

O USO DO MINOXIDIL ASSOCIADO À TRETINOÍNA NO TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA

THE USE OF MINOXIDIL TRETINOIN MEMBERSHIP IN THE TREATMENT OF ANDROGENIC ALOPECIA

DIEGO DELLA RIVA. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

GEYSE FREITAS FERRARI. Farmacêutica, Especialista em Farmacologia, Docente e Responsável Técnica da Farmácia Escola da Faculdade INGÁ e Coordenadora do Curso Técnico de Farmácia do Liceu UNINGÁ.

Endereço para correspondência: Geysel Freitas Ferrari. Av. XV de Novembro, 192, CEP 87013-230. Zona 1, Maringá, Paraná. madofe@terra.com.br

RESUMO

A calvície está associada ao processo natural de envelhecimento, no entanto, a alopecia androgenética é a causa mais comum de perda de cabelo, sua origem genética e hormonal é atribuída por um gene único autossômico e dominante com penetrância reduzida no sexo feminino. Ela afeta cerca de 50% dos homens com faixa etária entre 20 e 50 anos de idade e 53% das mulheres com faixa etária próxima aos 50 anos. A queda dos cabelos, produzida pela ação dos andrógenos circulantes é caracterizada pela perda e afinamento progressivo dos cabelos, geralmente acompanhado de recesso bi-temporal anterior dos folículos pilosos no couro cabeludo. A solução de sulfato de minoxidil, além de estimular a vascularização do couro cabeludo permitindo uma melhor oxigenação da região, estimula a multiplicação das células da matriz (raíz do pêlo). O tratamento tópico com minoxidil pode aumentar significativamente a densidade do cabelo, e isso se deve ao aumento significativo no número de cabelos nos pacientes. Outra forma de uso do minoxidil é através da associação do mesmo com a tretinoína, que atua facilitando a penetrabilidade do ativo e reduzindo pela metade o número de aplicações. Esta revisão visa destacar a importância científica e estética da solução de sulfato de minoxidil no tratamento da alopecia androgenética e sua possibilidade de uso associado a tretinoína.

PALAVRAS-CHAVE: minoxidil, uso, tretinoína, alopecia androgenética

ABSTRACT

Baldness is associated with the natural aging process, however, androgenetic alopecia is the most common cause of hair loss, genetics and hormonal origin is attributed by a single autosomal dominant gene with reduced penetrance in females. It affects about 50% of men aged between 20 and 50 years of age and 53% of women aged close to 50 years. The hair loss, produced by the action of circulating androgens is characterized by progressive thinning and loss of hair, usually accompanied by bi-temporal anterior recess of the hair follicles on the scalp. The solution of minoxidil sulfate, and to stimulate vascularization of the scalp allowing better oxygenation of the region, stimulates the proliferation of matrix cells (hair

root). Topical treatment with minoxidil can significantly increase hair density, and this is due to the significant increase in the number of hairs in patients. Another form of minoxidil use is by the same association with tretinoin, which acts by facilitating the penetration of the active and reducing by half the number of applications. This review aims to highlight the importance of scientific and esthetic solution of minoxidil sulfate in the treatment of androgenetic alopecia and its ability to use associated with tretinoin.

KEYWORDS: minoxidil, use, tretinoin, androgenetic alopecia

INTRODUÇÃO

A queda de cabelos causa abalo na auto-estima e na segurança social. Para os homens, o cabelo está relacionado à virilidade, jovialidade, o que acaba sendo associado à sexualidade. Da mesma forma, o cabelo é um elemento da feminilidade da mulher, para ela se sentir atraente, sensual e feminina. Cientificamente conhecida como alopecia androgenética, a calvície está associada ao processo natural de envelhecimento. Os primeiros sinais aparecem nos homens ainda jovens, geralmente a partir dos 20 anos. Estima-se que 30% deles terão sido afetados por volta dos 30 anos, e 50% aos 50 anos. Nas mulheres, a queda de cabelos é observada inicialmente na segunda década de vida, até o início dos 40 anos.

Desde os anos 80, o tratamento para calvície e queda de cabelo com remédios, como resultados da melhor compreensão dos mecanismos fisiológicos e patológicos de crescimento de cabelo, tem cada vez mais tornado-se uma opção realista para homens e mulheres.

A queda de cabelo tem se tornado um problema bastante comum e muitas é vista de forma superficial, apenas do ponto de vista estético e social.

Na sociedade atual dá-se muita importância ao aspecto físico e à aparência exterior. As pessoas preocupam-se com o excesso de peso, as rugas da idade e também a queda de cabelo. A par da evolução social e da melhoria das condições de vida, também as preocupações e os gastos com a aparência física tem aumentado. Um bom exemplo disso é o constante aumento de pesquisas para encontrar soluções para queda de cabelo.

A alopecia androgenética é a causa mais comum de perda de cabelo. Ela afeta cerca de 50% dos homens pelos 20 e 50 anos de idade e 53% das mulheres com a idade de 50 anos. Embora seja uma condição clinicamente benigna, é um problema psicossocial significativo para muitos pacientes. Várias opções de tratamento estão disponíveis para alopecia androgenética

A alopecia atualmente esta sendo tratada pela aplicação de uma solução tópica de minoxidil de 2% a 5%, onde tem seu efeito por ser um potente vasodilatador, aumentando a vascularização local, promovendo um melhor crescimento de cabelo.

Estudos relataram que o minoxidil pode ser aplicado menos vezes quando combinado com a tretinoína, sendo quando aplicado a solução tópica de minoxidil isoladamente. Seu uso combinado com tretinoína faz com que aumente a absorção percutânea do minoxidil à pele, tendo uma melhor penetrabilidade do ativo, e com isso uma melhor comodidade posológica.

Pele e Pêlo

A pele constitui cerca de 15% do peso corporal e cobre quase todo o corpo humano, sendo por isso considerada como o maior órgão do corpo. É dividida em três camadas, a epiderme, a derme e a tela subcutânea (tecnicamente externo à pele, mas relacionado funcionalmente a esta). (PINTO *et al.*, 2006)

A epiderme é constituída por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado (células escamosas em várias camadas) (SOUZA *et al.*, 2000)

A derme é um tecido conjuntivo de sustentação da epiderme. É constituído por fibras de colágeno e elastina com numerosos fibrócitos que fabricam estas proteínas e sustentam o tecido, tem duas camadas, a camada papilar de contacto com a epiderme e a camada reticular mais densa. É na derme que se localizam os vasos sanguíneos e linfáticos que vascularizam a epiderme e também os nervos e os órgãos sensoriais a eles associados. (SOUZA *et al.*, 2000)

A tela subcutânea tecnicamente já não faz parte da pele. É constituído por tecido adiposo que protege contra o frio, a tela subcutânea também é um tecido conjuntivo frouxo ou adiposo que faz conexão entre a derme e a fáscia muscular e a camada de tecido adiposo é variável à pessoa e localização. (MOTA & BARJA, 2006)

Das camadas citadas acima, a porção que nos interessa particularmente é a derme, pois, é na nele que os pelos se originam e é também onde ocorre a formação, nutrição, e crescimento do fio. O pêlo é histologicamente formado por três partes: a haste, a raiz e a matriz. Cada indivíduo tem aproximadamente cinco milhões de folículos pilossebáceos. (RUBIN & VIGLIOGLIA, 1991).

Os pêlos são apêndices filiformes de origem dérmica, delgadas constituídas por células queratinizadas produzidas pelos folículos pilosos (PEREIRA, 2005).

Segundo Cunha (2000) o folículo piloso está associado a uma glândula sebácea, a qual é responsável por sua lubrificação. O pêlo é composto por três camadas de células dispostas de forma concêntrica: a cutícula, o córtex e a medula

Os bulbos pilosos contêm a papila dérmica que recobre as células que formam a raiz do pêlo. As células centrais da raiz do pêlo produzem células grandes, vacuolizadas e fracamente cornificadas, que formam a medula do pêlo. Em seguida, e lateralmente aparecem as células que dão origem ao córtex do pêlo. (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

A cutícula representa o invólucro externo do cabelo sendo formada por células planas em forma de escamas ou telhas, que protegem a estrutura do fio e desempenham várias funções, tais como força, brilho, textura, maciez e maleabilidade aos fios. A cutícula é transparente, e por esse motivo nos permite ver a cor do cabelo. Ela sofre ação dos agentes externos como sol, chuva, poluição, ação mecânica como escovar, pentear, além de transformações químicas (RUBIN & VIGLIOGLIA, 1991).

Por baixo da cutícula encontra-se o córtex, que é o principal componente do cabelo. Ele representa a região intermediária, sendo formado por células cilíndricas, alargadas e queratinizadas denominado de raiz (CURTIUS *et al.*, 1999).

Quimicamente o cabelo é composto por 45% de carbono, 7% de hidrogênio, 28% de oxigênio, 15% de nitrogênio, 5% de enxofre, entre outros elementos como ferro, cobre, iodo, zinco, vinte tipos diferentes de aminoácidos, proteínas, lipídeos e água (VISCARDI, 2001).

Alopecia

Estrada *et al.* (2010) verificou que os cabelos na raça humana, são importantes indicadores de características individuais tais como auto-imagem, identidade, etnia e saúde, entre outros atributos. Não é de se surpreender então, que doenças que causam perda de cabelos resultem em distúrbios da autoestima e das interações psicossociais. Por isso, em doenças do couro cabeludo como as alopecias cicatriciais, o diagnóstico imediato e as intervenções terapêuticas precoces são de extrema importância no prognóstico dos pacientes.

A alopecia é um termo genérico que significa simplesmente falta ou diminuição dos pêlos ou cabelos em uma determinada região da pele (PEREIRA, 2005).

A calvície é tolerada por alguns homens, mas nas mulheres é preocupante quando ocorre muito além dos limites aceitáveis culturalmente, pois os cabelos conferem uma importante função psicológica, com isso a queda de cabelos é perturbadora sob vários aspectos, principalmente envolvendo aceitação pessoal e social, devendo ser encarada não só como um problema médico mais também estético (RUTOWITSCH *et al.*, 1999).

Existem inúmeras situações que podem levar um indivíduo a perder os cabelos, ou seja, desenvolver uma alopecia, dentre elas podemos citar regimes para emagrecimento, febre, infecções virais ou bacterianas, pós parto, estresse físico ou emocional, entre outros (PEREIRA, 2006).

Existem diversas classificações das alopecias, mas desde um ponto de vista prognóstico vamos distinguir dois tipos básicos: cicatriciais (portanto irreversíveis) e não cicatriciais (potencialmente reversíveis). Em ambas se produz um desprendimento do cabelo no nível do folículo, que no caso das cicatriciais por causa de destruição do folículo a perda do pelo torna-se irreversível, diferente das não cicatriciais onde ocorre somente alterações funcionais que poderiam ser recuperáveis (PEREIRA, *et al.*, 2007).

Entre as alopecias não cicatriciais localizadas, destaca-se a alopecia areata. Esta doença inicia-se por uma única placa com queda dos fios, preferencialmente no escalpe ou na região da barba. A queda de cabelo pode acontecer do dia para noite. A placa não mostra irritação nem nenhuma outra alteração patológica notável. A abertura do folículo parece intacta. As placas se espalham centrifugamente e podem envolver os cílios e sobrancelhas. Se todo couro cabeludo é afetado, a condição é chamada de alopecia areata total (SCHACKER *et al.*, 2002).

A Alopecia Androgenética (AAG) apresenta origem genética e hormonal, ou seja, ela é causada por gene único autossômico e dominante com penetrância reduzida no sexo feminino (PACHECO *et al.*, 2005).

A alopecia androgenética (AAG) é a forma de queda de cabelo mais comum entre homens e mulheres. Neste tipo de alopecia, o ciclo de crescimento do cabelo está acelerado, o que resulta em uma fase anágena mais curta. O folículo capilar produz fios mais finos, menores e também despigmentados que dificilmente podem ser vistos. Este processo é chamado de miniaturização e é típico da alopecia androgenética (aspecto de lanugem, fios macios e despigmentados). Apenas uma minoria dos folículos realmente apresenta queda dos seus fios. Ainda permanece desconhecido porque os andrógenos afetam os folículos pilosos diferentemente nas diversas partes do corpo (BRENNER, 2008).

AAG é condição genética comum de queda dos cabelos, produzida pela ação dos andrógenos circulantes. É caracterizado pela perda e afinamento progressivo dos cabelos, geralmente acompanhado de recesso bi-temporal anterior dos folículos pilosos no couro cabeludo. No homem, a popular “calvície” é geneticamente determinada; na mulher, além do fator genético, associa-se também à presença de endocrinopatias androgênicas, fatores nutricionais como a carência de ferro e zinco e fatores ambientais (PACHECO *et al.*, 2005).

Uma pessoa perde, em geral, de 100 a 150 fios por dia, e cresce 0,35mm a cada 24 horas.

Felizmente, cada um dos fios tem seu próprio ciclo; caso contrário, todos eles cairiam ao mesmo tempo. Em geral, o ciclo do cabelo programado geneticamente resulta numa troca de todos os fios num período de 3 a 5 anos, variando de pessoa para pessoa. As alopecias representam entre 3% e 8% das primeiras consultas dermatológicas (PEREIRA, *et al.*, 2007).

Minoxidil

Várias opções de tratamento tornaram-se disponíveis para AAG nos últimos 15 anos. Um dos mais utilizados e rigorosamente estudado na maioria das terapias para a AAG em homens e mulheres é a solução minoxidil tópico (TMS), que é agora disponível nos Estados Unidos sem uma prescrição as de 2% a 5% para os homens e como 2% para as mulheres (SHAPIRO, 2003).

A solução tópica de minoxidil foi originalmente desenvolvida como um tratamento para alopecia androgenética, após a descoberta de que o minoxidil oral causada hipertricose. A solução tópica minoxidil tem sido amplamente testada em estudos multicêntricos, nos

E.U.A. Recomenda-se que para melhor resultado deve aplicar minoxidil tópico 5% duas vezes ao dia (MAPAR & OMIDIAN, 2007).

A alopecia androgenética ou hereditária, é a causa mais comum de perda de cabelo em homens e mulheres e afeta, em diferentes graus aproximadamente 50% dos adultos com mais de 40 anos. Outras causas secundárias para as perdas de cabelo são o uso de drogas, doenças autoimunes, disfunções endócrinas, infecções, traumas ou estresses (SHAPIRO, 2003).

O desenvolvimento e a multiplicação das células do folículo não são contínuos, seguem um padrão cíclico, com alternância de fases de crescimento e repouso. Este ciclo está presente em todos os folículos pilosos humanos - pelos e cabelos. O folículo sofre alterações que caracterizam três fases bem distintas no ciclo de crescimento dos pelos: a anágena ou de crescimento, a catágena ou de regressão e a telógena ou de repouso. A Alopecia androgenética é o resultado da miniaturização progressiva do folículo piloso e alteração da dinâmica dos ciclos. A miniaturização que acompanha essas mudanças no ciclo do pelo é global, afetando toda a estrutura folicular: a papila, a matriz e, finalmente, a haste (KIM, 2009).

O minoxidil é um modificador biológico que age revertendo o processo de miniaturização do pêlo na Alopecia androgenética ao normalizar o ciclo do folículo, prolongando a fase anágena ou de crescimento. Seu agente ativo, substância responsável pela estimulação do folículo piloso, é o sulfato de minoxidil. A descoberta de que o minoxidil estimulava o crescimento de cabelos foi casual, observou-se que os pacientes que tomavam minoxidil oral para o tratamento de hipertensão tiveram aumento do crescimento de pêlos (hipertricose) em partes de seu corpo. Esta descoberta levou a subseqüentes estudos com minoxidil tópico aplicado diretamente em áreas calvas do couro cabeludo. Este medicamento estimula os folículos em fase de miniaturização, ou seja, folículos de pequeno diâmetro, curtos (entre 0.5 e 2cm) e hipopigmentados. Além de estimular a vascularização do couro cabeludo permitindo uma melhor oxigenação da região, o minoxidil estimula a multiplicação das células da matriz (raiz do pêlo) (KARAM, 1993).

O Minoxidil, foi introduzido em 1970 para tratar a hipertensão e calvície masculina, reduz fase telógena no folículo piloso, assim, estimula o crescimento do cabelo. Minoxidil também prolonga a duração da fase anágena e amplia a miniaturização dos folículos independentemente das causas subjacentes. Vários possíveis mecanismos moleculares de ação do Minoxidil no crescimento do cabelo têm sido propostos, incluindo a abertura de canais de potássio por seu metabólito sulfatado, a estimulação da proliferação dos queratinócitos, inibição da produção da síntese de colágeno, estimular o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a síntese das prostaglandinas. Minoxidil tópico é aprovado para o tratamento da alopecia androgenética e alopecia areata em seres humanos (WANG; LU; AU, 2006).

Outros agentes antihipertensivos foram testados, como o viprostol e diazóxido, onde promove um aumento na vascularização local, mas estes não promovem um melhor o crescimento de cabelo, portanto ineficazes no tratamento da alopecia androgenética. Isso se deve pois o único cosmético que atua na papila dérmica do folículo ou na matriz é o minoxidil, promovendo o crescimento do fio capilar (SHUPACK; STILLER, 1993).

A solução de minoxidil é geralmente encontrada na concentração 2% a 5%, é a única medicação tópica, que é aprovado pela Food and Drug Administration, (FDA), para o tratamento da alopecia androgenética. Também tem sido eficaz no tratamento de algumas formas de alopecia areata (EREMIA et al., 2002).

Um estudo do Oriente Médio demonstrou a segurança e a eficácia da solução de minoxidil 2% no tratamento da alopecia androgenética, uma vez que já se tinha sido previamente demonstrada no E.U.A. e na Europa (KARAM, 1993).

Em estudos combinados conduzidos por 27 pesquisadores no E.U.A. para avaliar a eficácia da solução de minoxidil 2% no tratamento da calvície precoce masculina, verificou-se

que no final de 12 meses, 39% houve crescimento moderado e denso, enquanto em outro estudo 80% dos pacientes apresentaram crescimento moderado a intenso (BUREAU, 2003).

Vários estudos clínicos têm demonstrado definitivamente que o tratamento tópico com minoxidil pode aumentar significativamente a densidade do cabelo, e isso se dá pelo aumento significativo no número de cabelos nos pacientes (PEYTAVI *et al.*, 2007).

O minoxidil é conhecido por sua propriedade vasodilatadora, o qual tem seu efeito na melhora do crescimento do cabelo no tratamento da alopecia androgenética, devido a essa propriedade (DELOCHE, 2004).

Ito (2009) e Fenton e Wilkinson (1983) concluiu que o minoxidil como vasodilatador poderia, teoricamente, promover edema por aumento da permeabilidade vascular. Por outro lado, pode reduzir o edema, reduzindo pressão hidrostática. Atuando principalmente nas arteríolas sistêmicas e pouco efeito nas veias. Isso produz uma diminuição na resistência arteriolar, provocando um aumento no fluxo sanguíneo. Os efeitos secundários conhecidos do minoxidil tópico incluem, irritação (ressecamento, prurido, eritema) e dermatite alérgica de contato.

Um aumento significativo de células do sangue periférico foi encontrada na resposta ao uso do minoxidil no tratamento da alopecia androgenética, onde houve um aumento da vascularização local, e função das células. (WEISS & BUYS, 1987)

Mecanismo de ação do Minoxidil

Vexiau (2002) e Jeadv (2006) afirmam que entre as várias drogas utilizadas no tratamento da AAG, o agente tópico mais popular, que também é aprovado pelo FDA, é o minoxidil. Após a aplicação, minoxidil é convertido para sulfato de minoxidil, um metabólito ativo do fármaco, pela enzima sulfotransferase. Seguindo no mesmo raciocínio, Messenger e Rundegren, 2004 relataram que o Sulfato de Minoxidil é uma droga que atua em células musculares lisas a sua ação vasodilatadora é devido a abertura de canal de potássio levando a uma hiperpolarização da membrana e uma redução dos teores de fluxo de Ca^{+2} , que reduz a excitabilidade elétrica das células.

Por ser um potente vasodilatador musculotrópico (direto), o minoxidil pertencente às piperidinpirimidinas, que atua diretamente sobre a musculatura lisa vascular, que dá seu efeito anti-hipertensivo que é mais intenso e prolongado. Devido a sua poderosa ação vasodilatadora capilar sem venodilatação, origina um aumento reflexo do tônus simpático e da retenção hidro-salina. (BATISTUZZO *et al.*, 2006)

O Uso da Tretinoína em Combinação com o Minoxidil

A tretinoína tem se mostrado alterando a barreira do estrato córneo e aumentar a absorção percutânea do minoxidil, que, por sua vez, aumenta a resposta do minoxidil à AAG. Além disso, o tratamento com ácido retinóico promove o crescimento dos folículos pilosos. O aumento da absorção trans-epidérmica tem influência direta no crescimento do cabelo, e têm sido proposto como os mecanismos de ação da tretinoína no crescimento do cabelo. No entanto, ainda não foi determinado o que é mais predominante em termos de promoção do crescimento do cabelo, sendo os dois causarem efeitos adversos como prurido e irritação local (SHIN *et al.*, 2007).

É evidente que a solução de minoxidil a 5% combinado com tretinoína 0,01% é eficaz no tratamento da AAG, mesmo quando aplicada apenas uma vez por dia, sendo que tem os mesmos resultados quando esta sendo usado apenas o minoxidil a 5%, duas vezes ao dia, sendo uma alternativa muito útil com uma alta taxa de adesão (SHIN *et al.*, 2007).

A tretinoína, assim como o minoxidil também é um mitógeno que promove o crescimento e diferenciação das células epidérmicas, e angiogênese. Esses fatores, além da promoção de crescimento de cabelo resulta na flexibilização da epiderme e uma diminuição

na função de barreira do estrato córneo. Este, por sua vez, aumenta a absorção percutânea do minoxidil tópico por três vezes. Assim, a tretinoína atua sinergicamente com minoxidil estimulando os folículos para produção de um do cabelo mais denso (MELKOTE *et al.*, 2009).

O efeito aditivo do uso do ácido retinóico (tretinoína) com o minoxidil melhora a eficácia do minoxidil, pois, o ácido retinóico promove e regula o crescimento e diferenciação das células epiteliais aumentando a absorção percutânea afetando a fluidez e a composição lipídica da membrana celular, aumentando a taxa de crescimento do cabelo pelo prolongamento da fase anágena do folículo. Sendo assim, a combinação entre minoxidil e tretinoína vai atuar sinergicamente em casos de alopecia androgenética (SINCLAIR *et al.*, 2002).

Ainda segundo Sinclair, Mallari & Tate, (2002) o combinado dos fármacos citados anteriormente pode causar irritação local, e efeitos secundários sistêmicos, tais como dores de cabeça, retenção de líquidos e tontura postural, uma erupção explosiva de granulomas piogênicos no couro cabeludo, e passado um período de tempo, a irritação local do couro cabeludo se estendeu pelo rosto e corpo, indicando uma irritação sistêmica.

Avaliação dos Resultados Obtidos com o Uso do Minoxidil Relatados na Literatura

Segundo a literatura pesquisada, o minoxidil demonstrou ser capaz de reverter o mecanismo de miniaturização do pelo, apresentando claras vantagens sobre o tratamento da alopecia androgenética, tanto em homens e mulheres (GIMENEZ, 2006).

Os melhores resultados obtidos do tratamento com o minoxidil ocorreram em indivíduos mais jovens, com faixa etária abaixo dos 40 anos de idade e com a área alopecia menor que 10 centímetros e com presença de velus. Além disso, o tratamento deve começar precocemente, as aplicações de minoxidil devem ser contínuas e por tempo prolongado, de preferência acima de quatro meses. Outro fator importante para um resultado satisfatório é o paciente apresente mínima predisposição familiar (ANTONIO, 1992).

A eficácia do minoxidil tópico tem sido clinicamente confirmada em estudos científicos e é o único tratamento tópico aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para perda genética de cabelo. Também foi comprovado que a solução tópica de minoxidil 5% é mais eficaz do que a solução 2% (MAPAR & OMIDIAN, 2007).

Price e Menefeb (1990) verificaram que o tratamento usando solução tópica de minoxidil 2% e 5%, teve um aumento significativo da espessura do fio, e um aumento do tamanho e peso. Esses resultados aparecem em indivíduos cujo tratamento chegue ou ultrapasse 8 semanas sem interrupções de uso.

Estudos têm demonstrado que o uso combinado da solução tópica de minoxidil com tretinoína tem aumentado significativamente os resultados no tratamento da alopecia androgenética em homens e mulheres, do que apenas utilizar a solução tópica de minoxidil 2% ou 5% isoladamente no decorrer do tratamento.

Uma das grandes vantagens de se combinar tretinoína com minoxidil, se deve a comodidade de posologia, onde a solução tópica de minoxidil é administrada duas vezes por dia, sendo o seu uso combinado, a posologia cai para apenas para uma vez por dia, obtendo o mesmo resultado da aplicação do minoxidil isolado.

Para homens e mulheres, as principais desvantagens de tratamento com minoxidil é o custo e a necessidade de usar continuamente. A loção deve ser aplicado de uma a duas vezes por dia, 7 dias por semana e bom cumprimento é necessário para alcançar uma positiva resposta ao cosmético (MEIDAN & TOUITOU, 2001).

Muitos pesquisadores têm investigado o efeito de minoxidil no couro cabeludo em pessoas do sexo masculino em função do tratamento e tempo. Foi relatado hipertricose nos primeiros 4 meses por causa da terapia, e pêlos incolores na área afetada começaram a se alongar. Por oito meses estes pêlos também começaram a engrossar. Nesta fase, muitos dos

folículos capilares foram observados ter dois fios de cabelos. O período identificado de maior crescimento do cabelo foi nos primeiros cinco meses da terapia com solução de minoxidil a 2 ou 5% (MEIDAN & TOUITOU, 2001).

A maioria dos pesquisadores concluiu que a máxima resposta de crescimento é alcançada após 12 meses do uso de minoxidil. O tratamento em longo prazo é geralmente caracterizado por um declínio mais lento do novo crescimento dos fios ao longo dos anos subsequentes. No entanto, mesmo após quatro anos de terapia, o número de cabelos é ainda maior do que no início. Se as aplicações do minoxidil estão paradas, a perda de cabelo ocorre aceleradamente, que, após 4-6 meses, sendo que as densidades dos fios voltam a níveis de início de tratamento ou mesmo abaixo. (BERGER *et al.*, 2003)

Efeitos Indesejáveis do Uso do Minoxidil Relatados na Literatura

Reações alérgicas e irritantes ao contato do minoxidil tópico ou veículos foram relatados. Alguns são devido a concentrações relativamente elevadas de propilenoglicol usado como solvente comercialmente disponível em formulações de minoxidil. Dermatite por propilenoglicol é um fenômeno bem conhecido, o que pode ocorrer a partir de exposição a muitos medicamentos tópicos (SCHEMAN *et al.*, 2000).

A dermatite de contato geralmente aparece quando as concentrações de minoxidil, acima de 2% são usadas nos pacientes para avaliação na alopecia androgenética, sendo esta a causa de elevada taxa de sensibilização para o minoxidil, que no entanto seu uso deve ser por tempo prolongado e sem interrupções para obter resultados satisfatórios ao cosmético (HOEDEMAKER *et al.*, 2007).

Um dos efeitos colaterais observados em pacientes com tratamento utilizando a solução tópica de minoxidil foi um efeito cardiovascular, sendo o minoxidil utilizado para hipertensão, os pacientes relataram palpitações, taquicardia, sensação de tontura. Esses efeitos de deve a o uso crônico da solução de minoxidil onde aplicada topicamente pode ser absorvido sistematicamente e o fármaco ativo atingir concentrações sanguíneas suficientes para ter sua ação farmacológica (GEORGALA *et al.*, 2007).

Estudos concluíram que o minoxidil pode ser absorvido sistematicamente podendo afetar a função cardíaca, e um dos fatores é a idade do paciente, onde crianças tratadas com a solução tópica de minoxidil foram que apresentaram maiores problemas com efeitos colaterais em função do tratamento para AAG (GEORGALA *et al.*, 2007).

Avram *et al.* (2002) acredita que apesar de um adulto e uma criança terem a mesma composição da epiderme, nas crianças o minoxidil é absorvido mais rapidamente devido à diferença na função do metabolismo cutâneo que nas mesmas é mais acelerado, consequentemente, há possibilidade de maior toxicidade devido a absorção percutânea aumentada.

Como todo fármaco, o sulfato de minoxidil apresenta efeitos indesejáveis, no entanto ele continua sendo a melhor opção para o tratamento da alopecia androgenética, levando-se em consideração que não há grande risco em sua utilização, sua resposta é razoavelmente rápida, o medicamento possui uma forma farmacêutica de fácil aplicação e sua aquisição é acessível em termos de custo, o que o torna popular e eficiente.

REFLEXÕES

A alopecia androgenética é a causa mais comum de perda de cabelo tanto em homens e mulheres, mas com predominância no sexo masculino. Ela envolve fatores genéticos e hormonais, sendo que estes determinam a densidade e a localização dos folículos pilosos.

Segundo a literatura pesquisada ainda não há cura para alopecia androgenética, mas o tratamento mais efetivo é o uso do minoxidil que atua aumentando o fluxo sanguíneo cutâneo, pela sua ação vasodilatadora.

A efetividade do uso do minoxidil foi comprovada por vários autores em seus estudos científicos, sendo o minoxidil o único fármaco aprovado pela Food and Drug Administration, (FDA) para o tratamento da alopecia androgenética.

Vários estudos demonstraram que a combinação do minoxidil com tretinoína tem aumentado significativamente a absorção do minoxidil pela pele, e com isso aumentando a absorção do ativo, tendo um melhor resultado ao tratamento e diminuindo a quantidade de aplicações diárias, melhorando sua posologia.

Finalmente, apesar dos efeitos indesejáveis como reações alérgicas, dermatite de contato irritativa e efeitos cardiovasculares, que podem ocorrer, o uso da solução tópica de minoxidil é o tratamento atualmente mais indicado para a alopecia androgenética em homens e mulheres, seja na prescrição como monodroga ou em associação com a tretinoína.

BIBLIOGRAFIA

1. ANTONIO, J.R. Alopecia androgenética. **An. Bras. Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 67, n. 4, p. 187-190, 1992.
2. AVRAM, M. R. et al. The Potential Role of Minoxidil in the Hair Transplantation Setting. **Dermatol Surg**. v.28, n. 10, p. 894- 900, 2002.
3. BATISTUZZO, J. A. O; ITAYA, M; ETO, Y. Formulário medico farmacéutico. 3º ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006.
4. BRENNER, F. M. Alopecia: an uncommon cutaneous manifestation of sarcoidosis. **An Bras Dermatol**. v.83, n.5, p. 437-440, 2008
5. BERGER, R. S. et al. The effects of minoxidil, 1% pyrithione zinc and a combination of both on hair density: a randomized controlled trial. **British Journal of Dermatology**. v.149, p. 354-362, 2003.
6. BUREAU, J. P. Essential Oils and Low – Intensity Eletromagnetic Pulses in the Treatment of Androgen – Dependent Alopecia. **Advances In Natural Therapy**. v.20, No.4, p. 220-229, 2003.
7. CUNHA, J. O nosso cabelo. **Jornal Nova Guarda**. p. 7, 8 nov, 2000.
8. CURTIUS, A.J.; DRESSLER, V. L; POZEBON, D. Análise de cabelo: uma revisão dos procedimentos para a determinação de elementos traços e aplicações. **Química Nova**. São Paulo, v.22, n. 6, p. 838-846, 1999.
9. DELOCHE, C. Histological features of peripilar signs associated with androgenetic alopecia. **Arch Dermatol Res**. v.295, p. 422-428, 2004.
10. EREMIA, S. et al. Prevention of Temporal Alopecia Following Rhytidectomy: The Prophylactic Use of Minoxidil. A Study of 60 Patients. **Dermatol Surg**. v.28, n.1, January 2002.
11. ESTRADA, B. D. et al. Padrão dermatoscópico das alopecias cicatriciais causadas por lúpus eritematoso discóide e líquen plano pilar. **An Bras Dermatol**. Rio de Janeiro. V.85, n.2, p.179-183, 2010.
12. GEORGALA, S. et al. Topical Use of Minoxidil in Children and Systemic Side effects. **Dermatology**. n. 214, p. 101-102, 2007
13. GIMENEZ, J. C. M. Minoxidil: Quince años después, del 2% al 5%. **Med Cutan Iber Lat An**. v. 34, n. 2, p. 89-90, 2006.
14. HOEDEMAKER, C; EGMOND, S.V; SINCLAIR, R. Treatment of femal pattern hair loss with a combination of spironolactone and minoxidil. **Australasian Journal of Dermatology**. v.48, p. 43-45, 2007.
15. JEADV, T. Traction alopecia: 2% topical minoxidil shows promise. Report of two cases. **European Academy of Dermatology and Venereology**. v.21, p. 392-435, 2006.
16. JUNQUEIRA L. C.; CARNEIRO J. **Histologia Básica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 366-368.
17. KARAM, P. Topical minoxidil therapy for androgenic alopecia in the middle east. **International Journal of Dermatology**. vol.32, No.10, October 1993.
18. KIM, J. C. Effect of a non – ionic surfactant on skin – retention of cationic minoxidil microparticles suspended in an anionic surfactant solution. **Korean J Chem Eng**. v.26, n.6, p. 1821-1824, 2009.
19. MAPAR, M. A; OMIDIAN, M. Is topical minoxidil solution effective on androgenetic alopecia in routine daily practice? **Journal of Dermatological Treatment**. v.8, p. 268-270, 2007.
20. MEIDAN, V. M; TOUITOU, E. Treatments for Androgenetic Alopecia and Alopecia Aerata. **Therapy in Practice**. v.61, n.1, p. 53-69, 2001.
21. MELKOTE, S. et al. Alopecia in congenital hidrotic ectodermal displasia responding to treatment with a combination of topical minoxidil and tretinoin. **International Journal of Dermatology**. v.48, p. 184-185, 2009.

22. MOTA, J. P.; BARJA, P. R. **Classificação de fototipos de pele: análise fotoacústica x análise clínica.** VI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação da Universidade do Vale do Paraíba, (EPG/2006), São José dos Campos, p.2561-2564, out/2006.
23. PACHECO, G. M; PORTILLO, R. B. B; GALLEGOS, J. M. G. Alopecia. **Rer Pac Med Fam.** v.2, n.1, p. 11-15, 2005
24. PEITAVI, V. B. et al. Comparison of the efficacy and safety of topical minoxidil and topical alfatradiol in the treatment of androgenetic alopecia in women. **Original Article.** v.5, p. 391-395, 2007.
25. PEREIRA, C. M. et al. Princípios ativos cosméticos utilizados no tratamento da alopecia. Universidade do Vale do Itajaí, 2007.
26. PEREIRA, F. A. Cabelos: anatomia, fisiologia, alterações genéticas e adquiridas. **Soc. Bras. Dermatol.** São José do Rio Preto, mar, p. 15-19, 2005.
27. PEREIRA, M. P. Telogen effluvium after contact dermatitis in the scalp. **An Bras Dermatol.** v.81, n.5, p. 288-289, 2006.
28. PINTO, S.B; LOBATO, C. A; BARJA, P. R. **Classificação de tipos de pele através do questionário de Baumann.** IX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica da Universidade do Vale do Paraíba. São José dos Campos, p. 3635-3638, 2006.
29. PRICE, V. H; MENEFEE, E. Quantitative Estimation of Hair Growth I. Androgenetic Alopecia in Women: Effect of Minoxidil. **The Journal of Investigative Dermatology.** v.95, p. 683-687, 1990.
30. RUBIN, J.; VIGLIOGLIA, P. A. **Cosmiatria II: Ciência que compreende la atención cosmética de la piel sana o enferma.** Buenos Aires: Americana de publicadores AS, p. 22-45, 1991.
31. RUTOWITSCH, M. S et al. Alopecia androgenética. **An. Bras. Dermatol.** Rio de Janeiro, v. 74, n. 6, p. 561-572, nov/dez, 1999.
32. SCHACKER, S. F; AMORIN, T; GALINDO, V. Case for diagnosis. **An Bras Dermatol.** Rio de Janeiro. V.77, n.6, p.729-732, 2002.
33. SCHEMAM, A. J. et al. Alternative formulation for patients with contact reactions to topical 2% and 5% minoxidil vehicle ingredients. **Contact Dermatitis.** v. 42, p. 241, 2000.
34. SHAPIRO, J. Safety of Topical Minoxidil Solution: A One-Year, Prospective, Observational Study. **J Cutan Med Surg.** v.7, n.4, p. 322-329, 2003
35. SHIN, H. S. et al. Efficacy of 5% Minoxidil versus Combined 5% Minoxidil and 0,01% Tretinoin for Male. Pattern Hair Loss. **Am J Clin Dermatol.** v.8, n.5, p. 285-290, 2007.
36. SHUPACK, J. L; STILLER, M. J. Status of Medical Treatment for Androgenetic Alopecia. **International Journal of Dermatology.** Vol. 32, No. 10, October 1993.
37. SINCLAIR, R. D; MALLARI, R. S; TATE, B. Sensitization to saw palmetto and minoxidil in separate topical extemporaneous treatments for androgenetic alopecia. **Australasian Journal of Dermatology.** v.43, p. 311-312, 2002.
38. SOUZA, J. M; AVALOS, D. A; BARJA, P. R. **Classificação in vivo de tipos de pele por fotoacústica.** IX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica da Universidade do Vale do Paraíba. São José dos Campos, p. 269-272, 2006.
39. VEXIAU, P. Effects of Minoxidil 2% VS Cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12 months randomized Trial. **British Journal of Dermatology.** v. 146, p. 992-999, 2002.
40. VISCARDI, M. de L. C. Alopecia: queda de cabelo. **ABC do corpo salutar.** p. 17-21, 2001.
41. WANG, J; LU, Z; AU, J. L. S. Protection Against Chemotherapy – Induced Alopecia. **Pharmaceutical Research.** vol.23, No.11, November 2006.
42. WEISS, V. C. F; BUYS, C. M. Response to minoxidil in severe alopecia aerata correlates with T lymphocyte stimulation. **British Journal of Dermatology.** v.117, p. 755-763, 1987.