

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TECNOLÓGICA E  
PROPRIEDADE INTELECTUAL – MESTRADO PROFISSIONAL

**AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE DO USO DE ANGIOTENSINA 1-7 ATRAVÉS DA  
MESOTERAPIA CAPILAR PARA O TRATAMENTO DE ALOPECIA  
ANDROGENÉTICA**

BRUNO GATTI BAVUZO COELHO PEREIRA

Belo Horizonte

2022

BRUNO GATTI BAVUZO COELHO PEREIRA

**AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE DO USO DE ANGIOTENSINA 1-7 ATRAVÉS DA  
MESOTERAPIA CAPILAR PARA O TRATAMENTO DE ALOPECIA  
ANDROGENÉTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Tecnológica e Propriedade Intelectual da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Inovação Tecnológica e Propriedade Intelectual.

Área de concentração: Inovação biofarmacêutica;

Linha de Pesquisa: Desenvolvimento de novos fármacos

Orientador: Prof. Robson Augusto Souza Santos

Belo Horizonte

2022

043

Pereira, Bruno Gatti Bavuzo Coelho.

Avaliação da viabilidade do uso de angiotensina 1-7 através da mesoterapia capilar para o tratamento de alopecia androgenética [manuscrito] / Bruno Gatti Bavuzo Coelho Pereira. – 2022.

99 f.: il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Robson Augusto Souza Santos.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Mestrado Profissional em Inovação Tecnológica e Propriedade Intelectual.

1. Inovação. 2. Biofarmácia. 3. Alopecia. 4. Mesoterapia. 5. Couro Cabeludo. 6. Angiotensinas. I. Santos, Robson Augusto Souza. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 608.5



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
MESTRADO PROFISSIONAL EM INOVAÇÃO TECNOLÓGICA E PROPRIEDADE INTELECTUAL

### FOLHA DE APROVAÇÃO

**“AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE DO USO DE ANGIOTENSINA 1-7  
ATRAVÉS DA MESOTERAPIA CAPILAR PARA O TRATAMENTO DA  
ALOPECIA ANDROGENÉTICA”**

**BRUNO GATTI BAVUZO COELHO PEREIRA**

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia 24 de fevereiro de 2022, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes membros:

**PROFA. DRA. GABRIELA CAVAZZA CERRI**  
CARVER COLLEGE OF MEDICINE - THE UNIVERSITY OF IOWA

**PROFA. DRA. RAQUEL VIRGINIA ROCHA VILELA**  
FARMÁCIA/UFMG

**PROF. DR. CARLOS ALBERTO TAGLIATI**  
FARMÁCIA/UFMG

**PROF. DR. ROBSON AUGUSTO SOUZA DOS SANTOS – ORIENTADOR**  
ICB/UFMG

Belo Horizonte, 24 de fevereiro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Alberto Tagliati, Membro**, em 25/02/2022, às 11:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Raquel Virginia Rocha Vilela, Professora do Magistério Superior**, em 08/03/2022, às 14:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Robson Augusto Souza dos Santos, Professor do Magistério Superior**, em 16/03/2022, às 10:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Gabriela Cavazza Cerri, Usuário Externo**, em

29/03/2022 13:35

SEI/UFMG - 1281001 - Folha de Aprovação



29/03/2022, às 13:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1281001** e o código CRC **B9A8E4F5**.

Referência: Processo nº 23072.211252/2022-38

SEI nº 1281001

Dedico esse trabalho aos meus pais, Wilson e Marcia, que sempre me apoiaram, assim como meus irmãos, Diego e André.

Aos profissionais da saúde e pesquisadores, como forma de contribuição aos seus trabalhos e pesquisas científicas, sempre essenciais para o crescimento científico do nosso país.

## **AGRADECIMENTOS**

Inicialmente, quero agradecer ao doutor Robson Augusto Souza Santos, que me orientou e me deu a oportunidade de estudar sobre esse tema tão importante para a área da saúde, contribuindo para o meu crescimento profissional.

Agradeço à professora Andreia Laura Prates Rodrigues, que sempre me incentivou a buscar esse título e me apresentou ao professor Jader dos Santos Cruz, a quem também agradeço por ter me direcionado ao meu orientador.

Aos meus amigos biomédicos da Universidade FUMEC e do Conselho Regional de Biomedicina da 3ª Região e do Conselho Federal de Biomedicina, que sempre me mostraram e instruíram ao caminho correto dessa bela profissão.

A todos os funcionários do ICB e do Programa de Pós-Graduação em Inovação Tecnológica e Propriedade Intelectual da Universidade Federal de Minas Gerais.

Aos amigos da TOPFIT, que contribuem e inspiram para o constante aperfeiçoamento de técnicas para nossos pacientes da clínica.

Finalmente, agradeço aos meus familiares e amigos, por todo apoio em minhas escolhas sempre.

**MUITO OBRIGADO!**

## RESUMO

A Alopecia Androgenética (AAG) se caracteriza como uma doença hereditária, desencadeada por alteração de hormônios que afeta o ciclo capilar, resultando em minimização do folículo capilar, o que traz como consequência fios mais finos, curtos e menos pigmentados. Compreende-se, atualmente, que a sua prevalência se encontra associada a idade, sexo e etnia (CHAVES *et al.*, 2021). Entre a população caucasiana, aproximadamente 80% dos homens podem ser acometidos pela alopecia androgenética, uma taxa que é significativamente menor entre as mulheres, 40% a 50% de mulheres acima de 45 anos. Notadamente a AAG é menos prevalente entre negros e asiáticos, e a queixa mais comumente apontada pelos acometidos pela doença é o afinamento dos fios, resultando em cabelos mais “ralos” e o couro cabeludo exposto. Este estudo se propõe a avaliar a viabilidade do tratamento de alopecia androgenética utilizando angiotensina 1-7 por meio de mesoterapia capilar. Para esse fim, foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema, a partir de pesquisa bibliográfica qualitativa de finalidade exploratória. A angiotensina 1-7 se caracteriza como um heptapeptídeo endógeno de sequência “Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro” e um importante membro do Sistema Renina Angiotensina, sendo que esse peptídeo pode ser formado diretamente por ação da enzima conversora de angiotensina II sobre a Ang I resultando em angiotensina 1-9, que, por sua vez, é convertida em Angiotensina 1-7 por obra da ECA ou então da endopeptidase neutra (NEP) (PONTES, 2018).

**Palavras-chave:** Alopecia androgenética. Mesoterapia capilar. Angiotensina 1-7.

## ABSTRACT

Androgenetic Alopecia (AGA) is characterized as a hereditary disease, dependent on hormones and marked by an alteration in the hair cycle resulting in minimization of the hair follicle, which brings as a consequence thinner, shorter and less pigmented hair. It is currently understood that its prevalence is associated with age, sex, and ethnicity (CHAVES *et al.*, 2021). Among the Caucasian population, approximately 80% of men can be affected by androgenetic alopecia, a rate that is significantly lower among women, corresponding to 40% to 50% of women over 45 years. Notably, AGA is less prevalent among blacks and Asians (CHAVES *et al.*, 2021), and the complaint most commonly reported by those affected by the disease is thinning hair, resulting in thinning hair and exposed scalp. This study aims to evaluate the feasibility of treating androgenetic alopecia using angiotensin 1-7 by means of hair mesotherapy. To this end, it was proposed to carry out a literature review on the subject, based on a qualitative bibliographic research with an exploratory purpose. Angiotensin 1-7 is characterized as a heptapeptide of sequence "Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro" and an important member of the Renin-Angiotensin System, and this peptide can be formed directly by the action of angiotensin II-converting enzyme on Ang I resulting in angiotensin 1-9, which in turn is converted into Angiotensin 1-7 by ACE or by neutral endopeptidase (NEP) (PONTES, 2018).

**Keywords:** Alopecia androgenetic. Hair mesotherapy. Angiotensin 1-7.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - TECIDO TEGUMENTAR COM CAMADAS, ANEXOS E ESTRUTURAS DA PELE .....	17
FIGURA 2 - CAMADAS DA EPIDERME: CAMADA CÓRNEA, LÚCIDA, GRANULOSA, ESPINHOSA E BASAL .....	18
FIGURA 3 - FASES DO CICLO CAPILAR .....	19
FIGURA 4 - FASES DO CICLO CAPILAR COM O DIFERENCIAL DA FASE EXÓGENA .....	20
FIGURA 5 - ESTRUTURA DO FIO CAPILAR .....	24
FIGURA 6 - METABOLISMO DA TESTOSTERONA NO FIO CAPILAR, PROMOVENDO A MINIATURIZAÇÃO .....	26
FIGURA 7 - APARÊNCIA DE UM CASO DE AAG .....	27
FIGURA 8 - MOLÉCULA DE TESTOSTERONA.....	29
FIGURA 9 - PARTICIPAÇÃO DA TESTOSTERONA NO ORGANISMO .....	31
FIGURA 10 - A VIA BIOSINTÉTICA DOS HORMÔNIOS SEXUAIS .....	33
FIGURA 11 - CLASSIFICAÇÃO DE HAMILTON-NORWOOD.....	39
FIGURA 12 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA CLASSIFICAÇÃO DE LUDWIG .....	40
FIGURA 13 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA CLASSIFICAÇÃO DE SINCLAIR.....	41
FIGURA 14 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA CLASSIFICAÇÃO DE SAVIN .....	41
FIGURA 15 - ESTRUTURA QUÍMICA DO MINOXIDIL SULFATO.....	44
FIGURA 16 - COMPARATIVO ANTES E DEPOIS APÓS APLICAÇÃO DE MINOXIDIL .....	44
FIGURA 17 - RESULTADO DE INFILTRAÇÃO INTRALESIONAL COM MINOXIDIL 0,5%.....	45
FIGURA 18 - FÓRMULA ESTRUTURAL DA FINASTERIDA .....	47
FIGURA 19 - IMAGEM DO COMPRIMIDO DE PROSCAR®.....	48
FIGURA 20 - REGISTRO FOTOGRÁFICO DOS RESULTADOS DO TRATAMENTO DE ALOPECIA COM FINASTERIDA.....	50
FIGURA 21 - FÓRMULA ESTRUTURAL DA DUTASTERIDA .....	52
FIGURA 22 - IMAGEM FÍSICA DO AVODART® .....	52
FIGURA 23 - 6-AZASTERÓIDES.....	55
FIGURA 24 - MECANISMOS DE AÇÃO DA FINASTERIDA SOBRE O NADPH E A 5-ALFA-REDUTASE. ....	55
FIGURA 25 - VISÃO SIMPLIFICADA DA CASCATA DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA. NEP, ENDOPEPTIDASE NEUTRA; PEP, PROLIL-ENDOPEPTIDASE; ANG-(1-7), ANGIOTENSINA-(1-7); ECA, ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA; ANG-(1-9), ANGIOTENSINA-(1-9); ANG I, ANGIOTENSINA I; ECA2, ENZI.....	58

FIGURA 26 - VISÃO SIMPLIFICADA PRINCIPAIS EFEITOS DESENCADEADOS PELA ATIVAÇÃO DO RECEPTOR AT1 E AT2 DE ANG II .....	59
FIGURA 27 - ESQUEMA REPRESENTANDO A APLICAÇÃO DA INTRADERMOTERAPIA/MESOTERAPIA.....	72
FIGURA 28 - PISTOLA DE INTRADERMOTERAPIA .....	72
FIGURA 29 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA MESOTERAPIA VOLTADA PARA O TRATAMENTO DE GORDURA LOCALIZADA .....	75
FIGURA 30 - REGISTRO FOTOGRÁFICO DA APLICAÇÃO DE INJEÇÃO NO CONTEXTO DA MESOTERAPIA VOLTADA PARA O TRATAMENTO DE GORDURA LOCALIZADA.....	75
FIGURA 31 - REGISTRO FOTOGRÁFICO DA APLICAÇÃO DE INJEÇÃO .....	76
FIGURA 32 - REGISTRO DOS RESULTADOS DA MESOTERAPIA CAPILAR.....	77

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADRO 1 - PORMENORES DE CADA FASE DO CICLO CAPILAR.....	22
QUADRO 2 - ESCALA DE LUDWIG.....	38
QUADRO 3 - ESTÁGIOS DA ESCALA DE SINCLAIR.....	40
QUADRO 4 - ESTÁGIOS DA ESCALA DE SINCLAIR.....	56
QUADRO 5 - SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS DOS PRINCIPAIS PEPTÍDEOS DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA .....	61
QUADRO 6 - EXPRESSÃO DOS COMPONENTES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA IDENTIFICADOS NA PELE A NÍVEL PROTEICO EM DIFERENTES MODELOS. 11BHS, HIDROXIESTEROID 11-BETA DESIDROGENASE; ACE, ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA; AGT, ANGIOTENSINOGENIO; ANGI, AN.....	80
TABELA 1 - PROPRIEDADES DA MOLÉCULA DE DUTASTERIDA.....	54

## LISTA DE SIGLAS

AAG	Alopecia Androgenética
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ADIOL	Androstenediol
ADT	Androsterona
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASD	Androstenediona
AR	Receptores Andrógenos
BMMCs	<i>Human Bone Marrow Mononuclear cells</i>
BRE	Bainha Radicular Externa
CK15	<i>Cytokeratin-15</i>
CTM	Células-Tronco Mesenquimais
DHEA	Dihidroepiandrosterona
DHEAS	Dihidroepiandrosterona-sulfato
DHT	Dihidrotestosterona
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina II
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HC	Haste Capilar
MLT	Melatonina
MXS	Minoxidil sulfato
NEP	Endopeptidase neutra
eNOS	Fosforilação da óxido nítrico sintase
OMS	Organização Mundial da Saúde
PEP	Polil-endopeptidases

PRP	Plasma Rico em Plaquetas
RAAS	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
RNA	Ácido Ribonucléico
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	14
1 O CICLO CAPILAR E A ALOPECIA ANDROGENETICA.....	17
1.1 CICLO CAPILAR .....	17
1.2 ALOPECIA ANDROGENÉTICA .....	23
1.3 A RELAÇÃO DOS ANDRÓGENOS COM A AAG .....	29
2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTOS.....	37
2.1 Minoxidil .....	44
2.2 Finasterida.....	47
2.3 Dutasterida .....	51
2.4 Angiotensina 1-7 .....	56
2.4.1 Sistema Renina Angiotensina .....	56
2.4.2 A angiotensina 1-7 .....	61
2.5 Terapia com células tronco .....	65
2.6 Mesoterapia capilar .....	68
2.7 POTENCIAL TERAPÊUTICO DA ANGIOTENSINA-(1-7).....	79
3 DISCUSSÃO .....	85
CONCLUSÃO.....	88
REFERÊNCIAS .....	92

## INTRODUÇÃO

A alopecia androgenética (AAG) é uma doença hereditária causada por alterações hormonais que afetam o ciclo capilar, resultando em uma minimização do folículo capilar, o que, conseqüentemente, faz com os fios fiquem mais finos, curtos e menos pigmentados. Compreende-se, atualmente, que a sua prevalência se encontra está associada a idade, sexo e etnia (CHAVES *et al.*, 2021).

Entre a população caucasiana, aproximadamente 80% dos homens podem ser acometidos pela alopecia androgenética, uma taxa que é significativamente menor entre as mulheres, correspondendo de 40% a 50% das mulheres acima de 45 anos. Notadamente a AAG é menos prevalente entre negros e asiáticos (CHAVES *et al.*, 2021), e a queixa mais comumente apontada pelos acometidos pela doença é o afinamento dos fios, resultando em cabelos mais “ralos” e couro cabeludo exposto.

Moura e Fonseca (2020) descrevem a AAG como uma queda de cabelo geneticamente determinada, e uma patologia que afeta tanto homens quanto mulheres, embora entre elas se manifeste com menos frequência, uma vez que a testosterona, que é um hormônio masculino, tem participação no desenvolvimento da alopecia.

Como resultado, observa-se uma diminuição regular dos fios no couro cabeludo, o que pode ocorrer tanto na região frontal quanto nas laterais e na coroa. Conforme Moura e Fonseca (2020), a alopecia androgenética pode acarretar transtorno psicológico a depender do grau evolutivo da doença, o que, por extensão, afeta a autoestima e a qualidade de vida.

Este estudo se propõe a avaliar a viabilidade do tratamento de alopecia androgenética utilizando angiotensina 1-7 por meio de mesoterapia capilar. Para esse fim, propôs-se a realização de uma revisão de literatura sobre o tema, a partir de uma pesquisa bibliográfica qualitativa de finalidade exploratória. Fonseca e Moraes (2002) definem metodologia como um conjunto de parâmetros por meio dos quais toda pesquisa científica se viabiliza de forma organizada e criteriosa, a fim de gerar soluções para os problemas levantados.

A partir do momento em que a pergunta norteadora do trabalho é estabelecida – no caso: a angiotensina-(1-7) é viável para auxiliar no tratamento de alopecia androgenética via mesoterapia capilar? –, procedeu-se à pesquisa bibliográfica sobre o assunto, o que permitiu confirmar ou refutar hipóteses previamente estabelecidas.

A fundamentação teórica baseia-se no método dedutivo cartesiano, que tem como característica a apresentação de evidências, análises, sínteses e enumerações e partir de afirmações gerais, como o conceito de alopecia, antes de se chegar a outras afirmações mais particulares (FONSECA; MORAES, 2002), como o emprego da angiotensina-(1-7) no tratamento da alopecia androgenética.

No que diz respeito a forma adotada para identificar as possibilidades da angiotensina-(1-7) para o tratamento da alopecia, defende-se a adoção da pesquisa qualitativa: não é intenção deste estudo lidar exclusivamente com dados de ordem numérica ligados a um dado momento histórico. Conforme Goldenberg (1997), esta modalidade de pesquisa tem como objetivo o aprofundamento da compreensão em torno de um determinado grupo social, organização ou fato, entre outras perspectivas específicas.

Este estudo exploratório caracteriza-se por oferecer ao pesquisador uma maior familiaridade com o problema em questão, permitindo evidenciá-lo ou então viabilizar a construção de novas hipóteses (GIL, 2007). Isso implica na realização de levantamentos bibliográficos de dados presentes em literatura científica específica, bem como entrevistas com pessoas que tenham tido alguma experiência prática ou vivência com o assunto.

Dessa forma, o levantamento bibliográfico se desenvolveu por meio do acesso a documentos eletrônicos e publicações encontradas em repositórios virtuais de instituições de ensino – Scielo, Semantic Scholar e Capes. Para tanto, foram aplicadas, como descritores de busca, as seguintes palavras-chave: “alopecia”, “tratamento”, “crescimento”, “calvície” e “angiotensina-(1-7)”.

### **Formulação do problema**

O cabelo é uma característica única do ser humano, tem a qualidade de ser um órgão mecanossensorial, e, entre as suas diversas funções, permite a termorregulação e promove a proteção física, renovação e regeneração tecidual, podendo ser descrito também como um instrumento de comunicação interpessoal (SEI; BRANDÃO, 2020). Portanto, é possível concluir que o cabelo tem participação importante para a autoestima e na qualidade de vida das pessoas.

O que ocorre é que, ao longo do processo de regeneração periódica dos folículos, podem ocorrer alterações no comportamento dinâmico dos cabelos, a

exemplo de reflexos de distúrbios do crescimento e de perfis genéticos, como é o caso para a alopecia androgenética. Essas alterações podem causar distúrbios para o crescimento normal do cabelo, resultando na perda total ou parcial do cabelo e levando a uma alteração na aparência da pessoa e, conseqüentemente, causando impactos para a autoestima (SEI; BRANDÃO, 2020).

O fenômeno é descrito pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a perda de cabelos em áreas onde outrora esses cresciam normalmente, e que pode ser resultado de influências genéticas, processos inflamatórios locais ou, ainda, reflexo de doenças sistêmicas. Embora o tratamento com minoxidil seja o mais comum, as propostas de intradermoterapia e/ou mesoterapia capilar, com a finalidade de estimular o crescimento capilar, vêm ganhando notoriedade.

### **Objetivos da pesquisa**

O objetivo principal desta pesquisa é avaliar a viabilidade do tratamento para alopecia androgenética a partir de angiotensina 1-7, dentro da proposta da mesoterapia capilar. Como objetivos secundários, este estudo se propõe a descrever os fenômenos relacionais ao ciclo capilar, identificar as características, particularidades e funções dos andrógenos e descrever o quadro de alopecia androgenética, bem como seus principais tratamentos.

### **Estrutura do trabalho**

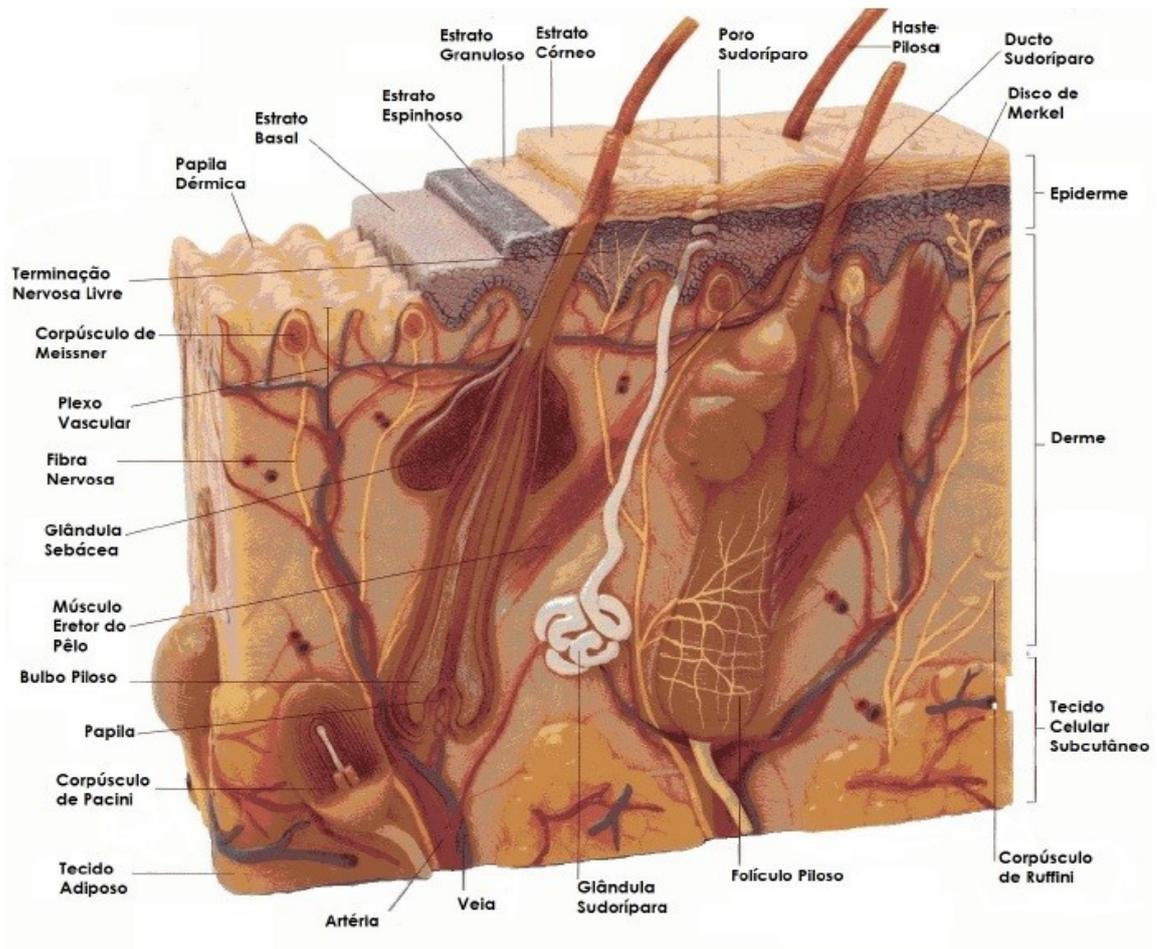
Além desta Introdução e da Conclusão, este trabalho está dividido em 3 partes. O primeiro capítulo corresponde a uma revisão de literatura sobre o ciclo capilar e a alopecia androgenética. O segundo capítulo apresentará o que se encontrou na literatura sobre diagnósticos e tratamentos, além de abordar questões relacionadas aos impactos da AAG para a autoestima e qualidade de vida. Finalmente, no terceiro capítulo, serão apresentadas as discussões sobre os assuntos tratados nos capítulos anteriores.

## 1 O CICLO CAPILAR E A ALOPECIA ANDROGENETICA

### 1.1 Ciclo capilar

A pele conta com uma área superficial de 1,5 a 2,0 m<sup>2</sup>, o que faz dela o maior órgão do corpo humano, sendo constituída pela epiderme, a porção epitelial de origem ectodérmica e uma porção conjuntiva de origem mesodérmica. Nota-se, a Figura 1, que abaixo da derme se encontra a hipoderme, uma junção dos tecidos subjacente (USHIROBIRA, 2019).

Figura 1 - Tecido Tegumentar com Camadas, Anexos e Estruturas da Pele



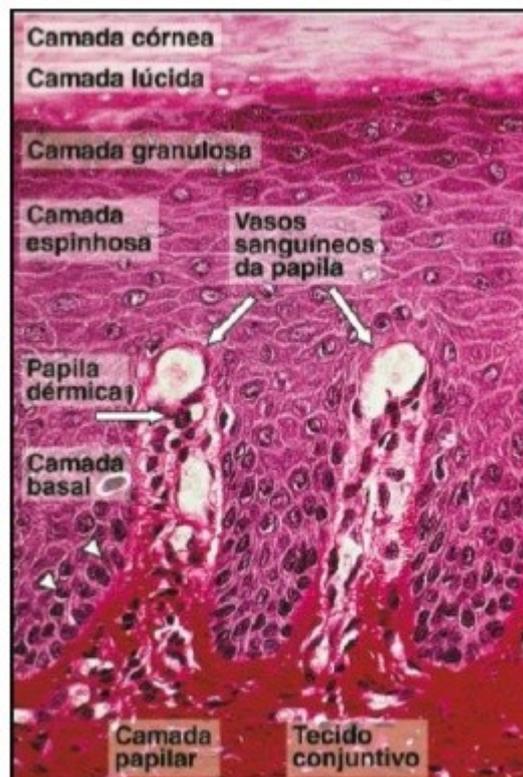
Fonte: Pereira (2006)

A pele tem a qualidade de desempenhar uma série de funções, a exemplo de proteção contra a invasão de microrganismos desconhecidos, termorregulação do corpo, proteção contra atritos e desidratação e produção de melanina, que atua na

proteção contra raios ultravioleta, além de contar com terminações nervosas que permitem reconhecer objetos por meio do tato (USHIROBIRA, 2019).

A derme em específico é constituída por um tecido conjuntivo que apresenta duas camadas distintas: uma, que é mais delgada, chamada de “camada papilar” dotada de uma série de reentrâncias em direção à epiderme, tem, entre as suas atribuições, a liberação de sinais para a definição do tamanho, forma e coloração do cabelo; já a camada reticular é composta por tecido conjuntivo denso. Segundo Ushirobira (2019), ambas as camadas são irrigadas por vasos sanguíneos e linfáticos, responsáveis por nutrir e oxigenar a epiderme (Figura 2).

Figura 2 - Camadas da epiderme: camada córnea, lúcida, granulosa, espinhosa e basal

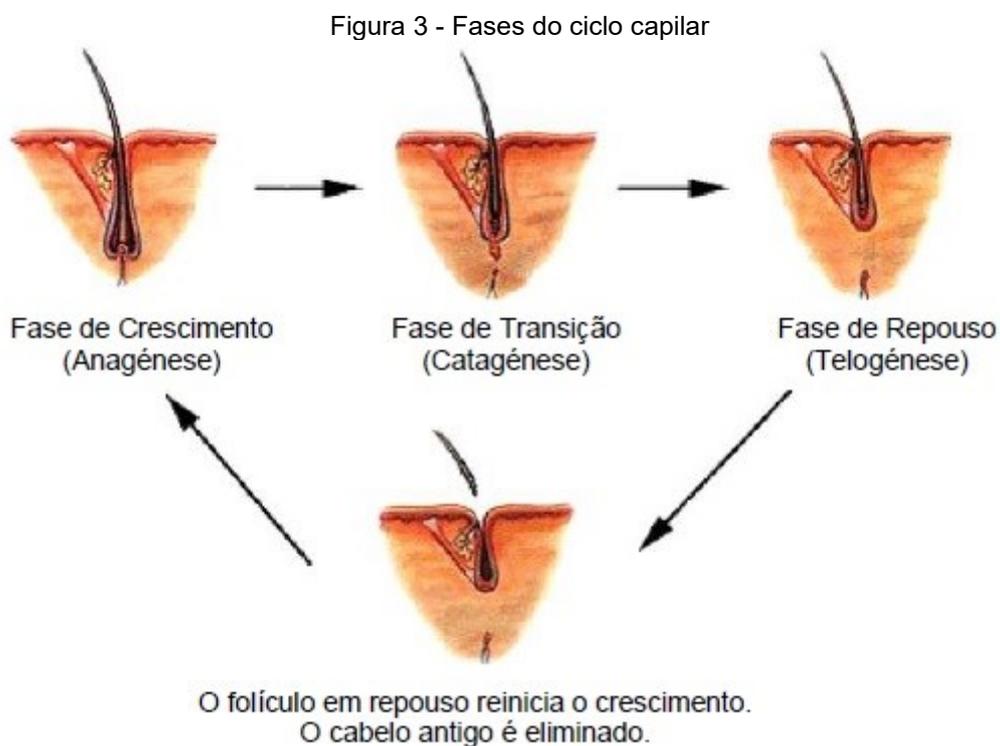


Fonte: Ushirobira (2019)

O folículo piloso é a estrutura responsável pelo crescimento do cabelo, estrutura que, por sua vez, é composta por uma síntese de proteínas, alinhamento estrutural e processo de queratinização. Em uma situação normal, é possível contabilizar algo em torno de 100 mil a 150 mil folículos pilosos no couro cabeludo (MOURA, 2020). A característica que mais se destaca no processo do crescimento do cabelo é o ciclo.

Duarte (2015), sobre esse assunto, pondera que a idade adulta de um indivíduo interrompe o surgimento de novos folículos pilosos, independentemente de gênero ou etnia. Compreende-se que um fio de cabelo cresce em média 0,4mm ao dia, a depender da área do couro cabeludo, sendo que essa velocidade aumenta entre os 50 e 70 anos de idade, embora essa faixa etária também se caracterize por uma redução do número de folículos por cm<sup>3</sup>. Conforme Ushirobira (2019), o folículo piloso surge de uma invaginação da epiderme na derme, sendo composto por papila dérmica, bulbo, matriz, raiz do pelo e pele. Nesse sentido, o pelo desempenha uma função importante de proteção e dispersão de feromônios, bem como a produção de células-tronco.

A análise do ciclo capilar permite observar as mudanças morfológicas e histológicas do folículo ao passar do tempo (MOURA, 2020), conforme mostrado na Figura 3, sendo que a duração de um ciclo pode variar dependendo da parte do corpo. Por exemplo, as sobrancelhas têm um ciclo que se conclui em quatro meses, enquanto o ciclo do couro cabeludo pode levar de três a quatro anos.



Fonte: Pereira (2014)

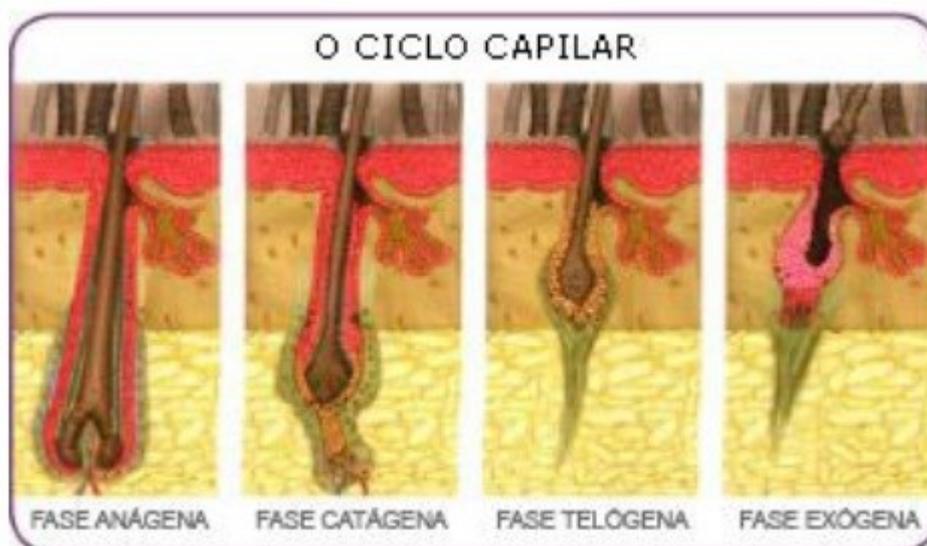
Como evidencia a Figura 3, o ciclo capilar conta com três fases distintas, sendo elas a fase anágena, a fase catágena e a fase telógena, caracterizadas por crescimento, regressão e repouso, respectivamente. Em uma situação normal, uma

fase anágena dura de dois a sete anos, correspondendo ao crescimento ativo do cabelo, fazendo com que o folículo cresça e uma fibra de cabelo seja produzida (MOURA, 2020).

Em indivíduos normais, considera-se que do total de 100 a 150 mil folículos do couro cabeludo, 85% a 90% dos fios encontram-se em fase anágena, 10% a 13% estão em fase telógena e apenas 1% ou menos na fase catágena. Caso essa proporção esteja em desequilíbrio, a consequência será uma maior quantidade de cabelo caindo do que crescendo, provocando uma perda visível de cabelo (ROSA, 2017, p.19).

Entretanto, em seus estudos Rosa (2017) e Uzel (2013) apontam para a existência de mais uma fase, a “fase exógena” (Figura 4), na qual se observa uma queda da haste capilar. Todas as fases do ciclo capilar têm suas características, particularidades e atividades que podem ser bastante intensas e moduladas pela expressão de diversos sinalizadores, citocinas, enzimas, neurotransmissores, hormônios e receptores, entre outras possibilidades.

Figura 4 - Fases do ciclo capilar com o diferencial da fase exógena



Fonte: Uzel (2013)

Uzel (2013) defende que existe uma grande relevância clínica em torno da fase exógena, fase em que o indivíduo nota a queda de cabelos e em que ocorrem fenômenos envolvendo o folículo piloso que tem a capacidade de resultar na diminuição da densidade capilar.

Como exemplo, o autor menciona o cenário em que, após o desprendimento da fibra capilar, o folículo piloso não entra na fase anágena, mas produz um folículo vazio, que a literatura descreve como “quenógeno”, elemento fundamental na patogenia da alopecia androgenética. Pode ocorrer, também, uma entrada precoce do folículo piloso na fase exógena, resultando em eflúvio telógeno imediato (UZEL, 2013).

O ciclo capilar, ainda segundo Uzel (2013), ocorre de forma sincronizada entre os pelos de uma determinada região do couro cabeludo. Portanto, todos os pelos passam juntos por uma mesma fase, e isso ocorre a fim de se evitar o eflúvio completo do couro cabeludo na fase exógena. No Quadro 1, é possível observar os pormenores de cada fase.

Quadro 1 - Pormenores de cada fase do ciclo capilar

Fase Anágena	<p>O objetivo fundamental do folículo anágeno é produzir e manter a Haste Capilar (HC). Tal processo envolve a proliferação de células germinativas do bulbo, a determinação das linhagens celulares e o processo de diferenciação terminal da haste (queratinização). O referido mecanismo se dá na PD, onde as células da matriz apresentam intensa atividade mitótica. A elevada expressão de Lef1 distingue as células da matriz das demais células epiteliais.</p> <p>A fase anágena se subdivide em seis fases. Nas fases I-V, não há muita diferença entre os cabelos e os outros pêlos do corpo. A duração da fase VI irá determinar o tamanho da haste nos cabelos. Pelo menos oito linhagens de células já começam a se diferenciar e ser visualizadas a partir da fase III: BRE; camada companheira (companionlayer); membrana de Henle; membrana de Huxley; cutícula da BRI; cutícula, córtex e medula da HC.</p> <p>Sinalizadores: Fator de crescimento do fibroblasto 7 (FGF7), Fator de Transformação do Crescimento Beta 2 (TGF-<math>\beta</math>2) e o receptor da vitamina D (VDR)</p>
Fase Catágena	<p>Caracteriza-se pela rápida involução do FP, havendo uma parada no crescimento e pigmentação das células. Através da troca de sinais entre a matriz, PD e os elementos dérmicos circundantes, tem-se início um processo de apoptose programada e coordenada das células proliferativas da matriz.</p> <p>Supõe-se que a Bainha Radicular Externa (BRE), tenha um importante papel nessa fase do ciclo com a expressão do FGF5. Sabe-se que alguns fatores, tais como: estresse, agentes químicos, traumas locais e hormônios endógenos como, por exemplo, Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) e 17<math>\beta</math>-estradiol, podem precipitar a fase catágena.</p>
Fase Telógena	<p>Com duração média de 03 meses, a fase telógena é considerada como um período de quiescência, o que não significa que nenhuma atividade celular se processa nessa fase, mas não há significativa síntese de Ácido Desoxirribonucleico (DNA), Ácido Ribonucleico (RNA) ou proteínas semelhantes às produzidas na fase anágena.</p> <p>Ao final da fase telógena, células progenitoras localizadas próximas à região do bulge, irão receber sinais oriundos do microambiente folicular (PD, bainha fibrosa, e células do bulge K6 positivas) e do macroambiente folicular (fibroblastos dérmicos, e provavelmente rede vascular, neural e células do sistema imune) para migrarem até a DP e reiniciando o ciclo biológico do FP.</p>
Fase Exógena	<p>A fase do ciclo em que os sinais para o desprendimento da haste capilar são enviados e os processos para que esse desprendimento ocorra são iniciados e executados com êxito. A fase exógena termina quando o pêlo é liberado.</p> <p>No homem, geralmente tal fase do ciclo se dá na transição entre a fase telógena e a fase anágena, de modo totalmente independente destas, embora possa haver a influência de umas sobre as outras. Diferente do conceito anterior de que a haste em crescimento (anágena) exerceria a função de empurrar o <i>club hair</i> para fora do FP através de uma ação puramente mecânica, estudos com modelos animais tem demonstrado que há uma modulação específica para a referida fase, envolvendo proteases e moléculas de adesão, como, por exemplo, a desmogleína 3, no processo de clivagem do pêlo e seu desprendimento do saco epitelial.</p>

Fonte: Uzel (2013)

Para Rosa (2017), as motivações para a existência do ciclo capilar são inconclusivas e algumas teorias foram sendo apresentadas para explicar o fenômeno, a exemplo da limpeza da superfície da pele com a finalidade de prevenir colonização e atividade parasitária, e a excreção de compostos químicos que podem estar encapsulados nos tricócitos, na forma de queratinócitos modificados.

Além disso, o ciclo pode ser um regulador das secreções parácrinas e também endócrinas de hormônios e moduladores de crescimento produzidos no folículo piloso, que posteriormente são liberados na pele ou circulação. Finalmente, o fenômeno também pode atuar como um sistema protetor dos queratinócitos em divisão contra os danos oxidativos sofridos pelas altas taxas de divisão celular (ROSA, 2017, p. 20).

Rosa (2017) considera importante não confundir a fase telógena com a exógena, pois a primeira conta com relativa quiescência do folículo piloso, enquanto a fase exógena conta com uma significativa atividade celular, sendo que a entrada no folículo na fase anágena independe da eliminação da haste pilosa telógena. Dessa forma, compreende-se que é possível até mesmo encontrar folículos com mais de uma haste, embora apenas uma delas se desenvolverá.

O pelo telógeno pode ficar retido no folículo piloso por até mais de um ciclo antes de entrar na fase exógena, complementa Uzel (2013). Isso permite a manifestação de um novo ciclo anágeno, mesmo com a permanência do que chama de “club hair”, compartimento separado com seu próprio saco epitelial.

## **1.2 Alopecia androgenética**

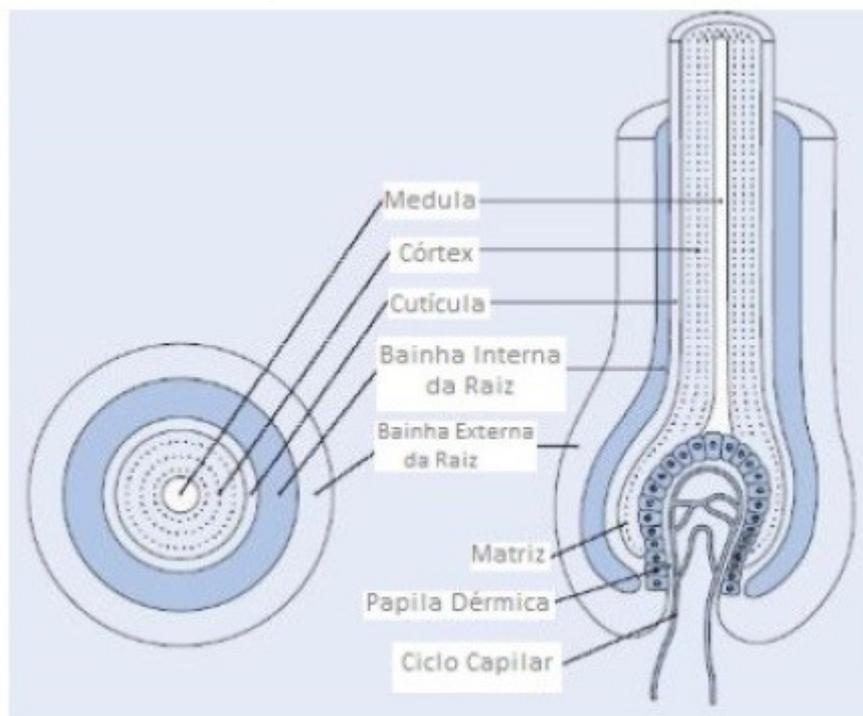
Conforme Freitas e Cohen (2018), o termo “alopecia” deriva do original grego “*alopekía*”, que significa “pelada”, caracterizando a ausência de pelos que uma pessoa pode estar experimentando. Portanto, a alopecia pode ser descrita como a ausência de pelos, a rarefação desses ou o cenário de queda de cabelos e pelos, o que pode ocorrer transitoriamente ou em caráter definitivo e pode atingir partes específicas ou toda a extensão do corpo.

O cabelo é uma característica única do ser humano (Figura 5), tendo a qualidade de órgão mecanossensorial que, entre suas diversas funções, permite a termorregulação e promove proteção física, renovação e regeneração tecidual, podendo ser descrito também como um instrumento de comunicação interpessoal (SEI; BRANDÃO, 2020). Portanto, é possível concluir que o cabelo tem participação importante para a autoestima e a qualidade de vida das pessoas.

O que ocorre é que, ao longo do processo de regeneração periódica dos folículos, podem ocorrer alterações no comportamento dinâmico desses, como reflexos de distúrbios do crescimento e perfis genéticos, como é o caso para a AAG,

trazendo como consequência distúrbios para o crescimento normal do cabelo, na forma de perda total ou parcial do cabelo, impactando na aparência e autoestima (SEI; BRANDÃO, 2020).

Figura 5 - Estrutura do Fio Capilar



Fonte: Pereira (2006)

Notavelmente, a estética é uma questão muito valorizada pelas pessoas (MOURA; FONSECA, 2020) e, como bem mencionam Sei e Brandão (2020), o cabelo também serve de instrumento de comunicação psicossocial, ou seja, as pessoas buscam passar mensagens por meio dos cabelos, ao revelar facetas importantes de sua personalidade e interesses. Além disso, o cuidado com os cabelos também fazem parte de certas culturas, por exemplo, podemos citar religiões não permitem o corte de cabelo. Portanto, é possível supor que a manifestação da AAG possa desencadear um transtorno de imagem.

O fenômeno da alopecia é descrito pela OMS como a perda de cabelos em áreas onde outrora eles cresciam normalmente. Isso pode ser resultado de influências genéticas, processos inflamatórios locais ou, ainda, reflexo de doenças sistêmicas (SEI; BRANDÃO, 2020). A AAG se caracteriza como uma doença hereditária desencadeada por alterações hormonais e marcada por uma alteração no ciclo capilar

resultando em minimização do folículo capilar, o que traz como consequência fios mais finos, curtos e menos pigmentados (CHAVES *et al.*, 2021).

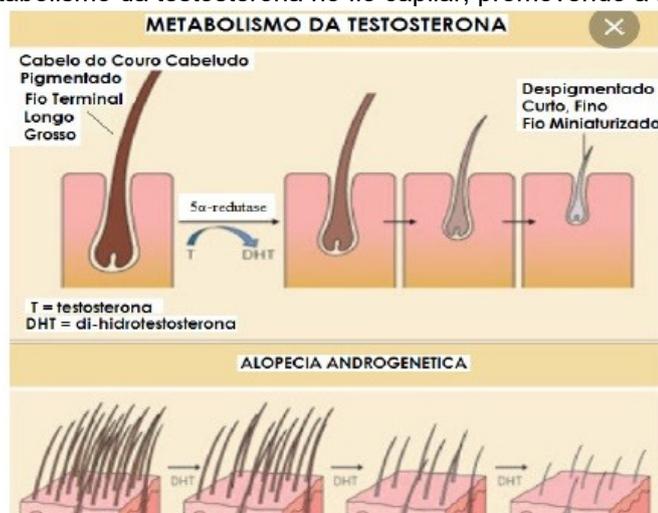
Alopecia é uma condição caracterizada clinicamente pela perda cabelos. Essa perda pode ocorrer por causas externas e também por razões fisiológicas, podendo ser sinal de doenças sistêmicas. A alopecia pode ser classificada de acordo com o seu padrão de ocorrência (focal ou difusa), bem como pela presença ou ausência de cicatrizes (OLIVEIRA, 2020, p. 7).

Compreende-se atualmente que a prevalência da AAG se encontra associada a idade, sexo e etnia (CHAVES *et al.*, 2021). Entre a população caucasiana, aproximadamente 80% dos homens podem ser acometidos pela alopecia androgenética, uma taxa que é significativamente menor entre as mulheres: de 40% a 50% das mulheres acima de 45 anos são acometidas pela AAG. Destaca-se que a AAG é menos prevalente entre negros e asiáticos (CHAVES *et al.*, 2021). A queixa mais comumente apontada pelos acometidos pela doença é o afinamento dos fios, resultando em cabelos mais “ralos” e na exposição do couro cabeludo.

Conforme Oliveira (2020), a AAG, que também pode ser descrita como alopecia hereditária ou calvície masculina, é um quadro que se manifesta como decorrência de alterações no ciclo capilar (Figura 6), e tem a possibilidade de afetar ambos os sexos, embora seja mais prevalente entre os homens, em específico, os caucasianos.

Nesse sentido, estima que ao menos metade dos homens adultos até a faixa dos 50 anos sejam afetados; entre as mulheres, essa taxa fica em 30% entre as mulheres maiores de 30 anos (OLIVEIRA, 2020). Para Freitas e Cohen (2018), entre os homens, a relação androgenética (hormonal) já se encontra bem esclarecida, entretanto, o mesmo não pode ser dito das mulheres.

Figura 6 - Metabolismo da testosterona no fio capilar, promovendo a miniaturização



Fonte: Pereira (2006)

Moura e Fonseca (2020) descrevem a AAG como uma queda de cabelo geneticamente determinada, e uma patologia que afeta tanto homens quanto mulheres, embora, entre essas últimas, ela se manifeste com menos frequência, ao entenderem que a testosterona tem participação no desenvolvimento da alopecia, o que ajuda a explicar o porquê de a ocorrência ser menor entre mulheres.

Sei e Brandão (2020) complementam afirmando que a AAG é atualmente a forma mais comum de perda de cabelo entre pacientes homens, em específico aqueles de idade mais avançada. Além de esse fenômeno ser menos frequente em mulheres, nelas o diagnóstico é mais difícil e as manifestações não são tão evidentes. Como resultado, se observa uma diminuição regular dos fios no couro cabeludo, o que pode ocorrer tanto na região frontal quanto nas laterais e coroa.

Classificada como Alopecia não-cicatricial, caracterizando-se por uma perda progressiva do diâmetro, comprimento, e pigmentação do cabelo; e desencadeada por inúmeros fatores de ordem genética e hormonal, a Alopecia Androgenética ou calvície, é uma forma mais comum de queda de cabelos geneticamente determinada. Que acomete homens e mulheres por volta dos 40 ou 50 anos, podendo ainda se iniciar na adolescência, quando o estímulo hormonal aparece e faz com que, em cada ciclo do cabelo, os fios venham progressivamente mais finos (SEI; BRANDÃO, 2020, p. 3).

Chaves *et al.* (2021) observam que a região afetada normalmente difere entre as mulheres se comparado aos homens. No que se refere à progressão da doença, ela é variável, sendo que, quanto mais cedo a AAG se manifesta, mais exacerbado

será o desenvolvimento. Entre os homens, ela se manifesta após a puberdade, na forma de recessão bitemporal simétrica que evolui a partir do acometimento do vértex.

Entre as mulheres, a alopecia tem início com a menopausa, tendo como características o afinamento difuso dos cabelos, embora poupando a linha de implantação frontal, apresentando também rarefação na região frontoparietal e no vértex (CHAVES *et al.*, 2021). Para Moura e Fonseca (2020), a AAG tem como características principais a diminuição regular dos fios no couro cabeludo, na região frontal, nas laterais (descritas popularmente como “entradas”), e na coroa.

O princípio da manifestação da AAG é bastante variável, podendo ter início com a queda ou rarefação do cabelo tanto na adolescência quanto na vida adulta, e até mesmo pode ter início quando a pessoa já se encontra com mais de 60 anos. Freitas e Cohen (2018) defendem que a presença do gene da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) em homens, quando herdados da mãe, parece ter participação no aparecimento precoce da AAG em jovens púberes ou pré-púberes.

Figura 7 - Aparência de um caso de AAG



Fonte: Saccomani e Araujo (2018)i

Conforme Oliveira (2020), os primeiros sinais clínicos para AAG se caracterizam pela diminuição da densidade capilar decorrente da redução da espessura e da coloração dos fios, além da progressiva miniaturização dos folículos pilosos, resultando em alterações no ciclo capilar. Esse processo pode ser explicado pela redução da fase anágena dos folículos e pelo aumento da duração da fase telógena, resultando em uma situação em que os folículos passam mais tempo em

repouso do que se desenvolvendo com alguma constância, embora o prolongamento da fase quenógena também sirva de explicação.

Mais especificamente, a miniaturização dos folículos se manifesta como consequência de uma resposta das células do folículo piloso em relação aos andrógenos de indivíduos que têm predisposição genética para o desenvolvimento do quadro de AAG (OLIVEIRA, 2020). Sendo assim, tanto em homens quanto em mulheres, é possível constatar uma presença anormal da enzima  $5\alpha$ -redutase, o que leva a uma exacerbação dos receptores de andrógenos nos folículos pilosos das áreas calvas.

O papel da enzima  $5\alpha$ -redutase é o de promover a conversão da testosterona em di-hidrotestosterona, metabólito mais ativo e potente que a testosterona, ao apresentar uma afinidade maior em relação aos receptores androgênicos. Essa conversão resulta na secreção de diversos fatores pelas células da papila dérmica, desencadeando, assim, dinâmicas de redução ou interrupção da fase anágena do ciclo capilar e indução da fase catágena (OLIVEIRA, 2020).

Os andrógenos têm participação fundamental na evolução da AAG, sendo que em alguns casos, a depender do grau evolutivo da doença, embora não leve a impactos significativos para a saúde do indivíduo, pode acarretar transtornos psicológicos nas pessoas pelo fato de afetar significativamente a imagem, a estética, e por consequência a autoestima e a qualidade de vida do indivíduo (MOURA; FONSECA, 2020).

O grau de tendência genética parece definir a extensão e a gravidade do processo. Sob o entendimento médico, a condição não é séria, mas com a regularidade interfere na qualidade de vida do paciente, levando a baixa autoestima e dificuldade de relacionamento (CASH, 1999). A busca incansável por tratamentos efetivos e as constantes pesquisas sobre tal, incluindo a procura por novos genes, prometem trazer novas informações a respeito do tema (FREITAS; COHEN, 2018, p. 2).

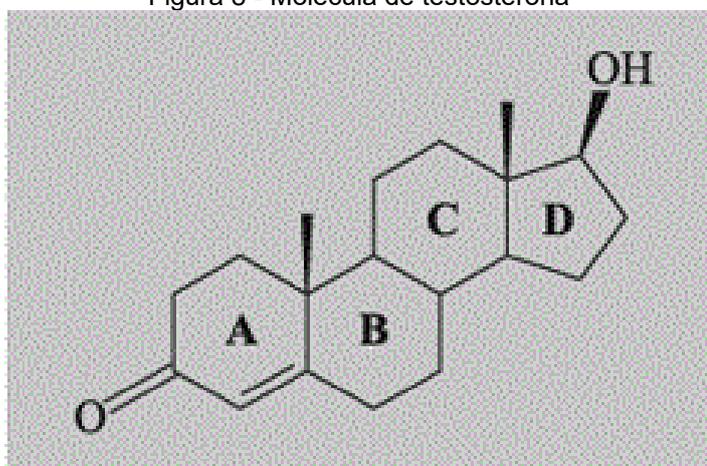
Moura e Fonseca (2020) complementam descrevendo que a herança genética que favorece o desenvolvimento da AAG pode ser proveniente tanto do lado paterno quanto do lado materno do indivíduo, o que permite concluir que a pessoa carregará a possibilidade de manifestar a AAG por toda sua vida, levando em consideração que os tratamentos disponíveis são capazes apenas de amenizar os efeitos, ao atrasar ou

interromper o agravamento. Além disso, os resultados geralmente levam meses para aparecer.

### 1.3 A relação dos andrógenos com a AAG

Os hormônios sexuais masculinos, também chamados de andrógenos, incluem a androstenediona (ASD), o androstenediol (ADIOL), a testosterona (T) (Figura 8) e a di-hidrotestosterona (DHT). A testosterona se caracteriza como o principal hormônio sexual masculino, podendo tanto ser secretado pelos testículos quanto sintetizada em tecidos-alvo com o auxílio dos precursores dihidroepiandrosterona (DHEA) e dihidroepiandrosterona-sulfato (DHEAS). Por sua vez, esses precursores, ao serem secretados pelo córtex adrenal, são convertidos em androstenediona e androstenediol, e, posteriormente, em testosterona (GONÇALVES, 2018).

Figura 8 - Molécula de testosterona



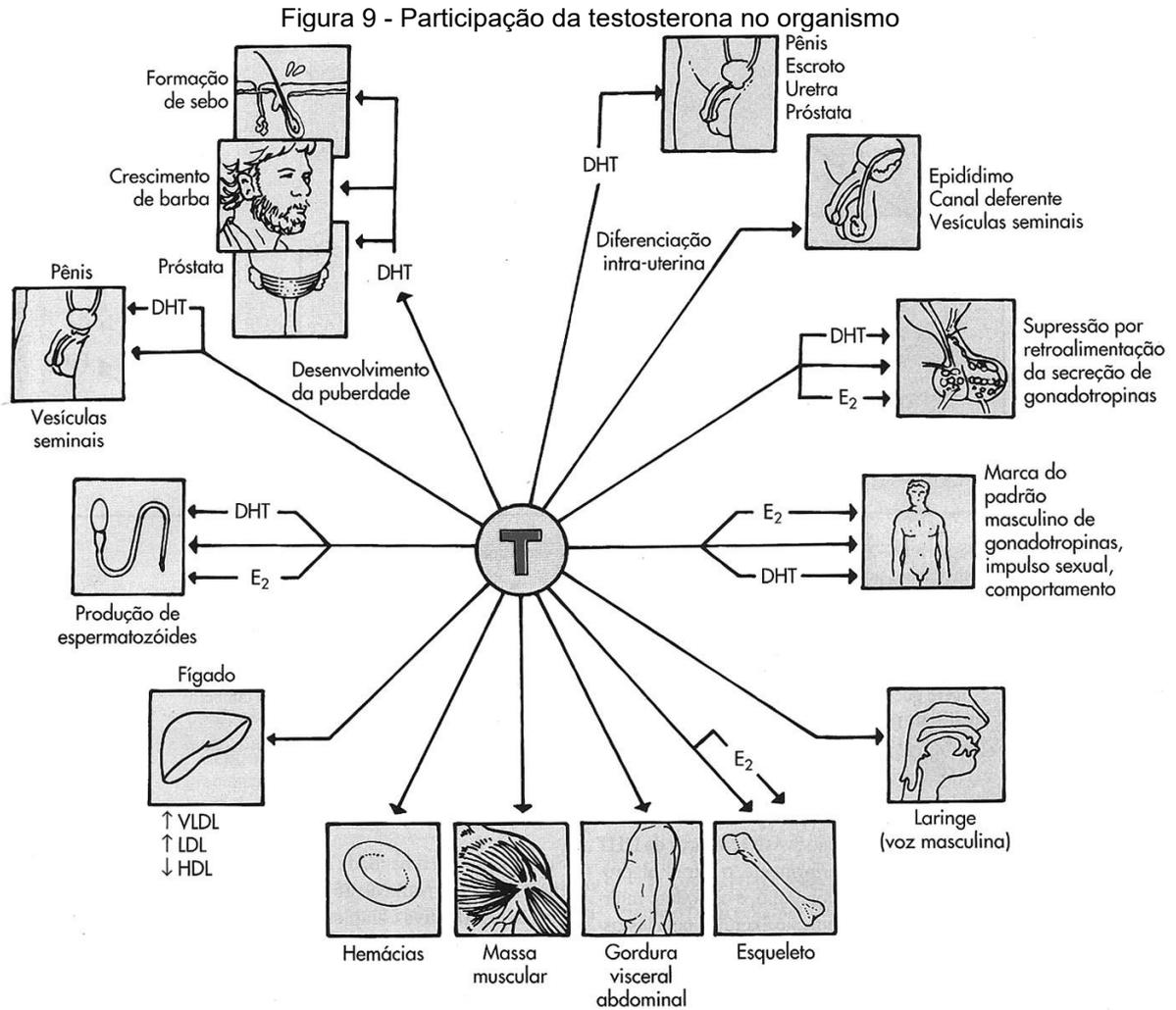
Fonte: Cunha *et al.* (2004)

Quanto às mulheres, Uzel (2013) descreve que os andrógenos são produzidos pelos ovários, pelas glândulas adrenais e pelo fenômeno de conversão periférica, incluindo a que ocorre no folículo piloso. A ação da testosterona no local alvo pode ocorrer tanto por meio da ligação a receptores de andrógenos quanto indiretamente, por meio de sua aromatização em estradiol (E2), e, conseqüentemente, por meio de receptores de estrógeno  $\alpha$  e/ou  $\beta$ , além dos receptores GPR30 (GONÇALVES, 2018).

Nesse sentido, Gonçalves (2018) também expõe que a DHT formada a partir da enzima 5- $\alpha$ -redutase, metabolicamente mais ativa que a testosterona, também age por meio de receptores de andrógenos, podendo ser convertida de forma reversível com base em enzimas hidroxisteroide-desidrogenase em relação aos metabólitos androstano ou androsterona (ADT).

Conforme Freitas e Cohen (2018), os androgênios predominantes são a testosterona e a di-hidrotestosterona (DHT), sendo que a primeira é convertida em DHT pela enzima 5- $\alpha$ -redutase, que, por sua vez, é composta de duas isoenzimas (tipo I e tipo II), sendo que ambas podem ser encontradas no couro cabeludo. Notadamente, a ação biológica da DHT em relação aos receptores andrógenos é mais potente que a da testosterona.

Freitas e Cohen (2018) também descrevem que o receptor de androgênio é necessário para o contexto do desenvolvimento de características masculinas e para toda a vida adulta. Isso se dá por sua capacidade de atuar no desempenho de diversos órgãos, a exemplo do sistema reprodutor, testículos, músculos, fígado, pele, sistema nervoso e sistema imune (Figura 9). Observa-se que o receptor de andrógeno também tem participação significativa em diversas doenças e traços hereditários, a exemplo do que ocorre no quadro de câncer de próstata.



**Figura 46-21** O espectro dos efeitos da testosterona ( $T$ ). Note que alguns efeitos resultam da ação da própria  $T$ , enquanto outros são mediados pela diidrotestosterona ( $DHT$ ) e estradiol ( $E_2$ ) após serem produzidos a partir da testosterona.  $VLDL$ ,  $LDL$ ,  $HDL$ : lipoproteínas de muito baixa densidade, baixa densidade e alta densidade, respectivamente.

Fonte: Tramontano (2017)

Nesse sentido, segundo Gonçalves (2018), conhece-se algumas modalidades e intervenções terapêuticas que interferem diretamente no nível sérico de testosterona e que podem ser adotadas com a finalidade de tratamento de diferentes condições patológicas, como é o caso do câncer de mama, do câncer de próstata e do hipogonadismo. A flutamida, por exemplo, é o fármaco utilizado para o tratamento de câncer de próstata pelo seu caráter de droga anti-androgênica.

Conforme Moura e Fonseca (2020), homens que produzem testosterona em excesso tem maior probabilidade de conviver com a queda de cabelo, uma relação que já havia sido observada por Hipócrates ao estudar eunucos – a Figura 10 ilustra a via biossintética dos hormônios sexuais.

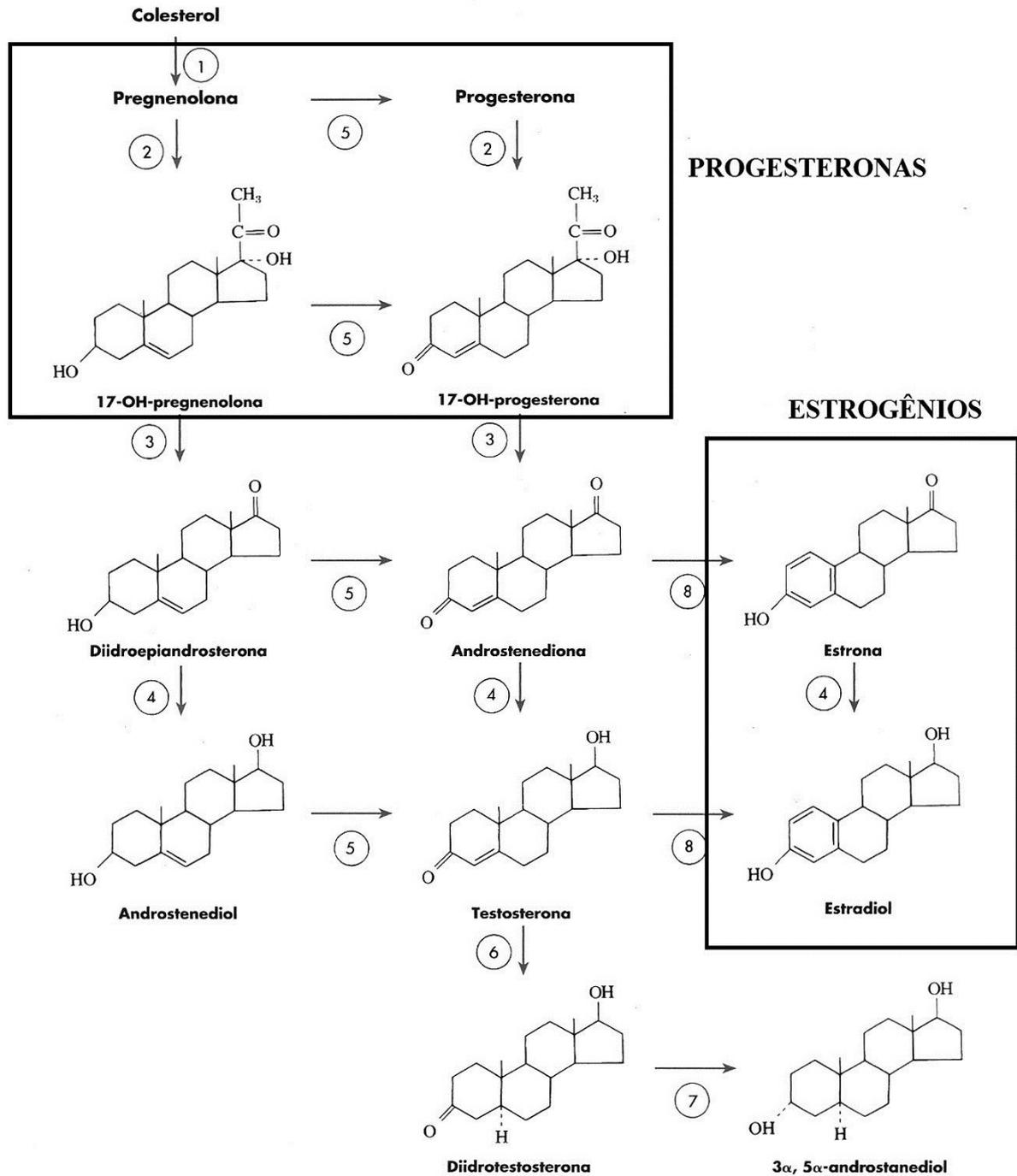
Em seu estudo, Gonçalves (2018) também descreve o papel da testosterona para a cicatrização, e afirma que a reposição de testosterona contribui para a revascularização cutânea e para a prevenção de isquemia e necrose tecidual. Por outro lado, afirma, com base em estudos anteriores, promovidos entre camundongos, que a depleção de testosterona levou a uma redução do número de vasos sanguíneos e miofibroblastos, embora acelere a reepitelização.

Lai demonstram que em camundongos Knockout para receptores de andrógenos (RA) tanto em queratinócitos quanto fibroblastos, ocorre atraso no reparo cutâneo, porém a depleção de RA em queratinócito promove a reepitelização, enquanto em fibroblastos RA knockout tal processo é suprimido. Recente estudo aponta que em camundongos knockout para receptores de andrógenos (AR) há aumento da reepitelização cutânea e deposição de matriz de colágeno, enquanto in vitro, fibroblastos Knockout para AR apresentam aumento na taxa de proliferação e migração (GONÇALVES, 2018, p.20).

Em mulheres, complementa Uzel (2013), os andrógenos são produzidos pelos ovários, pelas glândulas adrenais e pela conversão periférica, incluindo a que ocorre no contexto do folículo piloso. Embora aproximadamente 86% das mulheres com hiperandrogenismo convivam com a alopecia androgenética, o quadro de alteração dos níveis de andrógenos circulantes é observado em apenas 5% a 39% das mulheres com esse quadro de AAG, sendo que a maioria não apresenta sinais de virilização.

Com base em estudos anteriores, Uzel (2013) afirma que, de um total de 109 mulheres que conviviam com a alopecia, 64,2% delas não apresentava sinais periféricos de hiperandrogenismo. Além disso, uma parcela de 38,5% dessas mulheres apresentou alguma alteração para os níveis séricos de andrógenos e desordem endócrina associada a alopecia na forma de ovários policísticos.

Figura 10 - A via biossintética dos hormônios sexuais



Fonte: Tramontano (2017)<sup>1</sup>

Embora não seja observável uma elevação sérica de andrógenos, pacientes com AAG tem como característica o aumento dos receptores androgênicos e de enzimas responsáveis pela metabolização de andrógenos nos folículos piliares do couro cabeludo. Com base no estudo de Sawaya e Price (1997), voltado para a análise

<sup>1</sup>A testosterona é o principal produto secretório dos testículos. O estradiol e a progesterona são os principais produtos secretórios do ovário.

dos níveis de 5-alfa-redutase tipos I e II, aromatase e AR em folículos pilosos de 12 homens e 12 mulheres com AAG, Uzel (2013) afirma que foi possível observar, independentemente de gênero, níveis aumentados de AR e 5-alfa-redutase na região frontal comparativamente à região occipital, embora tal fenômeno ocorra menos entre mulheres. Por outro lado, mulheres apresentaram 80% a mais de aromatase em folículos frontais comparativamente aos homens.

Conforme Rodrigues Filho (2014), o processo de envelhecimento do homem tem como características a redução da massa muscular, o declínio da força e o aumento da gordura corporal central. Essas características se relacionam diretamente com alterações nos níveis séricos de testosterona, uma vez que maiores níveis de testosterona livre estão ligados a maiores índices de massa muscular e óssea, maior força e maior função física em homens.

A prática de reposição hormonal com testosterona promove um aumento da densidade mineral óssea por meio da diminuição das concentrações séricas de marcadores de reabsorção óssea. Essa situação se reverte quando promove-se o aumento dos marcadores de formação óssea, em específico entre os indivíduos que convivem com disfunção androgênica (RODRIGUES FILHO, 2014).

Homens idosos que convivem com quadro de disfunção de produção de hormônios androgênicos apresentam maior risco de fratura de quadril, mesmo que o impacto seja reduzido, em decorrência de uma queda por exemplo, segundo Rodrigues Filho (2014). Portanto, o autor afirma que a reposição hormonal é uma possibilidade para reverter tal cenário: “[s]egundo o estudo feito por Cunningham *et al.*, a prevalência de osteoporose em homens com disfunção androgênica foi o dobro da dos homens com níveis normais de testosterona” (RODRIGUES FILHO, 2014, p. 301).

Em se tratando da AAG, Freitas e Cohen (2018) afirmam que a ligação com os andrógenos ficou evidente a partir do momento em que ficou observado que eunucos não desenvolviam alopecia androgênica, sendo que os indivíduos sem receptor de androgênio desenvolviam-se como mulheres, igualmente sem conviver com a alopecia.

Da mesma forma, inexitem casos em que o pseudo-hermafroditismo com ausência de 5 $\alpha$ -redutase conviva com o quadro de alopecia. Freitas e Cohen (2018) também chamam a atenção para o fato de que o aumento da concentração de DHT, 5 $\alpha$ -redutase e receptor de andrógeno nas áreas do couro cabeludo nas quais a

alopecia se instalou, o que os autores acreditam estar relacionado com a expressão dos genes que controlam os ciclos foliculares.

Um dado também apontado por Uzel (2013) é o de que, embora não apresentem elevação sérica de andrógenos, pacientes que convivem com a alopecia androgenética apresentam um número mais elevado de receptores androgênicos e taxas mais elevadas para enzimas responsáveis pela metabolização de andrógenos nos folículos pilosos do couro cabeludo.

Num estudo seminal e único, Sawaya e Price (1997) avaliaram os níveis de 5-alfa-redutase tipo 1 e tipo 2, aromatase e AR nos folículos pilosos de 12 homens e 12 mulheres com AAG. O estudo demonstrou que tanto homens quanto mulheres têm níveis aumentados de AR e 5-alfa-redutase na região frontal, comparado à occipital, embora as mulheres tenham quase metade dos níveis dos homens. Quanto à aromatase, demonstrou-se que as mulheres têm cerca de 80% mais aromatase nos folículos frontais do que os homens (UZEL, 2013, p.33).

Portanto, Uzel (2013) afirma que a presença de certas enzimas no couro cabeludo contribui para explicar diferentes padrões da manifestação clínica da alopecia androgenética entre homens e mulheres. Descreve que o folículo piloso também apresenta receptores estrogênicos, embora entenda que o possível efeito dos estrógenos para o ciclo capilar seja um tema controverso para o qual ainda não se encontrou consenso.

Com base em estudos anteriores baseados em roedores e estudos *in vitro* com folículos do couro cabeludo de mulheres, Uzel (2013) afirma que os estrógenos apresentam a capacidade de inibir o crescimento capilar e induzir a fase catágena. Por outro lado, também entende que o aumento dos níveis de estrógenos em mulheres grávidas pode estar associado a alterações do ciclo capilar, em específico no que diz respeito as etapas anágena e telógena, bem como associado ao crescimento do fio, sendo que, a partir do momento do parto, esse cenário se inverte.

Conforme Moura e Fonseca (2020), o processo da alopecia androgenética tem início quando os folículos pilosos são estimulados pelos andrógenos, principalmente se o indivíduo apresenta tendência genética. O que ocorre é que a testosterona passa a sofrer a ação da Di-hidrotestosterona (DHT), que tem a capacidade de deixar os cabelos mais finos – embora a DHT também seja uma manifestação da testosterona, é mais avançada e participa de funções relacionadas ao desenvolvimento sexual.

Quando se encontra presente no couro cabeludo, a DHT promove a

miniaturização dos fios, em específico entre as pessoas que tem propensão genética a desenvolver a calvície. Nota-se que o fator genético também se responsabiliza pelo fato de outras pessoas herdarem doenças, como a calvície, por exemplo. Portanto, Moura e Fonseca (2020) consideram a herança genética um fator importante e que não deve ser negligenciado.

## 2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTOS

A alopecia androgenética afeta tanto homens quanto mulheres, embora os padrões morfológicos sejam diferentes nos dois. O que ocorre é que, embora essa modalidade de alopecia seja mais observada entre homens (algo em torno de 50% dos adultos maiores de 40 anos), ela também é observada entre mulheres. Em ambos, a AAG resulta em perda difusa do cabelo, que se torna mais “ralo”, podendo até mesmo deixar o couro cabeludo exposto (MATOS, 2014).

Entre as mulheres, a alopecia androgenética tem início com o afinamento dos cabelos na região das têmporas, podendo aumentar com o passar do tempo. Em resumo, embora a AAG seja menos frequente entre as mulheres em comparação com os homens, a etiologia da doença se mantém bastante semelhante. A possibilidade de disfunção endócrina deve ser excluída antes de se diagnosticar a alopecia androgenética nas mulheres, uma vez que baixos níveis de estrógeno podem contribuir para a manifestação de AAG no período de menopausa ou então após procedimento de ovariectomia (MATOS, 2014).

Como a AAG tem profunda influência do fator genético, espera-se que a pessoa conviva com esse quadro ao longo da vida, entretanto, algumas medidas podem contribuir significativamente para reverter o quadro ou ao menos frear sua evolução, a exemplo de tratamentos capilares, estéticos e uma série de medicamentos que podem ser adotados e aplicados diretamente no couro cabeludo com a finalidade de estimular a produção de novos fios e prevenir a queda de cabelo, segundo Moura e Fonseca (2020).

Portanto, os autores acreditam que uma avaliação do histórico familiar contribui muito para o diagnóstico de AAG, embora afirmem que não exista ainda um exame padrão para esse fim além da anamnese (MOURA; FONSECA, 2020). A anamnese pode ser feita por meio de questionamentos acerca de fatores que sabidamente contribuem para a manifestação da alopecia androgenética, a exemplo de variações de peso, uso de anabolizantes, hábitos alimentares, uso de produtos químicos, medicações, história familiar e comorbidades.

De maneira complementar, podem ser realizados os exames de dermatoscopia, tricograma e biópsia (MOURA; FONSECA, 2020). Nota-se também a utilização de certas metodologias com a finalidade de quantificar a extensão da

alopecia, a exemplo da Classificação de Hamilton-Norwood (Figura 11), das Escalas de Ludwig e de Savin, sendo que essas duas últimas são voltadas para as mulheres.

Entre as mulheres, a perda progressiva de cabelo de manifesta de forma difusa, e, ao contrário do observado entre os homens, dificilmente o quadro evolui para calvície total (CAMPOS, 2020). A Classificação de Ludwig, segundo Penha (2018), foi a primeira a descrever um padrão para a queda de cabelo feminina, que acontece em três estágios, que serão apresentados mais adiante.

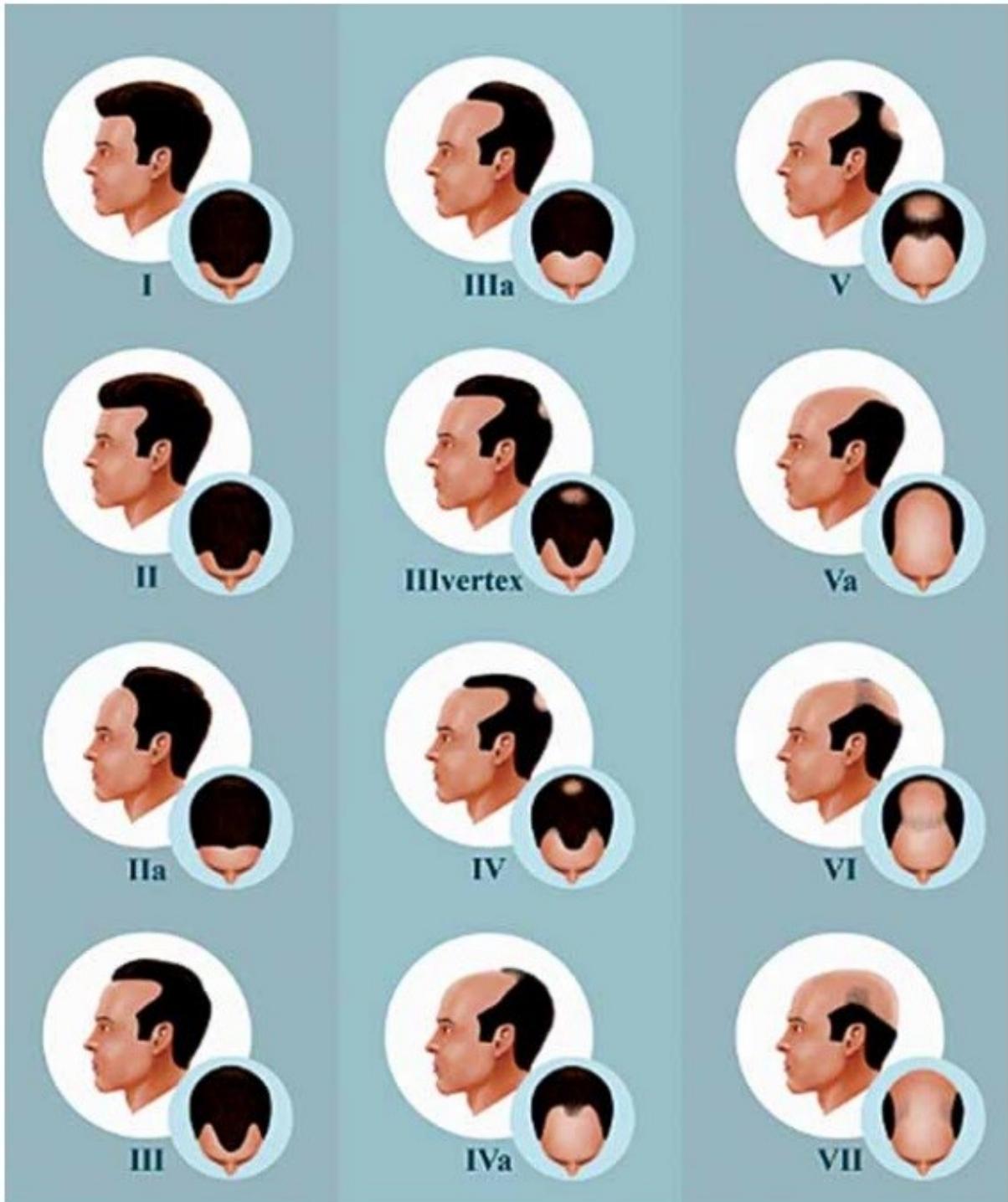
Entretanto, há desafios para o uso dessa classificação, uma vez que os casos iniciais de alopecia não se encaixam na escala e o estágio III é dificilmente observável entre as mulheres (Quadro 2). Além disso, Penha (2018) também descreve que a Classificação de Ludwig é também um método pouco útil para o acompanhamento da melhora terapêutica, pois em raras situações o tratamento consegue reverter de forma significativa o quadro, fazendo o voltar para um estágio anterior na escala.

Quadro 2 - Escala de Ludwig

<b>Escala</b>	<b>Descrição</b>
Estágio I	Cabelos finos perceptíveis no topo da cabeça, com início de 1 a 3 cm atrás da risca frontal do couro cabeludo.
Estágio II	Rarefação capilar pronunciada no topo da cabeça englobando a área do estágio 1.
Estágio III	Ausência de cabelos na mesma região do estágio 1 e 2. Os cabelos da risca frontal do couro cabeludo continuam presentes.

Fonte: Penha (2018)

Figura 11 - Classificação de Hamilton-Norwood



Fonte: Ramos e Miot (2015)

Mais especificamente, Campos (2020) descreve que, entre mulheres, o cabelo vai se tornando fino e rarefeito na zona média frontal do couro cabeludo, evidenciando uma retenção da linha frontal de implantação do cabelo. Em um segundo momento, ocorre a miniaturização do cabelo e a diminuição da densidade capilar, chegando ao nível do risco, bem como um aumento da largura da linha do risco e rutura da linha

frontal do cabelo. Por fim, nota-se a miniaturização capilar associada à recessão bitemporal, à semelhança do que ocorre entre os homens (Figura 12).

Figura 12 - Representação gráfica da Classificação de Ludwig



Fonte: Campos (2020)

Conforme relata Penha (2018), em 2004 Sinclair e colaboradores propuseram uma revisão da Classificação de Ludwig, e para este fim, excluíram o estágio III pela sua baixa incidência entre as mulheres e subdividiram os estágios I e II em dois estágios cada, além de inserirem a forma normal, trazendo como resultado uma classificação com cinco categorias de gravidade (Quadro 3).

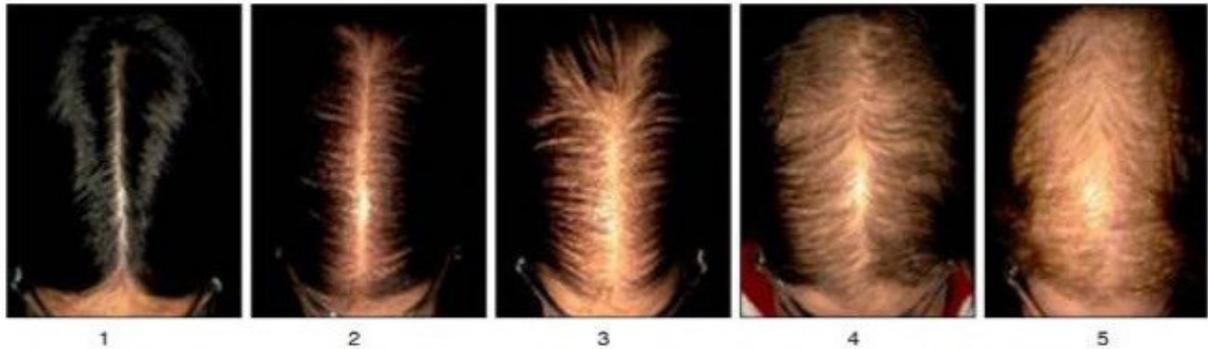
Pelo fato de a Classificação de Sinclair apresentar um número mais elevado de estágios de gravidade da doença, vem encontrando bastante aceitação para avaliação da melhora terapêutica. Entretanto, Penha (2018) defende que a utilização da classificação de Sinclair não afasta a necessidade de avaliações mais aprofundadas para o diagnóstico. Já a Escala de Savin foi desenvolvida com base no grau de perda e enfraquecimento nos indivíduos do sexo feminino (TOFFANELLO; GOMES; MORAES, 2020), como evidencia a Figura 14.

Quadro 3 - Estágios da Escala de Sinclair

<b>Estágio</b>	<b>Descrição</b>
Estágio I	Normal
Estágio II	Alargamento da risca central
Estágio III	Alargamento da risca com translucência dos pelos na borda
Estágio IV	Desenvolvimento de uma área calva na porção anterior da risca
Estágio V	Perda avançada de cabelo.

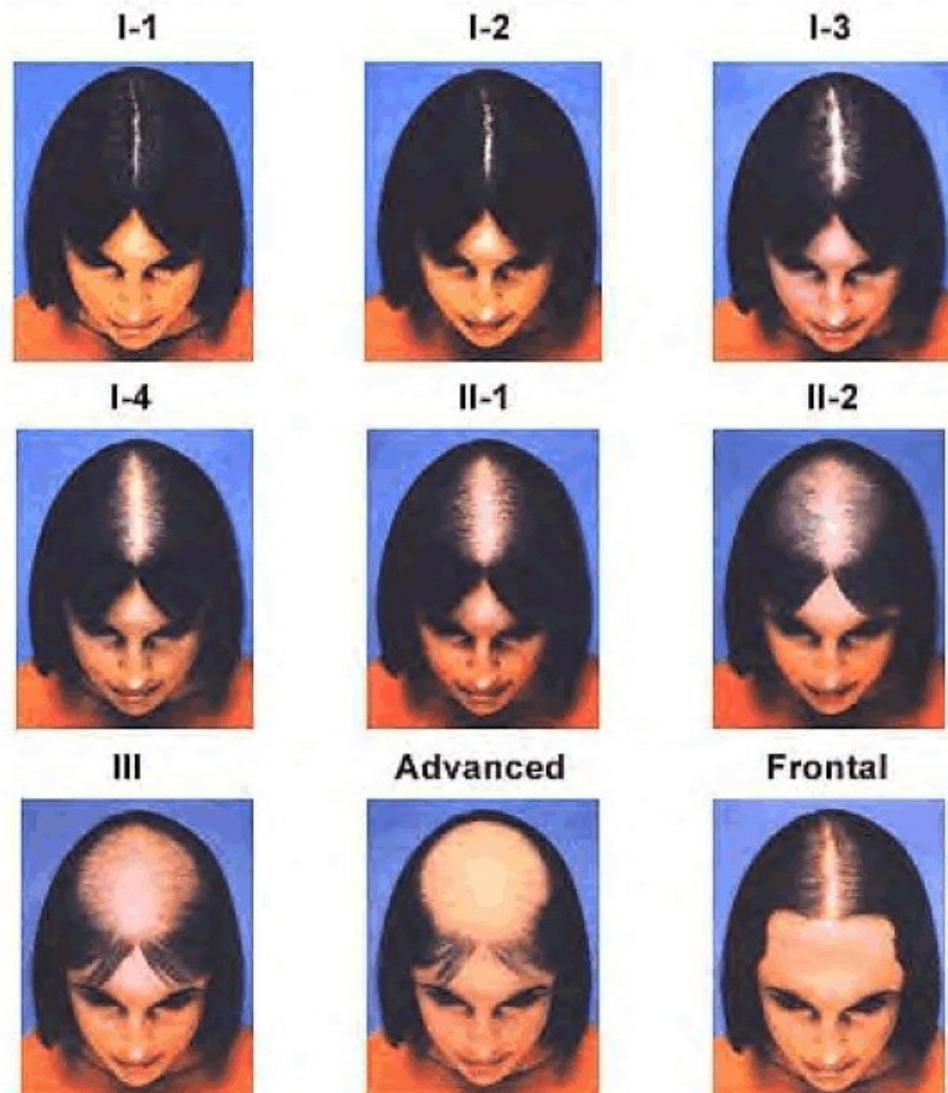
Fonte: Penha (2018)

Figura 13 - Representação gráfica da Classificação de Sinclair



Fonte: Penha (2018)

Figura 14 - Representação gráfica da Classificação de Savin



Fonte: Moreira (2011)

Os meios de tratamento das enfermidades do cabelo estão focados em cosméticos cuja finalidade é a de fortalecer o bulbo capilar e o folículo piloso, além de

promover a restauração do couro cabeludo, muitas vezes agredido pelo uso excessivo de produtos químicos, por higienização inadequada e fungos, além da genética (MOURA; FONSECA, 2020).

O tratamento para AAG tem como finalidade aumentar a cobertura do couro cabeludo ou então retardar a progressão da queda capilar, o que pode ser realizado por meio de abordagens tópicas, sistêmicas ou cirúrgicas, sendo que essas abordagens podem variar a depender do gênero. Em relação a pacientes obesos, pode ser recomendável o controle de peso a fim de contribuir para o perfil hormonal do indivíduo (CHAVES *et al.*, 2021).

Para o tratamento da alopecia, tem sido utilizados fármacos tanto de aplicação tópica quanto sistêmica, e eles podem ser usados individualmente ou combinados. Os mais utilizados são a finasterida de uso oral e o MX para uso tópico. Outra opção mais direcionada às mulheres é a aplicação de formulações que contenham estrogênio, que prolonga a fase de anagênese do crescimento capilar, prevenindo a queda de cabelo precoce (MATOS, 2014, p. 7).

Conforme Freitas e Cohen (2018), os principais tratamentos envolvem a administração de minoxidil, finasterida, implante capilar, células tronco, carboxiterapia e plasma rico em plaquetas. Em seu artigo, Moura e Fonseca (2020) também mencionam a proposta do microagulhamento associado ao minoxidil, e afirmam que os esteticistas podem contribuir de forma bastante significativa ao atuarem na prevenção da perda de cabelo, portanto, entendem que o indivíduo com a suspeita de AAG deva procurar ajuda profissional ou médica, pois quanto mais cedo começar o tratamento, maiores são as chances de recuperação.

Em seu estudo, Matos (2014) afirma que, para o tratamento da AAG, vêm sendo adotados tanto os fármacos de aplicação tópica quanto os de aplicação sistêmica, que, em alguns casos, podem ser empregados tanto individualmente quanto de maneira combinada. Nesse sentido, os mais comumente utilizados são a finasterida de uso oral e o minoxidil de uso tópico.

Entre as mulheres, a aplicação de formulações que contém estrogênio contribui para a prevenção da queda de cabelo, prolongando a fase de anagênese do crescimento capilar (MATOS, 2014). Oliveira (2020) complementa descrevendo que também vêm sendo utilizadas tecnologias para o desenvolvimento de sistemas de liberação com o auxílio de laser ou microagulhamento.

Conforme Oliveira (2020), somente os fármacos minoxidil e finasterida foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (do inglês, FDA), órgão equivalente a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento da AAG. Embora sejam efetivos, a possibilidade de efeitos indesejados é real e dificulta a adesão dos pacientes, além da necessidade de aplicações frequentes.

Os esteticistas têm um papel muito importante na prevenção da perda de cabelo que são eficazes para a estimulação capilar, por isso é importante procurar um profissional capacitado para tratar essa doença. Não se pode descartar a ajuda médica, porque pode acontecer de alguns casos precisarem associar o procedimento com medicamentos orais e exames. Se a terapia for feita o mais cedo possível, entre os 15 a 25 anos, há chances de recuperar o cabelo e evitar a alopecia (MOURA; FONSECA, 2020, p.8).

Sei e Brandão (2020) descrevem a mesoterapia como uma abordagem terapêutica menos invasiva que tem a finalidade de aumentar a microcirculação local, além de retardar o processo de involução dos folículos pilosos e estimular seu desenvolvimento por meio do trauma ocasionado pela agulha na derme. Para esse fim, apontam que o minoxidil é a primeira escolha para o tratamento entre pacientes femininos no período fértil, e a finasterida para homens em decorrência da ação inibidora da testosterona.

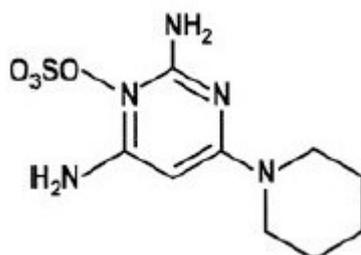
Estudos de Garcia estabelecem que as substâncias, já bem conceituadas na intradermoterapia/mesoterapia, são medicamentos estéreis, aplicados rotineiramente, de forma intradérmica e/ou subcutânea superficial o mais próximo possível da patologia a se tratar, através de microdoses em cada ponto. Como vantagens do tratamento "in loco", em relação ao sistêmico, onde observa-se diminuição dos efeitos adversos e colaterais (SEI; BRANDÃO, 2020, p. 4).

Com base em estudos anteriores, Sei e Brandão (2020) afirmam que o procedimento padrão para injeções intradérmicas pode variar muito de um estudo para outro, o que pode ser entendido como reflexo da falta de um padrão metodológico que sustente a mesoterapia. Os autores notam que apenas a profundidade da injeção, no caso da mesoterapia, é algo que possui um consenso formado com base em estudos científicos. Além disso, afirmam que a via intradérmica atualmente se caracteriza por toda uma farmacocinética própria, portanto, são recomendáveis injeções de menos de 4mm de profundidade.

## 2.1 Minoxidil

Em princípio, o Minoxidil, ou MX (Figura 15), foi desenvolvido com a finalidade de atuar como vasodilatador periférico, contribuindo para o tratamento da hipertensão. Entretanto, observou-se como “efeito adverso” de sua administração a hipertricose auricular, ou seja, um crescimento acima da média de pelos nas orelhas dos pacientes. A partir de então passou a ser sugerida a sua utilização como promotor do crescimento capilar em soluções de 2% ou 5% para aplicação tópica sobre o couro cabeludo (MATOS,2014).

Figura 15 - Estrutura química do Minoxidil Sulfato



Fonte: Telles (2020)

O mecanismo de atuação do minoxidil em prol do crescimento capilar ainda não foi elucidado, embora a vasodilatação do couro cabeludo seja um fenômeno observado. Isso ocorre devido à abertura de canais de potássio, que por sua vez resulta em um aumento do fluxo de sangue e de fatores que contribuem para o crescimento capilar (OLIVEIRA, 2020).

Figura 16 - Comparativo antes e depois após aplicação de minoxidil



Fonte: Telles (2020)

Figura 17 - Resultado de infiltração intralesional com minoxidil 0,5%.



Fonte: Uzel (2013)

Compreende-se que tais fatores de crescimento induzem a transição dos folículos capilares da fase telógena de repouso para a fase de crescimento ativo (anágena). Oliveira (2020) também descreve que o minoxidil atua na estimulação da proliferação e diferenciação dos queratinócitos foliculares, contribuindo, assim, para prolongar a anáfase folicular e para o aumento da proliferação das células da papila dérmica, que podem ser descritas como fibroblastos especializados no controle do ciclo de crescimento capilar.

Conforme Oliveira (2020) a forma mais ativa do minoxidil no contexto dos folículos pilosos é o metabólito sulfatado do fármaco (minoxidil sulfato – MXS), que tem a característica de ser mais hidrossolúvel que o minoxidil base, o que leva à sua adoção pela indústria farmacêutica, ao favorecer a manipulação farmacotécnica e a permeação do ativo.

Oliveira (2020) chama a atenção para o fato de que “[e]mbora o uso tópico do minoxidil tenha um excelente registro de segurança, a eficácia (...) permanece baixa. Após 16 semanas de aplicação duas vezes ao dia, menos de 40% dos pacientes respondem ao tratamento” (p.12). Matos (2014) complementa essa ideia descrevendo que a administração do minoxidil é promovida duas vezes ao dia e a exemplo do que ocorre com a finasterida, o seu efeito terapêutico é temporário. Portanto, o que ocorre é que, quando o fármaco é absorvido pelo organismo e deixa de atuar, a tendência é a de que os cabelos voltem a cair, o que traz como consequência a necessidade de uma terapia que se estenda por um longo prazo, em matéria de anos.

Assim, a formulação contendo MX deve ser o mais cômoda possível para o paciente de modo a não trazer desconfortos a ele em seu dia a dia. Os produtos comerciais que contêm o MX, no entanto, são normalmente soluções alcoólicas com alto teor de álcool etílico e/ou propilenoglicol. A aplicação repetida de álcool etílico e/ou propilenoglicol pode levar a sérios efeitos adversos, como por exemplo, ressecamento do couro cabeludo, irritação, queimação, vermelhidão e alergia de contato (MATOS, 2014, p.9).

Matos (2014) também observa, com base em estudos anteriores, que após a aplicação e evaporação do álcool presente na formulação industrial do produto o minoxidil tende a se transformar em cristais insolúveis sobre a pele, o que reduz a eficácia de sua penetração na pele. Isso leva à necessidade de se desenvolver novas formulações dermatológicas, isentas de solventes orgânicos capazes de irritar a pele e que favoreçam uma penetração maior na pele.

O minoxidil também pode ser aplicado a partir da utilização de uma agulha com bisel de 4mm de comprimento, cuja aplicação tem como base a introdução perpendicular dessa agulha, ou então em um ângulo de 30° a 60°, em uma profundidade máxima de 4mm na área a ser tratada, em uma rotina de 4 a 10 sessões, que podem transcorrer a cada semana ou mês (SEI; BRANDÃO, 2020).

Sei e Brandão (2020) afirmam que os primeiros resultados podem ser observados após os primeiros quatro meses de tratamento e, caso as aplicações sejam consistentes, a terapia deve ser continuada por tempo indefinido, considerando-se que a interrupção do tratamento certamente resultará na reversão do quadro. Quanto a possíveis efeitos adversos, esses podem se dar na forma de hematomas e inchaço no local da injeção, no caso da aplicação do minoxidil no contexto da mesoterapia.

Por fim, Herreros *et al.* estabelecem outras complicações relatadas, quais são: erupção liquenoide, indução de psoríase, urticária, necroses cutâneas, lúpus eritematoso sistêmico, paniculite, acromia e atrofia. Segundo autores, tais complicações são atribuídas ao uso de técnica inadequada e/ou ao efeito do medicamento em si (SEI; BRANDÃO, 2020, p. 5).

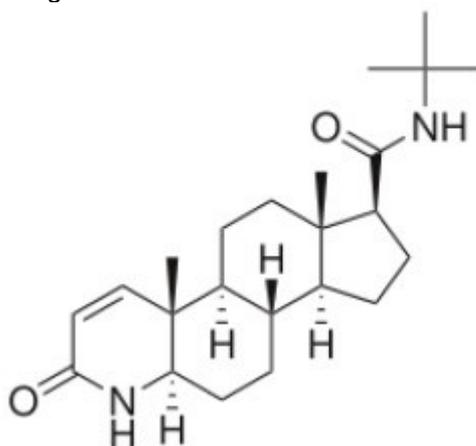
Em seu artigo, Chaves *et al.* (2021) defendem que o ponto alto em matéria de crescimento capilar passa a ocorrer após 24 semanas do início da intervenção, o que evidencia a necessidade de um tratamento contínuo. Se o tratamento for interrompido, especificamente a abordagem diária, uma reversão pode ser observada em um período de 4 a 6 meses. Os autores não recomendam o uso oral de Minoxidil, quando

em concentrações de 10-40mg, devido aos possíveis efeitos colaterais – retenção de sódio e água –, que podem resultar na manifestação de edema, bem como em ganho de peso e congestão pulmonar para o caso de pacientes nefropatas. Portanto, acreditam que a dose segura por via oral deve ficar na casa dos 5mg (CHAVES *et al.*, 2021).

## 2.2 Finasterida

A finasterida é um fármaco que está disponível no mercado desde 1990 (Figura 18), e que tem como característica uma atuação inibidora da 5 $\alpha$ -redutase do Tipo II, pela sua capacidade de reduzir em até dois terços da conversão de testosterona em DHT, principal responsável pela miniaturização dos folículos na alopecia androgenética (CHAVES *et al.*, 2021).

Figura 18 - Fórmula estrutural da Finasterida



Fonte: Matos (2014)

A finasterida foi aprovada por um órgão regulador em 23 de julho de 1992 com o nome comercial de Proscar® (Figura 19), em 5mg, no formato de comprimido revestido por película, tendo como finalidade o tratamento e controle de quadros de hiperplasia benigna da próstata e redução para o risco de retenção urinária aguda. Outra finalidade do medicamento é evitar a necessidade de cirurgias de ressecção transuretral da próstata, intervenção que tem como finalidade a retirada de partes da próstata que estejam obstruindo o fluxo de urina, e também a retirada total da próstata (prostatectomia) (TAVARES, 2014).

Figura 19 - Imagem do comprimido de Proscar®



Fonte: Tavares (2014)

Essa droga se mostrou comprovadamente eficaz para o tratamento da AAG masculina, em específico entre jovens e pessoas com a região do vórtex comprometida, sendo que, para esse fim, deve ser ministrada uma dose de 1mg/dia. A partir de sua utilização, pode ser observado um aumento de 80% dos fios sendo que o patamar de crescimento dos fios é observado ao longo dos primeiros 12 meses (CHAVES *et al.*, 2021).

O que é possível concluir disso é que, pelo fato de a finasterida atuar diretamente na testosterona, não é o fármaco mais indicado para as mulheres, o que explica a sua baixa eficácia para esse gênero. Nota-se também que a finasterida é contraindicada para pacientes que tenham distúrbios hepáticos, pois a droga é metabolizada no fígado (CHAVES *et al.*, 2021).

Rosa (2017) descreve a finasterida como uma substância de qualidades anti-androgênicas, o que significa dizer que atua como inibidora da 5 $\alpha$ -redutase, favorecendo uma redução para as concentrações de di-hidrotestosterona no plasma e nos tecidos. Portanto, é possível dizer que a finasterida é capaz de inibir a progressiva miniaturização dos folículos pilosos e a aceleração da fase anágena para a fase catágena do ciclo capilar.

Existem dois tipos de 5 $\alpha$ -redutase, Tipo I e Tipo II, sendo que o Tipo I representa a forma cutânea, estando localizada na pele e anexos, e o Tipo II se encontra localizado na vesícula seminal, na próstata, no folículo piloso e nos fibroblastos do tecido cutâneo dos genitais de um adulto (ROSA, 2017). Nota-se que o efeito da finasterida ocorre principalmente em relação a 5 $\alpha$ -redutase Tipo II:

[n]os seres humanos, podem ser encontradas duas isoformas da enzima 5 $\alpha$ -redutase — isoenzima tipo 1 e isoenzima tipo 2 — e cada uma delas é expressa diferencialmente nos diferentes tecidos. A 5 $\alpha$ -redutase tipo 1 está maioritariamente presente no fígado e nas glândulas sebáceas (especialmente da face e do couro cabeludo). Já a 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 é

predominantemente encontrada nos folículos pilosos do couro cabeludo, na próstata e no trato genito-urinário, e é responsável por cerca de 80% da DHT circulante (CAMPOS, 2020, p. 45).

Segundo Campos (2020), os inibidores da enzima 5 $\alpha$ -redutase atuam no sentido de impedir a conversão da testosterona em di-hidrotestosterona (DHT), limitando assim a sua ação negativa em relação aos folículos pilosos do couro cabeludo. O autor descreve a finasterida como um antagonista competitivo da testosterona ao se ligar de forma irreversível a essa enzima bloqueando a conversão, o que traz como resultado uma redução dos níveis séricos e tecidulares de DHT de até 70%.

Os efeitos colaterais decorrentes do uso da finasterida ainda não são de todo esclarecidos. Enquanto alguns pesquisadores concluem que esse princípio ativo é capaz de promover impotência sexual, diminuição da libido e do volume de ejaculação, outros acreditam que a finasterida é uma medida confiável para o tratamento da alopecia (ROSA, 2017).

Matos (2014) descreve como possíveis efeitos adversos para o uso oral da finasterida: perda da libido, disfunção erétil, ginecomastia e diminuição do volume da ejaculação. Entretanto, esses efeitos são reversíveis.

A efetividade desse fármaco vem sendo demonstrada em diversos estudos. Sinclair (2004) estudou a queda de cabelos de leve a moderada em homens, com idades entre 18 e 41 anos, tratados com finasterida na dose de 1mg/dia, por via oral. Em um período de quatro meses, cerca de 86% dos homens tratados tiveram a queda cessada e em 48% deles se observou crescimento do cabelo (MATOS, 2014, p. 8).

Além disso, Matos (2014) observa que o MXs de aplicação tópica se tornou o tratamento preferencial para a alopecia androgenética, em função do receio de muitos pacientes homens de se tornarem impotentes após usarem a finasterida. Além disso, há uma possibilidade de desenvolvimento de câncer de próstata e azoospermia. Oliveira (2020) escreve que, em relação as mulheres, a administração oral da finasterida não é recomendada pela falta da comprovação da eficácia e pela contraindicação para gestantes ou mulheres com suspeita de gravidez, uma vez que há possibilidade de o uso levar a uma má formação fetal.

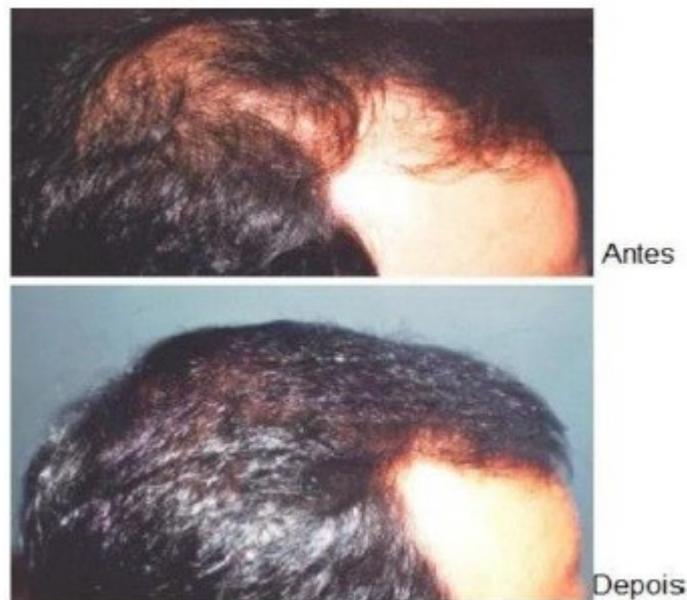
Para Oliveira (2020), a utilização da finasterida pela via oral requer o emprego de doses maiores e de maior tempo de espera para o efeito, o que ocorre pelo fato de

as moléculas precisarem ser distribuídas por todo o corpo antes de o alvo terapêutico ser alcançado (OLIVEIRA, 2020).

Nesse sentido, o autor observa que a aplicação tópica de fármacos para o manejo da alopecia apresenta uma série de vantagens em relação a aplicação oral, ao entender que a aplicação do princípio ativo é feita diretamente no local da ação, permitindo o uso de menores doses, causando menos efeitos adversos e possibilitando uma redução do tempo necessário para que a finasterida comece a fazer efeito no organismo.

Em seu estudo, Campos (2020) descreve que a dose preconizada é de 1 mg/dia administrada pela via oral, sendo que a resposta ao tratamento pode começar a ser avaliada a partir dos primeiros seis meses, embora em alguns casos os resultados tenham sido observados apenas após um ano. Nesse sentido também concorda que o tratamento, quando bem-sucedido, deve ser mantido por longo prazo, a fim de que a situação não se reverta, o que ocorre rapidamente (Figura 20).

Figura 20 - Registro fotográfico dos resultados do tratamento de alopecia com finasterida



Fonte: Nantes *et al.* (2018)

Em relação às mulheres, Campos (2020) aponta que não há consenso na literatura quando à eficácia da finasterida, e que possivelmente doses mais altas seriam necessárias, de até 2,5 a 5 mg/dia. O que se sabe é que a finasterida é teratogênica, o que significa dizer que é contraindicada durante a gravidez, o que implica na prescrição simultânea de terapêutica anticoncepcional entre mulheres em

idade fértil. Quanto aos homens, é recomendável que esses, passando por tratamento com finasterida, doem sangue.

É possível concluir, assim, que, se uma mulher deseja engravidar, deve interromper o tratamento com finasterida e substituir por outra abordagem metodológica. Conforme Campos (2020), a semivida da finasterida é de 6 a 8 horas, o que é um dado significativamente baixo em comparação com a dutasterida, que é de 4 semanas. A dutasterida é o tema do próximo tópico.

Ushirobira (2019) descreve, com base em estudos anteriores, que, entre pacientes que receberam 5mg/dia de finasterida oral por um período de 6 meses, a partir do terceiro mês, 22% passaram a apresentar disfunção erétil. Ao final do sexto mês, esse dado aumentou para 33%. Em outro estudo no formato de duplo cego que transcorreu ao longo de 2 anos, 15,8% dos participantes alegaram conviver com disfunção ejaculatória.

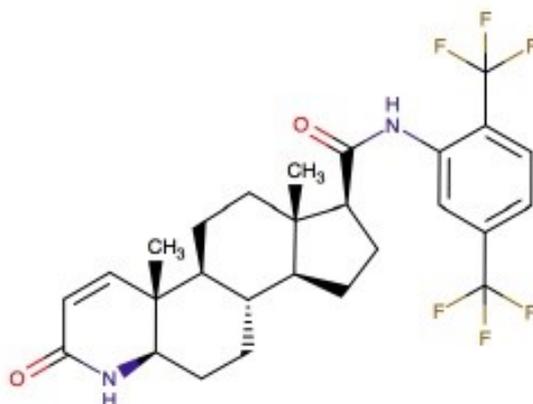
Outro estudo duplo-cego randomizado de 4 anos demonstrou no primeiro ano que os pacientes sob uso oral de finasterida 5mg apresentaram, no geral, algum efeito sexual adverso, quando comparados ao grupo placebo. Após o primeiro ano, não constataram aumento na incidência dos efeitos adversos entre os grupos (WESSELLS *et al.*, 2003). Isso pode ser atribuído à tolerância que ocorre quando o medicamento é utilizado repetidamente e assim, o corpo se adapta à presença constante do fármaco levando a uma amenização dos efeitos adversos relacionados à este (USHIROBIRA, 2019, p.19).

Com base em uma retrospectiva de farmacovigilância do FDA americano, Ushirobira (2019) descreve que a finasterida em dose baixa de 1mg resultou em efeitos adversos de ordem sexual 11,8% e até mesmo pode ter contribuído para a manifestações de ideações suicidas nos usuários, segundo 7,9% dos relatos.

### **2.3 Dutasterida**

A dutasterida tem a qualidade de inibir as isoenzimas da 5 $\alpha$ -redutase e, da mesma forma que o ocorrido com a finasterida, foi aprovada para o tratamento do quadro de hiperplasia benigna da próstata. Portanto, o seu emprego para o tratamento da alopecia como estratégia *off-label* é algo que ocorreu posteriormente (CAMPOS, 2020), sendo que o mesmo vale para a finasterida, também como observou-se no tópico anterior (Figura 21).

Figura 21 - Fórmula estrutural da dutasterida



Fonte: Ushobira (2019)

A dutasterida foi aprovada pela primeira vez em 31 de janeiro de 2003, ou seja, 11 anos depois da finasterida, com o nome comercial de Avodart® (Figura 22) e recomendação de dose de 0,5 mg sob a forma farmacêutica de cápsulas moles de gelatina. Lembrando que, da mesma forma que ocorrido com a finasterida, originalmente, esse fármaco foi aprovado para o tratamento de sintomas de hiperplasia benigna da próstata, bem como para a redução dos riscos de retenção urinária aguda e cirurgia.

Figura 22 - Imagem física do Avodart®



Fonte: Tavares (2014)

Campos (2020) afirma que a dutasterida é capaz de reduzir os níveis séricos de DHT em mais de 90%. Como observou-se nos parágrafos anteriores, o seu tempo de sobrevida é significativamente maior em comparação com a finasterida, entre 4 semanas. Atualmente, já existem ensaios controlados que comparam a eficácia da dutasterida com a da finasterida no tratamento da alopecia, sendo que pesquisadores tiveram a oportunidade de constatar uma maior eficácia terapêutica quando ministrada

uma dose de 2,5 mg/dia em comparação com a dose recomendada de 5 mg/dia de finasterida.

Quando comparada com a finasterida, a dutasterida inibe três vezes mais a isozima tipo 2 e cem vezes mais a isozima tipo 1 (OLSEN *et al.*, 2006). Em um estudo duplo-cego, pacientes em uso de dutasterida (0,5mg/dia) foram acompanhados durante 24 meses. No primeiro ano, houve uma diferença significativa entre o grupo tratado e o sem tratamento, o número de efeitos adversos reportados foi maior em pacientes recebendo dutasterida. Já no ano seguinte, os casos de impotência, diminuição da libido, ginecomastia e disfunção ejaculatória do grupo em tratamento não tiveram diferença estatística quando comparados ao grupo controle. Porém, os períodos analisados em conjunto, ou seja, 2 anos de pesquisa, demonstram ser coerentes com os outros estudos feitos até então, o grupo tratado com dutasterida apresentou mais efeitos adversos que os controles (USHOBIRA, 2019, p.11).

Entretanto, observa-se que quem faz uso da dutasterida também está sujeito às mesmas reações adversas observadas para a finasterida, a exemplo de impotência, redução da libido, sensibilidade e hipertrofia mamárias e distúrbios ejaculatórios (CAMPOS, 2020). Da mesma forma, esse fármaco não deve ser utilizado por mulheres em idade fértil sem o uso conjunto de métodos contraceptivos.

Em seu estudo, Ushobira (2019) também descreve os resultados de um estudo comparativo entre a dutasterida e a finasterida no qual 7% dos participantes tratados com dutasterida apresentaram impotência sexual, comparativamente com 8% entre aqueles tratados com finasterida. Quanto à diminuição da libido, o fenômeno foi observado em uma proporção de 5% para 6% respectivamente; em relação a disfunções ejaculatórias, a proporção foi a mesma de 1%.

Ushobira (2019) descreve a dutasterida como um 6-azasteroide cujo mecanismo de atuação se dá a partir da inibição da enzima 5 $\alpha$ -redutase I, localizada na pele, em glândulas sebáceas e folículo piloso, a exemplo de como ocorre com a finasterida, e também atua sobre a isozima II que se encontra na região peitoral, genital, prostática e também na região peribular dos folículos pilosos. Por meio da Tabela 1, é possível observar as propriedades da molécula de dutasterida.

Tabela 1 - Propriedades da molécula de dutasterida

Solubilidade H <sub>2</sub> O	0.000908 mg/mL
LogP	5,79
pKa ácido	12,56
pKa básico	2,17

Fonte: Ushobira (2019)

Gomes (2014) complementa esta informação ao descrever que os inibidores da 5 $\alpha$ -redutase podem ser classificados em esteroides e não esteroides, e aponta que o desenvolvimento de fármacos não esteroides tem aumentado nos últimos anos. Entretanto, esses não têm se mostrado capazes de alcançar resultados satisfatórios para a inibição da 5 $\alpha$ -redutase em comparação com os compostos esteroides.

Esses inibidores da 5 $\alpha$ -redutase do tipo esteroide, segundo Gomes (2014), podem ser classificados quanto a sua estrutura em três tipos distintos: azasteróides, ácidos 3-carboxílicos e derivados de pregnano/androstando. Isso explica porque a dutasterida e a finasterida são exemplos de azasteróides, os mais importantes segundo o autor, ao terem sido desenvolvidos para mimetizar o intermediário enolato ligado à enzima, por meio de uma mudança isostérica entre carbono e nitrogênio.

Nesse sentido, uma das principais modificações propostas foi a substituição de um átomo de carbono de um dos anéis da estrutura esteroide por um heteroátomo, geralmente azoto, o que levou à descoberta de potentes inibidores da 5 $\alpha$ -redutase, a exemplo dos 4-azasteróides, 6-azasteróides e 10-azasteróides. Segundo a literatura consultada, a finasterida foi o primeiro e mais conhecido dentre os 4-azasteróides, tendo a capacidade de inibir de forma seletiva o isômero 5 $\alpha$ -redutase do Tipo II, o que levou a sua aprovação para o tratamento de neoplasias benignas da próstata (GOMES, 2014).

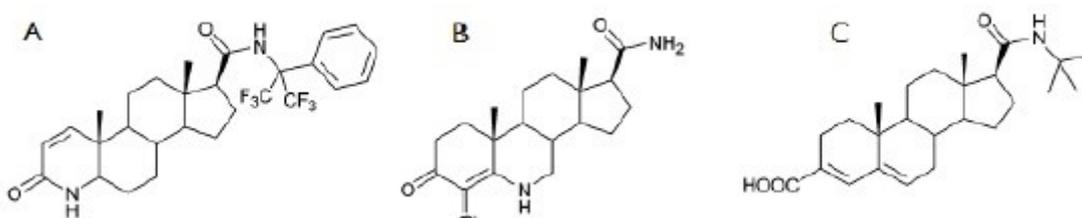
Posteriormente, foram propostas novas alterações estruturais envolvendo mudanças na cadeia lateral ligada ao C17, além da introdução de um grupo metilo no nitrogênio, entre outras questões. Segundo Gomes (2014), outra melhoria significativa que foi alcançada foi o desenvolvimento de inibidores duplos para duas isoenzimas, o que permitiu um bloqueio mais geral da síntese de DHT.

Portanto, observa-se que a dutasterida foi um desenvolvimento que ocorreu *a posteriori*, tendo sido apresentada como um inibidor duplo, capaz de reduzir o nível de di-hidrotestosterona circulante em mais de 90%. De acordo com Gomes (2014), tanto a finasterida quanto a dutasterida tem a característica de formarem complexos

ternários com o complexo 5 $\alpha$ -redutase-R-NADPH (Figura 23), podendo ser descritos como potentes inibidores de 5 $\alpha$ -redutase e utilizados até mesmo para a quimioprevenção e tratamento do câncer de próstata.

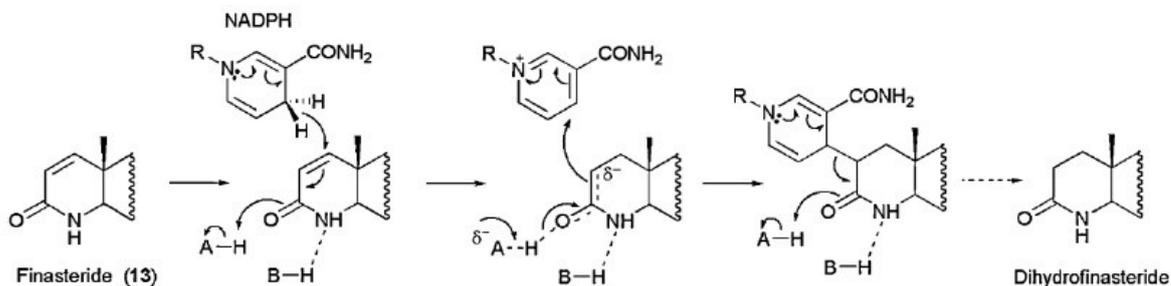
O autor ainda descreve que as pesquisas continuam no sentido de promover mais alterações nessa cadeia lateral C17, o que levou ao surgimento do chamado “composto A” e o grupo dos 6-azasteróides (Figura 23), para os quais também se observou uma forte atuação na inibição da enzima 5 $\alpha$ -redutase (GOMES, 2014).

Figura 23 - 6-azasteróides



Fonte: Gomes (2014)

Figura 24 - Mecanismos de ação da finasterida sobre o NADPH e a 5-alfa-redutase.



Fonte: Tavares (2014)

Mais especificamente, Tavares (2014) descreve que o mecanismo de ação da dutasterida é igual ao da finasterida, sendo que a única diferença é que neste caso, o produto será a di-hidroductasterida. O que ocorre é que a finasterida atua como substituto do substrato testosterona, sendo que o NADPH estabelece uma ligação dupla entre C1 e C2 e um ânion híbrido H<sup>-</sup>, que se liga ao C2, o que por consequência resulta em uma ligação covalente entre a finasterida e o NADP<sup>+</sup>. Por fim, esse complexo estabelece uma ligação não covalente e bastante estável com a 5-alfa-redutase, liberando a di-hidrofinasterida. Em seu estudo, Tavares (2014) também elenca um quadro comparativo entre a dutasterida e a finasterida.

Quadro 4 - Estágios da Escala de Sinclair

	<b>Finasterida</b>	<b>Dutasterida</b>
<b>Classe molecular</b>	4-Azasteróide	4-Azasteróide
<b>Tempo de semi-vida</b>	6 Horas	5 Semanas
<b>Dose diária recomendada</b>	5,0 mg/dia	0,5 mg/dia
<b>Inibição da 5 alfa-redutase</b>	Tipo 2	Tipo 1 e Tipo 2

Fonte: Tavares (2014)

## 2.4 Angiotensina 1-7

### 2.4.1 Sistema Renina Angiotensina

A maioria das pesquisas sobre as ações hemodinâmicas do sistema renina-angiotensina (RAS) tem foco em ações vasculares das angiotensinas, e ao longo das duas últimas décadas ocorreu uma expansão do conceito, passando a ser definido como uma formação em cadeia linear de angiotensina, constituída por sua vez de angiotensinogênio-renina-angiotensina-I, enzima conversora de angiotensina (ACE), angiotensina II e receptor AT1 (SAMPAIO; SANTOS, 2018).

A identificação da atividade biológica de outras angiotensinas, bem como a descoberta de novos receptores e vias enzimáticas, em particular no que diz respeito ao eixo receptor de angiotensina-(1-7)/ACE2/receptor, e, mais recentemente, da alamandina e do receptor MrgD, levam à conclusão de que, nesse sistema complexo de características contraregulatórias intrínsecas, angiotensinas, seus receptores e vias de sinalização tem a característica de exercer influência modulatória entre si (SAMPAIO; SANTOS, 2018).

O Sistema Renina Angiotensina pode ser descrito como um dos principais reguladores fisiológicos da pressão arterial e do equilíbrio hidroeletrólítico, estando ligado a diversas doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial, aterosclerose, infarto do miocárdio, hipertrofia e insuficiência cardíaca, bem como síndromes metabólicas (NUNES, 2018).

Os primeiros estudos no campo do Sistema Renina Angiotensina foram promovidos no final do século XIX, mais especificamente a partir de 1898, momento em que o fisiologista Robert Tigerstedt e seu colaborador mais próximo Per Bergman foram bem-sucedidos em demonstrar que a pressão arterial era lentamente

aumentada em coelhos anestesiados submetidos à infusão de extratos de rim, o que se explica pela atuação da renina, uma aspartil protease (NUNES, 2018).

Entretanto, não foi observado mais nenhum desdobramento até o ano de 1956, momento em que se descobriu que a ação da renina se deve a um decapeptídeo que foi intitulado de Angiotensina e a um octapeptídeo que foi intitulado de Angiotensina II. Posteriormente, entre a década de 1980 e 1990, passaram a surgir os estudos sobre os possíveis receptores de Angiotensina II e seus antagonistas (NUNES, 2018).

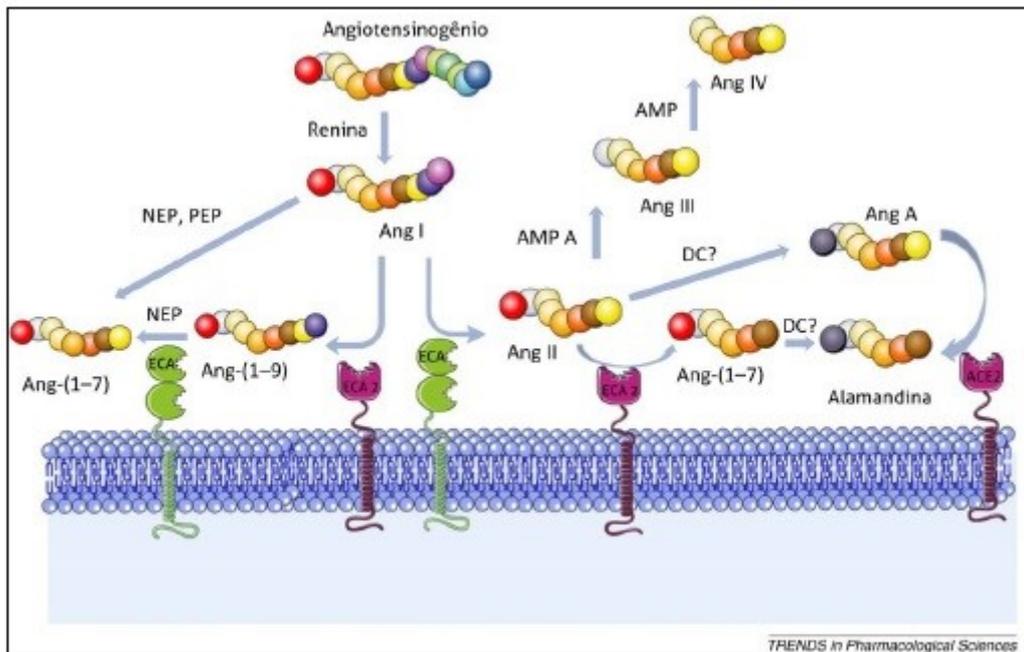
Atualmente, em 2022, a presença do RAS na vasculatura é um fenômeno bem conhecido, sendo que tanto os sistemas locais quanto os circulantes desempenham funções importantes em vasos relacionados à manutenção da funcionalidade endotelial e à regulação do crescimento e proliferação vascular. Compreende-se que o mapeamento da distribuição dos principais componentes do RAS em vasos normais e alterados estabeleceu a base morfológica da compreensão das funções vasculares do RAS em fisiologia e fisiopatologia (SAMPAIO; SANTOS, 2018).

Essa enzima conversora de angiotensina se encontra principalmente no endotélio e na camada adventícia, e em menor quantidade nas células musculares lisas. Por sua vez, a ACE2, enzima homóloga à ACE, que tem participação importante na formação do heptapeptídeo Ang-(1-7) a partir de Ang II, tem expressão no endotélio e no músculo liso. Portanto, Sampaio e Santos (2018) afirmam que os receptores de angiotensina se encontram expressos em grande quantidade nas células musculares lisas de grandes vasos e camada adventícia.

Observa-se também níveis elevados desse receptor em células musculares lisas associadas a lesões vasculares avançadas. O receptor AT2 é o principal e praticamente o único receptor Ang II expresso na aorta fetal, embora sua expressão seja reduzida significativamente após o nascimento e durante o processo de maturação (SAMPAIO; SANTOS, 2018).

Pontes (2018) descreve o Sistema Renina Angiotensina como um importante mecanismo envolvido na dinâmica de regulação da pressão arterial, do volume sanguíneo e da composição eletrolítica dos fluidos corporais. O que se sabe atualmente é que o sistema é ativado pela diminuição na pressão arterial, o que leva a uma liberação de pró-renina, que pode ser sintetizada e armazenada pelas células justaglomerulares nos rins. A partir do momento em que ocorre a queda de pressão na artéria renal, esse prefixo “pro” é clivado, deixando de cobrir o sítio ativo desta molécula, resultando na conversão em renina.

Figura 25 - Visão simplificada da cascata do Sistema Renina-Angiotensina. NEP, endopeptidase neutra; PEP, prolil-endopeptidase; Ang-(1-7), angiotensina-(1-7); ECA, enzima conversora de angiotensina; Ang-(1-9), angiotensina-(1-9); Ang I, angiotensina I; ECA2, enzi



Fonte: Pontes (2018)

Mais especificamente, Pontes (2018) descreve que a renina atua na clivagem de uma das ligações peptídicas do angiotensinogênio plasmático produzido pelo fígado, o que leva a formação do decapeptídeo Angiotensina I, que por sua vez é clivado pela enzima conversora de angiotensina (ECA), resultando no octapeptídeo Angiotensina II, que atua com base na ativação de dois subtipos de receptores, os receptores de Ang II Tipo I e Tipo II.

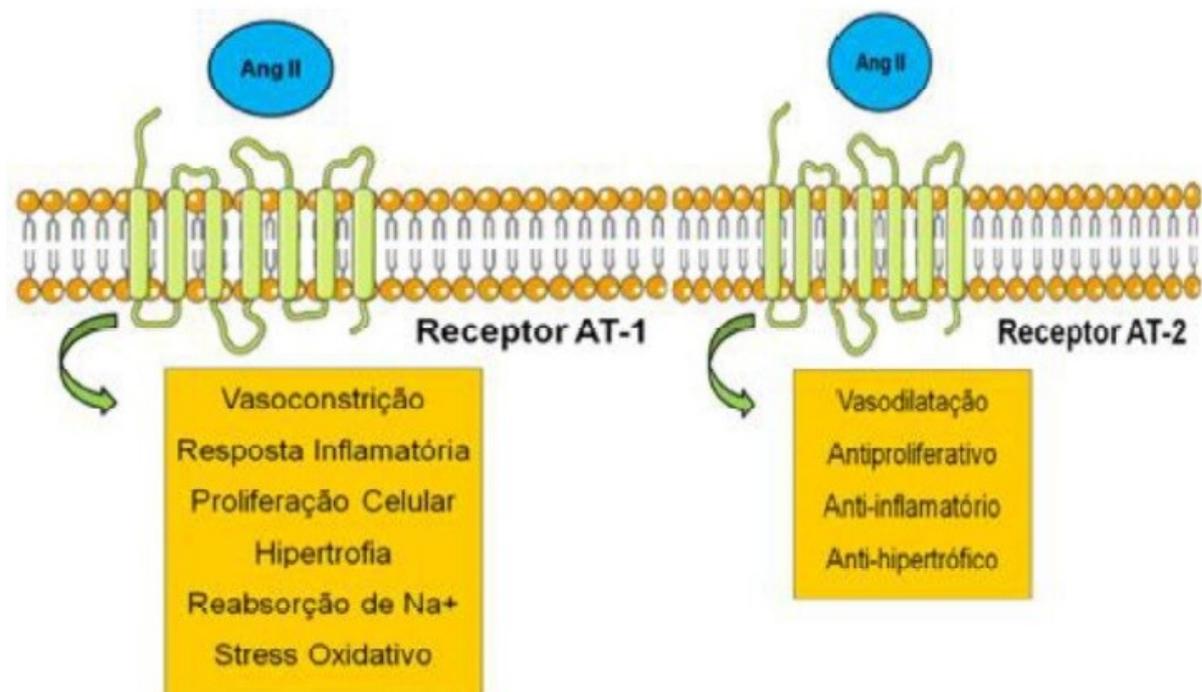
Observa-se que, quando esse peptídeo se liga ao receptor AT1, ele promove efeitos relativos a quadros patológicos como aumento da pressão arterial, fibrose, inflamação, insuficiência cardíaca e alterações metabólicas. Por sua vez, a ativação do receptor AT2 promove efeitos contrarregulatórios, a exemplo de processos anti-inflamatórios e redução da atividade simpática (PONTES, 2018).

O sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) é classicamente conceituado como um sistema humoral que controla diversas funções cardiovasculares, renais e adrenais; além do equilíbrio de líquidos e eletrólitos. A cascata do chamado SRA clássico inicia-se com a biossíntese da enzima renina pelas células justaglomerulares renais a partir da pré-pró-renina (Griendling *et al.*, 1993). Após clivagens sequenciais, a renina ativa é secretada na circulação sanguínea (Naruse *et al.*, 1982), clivando o angiotensinogênio proveniente do fígado e formando o decapeptídeo inativo Angiotensina I (Ang I). Este é hidrolisado pela enzima conversora de

angiotensina (ECA), culminando na formação de Angiotensina II (Ang II) (Carey & Siragy, 2003; Lovren *et al.*, 2008), cujos efeitos vasculares, cardíacos, renais e adrenais são mediados por dois receptores acoplados à proteína G (MOREIRA, 2019, p.18).

Conforme Moreira (2019), o receptor de angiotensina do Tipo I (AT1) é encontrado nas células musculares lisas da vasculatura (Figura 26), no coração e em outros órgãos, como os rins e o cérebro. Para o caso da Ang II, a interação com o receptor AT1 resulta em vasoconstrição, progressão de processos inflamatórios e proliferativos, entre outras possibilidades. O receptor de angiotensina Tipo 2 (AT2) encontra mais expressão ao longo do período embrionário e tem sua expressão reduzida após o nascimento. Nota-se que esse receptor possui efeitos contrários aos do receptor AT1, portanto os principais efeitos fisiológicos do Sistema Renina Angiotensina recaem sobre o receptor AT1.

Figura 26 - Visão simplificada Principais efeitos desencadeados pela ativação do receptor AT1 e AT2 de Ang II



Fonte: Nunes (2018)

Como expõe Nunes (2018), o receptor AT2 apresenta alta expressão em tecidos mesenquimais fetais, tendo participação importante na diferenciação celular e no desenvolvimento de órgãos. Após o nascimento, sua expressão passa a ser reduzida. Para o caso de tecidos adultos, observa-se uma baixa expressão do

receptor AT2 no coração, nos vasos coronarianos, rins, cérebro, tecidos reprodutivos e glândula adrenal. Suas ações fisiológicas ainda não foram totalmente compreendidas, embora já se saiba que a ativação desse receptor promove a vasodilatação, ação antiproliferativa, anti-inflamatória e anti-hipertrófica (NUNES, 2018).

Quanto ao receptor AT1, o que se conhece é que ele se encontra expresso em diferentes células, a exemplo de células endoteliais e cardiomiócitos. A ativação desse receptor é fundamental para a regulação da pressão arterial e homeostasia dos fluidos corporais, promovendo ações vasoconstritoras, proliferação celular, síntese e secreção de aldosterona e a reabsorção tubular de sódio, entre outras possibilidades (NUNES, 2018). Entretanto, também está descrito que uma ativação excessiva e prolongada desse receptor pode levar a hipertensão arterial, nefropatia diabética e arritmias cardíacas.

Além do clássico efeito vasoconstritor, que contribui para aumentar a resistência vascular periférica e manter níveis normais de pressão arterial e angiotensina II, em específico se aumentado inadequadamente, ela também atua na manutenção de níveis altos de pressão arterial. Nota-se, também, uma grande quantidade de evidências demonstrando o papel da Ang II na lesão endotelial. Assim, Sampaio e Santos (2018) caracterizam a Ang II, por meio do receptor AT1, como um potente ativador de cascatas oxidativas e inflamatórias, principais mediadores da disfunção endotelial e da peroxidação lipídica.

Paralelamente a isso, as ações de Ang II sobre as células musculares lisas vasculares levam a proliferação, migração e alterações fenotípicas, decorrentes da produção de fatores de crescimento e matriz extracelular. A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (RONS) pode ser descrita como o estágio primordial precursor de vários efeitos vasculares deletérios da Ang II (SAMPAIO; SANTOS, 2018), considerando-se que essas espécies, além de ferir, a membrana celular, atuam como moléculas de sinalização intracelular e intercelular, ativando as cascatas relacionadas à proliferação e inflamação.

Conforme Sampaio e Santos (2018), os RONS têm diversas origens, a exemplo de mitocôndria, xantina oxidase, NADPH oxidase, lipoxigenase e óxido nítrico sintetase (NOS) não acoplado, sendo a NADPH oxidase a principal fonte de ROS na parede vascular.

Ribeiro (2018) complementa essa ideia descrevendo que, ao longo das últimas duas décadas, achados importantes foram feitos no sentido de evidenciar que esse sistema é mais complexo do que aparenta pela sua importante atuação em tecidos como o coração e os rins, e pela existência de sistemas mais localizados e completamente operacionais que atuam em tecidos específicos, contando com vias enzimáticas para o processamento da Ang I e II. O que culminou nos estudos da Angiotensina 1-7.

Este conceito endócrino do SRA, o qual é dependente da existência do hormônio circulante para produzir seus efeitos fisiológicos, tem sido continuamente modificado nos últimos anos. Hoje já se sabe da existência de um SRA local caracterizado pela presença e síntese de seus componentes em diversos tecidos, dentre eles, o coração, rins, cérebro, pâncreas entre outros. Assim, o SRA também representa um sistema parácrino e intrácrino com particularidades específicas que variam de acordo com o tecido (NUNES, 2018, p.36).

#### 2.4.2 A angiotensina 1-7

A angiotensina 1-7 se caracteriza como um heptapeptídeo de sequência “Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro” e um importante membro do Sistema Renina Angiotensina, sendo que este peptídeo pode ser formado diretamente por ação da enzima conversora de angiotensina II sobre a Ang I resultando em angiotensina 1-9, que, por sua vez, é convertida em Angiotensina 1-7 por obra da ECA ou então por obra da endopeptidase neutra (NEP) (PONTES, 2018). Além disso, outras enzimas a exemplo de polil-endopeptidases (PEP), prolil-carboxipeptidases e oligopeptidases também tem participação nestes processos, ao alterar a estrutura dos peptídeos do Sistema Renina Angiotensina, levando a formação de Angiotensina 1-7.

Quadro 5 - Sequência de aminoácidos dos principais peptídeos do Sistema Renina Angiotensina

<b>Nome</b>	<b>Sequência de aminoácidos</b>
Angiotensina II	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
Angiotensina 1-7	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro
Alamandina	Ala-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro
Angiotensina A	Ala-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

Fonte: Tavares (2014)

Conforme Pontes (2018), outra via de formação da Angiotensina 1-7 se dá pela ação da ECA2 sobre a Angiotensina II. Além disso, observa-se a participação de

outras enzimas, a exemplo de prolil-endopeptidases (PEP), prolil-carboxipeptidases e oligopeptidases, na alteração da estrutura dos peptídeos deste sistema, levando à formação da Angiotensina 1-7.

É sabido que a Angiotensina 1-7 tem como característica ações benéficas e contrarregulatórias se comparadas às ações promovidas pela Angiotensina II via receptor AT1. Portanto, Pontes (2018) defende que o Sistema Renina Angiotensina pode ser definido a partir de duas óticas distintas, pela sua atividade pressórica, formada pela ECA, Angiotensina II e receptor AT1, e pela sua atividade cardioprotetora e hipotensora, formada pela ECA2, Angiotensina 1-7 e MAS.

Os estudos que evidenciam os efeitos cardioprotetores da Ang-(1-7) mostram que esse peptídeo é capaz de reduzir arritmias e melhorar a contratilidade cardíaca na reperfusão após isquemias (33,34). Além disso, também já foi demonstrado que a Ang-(1-7) pode exercer seu efeito benéfico reduzindo a formação de fibrose ventricular (PONTES, 2018, p. 20).

Moreira (2019) descreve que a Angiotensina 1-7 atua como peptídeo contrarregulador da Angiotensina II ao se opor aos seus efeitos, em específico no que diz respeito à vasoconstrição e à proliferação celular, sendo que se observou sua atividade em diversos órgãos, como o coração, no qual a Angiotensina 1-7 aparenta exercer um papel cardioprotetor, ao ser capaz de prevenir o fenômeno do remodelamento cardíaco ao reduzir a possibilidade de hipertrofia e fibrose.

A Angiotensina 1-7 também tem a característica da atividade vasodilatadora dependente do endotélio e é capaz de estimular a produção de óxido nítrico (NO) a partir de uma via dependente de AKT, prostaglandinas ou fator relaxante derivado do endotélio (MOREIRA, 2019). Nota-se também a sua capacidade de potencializar a ação da bradicinina e de atuar como antiproliferativo, antitrombótico e antiarritmogênico, ao inibir a expressão da ECA.

Com base em estudos anteriores, Moreira (2019) descreve que a Angiotensina 1-7 tem a capacidade de modular negativamente a migração de leucócitos, bem como a expressão e a liberação de citocinas e a ativação de vias fibrogênicas, influenciando as respostas inflamatórias.

Em estudos de prevenção, Barbosa *et al.* (2020) observam que a administração oral de Ang-(1-7) é capaz de melhorar a massa corporal, o índice de adiposidade, os níveis de triglicérides plasmáticos, a tolerância à glicose, a sensibilidade à insulina em ratos e camundongos alimentados a partir de dietas com frutose.

O tratamento oral com Ang-(1-7) em ratos, com MetS estabelecido induzido pela dieta HF, se mostrou eficaz para o restabelecimento de parâmetros biométricos, bioquímicos e componentes RAS no fígado e no músculo gastrocnêmico. Além disso, o tratamento oral com Ang-(1-7) foi capaz de remodelar o tecido adiposo branco e marrom (BARBOSA *et al.*, 2020).

Compreende-se que as respostas vasculares de Ang-(1-7) são significativamente diferentes daquelas induzidas pela angiotensina II (Ang II). Nos vasos sanguíneos, o eixo Ang-(1-7) apresenta ações vasodilatadoras, antiproliferativas e antitrombóticas. Vasos de várias espécies, incluindo humanos, são capazes de gerar Ang-(1-7) e expressar o receptor MAS, tanto em células endoteliais quanto em células musculares lisas vasculares (BARBOSA *et al.*, 2020).

Portanto, é possível dizer que a vasodilatação é o efeito mais bem caracterizado da Ang-(1-7). Como exemplos de ação de vasodilatação ampla, Barbosa *et al.* (2020) afirmam que a Ang-(1-7) produz relaxamento do anel aórtico de ratos Sprague-Dawley e ratos mren-2, bem como em artérias coronárias de porcos, artéria cerebral média de cães e arteríolas piais, entre outros casos. Além disso, em estudos envolvendo animais normotensos e hipertensos, a Ang-(1-7) foi capaz de maximizar o efeito vasodilatador da bradicinina em vários leitos vasculares, incluindo coronárias de cães e ratos, e artérias renais e mesentéricas de ratos.

Compreende-se que a seletividade do efeito vasodilatador do Ang-(1-7)/MAS contrasta com a vasoconstrição mais generalizada descrita para o Ang II/AT1. Em se tratando de ratos normotensos, a Ang-(1-7) resultou em mudanças notáveis no fluxo sanguíneo regional, aumentando a condutância vascular mesentérica, assim como a condutância cerebral, cutânea e renal do território (SAMPAIO; SANTOS, 2018).

Além disso, Ang-(1-7) aumentou o débito cardíaco (CO) em 30% e, simultaneamente, reduziu a resistência periférica total (TPR) em 26%. Sampaio e Santos (2018) acreditam que tais mudanças opostas na resistência periférica total e no débito cardíaco justificam a ausência de mudanças substanciais na pressão arterial durante a administração de Ang-(1-7).

Conforme Nunes (2018), os primeiros estudos que relatam o que veio a se chamar de Angiotensina 1-7 transcorreram ao longo da década de 1980, a exemplo do estudo de Santos *et al.* (1988): valendo-se do homogenato de cérebro de cães, os pesquisadores puderam observar que a Angiotensina I radiomarcada era hidrolisada

em Angiotensina 2-8 e Angiotensina 1-7, e que a hidrólise de Angiotensina II radiomarcada era um dos principais geradores de Angiotensina 1-7.

Nunes (2018) também afirma que Santos *et al.* foram capazes de demonstrar que as rotas para a produção de Angiotensina 1-7 se mostravam independentes de ECA e Angiotensina II, permitindo concluir a ocorrência de uma participação de endopeptidase neutra (NEP) e prolilendopeptidase para a formação de Angiotensina 1-7.

Naturalmente, os passos seguintes foram os primeiros estudos com a finalidade de demonstrar os efeitos biológicos da Angiotensina 1-7. No ano 2000, pesquisadores descreveram a principal via de formação da Angiotensina 1-7, o que se deu a partir da identificação da chamada Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA2) (NUNES, 2018).

Nunes (2018) descreve a ECA2 como uma carboxipeptidase que cliva um único aminoácido da Angiotensina II com a finalidade da produção de Angiotensina 1-7. Atualmente, é sabido também que a ECA2 tem como característica a atividade catalítica sobre a Angiotensina I formando Angiotensina 1-9, a qual, sob a ação da ECA e NEP, é capaz de gerar a Angiotensina 1-7.

Muitos estudos mostram o papel essencial que o eixo Ang-(1-7)/ECA2/Mas desempenha na manutenção da estrutura e função do cardíaca (37–40). Como a ECA2 e a Ang-(1-7) estão presentes nos cardiomiócitos, o coração é um importante local para a formação destes componentes e o desempenho de suas funções (41). No entanto, as vias intracelulares que levariam a tais efeitos ainda não foram totalmente descritas. Contudo, a recente descoberta do receptor específico da Ang-(1-7), chamado receptor Mas, possibilitou novos estudos acerca de seu mecanismo de ação (PONTES, 2018, p. 20).

Com base em estudos anteriores, Pontes (2018) relata que atualmente é sabido que a Angiotensina 1-7 desempenha um papel importante para a regulação da contratilidade miocárdica por meio dos receptores MAS, e que a deleção do gene do receptor MAS leva ao comprometimento da função cardíaca e à redução dos parâmetros de contração, como pressão arterial sistólica e  $dP / dt_{max}$ .

Nota-se que, quando Santos *et al.* propuseram um modelo de camundongo transgênico que superexpressa Angiotensina 1-7 no coração, foi demonstrado que o peptídeo promove uma melhora significativa na função cardíaca, aumentando a cinética de  $Ca^{2+}$  e a expressão de SERCA2. Portanto, Pontes (2018) conclui que, além de causar um aumento significativo na corrente de  $Ca^{2+}$  tipo L (ICa, L) no coração, a

Angiotensina 1-7 também demonstrou ter alguns efeitos no coração ao regular esses canais, reduzindo assim a possibilidade de insuficiência cardíaca.

Pontes (2018) também defende que a ligação da Angiotensina 1-7 ao receptor MAS leva à ativação da via da fosfatidilinositol-3-quinase/ proteína quinase B (PI3K / Akt) com passagem subsequente pelo endotélio A, sendo que o processo de fosforilação da óxido nítrico sintase (eNOS) aumenta a produção de óxido nítrico (NO), levando em consideração que o NO tem a propriedade de regular vários componentes do acoplamento excitação-contração, e uma parte da proteína eNOS está relacionada ao RyR2 (45), o que aumenta sua probabilidade de abertura em resposta ao alongamento dos cardiomiócitos.

Nunes (2018) descreve que, há pouco tempo, novos componentes do Sistema Renina Angiotensina foram identificados, como Ang A, Alamandina e receptor MrgD (receptor acoplado à proteína G relacionado a Mas), sendo que a Ang A e a alamandina se apresentam como muito semelhantes a Ang II e a Angiotensina 1-7, tanto em matéria de estrutura quanto de função.

Conforme Nunes (2018), os dois peptídeos diferem apenas no ácido aspártico no final da alanina. O autor observa que a Ang A tem a capacidade de se ligar aos receptores AT1 e AT2, a exemplo do que ocorre com outras angiotensinas. Observa-se também que os efeitos da Alamandina são mediados principalmente pela ativação dos receptores MrgD e que a formação de Alamandina pode ocorrer por duas vias diferentes, a partir da (i) clivagem de Ang A por ACE2, ou (ii) pela formação de Angiotensina 1-7, em decorrência da ação de uma enzima ainda desconhecida. Portanto, conclui que essa nova descoberta acerca do eixo Ang A / Alamandina / MrgD expande as novas possibilidades dos componentes do Sistema.

## **2.5 Terapia com células tronco**

De acordo com Gentile e Garcovich (2019), existe atualmente grande interesse por parte da comunidade científica em relação à questão da queda de cabelo e da forma como os recentes avanços no âmbito da biotecnologia podem contribuir nesse sentido. Isso se dá sobretudo em relação ao fenômeno da alopecia, distúrbio que afeta 80% dos homens brancos e 40% das mulheres brancas com menos de 70 anos de idade, nos quais foram identificados linfócitos e mastócitos em torno do folículo miniaturizador na zona do nó de células-tronco.

A descamação dos folículos (ou seja, o processo de miniaturização) é caracterizado por um esgotamento do estágio de anágeno, com um aumento na medida de folículos pilosos em repouso (HF), telógeno, e a presença de cabelos infinitesimais em um couro cabeludo careca (GENTILE; GARCOVICH, 2019).

Como se observou nos tópicos anteriores, os medicamentos atuais disponíveis para tratar o quadro de alopecia androgenética incluem a finasterida®, os hidratantes tópicos, como o minoxidil®, e procedimentos cirúrgicos, como o transplante capilar. Com base na literatura, Gentile e Garcovich (2019) afirmam que, entre indivíduos que convivem com a queda de cabelo, o número de células-tronco do folículo piloso permanece inalterado, entretanto, a quantidade de células progenitoras se reduz significativamente.

Nesse sentido, Gentile e Garcovich (2019) afirmam que um dos objetivos atuais da engenharia de tecidos capilares é o desenvolvimento, em matéria de avanços, autólogos para a indução do crescimento do cabelo por meio de culturas *in vitro* e *ex vivo* ou por meio da recuperação e da bioestimulação *in vivo*. Diante desse cenário, as células-tronco autólogas (SCs) têm sido de particular interesse para aplicação no recrescimento capilar.

Alguns esforços iniciais no campo concentram-se em desacoplar células essenciais de uma biópsia do tecido do couro cabeludo e amadurecer as células *ex vivo* para uma injeção resultante no paciente. A alopecia inclui modificações em dois tipos de células tronco capilares, representados pelas células-tronco do folículo piloso e as células da papila dérmica (GENTILE; GARCOVICH, 2019).

Em seu artigo, Elmaadawi *et al.* (2018) seguem nessa mesma linha, ao descreverem como solução alternativa no âmbito da medicina regenerativa o potencial terapêutico das células tronco. Observa-se que as células-tronco podem ser isoladas da medula óssea (BM), folículos pilosos e outros tecidos como tecido adiposo, cordão umbilical e tecido cutâneo.

Nota-se que, tanto as "células mononucleares da medula óssea" (BMMCs) quanto as "células-tronco foliculares" (FSC) oferecem uma contribuição importante para a reparação ou regeneração de muitos tecidos, incluindo miocárdio, vasos sanguíneos, osso, tendão, cartilagem, pele e cabelo danificados. Levando isso em consideração, Elmaadawi *et al.* (2018) afirmam que diferentes tipos de células-tronco vêm sendo experimentadas em relação à alopecia com resultados variáveis.

Os autores chamam atenção para o fato de que quando cabelos occipitais são transplantados para a região do vértice, observa-se que esses se tornam resistentes à alopecia, o que representa uma oportunidade de terapia por meio de células tronco, com excelentes expectativas de sucesso.

Com essa finalidade, foram sendo levantados diversos marcadores que podem ser adotados para identificar a presença e atuação das células tronco, a exemplo da Cytokeratin-15 (CK15) CD34 e CD200, sendo que a imunoreatividade da Cytokeratin-15 (CK15) se mostra reduzida no bulbo afetado em decorrência da alopecia. Tais marcadores também se encontram bastante presentes nas células-tronco foliculares e em áreas frontais e occipitais de pacientes com alopecia.

Em seu artigo, Cole *et al.* (2017) descrevem o caso das terapias alternativas baseadas em injeções de plasma rico em plaquetas (PRP). Destaca-se, aqui, a dificuldade de se descrever o grau preciso até o qual o PRP melhora a densidade do cabelo devido ao tamanho relativamente pequeno das amostras e à falta de padronização nos períodos de acompanhamento, de fatores de teste medidos e de instrumentos usados para quantificar a contagem e/ou qualidade do cabelo.

O plasma rico em plaquetas certamente se apresenta como um tratamento promissor para pessoas que convivem com a alopecia. Atualmente, o PRP autólogo (A-PRP) pode ser aplicado diretamente ou ativado (AA-PRP), sendo que, quando o A-PRP foi injetado em seu estágio nativo, as melhorias na densidade do cabelo variam de 13% a 31% sobre as medidas de base após 3 meses do tratamento inicial (COLE *et al.*, 2017).

Cole *et al.* (2017) também descrevem que o tratamento por meio de injeções de plasma rico em plaquetas foi capaz de oferecer resultados bastante significativos na densidade do cabelo 12 a 14 semanas após o início da terapia, com densidades de cabelo variando de 18% a 29% acima da linha de base. Já as medidas de densidade capilar feitas 6 meses após o início do tratamento com AA-PRP mostraram uma melhora de até 56% sobre os valores da linha de base, embora o grau de melhora pareça ser influenciado pelo sistema usado para gerar o PRP a partir do sangue total.

Conforme Ajit, Nair e Venugopal (2021), as células-tronco mesenquimais (CTM) estão surgindo atualmente como a terapia convencional baseada em células-tronco para várias doenças. As CTM são onipresentes e podem ser isoladas de vários tecidos adultos, como medula óssea, adipose, músculos, polpa dental e membrana amniótica. Observa-se que a gordura subcutânea é considerada uma fonte preferencial de tecido

adiposo devido a sua facilidade de colheita, a alta frequência de células-tronco dentro do tecido e sua abundância. Dependendo da origem do isolamento, as CTM têm a capacidade de se diferenciar em vários tipos de células, incluindo condrócitos, adipócitos, osteócitos e mioócitos.

## 2.6 Mesoterapia capilar

Embora uma boa parte da literatura não faça distinção entre a mesoterapia capilar e a atividade de intradermoterapia, Wappler (2020) considera necessária a distinção, isso porque a mesoterapia capilar, o número de puncturas e o volume injetado no subcutâneo são diferentes aos adotados para a intradermoterapia. Até onde foi possível observar, na literatura médica em inglês, não existe um termo similar a “mesoterapia capilar”, apenas para “intradermoterapia”, que é chamada de “*intra-dermal therapy*”.

Em sua defesa, Wappler (2020) descreve que, apesar de a injeção subcutânea se encaixar na proposta da mesoterapia, levando-se em consideração que o subcutâneo também é derivado da mesoderme, a mesoterapia tem como característica o emprego de doses maiores e menor quantidade de pontos de punctura. Em seu entendimento, isso foge da rotina desenvolvida por Pistor, desenvolvedor da técnica.

De todo modo, a própria autora comenta que muitos estudos buscaram descrever a técnica, entretanto, não é possível dizer que haja um padrão metodológico. No que diz respeito à intradermoterapia, Wappler (2020) afirma que esta técnica pode ser realizada com apenas uma substância ativa ou então uma mistura de várias, cujo produto é descrito como “*mélange*”.

Em seu entendimento, a profundidade de penetração da agulha não pode ser maior que 4 mm, e essa deve ser inserida de forma perpendicular ou então em um ângulo que vai de 30° a 90° (WAPPLER, 2020). Pelo fato de a base conceitual da mesoterapia capilar e da intradermoterapia ser a mesma, a despeito das diferenças, este tópico tratará os dois termos como sinônimos.

Santiago (2020) descreve a mesoterapia como um método terapêutico desenvolvido por Michel Pistor no início da década de 1950, voltado para o tratamento da alopecia, o que se dá por meio da aplicação de injeções intradérmicas, diretamente no couro cabeludo, contendo substâncias ativas previamente diluídas. Condira-se,

esse sentido, que a derme é vista como um reservatório, por meio do qual substâncias ativam receptores dérmicos que se difundiriam em decorrência de atividade microcirculatória. Para tratamento da alopecia, a dose aplicada deve ser reduzida e aplicada no ponto exato do local alvo do tratamento.

Em suas pesquisas, Pistor pôde observar que era mais válido administrar doses pequenas a partir de várias puncturas superficiais do que aplicar doses mais altas em profundidades maiores. Essa afirmação é sustentada pela literatura, que observa que, quanto mais superficial a injeção, por mais tempo o fármaco permanece no local da injeção (SANTIAGO, 2020).

Wappler (2020) descreve a técnica como sendo minimamente invasiva, tendo sido introduzida na França por Pistor em 1958, cujo nome se deve a junção dos termos em língua grega “*mesos*” (meio) e “*therapéia*” (tratar clinicamente), significando, “injeção na camada média da pele”. Como princípios ativos usado para a mesoterapia, a autora descreve o ácido hialurônico, vitaminas e antioxidantes.

Conforme Herreros, Moraes e Velho (2011), e como já foi mencionado neste trabalho anteriormente, a proposta da mesoterapia surgiu quando Pistor precisou tratar de um paciente que vinha enfrentando uma crise de asma, e, para esse fim, optou pela procaína endovenosa com a finalidade de promover a broncodilatação. O que ocorre é que esse mesmo paciente também convivia com déficit auditivo crônico e, com a administração da procaína, relatou que, após 40 anos de surdez, foi capaz de ouvir o sino da igreja, fato que o paciente relacionou com a injeção que recebeu do Dr. Pistor.

Por consequência disso, o paciente solicitou uma nova injeção de procaína. Dessa forma, Pistor passou a administrar injeções intradérmicas do fármaco na região do mastóide, levando a uma recuperação temporária da audição. Isso motivou o médico a promover experiências similares com outros pacientes, chegando a relatar os casos na revista *La Presse Medicale*, com o título “*Exposé sommaire des propriétés nouvelles de laprocaïne local em pathologie humaine*”, o que pode ser traduzido como “Breve exposição de novas propriedades da procaína aplicada localmente em patologia humana” (HERREROS; MORAES; VELHO, 2011).

Santiago (2020) descreve que a proposta do “*mélange*”, ou mescla, é promover uma melhor resposta terapêutica por meio da mistura de princípios ativos. Nesse sentido, afirma que muitos estudos têm sido feitos em relação ao minoxidil, à finasterida, à lidocaína, á biotina e ao D-Pantenol.

A composição das injeções varia de acordo com o objetivo a ser tratado, incluindo anestésicos, ativos lipolíticos, vitaminas, corticosteróides, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e relaxantes musculares. A realização da mesoterapia pode ser única ou múltipla, e geralmente são administradas em doses variadas. As injeções devem ser realizadas apenas no local de tratamento e a distância das aplicações podem variar entre 1cm até 4cm entre si, com periodicidade semanal ou mensal, podendo ser realizada até dez sessões (WAPPLER, 2020, p. 15-16).

Originalmente, Pistor acreditou que os resultados observados se deviam a uma estimulação neurosensorial promovida pela procaína, embora fosse de curta duração. E passou a considerar a técnica tão importante como alternativa terapêutica que passou a lhe dar um nome particular, mesoterapia, devido à origem embriológica da derme (HERREROS; MORAES; VELHO, 2011).

Observa-se na literatura que não há consenso acerca do ano exato em que esses fatos ocorreram, alguns pesquisadores descrevem 1952 e outros descrevem 1958. Uzel (2013) pondera que o doutor Pistor foi motivado por relatos anteriores baseados na aplicação local de cocaína e procaína para o tratamento da dor e, com base nesses relatos, desenvolveu a iniciativa das múltiplas injeções superficiais na região auricular do paciente, permitindo uma melhora temporária do déficit auditivo.

A partir desse primeiro caso, o Dr. Pistor passou a tratar vários outros pacientes observando a melhora de outras afecções locais como eczemas do canal auditivo, dores na articulação temporomandibular e zumbido. Empolgado com os resultados obtidos, ele ampliou as indicações de tratamento para outras patologias que se localizassem em tecidos originários da mesoderme e, em 1958, publicou um artigo no qual citava que o benefício da aplicação de procaína na mesoderme era tão significativo que tal tratamento merecia ser chamado de mesoterapia (UZEL, 2013, p. 46).

Herreros, Moraes e Velho (2011) citam, como exemplo desses estudos anteriores, o caso de um oftalmologista chamado Koller que, em 1884, fez uso local da cocaína para o manejo da dor. A procaína foi desenvolvida em 1904 por Einhorn, fármaco com propriedades anestésicas e menor risco de dependência. No ano de 1925, um pesquisador chamado Leriche aplicou injeções intradérmicas nos espaços costais. Em 1937, Aron desenvolveu um estudo baseado em injeções intradérmicas de histamina, trazendo como resultado um efeito analgésico.

Pistor descrevia a mesoterapia como um conceito terapêutico simples e inovador, baseado na proposta de aproximar o local de aplicação da terapia do local

da patologia, a fim de se alcançar uma maior eficácia. A injeção deve ser administrada por via intradérmica e subcutânea superficial e a dose aplicada deve ser reduzida, no local certo e pontualmente. Para Uzel (2013), a partir Pistor, a mesoterapia passa a ser vista como um método de liberação de princípios ativos no local da lesão, técnica que se convencionou chamar de “*drug delivery*”, mais do que um tratamento pura e simplesmente.

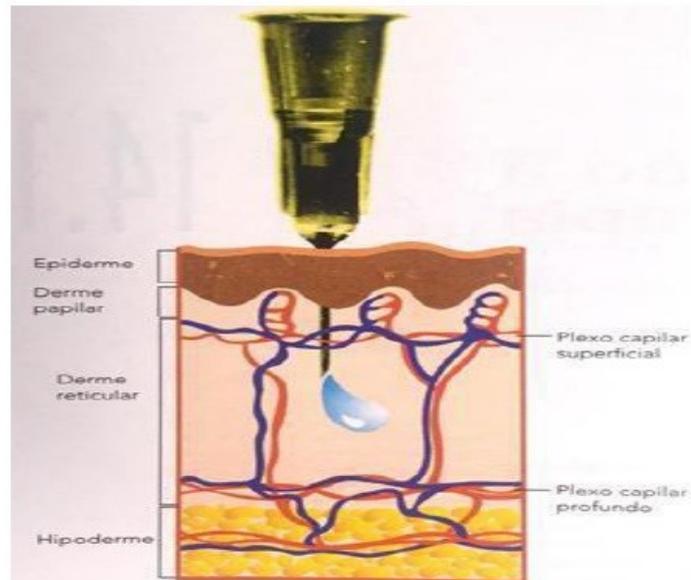
Conforme Uzel (2013), essa prática encontrou tanta aceitação na França que em 1964, o Dr. Pistor fundou a Sociedade Francesa de Mesoterapia. Duas décadas depois, o Dr. Le Coz introduziu essa abordagem no contexto da clínica ortopédica do Instituto Nacional de Esportes para o tratamento de dores osteoarticulares. Em 1987, a Academia Francesa de Medicina incluiu a técnica no currículo, ao reconhecê-la como especialidade médica.

Santiago (2020) descreve que a aplicação clássica, denominada “ponto a ponto”, deve ser realizada por meio de injeções intradérmicas de até 4 mm de profundidade, com o auxílio de uma agulha “Lebel”, aplicando-se de 0,02 a 0,05 ml de princípio ativo, com intervalos de 1 cm a 2 cm de distância, de forma perpendicular à pele, como ilustra a Figura 27.

O procedimento básico das injeções intradérmicas varia muito de um estudo para outro, o que reflete a falta de um padrão metodológico que sustente a mesoterapia. Em comum, tais estudos descrevem que a mesoterapia consiste em injeções intradérmicas ou subcutâneas de um fármaco ou de uma mistura de vários produtos, chamada *mélange*. Quanto a introdução da agulha na pele, isso varia de autor para autor, e descreve-se que pode ser perpendicular ou formando um ângulo de 30° a 60° (HERREROS; MORAES; VELHO, 2011, p.2).

No que diz respeito à introdução da agulha na pele, Santiago (2020) aponta que não há consenso na literatura, pois são observados ângulos de 30°, 60° e 90°. Normalmente, as aplicações são feitas com periodicidade mensal ou semanal, podendo contar com seções de reforço, que podem ocorrer após um período de 6 meses a 1 ano (Figura 27).

Figura 27 - Esquema representando a aplicação da intradermoterapia/mesoterapia.



Fonte: Santiago (2020)

Santiago (2020) também descreve que atualmente existem instrumentos que foram desenvolvidos com a finalidade de facilitar a técnica de mesoterapia, a exemplo das pistolas de mesoterapia, injetores eletrônicos de múltiplos pontos que tem como diferencial permitir a quantificação do volume e da profundidade da aplicação (Figura 28).

Entretanto, o autor afirma que trata-se de um material de difícil esterilização, considerando-se que seu único elemento descartável é a agulha. Além disso, há o investimento que deve ser feito para a obtenção do aparato. Como vantagens dessa técnica semi-automática, há o fato de ela ser menos dolorosa, de ela garantir a profundidade regular da injeção, além da sua dosagem uniforme (SANTIAGO, 2020).

Figura 28 - Pistola de intradermoterapia



Fonte: Santiago (2020)

Herreros, Moraes e Velho (2011) descrevem que, de todas as características e particularidades da técnica de mesoterapia, apenas a profundidade da injeção é fruto de consenso científico. Isso se deve ao fato de a via intradérmica contar com uma farmacocinética própria, sendo recomendável a injeção de 4mm.

Dr. Pistor afirmava que as suas recomendações eram de base empírica, fruto de sua experiência pessoal, que lhe proporcionou observar que doses maiores não resultavam em um diferencial para o desfecho clínico. Portanto, concluiu que múltiplas injeções levavam a resultados melhores, o que fez com que dissesse a frase “pouco, poucas vezes e no local adequado.” (HERREROS; MORAES; VELHO, 2011 p.2).

A Sociedade Francesa de Mesoterapia considera que, quanto mais fragmentada for a substância injetada, maior será a interface meso e igualmente maior o número de receptores dérmicos ativados. Herreros, Moraes e Velho (2011) descrevem esse conceito de interface meso como a superfície de contato que se manifesta entre o produto injetado e o tecido afetado.

Atualmente, a Sociedade Italiana de Mesoterapia descreve a importância da execução do tratamento mesoterápico por profissionais da área médica que sejam habilitados para tal: esses devem informar os pacientes acerca da relação risco/benefício, considerando a possibilidade de utilização de medicamentos *off-label* (fora da bula) (UZEL, 2013).

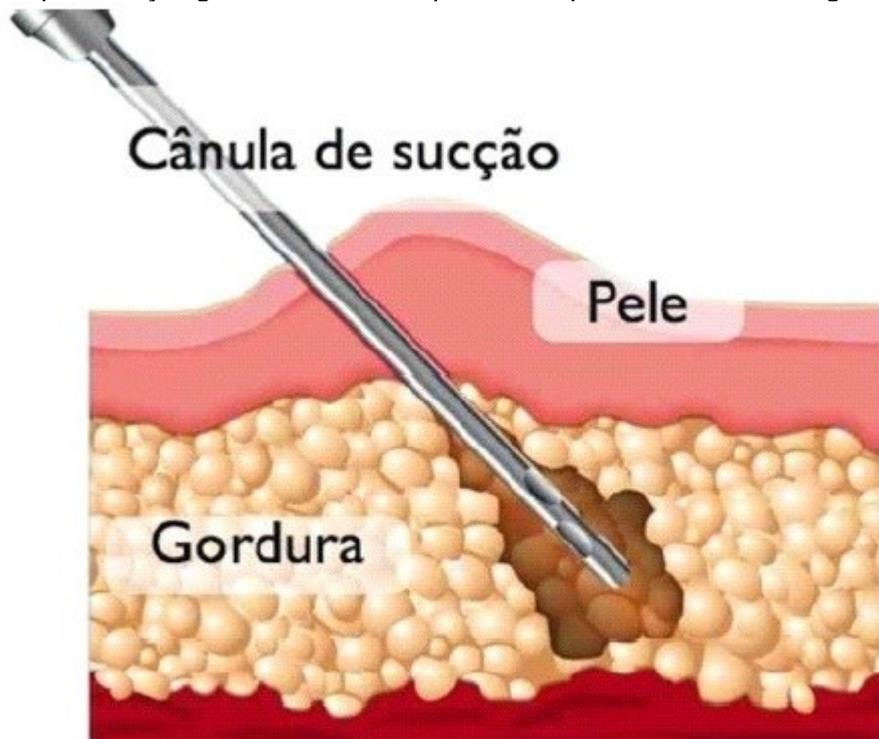
Em seu estudo, Wappler (2020) relata o que a legislação farmacêutica prevê a respeito de diretrizes voltadas para estabelecimentos de serviços em saúde e estética com base na Deliberação de Plenária nº 1.648/2019, do Conselho Regional de Farmácia do Rio Grande do Sul. Até o momento, não havia a concretização de decisão liminar proibindo a realização de procedimentos estéticos (entre eles a mesoterapia) por parte de farmacêuticos. Portanto, o referido órgão permite as atividades de agulhamento e microagulhamento estético, aplicação da toxina botulínica, carboxiterapia, criolipólise, fio *lifting* de autossustentação, intradermoterapia/mesoterapia, laserterapia ablativa e preenchimento dérmico.

Por outro lado, a mesma Deliberação delimita como atividades que não podem ser exercidas por farmacêuticos, a cosmetoterapia, a eletroterapia, a iontoterapia, a laserterapia não ablativa, a luz intensa pulsada, os *peelings* químicos e mecânicos, a radiofrequência estética e a sonoforese (WAPPLER, 2020), e aponta que a Resolução nº 616, de 25 de novembro de 2015 descreve a atividade de Intradermoterapia/Mesoterapia como:

**INTRADERMOTERAPIA/MESOTERAPIA** A intradermoterapia é um procedimento que consiste na aplicação, diretamente na região a ser tratada, de injeções intradérmicas de substâncias farmacológicas diluídas (PISTOR 1976, TENNSTEDT e LACHAPELLE 1997). A derme tornar-se-ia, então, um reservatório a partir do qual os produtos ativariam receptores dérmicos e se difundiriam lentamente, utilizando a unidade microcirculatória (MAYA 2007). A nomenclatura mais conhecida para este procedimento é mesoterapia, que consiste em injeções intradérmicas ou subcutâneas de um fármaco ou de uma mistura de vários produtos, chamada *mélange*. A partir de 2001, surgiram trabalhos sobre o uso da intradermoterapia para as disfunções estéticas, havendo relatos sobre a injeção de substância lipolítica no tecido subcutâneo, para diminuir a camada de gordura em localizações como abdômen, pálpebra inferior, pescoço, glúteo ou coxas (RITTES 2001, DOERR 2007), recebendo indicações para o tratamento de lipodistrofiagínóide, (ROTUNDA 2005) e gordura localizada (ROTUNDA 2005, MATARASSO 2005). As telangiectasias são pequenos capilares localizados na pele, muito finos, ramificados, em geral de coloração avermelhada, constituídos de microfístulas arteriovenosas. Podemos afirmar que as telangiectasias são definidas como dilatações intradérmicas das veias, cujo diâmetro estimado é de aproximadamente 1 mm (OLIVEIRA et. al., 2007). A intradermo também pode ser utilizada no tratamento das disfunções estéticas de flacidez estrias, rugas, telangiectasias, alopecia manchas (BRASIL, 2015).

Conforme Uzel (2013), grande parte da popularização da mesoterapia também se deve a indicações para o tratamento estético, a exemplo da utilização dessa técnica para o tratamento da celulite e da gordura localizada (Figura 29). O autor destaca que ainda não existem estudos científicos que possam comprovar a eficácia dessa iniciativa, bem como seus riscos, que, em seu entendimento, podem ocorrer na forma de infecções graves e deformidades permanentes, o que, inclusive, fez com que substâncias lipolíticas como a fosfatidilcolina e o desoxicolato tenham sido proibidas pelo órgão competente, no caso a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Figura 29 - Representação gráfica da mesoterapia voltada para o tratamento de gordura localizada



Fonte: Souza *et al.* (2018)

Figura 30 - Registro fotográfico da aplicação de injeção no contexto da mesoterapia voltada para o tratamento de gordura localizada



Fonte: Souza, Pereira e Bacelar (2018)

Em seu estudo, Uzel (2013) também discute a possibilidade da utilização da mesoterapia para o rejuvenescimento cutâneo, com base em estudos anteriores, a exemplo da pesquisa de Herreros, Lacaruba *et al.* Os autores puderam observar melhora da pele fotoenvelhecida por meio da mesoterapia com sílica e ácido hialurônico. Por outro lado, Amin *et al.* não puderam comprovar a ocorrência de

aumento de fibras colágenas após tratamento mesoterápico atrelado ao uso de ácido hialurônico e multivitaminas.

No que diz respeito especificamente a proposta da mesoterapia capilar, Frano e Tassinary (2018) descrevem que ela é feita a partir da aplicação de fármacos diretamente no couro cabeludo, visando estimular o crescimento dos cabelos. Embora ainda não exista uma comprovação científica sólida dos benefícios dessa iniciativa, esta abordagem vem encontrando grande aceitação (Figura 31).

Figura 31 - Registro fotográfico da aplicação de injeção



Fonte: Souza, Pereira e Bacelar (2018)

Sei e Brandão (2020) complementam essa informação, descrevendo que as injeções ocorrem rotineiramente, em regime intradérmico ou subcutâneo superficial, devendo ser promovidas o mais próximo possível do local onde a alopecia se manifestou, na forma de microdoses em cada ponto. Como vantagens desse tratamento, afirmam que podem ser mencionadas a redução da possibilidade de efeitos adversos e colaterais em comparação com o tratamento sistêmico.

Nesse sentido, as substâncias tóxicas que vem sendo mais estudadas com essa finalidade de estimulação do folículo piloso são o minoxidil, a finasterida, a dutasterida, a biotina, certas vitaminas e o silício orgânico (FRANO; TASSINARY, 2018), conforme apresentado nas seções anteriores deste trabalho. Frano e Tassinary (2018) descrevem os resultados da pesquisa de Uzel (2013), que contou com a participação de 58 pacientes do sexo feminino com idades variando entre 18 e 65 anos, que conviviam com quadro de alopecia androgenética (no caso, feminina). O

período de intervenção por meio da mesoterapia foi de 10 semanas, sendo que as participantes da pesquisa foram divididas em grupo controle e o grupo que recebeu injeções semanais com minoxidil 0,5%/2ml.

Entre as pacientes tratadas, 69,7% consideraram que houve diminuição na queda dos cabelos ( $p=0,028$ ) e 50% consideraram que houve algum grau de melhora no volume ( $p=0,021$ ), enquanto no GP, 25% consideraram que houve piora no volume. Apenas 03 (5,6%) pacientes apresentaram cefaléia e não foram documentados efeitos adversos sérios, nem hipertricose. Conclusão: A infiltração intralesional com minoxidil a 0,5% mostrou-se superior ao placebo no tratamento da AAGF. E ainda, apresentou-se como um tratamento bem tolerado e com bom perfil de segurança (FRANO; TASSINARY, 2018, p.6 *apud* UZEL, 2013).

Uzel (2013) observa que, dada a inexistência de minoxidil injetável disponível no mercado, para seu experimento, uma preparação galênica desse fármaco foi requerida junto a uma farmácia de manipulação em São Paulo. Cada paciente foi submetida a 10 sessões de mesoterapia capilar por meio da técnica ponto-a-ponto, com auxílio de seringa de 3ml da marca BD e agulha de Lebel de 4mm, voltada especificamente para a prática de mesoterapia.

Figura 32 - Registro dos resultados da mesoterapia capilar



Fonte: Souza *et al.* (2018)

Em seu artigo, Sei e Brandão (2020) também descrevem o minoxidil e a finasterida como fármacos de preferência. Entretanto, os autores chamam atenção

para o fato de que o minoxidil é o mais recomendável para mulheres no período fértil e a finasterida é o mais recomendável para os homens, devido as propriedades anti-androgênicas do fármaco.

Os primeiros resultados podem começar a ser observados após os primeiros quatro meses de tratamento (Figura 28). Caso isso não aconteça dessa forma, não significa que o tratamento deva ser interrompido, pois a eficácia da terapia depende da aplicação constante do medicamento. Se o tratamento for interrompido, passará a ocorrer uma reversão do quadro para como estava antes do início da intervenção por mesoterapia (SEI; BRANDÃO, 2020).

Pessoas que optam pela mesoterapia capilar como estratégia para o tratamento da alopecia não estão a salvo da possibilidade de reações adversas, um assunto que, segundo Herreros, Moraes e Velho (2011), encontra respaldo em vasta literatura. Sendo assim, a complicação mais temida é a infecção por micobactérias, que traz como consequência a necessidade de meses de tratamento por meio de drogas múltiplas e a possibilidade de cicatrizes não estéticas. Trata-se de um fenômeno que pode ser explicado pela ocorrência de assepsias inadequadas antes do procedimento cirúrgico e pela contaminação do produto utilizado.

Nos últimos anos tem aumentado o interesse nos procedimentos cosméticos não cirúrgicos, sendo a mesoterapia uma alternativa à cirurgia. Apesar do risco ser teoricamente baixo, têm sido reportados múltiplos casos de infecções da pele e tecidos moles por micobactérias de crescimento rápido (MCR) secundárias a este tratamento (MONIZ, et. al., 2016). A mais temida e frequentemente registrada é a infecção por MCR, que exige meses de tratamento com drogas múltiplas e, geralmente, resulta em cicatrizes inestéticas (WAPPLER, 2020, p. 16).

Outras complicações relatadas pela literatura se apresentam na forma de erupção liquenoide, indução de psoríase, urticária, necroses cutâneas, lúpus eritematoso sistêmico, paniculite, acromia e atrofia. Herreros, Moraes e Velho (2011) também chamam atenção para o fato de que alguns produtos injetáveis não devem ser recomendados de forma alguma para o uso mesoterápico, pelo risco de necrose cutânea, como substâncias alcoólicas ou oleosas.

Wappler (2020) reforça que a mesoterapia é contraindicada para mulheres grávidas ou em período de amamentação, bem como para pacientes que convivem com diabetes *mellitus*, distúrbios hemorrágicos, câncer, cardiopatas, pessoas que convivem com doenças renais ou sistêmicas crônicas, entre outras condições.

## 2. 7 Potencial terapêutico da angiotensina-(1-7)

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) é reconhecido principalmente como um regulador de pressão sanguínea e de equilíbrio hidrolítico do organismo. Conforme Aleksiejczuk *et al.* (2019), foi originalmente descrito como um sistema endócrino sistêmico, entretanto, posteriormente, foi constatada existência de um RAAS localizado que atua de forma semelhante, sendo que os componentes desse RAAS localizados podem afetar a biologia dos tecidos por meio de sinalização parácrina sinérgica e independente do RAAS sistêmico.

Em outras palavras, conforme Ranugha e Betkerur (2018), o RAAS é um dos principais reguladores da homeostase vascular. Com base em estudos anteriores, os autores afirmam que o receptor hospedeiro de Angiotensina II Tipo 1 (AT1) desempenha um papel importante na angiogênese e no crescimento de células tumorais previamente enxertadas em camundongos.

Nesse cenário, observou-se que o uso de inibidores de enzimas conversoras de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina foi associado a um risco aproximadamente duas vezes menor de câncer de queratinócitos em receptores de transplante renal quando comparado com não usuários em um estudo. Isso leva os autores à conclusão de que o uso desses medicamentos deveria ser considerado quando possível em pacientes de transplante renal com múltiplos fatores de risco (RANUGHA; BETKERUR, 2018).

Aleksiejczuk *et al.* (2019) apontam que esse fenômeno do RAAS localizado tem sido documentado em muitos tecidos diferentes, inclusive na pele. Entretanto, afirmam que a sua função na pele vai muito além da regulação da microcirculação local. Com base em análises transcriptômicas, descrevem que os componentes do RAAS local na pele são amplamente expressos no nível do mRNA, e no nível de proteína, como evidencia o Quadro 2.

Em seu artigo, Aleksiejczuk *et al.* (2019) também observam que a expressão epidérmica do angiotensinogênio, renina e enzimas conversoras de angiotensina (ACE) tem sido relatada na pele humana. Nota-se que, nos queratinócitos, são abundantes os receptores AT1 (AT1R) e os receptores MAS (MAS) acoplados à proteína G. Entretanto, os dados ainda não são consistentes no que diz respeito a presença de receptores AT2 (AT2R) nessa camada em específico.

Quadro 6 - Expressão dos componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona identificados na pele a nível proteico em diferentes modelos. 11 $\beta$ HSD, hidroxisteroid 11-beta desidrogenase; ACE, enzima conversora de angiotensina; AGT, angiotensinogênio; AngII, an

Camada	Localização específica	Componente RAAS	Modelo
Epidermis	Camada de membrana basal	ACE	pele abdominal humana
	Queratinócitos	AT <sub>1</sub> R,AT <sub>2</sub> R,REN, ACE	explantes de pele humana
		AT <sub>1</sub> R,MAS	pele abdominal humana
		MR	explantes de pele humana
		11 $\beta$ HSD	explantes de pele abdominal humana
		AngII,AT <sub>2</sub> R	pele dorsal de rato
	Folículos capilares	AT <sub>1</sub> R	pele do couro cabeludo humano
		MR	explantes de pele humana
		AngII,AT <sub>1</sub> R,AT <sub>2</sub> R	pele dorsal de rato
		AT <sub>1</sub> R,AT <sub>2</sub> R,MAS	pele dorsal de camundongos
	Glândulas sudoríparas	AT <sub>1</sub> R	rostohumano e pele de axila
		MR	explantes de pele humana
		11 $\beta$ HSD	explantes de pele abdominal humana
	Glândulas sebáceas	MR	explantes de pele humana
		AngII,AT <sub>1</sub> R,AT <sub>2</sub> R	pele dorsal de rato
Dermis	Células dérmicas	ACE,CMA1,AT <sub>1</sub> R, MAS	pele abdominal humana
		CMA1	explantes de pele humana
		AngII,AT <sub>1</sub> R	pele dorsal de rato
	Vasos sanguíneos	ACE,AT <sub>1</sub> R, MAS	pele abdominal humana
		AT <sub>1</sub> R,AT <sub>2</sub> R,REN, ACE	explantes de pele humana
		AngII,AT <sub>2</sub> R	pele dorsal de rato

Fonte: Aleksiejczuk *et al.* (2019)

Os autores também descrevem que queratinócitos humanos cultivados tem a capacidade de expressar a Angiotensina II (Ang II), responsável pela regulação da proliferação independentemente da AT<sub>1</sub>R e AT<sub>2</sub>R. Nota-se que a presença do "receptor mineralocorticoide" (MR) também foi confirmada na epiderme humana. Nesse sentido, entende-se que a expressão MR está associada à desregulamentação da proliferação de queratinócitos.

Criado *et al.* (2020) descrevem a Angiotensina II (Ang II) como sendo a principal molécula biologicamente ativa do RAAS por estar envolvida na homeostase da pressão arterial por meio de seus efeitos no equilíbrio hídrico e eletrolítico, e pela sua participação na resistência vascular periférica, considerando-se que a Ang II é produzida a partir de Ang I.

Quando ligado ao receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R) na vasculatura, a Ang II dá início a um processo de vasoconstrição, enquanto que elicit a vasodilatação mediada por óxido nítrico (NO) através da ligação ao AT2R endotelium locado (efeitos cardioprotetores) (CRIADO *et al.*, 2020). Paralelamente a isso, os autores observam que a clivagem de Ang II pela ACE2 produz a angiotensina heptapéptida 1-7 (Ang 1-7), que se liga ao receptor MAS (MASR) e inicia a atividade vasodilatadora a jusante que pode neutralizar os efeitos hipertensos da sinalização AT1R.

Portanto, Criado *et al.* (2020) consideram que a Angiotensina-(1-7) tem propriedades cardioprotetoras capazes de prevenir e/ou reverter insuficiência cardíaca e remodelação cardíaca hipertensiva. Na mesma linha do que foi descrito por outros autores, chamam a atenção para o fato de que, além do RAAS sistêmico, o RAAS local foi encontrado em muitos tecidos, incluindo o coração, funcionando tanto independentemente quanto em correlação com os componentes do RAAS sistêmico.

Nesse sentido, é importante notar que no coração existe um caminho alternativo para a síntese de Ang II pela quimase endopeptidase, uma protease serina que é predominantemente encontrada em mastócitos localizados dentro do interstício tecidual (CRIADO *et al.*, 2020). Observa-se que os mastócitos contêm grânulos dispostos em citoplasma com citocinas (TNF $\alpha$  e VEGF) e proteases que são liberados durante o processo inflamatório através de uma via classicamente mediada liga-dependente.

Assim, Criado *et al.* (2020) afirmam que a quimase age da mesma forma que a ACE, mas com uma atividade catalítica 20 vezes maior para a conversão de Ang I em Ang II. Nesse contexto, concluem que a quimase serve como uma grande enzima formadora de Ang II no coração humano e é relatado estar envolvido em muitos processos patológicos, tais como hipertensão, aterosclerose, proliferação vascular, desenvolvimento de cardiomiopatias, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, assim como fibrose cardíaca.

Silva (2019) mostra que camundongos C56BL/6 submetidos à quimioterapia e tratados com formulações de Ang-1-7 tiveram eficácia comprovada por análise

histológica do comprimento do folículo piloso de forma homogênea e com diminuição acentuada de distrofia em melanócitos nesses animais.

Santos *et al.* (2000) descrevem a ação vasodilatadora nos vasos sanguíneos pela Ang 1-7. A vasodilatação das arteríolas presentes na derme aumenta o aporte de nutrientes e oxigênio dos folículos pilosos conforme descrevem em seu artigo Santos *et al.* (1994).

No que diz respeito especificamente aos folículos pilosos, o AT1R foi rotulado na zona queratinizante dos folículos pilosos anágenos localizados nas camadas escamosas e granulares da epiderme intermolecular. O AT2R não foi detectado nos folículos capilares humanos; entretanto, foi observado em roedores. Os autores atentam para o fato de que os dados atuais sobre a presença de MAS nos folículos capilares provêm apenas do modelo murino (ALEKSIEJCZUK *et al.*, 2019).

Quanto ao possível papel que a angiotensina-(1-7) pode assumir para o tratamento de alopecia e da queda de cabelo em geral, Aleksiejczuk *et al.* (2019) consideram que, embora os folículos capilares expressem um conjunto completo de receptores RAAS associados, o papel desse sistema na regulação do crescimento do cabelo ainda não foi compreendido por completo, portanto, dados que descrevem a atividade sérica ACE em pacientes com alopecia areata não são consistentes.

Entretanto, o que se conhece atualmente tem como base estudos que exploraram grupos relativamente pequenos. Aleksiejczuk *et al.* (2019) também afirmam, com base em estudos anteriores, que em pacientes com alopecia areata leve ou moderada, a atividade ACE no tecido é diminuída na epiderme, assim como no epitélio folicular e no endotélio. Portanto, entendem que o papel do RAAS no processo de queda de cabelo deve ser considerado como altamente possível devido aos relatos ligados à ingestão de ACE-I à queda de cabelo chamando a atenção para o fato de que a interrupção do tratamento com ACE-I ou a mudança de pacientes de ACE-I para ARB resultou no recrescimento do pelo. Todavia, os pesquisadores reforçam que o mecanismo da alopecia induzida pela ACE-I ainda é desconhecido e mais estudos são necessários (ALEKSIEJCZUK *et al.*, 2019).

Com base na literatura, Aleksiejczuk *et al.* (2019) também observam a existência de estudos que tomaram como ponto de partida o papel potencial da aldosterona e do receptor mineralocorticóide (MR) na queda de cabelo. O que se sabe até aqui é que a superexpressão pós-natal de MR em queratinócitos em ratos resultou em alopecia retardada, distrofia do folículo piloso e anormalidades do ciclo capilar,

sem alternância da epiderme interfolicular, levando em consideração que estudos clínicos chegaram à conclusão de que tanto pacientes masculinos quanto femininos com alopecia androgenética têm níveis séricos de aldosterona mais elevados. Nesse sentido, os autores entendem que o mecanismo subjacente a esse processo pode estar associado à microinflamação da pele encontrada nestes pacientes.

Apesar do papel potencial da aldosterona, Aleksiejczuk *et al.* (2019) afirmam que há apenas um estudo avaliando a influência do bloqueio de MR no cabelo, evidenciando que o tratamento com espironolactona foi capaz de reduzir o tamanho e o peso do fio de cabelo, trazendo como resultado em cabelos mais macios e finos e uma taxa de crescimento mais lenta em pacientes com hirsutismo.

Lissoni *et al.* (2020) defendem que o processo natural de envelhecimento pode estar associado a um declínio progressivo tanto na secreção de melatonina (MLT) quanto na produção de Ang 1-7 após a diminuição da expressão da ACE2 relacionada à idade. O que se sabe é que a melatonina atua como agente natural anti-envelhecimento, tendo a capacidade de neutralizar os danos do DNA induzidos por radicais livres e conectando o sistema biológico de acordo com o ritmo universal de luz/escuro, ou seja, o ritmo circadiano.

Portanto, Lissoni *et al.* (2020) concluem que, de todo modo, a MLT não representaria a única molécula anti-envelhecimento da glândula pineal, já que, em condições experimentais, o transplante da glândula pineal de animais jovens para animais velhos tem provado prolongar a vida mais do que a administração apenas da melatonina. E é nesse mesmo sentido que vêm sendo promovidos estudos no âmbito da angiotensina-(1-7), que tem o potencial para agir como uma molécula anti-envelhecimento natural, contrariando processos fibróticos relacionados à idade e promovendo a reparação e regeneração de tecidos principalmente nos níveis cardíaco e cerebral.

A Ang-1-7 também pode contribuir significativamente para levar uma melhor qualidade de vida a pessoas que convivem com a osteoporose devido ao seu papel inibitório documentado na proliferação e atividade osteoclasta (LISSONI *et al.*, 2020). Isso se dá por sua capacidade de sintetizar um dos atores responsáveis pelos processos de envelhecimento, a IL-7 que apresenta toxicidade para uma série de órgãos do ser humano.

Assim, Lissoni *et al.* (2020) concluem que toda molécula capaz de inibir a secreção de IL-17, incluindo o hormônio pineal (MLT) e os canabinóides, como o

canabidiol (CBD), poderiam igualmente agir como droga antienvhecimento. Além disso, devido ao efeito inibidor da IL-17 sobre a produção de Ang 1-7, neutralizando a expressão da ACE2, que já declina com a idade, os autores defendem que a Ang 1-7 também seria essencial para neutralizar os processos relacionados à idade e promover a regeneração das células teciduais.

### 3 DISCUSSÃO

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) é descrito como regulador de pressão sanguínea e equilíbrio hidrolítico do organismo, sendo originalmente descrito como um sistema endócrino sistêmico. Entretanto, posteriormente, foi constatada existência de um RAAS localizado que atua de forma semelhante, sendo que seus componentes podem afetar a biologia dos tecidos por meio de sinalização parácrina sinérgica e independente do RAAS sistêmico (ALEKSIEJCZUK *et al.*, 2019).

O sistema do RAAS local tem sido documentado em muitos tecidos diferentes, sendo que a sua função na pele vai muito além da regulamentação da microcirculação local. Com base em análises transcriptômicas, Aleksiejczuk *et al.* (2019) descrevem que os componentes do RAAS local na pele são amplamente expressos no nível do mRNA, e no nível de proteína.

Nota-se que a expressão epidérmica do angiotensinogênio, renina e enzimas conversoras de angiotensina (ACE) tem sido relatada na pele humana. Além disso, os queratinócitos são abundantes de receptores AT1 (AT1R) e de receptores (MAS) acoplados à proteína G (ALEKSIEJCZUK *et al.*, 2019).

A literatura aponta a Angiotensina II (Ang II) como sendo a principal molécula biologicamente ativa do RAAS, ao estar envolvida na homeostase da pressão arterial por meio de seus efeitos no equilíbrio hídrico e eletrolítico, e pela sua participação na resistência vascular periférica, sendo que a Ang II é produzida a partir de Ang I (CRIADO *et al.*, 2020).

Quando ligado ao receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R) na vasculatura, a Ang II dá início a um processo de vasoconstrição, enquanto elicita a vasodilatação mediada por óxido nítrico (NO) através da ligação ao AT2R endotelium locado (efeitos cardioprotetores). Portanto, é possível concluir que a quimase age da mesma forma que a ACE, mas com uma atividade catalítica 20 vezes maior para a conversão de Ang I em Ang II (CRIADO *et al.*, 2020).

Observou-se que a quimase serve como uma grande enzima formadora de Ang II no coração humano. Relata-se que a quimase está envolvida em muitos processos patológicos, tais como hipertensão, aterosclerose, proliferação vascular, desenvolvimento de cardiomiopatias, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, assim como fibrose cardíaca (CRIADO *et al.*, 2020).

Atualmente, já se sabe que a Angiotensina-(1-7) está comprovadamente associada ao crescimento e diferenciação da medula óssea, ao estimular a proliferação de linfócitos e megacariócitos, enquanto inibiria a geração de monócitos. Os principais efeitos imunológicos e hematológicos da Ang 1-7 em sua capacidade de aumentar a contagem de linfócitos e plaquetas são comparáveis aos efeitos da melatonina (MLT), que também tem a capacidade de estimular a geração de linfócitos e plaquetas (LISSONI *et al.*, 2020).

No que diz respeito ao tratamento de alopecia e de queda de cabelo em geral, observou-se que, embora os folículos capilares expressem um conjunto completo de receptores RAAS associados, o papel desse na regulação do crescimento do cabelo ainda não foi compreendido por completo. Portanto, Aleksiejczuk *et al.* (2019) consideram que os dados acerca da atividade sérica ACE em pacientes com alopecia areata ainda não são consistentes, o que em parte se explica pelo desenvolvimento de estudos que exploraram grupos reduzidos.

Entre os pacientes com alopecia areata leve ou moderada, a atividade ACE no tecido é diminuída na epiderme, assim como no epitélio folicular e no endotélio. O que permite concluir que o papel do RAAS no processo de queda de cabelo deve ser considerado como altamente possível devido aos relatos ligados à ingestão de ACE-I à queda de cabelo (ALEKSIEJCZUK *et al.*, 2019). Observou-se que a interrupção do tratamento com ACE-I ou a mudança de pacientes de ACE-I para ARB resultou no recrescimento do pelo.

Entretanto, o mecanismo da alopecia induzida pela ACE-I precisa ser explorado mais a fundo. Conforme Aleksiejczuk *et al.* (2019), os dados atuais sobre a presença de MAS nos folículos capilares provêm apenas do modelo murino, sendo que o AT1R foi rotulado na zona queratinizante dos folículos pilosos anágenos localizados nas camadas escamosas e granulares da epiderme intermolecular. Já o AT2R não foi detectado nos folículos capilares humanos, embora tenha sido constatado em roedores.

Observou-se que o processo natural de envelhecimento pode estar associado a um declínio progressivo tanto na secreção de melatonina (MLT) quanto na produção de Ang 1-7 após a diminuição da expressão da ACE2 relacionada à idade. A melatonina atua como agente natural antienvelhecimento, tendo a capacidade de neutralizar os danos do DNA induzidos por radicais livres e conectando o sistema biológico de acordo com o ritmo universal de luz/escuro (LISSONI *et al.*, 2020).

A MLT aparenta não ser a única molécula antienvhecimento presente na glândula pineal, visto que, em condições experimentais, o transplante da glândula pineal de animais jovens para animais velhos tem provado prolongar a vida mais do que a administração apenas da melatonina. É nessa linha de investigação que vêm sendo desenvolvidos estudos envolvendo a angiotensina-(1-7), que tem o potencial para agir como uma molécula antienvhecimento, contrariando processos fibróticos relacionados à idade e promovendo a reparação e regeneração de tecidos principalmente nos níveis cardíaco e cerebral (LISSONI *et al.*, 2020).

Observou-se que a Ang-1-7 também pode contribuir significativamente para levar uma melhor qualidade de vida a pessoas que convivem com a osteoporose devido ao seu papel inibitório, observado na proliferação e atividade osteoclasta, pela sua capacidade de sintetizar um dos atores responsáveis pelos processos de envelhecimento, a IL-7 (LISSONI *et al.*, 2020), que apresenta toxicidade para uma série de órgãos do ser humano.

## CONCLUSÃO

A pesquisa bibliográfica permitiu observar que a literatura médica sobre a relação entre angiotensina-(1-7) e mesoterapia capilar é muito restrita, até mesmo em língua inglesa. Isso se apresentou como um desafio a ser superado para a elaboração da presente revisão de literatura. Por outro lado, espera-se que este estudo traga uma contribuição para superar tal lacuna teórica.

Embora uma parte considerável da literatura não faça distinção entre a mesoterapia capilar e a atividade de intradermoterapia, autores como Wappler (2020) julgam ser necessária essa distinção, entendendo que o número de puncturas e o volume injetado no subcutâneo são diferentes aos adotados para a intradermoterapia.

Por outro lado, até onde foi possível observar, na literatura médica em inglês não existe um termo similar a “mesoterapia capilar”, apenas para intradermoterapia, em língua inglesa *intradermotherapy*. Para os fins deste estudo, os dois termos foram tratados como sinônimos.

Muitos estudos descrevem a técnica até hoje, entretanto, não é possível afirmar que exista um padrão metodológico observável e bem consolidado. A mesoterapia/intradermoterapia pode ser realizada com a participação de uma substância ativa ou uma *mélange* de várias substâncias. Observou-se, por meio da revisão de literatura, que o único consenso diz respeito à profundidade de penetração da agulha, que não deve ultrapassar 4 mm, podendo ser inserida de forma perpendicular ou em um ângulo de 30° a 90°.

A mesoterapia pode ser descrita como um método terapêutico desenvolvido por Michel Pistor no início da década de 1950. No caso do tratamento de alopecia, o tratamento se dá a partir da aplicação, diretamente no couro cabeludo, de substâncias ativas previamente diluídas. Pistor observou que era mais válida a administração de doses pequenas a partir de várias puncturas superficiais, do que a aplicação de mais doses em profundidades maiores. Nesse sentido, a literatura diz que quanto mais superficial for a injeção, por mais tempo o fármaco permanecerá agindo.

A ideia da mesoterapia surgiu quando Michel Pistor precisou tratar de um paciente que vinha enfrentando uma crise de asma e, para esse fim, optou pela procaína endovenosa com a finalidade de promover a broncodilatação. Entretanto, o paciente (que convivia com déficit auditivo crônico) constatou que conseguiu ouvir os

sinos da igreja pela primeira vez em 40 anos em decorrência da administração de procaína pelo doutor Pistor.

Os estudos sobre mesoterapia motivaram o médico a desenvolver pesquisas mais aprofundadas sobre o assunto, uma vez que seria possível encontrar resultados bastante positivos. A elaboração desta revisão de literatura permitiu observar que o conceito teórico da mesoterapia já existia muito antes de Pistor, todavia, foi a partir de suas pesquisas que a técnica se difundiu na comunidade médica e acadêmica francesa.

O que levou à fundação da Sociedade Francesa de Mesoterapia, e à introdução da técnica no contexto da medicina do esporte e nas grandes universidades enquanto especialidade médica reconhecida. A aplicação clássica, intitulada de “ponto a ponto”, deve ser realizada por meio de injeções intradérmicas de até 4 mm de profundidade, com o auxílio de uma agulha “Lebel”, aplicando-se de 0,02 a 0,05 ml de princípio ativo, com intervalos de 1cm a 2cm de distância, perpendicular à pele.

Atualmente, os profissionais que praticam a mesoterapia podem contar com a pistola automática, que foi criada especificamente para a mesoterapia. Observou-se, no entanto, que trata-se de um material de difícil esterilização, pois seu único elemento descartável é a agulha. Esse aparelho apresenta vantagens em relação às seringas por proporcionar uma aplicação menos dolorosa, garantindo uma profundidade de injeção regular e uma dosagem uniforme, pois todas as doses loteadas para uma seção podem ser inseridas no aparelho e são liberadas conforme o delimitado.

A Sociedade Francesa de Mesoterapia considera, hoje em dia, que quanto mais fragmentada for a substância injetada, maior será a interface meso (superfície de contato que se manifesta entre o produto injetado e o tecido afetado) e igualmente maior o número de receptores dérmicos ativados.

Por meio da revisão de literatura, observou-se que grande parte da popularização da mesoterapia se deve a sua introdução no ramo da estética, principalmente para o tratamento da celulite e da gordura localizada, mesmo que ainda não exista uma comprovação científica da eficácia dessa abordagem metodológica, e de seus riscos, que existem e devem ser encarados com a seriedade necessária. Pelo fato de, ao longo dos últimos anos, o interesse por procedimentos cosméticos não-cirúrgicos ter aumentado, isso também ajuda a explicar o aumento do interesse pela mesoterapia, levando-se em consideração o baixo risco envolvido de tal procedimento.

No que diz respeito especificamente à proposta da mesoterapia capilar, a técnica se baseia na aplicação direta de fármacos no couro cabeludo, visando a estimulação do crescimento dos cabelos.

Embora ainda não exista uma comprovação científica sólida dos benefícios dessa iniciativa, essa abordagem vem encontrando grande aceitação. As injeções ocorrem rotineiramente, em regime intradérmico ou subcutâneo superficial, e devem ser promovidas o mais próximo possível do local onde a alopecia se manifestou, na forma de microdoses em cada ponto. Como vantagens desse tratamento, podem ser mencionadas a redução da possibilidade de efeitos adversos e colaterais em comparação com o tratamento sistêmico.

As substâncias tópicas mais estudadas para utilização na mesoterapia capilar são o minoxidil, a finasterida, a dutasterida, a biotina, e também certas vitaminas e o silício orgânico. O importante estudo de Uzel, realizado em 2013, evidencia que inexistia a comercialização do minoxidil injetável, portanto, para que pudesse realizar sua pesquisa sobre a eficácia do minoxidil, precisou recorrer aos serviços de uma farmácia de manipulação.

Observou-se, na literatura, que o minoxidil é o mais recomendável para mulheres no período fértil e a finasterida é o mais recomendável para os homens, devido às propriedades anti-androgênicas do fármaco. Observou-se que o procedimento básico das injeções intradérmicas pode variar muito de um estudo para o outro, o que pode ser entendido como sendo reflexo da falta de um padrão metodológico. Quanto à duração do tratamento, podem ser promovidas de 4 a 10 sessões dentro de um período de uma semana ou um mês entre elas.

A revisão de literatura permitiu identificar que os primeiros resultados da mesoterapia capilar começam a ser observados após os primeiros quatro meses de tratamento. Caso isso não se dê dessa forma, não significa que o tratamento deve ser interrompido, pois a eficácia da terapia depende da aplicação constante do medicamento. Nota-se que, se o tratamento for interrompido, passará a ocorrer uma reversão do quadro, o que colocaria a perder todo o progresso que foi feito.

De acordo com alguns estudos, a Ang 1-7 tem potencial benéfico para o tratamento da alopecia androgenética, podendo ser utilizada através de formulações tópicas ou por via subcutânea, sendo para essa última a mesoterapia capilar uma promissora opção de tratamento.

Pessoas que optam pela mesoterapia capilar como estratégia para o tratamento da alopecia não estão a salvo da possibilidade de reações adversas. A complicação mais temida é a infecção por micobactérias, um fenômeno que pode ser explicado pela ocorrência de assepsias inadequadas antes do procedimento e contaminação do produto utilizado.

Outras complicações relatadas pela literatura se apresentam na forma de erupção liquenoide, indução de psoríase, urticária, necroses cutâneas, lúpus eritematoso sistêmico, paniculite, acromia e atrofia. Pela pesquisa bibliográfica, constatou-se que a mesoterapia é contraindicada para mulheres grávidas ou em período de amamentação, bem como em pacientes que convivem com diabetes *mellitus*, distúrbios hemorrágicos, câncer, cardiopatas, pessoas que convivem com doenças renais ou sistêmicas crônicas, entre outras condições.

## REFERÊNCIAS

- AJIT, A.; NAIR, M. D.; VENUGOPAL, B. Exploring the potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes for the treatment of alopecia. **Regen. Eng. Transl. Med.** V. 7, p. 119–128, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40883-021-00204-3>. Acesso em: 22 nov. 2021.
- ALEKSIEJCZUK, M. *et al.* The expression of the renin-angiotensin-aldosterone system in the skin and its effects on skin physiology and pathophysiology. **J Physiol. Pharmacol.** v. 70, n. 3, 2019.
- BARBOSA, M. A. *et al.* The Novel Angiotensin-(1–7) Analog, A-1317, improves insulin resistance by restoring pancreatic  $\beta$ -Cell functionality in rats with metabolic syndrome. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 2020.
- CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA. **Ato resolução nº 214**, de 10 de abril de 2012. Dispõe sobre atos do profissional biomédico e insere-se no uso de substâncias em procedimentos estéticos. Disponível em: [http://crbm1.gov.br/RESOLUCOES/Res\\_200de01julho2011.pdf](http://crbm1.gov.br/RESOLUCOES/Res_200de01julho2011.pdf). Acesso em: 06 nov. 2021.
- CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA. **Resolução nº 241**, de 29 de maio de 2014. Dispõe sobre atos do profissional biomédico com habilitação em biomedicina estética e regulamenta a prescrição por este profissional para fins estéticos. Brasília, 9 jul. 2014. Disponível em: <http://www.jusbrasil.com.br/diarios/72769881/dou-secao-1-09-07-2014-pg-45>. Acesso em: 06 nov. 2021.
- CAMPOS, A. F. M. **Nanotecnologia na dermofarmácia: aplicação a formulações antialopecia**. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve, 2020. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/handle/10400.1/15152?mode=full>. Acesso em: 22 nov. 2021.
- CHAVES, R. L. *et al.* Opções terapêuticas e perspectivas no tratamento da alopecia androgenética. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 25, 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/7445>. Acesso em: 04 nov. 2021.
- COLE, J. P. *et al.* Alopecia and platelet-derived therapies. **Stem cell investigation** v. 4, n.88, 2017. Disponível em: doi:10.21037/sci.2017.11.01. Acesso em: 22 nov. 2021.
- CRIADO, P. R. *et al.* Lessons from dermatology about inflammatory responses in Covid-19. **Reviews in medical virology**, v. 30, n.5, 2020: e2130. Disponível em: doi:10.1002/rmv.2130. Acesso em: 27 nov. 2021.
- CUNHA, T. S. *et al.* Esteroides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** [online], v. 40, n. 2, p. 165-179, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322004000200005>.

DUARTE, N. C. B. **Estudo de pré-formulação para o desenvolvimento de sistemas sólidos à base de minoxidil sulfato**. 2015. 44f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) – Universidade de Brasília, Brasília, 2015. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/7445>. Acesso em: 04 nov. 2021.

ELMAADAWI, I. H. *et al.* Stem cell therapy as a novel therapeutic intervention for resistant cases of alopecia areata and androgenetic alopecia. **J DermatologTreat**. v. 29, n. 5, p. 431-440, 2018. Disponível em: doi:10.1080/09546634.2016.1227419. Acesso em: 22 nov. 2021.

FONSECA, J. J. S., MORAES, A.M. **Metodologia da pesquisa científica**. Ceará: UEC, 2002.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Atlas, 2007.

FRANO, J. A.; TASSINARY, J. A. F. Revisão bibliográfica dos principais recursos terapêuticos utilizados no tratamento da alopecia androgenética. **Revista Destaques Acadêmicos**, [S.l.], v. 10, n. 3, nov. 2018. Disponível em: <http://univates.br/revistas/index.php/destaques/article/view/1636>. Acesso em: 27 nov. 2021.

FREITAS, C. A. M.; COHEN, J. F. V. Fisiopatologia da alopecia androgenética: uma revisão da literatura. **Saber Científico**, Porto Velho, v.7, n.2, p. 1-7, 2018. Disponível em: <http://repositorio.saolucas.edu.br:8080/xmlui/handle/123456789/2848>. Acesso em: 04 nov. 2021.

GENTILE, P.; GARCOVICH, S. Advances in regenerative stem cell therapy in androgenic alopecia and hair loss: wntpathway, growth-factor, and mesenchymalstemcell signaling impact analysis on cell growth and hair follicle development. **Cells**, v. 8, n. 466, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells8050466>. Acesso em: 22 nov. 2021.

GOLDENBERG, M. **A arte de pesquisar**. Rio de Janeiro: Record, 1997.

GOMES, C. M. **Esteroides com atividade antitumoral: tumores hormono-dependentes: mama e próstata**. 2014. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014. Disponível em: <https://eg.uc.pt/handle/10316/79624?mode=full>. Acesso em: 22 nov. 2021.

GONÇALVES, V. P. **Impacto de andrógenos sobre o processo de reparação tecidual e o mecanismo de reabsorção óssea**. 2018. Tese (Doutorado em Odontologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2018. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/153733>. Acesso em: 06 nov. 2021.

HERREROS, F. O. C.; MORAES, A. M. de; VELHO, P. E. N. F. Mesoterapia: uma revisão bibliográfica. **Anais Brasileiros de Dermatologia [online]**, v. 86, n. 1, p. 96-101, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000100013>. Acesso em: 04 nov. 2021.

LISSONI, P. *et al.* A review on the potential therapeutic properties of angiotensin 1-7 in most systemic human diseases. **Clin Res Hematol** 3, p. 1-6, 2020. Disponível em: <https://asclepiusopen.com/clinical-research-in-hematology/volume-3-issue-1/5.pdf>. Acesso em: 04 nov. 2021.

MACHADO-SILVA, A. *et al.* Therapeutic uses for Angiotensin-(1-7), **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, 2016.

MATOS, B. N. **Desenvolvimento de uma formulação tópica contendo nanopartículas de quitosana como estratégia para aumentar a penetração folicular do minoxidil sulfato no tratamento da alopecia androgênica**. 2014. 56f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Brasília, Brasília, 2014. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/15671>. Acesso em: 04 nov. 2021.

MOREIRA, A.R.S. **Metformina no tratamento da infertilidade na Síndrome dos Ovários Policísticos**. 2011. 33f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade da Beira em Interior, Covilhã, 2011. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.6/991>. Acesso em: 22 nov. 2021.

MOREIRA, I.Z. **Papel da angiotensina-(1-7) na migração de células mononucleares**. 2019. Dissertação (Mestrado em Análises Clínicas e Toxicológicas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/33939>. Acesso em: 22 nov. 2021.

MOURA, A. R. A.; FONSECA, K. S. P. **Alopecia androgenética: análise das causas e alguns tratamentos na calvície do homem**. Faculdade Evangélica de Ceres - Goiás, 2020. Disponível em: <http://repositorio.aee.edu.br/jspui/handle/aee/9528>. Acesso em: 04 nov. 2021.

NANTES, M. C; PAIVA, N. S.; SOARES, A. L. F.; SANTOS, J. L.; ELER, J. F. C.; LOPES, L. A. Ação do minoxidil e da finasterida através da Intradermoterapia no tratamento da Alopecia Androgenética. **Braz. J. Surg. Clin. Res. [online]**, v. 24, n. 2, p. 166-175, 2018. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20181006\\_151504.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20181006_151504.pdf). Acesso em: 28 nov. 2021.

NUNES, A. D. C. **Efeitos da Angiotensina-(1-7) e Angiotensina II no inotropismo cardíaco e vasomotricidade coronariana: um complexo envolvimento entre os receptores angiotensinérgicos**. 2018. 148f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2018. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/9263>. Acesso em: 04 nov. 2021.

OLIVEIRA, P. M. de. **Nanocarreadores lipídicos contendo minoxidil e latanoprostá para o tratamento tópico da alopecia androgênica**. 2020. 95f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Brasília, Brasília, 2020. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/40789>. Acesso em: 04 nov. 2021.

PENHA, M. A. **Desenvolvimento e validação de um escore dermatoscópico de gravidade da alopecia de padrão feminino**. 2018. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, Botucatu, 2018. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/157140>. Acesso em: 04 nov. 2021.

PEREIRA, D. M. V. **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Faculdade do Porto, 2014. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/85118/2/139423.pdf>. Acesso em: 06 nov. 2021.

PEREIRA, L. A. Principais tipos de alopecias não cicatriciais e suas fisiopatogênicas. **Revista Estética em Movimento**, v.1, 2016. Disponível em: <http://revista.fumec.br/index.php/esteticaemmovimento/article/view/6500>. Acesso em: 04 nov. 2021.

PONTES, C. N. R. **Influência da Angiotensina-(1-7) na sensibilidade colinérgica cardíaca de ratos normotensos e hipertensos**. 2018. 62f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2018. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/8940>. Acesso em: 04 nov. 2021.

RAMOS, P. M.; MIOT, H. A. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. **Anais Brasileiros de Dermatologia [online]**. Botucatu, v. 90, n. 4, p. 529-543, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153370>. Acesso em: 4 nov. 2021.

RANUGHA, P.S.S., BETKERUR, J.B. Antihypertensives in dermatology Part I - Uses of antihypertensives in dermatology. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, v. 84, n. 1, p. 6-15, 2018. Disponível em: [10.4103/ijdv.IJDVL\\_991\\_16](https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_991_16). Acesso em: 4 nov. 2021.

RIBEIRO, J. D. C. **Efeitos da Angiotensina(1-7) na toxicidade induzida por tratamento com Doxorubicina**. Exame de qualificação (Mestrando em Biotecnologia) - Universidade Federal da Paraíba, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153370>. Acesso em: 22 nov. 2021.

RODRIGUES FILHO, J. S. Benefícios e riscos da reposição hormonal no distúrbio androgênico do envelhecimento masculino: uma revisão da literatura. **Revista Saúde.com**, [S. I.], v. 10, n. 3, p. 299-306, 2014. Disponível em: <https://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc/article/view/318>. Acesso em: 6 nov. 2021.

ROSA; N. T. C. **Associação de procedimentos minimamente invasivos e laser de baixa potência no tratamento da alopecia**. 2017. 46f. TCC (Graduação em biomedicina) – IBMR, Laureate International Universities, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <https://www.ibmr.br/files/tcc/associacao-de-procedimentos-minimamente-invasivos-e-laser-de-baixa-potencia-no-tratamento-da-alopecia-natalia-tavares-cassilhas-rosa.pdf>. Acesso em: 06 nov. 2021.

SACCOMANI, R.; ARAÚJO, T. B. de. Estudo de Caso: Novo Protocolo para Tratamento de Alopecia Androgênica. *In*: CONGRESSO NACIONAL DE

INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 18, São Paulo, 2018. **Anais [...]** São Paulo, 2018. Disponível em: <http://conic-semesp.org.br/anais/files/2018/trabalho-1000000672.pdf>. Acesso em: 04 nov. 2021.

SAMPAIO, W. O.; SANTOS, R. A. S. Endothelium and the Renin-Angiotensin System. *In: Endothelium and Cardiovascular Diseases*. Academic Press, 2018. p. 203-211.

SANTIAGO, B. B. **Tratamento da alopecia através de aplicações de substâncias farmacológicas pelo método intradermoterapia**: revisão da literatura. 2020. 24f. Unicesumar- Universidade Cesumar: Maringá, 2020.

SANTOS, R. A. S.; CAMPAGNOLE SANTOS, M. J.; SANTOS, M. I.; ANDRADE, S.P. Angiotensin (1-7) an update. *Regul Pept* (2000); 91:45-62.

SANTOS, R. A. S.; CAMPAGNOLE-SANTOS, M. J.; BARACHO, N. C. V.; FONTES, M. A. P.; SILVA, L. C. S.; NEVES, L. A. A.; OLIVEIRA, D. R.; CALIGIOME, S. M.; RODRIGUES, A. R. V.; GROPEN, J. R. C.; CARVALHO, W. S.; SILVA, A. C. S.; KHOSLA, M. C. Characterization of the new angiotensin antagonist selective goes angiotensin-(1-7): evidence that the actions of angiotensin-(1-7) is mediated by specific angiotensin receptors. **Braint Res. Bull.**, v. 35, p. 293-299, 1994.

SEI, M. C. K.; BRANDÃO, B. J. F. Uso da Mesoterapia para Alopecia Androgenética: uma revisão de literatura. **BWS Journal**, 2020. Disponível em: <https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/80>. Acesso em: 04 nov. 2021.

SILVA, E. de F. **Efeito da Ang-(1-7) no recrescimento do folículo piloso em modelo murino C57BL/6 de alopecia induzida por quimioterápico**. 2019. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019.

SOUZA, C. de *et al.* Efeitos estéticos causados pela lipoaspiração e intradermoterapia capilar. 2018. <http://www.fap.com.br/anais/congresso-multidisciplinar-2018/poster/009.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2021.

SOUZA M. L.; PEREIRA L.; BACELAR L. A. Intradermoterapia: revisão de literatura. **Revista Saúde em Foco [online]**, v. 10, p. 531-543, 2018. Disponível em: [https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/05/047\\_Maria-Luiza.pdf](https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/05/047_Maria-Luiza.pdf). Acesso em: 28 nov. 2021.

TAVARES, N. B. **Inibidores esteróides da 5-alfa-redutase e o cancro da próstata**. 2014. 32f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014. Disponível em: <https://eg.uc.pt/handle/10316/92780>. Acesso em: 22 nov. 2021.

TOFFANELLO, A.; GOMES, J. P. C.; MORAES, C. A. P. Vacuoterapia associada a bioativos cosméticos no tratamento da Alopecia Androgenética. **INTERFACEHS**, v. 15, p. 94-105, 2020. Disponível em:

<http://www3.sp.senac.br/hotsites/blogs/InterfacEHS/wp-content/uploads/2020/06/Artigo-7.pdf>. Acesso em: 04 nov. 2021.

TRAMONTANO, L. A fixação e a transitoriedade do gênero molecular. **Horizontes Antropológicos** [online], v. 23, n. 47, p. 163-189, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-71832017000100006>. Acesso em: 7 nov. 2021.

USHIROBIRA, C. Y. **Desenvolvimento de nanopartículas poliméricas contendo dutasterida para o tratamento da alopecia androgênica**. 2019. 64f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Brasília, Brasília, 2019. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/37751>. Acesso em: 06 nov. 2021.

UZEL, B. P. C. **Estudo comparativo randomizado cego para avaliar a eficácia e segurança da infiltração intralesional com minoxidil 0,5% versus placebo no tratamento da alopecia androgenética feminina**. 2013. 172f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Brasília, 2013. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/15163>. Acesso em: 04 nov. 2021.

WAPPLER, P. R. **Intradermoterapia/ mesoterapia para o tratamento de gordura localizada: ênfase farmacêutica**. 2020. TCC (Especialização em Saúde Estética) – Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, 2020. Disponível em: <https://repositorio.unisc.br/jspui/handle/11624/3071>. Acesso em: 04 nov. 2021.