








Alopecia in anticoagulated patients

Alopecia em pacientes anticoagulados

Marcos Arêas Marques¹ , Carmen Lucia Lascasas Porto¹ , Ana Letícia de Matos Milhomens¹ ,
Juliana de Miranda Vieira¹ , Claudia Carvalho Alcântara Gomes², Ana Thereza Cavalcanti Rocha³ ,
Cíntia da Silva Miller¹

Abstract

Alopecia is a common complication of anticoagulant therapy that may have important psychological repercussions for patients, especially female patients, and can interfere with the decision to extend anticoagulation. This review aims to describe the mechanisms potentially involved in the genesis of alopecia during anticoagulant therapy, since these are not yet fully understood, and discusses the existing therapies for the most appropriate management.

Keywords: alopecia; drug-related side effects and adverse reactions; warfarin; heparin; anticoagulants; rivaroxaban.

Resumo

A alopecia é uma complicação comum da terapia anticoagulante que pode ter repercussões psicológicas importantes nos pacientes, especialmente nos do sexo feminino, e interferir na decisão de extensão da anticoagulação. Esta revisão tem como objetivo descrever os mecanismos potencialmente envolvidos na gênese da alopecia durante a terapia anticoagulante, pois eles ainda não estão totalmente esclarecidos, e as terapias existentes, para a adoção das condutas mais adequadas.

Palavras-chave: alopecia; efeitos colaterais e reações adversas associados a medicamentos; varfarina; heparina; anticoagulantes; rivaroxabana.

How to cite: Marques MA, Porto CLL, Milhomens ALM, et al. Alopecia in anticoagulated patients. J Vasc Bras. 2020;19:e20190018. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.190018>

¹ Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Hospital Barra D'Or, Dermatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Faculdade de Medicina da Bahia, Departamento de Saúde da Família, Salvador, BA, Brasil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: August 15, 2019. Accepted: October 28, 2019.

The study was carried out at Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

■ INTRODUCTION

Hair loss is a routine complaint heard from anticoagulated patients seen at anticoagulation clinics, particularly female patients. It is described in connection with use of parenteral anticoagulants (unfractionated heparin [UFH] and low molecular weight heparin [LMWH]) and oral anticoagulants (vitamin K antagonists [VKA] and oral direct thrombin inhibitors and direct factor Xa inhibitors). The etiopathogenesis of this hair loss is still uncertain, but it may be a consequence of drug interactions or other underlying diseases that act in synergy, provoking alopecia. In view of this, a review of literature on the mechanisms involved in genesis of hair loss related to anticoagulation and current treatments was conducted at the anticoagulation clinic run by the Angiology Service at the Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), in Rio de Janeiro, Brazil.

■ METHODS

Searches were run for studies published from 1988 to 2019 in publications listed on the PubMed, MEDLINE, BIREME, and LILACS databases using the following keywords: alopecia, anticoagulation, adverse effects, and anticoagulants. The search returned a total of 17 articles selected and compiled, covering the pathophysiologic mechanisms of this complication and the therapeutic options.

According to reports registered on the Vigia Access¹ database that describe cases of alopecia induced by anticoagulants, all anticoagulant agents can produce signs and symptoms of hair disease, of which alopecia is the most common, although the exact mechanisms remain unknown.^{1,2} All of the anticoagulants provoke a similar pattern of hair loss, with diffuse loss of hair with onset, in general, 2 to 4 months after starting anticoagulant use.³

Hair physiology

The cycle of hair growth consists of three sequential and dynamic phases. In the anagen or long growth phase, continuous growth and vigorous mitotic activity occur in the hair matrix, lasting months or years and controlling hair length. The next phase is the catagen phase, or the brief apoptotic transition of the hair matrix cells, during which hair growth ceases and the follicle shortens, and the mature hair moves upwards towards the scalp. Finally, the telogen phase, is a short period when the hair is stationary, lasting approximately 3 months, during which the hair is at rest, awaiting removal by mechanical forces or substitution by new follicles in growth. Between 85 and 90% of

hairs are in the anagen phase at any time, 9 to 14% are in the telogen phase, and 1% are in the catagen phase. There is significant variability between individuals in relation to the proportions of hair in each phase and their durations. At the end of the telogen phase, the hair falls and a new hair begins to grow from the follicle, restarting the cycle. Normally, around 50 to 100 hairs reach the telogen phase per day and fall. When more than 100 hairs per day reach the stationary phase, hair loss is observed (telogen effluvium). Interruption of the growth phase causes abnormal loss of anagen hairs (anagen effluvium).¹⁻⁷

Pathophysiology of alopecia

Alopecia is a condition characterized by hair loss, especially from the scalp. It can be classified as focal or diffuse and may involve abnormal scarring. When secondary to use of medications, particularly anticoagulants, alopecia is classified as diffuse and non-scarring. In these cases, it encompasses telogen effluvium with increased numbers of hairs entering the stationary phase.^{2,3,5}

Drug-induced hair loss occurs via two different mechanisms, affecting the anagen and telogen phases. Anagen effluvium consists of abrupt cessation of hair growth caused by antimetabolic activity and is often seen in connection with use of cytotoxic agents, such as chemotherapy drugs. Normally, this type of alopecia has rapid onset and anagen hairs start to fall out days or weeks after exposure. In contrast, telogen effluvium is the result of premature displacement of anagen hairs into the catagen phase, followed by the telogen phase. The visible effects usually appear some months after onset of the condition and may be secondary to certain situations, such as delivery, malnutrition, fever, surgery, and hemorrhage, and also to use of medications such as amlodipine, atorvastatin, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ECA), and hydrochlorothiazide.^{2,3,5,6}

■ DISCUSSION

Alopecia associated with use of anticoagulants

Use of anticoagulants is associated with a range of complications, of which bleeding has naturally been studied most. Other complications of lesser severity, such as alopecia, are little investigated or even ignored during anticoagulant therapy, even those that are common complaints among patients.⁸⁻¹⁰ Anticoagulants act on the anagen phase of hair growth, stimulating the follicle to prematurely enter the telogen phase, generally leading to visible alopecia around 2 to 4 months after administration is initiated.^{2,5,7,8}

One hypothesis is that anticoagulant-induced alopecia might be caused by disseminated thrombosis in the microcirculation of capillaries that feed the roots of the hair, but this has not been proven scientifically.⁴ Another hypothesis, based on scalp biopsies, is that there may be distension of bundles of the dermis caused by bleeding with focal degeneration of collagen bundles, which would provoke strangulation of the hair root and injury to the connective tissue of the dermal papilla.³ Heparins and AVKs are the anticoagulants associated with this condition, with reported incidence rates from 30 to 40% with AVKs and 54 to 66% with UFH.⁷

Hair loss secondary to use of anticoagulants normally has onset in the frontotemporal area, later extending to the remainder of the scalp. However, it may continue even when anticoagulation is withdrawn, taking up to 3 months for spontaneous regrowth of hair to begin.^{4,7}

Warfarin

Warfarin is a VKA available in Brazil. It can induce hair follicles to enter the telogen phase prematurely, without interfering with the catagen phase. Based on the time and presentation of hair loss reported in connection with this drug, it is believed that the probable process of alopecia in these cases is associated with telogen effluvium.^{5,6,8,9} The occurrence of alopecia clinically associated with warfarin is common and is more frequent among female patients, with overall reported incidence from 30 to 40%.^{1,2,7,9,10} Characteristics such as older patient age, longer duration of treatment or higher dosage are risk factors associated with the condition and the majority of reports reveal that alopecia is reversed when treatment is withdrawn.^{5,11-14}

Heparins

The heparins (UFH and LMWH) are known to have antimitotic activity. However, other mechanisms may also be involved in the genesis of alopecia associated with this class of anticoagulant, since it has also been linked with changes such as thickening of the dermoepidermal junction, and has shown inhibitory effects on hair growth (suppression of proliferation of the epithelial bulb).^{1-3,5} Reported incidence rates of UFH-related alopecia range from 54 to 66%.⁷

Direct oral anticoagulants (DOACs): direct factor Xa or IIa inhibitors

A prospective registry of 938 patients receiving anticoagulant treatment with rivaroxaban or dabigatran for atrial fibrillation or venous thromboembolism (the Dresden Registry)¹² observed an incidence of spontaneously reported alopecia of 4.4 per 100 patients-year, at a

mean time of 68 ± 76 days after administration of these medications and in all cases the patients were female.

Treatment

Before attributing the cause of alopecia to anticoagulant use, it is important to investigate the dermatological condition in general. Certain comorbidities and use of other medications are frequently involved in the etiopathogenesis of telogen effluvium. Therefore, endocrine diseases, systemic diseases, prolonged fever, stress, weight loss, anemia, iron and vitamin D deficiencies, and inflammatory scalp disorders should all be investigated.¹³⁻¹⁶ It is important to take into consideration events and medications introduced 2 to 3 months before appearance of the condition. It should be emphasized that alopecia induced by anticoagulation can very often be superimposed over an underlying condition, such as androgenetic alopecia, aggravating hair loss, but not necessarily constituting its only cause.¹³⁻¹⁶ Along the same lines, withdrawal of oral contraception when indicated is another possible cause of telogen effluvium, regardless of whether anticoagulants are being used. It is therefore expected that patients taking an anticoagulant who substitute oral contraception with an intrauterine device will have more significant hair loss for a transitory period.¹³⁻¹⁵ Concomitant conditions that could aggravate the condition should be investigated objectively and treated.

Since 1988, a topical solution of minoxidil has been approved exclusively for treatment of androgenetic alopecia,¹⁶ because its use is not yet scientifically confirmed for alopecia with other etiologies, although the solution is nevertheless widely used in clinical practice. In 2019, a publication in the American Journal of Clinical Dermatology¹⁶ reviewed other potential indications for topical minoxidil to treat non-androgenetic alopecias, emphasizing the need for further studies to confirm efficacy for other types of alopecia. Minoxidil solution is available in several presentations, including 2 or 5% solution and 5% foam. It should be applied once or twice a day and response to treatment can occur up to 6 months after starting use. Its adverse effects include facial hypertrichosis and contact dermatitis. The foam presentation, without propylene glycol, appears to cause less local irritation.¹⁶ Supplementation with nutraceuticals and multivitamins containing biotin, zinc, vitamins A, C, E, and B complex and folic acid can be of use, primarily for patients who have specific deficiencies of these elements.¹³⁻¹⁶

In common with alopecia caused by other medications, the definitive treatment for alopecia induced by anticoagulants is definitive withdrawal

of the medication. For patients who have indications for use of the anticoagulant for a limited time, this fact should be of comfort. However, many people need to take anticoagulants for extended periods, and alternative and palliative measures can and should be offered. Once other causes have been ruled out and the alopecia presented has been diagnosed as secondary to anticoagulation, the treating physician should discuss the benefits and need to continue the anticoagulant medication for a specific time with the patient. Patients who will be taking the anticoagulant for shorter periods, from 3 to 6 months, may not need a specific therapeutic intervention, but simply explanations and guidance. The patient will thus be more confident and relaxed about coping with this adverse effect, minimizing its repercussions for quality of life.

CONCLUSIONS

Alopecia is a common complication of anticoagulant therapy that occurs with all types of anticoagulants at varying incidences, with onset from the first to sixth month of treatment. The condition causes hair loss in the frontotemporal region, which later extends to the remainder of the scalp, but which, in general, reverts after withdrawal of the medication. When there are indications for prolonged anticoagulation, other conditions that are also associated with alopecia should be investigated and adjuvant dermatological treatment should be considered.

REFERENCES

- World Health Organization. VigiBase: the database of suspected adverse reaction reports. 2017 [citado 2017 mar 13]. <http://vigiaccess.org/>
- Wang YY, Po HL. Enoxaparin-induced alopecia in patients with cerebral venous thrombosis. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(5):513-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.2006.00769.x>. PMID:16958830.
- Christopoulou EC, Filippatos TD, Elisaf MS. Non-haemorrhage-related adverse effects of rivaroxaban. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2017;2(2):108-12. <http://dx.doi.org/10.5114/amsad.2017.72533>. PMID:29379891.
- Chretien B, Besnard A, Sassier M, et al. Rivaroxaban-induced hair loss. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(11):1413-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-015-1927-7>. PMID:26300206.
- Watras MM, Patel JP, Arya R. Traditional anticoagulants and hair loss: a role for direct oral anticoagulants? A review of the literature. *Drugs Real World Outcomes.* 2016;3(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s40801-015-0056-z>. PMID:27747798.
- Poquet Jornet JE, Palés Argullós A, Portis Espinosa MT. Acenocoumarol-induced alopecia: report of three cases. *Farm Hosp.* 2000;24(5):314-8.
- Weyand AC, Shavit JA. Agent specific effects of anticoagulant induced alopecia. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1(1):90-2. <http://dx.doi.org/10.1002/rth2.12001>. PMID:29057391.
- Frishman WH, Brosnan BD, Grossman M, Dasgupta D, Sun DK. Adverse dermatologic effects of cardiovascular drug therapy: part II. *Cardiol Rev.* 2002;10(4):230-46. <http://dx.doi.org/10.1097/00045415-200207000-00008>. PMID:12144734.
- Santos FC, Maffei FHA, Carvalho LR, et al. Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo de coorte prospectivo. *J Vasc Bras.* 2006;5(3):194-202. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492006000300007>.
- Leong WA. Case studies in anticoagulation management. *J Thromb Thrombolysis.* 2008;25(1):78-84. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-007-0109-6>. PMID:17906971.
- Gamonal S, Gamonal A. *Tricologia.* HU Rev. 1999;25(2):118-37.
- Gelbricht V, Koehler C, Werth S, et al. Hair loss is a potential side effect of novel oral anticoagulants-findings from the Dresden noac registry. *Blood.* 2012;120(21):1173. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V120.21.1173.1173>.
- Thiedke CC. Alopecia in women. *Am Fam Physician.* 2003;67(5):1007-14. PMID:12643360.
- Patel M, Harrison S, Sinclair R. Drugs and Hair Loss. *Dermatol Clin.* 2013;31(1):67-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2012.08.002>. PMID:23159177.
- Varothai S, Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(3):217-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-014-0077-5>. PMID:24848508.
- Stoehr JR, Choi JN, Colavincenzo M, Vanderweil S. Off-label use of topical minoxidil in alopecia: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(2):237-50. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-018-0409-y>. PMID:30604379.

Correspondence

Marcos Arêas Marques
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Hospital
Universitário Pedro Ernesto, Unidade Docente Assistencial de
Angiologia
Rua Assunção, 217/704 - Botafogo
CEP 22251-030 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil
Tel.: +55 (21) 99859-0160
E-mail: mareasmarques@gmail.com

Author information

MAM - Angiologist, Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE),
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UERJ); Angiologista, Serviço
de Cirurgia Vascular, Universidade Federal do Estado do Rio de
Janeiro (UNIRIO).

CLLP - Adjunct professor, Unidade Docente Assistencial de
Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do
Estado do Rio de Janeiro.

ALMM and JMV - Angiologists, Unidade Docente Assistencial de
Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do
Estado do Rio de Janeiro.

CCAG - MSc in Dermatologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

ATCR - Adjunct professor, Departamento de Saúde da Família,
Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia
(UFBA); Professor, Escola Bahia de Medicina e Saúde Pública,
Pneumatologist/intensive care and daily doctor, Unidade de
Emergência do Hospital Jorge Valente.

CSM - Postgraduate physician, Unidade Docente Assistencial de
Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do
Estado do Rio de Janeiro.

Author contributions

Conception and design: CSM, MAM

Analysis and interpretation: CSM, CCAG, MAM, ATCR

Data collection: CSM, CCAG, MAM

Writing the article: CSM, CCAG, MAM, ATCR

Critical revision of the article: CSM, CLLP, ALMM, JMV, CCAG, MAM,
ATCR

Final approval of the article*: CSM, CLLP, ALMM, JMV, CCAG, MAM

Statistical analysis: N/A.






Overall responsibility: MAM

*All authors have read and approved of the final version of the article
submitted to J Vasc Bras.



Alopecia em pacientes anticoagulados

Alopecia in anticoagulated patients

Marcos Arêas Marques¹ , Carmen Lucia Lascasas Porto¹ , Ana Letícia de Matos Milhomens¹ ,
Juliana de Miranda Vieira¹ , Claudia Carvalho Alcântara Gomes², Ana Thereza Cavalcanti Rocha³ ,
Cíntia da Silva Miller¹

Resumo

A alopecia é uma complicação comum da terapia anticoagulante que pode ter repercussões psicológicas importantes nos pacientes, especialmente nos do sexo feminino, e interferir na decisão de extensão da anticoagulação. Esta revisão tem como objetivo descrever os mecanismos potencialmente envolvidos na gênese da alopecia durante a terapia anticoagulante, pois eles ainda não estão totalmente esclarecidos, e as terapias existentes, para a adoção das condutas mais adequadas.

Palavras-chave: alopecia; efeitos colaterais e reações adversas associados a medicamentos; varfarina; heparina; anticoagulantes; rivaroxabana.

Abstract

Alopecia is a common complication of anticoagulant therapy that may have important psychological repercussions for patients, especially female patients, and can interfere with the decision to extend anticoagulation. This review aims to describe the mechanisms potentially involved in the genesis of alopecia during anticoagulant therapy, since these are not yet fully understood, and discusses the existing therapies for the most appropriate management.

Keywords: alopecia; drug-related side effects and adverse reactions; warfarin; heparin; anticoagulants; rivaroxaban.

Como citar: Marques MA, Porto CLL, Milhomens ALM, et al. Alopecia em pacientes anticoagulados. J Vasc Bras. 2020;19:e20190018. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.190018>

¹ Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Hospital Barra D'Or, Dermatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Faculdade de Medicina da Bahia, Departamento de Saúde da Família, Salvador, BA, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Agosto 15, 2019. Aceito em: Outubro 28, 2019.

O estudo foi realizado na Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

■ INTRODUÇÃO

A queixa de queda de cabelo em pacientes anticoagulados é rotineira nos ambulatórios de anticoagulação, principalmente em pacientes do sexo feminino, e é descrita com o uso de anticoagulantes parenterais [heparina não fracionada (HNF) e heparina de baixo peso molecular (HBPM)] e orais [antagonistas da vitamina K (AVK) e inibidores orais diretos da trombina e do fator X ativado]. A etiopatogenia da queda capilar ainda é incerta, mas pode ser consequente às interações medicamentosas ou a outras doenças de base que atuam sinergicamente, provocando a alopecia. Mediante a este fato, no ambulatório de anticoagulação do Serviço de Angiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro (RJ), Brasil, foi realizada uma revisão da literatura sobre os mecanismos envolvidos na gênese da queda capilar relacionada à anticoagulação e os tratamentos atuais.

■ MÉTODOS

Foi realizada uma busca em estudos publicados no período de 1988 a 2019, em publicações nas bases de dados PubMed, MEDLINE, BIREME e LILACS, com os seguintes descritores: alopecia, anticoagulação, efeitos adversos e anticoagulantes. A pesquisa totalizou 17 artigos selecionados e compilados, abordando os mecanismos fisiopatológicos dessa complicação e suas possibilidades terapêuticas.

De acordo com relatórios na base de dados Vigia Access¹ sobre casos de alopecia induzida por anticoagulantes, todos os agentes podem provocar sinais e sintomas de doença capilar, sendo a alopecia o mais comum, embora seus mecanismos exatos permaneçam desconhecidos^{1,2}. Todos os anticoagulantes provocam um padrão de queda capilar semelhante, com perda difusa dos cabelos iniciando-se, em geral, 2 a 4 meses após o início do uso³.

Fisiologia capilar

O ciclo de crescimento capilar compreende três fases sequenciais e dinâmicas. Na fase anágena, ou de crescimento longo, ocorre crescimento contínuo e atividade mitótica vigorosa na matriz capilar que perdura por meses ou anos, determinando seu comprimento. A seguir, ocorre a fase catágena, ou apoptótica transicional breve da matriz da célula capilar, na qual o crescimento capilar cessa, havendo um encurtamento do folículo, e o cabelo maduro se move para cima em direção ao couro cabeludo. Por último, ocorre a fase telógena, curta e estacionária dos fios, que dura aproximadamente 3 meses e, durante este período, o cabelo repousa, aguardando sua retirada por

forças mecânicas ou substituição por novos folículos em crescimento. Entre 85 e 90% dos cabelos em qualquer momento estão na fase anágena, 9 a 14% estão na fase telógena e 1% está na fase catágena. Existe significativa variabilidade entre indivíduos em relação à proporção de cabelo e duração de cada fase. Ao término da fase telógena, o cabelo cai e um novo começa a crescer no folículo, reiniciando o ciclo. Normalmente, cerca de 50 a 100 fios de cabelo alcançam a fase telógena por dia e caem. Quando mais de 100 fios por dia alcançam a fase estacionária, observa-se queda de cabelos (eflúvio telógeno). A interrupção da fase de crescimento causa perda anormal dos cabelos anágenos (eflúvio anágeno)¹⁻⁷.

Fisiopatologia da alopecia

A alopecia é uma condição em que há perda de pelos, especialmente do couro cabeludo. Ela pode ser classificada como focal ou difusa e pode cursar com a presença de cicatrizes anormais. Quando secundária ao uso de medicamentos, particularmente anticoagulantes, a alopecia é classificada como difusa e não cicatricial. Neste contexto, engloba o eflúvio telógeno com o aumento do número de fios de cabelo que entram na fase estacionária^{2,3,5}.

A perda de cabelo induzida por drogas ocorre por dois mecanismos diferentes, afetando as fases anágena e telógena. O eflúvio anágeno representa a cessação abrupta do crescimento capilar por atividade antimitótica e é visto com frequência com o uso de agentes citotóxicos, como os quimioterápicos. Normalmente, o início deste tipo de alopecia é rápido, e os pelos anágenos caem dentro de dias a semanas após a exposição. Já o eflúvio telógeno resulta do deslocamento prematuro de cabelos anágenos para a fase catágena, seguindo para a fase telógena. Os efeitos visíveis geralmente aparecem alguns meses após o início do quadro e podem ser secundários a algumas situações, como parto, desnutrição, febre, cirurgia e hemorragia, bem como ao uso de medicamentos como amlodipina, atorvastatina, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e hidroclorotiazida^{2,3,5,6}.

■ DISCUSSÃO

Alopecia associada ao uso de anticoagulantes

O uso de anticoagulantes está associado a diversas complicações, sendo o sangramento naturalmente a mais estudada. Outras complicações de menor gravidade, como a alopecia, mesmo sendo uma queixa frequente dos pacientes, são pouco abordadas ou mesmo negligenciadas durante o período de terapia anticoagulante⁸⁻¹⁰. Os anticoagulantes agem na fase anágena do crescimento capilar, estimulando o folículo

capilar a entrar na fase telógena prematuramente, levando à alopecia visível comumente 2 a 4 meses após o início de sua administração^{2,5,7,8}.

Uma hipótese é que a alopecia induzida por anticoagulantes poderia ocorrer devido à trombose disseminada na microcirculação dos capilares que irrigam as raízes dos fios de cabelo, porém ela ainda não tem comprovação científica⁴. Outra hipótese aventada a partir de exames de biópsia de couro cabeludo é que poderia ocorrer distensão dos feixes da derme por sangramento com degeneração focal peculiar dos feixes colágenos, e isto provocaria um estrangulamento da raiz do cabelo e lesão do tecido conectivo da papila dérmica³. As heparinas e os AVKs são os anticoagulantes associados a esta condição, com incidências relatadas entre 30 e 40% com AVKs e 54 a 66% com HNF⁷.

A perda capilar secundária ao uso de anticoagulantes normalmente se inicia na região frontotemporal, estendendo-se posteriormente pelo resto do couro cabeludo. No entanto, pode continuar mesmo com a suspensão da anticoagulação, levando até 3 meses para o início da recapilarização espontânea^{4,7}.

Varfarina

A varfarina, um AVK disponível no Brasil, induz os folículos capilares a entrarem na fase telógena precocemente, não interferindo na fase catágena. Baseado no tempo e na apresentação da perda de cabelos reportada em relação a esta droga, acredita-se que o processo provável de alopecia nestes casos está associado ao eflúvio telógeno^{5,6,8,9}. A incidência de alopecia clinicamente associada à varfarina é comum, mais frequente em pacientes do sexo feminino e com incidências gerais relatadas entre 30 e 40%^{1,2,7,9,10}. Características como idade mais avançada do paciente, duração mais prolongada do tratamento ou dosagem maior são fatores de risco associados e a maioria dos relatos revela que a alopecia é revertida com a interrupção do tratamento^{5,11-14}.

Heparinas

As heparinas (HNF e HBPM) sabidamente apresentam atividade antimitótica. Outros mecanismos, no entanto, também podem estar envolvidos na gênese da alopecia associada a esta classe de anticoagulante, já que esta tem demonstrado alterações como o aumento da junção dermoepidérmica, bem como demonstrar efeitos inibitórios sobre o crescimento do cabelo (supressão da proliferação do bulbo epitelial)^{1-3,5}. As incidências relatadas de alopecia com HNF são de 54 a 66%⁷.

Anticoagulantes orais diretos (DOACs): inibidores diretos do fator Xa ou IIa

Um registro prospectivo de 938 pacientes em tratamento anticoagulante para fibrilação atrial ou tromboembolismo venoso com rivaroxabana ou dabigatrana (*Dresden Registry*)¹² observou uma incidência de alopecia espontaneamente relatada de 4,4 por 100 pacientes-ano, em um tempo médio de 68 ± 76 dias após a administração destes medicamentos, sendo todos os casos em pacientes do sexo feminino.

Tratamento

Antes de atribuir a causa da alopecia ao uso de anticoagulante, é fundamental a investigação do quadro dermatológico de modo global. Algumas comorbidades e o uso de outras medicações estão frequentemente implicados na etiopatogenia do eflúvio telógeno. Desta forma, devem ser pesquisados endocrinopatias, doenças sistêmicas, febre prolongada, estresse, perda de peso, anemia, deficiência de ferro e vitamina D e distúrbios inflamatórios do couro cabeludo¹³⁻¹⁶. Nesta investigação, é importante considerar eventos e medicamentos introduzidos 2 a 3 meses antes do início do quadro. Vale ressaltar que, muitas vezes, a alopecia induzida pela anticoagulação pode se superpor a um quadro de base, como alopecia androgenética, levando ao agravamento da queda de cabelos, não, obrigatoriamente, representando a sua única causa¹³⁻¹⁶. Da mesma forma, a interrupção do anticoncepcional oral, quando indicada, por si só já representa uma possível causa para a ocorrência do eflúvio telógeno, independente do uso do anticoagulante. Assim, é esperado, nas pacientes em uso de anticoagulante e que substituam o anticoncepcional oral pelo dispositivo intrauterino (DIU), que a queda capilar seja mais significativa por um período transitório¹³⁻¹⁵. Condições concomitantes que possam agravar o quadro devem ser objetivamente investigadas e tratadas.

Desde 1988, a solução tópica de minoxidil foi aprovada exclusivamente para o tratamento da alopecia androgenética¹⁶, pois sua aplicação ainda não está cientificamente comprovada em quadros de alopecia de outras etiologias, embora esta solução seja amplamente utilizada na prática clínica. Em 2019, uma publicação no *American Journal of Clinical Dermatology*¹⁶ revisou outras indicações potenciais do minoxidil tópico nas alopecias não androgenéticas, reforçando a necessidade da realização de novos estudos para comprovar a eficácia em outros tipos de alopecia. A solução de minoxidil está disponível em várias formulações, incluindo solução a 2 ou 5% e espuma a 5%, devendo ser aplicada uma ou duas vezes ao dia, e a resposta ao tratamento pode ocorrer

em até 6 meses após sua introdução. Entre seus efeitos adversos, destacam-se hipertricosose facial e dermatite de contato. A formulação em espuma, sem propilenoglicol, parece causar menos irritação local¹⁶. A suplementação com nutracêuticos e polivitamínicos contendo biotina, zinco, vitamina A, C e E, complexo B e ácido fólico pode ser útil, sobretudo em pacientes que apresentem deficiências específicas desses elementos¹³⁻¹⁶.

Da mesma forma que para a alopecia causada por outras medicações, o tratamento definitivo para a alopecia induzida por anticoagulantes seria a retirada definitiva deste medicamento. Para aqueles pacientes que têm indicação do uso do anticoagulante por tempo limitado, este deve ser um fato tranquilizador. No entanto, muitos necessitam do uso estendido de anticoagulantes, e medidas alternativas e paliativas podem e devem ser oferecidas. Uma vez excluídas outras causas e diagnosticado que a alopecia apresentada é, de fato, secundária à anticoagulação, os benefícios e a necessidade da manutenção da medicação anticoagulante por um tempo determinado devem ser claramente discutidos entre o paciente e o médico assistente. Pacientes que farão uso do anticoagulante por períodos mais curtos, entre 3 e 6 meses, podem não necessitar de uma intervenção terapêutica específica e, sim, apenas de esclarecimento e orientação. Dessa forma, o paciente terá mais segurança e tranquilidade para lidar com esse efeito adverso e minimizar a repercussão disso na sua qualidade de vida.

CONCLUSÃO

A alopecia é uma complicação comum da terapia anticoagulante, ocorrendo com todos os tipos de anticoagulantes em incidências diferentes, iniciando-se do primeiro ao sexto mês de tratamento. Esta condição causa uma perda na região frontotemporal, estendendo-se posteriormente pelo resto do couro cabeludo, mas que, em geral, reverte após a cessação do uso da medicação. Quando há indicação de anticoagulação prolongada, devem ser afastadas outras condições também associadas a alopecia e ponderado tratamento dermatológico adjuvante.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. *VigiBase: the database of suspected adverse reaction reports*. 2017 [citado 2017 mar 13]. <http://vigibase.org/>
2. Wang YY, Po HL. Enoxaparin-induced alopecia in patients with cerebral venous thrombosis. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(5):513-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.2006.00769.x>. PMID:16958830.
3. Christopoulou EC, Filippatos TD, Elisaf MS. Non-haemorrhage-related adverse effects of rivaroxaban. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2017;2(2):108-12. <http://dx.doi.org/10.5114/amsad.2017.72533>. PMID:29379891.
4. Chretien B, Besnard A, Sassié M, et al. Rivaroxaban-induced hair loss. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(11):1413-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-015-1927-7>. PMID:26300206.
5. Watras MM, Patel JP, Arya R. Traditional anticoagulants and hair loss: a role for direct oral anticoagulants? A review of the literature. *Drugs Real World Outcomes*. 2016;3(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s40801-015-0056-z>. PMID:27747798.
6. Poquet J, Jorret JE, Palés Argullós A, Portis Espinosa MT. Acenocoumarol-induced alopecia: report of three cases. *Farm Hosp*. 2000;24(5):314-8.
7. Weyand AC, Shavit JA. Agent specific effects of anticoagulant induced alopecia. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(1):90-2. <http://dx.doi.org/10.1002/rth2.12001>. PMID:29057391.
8. Frishman WH, Brosnan BD, Grossman M, Dasgupta D, Sun DK. Adverse dermatologic effects of cardiovascular drug therapy: part II. *Cardiol Rev*. 2002;10(4):230-46. <http://dx.doi.org/10.1097/00045415-200207000-00008>. PMID:12144734.
9. Santos FC, Maffei FHA, Carvalho LR, et al. Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo de coorte prospectivo. *J Vasc Bras*. 2006;5(3):194-202. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492006000300007>.
10. Leong WA. Case studies in anticoagulation management. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;25(1):78-84. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-007-0109-6>. PMID:17906971.
11. Gamonal S, Gamonal A. *Tricologia*. HU Rev. 1999;25(2):118-37.
12. Gelbricht V, Koehler C, Werth S, et al. Hair loss is a potential side effect of novel oral anticoagulants—findings from the Dresden noac registry. *Blood*. 2012;120(21):1173. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V120.21.1173.1173>.
13. Thiedke CC. Alopecia in women. *Am Fam Physician*. 2003;67(5):1007-14. PMID:12643360.
14. Patel M, Harrison S, Sinclair R. Drugs and Hair Loss. *Dermatol Clin*. 2013;31(1):67-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2012.08.002>. PMID:23159177.
15. Varothai S, Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(3):217-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-014-0077-5>. PMID:24848508.
16. Stoehr JR, Choi JN, Colavincenzo M, Vanderweil S. Off-label use of topical minoxidil in alopecia: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(2):237-50. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-018-0409-y>. PMID:30604379.

Correspondência

Marcos Arêas Marques
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Hospital
Universitário Pedro Ernesto, Unidade Docente Assistencial de
Angiologia
Rua Assunção, 217/704 - Botafogo
CEP 22251-030 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil
Tel.: (21) 99859-0160
E-mail: mareasmrques@gmail.com

Informações sobre os autores

MAM - Médico angiologista, Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UERJ); Médico angiologista, Serviço de Cirurgia Vascular, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).
CLLP - Professora adjunta, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
ALMM e JMV - Médicas angiologistas, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
CCAG - Mestre em Dermatologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
ATCR - Professora adjunta, Departamento de Saúde da Família, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia (UFBA); Professora, Escola Bahia de Medicina e Saúde Pública; Pneumologista/intensivista e Diarista, Unidade de Emergência, Hospital Jorge Valente.
CSM - Médica pós-graduanda, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: CSM, MAM
Análise e interpretação dos dados: CSM, CCAG, MAM, ATCR
Coleta de dados: CSM, CCAG, MAM
Redação do artigo: CSM, CCAG, MAM, ATCR
Revisão crítica do texto: CSM, CLLP, ALMM, JMV, CCAG, MAM, ATCR
Aprovação final do artigo*: CSM, CLLP, ALMM, JMV, CCAG, MAM
Análise estatística: N/A.
Responsabilidade geral pelo estudo: MAM

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao
J Vasc Bras.