



Alopecia androgenética masculina: uma atualização

Male pattern baldness: an update

Fabiane MULINARI-BRENNER^{1,2}

Ivy Faigle SOARES³

RESUMO

A alopecia androgenética ou calvície em homens é caracterizada clinicamente pela rarefação simétrica de cabelos em couro cabeludo frontal e coroa. O desenvolvimento da alopecia androgenética é geneticamente determinado e dependente de andrógenos. Estima-se uma prevalência de alopecia androgenética em cerca de 50% dos homens brancos aos cinquenta anos de idade. Embora não traga consequências à saúde, a perda de cabelo pode interferir na qualidade de vida do indivíduo. A compreensão do ciclo de crescimento dos pelos e o conhecimento da patogênese da alopecia androgenética aumentou significativamente nos últimos anos, mas ainda não é completa. Folículos pré-programados do couro cabeludo sofrem um encurtamento dos ciclos de crescimento, associado ao afinamento da haste, processo denominado miniaturização do folículo. A herança genética suspeita é poligênica, mas, até o momento, apenas o gene receptor de andrógenos foi implicado nesta hereditariedade. Muitas opções terapêuticas estão disponíveis para alopecia androgenética masculina e são revisadas no artigo; entretanto, atualmente poucas demonstram resultados efetivos no tratamento da alopecia androgenética.

Termos de indexação: Alopecia. Androgênios. Folículo piloso. Minoxidil.

¹ Universidade Federal do Paraná, Curso de Medicina, Departamento de Clínica Médica. R. General Carneiro, 181, 80060-240, Centro, Curitiba, PR, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: F. MULINARI-BRENNER. E-mail: <dermatologia@ufpr.br>.

² Universidade Federal do Paraná, Hospital de Clínicas, Serviço de Dermatologia. Curitiba, PR, Brasil.

³ Acadêmica, Universidade Federal do Paraná, Curso de Medicina. Curitiba, PR, Brasil.

ABSTRACT

Androgenetic alopecia or baldness in men is clinically defined by symmetrical hair loss in the frontal hairline and scalp vertex. Development of androgenetic alopecia is genetically determined and dependent on the androgen receptor. The prevalence of this condition is thought to be as much as 50% in white males by age 50 years. Although there are no serious health consequences, hair loss can interfere with quality of life. The understanding of hair growth cycles and pathogenesis of androgenetic alopecia has increased markedly in the last years. The growth cycles of the preprogrammed scalp follicles shorten and the follicle thins, a process called miniaturization of the follicle. Many genes seem to be involved in this condition, but, to date, only the androgen receptor gene has been implicated. Many treatment options are available for male androgenetic alopecia and are summarized in this article; however, few of them have achieved effective results.

Indexing terms: Alopecia. Androgens. Hair follicle. Minoxidil.

INTRODUÇÃO

A alopecia androgenética (AAG) é provavelmente a forma mais comum de perda de cabelo em pacientes do sexo masculino e idade mais avançada¹. Apesar de também atingir mulheres de uma forma menos característica, a prevalência no sexo feminino é menor, e o diagnóstico, mais difícil^{2,3}. Ao final deste artigo o leitor estará apto a reconhecer os aspectos etiopatogênicos, as manifestações e os tratamentos disponíveis no mercado brasileiro para AAG. Uma revisão sistemática de artigos indexados na base de dados do *Pubmed* buscando artigos atuais em AAG foi complementada com artigos históricos e nacionais para melhor compreensão do tema. Este artigo trata apenas das características da AAG nos homens, apresentando as manifestações clínicas, patogênese e modo de transmissão. Apesar do grande número de pesquisas na área, muitos aspectos da AAG permanecem pouco esclarecidos, e para uma melhor compreensão das alopecias é fundamental o reconhecimento de aspectos do ciclo normal de crescimento dos cabelos.

ETIOPATOGENIA

Ciclo do pelo

O desenvolvimento e a multiplicação das células do folículo não são contínuos. Seguem um

padrão cíclico, com alternância de fases de crescimento e repouso. Este ciclo está presente em todos os folículos pilosos humanos - pelos e cabelos. O folículo sofre alterações que caracterizam três fases bem distintas no ciclo de crescimento dos pelos: a anágena ou de crescimento, a catágena ou de regressão e a telógena ou de repouso.

A fase anágena ou de crescimento caracteriza-se por intensa atividade mitótica na matriz do folículo piloso; no couro cabeludo, dura cerca de seis anos. A fase catágena é um período de transição entre a fase de crescimento e a de repouso e, no cabelo, tem duração de três a quatro semanas. É também denominada fase de regressão ou involução. Na fase telógena ou de repouso, o pelo se separa da papila dérmica. É facilmente destacado. Esta fase dura em média cem dias no couro cabeludo⁴⁻⁶.

Uma queda fisiológica de pelos telógenos pode ocorrer ao pentear, lavar ou friccionar o couro cabeludo. A queda de um pelo telógeno normal delimita o fim de um ciclo e o início de outro, com a substituição por um novo pelo na mesma localização⁶. Na área do couro cabeludo afetada na AAG, a cada ciclo que se inicia o folículo diminui o seu diâmetro, ocorrendo um afinamento das hastes, em um processo de miniaturização.

Ao final da fase telógena, o pelo se desprende completamente do folículo, passando a ser um pelo

exógeno, enquanto um novo anágeno já está presente em sua região inferior⁷. Na alopecia androgenética observa-se que as hastes dos pelos caem muito antes do início de uma nova fase anágena, ocorrendo um período de latência (fase quenógena) em que não há pelo no canal folicular. A fase exógena é precoce ou a telógena prolongada com anágena retardada, de tal forma que ocorre um grande período de latência⁷.

Em indivíduos normais, 83% a 90% das hastes estão em fase anágena. Entre 11% e 15% apresentam-se em fase telógena e apenas 1% ou menos na fase catágena^{8,9}. Considera-se que do total de 100 a 150 mil folículos do couro cabeludo, 10% estão em repouso, por cerca de cem dias. Assim, 70 a 100 folículos entram na fase telógena e uma queda diária de 70 a 100 pelos está dentro da normalidade^{5,6,10}. Cada folículo do couro cabeludo faz 10 a 20 vezes este ciclo durante a vida¹¹.

Patogênese da alopecia androgenética

A AAG é o resultado da miniaturização progressiva do folículo piloso e alteração da dinâmica dos ciclos¹². Folículos pré-programados no couro cabeludo passam progressivamente da fase de crescimento (anágena) para a fase de repouso (telógena). Em cada passagem pelo ciclo, a duração da fase anágena diminui e a fase telógena aumenta. Uma vez que a duração da fase anágena é o principal determinante do comprimento do cabelo, o comprimento máximo do novo pelo em fase anágena é menor que o de seu predecessor. Eventualmente, a fase anágena é tão curta que o pelo emergente não alcança a superfície da pele, e o único sinal da presença do folículo é um poro. Na AAG a fase de latência entre os ciclos é evidente, levando a uma redução no número de cabelos visíveis no couro cabeludo¹⁰. A miniaturização que acompanha essas mudanças no ciclo do pelo é global, afetando toda a estrutura folicular: a papila, a matriz e, finalmente, a haste.

A participação dos andrógenos

Os dois androgênios predominantes naturais são a testosterona e a Di-Hidrotestosterona (DHT).

A testosterona é convertida em DHT pela enzima 5 α -redutase, que é composta por duas isoenzimas: tipo I e tipo II, ambas encontradas no couro cabeludo^{12,13}. A ação biológica da DHT nos receptores andrógenos é mais potente que a da testosterona. O receptor de androgênio é necessário para o desenvolvimento de caracteres masculinos e, durante a vida adulta, age no funcionamento de órgãos como o sistema reprodutor, testículos, músculos, fígado, pele, sistema nervoso e sistema imune^{14,15}. O receptor de andrógeno tem um papel em várias doenças e traços hereditários, incluindo câncer de próstata¹⁶.

O envolvimento dos andrógenos na AAG é evidente. Eunucos, sem androgênios, não desenvolvem alopecia androgenética, e indivíduos sem receptor de androgênio desenvolvem-se como mulheres, sem apresentar alopecia^{17,18}. De maneira similar, nenhuma alopecia é vista no pseudo-hermafroditismo com ausência da 5 α -redutase¹⁹. Outro achado importante é o aumento da concentração de DHT, 5 α -redutase e receptor de andrógeno nas áreas do couro cabeludo com AAG masculina²⁰. O mecanismo exato por meio do qual o androgênio age parece estar relacionado à expressão dos genes que controlam os ciclos foliculares.

Modo de transmissão

A exata herança genética na AAG ainda não foi esclarecida. Os trabalhos iniciais sugeriram uma herança autossômica dominante; acreditava-se que um único gene transmitia total predisposição genética, autossômica dominante em homens e autossômica recessiva em mulheres^{21,22}. Reavaliando criteriosamente, este padrão hereditário parece ser poligênico, especialmente quando se observam os diversos fenótipos da AAG, desde um couro cabeludo normal até a calvície completa^{23,24}. Traços hereditários determinados por um gene único ocorrem em uma frequência de cerca de 1 em 1000, muito menos que os 40% a 60% da AAG²³.

Observando fatores de risco relacionados a doenças cardiovasculares, casualmente notou-se uma concordância da AAG entre filhos adultos e seus

pais em mais de 80%²⁴. Na herança autossômica dominante, o esperado seria que os filhos herdassem a alopecia igualmente de pais e mães. Esses achados corroboram a herança poligênica, mais provável na AAG.

Genes envolvidos

A identificação dos genes envolvidos na AAG ainda é difícil pelas técnicas de análise genética clássica. Em geral, estas técnicas comparam as sequências do DNA de indivíduos afetados e não afetados. Na AAG, um homem jovem pode não apresentar nenhuma evidência de alopecia, mas possuir predisposição genética e desenvolvê-la tardiamente, dificultando a avaliação.

Os genes estudados em grupos predispostos geneticamente à AAG levaram a considerar doentes os jovens do sexo masculino com AAG significativa e saudáveis os homens idosos sem perda de cabelo^{25,26}. Os genes suspeitos relacionados à 5 α -redutase, à aromatase e ao receptor androgênico foram investigados.

As concentrações de DHT e 5 α -redutase estão aumentadas no couro cabeludo com alopecia, apesar de os níveis de testosterona permanecerem normais^{23,27}. Apesar da influência clínica evidente da 5 α -redutase, a observação de seus genes codificadores (SRD5A1 e SRD5A2) no modelo masculino de calvície não evidenciou esta correlação^{25,28}.

A enzima aromatase converte androgênios, tais como testosterona, em estrogênios, e está presente em menores concentrações no couro cabeludo com alopecia, sendo reconhecida como enzima protetora da AAG²⁰. O gene autossômico codificador da aromatase (CYP19) foi comparado entre casos e controles, sem que se encontrasse evidência de sua correlação com a AAG²⁶.

Em estudos clínicos notou-se um aumento na concentração do receptor de androgênio na área de AAG. Em um estudo específico, uma diferença significativa nas sequências do gene RA (receptor de androgênio) de calvos e não calvos foi observada²⁶.

O gene RA parece ser necessário, mas não suficiente para o desenvolvimento da AAG; até o momento os resultados deste estudo fornecem apenas a evidência do envolvimento do gene RA na AAG.

É possível que outros genes e ainda influências embrionárias atuem em conjunto com o gene RA. Todos os folículos pilosos do couro cabeludo são formados na vida intrauterina, com grande interação dermoepidérmica na produção da haste. Algumas moléculas relacionadas a este processo, como fator de crescimento dos fibroblastos, proteínas WNT, fator de crescimento A derivado de plaquetas e fator de crescimento epidérmico caracterizam o padrão dos fios e poderiam interferir no desenvolvimento da AAG²⁹.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O início da AAG é extremamente variável, podendo iniciar com queda ou rarefação do cabelo na adolescência, na idade adulta ou no idoso. A presença do gene da Síndrome dos Ovários Policísticos (gene SOP) em homens parece estar correlacionada com o aparecimento precoce da AAG em meninos púberes ou pré-púberes^{30,31}. A presença de andrógenos circulantes é fundamental para o desenvolvimento progressivo da rarefação. O grau de predis-



Figura 1. Aspecto clínico típico da alopecia androgênica masculina, rarefação frontal simétrica.

posição genética parece definir a extensão e a gravidade do processo¹⁸. Sob a perspectiva médica, a condição não é séria, mas com frequência interfere na qualidade de vida do paciente, levando a baixa autoestima e dificuldade de relacionamento³². A busca incansável por tratamentos efetivos e as constantes pesquisas, incluindo a procura por novos genes, prometem trazer novas informações a respeito do tema.

Aos 30 anos de idade, aproximadamente 30% dos homens brancos possuem sinais de AAG; aos 50 anos de idade, 50% são afetados¹. A prevalência é cerca de quatro vezes menor em homens afrodescendentes³³.

A perda de cabelo segue um padrão definido, como inicialmente descrito na escala de Hamilton-Norwood, começando com rarefação bitemporal simétrica na linha frontal (Figura 1), seguida de

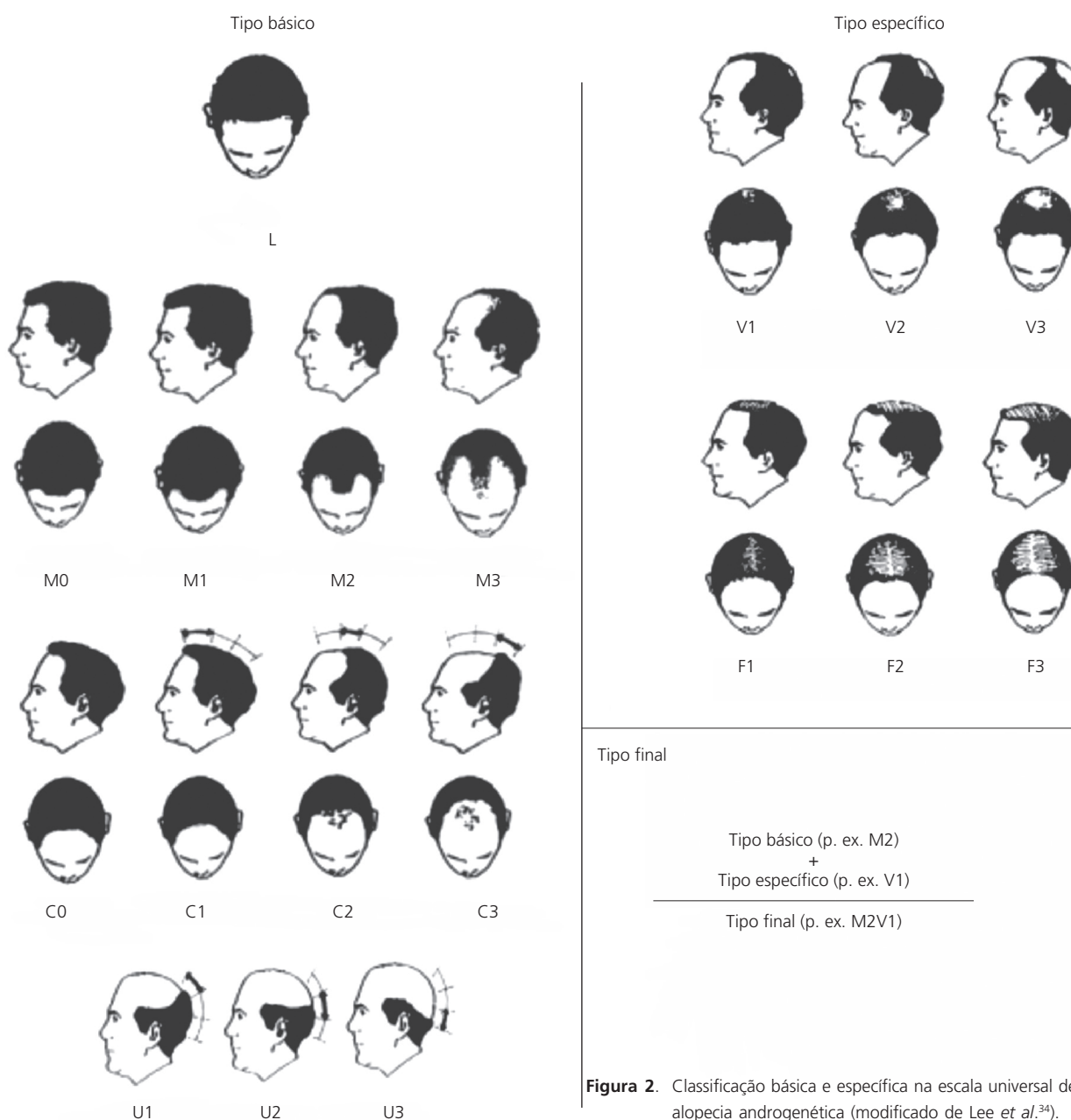


Figura 2. Classificação básica e específica na escala universal de alopecia androgênica (modificado de Lee et al.³⁴).

rarefação difusa na coroa do couro cabeludo, levando eventualmente a uma perda completa de pelos nesta região¹. Ao final, os pelos das margens parietal e occipital permanecem ou podem ficar rarefeitos. A área de rarefação aumenta de forma progressiva e, eventualmente, há confluência do recesso frontal com o vértex. Recentemente uma classificação universal foi definida levando em conta dados de ambos os sexos (Figura 2). Ela classifica a AAG em tipos básicos e específicos de rarefação, contemplando todos os casos, inclusive aqueles em que os pelos da região frontal são preservados em um padrão semelhante ao feminino de alopecia, com acometimento primordial da área central do couro cabeludo (Figura 3)^{34,35}.

Muitos estudos de casos avaliaram a associação da perda de cabelo e risco aumentado para doenças cardiovasculares, hipertensão, hiperplasia prostática benigna e neoplasia de próstata, com resultados controversos³⁶⁻³⁸. A expressão aumentada de receptores mineralocorticoides nos pacientes com AAG foi aventada como fator desencadeante, mas a base molecular para tal hipótese ainda não é clara³⁸⁻⁴⁰.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Algumas outras formas de alopecia podem gerar dúvida diagnóstica na AAG. No eflúvio telógeno, em geral uma resposta a modificações orgâ-

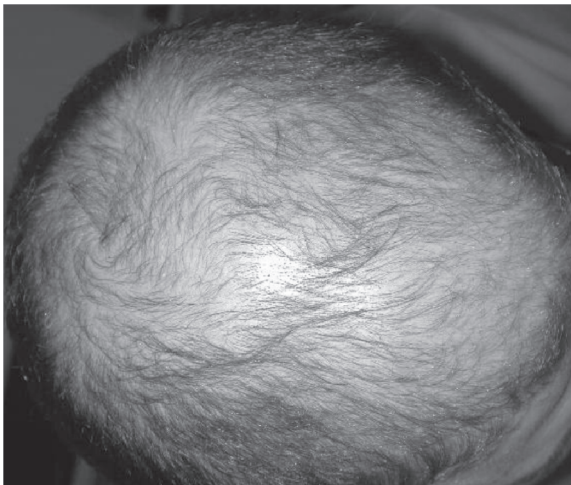


Figura 3. Padrão feminino de perda de cabelos em homem com alopecia androgenética.

nicas, ocorre um aumento da queda dos fios em repouso (telógenos) 3 a 4 meses após um evento importante como infecções, parto ou uso de medicações. A alopecia areata difusa, uma forma autoimune de perda de cabelo com predisposição genética e influência ambiental, leva a episódios de falhas arredondadas em couro cabeludo, podendo ocasionalmente levar à queda difusa. A alopecia areata ocorre de maneira igual em homens e mulheres e não é andrógeno-dependente. A tricotilomania (arrancamento compulsivo de fios de cabelo) e algumas formas cicatriciais de alopecia, como as foliculites recidivantes de couro cabeludo, podem ser confundidas inicialmente com a AAG.

MANEJO TERAPÊUTICO

A AAG é uma condição progressiva se não tratada. O número de fios diminui aproximadamente 5% ao ano⁴¹. Atualmente diversos produtos estão disponíveis no mercado brasileiro para o tratamento da AAG: eles podem ser associados a técnicas de camuflagem (próteses e apliques) e opções cirúrgicas, como a microenxertia⁴². Apenas duas das opções terapêuticas foram bem investigadas e possuem efeitos comprovados para AAG em homens: o minoxidil tópico e o finasteride oral.

O minoxidil, um vasodilatador, foi originalmente usado para tratamento de hipertensão, mas observações subsequentes constataram aumento do crescimento capilar dos pacientes⁴³. A formulação tópica a 5% aumenta o tempo de evolução da doença e promove um leve crescimento de cabelos em 40% dos homens, mas em apenas 4% dos pacientes este crescimento é moderado a intenso⁴⁴. O minoxidil prolonga a fase anágena por meio de um mecanismo ainda desconhecido, levando a uma diminuição na queda de cabelo, mas não inibe o processo biológico. Quando o tratamento é interrompido, em quatro a seis semanas a queda de cabelo reinicia e, em cerca de seis meses, sem a medicação, o paciente retorna ao estado inicial⁴⁵.

Estão disponíveis comercialmente no Brasil ainda outros produtos tópicos com ativos como o 17-alfa-estradiol, os derivados da *Serenoa serrulata*, o óxido de 2,4-diaminopirimidina e o aminexil. Os

três têm resultados ainda questionáveis, poucas evidências de sucesso no tratamento e devem ser objeto de estudos clínicos futuros que avaliem melhor suas indicações. O 17- α estradiol *in vitro* reduz a transformação de testosterona para DHT e aumenta a conversão de testosterona em outros esteroides, como androstenediona e estrona, menos ativos na AAG. Entretanto, questiona-se a absorção folicular *in vivo* e a ação em folículos masculinos. O único estudo duplo-cego com 17- α estradiol comparado ao minoxidil observou mulheres somente; notou uma melhora da espessura e densidade dos fios com minoxidil a 2% e evolução inalterada da AAG com o 17- α estradiol em um período de seis meses⁴⁶. Os produtos com *Serenoa serrulata* sugerem inibição da 5- α redutase topicamente. Derivados desta palmeira têm sido usados sistemicamente para o tratamento da hiperplasia prostática benigna, entretanto sua absorção tópica ainda parece ser irregular e com resultados insatisfatórios⁴⁷. O óxido de 2,4-diaminopirimidina ou aminexil, um produto derivado do minoxidil, é utilizado em ampolas e tônicos de uso cosmético para queda de cabelo, com poucos estudos e baixa resposta⁴⁸.

Entre os bloqueadores hormonais sistêmicos, a finasterida, um esteroide sintético, tem sido usada para o tratamento da AAG em homens desde 1997. É um inibidor seletivo potente da 5 α -redutase do tipo 2⁴⁹. O medicamento liga-se irreversivelmente à enzima, impedindo a conversão de testosterona em DHT. A administração de uma dose diária de 1mg reduz 64% da DHT no couro cabeludo e 68% no plasma⁵⁰. A curva de dose-resposta não é linear; assim, doses mais altas não melhoram a resposta clínica⁵¹. Após um ano de uso observa-se 10% a 25% de crescimento de fios novos; depois de dois anos ocorre um aumento da espessura do cabelo, sem aumento no número de fios. Para a manutenção dos resultados é preciso usar o bloqueador continuamente⁵².

Outros produtos sistêmicos bloqueadores hormonais, como a dutasterida e a *Serenoa serrulata*, ainda não apresentam resposta equivalente à finasterida e associam-se a maiores efeitos colaterais. No Brasil, o hábito da manipulação facilita a associação de produtos, especialmente nas formulações

tópicas, o que pode levar a uma redução da solubilidade e absorção dos produtos com pior resposta clínica. São ainda consideradas terapias alternativas, sem evidente resposta clínica, o uso de polivitamínicos, mesoterapia (injeções de produtos no couro cabeludo) e *laser* de baixa frequência. Este último tem sido propagado associado à liberação do *Food and Drug Administration* (FDA) americano, entretanto só foi testado para segurança do usuário e não para efetividade. Os estudos com estes aparelhos ainda não demonstraram respostas satisfatórias para AAG. Casos isolados de boa resposta têm sido observados em alopecia areata de difícil tratamento⁵³.

Perspectivas futuras na terapêutica da AAG envolvem a elucidação da herança genética e dos mecanismos moleculares que resultam na perda de cabelo. Os tratamentos farmacêuticos disponíveis para AAG não atingem estes mecanismos específicos, sendo mais supressores do que curativos, com taxas variáveis de sucesso.

Embora o envolvimento do gene RA na AAG seja um achado recente, a ideia de bloquear a ação do receptor de androgênio em uma tentativa de prevenir a ação da DHT em excesso no couro cabeludo é antiga; entretanto, o uso de bloqueadores em homens associa-se ao risco de ginecomastia, feminização e impotência. Portanto, é necessário o desenvolvimento de bloqueadores com ação exclusiva nos folículos do couro cabeludo ou formas de terapia genética de ação seletiva nos genes envolvidos. Estudos em cobaias demonstraram a modificação de um gene após o uso de um creme com lipossomos (estruturas que facilitam a penetração na pele) contendo grandes quantidades de DNA. Ficou evidente a possibilidade de, no futuro, atingir de maneira segura somente os genes relevantes para a AAG⁵⁴. O fluridil tópico, uma molécula antiandrógena ainda não disponível no mercado, mostrou-se capaz de suprimir o receptor androgênico e foi utilizada com sucesso em alguns casos da AAG⁵⁵. Além disso, a variação de idade do início do acometimento e gravidade da alopecia entre os indivíduos sugere uma combinação de genes relacionados à AAG; neste caso os tratamentos poderiam ser designados de acordo com cada caso para atingir precisamente os genes envolvidos em cada indivíduo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A despeito dos recentes esforços das pesquisas para elucidar os mecanismos envolvidos na AAG, ainda não é possível um completo entendimento da sua etiopatogenia. Como a transmissão é hereditária, a identificação dos genes envolvidos levará a um melhor entendimento desta condição. Muitos tratamentos são propagados para a AAG, mas é preciso uma avaliação criteriosa da sua indicação. Os tratamentos farmacológicos atuais são supressores e não curativos, e apresentam sucesso variável. A recente associação do gene RA com a AAG pode incentivar o desenvolvimento de novos tratamentos; no entanto, melhores resultados somente serão obtidos após o entendimento molecular e genético da AAG.

REFERÊNCIAS

- Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Ann NY Acad Sci.* 1951; 53(3):708-28.
- Norwood OT, Lehr B. Female androgenetic alopecia: a separate entity. *Dermatol Surg.* 2000; 26(7): 679-82.
- Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg.* 2001; 27(1):53-4.
- Ackerman AB, Viragh PA., Chongchitnant N. Anatomic, histologic, and biologic aspects of hair follicles and hairs. In: *Neoplasms with follicular differentiation.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p.35-102.
- Sampaio SAP, Rivitti E. Parte I: pele normal. In: *Dermatologia.* São Paulo: Artes Médicas; 1998. p.3-35.
- Ioannides G. Alopecia: a pathologist's view. *Int J Dermatol.* 1992; 21(6):316-28.
- Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev.* 2001; 81(1):449-94.
- Kligman AM. Pathologic dynamics of human hair loss. *Arch Dermatol.* 1961; 83(2):37-60.
- Bergfeld WF. Alopecia. Histologic changes. *Adv Dermatol.* 1989; 4(1):301-20.
- Courtois M, Loussoarn G, Hourseau C, Grollier JF. Hair cycle and alopecia. *Skin Pharmacol.* 1994; 7(1-2): 84-9.
- Dawber R, van Neste D. Hair and scalp disorders. *Martin Dunitz;* 1995. p.1-40.
- Jenkins EP, Andersson S, Imperato-McGinley J, Wilson JD, Russell DW. Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5 alpha-reductase. *J Clin Invest.* 1992; 89(1):293-300.
- Eicheler W, Dreher M, Hoffmann R, Happle R, Aumüller G. Immunohistochemical evidence for differential distribution of 5 alpha-reductase isoenzymes in human skin. *Br J Dermatol.* 1995; 133(3):371-6.
- Hiort O, Holterhus PM, Nitsche EM. Physiology and pathophysiology of androgen action. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998; 12(1):115-32.
- McPhaul MJ, Young M. Complexities of androgen action. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45(3 Suppl): s87- s94.
- Avila DM, Zoppi S, McPhaul MJ. The androgen receptor (AR) in syndromes of androgen insensitivity and in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001; 76(1-5):135-42.
- Griffin JE, Wilson JD. The resistance syndromes: 5alpha-reductase deficiency, testicular feminisation and related disorders. In: *Seriver CR, Beudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic basis of inherited disease.* New York: McGraw Hill; 1989. p.1919-44.
- Hamilton JB. Male hormone stimulation is a prerequisite and an incitant in common baldness. *Am J Anat* 1942; 71(3):451-80.
- Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5alpha-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science.* 1974; 186(4170):1213-5.
- Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 1997; 109(3): 296-300.
- Osborn D. Inheritance of baldness. *J Heredity.* 1916; 7(8):347-55.
- Victor McKusick's online mendelian inheritance in man. [cited 2007 Mar 6]. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>; entry number 109200>.
- Kuster W, Happle R. The inheritance of common baldness: two B or not two B? *J Am Acad Dermatol.* 1984; 11(5 Pt 1):921-6.
- Harrap SB. Hypertension: genes *versus* environment. *Lancet.* 1994; 344(8916):169-71.
- Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Genetic analysis of male pattern baldness and the 5alpha-reductase genes. *J Invest Dermatol.* 1998;110(6):849-53.
- Ellis JA, Harrap SB. The genetics of androgenetic alopecia. *Clin Dermatol.* 2001; 19(2):149-54.
- Dallob AL, Sadick NS, Unger W, Lipert S, Geissler LA, Gregoire SL, *et al.* The effect of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79(3):703-6.

28. Sreekumar GP, Pardinias J, Wong CQ, Whiting D, Katz HI, Price V, *et al.* Serum androgens and genetic linkage analysis in early onset androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 1999; 113(2):277-9.
29. Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med.* 2001; 7(7):293-301.
30. Duskova M, Hill M, Straka L. The polycystic ovary syndrome and its male equivalent. *Cas Lek Cesk.* 2007; 146(3):251-5.
31. Starka L, Duskoava M, Cermakova I, Vrbikova J, Hill M. Premature androgenetic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Endocr Regul.* 2005; 39(4):127-31.
32. Cash TF. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. *Br J Dermatol.* 1999; 141(3):398-405.
33. Setty LR. Hair patterns of scalp of white and negro males. *Am J Phys Anthropol.* 1970; 33(1):49-55.
34. Lee WS, Ro BI, Hong SP, Bak H, Sim WY, Kim W, *et al.* A new classification of pattern hair loss that is universal for men and women: basic and specific (BASP) classification. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57(1): 37-46.
35. Sinclair R. Male pattern androgenetic alopecia. *Br Med J.* 1998; 317:865-9.
36. Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA, Hennekens CH, Manson JE. Male pattern baldness and coronary heart disease: the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(2):165-71.
37. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Male pattern baldness is not associated with established cardiovascular risk factors in the general population. *Clin Sci (London).* 2001; 100(4):401-4.
38. Ahouanson S, Le Toumelin P, Crickx B, Descamps V. Association of androgenetic alopecia and hypertension. *Eur J Dermatol.* 2007; 17(3):220-2.
39. Oh BR, Kim SJ, Moon JD, Kim HN, Kwon DD, Won YH, *et al.* Association of benign prostatic hyperplasia with male pattern baldness. *Urology.* 1998; 51(5):744-8.
40. Hawk E, Breslow RA, Graubard BI. Male pattern baldness and clinical prostate cancer in the epidemiologic follow-up of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9(5):523-37.
41. Rushton DH, Ramsay ID, Norris MJ, Gilkes JJ. Natural progression of male pattern baldness in young men. *Clin Exp Dermatol.* 1991; 16(3):188-92.
42. Unger WP. What's new in hair replacement surgery. *Dermatol Clin.* 1996; 14(4):783-802.
43. Devine BL, Fife R, Trust PM. Minoxidil for severe hypertension after failure of other hypotensive drugs. *Br Med J.* 1977; 2(6088):667-9.
44. Savin RC. Use of topical minoxidil in the treatment of male pattern baldness. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 16(3 Pt 2):696-704.
45. Olsen EA, Weiner MS. Topical minoxidil in male pattern baldness: effects of discontinuation of treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17(1):97-101.
46. Blume-Peytavi U, Kunte C, Krisp A, Bartels NG, Ellwanger U, Hoffman R. Comparison of the efficacy and safety of topical minoxidil and topical alfatradiol in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007; 5(5):391-5.
47. Prager N, Bickett K, French N, Marcovici G. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effectiveness of botanically derived inhibitors of 5-alpha-reductase in the treatment of androgenetic alopecia. *J Altern Complement Med.* 2002; 8(2):143.
48. Loussouarn G, Courtois M, Hourseau C. A new approach to the prevention and cosmetic treatment of alopecia: aminexil. *BEDC.* 1997; 5(1):1-5.
49. Olsen E. Finasteride (1mg) in the treatment of androgenetic alopecia in men [abstract]. *Aust J Dermatol.* 1997; 38(Suppl):A316.
50. Drake L, Hordinsky M, Fiedler V, Swinehart J, Unger WP, Cotterill PC, *et al.* The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41(4):550-4.
51. Roberts JL, Fiedler V, Imperato-McGinley J, Whiting D, Olsen E, Shupack J, *et al.* Clinical dose ranging studies with finasteride, a type 2 5alpha-reductase inhibitor, in men with male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41(4): 555-63.
52. Sinclair RD. Management of male pattern hair loss. *Cutis.* 2001; 68(1):35-40.
53. Waiz M, Saleh AZ, Hayani R, Jubory SO. Use of the pulsed infrared diode laser (904 nm) in the treatment of alopecia areata. *J Cosmet Laser Ther.* 2006; 8(1): 27-30.
54. Li L, Hoffman RM. The feasibility of targeted selective gene therapy of the hair follicle. *Nat Med.* 1995; 1(7):705-6.
55. Sovak M, Seligson AL, Kucerova R, Bienova M, Hajduch M, Bucek M. Fluridil, a rationally designed topical agent for androgenetic alopecia: first clinical experience. *Dermatol Surgery.* 2002; 28(8):678-85.

Recebido em: 9/11/2007

Versão final reapresentada em: 27/4/2009

Aprovado em: 6/5/2009

