

ESTUDO SOBRE A FINASTERIDA COMBINADA COM MINOXIDIL

STUDY ON FINASTERIDE COMBINED WITH MINOXIDIL

Diego Gabriel Garcia¹

RESUMO: A calvície afeta adultos de meia idade, sobretudo os homens. A causa para a queda de cabelo pode ser mediada por distúrbios hormonais, fármacos – como quimioterápicos – e doenças autoimunes. Como efeito secundário, o portador da calvície pode desenvolver problemas psicológicos e psiquiátricos. Com isto, diversas linhas de pesquisa vêm desenvolvendo métodos para retardar ou reverter a queda capilar. Os métodos mais acessíveis são o uso de princípios ativos tópicos ou orais que agem diretamente nos folículos pilosos, devolvendo a nutrição e fortalecendo os fios. Dentre esses, existe a Finasterida que é um medicamento oral indicado para controlar a queda capilar e o aumento da próstata em homens. No Brasil, não precisa de prescrição médica. No entanto, é importante se consultar com um especialista antes de começar a usar o componente. O medicamento atua como um inibidor da enzima 5-alfa-redutase, capaz de converter o hormônio testosterona, na sua forma ativa, o DHT (di-hidrotestosterona). A redução da ação dos níveis de DHT em casos de hiperplasia prostática benigna, por exemplo, ajuda a manter o tecido da próstata, a reduzir a obstrução da uretra, facilitando a eliminação da urina, além de diminuir a necessidade de cirurgias na glândula. A Finasterida é utilizada no tratamento da queda de cabelo em homens ao diminuir a quantidade do hormônio DHT (di-hidrotestosterona) no organismo. O DHT, formado a partir da testosterona, consegue atuar nos folículos capilares, promovendo a sua atrofia. A redução dos níveis da testosterona ativa, promovida pela finasterida, ajuda no crescimento capilar. Por outro lado, tem-se o Minoxidil que reduz a pressão arterial sistólica e diastólica por diminuição da resistência vascular periférica através de vasodilatação. A musculatura lisa dos vasos de resistência deve ser considerada o local de ação para o efeito relaxante do Minoxidil. No entanto, os mecanismos bioquímicos que produzem a redução da resistência periférica ainda não foram totalmente esclarecidos. Poderia ser demonstrado em estudos com animais que Minoxidil bloqueia a entrada de cálcio na membrana da célula durante a despolarização. Diversos estudos e observações sugerem que, após a administração de Minoxidil, são ativados mecanismos secundários que causam vasodilatação. Contudo, também é utilizado contra queda e enfraquecimento capilar.

Palavras-chave: Calvície. Crescimento capilar. Fármacos. Finasterida. Minoxidil.

¹ Estudante de Medicina (Unig) e Biomedicina (Fam) UNIG - Universidade Iguazu, Nova Iguazu, RJ FAM - Faculdade das Américas, São Paulo, SP.

ABSTRACT: Baldness affects middle-aged adults, especially men. The cause of hair loss can be mediated by hormonal disorders, drugs – such as chemotherapy – and autoimmune diseases. As a secondary effect, the bearer of baldness can develop psychological and psychiatric problems. With this, several lines of research have been developing methods to delay or reverse hair loss. The most accessible methods are the use of topical or oral active principles that act directly on the hair follicles, restoring nutrition and strengthening the hair. In men. In Brazil, you do not need a medical prescription. However, it is important to consult with a specialist before starting to use the component. The drug acts as an inhibitor of the 5-alpha-reductase enzyme, capable of converting the hormone testosterone into its active form, DHT (dihydrotestosterone). The reduction of the action of DHT levels in cases of benign prostatic hyperplasia, for example, helps to maintain the prostate tissue, to reduce the obstruction of the urethra, facilitating the elimination of urine, in addition to reducing the need for surgeries in the gland. A Finasteride is used to treat hair loss in men by decreasing the amount of the hormone DHT (dihydrotestosterone) in the body. DHT, formed from testosterone, is able to act on hair follicles, promoting their atrophy. The reduction of active testosterone levels, promoted by finasteride, helps in capillary growth. On the other hand, there is Minoxidil that reduces systolic and diastolic blood pressure by decreasing peripheral vascular resistance through vasodilation. The smooth muscle of the resistance vessels must be considered as the site of action for the relaxing effect of Minoxidil. However, the biochemical mechanisms that produce the reduction in peripheral resistance have not yet been fully clarified. It could be shown in animal studies that Minoxidil blocks the entry of calcium into the cell membrane during depolarization. Several studies and observations suggest that, after Minoxidil administration, secondary mechanisms are activated that cause vasodilation. However, it is also used against hair loss and hair weakening.

Keywords: Baldness. Hair growth. Drugs. Finasteride. Minoxidil.

INTRODUÇÃO

O mecanismo pelo qual o Minoxidil promove o crescimento do cabelo não é totalmente compreendido. Esse princípio ativo é um abridor de canais de potássio sensível ao 5'-trifosfato de adenosina, causando hiperpolarização das membranas celulares. Teoricamente, ao alargar os vasos sanguíneos e abrir os canais de potássio, permite mais oxigênio, sangue e nutrientes para os folículos.

Por outro lado, a Finasterida é um medicamento antiandrógeno inibidor da 5-alfarredutase, a enzima que converte a testosterona em di-hidrotestosterona. É usado em baixas doses para o tratamento da calvície.

O projeto de pesquisa nesse sentido, elabora-se em estudar o potencial de cada substância da proposta, Minoxidil e Finasterida, com o objetivo de aprimorar o conhecimento já vigente sobre esses ingredientes quando em solução capilar.

Buscamos desenvolver atividades e mobilizar recursos materiais e humanos em busca de um maior conhecimento científico da realidade física e social, bem como do incremento de invenções tecnológicas que contribuam para o desenvolvimento sócio-econômico das partes envolvidas. O projeto de pesquisa constitui-se no objetivo de contribuir, de forma inovadora, para o avanço científico das áreas de conhecimento propostas, tendo como extensão o próprio minilaboratório, com o objetivo de transferir para a partes os conhecimentos já acumulados, bem como os novos conhecimentos produzidos advindos dessas interações

1. Procedimentos para elaboração

Os procedimentos deste projeto englobam ensino, pesquisa e extensão, sendo que neste tópico, serão registradas as ideias dos proponentes, permitindo aos envolvidos uma análise técnica e de mérito do seu conhecimento. Por essa razão, o projeto foi elaborado de forma organizada, contemplando todos os conteúdos de forma clara e cronologicamente dispostos.

2. Objetivos primários

O Objetivo Primário é o estudo, compreensão dos mecanismos bioquímicos e publicação do modo de agir das moléculas de Minoxidil e Finasterida com ênfase no tecido epitelial. Essa pesquisa tem o objetivo de ser financiada pela instituição CAPES. A Finasterida reduz especificamente os níveis de diidrotestosterona (DHT), a causa principal de queda de cabelo de padrão masculino. A Finasterida baixa os níveis de DHT, pois impede que a ação da enzima 5- alfa-redutase tipo II que tem a função de converter a testosterona em dihidrotestosterona (DHT). Desta maneira, Finasterida ajuda a reverter o processo da calvície, levando ao aumento do crescimento capilar e à prevenção de perdas adicionais de cabelo. O Minoxidil é um fármaco capaz de reduzir a pressão arterial por promover vasodilatação potente e de longa duração. Sua ação hipotensora foi descoberta em 1965 e teve impacto significativo no tratamento da hipertensão arterial, pois funciona em casos mais agressivos da doença. Como provoca hirsutismo, o seu metabólito é associado a cremes para tratamento da calvície e em casos de alopecia androgenética, não sendo conhecido o seu real mecanismo de ação para este fim

3. Justificativa

Anos antes de Cristo e o poeta romano chamado Ovídio já se lamentava em versos sobre a forma impiedosa como os homens eram privados dos seus encantos: “os cabelos caem como as folhas que o vento agita”. Milênios depois a calvice continuaria ser motivo de incomodo para homens e mulheres. Inúmeras pesquisas ao longo do tempo e ao redor do mundo tentam solucionar este problema. Mas, agora se sabe que a calvície decorre de alterações no ciclo do crescimento do cabelo, geneticamente determinado.

A alopecia androgenética é considerada a forma mais comum de perda de cabelos entre os homens, ocorre de forma progressiva e afeta mais de 50% da população masculina acima dos 50 anos. Apesar de calvície ser um termo utilizado para qualquer problema de queda de cabelo, ele se refere especificamente à alopecia causada pela testosterona. Alguns folículos capilares têm mais receptores androgênicos. Por isso, o hormônio consegue se acoplar e enfraquecer o bulbo, fazendo com que ele se feche progressivamente e produza fios cada vez mais finos e fracos. Neste contexto, os pesquisadores analisarão os mecanismos de tratamento da alopecia com o uso dos princípios ativos previamente citados.

4. Estudo completo

O Minoxidil (fig. 1) contém uma fração de óxido nítrico e pode atuar como agonista de óxido nítrico. Isto pode causar o derrame de folículos na fase telógena, que então são substituídos por pelos mais grossos numa nova fase anagénica. O Minoxidil é um pró-fármaco, que é convertido por sulfato através da enzima sulfotransferase $SULT_{1A1}$ para a sua forma ativa, por fim chamado sulfato de Minoxidil (fig.2). O efeito deste componente é mediado pela adenosina, que desencadeia a transdução de sinal intracelular através dos receptores A_1 de adenosina e dois subtipos de receptores A_2 de adenosina (receptores A_{2A} e A_{2B}). Então atua como ativador do canal $Kir6/SUR_2$ após ligação seletiva ao SUR_2 . A expressão de SUR_2B em células da papila dérmica pode desempenhar um papel na produção de adenosina. O Minoxidil induz fatores de crescimento celular tais como VEGF, HGF, IGF-1 e potencializa ações de HGF e IGF-1 através da ativação de receptor de sulfonilureia desacoplado na membrana plasmática das células da papila dérmica (fig.3).

Vários efeitos *in vitro* do Minoxidil foram descritos em monoculturas de vários tipos de células da pele e do folículo piloso, incluindo a estimulação da proliferação celular,

inibição da síntese de colágeno, e estimulação do fator de crescimento endotelial vascular, síntese da prostaglandina e expressão do leucotrieno B₄.

Em adição, o fármaco provoca uma redistribuição do ferro celular através da sua aparente capacidade de ligar este íon metálico. Então, ao ligar o ferro sob uma forma reativa, estimula a produção intracelular de radicais hidroxil. Entretanto, o hidroxil seria imediatamente aprisionado e removido pelo Minoxidil para gerar um radical nitroxil. Presume-se que este radical nitroxil será capaz de ser reduzido pela glutatona para reformar o fármaco. Um tal processo entraria em ciclos até que o Minoxidil seja de outro modo metabolizado, assim resultaria num rápido esgotamento de glutatona com formação de bissulfureto de glutatona portanto, com consumo concomitante de NADPH/ NADH e outros equivalentes redutores. O Minoxidil inibiu o PHD ao interferir com a função normal do ascorbato, um co-fator da enzima, levando a uma estabilização da proteína HIF-1 α e a uma subsequente ativação da HIF-1. Num ensaio de angiogênese *in vivo*, o fármaco milimolar aumentou a formação de vasos sanguíneos de uma forma dependente de VEGF. Sua inibição de PHD ocorre através da interrupção da ligação do ascorbato ao ferro. A característica estrutural do posicionamento de amins adjacentes ao óxido nítrico pode conferir a capacidade do Minoxidil milimolar de quelatar o ferro, inibindo assim o PHD. O Minoxidil é capaz de inibir a tetrahydrobiopterina como co-fator para a óxido nítrico sintase.

O Minoxidil também estimula a produção de prostaglandina E₂ ativando o COX-1 e a síntese de endoperoxido de prostaglandina-1, mas inibe a produção de prostacyclina. Além disso, a expressão do receptor de prostaglandina E₂, o gene alvo mais regulado na via β -catenina das células DP, foi reforçada pelo Minoxidil, que pode permitir o crescimento contínuo dos folículos capilares e manter a fase anagénica.

Devido à atividade anti-fibrótica da inibição do composto do fármaco estudado da enzima lisil hidroxilase presente no fibroblasto pode resultar na síntese de um colágeno deficiente em hidroxilisina. O referido composto também pode estimular a elastogénese nas células musculares lisas da aorta e nos fibroblastos cutâneos de uma forma dose-dependente. Em experimentos realizados em ratos hipertensivos, aumenta o nível de elastina nas artérias mesentérica, abdominal e renal através de uma diminuição da atividade enzimática "elastase" nestes tecidos. Nestes animais, os abridores de canais de potássio diminuem o influxo de cálcio que inibe a transcrição do gene da elastina através da cinase extracelular regulada , 1/2 (ERK 1/2)-ativador da via de sinalização da proteína 1. ERK 1/2 aumenta,

através da transcrição do gene da elastina, o conteúdo de fibras elásticas adequadamente reticulado e sintetizado por células musculares lisas, e diminui o número de células na aorta (fig. 4).

O Minoxidil possui atividade agonista alfa 2-adrenoceptor, estimula o sistema nervoso simpático periférico (SNS) por meio de reflexos carotídeos e barorreceptores aórticos. A administração de fármaco também traz um aumento da atividade de renina plasmática, em grande parte devido à já mencionada ativação do SNS. Esta ativação do eixo renina- angiotensina provoca ainda um aumento da biossíntese da aldosterona; enquanto os níveis de plasma e aldosterona urinária são aumentados precocemente no decurso do tratamento com Minoxidil, ao longo do tempo estes valores tendem a normalizar-se presumivelmente devido a uma desobstrução metabólica acelerada da aldosterona em associação com vasodilatação hepática. Em outro aspecto pode também estar envolvido na inibição dos receptores serotoninérgicos (5-HT_2).

Extraordinariamente, o composto estudado pode aumentar a permeabilidade da barreira hemato-tumoral de uma forma dependente do tempo, regulando para baixo a expressão da proteína de junção apertada e este efeito pode estar relacionado com a via do sinal ROS/RhoA/PI3K/PKB. Com isso, observou-se que o Minoxidil aumenta significativamente a concentração de ROS quando comparado com células não tratadas. O tratamento *in vitro* com Minoxidil resultou numa alteração de 0,22 dobras para $5\alpha\text{-R}_2$ ($p < 0,0001$).

Por outro lado, o Minoxidil é menos eficaz quando a área da queda do cabelo é grande. Além disso, a sua eficácia tem sido amplamente demonstrada em homens mais jovens que sofreram queda de cabelo durante menos de 5 anos. Por isso, seu uso é indicado apenas para a queda de cabelo central (vértice).

Em conjunto, o segundo composto estudado é um inibidor da redutase 5α . É especificamente um inibidor seletivo das isoformas tipo II e III da enzima. Ao inibir estas duas isoformas da redutase 5α , a conhecida Finasterida reduz a formação da potente dihidrotestosterona androgénica (DHT) da sua precursora testosterona em certos tecidos do corpo, tais como a glândula prostática, a pele e os folículos capilares (fig.5). Como tal, a Finasterida é um tipo de antiandrogénio, ou mais especificamente, um inibidor da síntese do androgénio. Contudo, alguns autores não definem este potente inibidor como um

"antiandrogénio", um termo que se pode referir mais especificamente aos antagonistas do receptor do androgénio.

Detalhadamente, a Finasterida resulta numa diminuição dos níveis circulantes de DHT em cerca de 65 a 70% com uma dosagem oral de 5 mg/dia e dos níveis de DHT na glândula prostática em até 80 a 90% com uma dosagem oral de 1 ou 5 mg/dia. Em paralelo, os níveis circulantes de testosterona aumentam cerca de 10%, enquanto as concentrações locais de testosterona na glândula prostática aumentam cerca de 7 vezes e os níveis locais de testosterona nos folículos capilares aumentam cerca de 27 a 53%. Verificou-se que, uma dose oral deste outro fármaco de apenas 0,2 mg/dia, alcançou uma supressão quase máxima dos níveis de DHT (68,6% para 0,2 mg/dia relativamente a 72,2% para 5 mg/dia). Entretanto, a Finasterida não suprime completamente a produção de DHT porque lhe faltam efeitos inibidores significativos na isoenzima 5α -reductase tipo I, com mais de 100 vezes menos potência inibitória para o tipo I em comparação com o tipo II ($IC_{50} = 313$ nM e 11 nM, respectivamente). Isto contrasta com os inibidores das três isoenzimas da isoenzima 5α -reductase como a dutasterida, que pode reduzir os níveis de DHT em todo o organismo em mais de 99%. Além de inibir a 5α -reductase, a Finasterida também inibiu competitivamente a 5β -reductase (AKR1D1). Contudo, a sua afinidade com a enzima é substancialmente inferior à da 5α -reductase (uma ordem de magnitude inferior à da 5α -reductase tipo I) e, portanto, é pouco provável que tenha significado clínico.

Os tecidos em que as diferentes isozimas de 5α -reductase são expressas não são totalmente claros. Isto deve-se ao fato de diferentes investigadores terem obtido resultados variáveis com diferentes reagentes, métodos e tecidos examinados. Contudo, as diferentes isozimas de 5α - reductase parecem ser amplamente expressas, com tecidos notáveis incluindo a glândula prostática, vesículas seminais, testículos, epidídimos, pele, folículos pilosos, fígado, rins e cérebro, entre outros.

Ao inibir a 5α -reductase e assim impedir a produção de DHT, o Finasterida reduz a sinalização de androgénio em tecidos como a glândula prostática e o couro cabeludo. Na próstata, isto reduz o volume da próstata em 20 a 30% nos homens com hiperplasia benigna da próstata (HPB) e reduz o risco de cancro da próstata. A inibição da 5α -reductase também reduz o peso do epidídimo e, em contrapartida, diminui a motilidade e morfologia normal dos espermatozoides nesta região testicular (fig.6).

Os neurosteróides como a 3α -androstane-20-one (derivado de DHT) e alopregnanolona (derivado de progesterona) ativam o receptor GABAA no cérebro; devido a finasterida impedir a formação de neurosteróides, funciona como um inibidor da neurosterogênese e pode contribuir para uma redução da atividade do GABAA, ocasionando quadros de depressão, ansiedade e disfunção sexual.

Por fim, de acordo com o fato de a Finasterida ser um potente inibidor da 5α -reductase, mas um fraco inibidor da 5β -reductase, a medicação diminui os níveis circulantes de esteróides 5α - reduzidos como a alopregnanolona, mas não reduz as concentrações de esteróides 5β -reduzidos como a pregnanolona. A pregnanolona atua como um potente receptor GABAA positivo modulador alostérico, à semelhança da alopregnanolona.

IMAGENS

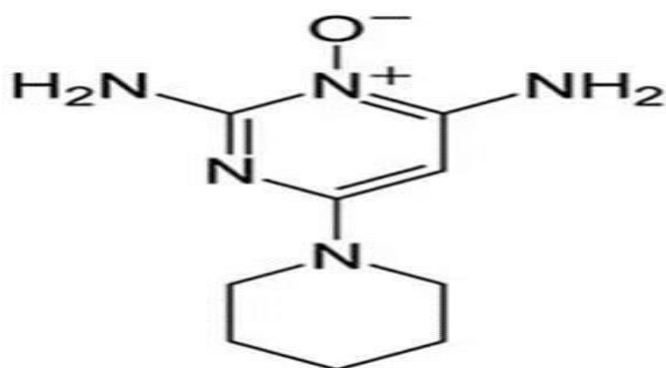
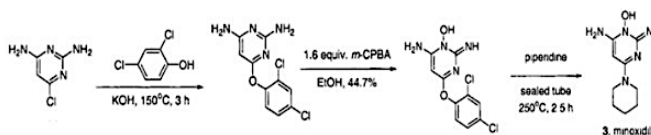


Figura 1: composição química do Minoxidil

A síntese original do minoxidil utilizava a diaminocloropirimidina como precursor.



Uma rota sintética alternativa utiliza o ácido barbitúrico como material de partida para a síntese do minoxidil.

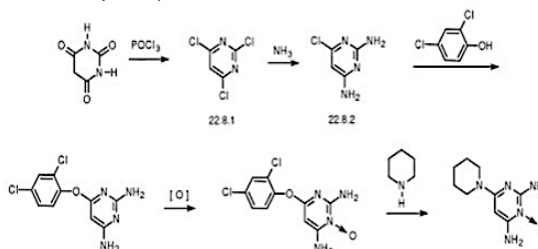


Figura 2: composição química do sulfato de Minoxidil

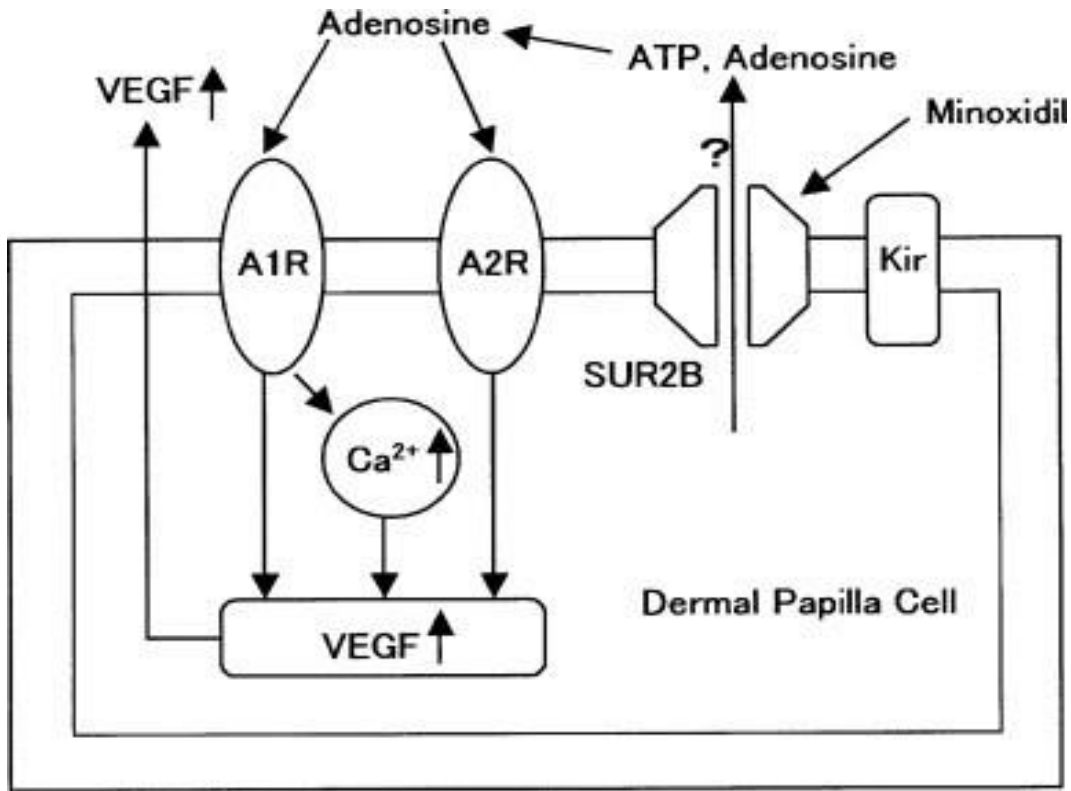


Figura 3: ação do Minoxidil nas células da papila dérmica.

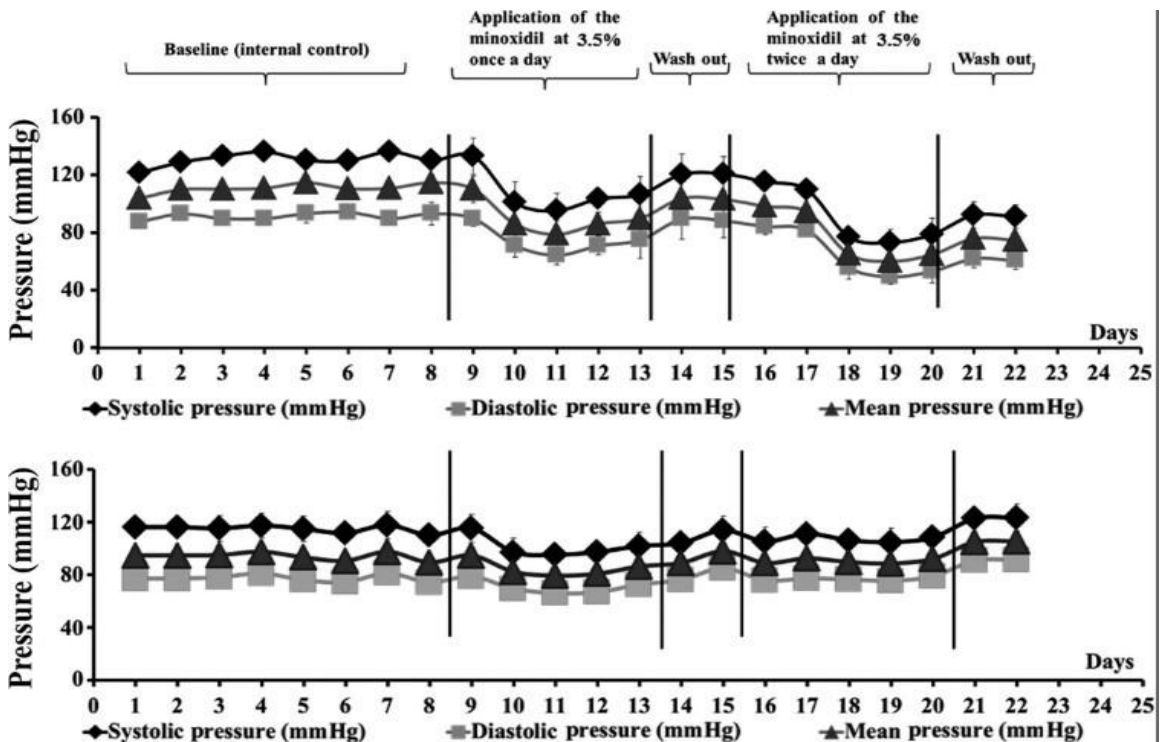


Figura 4: ação do Minoxidil nas células de roedores

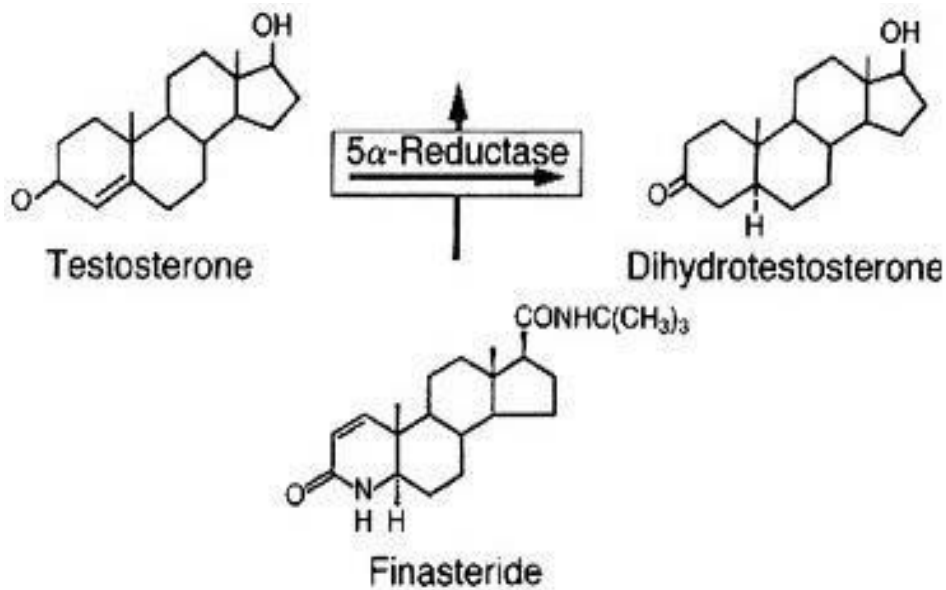


Figura 5: redução da DHT pela Finasterida

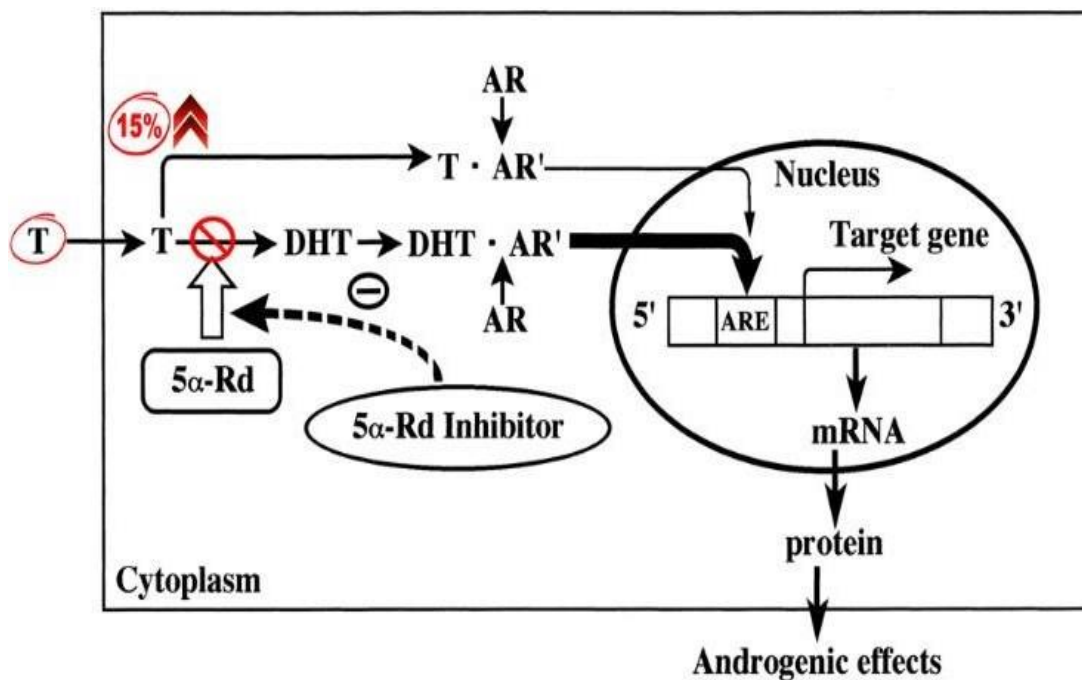


Figura 6: ação da Finasterida nos testículos

CONCLUSÃO

Por meio da pesquisa científica encontram-se respostas para inúmeras dúvidas que cercam o ambiente da saúde, sejam em torno do agente, da doença ou tratamento.

Com a pesquisa, os estudantes propõem um projeto de pesquisa que gira em torno de substâncias que estão a ganhar força entre jovens-adultos, sobretudo nos homens, pelo

seu resultado rápido e preço acessível. Os mecanismos de ação do Minoxidil e da Finasterida ainda são pouco conhecidos no âmbito do crescimento e prevenção da queda capilar, mas o grupo dispõe-se a elucidar as técnicas de ação, indicações e contraindicações do seu uso por intermédio de pesquisas de campo, referências de apoio e experimentos. A proposta envolve o apoio financeiro e de instalações físicas do Centro Universitário das Américas e bolsas de estudos da CAPES para os alunos envolvidos. Em conjunto, as pesquisas e respostas encontradas resultarão na fabricação de um produto com a finalidade de prevenção da queda capilar, além do seu fortalecimento e estímulos de crescimento.

A estética vem sendo requerida por homens e mulheres de todas as faixas etárias, independente da profissão e posição social. Por isso, o grupo escolheu o cabelo como principal instrumento de “cartão de visitas”, então oferecerão tratamentos complementares como o microagulhamento do couro cabeludo para potencializar a penetração e ação do produto e, por fim, cursos sobre a importância dos exames citoncológicos, bem como os efeitos adversos causados pelos componentes químicos já comercializados na produção de espermatozoides.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÕES. **Programas Institucionais de Iniciação C&T**. Disponível em: <https://www.gov.br/cnpq/pt-br/acesso-a-informacao/acoes-e-programas/programas/programas-ict>. Acesso em: 03 set. 2022.
2. MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO. **CAPES**: coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior. Disponível em: <https://www.gov.br/capes/pt-br>. Acesso em: 03 set. 2022.
3. FAPEMIG - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais. **Ciência, tecnologia e arte**. Disponível em: <http://www.fapemig.br/pt/>. Acesso em: 03 set. 2022.
4. GOMES, Á. K. G.; GOUVEIA FILHO, P. S. Alopecia andrrogenética: O uso do minoxidil e seus efeitos adversos. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, p. 1-10, 22 jul. 2021.
5. GLINA, S. et al. Finasteride-associated male infertility. **Revista do Hospital das Clínicas**, v. 59, n. 4, p. 203-205, 2004.
6. WEIDE, A. C.; MILÃO, D. A utilização da Finasterida no tratamento da alopecia androgenética [s.d.]. PUCRS: pontifícia universidade católica do Rio Grande do Sul. **Portal de periódicos**. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/>. Acesso em: 12 set. 2022.
7. Li, J. J. Contemporary Drug Synthesis. Wiley-Interscience, 2004. Vardanyan, R; Hruby, V. J. Synthesis of essential Drugs. Elsevier, 2006

8.I.K. Morton; Judith M. Hall (6 December 2012). *Concise Dictionary of Pharmacological Agents: Properties and Synonyms*. Springer Science & Business Media. pp. 121, 246.

9.Belknap, S. M.; Aslam, I.; Kiguradze, T.; Temps, W. H.; Yarnold, P. R.; Cashy, J.; Brannigan, R. E.; Micali, G.; Nardone, B.; West, D. P. Adverse event reporting in clinical trials of finasteride for androgenic alopecia: a meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2015.

10.Kaufman, K. D.; Olsen, E. A.; Whiting, D.; Savin, R.; DeVillez, R.; Bergfeld, W.; Price, V. H.; Van Neste, D.; Roberts, J. L.; Hordinsky, M.; Shapiro, J.; Binkowitz, B.; Gormley, G. J. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998.