

O que sabemos sobre os inibidores da 5 alfa redutase?

What do we know about 5-alpha reductase inhibitors?

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181021197>

RESUMO

Os inibidores da 5 alfa redutase, finasterida e dutasterida, são classes de drogas com propriedades antiandrogênicas. Esses fármacos são utilizados habitualmente nos tratamentos da hiperplasia prostática benigna e da alopecia androgênica. Desde 1991, a finasterida é aprovada pelo U. S. Food and Drug Administration (FDA) para hiperplasia prostática benigna e desde 1997 para alopecia androgênica masculina. Em 2002 a dutasterida foi aprovada pelo FDA apenas para hiperplasia prostática benigna, e atualmente no Japão e na Coreia do Sul essa droga tem seu uso aprovado para o tratamento de alopecia androgênica masculina. Apresenta-se uma revisão ampla e atualizada sobre a eficácia e segurança dessas drogas

Palavras-Chave: Alopecia; Efeito secundário; Finasterida; Dutasterida; Alopecia/terapia;

ABSTRACT

Five-alpha reductase inhibitors – finasteride and dutasteride – are drug classes that have antiandrogenic properties. These drugs are commonly used to treat benign prostatic hyperplasia and androgenic alopecia. The U. S. Food and Drug Administration (FDA) has approved finasteride in 1991 for benign prostatic hyperplasia, and in 1997 for male androgenic alopecia. In 2002, dutasteride was approved by the FDA only for benign prostatic hyperplasia, and is currently approved in Japan and South Korea for treating male androgenic alopecia. The authors offer a comprehensive and up-to-date review on this drug's efficacy and safety.

Keywords: Alopecia; Androgens; Finasteride; Secondary effect; Dutasteride; Alopecia/therapy

Ao lado do minoxidil, os inibidores da 5 alfa redutase (5AR) são os tratamentos mais tradicionalmente empregados na alopecia androgênica (AA). A finasterida é inibidor da 5AR tipo II, tem vida média variável de seis a oito horas e reduz o nível de di-hidrotestosterona (DHT) em 70% quando usada na dose de 5mg/dia. Os níveis de DHT voltam ao normal 14 dias após a descontinuação do tratamento com finasterida oral, e o esperado é que 12 meses após a interrupção do tratamento haja reversão do resultado atingido.¹ A dutasterida é inibidor da 5AR tipos I e II, tem vida média de quatro semanas, reduzindo o nível de DHT em mais de 90% quando usada na dose de 0,5mg/dia, sendo três vezes mais potente em inibir a 5AR tipo I e 100 vezes mais potente em inibir a 5AR tipo II.² A 5AR do tipo I é encontrada predominantemente nos tecidos extraprostáticos, assim como pele e fígado, enquanto o tipo II se encontra no tecido prostático normal ou com hiperplasia.^{3,4}

Apesar de serem usados há muitos anos, os inibidores da 5AR têm sido alvo de muitas críticas e desconfianças a respeito

Artigo de Revisão

Autores:

Juliana de Lira Machado¹

Miguel Sánchez Viera²

Nerea Felip Santamaría³

¹ Skin Dermatologia – Recife (PE), Brasil.

² Instituto de Dermatologia Integral (IDEI) – Madrid, Espanha.

³ Hospital del Suest de Arganda del Rey – Madrid, Espanha.

Correspondência:

Juliana de Lira Machado

Av. Rui Barbosa, 370.

Graças, Recife, PE

Brasil.

E-mail: drajulianamachado@hotmail.com

Data de recebimento: 15/05/18

Data de aprovação: 20/6/2018

Trabalho realizado no Instituto de Dermatologia Integral (IDEI) – Madrid, Espanha.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



de sua segurança e eficácia. Diante de tantos questionamentos, foi desenvolvida esta revisão do tema, buscando o que há de novo no assunto e para isso, foram utilizadas as bases de dados do Pubmed, Cochrane e Google acadêmico.

Vários estudos já foram publicados em relação à eficácia da finasterida 1mg/dia e da dutasterida 0,5mg/dia, sendo as duas drogas classificadas com grau de evidência 1 no tratamento da AA masculina.⁵

A patogênese da AA está relacionada à conversão da testosterona em DHT pela enzima 5AR. Por esse motivo os inibidores da 5AR são considerados drogas clássicas no tratamento da AA. Um ensaio clínico em 2014 comparou a finasterida 1mg/dia com diferentes doses de dutasterida e com placebo, concluindo que a dutasterida na dose de 0,5mg/dia apresenta maior eficácia do que a finasterida 1mg/dia, dentro de padrão de segurança similar.⁶

Na história do uso dos inibidores de 5AR, existe uma associação com o aumento do risco de efeitos colaterais de ordem sexual, mas de forma geral a prática clínica indica que esses sintomas teriam baixa incidência e seriam reversíveis.⁷ Vários estudos revelam que os efeitos secundários de ordem sexual mais frequentes são a diminuição da libido, a disfunção erétil e a anormalidade no volume de esperma ejaculado.⁸ Existem alguns artigos que sugerem que esses efeitos são mais frequentes nos pacientes que usam dutasterida e que esse fato poderia estar justificado por interferência na ativação da enzima óxido nítrico sintetase.⁹

Alguns trabalhos da década de 1990 mostram incidência de efeitos colaterais na área sexual em pacientes usando finasterida (5 e 1mg), com percentual variável de 2 a 15,8%.¹⁰⁻¹² Posteriormente, Tosti et al. encontraram incidência de efeitos colaterais sexuais de 0,5% com a ingestão de finasterida 1mg/dia.¹³

Um trabalho prospectivo em 2014 demonstrou que homens coreanos com AA, que não haviam respondido ao tratamento com finasterida 1mg/dia durante seis meses, quando submetidos ao uso da dutasterida 0,5mg/dia apresentavam 77,4% de melhora, porém com disfunção erétil transitória em 17,1% dos pacientes.¹⁴ Um estudo multicêntrico incluindo 120 pacientes demonstrou que a dutasterida seria droga em potencial para o tratamento da AA masculina na doses de 0,5mg/dia com boa tolerabilidade e eficácia.¹⁵ Em 2016, foi publicada metanálise que revisou 493 artigos, incluindo pacientes com idade média de 60 anos fazendo uso de finasterida ou dutasterida, e demonstrou risco relativo de disfunção sexual de 2,56 para pacientes com HPB e 1,21 para pacientes com AA; para disfunção erétil o risco foi de 1,55 nos pacientes com HPB e 0,66 nos pacientes com AA e o risco de diminuição da libido foi de 1,69 nos pacientes com HPB e 1,11 nos pacientes com AA.¹⁶

Há alguns anos, existem relatos e artigos que interrogam a existência de efeitos colaterais persistentes no grupo de pacientes que utilizam inibidores de 5AR.¹⁷ Alguns autores descrevem que talvez os efeitos colaterais de ordem sexual possam ser persistentes, podendo chegar a situações extremas de ideação suicida.¹⁸ Em 2017, um artigo de revisão que estudava a disfunção erétil persistente (DEP), incluiu quatro variáveis: doença

prostática, tempo de exposição aos inibidores da 5AR, idade e uso concomitante de anti-inflamatório não esteroideal (Aines). Esse estudo demonstrou incidência de 1,4% de DEP e 4,45% de disfunção erétil transitória. No grupo de pacientes mais jovens (16-42 anos), o risco de disfunção erétil apresentava-se maior quando esses pacientes faziam uso prolongado (> 205 dias) de inibidor de 5AR associado ao uso de Aines, sendo nesses pacientes o risco 4,9 vezes maior. O estudo demonstrou também alguns preditores de DEP, assim como doença prostática, cirurgia prostática e tempo de exposição ao inibidor de 5AR.¹⁹

Além dos efeitos colaterais na esfera sexual, a expressão síndrome pós-finasterida (SPF) vem recentemente sendo usada em estudos com baixa qualidade científica para caracterizar efeitos secundários persistentes, desencadeados durante ou depois da interrupção do tratamento com os inibidores da 5AR. Os sintomas incluem: diminuição da libido, disfunção erétil, anedonia sexual, diminuição da contagem no espermograma, ginecomastia, alterações na pele, alteração cognitiva, fadiga, ansiedade, depressão e ideação suicida. Na literatura, os efeitos secundários persistentes estão apenas documentados em estudos de baixa qualidade com fortes *bias* na seleção dos participantes por meio de *blogs* na internet. O único estudo de boa qualidade que documenta efeito sexual persistente revela que este é mais frequente no grupo placebo do que no grupo de pacientes que faziam uso de inibidor de 5AR, implicando, assim, o fato de que os efeitos secundários persistentes não são necessariamente relacionados ao tratamento com os inibidores de 5AR. Efeitos secundários psiquiátricos só foram documentados em estudos de moderada e baixa qualidade, incluindo aqueles realizados em pacientes com efeitos secundários na área sexual, o que poderia ter tido influência no próprio estado psicológico dos pacientes avaliados, além de a maioria dos estudos recrutar pacientes por *websites*. Ainda não se sabe se a SPF é uma realidade, e até o momento essa questão não está respondida. Os efeitos secundários na área sexual e psiquiátrica persistentes após o uso de inibidor de 5AR não estão documentados por estudos prospectivos para que seja possível estabelecer a verdadeira incidência, frequência e correlação direta com os inibidores de 5AR.²⁰

Na população feminina existem menos estudos que avaliam a eficácia dos inibidores de 5AR. A finasterida recebe grau de evidência 3 para esse grupo de pacientes. Estudo retrospectivo, multicêntrico, publicado em 2014 demonstrou melhora na avaliação subjetiva e objetiva similar para os grupos de pacientes que fizeram uso de finasterida e dutasterida. Mas no grupo de pacientes com menos de 50 anos parece haver melhor resposta ao tratamento com dutasterida 0,15mg/dia do que com finasterida 1,25mg/dia.²¹ Artigo de revisão de 2016 encontrou poucos efeitos colaterais relacionados à função sexual em estudos com finasterida e dutasterida em AA feminina.²² Outro artigo de revisão mais recente, de 2017, demonstra que a finasterida 1mg/dia não parece ser melhor do que o placebo.²³

Um *guidelines* europeu publicado recentemente (2018) observa que os estudos com finasterida 1mg/dia em AA masculina demonstraram resultado significativo na contagem de pelos (grau de evidência 1) para o uso de finasterida em homens com

AA. Na AA feminina, o uso da finasterida 1mg/dia não apresenta eficácia, porém, a dose de 5mg/dia possivelmente apresente algum resultado (grau de evidência 3) nas mulheres normoandrogênicas na pré e pós-menopausa. No entanto, nenhum *trial* placebo controlado foi avaliado na AA feminina. A dutasterida na AA masculina tem boa resposta terapêutica (grau de evidência 1) e estaria indicada de forma *off-label* nos casos em que os pacientes não apresentem resposta ao tratamento com finasterida 1mg/dia após 12 meses. O artigo comenta que os homens em uso de finasterida oral não podem doar sangue e que o nível de finasterida em seu esperma é muito baixo, mesmo naqueles usando 5mg/dia, e que, portanto, não apresentariam risco na relação sexual com mulheres grávidas.⁵

Diante de tantos questionamentos acerca do uso oral dos inibidores de 5AR, alguns estudos estão sendo publicados demonstrando vias alternativas para o uso dessas drogas. O primeiro estudo sobre finasterida tópica foi publicado há 20 anos, incluindo 28 homens e 24 mulheres randomizados para usar finasterida 0,005% em solução tópica ou placebo duas vezes ao dia. No grupo da finasterida solução 0,005% parecia haver resultado significativamente melhor do que no grupo placebo, não havendo alterações significativas no nível plasmático da testosterona total, testosterona livre e DHT nos grupos estudados.²⁴ A maioria dos trabalhos relacionados à finasterida tópica foi publicada nos últimos oito anos.²⁵ Um estudo comparou a finasterida 1% gel (duas vezes ao dia) com a finasterida oral 1mg/dia durante seis meses, e a resposta terapêutica foi semelhante, com melhora nos dois grupos estudados.²⁶ Caserini et al., em 2014, compararam a finasterida tópica (0,25%) com a finasterida oral 1mg/dia em um grupo de 24 homens com AA e evidenciou que na primeira semana de tratamento tanto a finasterida tópica quanto a finasterida oral provocaram diminuição dos níveis de DHT sérico, menos evidente no grupo da finasterida tópica.²⁷ Posteriormente, em 2016, esse mesmo grupo comparou a finasterida tópica 0,25% em diferentes doses e posologias: os resultados sugeriram que a aplicação uma vez ao dia parecia ser mais eficiente do que duas vezes ao dia e que as dosagens de 100uL (0,2275mg) e 200uL (0,455mg) seriam o regime de tratamento mais efetivo.²⁸ Um estudo comparou o uso de minoxidil 3% loção (grupo 1) com o de minoxidil 3% + finasterida 0,1% loção (grupo 2): o grupo 2 apresentou melhor resultado em relação ao grupo 1, e não houve diferença significativa em relação aos efeitos colaterais nos dois grupos.²⁹ Outro artigo, publicado em 2015 por um grupo indiano, revelou que iniciar o tratamento com finasterida oral (1mg/dia) associada ao minoxidil 5% loção (duas vezes ao dia) poderia ser útil no momento da retirada da finasterida oral. Após conseguir boa resposta com o uso da finasterida oral, ela seria suspensa, e o paciente seguiria com o uso de minoxidil 5%+ finasterida 0,1% (duas vezes ao dia) com boa manutenção do resultado alcançado anteriormente com a medicação oral.³⁰ Em 2013, um grupo holandês apresentou um estudo no 7th World Congress of Hair Research, o qual comprovava o nível de DHT sérico e no couro cabeludo em grupos de pacientes usando finasterida 0,25% tópica uma vez ao dia (grupo 1), finasterida 0,25% tópica duas vezes ao dia (grupo 2) e finasterida

oral 1mg/dia (grupo 3). O nível de DHT no couro cabeludo foi reduzido em 47% no grupo 1, 70% no grupo 2 e 50% no grupo 3. Tratando-se de estudo-piloto que incluiu 18 homens com AA, seriam necessários estudos prospectivos com maior número de pacientes para que se pudessem analisar esses dados. Para o tratamento da AA, a variabilidade na eficácia da finasterida tópica depende também do veículo utilizado.³¹ No momento, várias apresentações tópicas estão sendo testadas assim como o gel e a solução em diferentes concentrações, e todas parecem apresentar eficácia no tratamento da AA.²⁵ Não há, porém, nenhum estudo comparando gel e solução tópica, e não se sabe qual seria o melhor veículo. Alguns pesquisadores tentam otimizar a penetração da finasterida tópica através de nanopartículas e lipossomas, assim como pela inclusão de etanol e propilenoglicol nas formulações.³²⁻³⁶ Os estudos sobre finasterida tópica variam desde concentração de 0,005% até 1%, com veículos distintos (solução e gel) e posologias de uma ou duas vezes ao dia. Apesar de a maioria dos estudos utilizar a posologia de duas vezes ao dia, a aplicação de uma vez ao dia parece ser mais efetiva em diminuir os níveis de DHT no couro cabeludo. São necessários mais estudos que possam definir veículo, posologia e concentração ideais, além de melhor avaliação do perfil de efeitos colaterais.

Por fim, a mesoterapia capilar com dutasterida vem sendo estudada por vários grupos e aparece como opção terapêutica. Em 2013, um estudo feito no Egito avaliou a mesoterapia em AA feminina, tendo sido comparadas 86 pacientes usando a mesoterapia com dutasterida com um grupo placebo de 40 pacientes. As pacientes que fizeram uso de mesoterapia com dutasterida obtiveram melhora de 62,8%, enquanto no grupo-controle a melhora foi de 17,5%. A resposta parece ser melhor quando há menos tempo de evolução da AA feminina, tendo sido mínimos os efeitos secundários, sem diferenças estatísticas entre os dois grupos.³⁷ Outro estudo no mesmo ano avaliou a mesoterapia com dutasterida a 0,05% em 90 paciente com AA masculina durante três meses. Os pacientes não apresentaram queixas de libido ou disfunção erétil nesse período, porém o estudo leva em conta que a absorção sistêmica com efeito na espermatogênese seria possível, especialmente quando a mesoterapia é realizada de forma ilimitada. É importante lembrar que a meia-vida da dutasterida é de quatro semanas e que seu efeito na função sexual é questionável; não seria, portanto, recomendada para pacientes que desejam engravidar e com espermograma *borderline* ou disfunção ejaculatória/erétil, sendo necessários mais estudos para apurar esses dados.³⁸ Um último estudo publicado recentemente demonstra melhora na densidade de cabelo e diâmetro do pelo em pacientes com AA masculina tratados por mesoterapia mensal com dutasterida 0,01%, sem efeitos secundários ou significativas alterações de DHT.³⁹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os inibidores de 5AR vêm sendo estudados há muito tempo, especialmente na AA masculina. De forma geral, a maioria dos trabalhos demonstra efeitos colaterais reversíveis e de baixa incidência na esfera sexual. Apesar de recentemente encontramos alguns trabalhos que descrevem a existência de efeitos cola-

terais persistentes, incluindo a SPF, ainda não se sabe se essa é uma realidade, necessitando-se de estudos prospectivos bem desenhados que permitam estabelecer a verdadeira incidência, frequência e correlação direta com os inibidores de 5AR. Alguns artigos foram publicados nos últimos anos sobre rotas alternativas para o uso de inibidores de 5AR, como a via tópica, a mesoterapia e até mesmo sua associação. No entanto, embora nossa experiência esteja aumentando, os estudos ainda são precários para que possa-

mos adotar essas condutas indiscriminadamente. Deve-se ter em mente que mesmo que a medicação não seja utilizada por via oral, é possível que haja absorção sistêmica nessas novas vias de administração (tópica, mesoterapia), uma vez que as escassas pesquisas atuais não apresentam resultados conclusivos. Para o futuro, esperamos que novos estudos prospectivos com grau de evidência elevado possam avaliar os efeitos secundários persistentes e novos caminhos para o uso dos inibidores de 5AR. ●

REFERÊNCIAS

- Rittmaster RS. Finasteride. *N. Engl J Med* 1994;330:120-125.
- 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):550-554.
- Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, Casey ML, McConnell JD, Russell DW. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 alpha - reductase isozyme expression. *J Clin Invest.* 1993;92(2):903-910.
- Sato T, Sonoda T, Itami S, Takayase. Predominance of type I 5 alpha reductase in apocrine sweat glands of patients with excessive or abnormal odor derived from apocrine sweat (osmidrosis). *Br J Dermatol.* 1998;139(5):806-810.
- Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, Trakatelli M, et al. Evidencebased (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(1):11-22.
- Gubelin Harcha W, Barboza Martínez J, Tsai TF, Katsuoka K, Kawashima M, Tsuboi R, et al. A randomized, active- and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Mar;70(3):489-498.
- Wessells H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, et al. PLESS Study Group. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2003 ;61(3):579-84.
- Mella JM, Perret MC, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2010;146(10):1141-50.
- Oztekin CV, Gur S, Abdulkadir NA, Lokman U, Akdemir AÖ, Cetinkaya M, et al. Incomplete recovery of erectile function in rat after discontinuation of dual 5-alpha reductase inhibitor therapy. *J Sex Med.* 2012; 9(7):1773-81.
- Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROSPECT Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ.* 1996 ;155(9):1251-9.
- Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savin R, DeVillez R, Bergfeld W, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(4 Pt 1):578-89.
- Leyden J, Dunlap F, Miller B, Winters P, Lebwohl M, Hecker D, et al. Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(6 Pt 1):930-7.
- Tosti A, Pazzaglia M, Soli M, Rossi A, Rebora A, Atzori L, et al. Evaluation of sexual function with an international index of erectile function in subjects taking finasteride for androgenetic alopecia. *Arch Dermatol.* 2004;140(7):857-8.
- Jung JY, Yeon JH, Choi JW, Kwon SH, Kim BJ, Youn SW, et al. Effect of dutasteride 0.5 mg/d in men with androgenetic alopecia recalcitrant to finasteride. *Int J Dermatol.* 2014;53(11):1351-7.
- Tsunemi Y, Irisawa R, Yoshiie H, Brotherton B, Ito H, Tsuboi R, et al. Long-term safety and efficacy of dutasteride in the treatment of male patients with androgenetic alopecia. *J Dermatol.* 2016;43(9):1051-8.
- Liu L, Zhao S, Li F, Li E, Kang R, Luo L, et al. Effect of 5 α -Reductase Inhibitors on Sexual Function: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Sex Med.* 2016;13(9):1297-1310.
- Irwig MS. Persistent sexual side effects of finasteride: could they be permanent? *J Sex Med.* 2012;9(11):2927-32.
- Ali AK, Heran BS, Etminan M. Persistent Sexual Dysfunction and Suicidal Ideation in Young Men Treated with Low-Dose Finasteride: A Pharmacovigilance Study. *Pharmacotherapy.* 2015;35(7):687-95.

19. Kiguradze T, Temps WH, Yarnold PR, Cashy J, Brannigan RE, Nardone B, et al. Persistent erectile dysfunction in men exposed to the 5 α -reductase inhibitors, finasteride, or dutasteride. *PeerJ*. 2017;5:e3020.
20. Fertig R, Shapiro J, Bergfeld W, Tosti A. Investigation of the Plausibility of 5-Alpha-Reductase Inhibitor Syndrome. *Skin Appendage Disord*. 2017;2(3-4):120-129.
21. Boersma IH, Oranje AP, Grimalt R, Iorizzo M, Piraccini BM, Verdonchot EH. The effectiveness of finasteride and dutasteride used for 3 years in women with androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014;80(6):521-5.
22. Seale LR, Eglini AN, McMichael AJ. Side Effects Related to 5 α -Reductase Inhibitor Treatment of Hair Loss in Women: A Review. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(4):414-9.
23. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for Female Pattern Hair Loss. *JAMA Dermatol*. 2017;153(3):329-330.
24. Mazzarella GF, Loconsole GF, Cammisà GA, Mastrodonato GM, Vena G. Topical finasteride in the treatment of androgenic alopecia. Preliminary evaluations after a 16-month therapy course. *J Dermatol Treat*. 1997;8(3):189-92.
25. Lee SW, Juhasz M, Mobasher P, Ekelem C, Mesinkovska NA. A Systematic Review of Topical Finasteride in the Treatment of Androgenetic Alopecia in Men and Women. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(4):457-463.
26. Hajheydari Z, Akbari J, Saeedi M, Shokoohi L. Comparing the therapeutic effects of finasteride gel and tablet in treatment of the androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(1):47-51.
27. Caserini M, Radicioni M, Leuratti C, Annoni O, Palmieri P. A novel finasteride 0.25% topical solution for androgenetic alopecia: pharmacokinetics and effects on plasma androgen levels in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52(10):842-9.
28. Caserini M, Radicioni M, Leuratti C, Terragni E, Iorizzo M, Palmieri R. Effects of a novel finasteride 0.25% topical solution on scalp and serum dihydrotestosterone in healthy men with androgenetic alopecia. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016;54(1):19-27.
29. Tanglertsampan C. Efficacy and safety of minoxidil 3% versus combined 3% minoxidil/0,1% finasteride in male pattern hair loss: a randomized double-blind, comparative study. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(10):1312-6.
30. Chandrashekar BS, Nandhini T, Vasanth V, Sriram R, Navale S. Topical minoxidil fortified with finasteride: An account of maintenance of hair density after replacing oral finasteride. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(1):17-20.
31. Sintov A, Serafimovich S, Gilhar A. New topical antiandrogenic formulations can stimulate hair growth in human bald scalp grafted onto mice. *Int J of Pharmaceutics*. 2000;194:125-134.
32. Roque LV, Dias IS, Cruz N, Rebelo A, Robert A, Rijo P, et al. Design of Finasteride-loaded nanoparticles for potential treatment of alopecia. *Skin Pharmacol Physiol*. 2017;30:197-204. 20.
33. Gomes MJ, Martins S, Ferreira D, Segundo M, Reis S. Lipid nanoparticles for topical and transdermal application for alopecia treatment: development, physicochemical characterization, and in vitro release and penetration studies. *Skin Pharmacol Physiol*. 2017;30(4):197-204. 21.
34. Kumar R, Singh B, Bakshi G, Katare OP. Development of liposomal systems of finasteride for topical applications: designs, characterization, and in vitro evaluation. *Pharm Dev Technol*. 2007;12(6):591-601.
35. Ahmed TA, El-Say KM. Transdermal film-loaded finasteride microplates to enhance drug skin permeation: two-step optimization study. *Eur J Pharm Sci*. 2016;88:246-56. 23.
36. Tabbakhian M, Tavakoli N, Jaafari MR, Daneshamouz S. Enhancement of follicular delivery of finasteride by liposomes and niosomes 1. In vitro permeation and in vivo deposition studies using hamster flank and ear models. *Int. J Pharm*. 2006;323(1-2):1-10.
37. Moftah N, Abd-Elaziz G, Ahmed N, Hamed Y, Ghannam B, Ibrahim M. Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastructural evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27 (6): 686-93.
38. Nagat S, Hala A, Adel El Shafee, Marwa El Deeb. Evaluation of the effect of injection of dutasteride as mesotherapy tool in treatment of androgenetic alopecia in males. *Dermatol Online*. 2013; 4(1): 40-45.
39. Saceda-Corralo D, Rodriguez-Barata AR, Vaño-Galván S, Jaén-Olasolo P. Mesotherapy with dutasteride in the treatment of androgenetic alopecia. *Int J Trichology*. 2017;9(3):143-145

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Miguel Sanchez Viera |  ORCID 0000-0001-7144-546X

Concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito, obtenção, análise e interpretação de dados.

Juliana de Lira Machado |  ORCID 0000-0002-8060-5549

Concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito, obtenção, análise e interpretação de dados.

Nerea Felip Santamaría |  ORCID 0000-0003-1327-8725

Concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito, obtenção, análise e interpretação de dados.