

## RESPOSTA TERAPÊUTICA DA ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA APÓS DRUG DELIVERY DIGITAL COM APLICAÇÃO DE PRODEW 500<sup>®</sup>, NANOFATOR<sup>®</sup> AFGF, NANOFATOR<sup>®</sup> VEGF, COPPER PEPTÍDEO<sup>®</sup>, PROHAIRIN B<sub>4</sub><sup>®</sup>, CAPILLISIL HC<sup>®</sup> E ARCT-ALG<sup>®</sup>

Mônica Ramos de Freitas<sup>1</sup>  
Rossana Cantanhede Farias de Vasconcelos<sup>2</sup>  
Jayme de Oliveira Filho<sup>3</sup>

**RESUMO:** A alopecia androgenética é caracterizada pela perda progressiva de folículos capilares, sendo causada pela interação de fatores endócrinos, predisposição genética e uma série de distúrbios bioquímicos. Considerando sua característica progressiva e seus múltiplos fatores relacionados, várias abordagens têm sido empregadas na tentativa de reverter o processo. Portanto, este trabalho avalia a resposta terapêutica da alopecia androgenética após drug delivery digital com aplicação tópica de ProdeW 500<sup>®</sup>, Nanofactor<sup>®</sup> aFGF, Nanofactor<sup>®</sup> VEGF, Copper Peptídeo<sup>®</sup>, Prohairin B<sub>4</sub><sup>®</sup>, Capillisil HC<sup>®</sup> e Arct-Alg<sup>®</sup>.

**Palavras-chave:** Alopecia. Androgenética. Folículo capilar. Drug delivery.

**ABSTRACT:** Androgenetic alopecia is characterized by the progressive loss of hair follicles, caused by the interaction of endocrine factors, genetic predisposition, and a series of biochemical disorders. Considering it has a progressive pattern and multiple related factors, several approaches have been employed in the attempt to reverse the process. Therefore, this study evaluates the efficacy of the treatment of androgenetic alopecia after digital drug delivery with application of ProdeW 500<sup>®</sup>, Nanofactor<sup>®</sup> aFGF, Nanofactor<sup>®</sup> VEGF, Copper Peptídeo<sup>®</sup>, Prohairin B<sub>4</sub><sup>®</sup>, Capillisil HC<sup>®</sup> e Arct-Alg<sup>®</sup>.

<sup>1</sup> Graduada em Medicina pela Universidade Estadual de Maringá (2011-2016). Residência médica em Dermatologia pela Universidade Santo Amaro (2018-2021). Membro da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD).

<sup>2</sup> Graduada em Medicina pela Universidade Santo Amaro (1998-2003). Residência médica em Clínica Médica pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (2004); e Dermatologia pela Universidade Santo Amaro (2005-2007). Professora da Universidade Santo Amaro. Membro da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD).

<sup>3</sup> Graduado em Medicina pela Universidade Santo Amaro (1971-1976). Residência médica em Dermatologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (1977-1979). Mestre em Dermatologia pela Escola Paulista de Medicina (1983-1989). Doutor em Dermatologia pela Universidade de São Paulo (1994-1999).

**Keywords:** Alopecia. Androgenetic. Hair follicle. Drug delivery.

## INTRODUÇÃO

Conforme dados da Sociedade Brasileira de Dermatologia, a queixa de alopecia está entre as dez mais frequentes nos consultórios dermatológicos particulares em pacientes de 15 a 39 anos. A alopecia androgenética (AGA) é a causa mais comum de queda de cabelo em ambos os sexos, afetando 35% das mulheres em idade fértil, 50% das mulheres na pós menopausa, bem como 70% dos homens. 1,2

AGA masculina é uma desordem andrógeno-dependente. A predisposição hereditária determina a sensibilidade do folículo aos hormônios masculinos, influenciando a idade de início e a gravidade do quadro clínico. Inicia-se frequentemente após a puberdade com recessão bitemporal simétrica, evoluindo com acometimento do vértex. A progressão é variável, sendo mais exuberante quanto mais cedo for o início. O alvo primário de ação dos andrógenos no folículo piloso é a papila dérmica, e a ligação desses hormônios com a papila se dá através de receptores específicos. 4-6

A produção de testosterona circulante no homem ocorre principalmente pelas células intersticiais dos testículos (95%) e os 5% restantes são secretadas diretamente pela glândula adrenal juntamente com a conversão periférica de pró-hormônios à testosterona. 5

A di-hidroepiandrosterona (DHEA) é um hormônio esteroidal produzido a partir do colesterol, que pode ser transformada em andrógenos como testosterona e dihidrotestosterona (DHT). 7 Esta possui cinco vezes mais afinidade por receptores androgênicos que a testosterona, sendo responsável pela miniaturização folicular e desenvolvimento da AGA. A 5- $\alpha$  redutase é a enzima responsável pela conversão da testosterona em DHT, O tipo II dessa enzima está situado principalmente na próstata II e na região dos folículos pilosos do couro cabeludo, mais precisamente na camada radicular e na papila dérmica. 7,8

A AGA padrão feminino pode se desenvolver em qualquer momento após a puberdade, embora seja mais comumente verificada em dois picos etários: entre os 20 e 40 anos, e na Peri menopausa. Apesar dos androgênios serem necessários para o

desenvolvimento da patologia, a maioria das mulheres os tem em níveis normais, e mesmo que em valores aumentados, os esses hormônios só levarão à calvície feminina se elas apresentarem forte predisposição genética. 9

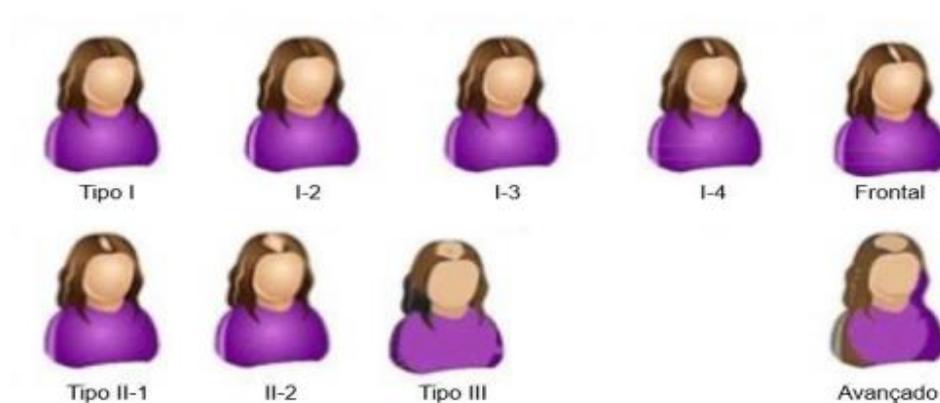
Nas mulheres, os andrógenos são produzidos pelos ovários, pelas adrenais e pela conversão periférica, incluindo a que ocorre no folículo piloso, porém o papel desses hormônios é pouco claro. Sabe-se que os níveis de  $5\text{-}\alpha$  redutase estão aumentados na região frontal, e os níveis de enzimas do citocromo P450, como a aromatase (converte a testosterona em estrógenos, conferindo papel de proteção na alopecia) estão elevados na área occipital. Independentemente da etiologia, a alteração folicular em ambos os sexos parece ser a mesma, havendo via comum na miniaturização folicular.7-9

O ciclo de crescimento do cabelo consiste em uma fase anágena (período de crescimento de 2-6 anos, em média), uma fase catágena (período de involução, de cerca de 2-3 semanas) e uma fase telógena (período de descanso de cerca de 1-3 meses). 10 Sob estimulação androgênica, ocorre uma progressiva redução da duração da fase anágena, antecipando a fase catágena, processo complexo que envolve apoptose com concomitante microinflamação. 11 Os folículos tornam-se progressivamente menores, e os cabelos tornam-se mais curtos e finos, o que contribui para agravar a aparência rarefeita. 12 Este processo não ocorre uniformemente e, entre as várias formas de avaliar a gravidade e a progressão da calvície, alguns métodos se destacam. Para os homens, é usada a escala de Hamilton-Norwood<sup>13</sup>, enquanto para as mulheres a Escala de Ludwig. 14 Segundo a escala de Hamilton-Norwood, a perda de cabelo segue um padrão, iniciando com rarefação bitemporal simétrica na linha frontal, seguido de rarefação difusa na coroa do couro cabeludo, o que leva a uma perda completa dos fios de cabelo dessa região. Por último, ocorre uma rarefação dos pelos na margem occipital e nas margens parietais<sup>13,15</sup>. A representação esquemática dessa classificação encontra-se exposta na figura 1. Já a escala de Ludwig descreve a progressão da queda de cabelo genética em mulheres, que se inicia com afinamento difuso dos cabelos, poupando a linha de implantação frontal e progredindo para a região frontobiparietal, <sup>14,16</sup> conforme representado na figura 2.

**Figura 1 - Escala de Hamilton-Norwood**



**Figura 2 - Escala de Ludwig**



A tricoscopia na AGA tem como principal alteração a diversidade no diâmetro dos cabelos, que corresponde à miniaturização dos fios. Indivíduos normais e pacientes com eflúvio telógeno crônico costumam ter fios mais espessos na região 13 frontal do couro cabeludo e mais finos na região occipital. Na AGA esta relação inverte-se, com a progressão da miniaturização.<sup>18</sup>

Outro achado importante é a diminuição do número de fios na mesma unidade folicular. Em indivíduos saudáveis é comum a saída de dois a quatro fios do mesmo orifício folicular, o que não é visto na AGA, onde as unidades pilossebáceas abrigam um a dois fios.<sup>18</sup>

O sinal peripilar (hiperpigmentação de tom acastanhado em torno do folículo) e os pontos amarelos (óstios foliculares vazios repletos de sebo) também são vistos

com maior frequência na AGA. Áreas fotoexpostas podem apresentar rede pigmentar em “favo de mel”, além de melanoses e outros sinais de fotodano.<sup>19</sup>

Os objetivos do tratamento da AGA são aumentar a cobertura do couro cabeludo e retardar a progressão da queda. Atualmente, a finasterida oral (inibidor seletivo da 5- $\alpha$  redutase tipo 2) e o minoxidil tópico (vasodilatador que melhora o agrupamento de cisteína e glicina no folículo piloso e na papila dérmica) são as terapias aprovadas pela *Food and Drug Administration* para o tratamento da AGA.<sup>5</sup>

Por se tratar de um processo crônico e gradativo, que exige associação de ferramentas terapêuticas e tempo para obter resposta, institui-se a necessidade de adjuvantes. As alternativas incluem tratamento oral com vitaminas, aplicação tópica de silício, 17- $\alpha$  estradiol, extratos vegetais e ativos cosméticos, como Auxina Tricógena<sup>®</sup>, Follicusan<sup>®</sup>, Bioex capilar<sup>®</sup>, Oligomix<sup>®</sup>, Capilisil<sup>®</sup> e Copper peptide<sup>®</sup>.<sup>20</sup>

Além desses, estão disponíveis procedimentos minimamente invasivos, tais como diodo emissor de luz (LED), microagulhamento, intradermoterapia, assim como aplicação de plasma rico em plaquetas (PRP).<sup>6,21,22</sup>

O drug delivery vem sendo avaliado no tratamento da AGA com estudos que utilizam laser fracionado ablativo, laser fracionado não ablativo, microagulhamento e sistemas de entrega. Trata-se de um procedimento que envolve injúrias térmicas e/ou físicas, ocasionando rupturas na barreira cutânea e promovendo a entrega de medicamentos e podendo potencializar resultados. Per si, libera fatores de crescimento plaquetário e epidérmico, e ativa regeneração de células do bulbo capilar.<sup>23-25</sup>

Os ativos encontrados para drug delivery atualmente são minoxidil, finasterida, dutasterida (inibidor não seletivo da 5- $\alpha$  redutase), PRP, aminoácidos, fatores de crescimento e oligoelementos. O papel dos aminoácidos encontrados naturalmente no cabelo não está bem esclarecido, mas se sabe que, quando aplicados externamente, podem produzir vários efeitos benéficos, tais como hidratação, fortalecimento, proteção da cor e reparo dos danos da superfície da estrutura da fibra capilar.<sup>6,26</sup>

Entre as opções comerciais para uso na terapêutica capilar como delivery, existem compostos que contêm aminoácidos. O Prodew 500<sup>®</sup> é um hidratante desenvolvido com 11 deles: arginina, ácido aspártico, glicina, alanina, serina, valina,

prolina, treonina, isoleucina, histidina e fenilalanina. A composição promove a retenção de líquidos pela pele e contribui com o condicionamento e ajuste de pH dérmico.<sup>21</sup>

O fator de crescimento de fibroblastos ácido (Nanofactor® aFGF) estimula a síntese de colágeno e elastina, contribuindo para a ancoragem do folículo, além de promover o estímulo ao crescimento e evitar a despigmentação da fibra capilar.<sup>22</sup>

O fator de crescimento endotelial (Nanofactor® VEGF) também é um peptídeo que atua estimulando o crescimento capilar. Seu mecanismo de ação consiste na facilitação do fornecimento de nutrientes para o folículo, através da vasodilatação local, além de estimular a angiogênese, revertendo a atrofia folicular causada pela di-hidrotestosterona (DHT).<sup>27</sup>

O peptídeo de cobre é um oligopeptídeo que estimula, fortalece e aumenta a resistência do folículo e fibra capilar. Encontrado na formulação em estudo como Copper Peptídeo®. Atua através da inibição da enzima 5-alfa redutase, evitando assim a conversão de testosterona em di-hidrotestoserona. Logo, prolonga a fase anágena do ciclo do cabelo, e estimulando a proliferação de células da papila dérmica.<sup>28</sup>

Outro peptídeo presente na formulação avaliada nesse estudo é o octapeptídeo-2 (Prohairin B4®), que tem ações simultâneas no estímulo do crescimento capilar: aumento do tamanho do bulbo, normalização da fixação de melanina e cicatrização do couro cabeludo. Por normalizar a secreção sebácea (devido a ação anti-inflamatória e reparadora no couro cabeludo), reduz a obstrução folicular e crescimento de fungos, atuando assim na redução da perda de fios.<sup>29</sup>

O silício é um oligoelemento (Capillisil HC®) presente em diversos tecidos do corpo humano, incluindo cabelos e unhas. Com o envelhecimento, há uma perda natural desse componente, influenciando no processo de dano capilar e 15 consequente perda dos fios. Seu uso em altas concentrações reduz a seborreia e reações inflamatórias locais, estimula a produção de colágeno e estabiliza a ancoragem da papila dérmica.<sup>30</sup>

Temos ainda o Arct-Alg®, um extrato padronizado de uma alga vermelha (Chondrus crispus) originária das águas do mar Ártico. É constituído pelo aminoácido taurina (importante fonte de energia celular), dipeptídeo citrulil-arginina, sais

minerais e agentes osmorreguladores. Possui ação anti-oxidante, combatendo os danos causados pelos radicais livres endógenos. Também facilita o crescimento capilar através do estímulo da angiogênese e nutrição do folículo capilar.<sup>31</sup>

Assim, este estudo objetiva avaliar a influência do uso de ProdeW 500<sup>®</sup>, Nanofactor<sup>®</sup> aFGF, Nanofactor<sup>®</sup> VEGF, Copper Peptídeo<sup>®</sup>, Prohairin B<sub>4</sub><sup>®</sup>, Capillisil HC<sup>®</sup> e Arct-Alg<sup>®</sup> na história natural da AGA, possibilitando uma nova abordagem de tratamento a esses indivíduos.

## OBJETIVO

Avaliar a resposta terapêutica da AGA em indivíduos submetidos a 3 sessões de aplicação tópica de ProdeW 500<sup>®</sup>, Nanofactor<sup>®</sup> aFGF, Nanofactor<sup>®</sup> VEGF, Copper Peptídeo<sup>®</sup>, Prohairin B<sub>4</sub><sup>®</sup>, Capillisil HC<sup>®</sup> e Arct-Alg<sup>®</sup>, após a realização de microperfurações com agulhas.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico não controlado e cegado para avaliação da eficácia clínica de um produto teste aplicado em parte do couro cabeludo de indivíduos com AGA. O trabalho foi realizado no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Dia Rede Hora Certa Capela do Socorro, em São Paulo – SP, vinculado à Secretaria de Saúde de São Paulo (Coordenadoria Regional de Saúde Sul). O trabalho foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa da Secretaria de Saúde de SP, Coordenadoria Regional de Saúde Sul, e pela Universidade Santo Amaro, número do Parecer: 4.446.507.

Foram selecionados 20 adultos aleatoriamente de ambos os sexos com diagnóstico de AGA em diversos graus, maiores de 18 anos, que se apresentaram ao serviço de Dermatologia do Hospital da Rede Hora Certa Capela do Socorro e que concordaram em participar do estudo. Não entraram no estudo indivíduos em tratamento atual ou nos últimos 6 meses para AGA (tópico ou oral), além de gestantes e lactantes. Os dados foram coletados após os indivíduos terem assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão do estudo foram submetidos a tricoscopia através da Plataforma *Bulge Hair Restoration*. tatuou-se um

ponto de referência na região a ser avaliada. Através desse, avaliou-se o aspecto do couro cabeludo ao início e ao fim da intervenção. Para contagem dos fios da área estudada, utilizou-se uma lente de aumento de 60 vezes, resultando em uma área de tricoscopia de 0,4 x 0,5 centímetros quadrados (cm<sup>2</sup>). Foi aferida a espessura da haste capilar através de lente de aumento de 150 vezes. Então, foram classificados conforme o grau de AGA, sendo a gravidade em mulheres estipulada pela Escala de Ludwig, a de homens pela Escala de Norwood-Hamilton.

Os indivíduos foram colocados em posição supina em poltrona de procedimentos e, então, foi realizada a demarcação da região do couro cabeludo a ser tratada. Em seguida, foi realizada assepsia local com clorexidina alcóolica 0,5% e gaze e bloqueio anestésico supratrocLEAR e supraorbital bilateral com 2,0 mililitros (ml) de lidocaína 4% sem vasoconstritor com seringa de 3,0 ml. Foram realizadas microperfurações cutâneas com o sistema digital D&D Performance Injector, com tips contendo 9 microagulhas.

O aparelho foi ajustado com pressão negativa vigorosa (vácuo), profundidade de penetração da agulha de 1,5 mm e velocidade de penetração de 1,0 ml por segundo. Em seguida, foi realizada a aplicação tópica de 2,0 ml da solução teste na área acometida. Os indivíduos receberam orientação de não lavar o cabelo nas primeiras 6 horas após a intervenção e foram alertados sobre possíveis efeitos adversos. Também foram orientados a não utilizar nenhum tratamento tópico ou sistêmico sem que informassem ao pesquisador. Foram realizadas sessões seriadas a cada 30 dias, totalizando 3 ciclos de aplicação. Um avaliador externo cegado realizou as análises comparativas das imagens.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada descrição demográfica dos indivíduos, que foram estratificados quando ao sexo, idade e classificação de Ludwig e de Hamilton-Norwood. Para comparação entre os resultados pré e pós-aplicação, foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas para as variáveis número de fios e espessura do fio analisado nos indivíduos das amostras.

## RESULTADOS

Foram selecionados 20 indivíduos de ambos os sexos, dos quais 10 eram do sexo masculino e 10 do feminino. Em relação à idade do grupo, o indivíduo mais jovem apresentou 24 anos, enquanto o mais velho tinha 76 anos, indicando assim certa variabilidade entre as idades. A idade média era de 41 anos. Entre os indivíduos do sexo masculino, o mais jovem apresentou 24 anos, e o mais velho apresentou 63 anos, sendo a idade média de 40 anos. Já entre as mulheres, a mais jovem apresentou 27 anos e a mais velha, 76 anos, com idade média de 42 anos, maior que a dos homens. Resultados relativos à idade dos indivíduos do estudo estão demonstrados na tabela 1.

**Tabela 1** - Distribuição dos indivíduos quanto à idade.

	<b>N</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Masculino	10	40 ± 12	24	63
Feminino	10	42 ± 15	27	76
Geral	20	41 ± 13	24	76

Quanto à classificação pré intervenção, a maior parte dos indivíduos do sexo feminino apresentava classificação Ludwig I-2 e I-3, totalizando 8 casos (80,0%), conforme apresentado na tabela 2.

**Tabela 2** - Classificação pré intervenção dos indivíduos do sexo feminino.

	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
<i>Ludwig I</i>	0	0,0
<i>Ludwig I-2</i>	4	40,0
<i>Ludwig I-3</i>	4	40,0
<i>Ludwig I-4</i>	2	20,0
<i>Ludwig II</i>	0	0,0
<i>Ludwig II-2</i>	0	0,0
<i>Ludwig III</i>	0	0,0
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100,0</b>

Em relação à classificação pós-intervenção, a maior parte dos indivíduos do sexo feminino apresentou classificação Ludwig I-2 (60,0%), seguido de 3 casos (30%) de Ludwig I, conforme demonstra a tabela 3. A figura 3 mostra o aspecto macroscópico pré e pós-intervenção de um mesmo indivíduo.

**Tabela 3** - Classificação pós-intervenção dos indivíduos do sexo feminino.

	Frequência	%
<i>Ludwig I</i>	3	30,0
<i>Ludwig I-2</i>	6	60,0
<i>Ludwig I-3</i>	1	10,0
<i>Ludwig I-4</i>	0	0,0
<i>Ludwig II</i>	0	0,0
<i>Ludwig II-2</i>	0	0,0
<i>Ludwig III</i>	0	0,0
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100,0</b>

**Figura 3** - Aspecto macroscópico da AGA.



(a) - Pré intervenção (Ludwig I-3); (b) - Pós intervenção (Ludwig I-2).

Já em relação ao sexo masculino, a maior parte dos indivíduos apresentava classificação pré intervenção Norwood-Hamilton III, totalizando 5 casos (50,0%) e 2 casos (20%) eram Norwood-Hamilton IV, conforme observado na tabela 4.22

**Tabela 4** - Classificação pré intervenção dos indivíduos do sexo masculino.

	Frequência	%
<i>Norwood-Hamilton I</i>	0	0,0
<i>Norwood-Hamilton II</i>	0	0,0
<i>Norwood-Hamilton II-A</i>	2	20,0
<i>Norwood-Hamilton III</i>	5	50,0
<i>Norwood-Hamilton IV</i>	2	20,0
<i>Norwood-Hamilton IV-A</i>	0	0,0
<i>Norwood-Hamilton V</i>	1	10,0
<i>Norwood-Hamilton V-A</i>	0	0,0
<i>Norwood-Hamilton VI</i>	0	0,0
<i>Norwood-Hamilton VII</i>	0	0,0
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100,0</b>

Em relação à classificação pós-intervenção dos indivíduos do sexo masculino, a maior parte apresentou classificação *Norwood-Hamilton III*, totalizando 5 casos (50,0%). Além disso, houve 2 casos (20%) na classificação *Norwood-Hamilton II* e nenhum caso de *Norwood-Hamilton V*, conforme demonstra a tabela 5.

**Tabela 5** - Classificação pós-intervenção dos indivíduos do sexo masculino.

	Frequência	%
<i>Norwood-Hamilton I</i>	0	0,0
<i>Norwood-Hamilton II</i>	2	20,0
<i>Norwood-Hamilton II-A</i>	1	10,0
<i>Norwood-Hamilton III</i>	5	50,0
<i>Norwood-Hamilton IV</i>	2	20,0
<i>Norwood-Hamilton IV-A</i>	0	0,0
<i>Norwood-Hamilton V</i>	0	0,0
<i>Norwood-Hamilton V-A</i>	0	0,0
<i>Norwood-Hamilton VI</i>	0	0,0
<i>Norwood-Hamilton VII</i>	0	0,0
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100,0</b>

A tricospia com lente de aumento de 60 vezes na área acometida pela AGA apresentou uma média de 23 fios antes da aplicação do produto teste e 33 fios ao término

do estudo, demonstrando assim aumento de 43,47% da densidade média da área acometida considerando ambos os sexos, conforme exposto na tabela 6.

**Tabela 6** - Densidade de fios na área acometida pré e pós-intervenção.

	<b>N</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Pré aplicação	20	23 ± 8	13	39
Pós aplicação	20	33 ± 7	19	45

A figura 4 mostra o número total de fios na área de 0,4 x 0,5 cm<sup>2</sup>, através de uma lente de aumento de 60 vezes.

**Figura 4** - Número de fios na área acometida.



(a) - Pré intervenção: 16 fios; (b) - Pós intervenção: 33 fios.

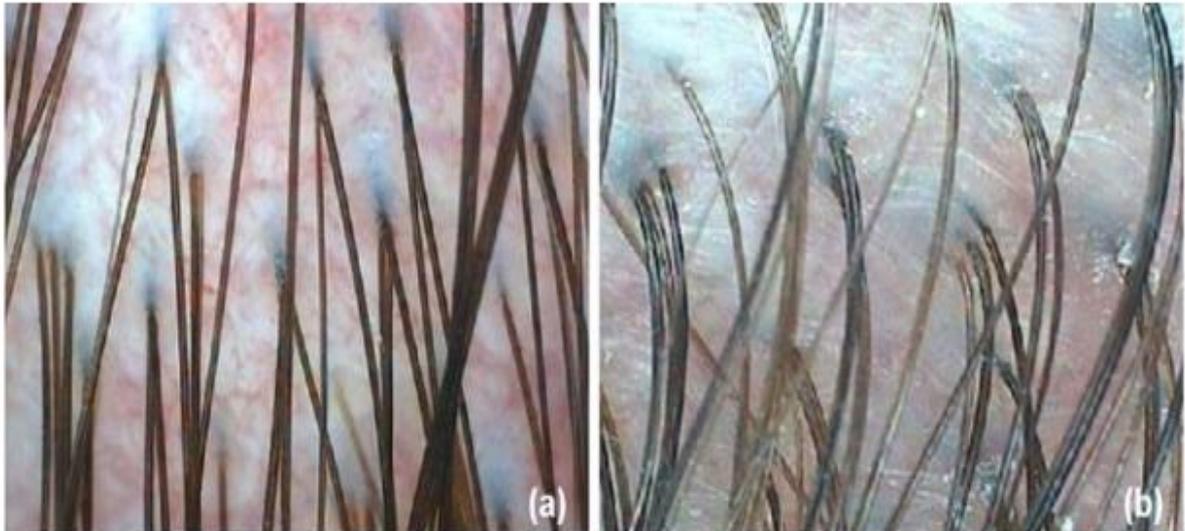
Na área não acometida pela AGA, a tricoscopia da área de 0,4 x 0,5 cm<sup>2</sup> evidenciou uma média de 37 fios pré intervenção e de 44 fios ao fim das 3 sessões, considerando ambos os sexos. Houve aumento 18,91%, sendo este menor do que na área tratada (tabela 7).

**Tabela 7** - Densidade de fios na área não acometida pré e pós-aplicação.

	<b>N</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Pré aplicação	20	37 ± 7	26	55
Pós aplicação	20	44 ± 7	32	58

Todos os 20 indivíduos apresentaram aumento de fios na área não acometida pela AGA, conforme ilustrado na figura 5. As imagens foram obtidas com lente de aumento de 60 vezes, resultando numa área analisada de 0,4 x 0,5 cm<sup>2</sup>.

**Figura 5** - Número de fios na área não acometida



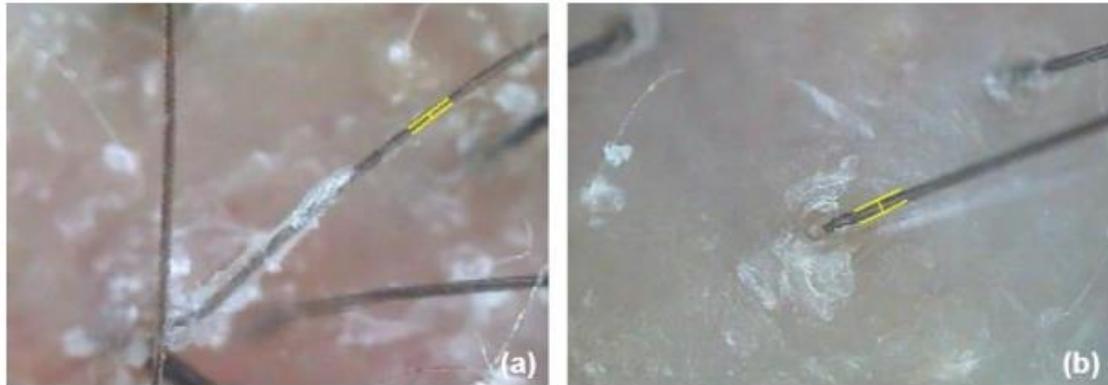
(a) - pré intervenção: 35 fios; (b) - pós-intervenção: 39 fios.

A análise da espessura do fio na área acometida pela AGA demonstrou um aumento médio de 39,39% após a intervenção. A média da espessura do fio no início do tratamento foi de 33  $\mu\text{m}$  e a ao término do teste foi 46  $\mu\text{m}$  (tabela 8). Apenas 1 dos indivíduos (5,0%) apresentou redução na espessura do fio na área acometida. Ocorreu um aumento considerável da espessura média do fio na área acometida, conforme mostra a figura 6.

**Tabela 8** - Espessura do fio ( $\mu\text{m}$ ) da área acometida pré e pós-intervenção.

	<b>N</b>	<b>Média <math>\pm</math> DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Pré aplicação</b>	20	33 $\pm$ 8	19	52
<b>Pós aplicação</b>	20	46 $\pm$ 7	33	60

**Figura 6 - Espessura do fio em área acometida.**



(a) - Pré-intervenção: fio com 19  $\mu\text{m}$ ; (b) - Pós-intervenção: fio com 28  $\mu\text{m}$ .

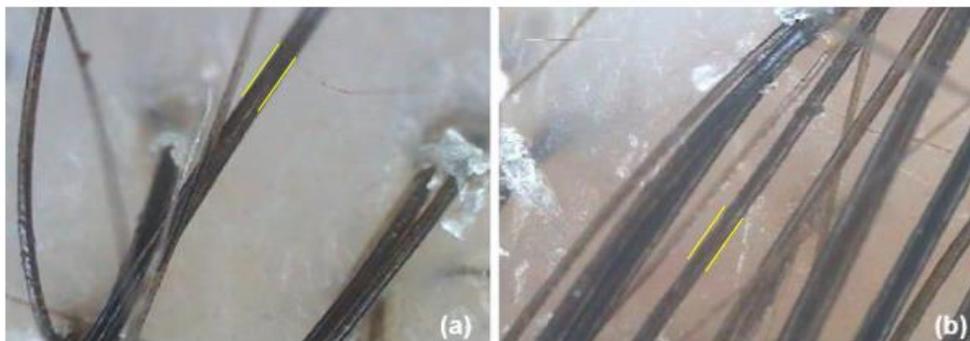
Ainda com relação a espessura do fio, a área não acometida pela AGA também foi avaliada. A tabela 8 mostra uma média pré intervenção do produto teste de 69  $\mu\text{m}$  e pós-intervenção de 77  $\mu\text{m}$ , demonstrando assim aumento médio de 11,59% da espessura média do fio (tabela 9), porém menor do que na área tratada. Apenas 2 dos indivíduos (10,0%) apresentaram redução na espessura do fio na área acometida.

Tabela 9 - Espessura do fio ( $\mu\text{m}$ ) da área não acometida pré e pós-intervenção.

	<b>N</b>	<b>Média <math>\pm</math> DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Pré aplicação</b>	20	69 $\pm$ 12	40	88
<b>Pós aplicação</b>	20	77 $\pm$ 10	58	92

A figura 7 mostra os fios de uma área não acometida pela AGA, através da análise pela tricoscopia digital com aumento de 150 vezes, em um mesmo indivíduo pré e pós-intervenção.

**Figura 7 - Espessura do fio em área não acometida.**



(a) - Pré intervenção: fio com 58  $\mu\text{m}$ ; (b) - Pós-intervenção: fio com 60  $\mu\text{m}$ .

Por fim, para comparação entre os resultados pré e pós-intervenção, foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas (tabela 10). São comparadas as medianas e médias. Houve diferença estatística significativa ( $p < 0,001$ ) entre os resultados pré e pós-aplicação, tanto na densidade quanto espessura do fio, indicando aumento significativo nos valores médios e medianos.

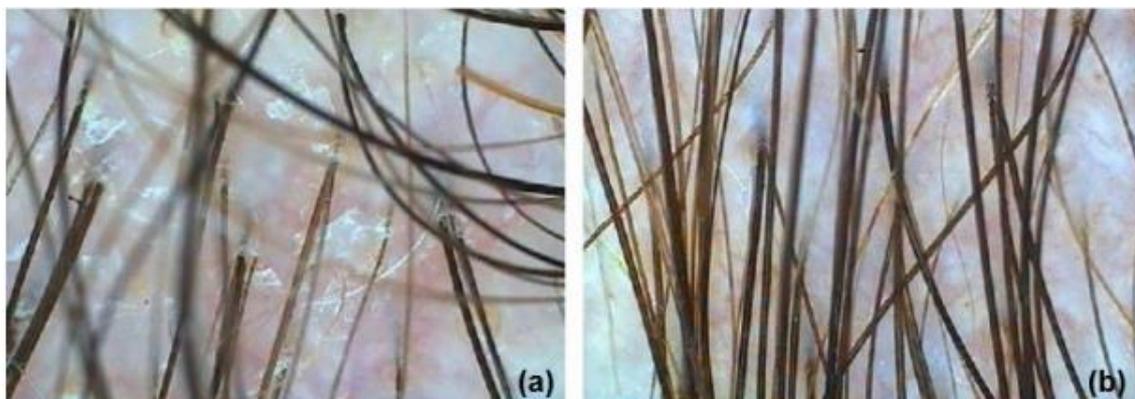
**Tabela 10** - Comparação entre resultados pré e pós-intervenção.

	Média	Mediana	p
<b>Densidade</b>			
Pré Intervenção Área Acometida	23	23	< 0,001
Pós Intervenção Área Acometida	33	32	
<b>Densidade</b>			
Pré Intervenção Área Não Acometida	37	36	< 0,001
Pós Intervenção área não acometida	44	42	
<b>Espessura do fio (<math>\mu\text{m}</math>)</b>			
Pré Intervenção área acometida	33	34	< 0,001
Pós Intervenção área acometida	46	47	
<b>Espessura do fio (<math>\mu\text{m}</math>)</b>			
Pré Intervenção área não acometida	69	69	< 0,001
Pós Intervenção área não acometida	77	79	

\*Teste de *Wilcoxon*

Adicionalmente, foi observada, através da tricoscopia de couro cabeludo com aumento de 60 vezes, espessamento da haste capilar, aumento da densidade de fios, melhora da descamação e do eritema local (figura 8).

**Figura 8** - Tricoscopia pré e pós-intervenção em um mesmo paciente.



(a) - Pré intervenção; (b) - Pós-intervenção.

Os indivíduos participantes do estudo foram submetidos a um questionário de percepção subjetiva de melhora após 90 dias do término do tratamento. O anexo I detalha os níveis de melhora através de uma escala de 1 a 5. Os dados demonstraram que 35% observaram aumento acentuado do volume do cabelo; 45% referiram aumento moderado, e 20% aumento leve. Nenhum teve percepção subjetiva de piora ou ausência de resposta clínica.

Todas as reações adversas relatadas foram de grau leve. A dor e o eritema foram classificados segundo escala de 1+ até 4+ (máximo do sintoma). Três indivíduos (15%) relataram eritema (1+/4+) persistindo até 24 horas; dois (10%), prurido (2+/4+) nas primeiras 6 horas após a intervenção. Não houve queixa de ardência e nem dor. Quanto aos efeitos relatados, nenhum fez os participantes cessarem as atividades diárias. Nenhum paciente queixou de piora da queda de cabelo. Nenhum outro sintoma ou efeito adverso foi relatado pelos indivíduos

## DISCUSSÃO

AGA caracteriza-se pela alteração do ciclo folicular, que envolve encurtamento da fase anágena e aumento da proporção dos folículos na fase telógena. A consequência desse processo é a miniaturização de folículos pilosos, com conversão de fios terminais em velo e conseqüente diminuição do número de fios, resultando em alopecia não cicatricial.<sup>4</sup> Mesmo tratando-se de uma condição fisiológica e de caráter benigno, seu aparecimento traz uma piora na autoestima, por vezes desencadeando distúrbios psicológicos. Há alguns métodos terapêuticos propostos para o manejo da AGA, como a administração de medicamentos que reduzam a ação androgênica ou prolongam o ciclo folicular.

Através de uma revisão sistemática dos trabalhos publicados em várias bases de dados entre janeiro de 2007 e agosto de 2008, Uzel et al. descreveram terapias complementares para a AGA que são úteis quando combinadas ao minoxidil: microagulhamento, PRP, LED e laser fracionado não-ablativo. O autor conclui ainda que o único tratamento que apresenta nível de evidência A1 para mulheres é o minoxidil.<sup>33</sup> As terapias convencionais possuem respostas variáveis, demoradas e muitas vezes insatisfatórias. Tratamentos alternativos e com respostas promissoras,

tornam-se opções para os indivíduos obterem resultados mais satisfatórios. Em nosso trabalho, combinamos as técnicas de microperfuração de couro cabeludo com sistema de drug delivery digital e aplicação tópica de ativos cosméticos.

Rinaldi et al. realizaram ensaio clínico com 160 pessoas com alopecia areata, sendo elas randomizadas em 2 grupos. O primeiro foi tratado com PRP (estimulador de fatores de crescimento) associado a aplicação tópica de 2 ml de produto contendo octapeptídeo-2, Copper peptídeo, oligopeptídeo-20, decapeptídeo-3 e pósbióticos. O grupo controle foi tratado com PRP seguido de aplicação tópica de 2 ml de substância placebo. A porcentagem de crescimento de cabelo no couro cabeludo após três meses de tratamento foi de 57,07% para o grupo que usou a substância em análise, contra 27,96% para o grupo controle ( $p < 0,001$ ) no aumento da densidade de fios na área tratada (43,47%) independente do sexo, sendo que na área não tratada, esse aumento foi de 18,91%.

Aggarwal et al., através de trabalho comparativo split face em indivíduos com classificação Norwood-Hamilton II-V, avaliaram se microagulhamento isolado e associado a PRP produziavam diferenças. Tanto no quesito espessura (aumento de 6 mm com o microagulhamento isolado e 3 mm associado a PRP), quanto na densidade (aumento de 10,8 fios/cm<sup>2</sup> com o microagulhamento isolado e 14,6 fios/cm<sup>2</sup>) os resultados foram estatisticamente significantes e semelhantes, trazendo satisfação em 93% dos participantes.<sup>35</sup> Esses dados corroboram achados do nosso estudo. Encontramos na área acometida aumento da espessura capilar de 39,39%, indo de uma média de 33 para 46  $\mu$ m. Já na área não acometida, o aumento médio foi de 11,59%.

Tais resultados podem ser decorrentes da combinação de técnicas: microperfurações de couro cabeludo e aplicação dos ativos cosméticos. Como evidência do drug delivery em alopecia, Wipf et al. realizaram revisão da literatura sobre o uso da modalidade para tratamento de AGA e alopecia areata, através de 6 ensaios clínicos randomizados e 2 séries de casos. Concluíram que a modalidade é promissora com evidências preliminares do crescimento do cabelo em relação ao tratamento tópico isolado.<sup>36</sup>

Parajuli et al. descreveram uma série de 5 pacientes portadores de AGA não responsivos ao uso de minoxidil e finasterida, que foram submetidos a técnica de

microagulhamento (1,5 mm) semanal durante um período de 3 meses. Segundo o autor, houve melhora clínica de todos os pacientes avaliados, tendo em média 2 pontos de melhora na escala de Norwood-Hamilton. 37 Nosso trabalho não apresentou expressiva mudança na classificação de Norwood-Hamilton. 70% dos indivíduos do sexo masculino foram classificados na Escala de Norwood-Hamilton como II ou III ao início do trabalho, e ao fim da intervenção esse valor foi para 80%. Quanto a escala de Ludwig nas mulheres do estudo, 30% passaram a ocupar a classificação Ludwig I após a intervenção, e os 40% dos que eram classificados como Ludwig I-4 obtiveram melhora na classificação. Uma possível explicação para essa diferença possa ser a subjetividade de sua estratificação e uso de escalas diferentes.

Em uma revisão da literatura sobre o uso do silício para cuidados com a pele e cabelos, Araújo et. al. identificaram que esse elemento é importante para a síntese do colágeno, auxilia a seborreia e reações inflamatórias locais, e na fibra capilar resulta em um menor índice de queda capilar e em aumento do brilho.<sup>38</sup> Seu uso em nosso estudo na forma de aplicação tópica contribuiu para os efeitos benéficos adicionais identificados na dermatoscopia de couro cabeludo, como a redução de telangiectasias, eritema e descamação ao final do estudo.

Estudo publicado em 2017 na revista *Surgical and Cosmetic Dermatology* realizou sessões seriadas do laser Erbium associadas à infiltração de ativos (minoxidil, finasterida, fatores de crescimento e complexo vitamínico) para tratamento de 62 indivíduos com AGA. Foram realizadas entre 3 a 14 sessões por indivíduo, sendo que 48% apresentaram melhora discreta e 46% melhora importante. Os pacientes muito satisfeitos realizaram maior número de sessões.<sup>39</sup> Observamos em nosso estudo que após 3 sessões 35% referiram aumento acentuado do volume do cabelo e 45% aumento moderado, e não houve percepção subjetiva de piora ou ausência de resposta clínica.

Fertig et al. realizaram importante contribuição ao tema ao revisar a literatura internacional dos últimos 20 anos sobre tratamento de AGA através da técnica de microagulhamento. Ao analisar ensaios clínicos e revisões sistemáticas, concluiu que o microagulhamento per si é gerador de estímulo de deposição de colágeno e de fatores de crescimento, ainda que não associado ao uso concomitante de drug delivery. <sup>40</sup> Em nosso estudo pudemos intuir que os mecanismos descritos do microagulhamento

associados as ações desencadeadas por ativos cosméticos concomitantes ao procedimento (AFGF, VEGF, peptídeo de cobre, octapeptídeo 2, silício, e aminoácidos) auxiliaram na restauração capilar.

## CONCLUSÃO

Os mecanismos multifatoriais que envolvem a fisiopatologia da AGA geram um grande desafio para o tratamento da condição. Estudos que ajudem a elucidar cada um desses mecanismos abrem caminho para novas possibilidades terapêuticas. A associação de drug delivery digital com aplicação tópica de ProdeW 500<sup>®</sup>, Nanofactor<sup>®</sup> aFGF, Nanofactor<sup>®</sup> VEGF, Copper Peptídeo<sup>®</sup>, Prohairin B<sub>4</sub><sup>®</sup>, Capillisil HC<sup>®</sup> e Arct- Alg<sup>®</sup> resultou em aumento da densidade capilar, aumento da espessura do fio e redução da descamação e inflamação do couro cabeludo. Trata-se de uma boa opção terapêutica para AGA, demonstrando resultados favoráveis na população analisada. Faz-se necessária a realização de novos estudos com maior seguimento, maior população e presença de grupo controle para melhor avaliar o real potencial do tratamento proposto.

## REFERÊNCIAS

- Sociedade Brasileira de Dermatologia, Miot HA, Penna GO, Ramos AMC, Penna MLF, Schmidt SM, Luz FB, Sousa MAJ, Palma SLL, Sanches Junior JA. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). *An Bras Dermatol.* 2018;93(6):916-28.
- Mcelwee K, Shapiro J. Promising therapies for treating and/or preventing androgenic alopecia. *Skin Therapy Lett* 2012.
- Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A, Sansone A, Lombardo F. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine.* 2017;57(1):9-17.
- Rossani G, Hernández I, Susanibar J. Growth induction and restoration of hair follicle with autologous growth factors in scarless scalp pathology. *Cir Plast IberoLatinoam.* 2018;44(2).
- Gupta AK, Mays RR, Dotzert MS, Versteeg SG, Shear NH, Piguet V. Efficacy of non-surgical treatments for androgenetic alopecia: a systematic review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(12):2112-25.

Vasconcelos RC, Azuaga K, Arenas GC, Vasconcelos JGF, Borelli NS. A aplicação do plasma rico em plaquetas no tratamento da alopecia androgenética. *Surg Cosmet Dermatol* 2018;8(2):130-7.

Birch M, Lalla S, Messenger A. Female pattern hair loss. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(5):387-92.

Sintov A, Serafimovich S, Gilhar A. New topical antiandrogenic formulations can stimulate hair growth in human bald scalp grafted onto mice. *Int J Pharm*. 2000;194(1):125-34.

Yildiz B. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical Criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(2):167-76.

Geyfman M, Plikus M, Treffeisen E, Andersen B, Paus R. Resting no more: redefining telogen, the maintenance stage of the hair growth cycle. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2014.

Mahé Y, Michelet J, Billoni N, Jarrousse F, Buan B, Commo S. Androgenetic alopecia and microinflammation. *Int J Dermatol*. 2000;39:576-84.

Rinaldi S, Bussa M, Mascaro A. Update on the treatment of androgenetic alopecia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016; 20: 54-8.

Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J*. 1975;68(11):1359-65.

Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol*. 1977;97(3):247-54.

Brenner F, Soares I. Alopecia androgenética masculina: uma atualização. Campinas, 2009.

Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg*. 2001;27(1):53-4.

Rakowska A, Slowinnska M, Kowalska OE, Olszewska M, Rudnicka L. Dermoscopy in female androgenic alopecia: Method standardization and diagnostic criteria. *Int J Trichol*. 2009;1(2):123-30.

Ross E, Vicenzi C, Tosti A. Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:799-806.

Olsen E, Messenger A, Shapiro J, Hordinsky M, Roberts J, Stough D, et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):301-11.

Siznandes, DCB. Associação do laser de baixa potência, microagulhamento e tônico capilar no tratamento de alopecia androgenética em homens. Disponível em <http://hdl.handle.net/11624/1179>.

Prodew® 500 First issue:Sep.19.2008 Revised:Nov.18.2008.

Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2003; 83:835-70.

Contin, LA. Alopecia androgenética masculina tratada com microagulhamento isolado e associado a minoxidil injetável pela técnica de microinfusão de medicamentos pela pele. *Surg Cosmet Dermatol* 2016;8(2):158-61.

Doddaballapur S. Microneedling with dermaroller. *J Cutan Aesthet Surg* 2009;2:110-1.

Nair, PA, Arora, TH. Microneedling using dermaroller a means of collagen induction therapy. *Guj Med J.* 2014;69(1):24-7.

Darwin E, Heyes A, Hirt PA, Wikramanayake TC, Jimenez JJ. Low-level laser therapy for the treatment of androgenic alopecia: a review. *Lasers Med Sci.* 2018;33(2):425-34.

Yano K, Brown LF, Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *J Clin Invest.* 2001;107:409-17.

Pyo HK, Yoo HG, Won CH et al. The Effect of Tripeptide-Copper Complex on Human Hair Growth In Vitro. *Arch Pharm Res.* 2007;30:834.

Mehta RC, Fitzpatrick RE. Endogenous growth factors as cosmeceuticals. *Dermatol Ther.* 2007;20(5):350-9.

Strumia R, Lauriola MM. Silicon in hair loss: a preliminary SEM microanalysis study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(8):1120-1.

Martínez I, Ayala L, Hurtado C, Más D, Rodriguez R. Effects of Dietary Supplementation with Red Algae Powder (*Chondrus crispus*) on Growth Performance, Carcass Traits, Lymphoid Organ Weights and Intestinal pH in Broilers. *Braz. J. Poult.* 2019;2(4).

Siegel S. *Estatística Não - Paramétrica para as Ciências do Comportamento*, McGraw-Hill, 1956.

Uzel BP. 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. 172 f., il. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

Rinaldi F, Trink A, Pinto D. Efficacy of Postbiotics in a PRP-Like Cosmetic Product for the Treatment of Alopecia Area Celsi: A Randomized Double Blinded Parallel-Group Study. *Dermatology and Therapy*. 2020;10(3):483-93.

Aggarwal K, Gupta S, Jangra RS, Mahendra A, Yadav A, Sharma A. Dermoscopic assessment of microneedling alone versus microneedling with platelet-rich plasma in cases of male pattern alopecia: A split-head comparative study. *Int J Trichol*. 2020;12(4):156-63.

Wipf A, Boysen N, Hordinsky MK, Dando EE, Sadick N, Farah RS. The rise of transcutaneous drug delivery for the management of alopecia: a review of existing literature and an eye towards the future. *J Cosmet Laser Ther*. 2019;21(5):247-254.

Parajuli S, Paudel U. Microneedling for androgenetic alopecia not responding to conventional treatment. *Our Dermatol Online*. 2020;11(2):140-142.

Araújo LA, Addor F, Campos PMBGM. Aplicação do silício para os cuidados da pele e dos cabelos: uma abordagem sobre as formas disponíveis e sua eficácia. *An Bras Dermatol*. 2016;91(3):331-6.

Antonio JR, Antonio CR e Trídico LA. Tratamento da alopecia androgenética: associação de laser Erbium Glass 1550nm e infiltração de ativos. *Surg Cosmet Dermatol*. 2017;9(1):19-23.

Fertig RM, Gamret AC, Cervantes J, Tosti A. Microneedling for the treatment of hair loss? *JEADV*. 2018;32:564-9.