase, mas por limitar o cofator nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) necessário para a ação da 5 α -redutase diretamente envolvida na AAG (SAWAYA E SHAPIRO, 2000), (BLUMEYER *et al.*, 2018).

- **CIRÚRGICO** - O transplante de cabelo é o único tratamento que pode substancialmente aumentar o número de cabelos (SANTOS e SHAPIRO, 2014).

8. Casos práticos

Caso 1:



- Sexo: Masculino
- Idade: 40 anos
- Zona afetada: Frontal e vértex
- Tratamentos: Não
- Estado psicológico: Não afetado

Caso 2:



- Sexo: Masculino
- Idade: 34 anos
- Zona afetada: frontal
- Tratamentos: Sim
Quais: Champôs anti-queda, usa diariamente (Lambdapil®, Ecophane®), Dercos Vichy® (não completou o tratamento)
- Estado psicológico: Afeta a autoestima, demonstrou preocupação.

Caso 3:



- Sexo: Masculino
- Idade: 27 anos
- Zona afetada: Frontal e vértex
- Tratamentos: Sim
Quais: Champôs anti-queda (Rene Furterer® Forticea e Klorane® Quinina)
- Estado psicológico: Não afetado

Caso 4:



- Sexo: Feminino
- Idade: 61 anos
- Zona afetada: Região centro parietal
- Tratamentos: Sim
Quais: Rene Furterer® (Complexe 5 -concentrado vegetal regenerador, champô Energizante Forticea, Triphasic VHT- Soro regenerador antiqueda, Vitalfan - Suplemento Alimentar).
- Estado psicológico: Afeta a autoestima, demonstrou preocupação.

Caso 5:



- Sexo: Feminino
- Idade: 58 anos
- Zona afetada: Região centro parietal
- Tratamentos: Não
- Estado psicológico: Demonstra preocupação

Caso 6:



- Sexo: Feminino
- Idade: 35 anos
- Zona afetada: Região centro parietal
- Tratamentos: Sim
Quais: Ecophane® pó fortificante, minoxidil a 2%, Rene Furterer® (Complexe 5 - concentrado vegetal regenerador, Triphasic VHT- Soro regenerador antiqueda), champôs (Ecophane®, Ducray® sabal, Lambdapil®) Innéov® densiology.
- Estado psicológico: Afeta a autoestima, demonstrou preocupação.

9. Conclusão

Muitas pessoas sofrem com AAG, não por esta provocar dor, mas sim por poder afetar psicologicamente. Desta forma as pessoas procuram soluções para minimizar o problema. Como apenas existem 2 medicamentos aprovados (minoxidil e finasterida) pela FDA para a AAG em homens e apenas um (minoxidil) para APF, devido à falta ocasional de eficácia, segurança e o potencial efeito colateral, tem sido necessário recorrer a outras alternativas.

A fitoterapia sendo uma prática terapêutica baseada em preparados derivados de plantas poderá ser uma dessas alternativas.

Ao longo desta monografia são descritos mecanismos de ação de algumas plantas ou dos seus componentes ao nível da AAG, tais como inibição da 5α -redutase tipo II, diminuição do nível de DHT, aporte de nutrientes, aumento do suprimento sanguíneo, ampliação folicular e prolongamento da fase anágena, efeitos antiapoptóticos, produção de IGF-I, alteração da atividade da PKC, indução do crescimento celular e expressão do gene de fatores de crescimento e também aromaterapia, que atuam na inibição da perda de cabelo ou promovem o crescimento deste.

Os dados providenciados ao nível da eficiência de produtos fitoterápicos são ainda insuficientes, sendo necessário mais ensaios clínicos para comprovarem a sua utilidade como alternativa válida. Através de um estudo de mercado, foi possível constatar que muitas das plantas referidas com potencial efeito no tratamento para a queda de cabelo, estão ausentes na composição das formulações existentes no mercado português, provavelmente por estudos incompletos. Assim a realização de mais estudos possa alavancar a sua utilização em produtos não só de qualidade, mas também eficientes e seguros.

10. Bibliografia

AHN, K. - **The worldwide trend of using botanical drugs and strategies for developing global drugs.** BMB Reports. ISSN1976670X. 50:3 (2017)111–116. doi: 10.5483/BMBRep.2017.50.3.221.

Alopecia in Dicionário infopédia de Termos Médicos. Porto: Porto Editora, 2003-2018. [Consultado a 16 de março de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.infopedia.pt/dicionarios/termos-medicos/alopecia>

BEGUM, S.; GU, L.; KIM, H.; LEE, M.; HOSSAIN, M.; SUNG, C. - **Comparative hair restorer efficacy of medicinal herb on nude (Foxn 1 nu) mice.** BioMed Research International. ISSN 23146141. 2014 (2014). doi: 10.1155/2014/319795.

BEOY, L.; WOEL, W.; HAY, Y. - **Effects of tocotrienol supplementation on hair growth in human volunteers.** Tropical Life Sciences Research. ISSN 19853718. 21:2 (2010) 91–99.

BLUME-PEYTAVI, U.; HILLMANN, K.; GUARRERA, M. - **Hair growth assessment techniques.** In: TOSTI, A.; BLUME-PEYTAVI, U.; WHITING, D.; TRÜEB, R.. - Hair Growth and Disorders. Berlin: springer,2008. ISBN 9783540469087, 126.

BRENNER, F.; FEDERAL, U. - **Understanding androgenetic alopecia Entendendo a alopecia androgenética Understanding androgenetic alopecia.** Surg Cosmet Dermatol. ISSN 19845510. 3:September (2011) 329–337.

CHATTERJEE, S.; AGRAWALA, S. - **An effective phytotherapy.** Natural Product radiance. 2:6 (2003) 302–305.

CHO, Y.; LEE, S.; JEONG, D.; CHOI, E.; KIM, Y.; LEE, J.; YI, Y.; CHA, H. - **Effect of pumpkin seed oil on hair growth in men with androgenetic alopecia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM. ISSN 1741-427X. 2014 (2015). doi: 10.1155/2015/271474.

DASGUPTA, P. - **Men's Health**, Third Edition. BJU International. ISSN 14644096. 105:5 (2010) 725–725. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09263.x.

ELLIS, J.; SINCLAIR, R.; HARRAP, S. - **Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy.** Expert Reviews in Molecular Medicine. ISSN 1462-3994. 4:22 (2002). doi: 10.1017/S1462399402005112.

EPSTEIN, H. - **Skin care products**. In: BAREL, A.; PAYE, M.; MAIBACH, H.. Handbook of cosmetic science and technology. NewYork: CRC Press, 2014. ISBN 13: 978-1-84214-565-4, 113.

EUDY, G.; SOLOMON, A. - **The Histopathology of Noncicatricial Alopecia**. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. ISSN 10855629. 25:1 (2006) 35–40. doi: 10.1016/j.sder.2006.01.005.

FEINSTEIN, R. - **Androgenetic Alopecia Treatment & Management**. Medscape. (2017).

FISCHER, T.; INNOCENTI, M.; ELSNER, P.; TRÜEB, R. - **Topical Melatonin for Treatment of Androgenetic Alopecia**. International Journal of Trichology. ISSN 0974-7753. 4:4 (2012) 236. doi: 10.4103/0974-7753.111199.

Fitoterapia in Dicionário infopédia da Língua Portuguesa. Porto: Porto Editora, 2003-2018. [Consultado a 12 de março de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/fitoterapia>

FRANKLIN, M.; ZAGRABBE, K.; BENAVIDES, K. - **Trichotillomania and its treatment: A review and recommendations**. Expert Review of Neurotherapeutics. ISSN 14737175. 11:8 (2011) 1165–1174. doi: 10.1586/ern.11.93.

GEAVLETE, P.; MULTESCU, R.; GEAVLETE, B. - **Serenoa repens extract in the treatment of benign prostatic hyperplasia**. Therapeutic Advances in Urology. ISSN 17562880. 3:4 (2011) 193–198. doi: 10.1177/1756287211418725.

GERKOWICZ, A.; CHYL-SURDACKA, K.; KRASOWSKA, D.; CHODOROWSKA, G. - **The role of vitamin D in non-scarring alopecia**. International Journal of Molecular Sciences. ISSN 14220067. 18:12 (2017). doi: 10.3390/ijms18122653.

GORDON, K.; TOSTI, A. - **Alopecia : evaluation and treatment**. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology Open. 2011:4 (2011) 101–106. doi:10.2147/CCID.S10182.

GOTTUMUKKALA, V.; ANNAMALAI, T.; MUKHOPADHYAY, T. - **Phytochemical investigation and hair growth studies on the rhizomes of Nardostachys jatamansi DC**. Pharmacognosy Magazine. ISSN 0973-1296. 7:26 (2011) 146. doi: 10.4103/0973-1296.80674.

HUNT, N.; MCHALE, S. - **The psychological impact of alopecia**. Psychologist. ISSN 09528229. 20:6 (2007) 362–364. doi: 10.1136/bmj.331.7522.951.

KANTI, V.; MESSENGER, A.; DOBOS, G.; REYGAGNE, P.; FINNER, A.; BLUMEYER, A.; TRAKATELLI, M.; TOSTI, A.; MARMOL, V.; PIRACCINI, B.; NAST, A.; BLUME-PEYTAVI, U. - **Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men.** *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. ISSN 16100379. 32:1 (2018) 11-22. doi: 10.1111/j.1610-0379.2011.07802.x.

LEE, W.; LEE, H. - **Characteristics of androgenetic alopecia in asian.** *Annals of Dermatology*. . ISSN 10139087. 24:3 (2012) 243–252. doi: 10.5021/ad.2012.24.3.243.

LI, Y.; HAN, M.; LIN, P.; HE, Y.; YU, J.; ZHAO, R. - **Hair growth promotion activity and its mechanism of *Polygonum multiflorum*.** *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. ISSN 17414288. 2015 (2015). doi: 10.1155/2015/517901.

MATSUDA H.; YAMAZAKI, M.; NARUO, S.; ASANUMA, Y.; KUBO, M. - **Anti-androgenic and hair growth promoting activities of *Lygodii spora* (spore of *Lygodium japonicum*) I. Active constituents inhibiting testosterone 5 α -reductase.** *Biological & pharmaceutical bulletin*. ISSN 09186158. 25:5 (2002) 622–626. doi: 10.1248/bpb.25.622.

OLSEN, E. - **Female pattern hair loss.** In: TOSTI, A.; BLUME-PEYTAVI, U.; WHITING, D.; TRÜEB, R.. - *Hair Growth and Disorders*. Berlin: springer,2008. ISBN 9783540469087, 172-183.

PATEL, S.; SHARMA, V.; CHAUHAN, N.; DIXIT, V. - **A study on the extracts of *Cuscuta reflexa* Roxb. in treatment of cyclophosphamide induced alopecia.** *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences*. ISSN 15608115. 22:1 (2014). doi: 10.1186/2008-2231-22-7.

PATEL, S.; SHARMA, V.; CHAUHAN, N.; THAKUR, M.; DIXIT, V. - **Hair Growth: Focus on Herbal Therapeutic Agent.** *Current Drug Discovery Technologies*. ISSN 15701638. 12:1 (2015) 21–42. doi: 10.2174/1570163812666150610115055.

PELICER, M. - **A importância da atenção farmacêutica no uso do medicamento fitoterápico *tribulus terrestris* no âmbito da farmácia de manipulação.** *Revista on-line IPOG*. 01:2000 (2013) 2–17.

PERERA, E.; SINCLAIR, R. - **Androgenetic alopecia.** *Textbook of Trichology*. ISSN 00292001. 11:July (2014) 1–13. doi: 10.3109/9781439808078-33.

PIZZORNO, J.; MURRAY, M.; JOINER-BEY, H. - **The Clinician's Handbook of Natural**

Medicine. The Clinician's Handbook of Natural Medicine. ISSN 09652299. (2016) 967–992. doi: 10.1016/B978-0-7020-5514-0.00089-0.

RAFI, A.; KATZ, R. - **Pilot Study of 15 Patients Receiving a New Treatment Regimen for Androgenic Alopecia: The Effects of Atopy on AGA.** ISRN Dermatology. ISSN 2090-4592. 2011(2011) 1–11. doi: 10.5402/2011/241953.

RISHIKAYSH, P.; DEV, K.; DIAZ, D.; QURESHI, W.; FILIP, S.; MOKRY, J. - **Signaling involved in hair follicle morphogenesis and development.** International Journal of Molecular Sciences. ISSN 16616596. 15:1 (2014) 1647–1670. doi: 10.3390/ijms15011647.

RODGERS, A. - **Why Finding a Treatment for Alopecia Areata Is Important: A Multifaceted Perspective.** Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. ISSN 15291774. 19:1 (2018) S51–S53. doi: 10.1016/j.jisp.2017.10.008.

SALIOU, C.; WEBER, S.; LODGE, J.; PACKER, L. - **Antioxidants.** In: BAREL, A.; PAYE, M.; MAIBACH, H.. Handbook of cosmetic science and technology. New York: CRC Press, 2014. ISBN 13:978-1-84214-565-4, 274.

SANTOS, L.; SHAPIRO, J. - **Update on male pattern hair loss.** Journal of drugs in dermatology: JDD. November (2014) 5–8.

SARAOGI, P.; DHURAT, R. - **Automated Digital Image Analysis (TrichoScan®) for Human Hair Growth Analysis: Ease versus Errors.** International journal of trichology. ISSN 0974-9241. 2:1 (2010) 5–13. doi: 10.4103/0974-7753.66905.

SAWAYA, M.; SHAPIRO, J. - **Alopecia: Unapproved Treatments or Indications.** Clinics in dermatology. ISSN 0738-081X. 18:99 (2000) 177–186. doi: [https://doi.org/10.1016/S0738-081X\(99\)00108-X](https://doi.org/10.1016/S0738-081X(99)00108-X).

SERRANO-FALCÓN, C.; FERNÁNDEZ-PUGNAIRE, M.; SERRANO-ORTEGA, S. - **Hair and Scalp Evaluation: The Trichogram.** Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition). ISSN 15782190. 104:10 (2013) 867–876. doi: 10.1016/j.adengl.2013.03.009.

SHIMIZU, K.; KONDO, R.; SAKAI, K.; SHOYAMA, Y.; SATO, H.; UENO, T. - **Steroid 5alpha-reductase inhibitory activity and hair regrowth effects of an extract from Boehmeria nipononivea.** Biosci Biotechnol Biochem. ISSN 09168451. 64:4 (2000) 875–877. doi: 10.1271/bbb.64.875.

SPERLING, L.; COWPER, S. - **The Histopathology of Primary Cicatricial Alopecia.** Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. ISSN 10855629. 25:1 (2006) 41–50. doi:

10.1016/j.sder.2006.01.006.

STENN, K.; PAUS, R. - **Controls of Hair Follicle Cycling.** *Physiol Rev.* ISSN 0031-9333. 81:1 (2001) 449–494. doi: 10.1111/j.1600-0625.1999.tb00376.x.

SUO, L.; SUNDBERG, J.; EVERTS, H. - **Dietary vitamin A regulates wntless-related MMTV integration site signaling to alter the hair cycle.** *Experimental Biology and Medicine.* ISSN 15353699. 240:5 (2015) 618–623. doi: 10.1177/1535370214557220.

URYSIAK-CZUBATKA, I.; KMIEĆ, M.; BRONIARCZYK-DYŁA, G. - **Assessment of the usefulness of dihydrotestosterone in the diagnostics of patients with androgenetic alopecia.** *Postepy Dermatologii i Alergologii.* ISSN 1642395X. 31:4 (2014) 207–215. doi: 10.5114/pdia.2014.40925.

VOGT, A.; MCELWEE, K.; BLUME-PEYTAVI, U. - **Biology of the hair follicle.** In: TOSTI, A.; BLUME-PEYTAVI, U.; WHITING, D.; TRÜEB, R.. - *Hair Growth and Disorders.* Berlin: springer,2008. ISBN 9783540469087, 5-12.

YAZDAN, P. - **Update on the Genetics of Androgenetic Alopecia, Female Pattern Hair Loss, and Alopecia Areata: Implications for Molecular Diagnostic Testing.** *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery.* ISSN 10855629. 31:4 (2012) 258–266. doi: 10.1016/j.sder.2012.08.003.