

## PESQUISA E RELATÓRIOS

### **Alterações na coloração do cabelo induzidas por medicamento**

J. G. Bublin e D. F. Thompson\*

*Faculdade de Farmácia, University of Oklahoma Health Sciences Center, Cidade de Oklahoma, OK 73117 e*

*\*Departamento de Prática em Farmácia, Southwestern Oklahoma State University, Weatherford, OK 73096, EUA*

#### **RESUMO**

**Alterações na coloração do cabelo induzidas por medicamento não são um evento adverso comum de medicações. Uma ampla variedade de medicamentos foi envolvida na causa de alterações na coloração do cabelo, porém, poucos apresentaram dados que apóiam uma relação verdadeira. Dentre os medicamentos relatados, cloroquina e agentes quimioterápicos para câncer apresentaram a melhor evidência para apoiar uma associação. Outros medicamentos aguardam dados confirmatórios, como o ácido *p*-aminobenzóico, pantotenato de cálcio, antralina, quinofórmio, mefenesina, minoxidil, propofol, ácido valpróico e verapamil. As causas induzidas por medicamento devem ser consideradas em qualquer paciente com alterações não explicadas na coloração do cabelo.**

#### **INTRODUÇÃO**

Várias doenças e agentes químicos têm sido implicados na alteração da pigmentação capilar. Escurecimento do cabelo foi observado com doença de Addison e diversos distúrbios pós-inflamatórios, enquanto o clareamento

pode se manifestar com hipertiroidismo e diversos distúrbios genéticos (1-3). Exposições acidentais ou industriais à arsênio, cobalto, chumbo, mercúrio ou prata resultaram em alterações na coloração do cabelo, variando de azul a verde e preto (1,4). O cabelo verde, secundário a altos níveis de cobre na água também foi documentado na literatura (5-10). Várias medicações também têm sido envolvidas em alterações da coloração do cabelo. Tais alterações podem se manifestar como clareamento ou escurecimento do pigmento original, ou uma cor completamente nova. A descrição na literatura sobre alterações na coloração do cabelo induzida por medicamento varia muito em qualidade. Portanto, uma avaliação crítica desta literatura é necessária para determinar quais medicamentos podem estar envolvidos em alterações da coloração capilar.

#### **CLOROQUINA**

A hipopigmentação capilar induzida por cloroquina está bem documentada. Foi observada pela primeira vez em 1948 por Alving *et al* (II) em um estudo sobre a toxicidade da cloroquina. O estudo foi realizado para determinar se longos períodos de administração da cloroquina poderiam ser empregados para supressão da malária sem reações adversas sérias. O estudo envolveu dois grupos de 20 homens saudáveis. Um grupo recebeu 500 mg de base de cloroquina semanalmente, por 52 semanas enquanto o segundo grupo recebeu 300 mg diariamente por 11 semanas, seguido por 500 mg semanalmente por 41 semanas adicionais. Ocorreu descoloramento do cabelo em todos os cinco voluntários loiros no grupo com administração diária e possivelmente um de dois loiros no grupo com administração semanal. Todas as alterações na coloração capilar foram

observadas logo após a décima primeira semana de estudo. A coloração original do cabelo retornou em todos os voluntários após uma redução na dose para 500 mg semanalmente. O descoloramento do cabelo foi uma reação inesperada à administração de cloroquina; assim, maiores informações não estavam disponíveis. O grupo de estudo era pequeno demais para conclusões definitivas, porém, as observações a respeito da administração e da coloração capilar original foram confirmadas em relatórios posteriores. No estudo de Alving *et al.*, o mecanismo por trás da hipopigmentação capilar era desconhecido, porém, estudos mais recentes abordaram especificamente esta questão.

A cloroquina parece clarear somente indivíduos com cabelos de tons loiro, castanho claro e avermelhados. Existe a teoria de que a síntese de feomelanina (pigmento amarelo avermelhado) é inibida através da cloroquina com pequeno efeito sobre a melanina tirosina (pigmento castanho escuro – preto) (12). Saunders *et al* (13) tentou esclarecer o mecanismo de hipopigmentação capilar da cloroquina em um estudo envolvendo a cor das penas de filhotes de frango. Durante o estudo, a cloroquina, em uma concentração  $3 \times 10^3$  M(0,1 ml), foi introduzida no saco vitelínico de um frango *Rhode Island Red* 15 dias antes de chocar. O frango foi utilizado devido à semelhança entre a cor de suas penas e o tom capilar loiro avermelhado humano. Um experimento semelhante foi realizado com um frango *Black Minorca*. O estudo demonstrou uma inibição do pigmento amarelo avermelhado nas penas do frango *Rhode Island Red* em comparação ao controle, sem efeito sobre o pigmento escuro das penas do frango *Black Minorca*. Estes dados apóiam a hipótese de que a cloroquina induz a

hipopigmentação em **mechas** de cabelo. Shavill (14) relatou que o cabelo com descoloração induzida por cloroquina apresentou uma fluorescência branco-azulada, semelhante à da solução de sal de cloroquina, quanto vista sob a luz de Wood. Isso seria sugestivo de que a cloroquina se deposita no cabelo no lugar do pigmento natural (15). A variação de cor da cloroquina pode envolver o cabelo no couro cabeludo, bem como sobancelhas, cílios, axilas e pêlos púbicos. A reação é reversível de acordo com a redução da administração ou descontinuação do medicamento (11-13,15). Um relato de caso por Goldman e Preston (16) observou a resolução do pigmento capilar em uma criança tratada por conta de esclerodermia linear enquanto a cloroquina ainda estava sendo administrada. A cor normal do cabelo também pode voltar se a hidroxicloroquina for substituída por cloroquina (13,15). Entretanto, o clareamento capilar induzido por hidroxicloroquina foi observado por Scherbel *et al.* (17) em um voluntário que recebeu 600 mg diariamente por 2 meses. A cor original do cabelo do voluntário não foi observada. Vários outros estudos relataram hipopigmentação do cabelo induzida por cloroquina (Tabela 1).

**Tabela 1.** Alterações na coloração do cabelo induzidas por cloroquina

Voluntários	Administração diária	Tempo até a reação observada	Cor original	Cor alterada	Distribuição	Resolução	Referência
1	500 mg semanal	11 semanas	Loiro	Descolorido	Couro cabeludo	NR	11
5	300 mg	11 semanas	Loiro	Descolorido	Couro cabeludo	Sim (dose reduzida)	11
4	250 – 1000 mg	NR	Loiro, castanho claro	Despigmentação	Couro cabeludo	NR Sim	13
2	250-750 mg	NR	Vermelho, loiro avermelhado	Clareado, despigmentação	Couro cabeludo Sobrancelhas, cílios, ,couro cabeludo	(dose reduzida ou medicamento d/c)	13
2	250-750 mg	12-16 semanas	Vermelho, loiro avermelhado	Clareado, despigmentação	Couro cabeludo Sobrancelhas, cílios, ,couro cabeludo	NR Sim	13
2	250-750 mg	8 semanas	Vermelho, castanho claro	Clareado, despigmentação	Couro cabeludo	(medicamento d/c)	13
1	400 mg	11 semanas	Castanho médio	Branco	Sobrancelha, couro cabeludo	Sim (medicamento d/c)	14
3	250-500 mg	11-16 semanas	Castanho médio	Loiro, descolorido	Cílios, púbis, couro cabeludo	d/c ou dose reduzida)	15
3	750-2000 mg	> 12 semanas	NR	Descolorido, acinzentado	Couro cabeludo	NR	17
2	250 mg	NR	Vermelho, loiro	Clareado	Couro cabeludo Sobrancelhas, couro cabeludo	NR	18
1	200 mg	24 semanas	NR	Descolorido	Couro cabeludo	NR Sim	19
1	400 mg	20 semanas	Loiro escuro	Loiro	Couro cabeludo Axilas, corpo, sobrancelha, cílios, púbis, couro cabeludo	(dose reduzida)	19
1	100 mg+	4 semanas	Vermelho escuro	Clareado	Couro cabeludo	NR	20

NR = não relatado.

d/c = descontinuado.

\* Nenhuma outra medicação relatada.

+ Insuficiência renal severa (CrCl &lt;10 ml/min)

### QUIMIOTERAPIA PARA CÂNCER

Agentes quimioterápicos são associados à alopecia como uma consequência de sua

toxicidade. Além disso, vários casos envolvendo alterações no pigmento capilar secundário à quimioterapia foram relatados.

**Tabela 2.** Alterações na coloração capilar induzidas por quimioterapia\*

Voluntários	Medicações	Duração	Novo crescimento pós-alopecia	Cor original	Cor alterada	Distribuição	Resolução	Referência
3	Cisplatina	NR	Sim	NR	Mais claro	Couro cabeludo	NR	21
11	Cisplatina	NR	Sim	NR	Mais escuro	Couro cabeludo	NR	21
5	Cisplatina	NR	Sim	NR	alterada'	Couro cabeludo	NR	21
1	Ciclofosfamida Bleomicina, CCNU	NR	Sim	Vermelho claro	Preto	Couro cabeludo	NR	22
1	Ciclofosfamida Adriamicina, 5-FU, ciclofosfamida,	q 5-6 semanas por 1 ano, Mensalmente por 1 ano, então: q por 3 meses	Sim	Loiro apagado	Castanho escuro	Couro cabeludo	NR	23
1	Vincristina Bleomicina, doxorubicina, vincristina	q 15 dias por 2 meses	Sim	Castanho claro	Castanho escuro	Couro cabeludo Corpo	Não (5 anos depois da quimio) Não (3 anos depois da quimio)	23
1			Não	Preto	Vermelho	Têmporas	NR	24

NR = não relatado.

\*Nenhum outro medicamento relatado.

**Tabela 3.** Alterações na coloração do cabelo induzidas por ácido *p*-aminobenzóico\*

Voluntários	Administração diária (g)	Tempo até a reação observada (meses)	Cor original	Cor alterada	Distribuição	Resolução	Referência
2	200 mg+	2-3	Grisalho	Castanho dourado Castanho avermelhado	Couro cabeludo	NR	25
1	12-15	2.5	Grisalho	Castanho médio	Couro cabeludo	NR	26
1	18-21	2	Grisalho	Escurecido	Couro cabeludo	NR	26
1	14	2.5	Branco	Escurecido	Couro cabeludo	NR	26
1	12 12-24 por 26 semanas, então:	6	Grisalho	Escurecido	Couro cabeludo	NR	26
1	6-8	10	Castanho claro/grisalho	Castanho escuro	Couro cabeludo	NR	26

NR = não relatado.

\*Nenhuma outra medicação relatada, a menos que observada.

+Outras medicações: 100 mg/dia de pantotenato de cálcio, 50 g/dia de levedura de cerveja.

**Tabela 4.** Alterações na coloração do cabelo induzidas por medicação

Voluntários	Medicação	Dosagem diária	Tempo até observar a reação	Cor original	Cor alterada	Distribuição	Resolução	Medicações adjuntivas	Referências
1	Antralina 0,25% com ácido salicílico 1%	Tópico	12 h	Branco	Loiro	Couro cabeludo	Sim (semanas depois)	NR	27
2	Quinofórmio em creme 3%	Tópico	10 dias	Branco	Ruivo	Couro cabeludo	NR	NR	28
3	Mefenesina	10-12 g	3-4 meses	Castanho escuro	Loiro	Couro cabeludo	Sim (medicamento d/c)	NR	29
1	Minoxidil	2,5 mg a cada dois dias	7 meses	Preto	Ruivo	Têmporas	Sim (3 meses depois)	AIOH, ácido fólico, sulfato ferroso, prednisona, propranolol	30
1	Propofol	140 mg de uma única vez	2 dias	Castanho claro	Verde	Púbis, couro cabeludo	Sim (3 meses depois)	Atropina, fentanila, óxido nítrico, proclorperazina	31
1	Ácido valpróico	71,4 mg/kg	10 meses	Preto	Loiro claro	Couro cabeludo	Não	NR	32
1	Verapamil SR	240 mg	12 meses	Grisalho	Preto	Couro cabeludo	NR	Bendrofluazida, captopril	33

NR = não relatado

d/c = descontinuado

Os esquemas de tratamento freqüentemente envolvem medicamentos múltiplos, portanto, discernir o(s) agente(s) causador(es) pode ser difícil. A cisplatina é associada ao novo crescimento pós-alopecia tanto do cabelo mais claro quanto do mais escuro. Em um estudo por Robinson e Jones (21), 69 voluntários do sexo masculino, tratados anteriormente com um esquema quimioterápico com cisplatina para câncer de células germinativas metastáticas, responderam a um questionário sobre alterações na pigmentação capilar. O tempo médio desde a interrupção da quimioterapia foi de 1 ano. Todos exceto um voluntário apresentaram alopecia e novo crescimento subsequente após tratamento quimioterápico. Dezenove dos 69 responsivos relataram alterações na coloração do cabelo após novo crescimento. Onze voluntários relataram novo crescimento de cabelo em tom mais escuro, três de tom mais claro e cinco voluntários não forneceram informações. Dois dos responsivos observaram um retorno a sua coloração capilar original em um período de 2 anos após interrupção da quimioterapia. Os mecanismos envolvidos nas alterações da coloração capilar são desconhecidos. Maiores informações sobre administração, duração do tratamento ou medicações adjuvantes não estão disponíveis, assim, conclusões concretas a respeito da cisplatina como agente causador não podem ser determinadas. Estes relatos de caso, assim como a maior parte das alterações da coloração capilar induzida por quimioterapia, são anedóticos, com pouca confirmação clínica. Relatos de caso e cartas envolvendo diversos agentes quimioterápicos têm sido documentados na literatura (Tabela 2). Informações completas implicando um agente específico são limitadas; assim,

conclusões específicas não podem ser elucidadas. Entretanto, parece que os agentes quimioterápicos para câncer como uma classe apresentam o potencial para causar alterações na coloração do cabelo em determinados indivíduos.

### **ÁCIDO *p*-AMINOBENZÓICO**

Relatos de caso sobre alterações na coloração do cabelo de castanho claro para escuro e de escurecimento de cabelo grisalho foram descritas como secundárias ao ácido *p*-aminobenzóico (PABA) (Tabela 3). Em um estudo de Brandaleone *et al.* (25), PABA e pantotenato de cálcio foram avaliados para determinar qual agente afeta a pigmentação do cabelo grisalho. Trinta e três voluntários com cabelos em tom branco, cinza ou acinzentado foram designados de modo não-aleatório em três grupos. Os dois primeiros grupos receberam diversas combinações de 200 mg de PABA, 100mg de pantotenato de cálcio e 50 mg de levedura de cerveja por 6-8 meses. O terceiro grupo recebeu 20 mg de pantotenato e 3,5 g de levedura de cerveja por 6-10 meses. Dezesete dos 33 voluntários não apresentaram quaisquer alterações na coloração capilar. Catorze participantes observaram alterações leves, enquanto dois apresentaram alterações definitivas na coloração do cabelo. Estas duas alterações foram observadas em homens recebendo as três medicações e se tornaram aparentes 2-3 meses depois do início do esquema terapêutico. Estes dois homens reverteram a coloração de grisalho para a cor capilar natural de castanho dourado e castanho avermelhado. Os indivíduos que receberam somente pantotenato de cálcio e levedura de cerveja não apresentaram quaisquer alterações significativas na coloração do cabelo. O pequeno número de voluntários no estudo e a inconsistência das alterações na

pigmentação capilar nos indivíduos recebendo as três medicações não permitem quaisquer conclusões definitivas.

#### **MEDICAMENTOS MISCELÂNEOS**

Relatos de caso e cartas de outras alterações na coloração do cabelo induzidas por medicação são diversas. (Tabela 4) O mecanismo pelo qual estes agentes exercem suas alterações na pigmentação capilar é desconhecido. A falta de informações a respeito de administração, duração do tratamento, medicações adjuvantes ou condições de doença inerentes em tais relatos tornam difíceis as conclusões. Poucos casos são confirmados com descontinuação ou reintrodução do agente suspeito. Cada caso deve ser considerado de forma independente e todas as possibilidades de causa medicamentosa ou causa não-medicamentosa devem ser exploradas.

Somente o tempo e dados posteriores elucidarão a incidência real das alterações na pigmentação capilar induzidas por medicamento.

#### **CONCLUSÃO**

Várias medicações têm sido implicadas na alteração da pigmentação capilar. Enquanto a cloroquina e determinados agentes quimioterapêuticos apresentam maior evidência para apoiar sua associação a alterações na coloração do cabelo induzidas por medicamento, relatos envolvendo PABA, pantotenato de cálcio e outras medicações são menos conclusivos. Os mecanismos por trás da maior parte destas reações são desconhecidos. Como tais reações acabam prevalecendo, médicos e farmacêuticos devem estar atentos sobre a possibilidade de causas induzidas por medicamento em alterações na coloração do cabelo.

## REFERÊNCIAS

1. Waisman M. (1990) Pigmentary changes of hair. In: *Clinical Dermatology* ed Demis DJ, pp. 1-4. JB Lippincott Company, Philadelphia.
2. Pinkus H. (1960) Postinflammatory hair darkening. *Archives of Dermatology*, **82**, 155-156.
3. Cline DJ. (1988) Changes in hair color. *Dermatology Clinics*, **6**, 295-303.
4. Juhlin L., Ortonne JP. (1986) Red scalp hair turning dark-brown at 50 years of age. *Acta Dermatologica Venereologica*, **66**, 71-73.
5. Person JR. (1985) Green hair: Treatment with a penicillamine shampoo. *Archives of Dermatology*, **121**, 717-718.
6. Goldschmidt H. (1979) Green hair. *Archives of Dermatology*, **115**, 1288.
7. Tosti A, Mattioli D, Misciali C. (1991) Green hair caused by copper present in cosmetic plant extracts. *Dermatologica*, **182**, 204-205.
8. Burnett JW. (1989) Copper. *Cutis*, **43**, 322.
9. Nordlund JJ, Hartley C, Fister J. (1977) On the cause of green hair. *Archives of Dermatology*, **113**, 1700.
10. Melnik BC, Plewig G, Daldrup T, Borchard F, Pfeiffer B, Zahn, H. (1986) Green hair: Guidelines for diagnosis and therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **15**, 1065-1068.
11. Alving AS, Eichelberger L, Craige B, Jones R, Whorton CM, Pullman TN. (1948) Studies on the chronic toxicity of chloroquine. *Journal of Clinical Investigations*, **27**, 60-65.
12. Levantine A, Almeyda J. (1973) Drug induced changes in pigmentation. *British Journal of Dermatology*, **89**, 105-112.
13. Saunders TS, Fitzpatrick TB, Seiji M, Brunet P, Rosenbaum EE. (1959) Decrease in human hair color and feather pigment of fowl following chloroquine diphosphate. *Journal of Investigative Dermatology*, **33**, 87-90
14. Sharvill DE. (1955) Bleaching of hair by chloroquine. *British Medical Journal*, **1**, 1035.
15. Dall JLC, Keane JA. (1959) Disturbances of pigmentation with chloroquine. *British Medical Journal*, **1**, 1387-1389.
16. Goldman L, Preston RH. (1957) Reactions to chloroquine observed during the treatment of various dermatologic disorders. *American Journal of Tropical Medicine*, **6**, 654-657.
17. Scherbel AL, Harrison JW, Atdjian M. (1958) Further observations on the use of 4-aminoquinoline compounds in patients with rheumatoid arthritis or related diseases. *Cleveland Clinics Q*, **25**, 95-111.
18. Tye MJ, Schiff BL, Collins SF, Baler GR, Appel B. (1954) Chronic discoid lupus erythematosus : Treatment with daraprim and chloroquine diphosphate. *New England Journal of Medicine*, **251**, 52-55.
19. Fund H. (1956) Chloroquine and bleaching of hair. *British Medical Journal*, **2**, 300.
20. Dupre A, Ortonne JP, Viraben R, Arfeux F. (1985) Chloroquine-induced hypopigmentation of hair

- and freckles. *Archives of Dermatology*, **121**, 1164-1166.
21. Robinson A, Jones W. (1989) Changes in scalp hair after cancer chemotherapy. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* **25**(1), 155-156.
22. Falkson G, Schulz EJ. (1962) Skin changes in patients treated with 5-fluorouracil. *British Journal of Dermatology*, **74**, 229-236.
23. Gauci L, Serrou B. (1980) Changes in hair pigmentation associated with cancer chemotherapy. *Cancer Treatment Reports*, **64**, 193.
24. Loureiro C, Gill PS, Rarick M, Levine AM. (1987) Red hair and hyperpigmentation in a black man after chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, **5**, 1705-1706.
25. Brandaleone H, Main E, Steele JM. (1944) The effect of calcium pantothenate and para-aminobenzoic acid on gray hair in man. *American Journal of Medical Sciences*, **208**, 315-321.
26. Zarafonitis CJD. (1950) Darkening of gray hair during para-aminobenzoic acid therapy. *Journal of Investigative Dermatology*, **15**, 399-401.
27. Rogers MJ, Whitefield M, Marks VJ. (1988) Yellow hair discoloration due to anthralin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **19**, 370-371.
28. Bandmann H J, Speer, U. (1984) Red hair after application of chionoform. *Contact Dermatitis*, **10**(2), 113.
29. Spillane JD (1963) Brunette to blonde: Depigmentation of hair during oral treatment with mephenesin. *British Medical Journal*, **1**, 997-1000.
30. Ingles RM, Kahn T. (1983) Unusual hair changes with minoxidil therapy. *International Journal of Dermatology*, **22**, 120-122.
31. Callander CC, Thomas JS, Evans CJ. (1989) Change in hair colour induced by valproic acid. *Development Medicine and Child Neurology*, **23**, 386-387.
32. Herranz JL, Arteaga R, Armijo JA. (1981) Change in hair colour induced by valproic acid. *Development Medicine and Child Neurology*, **23**, 386-387.
33. Read GM. (1991) Verapamil and hair colour change. *Lancet*, **338**, 1520.