

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

Marcella Nascimento e Silva

**Administração de minoxidil por via oral e em baixa dose como estratégia de
tratamento de alopecia de padrão feminino**

Juiz de Fora
2020

Marcella Nascimento e Silva

**Administração de minoxidil por via oral e em baixa dose como estratégia de
tratamento de alopecia de padrão feminino**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde da
Universidade Federal de Juiz de Fora,
como requisito para a obtenção do título
de Mestre em Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Nádia Rezende Barbosa Raposo

Co-orientador: Prof. Dr. Paulo Müller Ramos

Juiz de Fora

2020

Marcella Nascimento e Silva

Administração de minoxidil por via oral e em baixa dose como estratégia de tratamento de alopecia de padrão feminino

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Saúde.

Aprovada em: ___/___/___:

BANCA EXAMINADORA:

Prof.^a Dr.^a Nádia Rezende Barbosa Raposo
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Paulo Müller Ramos
Universidade Estadual Paulista

Prof.^a Dr.^a Maria Cristina Mansur
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dr.^a Gisele Viana de Oliveira
Instituto Mário Penna

*À minha família, minha fonte de amor
incondicional.*

AGRADECIMENTOS

Na medicina aprendemos que o médico precisa ter empatia, ou seja, sentir o que sentiria uma outra pessoa caso estivesse na mesma situação vivenciada por ela. Quando eu atendo um paciente com alopecia eu consigo sentir a dor da ausência dos cabelos e é o que me motiva a buscar sempre o melhor, por eles e para eles.

Concluir esse mestrado e, ao mesmo tempo trabalhar como dermatologista em tempo integral, não foi uma tarefa fácil. Portanto, devo agradecer primeiramente a minha orientadora Professora Doutora **Nádia Rezende Barbosa Raposo** pela paciência e por todo conhecimento me ofertado de maneira sempre gentil e com muita ética. Ao **Professor Doutor Paulo Müller Ramos**, por me dar as diretrizes e me guiar para as melhores decisões. Ao estatístico **Márcio Roberto Silva**, pelo auxílio na realização deste projeto.

Agradeço também a meus pais **André Luiz Almeida Silva e Rosângela de Fátima Nascimento e Silva**, que são grandes médicos, por me ensinar que devemos oferecer o melhor de nós com bondade e ternura. À minha irmã **Rafaella Nascimento e Silva**, gêmea de corpo e de alma, por me motivar a persistir. Ao meu irmão **Matheus Nascimento e Silva**, por sempre me mostrar o lado alegre da vida.

Ao meu marido **Gustavo Mattos Teixeira Soares**, pelo constante apoio para conclusão desta etapa. Às queridas **Filomena Lourenço dos Santos Raso, Silvia Augusta do Nascimento, Jussara Almeida Chaves Pereira, Jânia Maria Silva da Luz e Juliana Aparecida da Silva Moreira**, por me darem o suporte que preciso.

Aos meus tios **Silvio César Almeida Silva, Marcos Enrique Almeida Silva, Ricardo Fernando Almeida Silvia, José Maria Chaves Pereira, Dulcemar Machado Almeida, Regina Coeli Nunes Cabral Silva**; aos meus cunhados **Ricardo Nogueira Louzada e Ana Luiza Fazza**; primos e demais amigos e familiares, por sempre vibrarem com minhas conquistas.

Por último, e mais importante, obrigada Deus e equipe espiritual pela proteção e por me dar calma que precisei e preciso para continuar persistindo nos meus sonhos.

"Mais cedo ou mais tarde, quem cativa a vitória
é aquele que crê plenamente: Eu conseguirei! "
Napoleon Hill

RESUMO

Introdução: Alopecia de padrão feminino (APF) é a principal causa de perda capilar em mulheres. O minoxidil por via tópica é a única terapia aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA), porém devido a sua intolerância cosmética, a adesão ao tratamento tornou-se um problema. Portanto, minoxidil oral (MO) e em baixa dose vem sendo utilizado no tratamento da APF. **Objetivos:** Avaliar a eficácia e a segurança do MO em duas diferentes doses diárias (0,25 e 1,0mg) no tratamento da APF como estratégia para melhoria clínica, dermatoscópica e de qualidade de vida. **Métodos:** Foi conduzido um ensaio clínico duplo-cego em 30 mulheres entre 18-70 anos, com diagnóstico de APF nos estágios 2-5 de Sinclair. As mulheres foram aleatoriamente randomizadas para receber 0,25 mg ou 1 mg de MO, uma vez ao dia, durante 24 semanas. O desfecho primário foi a comparação da contagem de fios na área alvo previamente marcada com uma tinta de tatuagem e analisada com *software* ImageJ Fiji (ImageJ; US National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, EUA). A eficácia do tratamento foi avaliada por meio de fotografia global padronizada; a qualidade de vida e os efeitos colaterais foram avaliados através de questionários autorreferidos. **Resultados:** 26 mulheres completaram o estudo, sendo 14 do grupo 1 (minoxidil 0,25 mg/dose). Ambos os grupos foram homogêneos quanto ao grau e tempo de alopecia. Apenas o grupo 2 (minoxidil 1mg/dia) obteve uma melhora estatisticamente significativa na contagem de fios ($p < 0,001$). Nestas pacientes, a variação média da contagem após o tratamento (23,58; IC 95% 15,57 a 31,59) foi considerada significativamente maior ($p = 0,017$) que no grupo 1 (6,78; IC 95% -3,94 a 17,51). Foi possível determinar uma equação de previsão da contagem de fios após 6 meses com a dose de 1 mg, sendo Y (quantidade de fios depois estimada) = $0,80x + 71,53$ (quantidade de fios no início). A comparação fotográfica global demonstrou que as notas médias, independente do avaliador, do grupo 2 foram maiores ($p = 0,036$) do que o grupo 1. Ambos os grupos apresentaram melhora na qualidade de vida ($p < 0,001$). A hipertricose facial foi relatada em dois pacientes do grupo 2. **Conclusão:** O minoxidil oral em baixa dosagem mostrou-se seguro e eficaz no tratamento da APF e a dose diária de 1 mg propiciou a melhora significativa na contagem de fios em relação a dose de 0,25 mg.

Palavras-chave: Alopecia, Minoxidil, Administração Oral, Feminino, Hipertricose.

ABSTRACT

Introduction: Female pattern hair loss (FPHL) is the main cause of hair loss in women. Topical minoxidil is the only treatment approved by the Food and Drug Administration (FDA). However, its topical use leads to several cosmetic issues, and the adherence to treatment is a major problem. Therefore, low-dose oral minoxidil (OM) has been used lately to approach FPHL. **Objectives:** We aimed to evaluate the efficacy and safety of OM in two different daily doses (0.25 and 1.0mg) in the treatment of FPHL as a strategy for improving the clinic, dermatoscopy and quality of life. **Methods:** a double-blind clinical trial was conducted on 30 women with ages between 18-70 years, diagnosed as having FPHL Sinclair's Stages 2-5. Women were randomly assigned to receive 0.25mg or 1.0mg OM, once daily, during 24 weeks. The hair shafts count in a target scalp area previously marked with a tattoo ink was performed with software ImageJ Fiji (ImageJ; US National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, EUA). The efficacy of the treatment was evaluated by means of standardized global photography; the quality of life and side-effects were assessed by means of a self-reported questionnaire. **Results:** Twenty-six women completed the trial, 14 from group 1 (minoxidil 0.25 mg/ day). Both groups were homogeneous in terms of the stage and duration of alopecia. Only group 2 (n=12, minoxidil 1 mg / day) had a statistically significant improvement in the hair density ($p < 0.001$). In these patients, a mean improvement in the count after treatment (23.58; 95% CI 15.57 to 31.59) was considered greater ($p = 0.017$) than the group 1 (6.78; 95% CI -3.94 to 17.51). It was possible to determine a prediction equation for counting hair shafts after 6 months with a dose of 1 mg: Y (estimate hair shafts after treatment) = $0.80x + 71.53$ (hair shafts at the beginning). The global photographic comparison showed that the mean scores for group 2 were higher ($p = 0.036$) than group 1. Both groups had improved quality of life ($p < 0.001$). Facial hypertrichosis was reported on two patients from group 2. **Conclusion:** Low-dose oral minoxidil was shown to be safe and effective to treat FPHL, and the daily dose of 1mg provided significantly better results than the 0.25mg daily dose.

Keywords: Alopecia; Minoxidil; Administration, Oral; Female; Hypertrichosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração	Descrição	Página
Figura 1	O processo de biossíntese de andrógenos.	22
Figura 2	Divisão anatômica do couro cabeludo.	25
Figura 3	Acentuação frontal na alopecia de padrão feminino.	26
Figura 4	Escala de classificação da gravidade da alopecia proposta por Hamilton.	28
Figura 5	Escala de classificação de gravidade proposta por Norwood-Hamilton.	28
Figura 6	Escala de classificação proposta por Ludwig em três estágios.	29
Figura 7	Escala de classificação proposta por Sinclair em 5 pontos.	30
Figura 8	Tricoscopia da alopecia de padrão feminino.	31
Figura 9	Estudo histopatológico do fio de cabelo.	32
Figura 10	Escala visual de queda proposta por Sinclair.	34
Figura 11	Escala visual de queda proposta por Martínez-Velasco e colaboradores para mulheres caucasianas de cabelos cacheados e grossos.	35
Figura 12	Escala visual de queda proposta por Martínez-Velasco e colaboradores para mulheres caucasianas de cabelos cacheados e grossos.	36
Figura 13	Escala visual de queda proposta por Martínez-Velasco e colaboradores para mulheres caucasianas de cabelos cacheados e grossos.	37
Figura 14	Hipertricose facial desenvolvida pelo uso de minoxidil tópico a 5%.	39
Figura 15	Seleção das pacientes do estudo.	50
Figura 16	Esquema da intervenção e avaliação clínica realizadas neste estudo.	52
Figura 17	Gabarito circular acoplado a arco para localização e raspagem dos fios.	53
Figura 18	Imagem digital da dermatoscopia da região capilar sob análise.	54
Figura 19	Fotografia global de região frontoparietal.	54

LISTA DE TABELAS

Tabela	Descrição	Página
Tabela 1	Variáveis quantitativas que representam os dados clínicos e demográficos das pacientes do estudo.	58
Tabela 2	Variáveis qualitativas que representam os dados clínicos e demográficos das pacientes do estudo.	59
Tabela 3	Variáveis quantitativas ao longo do tempo demonstrando que não houve variação significativa durante o tratamento.	65

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico	Descrição	Página
Gráfico 1	Curva de ajuste da contagem de fios depois do tratamento com o minoxidil 1 mg/dia.	60
Gráfico 2	Comparação da variação da contagem de fios nas pacientes pertencentes aos grupos de tratamento em relação ao grau de alopecia.	61
Gráfico 3	Escores médios dos avaliadores para as pacientes pertencentes aos grupos de tratamento.	61
Gráfico 4	Pontuação média obtida para a escala visual de queda proposta por Sinclair nos grupos de tratamento em função do tempo.	63
Gráfico 5	Pontuação média obtida para a escala visual de queda proposta por Martínéz-Velasco e colaboradores nos grupos de tratamento em função do tempo.	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAG	Alopecia Androgenética
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>)
ALT	Alanina Aminotransferase
ANOVA	Análise de Variância
APF	Alopecia de Padrão Feminino
AST	Aspartato Aminotransferase
ATP	Trifosfato de Adenosina (do inglês <i>Adenosine Triphosphate</i>)
bpm	Batimento(s) por minuto
CP	Circunferência da Panturrilha
CID	Código Internacional de Doença
CFM	Conselho Federal de Medicina
cm	Centímetro (s)
DHT	Dihidrotestosterona
DIC	Delineamento Inteiramente ao Acaso
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (do inglês <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
dL	Decilitro
g	Gramas
HCG	Gonadotrofina Coriônica Humana (do inglês <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>)
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (do inglês <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
EMA	Agência de Medicina Europeia (do inglês <i>European Medicine Agency</i>)
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência Cardíaca
FDA	Administração de Comida e Medicamentos (do inglês <i>Food and Drug Administration</i>)
FGF-7	Fator de crescimento de Fibroblastos-7 (do inglês <i>Fibroblast growth factor 7</i>)
HE	Hematoxilina-Eosina
IC	Intervalo de Confiança
K	Potássio
kg	Kilograma

L	Litro
LLLT	Terapia de Laser de Baixa Potência (do inglês <i>Low Level Laser Light Therapy</i>)
m ²	Metro Quadrado
MARTÍNEZ-VELASCO	Escala de queda visual proposta por Martínez-Velasco
mEq	Miliequivalente
mg	Miligrama
ml	Mililitro
mm ³	Milímetro cúbico
mmHg	Milímetro de Mercúrio
MO	Minoxidil Oral
MOBD	Minoxidil Oral em Baixa Dose
MT	Minoxidil Tópico
mUI	Miliunidades internacionais
n	Número de participantes
NA	Não se aplica
NEG	Negativo
NR	Nenhum resultado
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAM	Pressão Arterial Média
PD	Pressão Diastólica
PS	Pressão Sistólica
PRP	Plasma Rico em Plaqueta
QV	Qualidade de Vida
RA	Receptor de Androgênio
RNA	Ácido Ribonucleico mensageiro (do inglês <i>Ribonucleic Acid</i>)
SINCLAIR	Escala de queda visual proposta por Sinclair
SHBG	Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (do inglês <i>Sex Hormone Binding Globulin</i>)
U	Unidade
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular (do inglês <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
WAA-QoL	<i>Women's Androgenetic Alopecia Quality of Life Questionnaire</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca registrada
>	Maior
≥	Maior ou igual
<	Menor
%	Porcentagem
β	Beta
α	Alfa
x	Vezes
+	Mais
/	Dividido
=	Igual
-	Menos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	18
2.1 GERAL	18
2.2 ESPECÍFICOS	18
3 REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1 ALOPECIA OU ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO	19
3.1.1 Definição e epidemiologia	19
3.2 PATOGÊNESE	21
3.3 FATORES HORMONAIS	24
3.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA	25
3.5 CLASSIFICAÇÃO DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMINO QUANTO AO TIPO E A GRAVIDADE	27
3.6 DIAGNÓSTICO	30
3.7 APRESENTAÇÃO HISTOLÓGICA	31
3.8 QUANTIFICAÇÃO DA QUEDA CAPILAR	33
3.9 TRATAMENTOS	37
3.10 MINOXIDIL	41
3.11.1 Minoxidil (administração oral)	44
4 MATERIAL E MÉTODOS	48
4.1 DESENHO DO ESTUDO	48
4.2 ASPECTOS ÉTICOS	48
4.3 SELEÇÃO DOS PACIENTES	49
4.3.1 Critérios de inclusão	49
4.3.2 Critérios de exclusão	49
4.4 DESCRIÇÃO DA INTERVENÇÃO	51
4.4.1 Casuística	51
4.4.2 Intervenção e Avaliação clínica	51
4.4.3 Exames laboratoriais	52

4.4.4 Instrumentos e medidas	52
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	55
4.5.1 Delineamento do estudo	55
4.5.2 Análise de dados	56
5 RESULTADOS	58
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO AMOSTRAL DO ESTUDO	58
5.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA	59
5.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA	62
5.4 AVALIAÇÃO DA QUEDA CAPILAR	62
5.5 AVALIAÇÃO DE OUTRAS VARIÁVEIS E DE EFEITOS ADVERSOS	64
6 DISCUSSÃO	66
7 CONCLUSÃO	74
8 REFERÊNCIAS	75
ANEXO A	Aprovação do Estudo no Comitê de Ética Pesquisa com SeresHumanos da UFJF.
APÊNDICE A	Termo de consentimento livre e esclarecido.
APÊNDICE B	Questionário utilizado.
APÊNDICE C	Exames laboratoriais das pacientes do estudo.

1 INTRODUÇÃO

A palavra alopecia vem do grego e significa raposa, em referência a habitual queda de pelos desse animal durante a vida (RAMOS; MIOT, 2015). A história sobre os cabelos é rica em mitos e lendas desde os egípcios, passando pelas civilizações grega e romana até os tempos modernos. Na Roma Antiga, a calvície era considerada com algo vergonhoso e de acordo com Suetonius, Júlio César penteou seu cabelo para esconder sua calvície. No século XVII foi realizado o primeiro simpósio dermatológico e o assunto foi “De capelli e peli”. Logo após esse evento, Malpighi descreveu a anatomia do couro cabeludo humano (DAWBER, 1987; GIACOMETTI, 1967).

Alopecia de padrão feminino (APF) é a principal causa de perda capilar em mulheres. Clinicamente, apresenta-se como uma rarefação difusa em região central de couro cabeludo, com preservação habitual de linha de implantação frontal (STARACE et al., 2020). Ela causa impactos sociais e psicológicos na qualidade de vida das pessoas, sobretudo, nos casos mais avançados (OLSEN, 2001; STARACE et al., 2020).

De acordo com Chadwick e Mann citados por Norwood (1975), Hipócrates a 400 a.C. observou que os pacientes eunucos e as crianças não possuíam alopecia e, portanto, relacionou a alopecia com os hormônios sexuais. O termo alopecia androgenética (AAG), na qual “andro” significa uma etiologia hormonal e “genética” refere-se à contribuição hereditária, foi primeiramente definido em 1960 por Orentreich, citado por Dawber (1987), após Hamilton (1942) demonstrar uma relação andrógeno-dependente em homens geneticamente predispostos. Neste mesmo ano, Hamilton (1960) relatou que nos homens calvos orquiectomizados e nos eunucos, que interromperam a suplementação de testosterona, a alopecia não progrediu.

Vários termos vêm sendo utilizados para denominar a alopecia difusa que acomete as mulheres, como calvície feminina e alopecia androgenética feminina. Enquanto nos homens a natureza hereditária e a dependência androgênica são bem estabelecidas, nas mulheres isso não está bem claro. A maioria das mulheres com APF não apresentam níveis aumentados de andrógenos, além de não responderem clinicamente tão bem aos antiandrogênicos quanto os homens. Por isso, o termo alopecia androgenética tem sido preterido por alopecia de padrão feminino (OLSEN et al., 2002a; RAMOS; MIOT, 2015).

A patogênese da APF envolve a miniaturização dos fios, redução da fase anágena e aumento de fios em queda. Em nível intracelular, ocorre a transformação da testosterona

em dihidrotestosterona (DHT) (MARTÍNEZ-VELASCO et al., 2017). Pode acometer todas as raças, sobretudo as caucasianas. As pacientes procuram atendimento médico devido à perda capilar difusa e aumento da queda capilar. A APF pode ser precipitada por condições que induzem um eflúvio telógeno, como o uso de fármacos, a perda de peso, o parto e o estresse agudo, de maneira que os fios em repilação, por ação da DHT, nascem miniaturizados (MARTÍNEZ-VELASCO et al., 2017; SINCLAIR et al., 2004). Clinicamente, apresenta-se como redução da densidade capilar em região central do couro cabeludo, ao redor da linha média, não cicatricial, com preservação da implantação frontal e, histologicamente, ocorre um processo de miniaturização (OLSEN, 2001). O diagnóstico precoce é importante para evitar a progressão da doença, enquanto a miniaturização está em estágio inicial e reversível. A dermatoscopia permite o diagnóstico nos estágios iniciais e o critério dermatoscópico que reflete a miniaturização é a diversidade no diâmetro das hastes capilares (SINCLAIR, 2015).

Os tratamentos atuais visam à redução da progressão da doença e melhora do quadro atual, apesar da inexistência de cura clínica. Não há tratamento considerado padrão-ouro e apenas o uso do minoxidil por via tópica é considerado como tratamento fortemente recomendado (MANABE et al., 2018). Todavia, devido sua intolerância cosmética em mulheres com cabelos longos, esse tratamento é descontinuado na maioria dos indivíduos, o que leva a uma regressão ao estágio basal em 6 meses (ADIL; GODWIN, 2017). Portanto, é importante a continuidade ao tratamento por longo período e de maneira interrupta.

Há estudos publicados com a utilização do minoxidil administrado pela via oral em baixa dose; todavia, no primeiro ensaio clínico (SINCLAIR, 2018), o minoxidil foi associado à espironolactona, a qual exibe ação antiandrogênica. Os demais estudos foram retrospectivos (JIMENEZ-CAUHE et al., 2019; RODRIGUES-BARATA et al., 2020; SINCLAIR; PERERA, 2017), ensaios clínicos (PIRMEZ; SALAS-CALLO, 2020) em população masculina ou ensaio clínico na população feminina comparando com o minoxidil de uso tópico (RAMOS et al., 2020a).

Portanto, a proposta deste estudo inédito foi a realização de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego em mulheres com APF em uso oral de minoxidil (0,25 mg e 1 mg), visando identificar a menor dose terapêutica eficaz.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar o uso oral de minoxidil (0,25 mg e 1 mg) por 6 meses, considerado como baixa dose, como estratégia de melhora do quadro clínico, dermatoscópico e da qualidade de vida das mulheres com APF.

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar a possível melhora clínica através da quantificação dos fios através da foto dermatoscópica.
- Avaliar a possível melhora clínica da APF através da comparação da fotografia global da região frontoparietal do couro cabeludo antes e após os 6 meses de tratamento, realizada por 4 avaliadores independentes.
- Avaliar o impacto da APF na qualidade de vida das pacientes; por meio questionário validado e traduzido, aplicado antes e após (6 meses) a intervenção.
- Analisar se houve a queda capilar inicial ao uso do minoxidil, devido ao mecanismo de liberação telógena imediata induzida por este fármaco.
- Comparar os resultados nos grupos tratados e verificar se a melhora ao uso de minoxidil oral é dose-dependente.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 ALOPECIA OU ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO

3.1.1 Definição e epidemiologia

A alopecia por mecanismo androgênico é principal causa de perda capilar em ambos sexos e possui um impacto psicológico importante (SALMAN et al., 2017; RUSSO et al., 2019). Segundo Brough e Torgerson (2017), é uma das doenças crônicas que mais demanda agendamentos em consultórios dermatológicos em todo mundo.

Nos homens, a condição andrógena-dependente é bem definida e uma predisposição genética é observada, por isso o termo alopecia androgenética (AAG) é utilizado e o código internacional de doença (CID) é o L.64. Enquanto nas mulheres o papel dos andrógenos não é tão bem estabelecido, assim como a baixa resposta à terapia antiandrogênica, o termo alopecia de padrão feminino (APF) é preferido (RAMOS; MIOT, 2015)

A APF pertence ao grupo das alopecias não cicatriciais. Habitualmente, inicia-se na terceira e na quinta décadas de vida, sobretudo após a menopausa e pode acometer mulheres a partir da adolescência (OLSEN, 2001). Clinicamente, apresenta-se como um afinamento difuso na região central de couro cabeludo com preservação da linha de implantação. Isso ocorre devido um processo de miniaturização folicular progressiva com redução da fase anágena (fase de crescimento) (STARACE et al., 2020).

De acordo com Starace e colaboradores (2020), a prevalência varia entre os grupos populacionais e aumenta com a idade. Sabe-se que a ausência de critérios diagnósticos universalmente aceitos para o diagnóstico dificulta os estudos populacionais (OLSEN, 2001).

Até a presente data, não há estudo populacional de prevalência no Brasil. A Sociedade Brasileira de Dermatologia, em 2006, traçou o perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil, na qual 57.343 pacientes foram consultados, sendo 66,5% mulheres. A AAG estava entre os 25 principais diagnósticos nas consultas, representando 1,5% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2006).

Em 2019, foi publicado um estudo retrospectivo multicêntrico com participação de 2.835 pacientes oriundos de clínicas especializadas em queda de cabelos na Europa, América, África e Austrália, sendo 72,7% do sexo feminino. O tipo mais frequente de alopecia foi AAG, correspondendo a 37,7% das alopecias na população estudada e 34,2% na população feminina (VAÑÓ-GALVÁN et al., 2019).

Norwood (2001) conduziu um estudo norte-americano realizado com 1.008 mulheres caucasianas e demonstrou uma prevalência geral da alopecia de 19%. A prevalência foi de 3% na terceira década de vida e um aumento gradual da mesma com a idade, chegando a 32% na nona década de vida.

No ano seguinte, Birch; Lalla e Messenger (2002) conduziram um estudo na Inglaterra no qual demonstraram também um aumento da prevalência com a idade, sobretudo após a menopausa. Em seu estudo, 6% das mulheres com menos de 50 apresentavam APF e 38% na faixa etária acima de 70 anos.

Em 2005, um estudo australiano realizado com 717 mulheres encontrou uma prevalência geral de 32%, sendo 13% na terceira década de vida e uma prevalência de 57% na oitava década de vida (GAN; SINCLAIR, 2005).

Embora a AAG seja menos prevalente em asiáticos, a prevalência em todas as etnias aumenta com a idade (KHUMALO et al., 2007; PAIK et al., 2001). Em um estudo chinês, a prevalência encontrada foi de 6%, inferior aos trabalhos na população caucasiana e, ainda, demonstrou que as mulheres são menos acometidas que os homens (WANG et al., 2010).

Um estudo epidemiológico foi realizado em Taiwan onde foram avaliadas 26.226 mulheres com mais de 30 anos. A prevalência da APF em caucasianas foi maior que em mulheres coreanas ou chinesas, todavia demonstrou menor prevalência nas caucasianas quando comparado aos demais estudos, de 11,8% (IC 95% 11,5%-12,2%) (SU; CHEN; CHEN, 2013). Não há dados publicados sobre a prevalência na população africana.

O início da perda capilar difere entre homens e mulheres. Na AAG masculina há um pico na terceira e na quarta décadas, com progressão ao longo da vida. A APF pode iniciar após a menarca e apresenta dois picos de surgimento da perda: na terceira e na quinta décadas de vida (OLSEN, 2001).

Em mulheres menopausadas, o principal diagnóstico diferencial é com a alopecia senescente. Apesar de a densidade capilar diminuir desde o nascimento, há uma compensação pelo aumento do diâmetro nas segunda e terceira décadas de vida. A partir dos 45 anos há também uma redução no diâmetro dos fios, de maneira que se inicia uma percepção de uma redução no volume capilar, que depende de ambos os fatores, a saber: diâmetro e densidade. Há também um aumento de fios telógenos com o avançar da idade e redução dos fios anágenos. Contudo, na alopecia senescente não há o processo de miniaturização dos fios (ROBBINS et al., 2012).

3.2 PATOGÊNESE

A patogênese da APF é multifatorial e poligênica, com fatores hormonais e genéticos desempenhando papéis centrais, porém não muito estabelecidos. O papel da dihidrotestosterona (DHT) na AAG em homens é definido, contudo nas mulheres não está claro (BROUGH; TORGERSON, 2017).

O hiperandrogenismo não é o único mecanismo fisiopatogênico na APF, porque a maioria das mulheres acometidas não apresenta níveis alterados de androgênios nem sinais clínicos de hiperandrogenismo (YIP; RUFAUT; SINCLAIR, 2011). Além disso, a APF pode ocorrer na síndrome de insensibilidade androgênica completa, especulando outros possíveis fatores patogênicos (COUSEN; MESSENGER, 2010).

O processo de biossíntese de andrógenos é visto na Figura 1. Os pró-andrógenos fracos dehidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) são produzidos principalmente a partir do córtex adrenal. A androstenediona, produzida principalmente no ovário e nas glândulas supra-renais, é convertida em testosterona pela 17β -hidroxisteróide desidrogenase (BROUGH; TORGERSON, 2017).

A testosterona é produzida principalmente pelos testículos a partir da puberdade, mas nas mulheres em idade reprodutiva, é secretada pelo córtex adrenal e pelos ovários através da conversão da androstenediona. A testosterona circula por todo o corpo para atingir seus tecidos-alvo. Enzimas metabolizadoras de andrógenos (17β -hidroxisteróide desidrogenase, aromatase, $5-\alpha$ -redutase tipos 1 e 2) são encontradas no folículo piloso. A testosterona livre circulante se liga aos receptores intracelulares de andrógenos no bulbo capilar e na papila dérmica, o que facilita a miniaturização do folículo ou é metabolizada em DHT pela enzima $5-\alpha$ -redutase (BROUGH; TORGERSON, 2017). Dos andrógenos representados na Figura 1, apenas a DHT e a testosterona se ligam aos receptores de andrógenos (RA) (BROUGH; TORGERSON, 2017; BURGER, 2002).

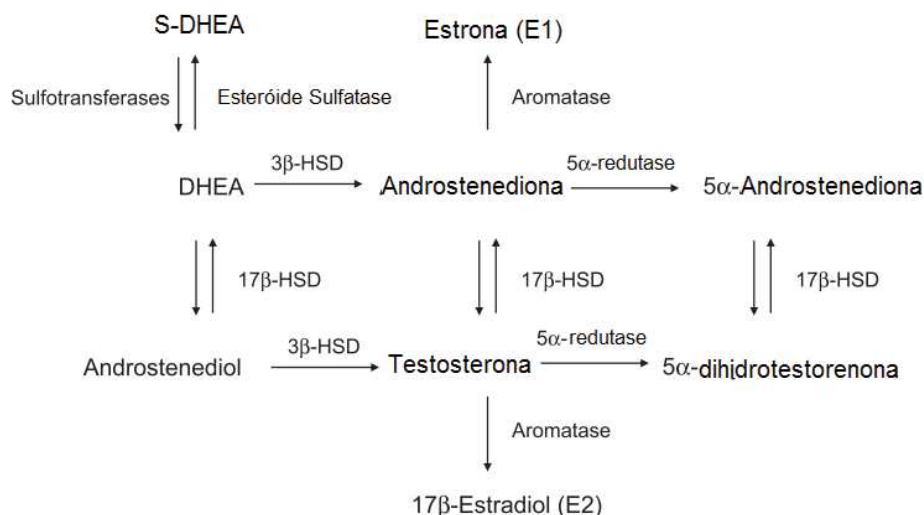


Figura 1 - O processo de biossíntese de andrógenos.

DHEA, dehidroepiandrosterona; S-DHEA, Sulfato de dehidroepiandrosterona; 3β-HSD, 3β hidroxisteróide dehidrogenase; 17β-HSD, 17-β hidroxisteróide desidrogenase. Fonte: INUI; ITAMI (2013).

Há poucos estudos sobre o papel dos fatores genéticos na APF e nenhuma herança familiar definitiva foi identificada. A elevada prevalência da APF e o fato de ela se manifestar com graus variados de intensidade e, ainda, ter início em diferentes idades sugerem um padrão poligênico com penetrância incompleta (BERGFELD, 1995). Smith e Wells (1964) relataram maior prevalência de acometimento de parentes do sexo masculino de mulheres com queda de cabelos do que em mulheres sem queda. Recentemente, variações sequenciais nos receptores androgênicos e no receptor de estrogênio 2 (ESR2) foram associados à suscetibilidade a APF. No entanto, não foi confirmada a associação entre APF e o gene da aromatase (CYP19A1) (REDLER; MESSENGER; BETZ, 2017; STARACE et al., 2020).

O ciclo capilar ocorre em três fases: a) anágena - fase de crescimento; b) catágena - involução ou regressão; e c) telógena - fase quiescente ou de descanso. Após a fase telógena, o fio cai (fase exógena) e nessa fase já há um novo cabelo no estágio inicial da fase anágena. Quando ocorre um atraso para a entrada na fase anágena, o folículo fica vazio e denomina-se fase quenógena (RAMOS; MIOT, 2015).

A patogênese da APF é caracterizada pelo afinamento, encurtamento e perda do pigmento dos fios através da miniaturização de seus folículos, de forma que os folículos terminais são substituídos por fios miniaturizados. A diferença entre o fio miniaturizado e o fio velo é que o último não apresenta músculo piloerector desenvolvido (RAMOS; MIOT, 2015).

O encurtamento da fase anágena, um dos principais fatores relacionados ao desenvolvimento da APF, pode relacionar-se com a apoptose de queratinócitos foliculares. Ramos e colaboradores (2016) conduziram um estudo transversal envolvendo 17 mulheres com APF e 5 controles e demonstraram que a apoptose foi mais proeminente nos folículos capilares do grupo com APF, assim como nos miniaturizados. Além disso, a presença de infiltrado inflamatório ao redor dos folículos miniaturizados foi mais intenso, o que sugere que a inflamação pode levar à apoptose e desempenhar um papel na patogênese da miniaturização folicular.

Além do término prematuro da fase anágena na APF, há um prolongamento da fase telógena e aumento de fios quenógenos, nos folículos geneticamente susceptíveis (RAMOS et al., 2016; RAMOS; MIOT, 2015).

A unidade folicular é composta pelo folículo primário que possui músculo piloerector e glândula sebácea associados, além dos folículos secundários. Inicialmente, o processo de miniaturização acomete os folículos secundários, de forma que clinicamente na dermatoscopia observam-se as unidades foliculares emergindo com folículo único ao invés de múltiplos fios (SINCLAIR; TORKAMANI; JONES, 2015).

Em uma fase terminal, há o processo de miniaturização do folículo primário e nessa fase, há uma desconexão com o músculo piloerector. Esse músculo encontra-se na região onde existem as células germinativas, ou seja, perde a capacidade de crescimento de um novo folículo. Após essa desconexão, a alopecia torna-se irreversível (TORKAMANI et al., 2014).

Su e colaboradores (2013) encontraram associação positiva entre APF e o índice de massa corporal $> 26 \text{ kg/m}^2$ [(Odds Ratio - OR) = 1,1], glicemia de jejum $> 110 \text{ mg/dL}$ (OR = 1,1), puberdade antes dos 16 anos (OR = 1,2), número de filhos menor ou igual a 3 (OR = 1,2), uso de contraceptivos orais por mais de um ano (OR = 1,2) e exposição solar maior que 16 horas semanais (OR = 1,2). Todavia, as mulheres que amamentaram (OR = 0,9), evitaram a exposição ao sol (OR = 0,8) ou tiveram ciclo menstrual menor que 35 dias (OR = 0,9) foram menos propensas a desenvolver a doença. Esses dados sugerem que uma maior exposição ao estrogênio pode correlacionar-se positivamente com APF.

Portanto, a APF é caracterizada pela miniaturização folicular progressiva com aumento da conversão dos folículos terminais em velos, aumento da relação telógeno/anágena e encurtamento do ciclo capilar (STARACE et al., 2020).

3.3 FATORES HORMONAIS

A dependência de andrógenos para o desenvolvimento da calvície nos homens foi observada por Hipócrates (400 a.C.) e estabelecida por Hamilton em 1942. Hamilton (1960) demonstrou que homens geneticamente predispostos, os quais foram privados de hormônios androgênicos após a puberdade, desenvolviam alopecia apenas com a reposição hormonal exógena.

A patogênese da APF envolve a ativação de receptores androgênicos citoplasmáticos foliculares e tanto a testosterona quanto a DHT ativam esses receptores. Todavia, a DHT é 5 vezes mais ávida ao RA, ou seja, possui uma maior atividade androgênica (DEPLEWSKI; ROSENFELD, 2000).

A testosterona livre é convertida em DHT pela ação de uma enzima citoplasmática: a 5 α -redutase. A 5 α -redutase tipo 1 está presente na glândula sebácea e no fígado, enquanto a tipo 2 está presente nos folículos pilosos, na próstata e também no fígado (ADACHI et al., 1970). Recentemente, foi descrita a presença de 5 α -redutase tipo 3 no cabelo humano (SÁNCHEZ et al., 2018).

Adachi e colaboradores (1970) sugeriram que a DHT seria um fator causal para alopecia androgenética ao observar níveis mais elevados de DHT nos folículos pilosos acometidos. Imperato-Mcginley e colaboradores (1975) observaram que homens com deficiência de 5 α -redutase tipo 2 não desenvolviam alopecia. Devido à relação de causalidade da DHT com a AAG em homens, iniciaram os estudos com a finasterida, um inibidor seletivo da 5 α -redutase tipo 2 e se observou melhora do quadro clínico (CHEN; ZOUBOULIS; ORFANOS, 1996; DALLOB et al., 1994). O complexo 5 α -redutase-DHT se liga ao RA formando o complexo esteroide-receptor (DHT-RA) que, por sua vez, penetra no núcleo e se liga ao DNA, o que leva à formação de ácido ribonucleico (RNA) mensageiro. O RNA ribossômico induzirá as respostas mediadas pelos RA celulares (ZHANG et al., 2018).

Embora a relação entre a DHT e a AAG masculina esteja confirmada, o papel dos hormônios androgênicos na APF não está claramente definido. Apenas um terço das mulheres com APF possuem níveis aumentados de andrógenos (FUTTERWEIT et al., 1988). Mulheres com hiperandrogenismo clínico com irregularidade menstrual e hirsutismo possuem maior risco para desenvolvimento de alopecia, sobretudo com um padrão masculino, ou seja, com acometimento de áreas como região de vértex e temporal (BIENENFELD et al., 2019).

Um aumento da sensibilidade periférica a andrógenos foi postulado para explicar os níveis fisiológicos de andrógenos (RAMOS; MIOT, 2015). Todavia, a APF foi relatada em mulheres sem RA, o que sugere um mecanismo independente de androgênio (COUSEN; MESSENGER, 2010).

O estrogênio parece ter um papel protetor na APF. Isso pode ser corroborado pelo aumento da prevalência da mesma após a menopausa (BIENENFELD et al., 2019), pelo prolongamento da fase anágena na gravidez (LYNFIELD, 1960) e a queda de cabelos em mulheres que usam tamoxifeno (inibidor da aromatase) no tratamento de combate ao câncer de mama (SAGGAR et al., 2013).

Na APF, a aromatase é uma enzima que possui uma participação na patogênese. Essa enzima está presente na papila dérmica, na bainha radicular (externa e interna) e na glândula sebácea do folículo. Ela é responsável pela conversão da testosterona e da DHT em andrógenos fracos e estrógenos. Sánchez e colaboradores (2018) demonstraram redução nos níveis de RNA mensageiro da aromatase nos fios de mulheres acometidas com APF. Dessa forma, a aromatase exerce um papel protetor na APF.

3.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A APF caracteriza-se por história crônica e insidiosa, pelo afinamento progressivo não cicatricial e pela redução do volume dos cabelos (tanto no diâmetro quanto no número de fios) (ROJHIRUNSAKOOL; SUCHONWANIT, 2018; ZHANG et al., 2018).

Há uma redução na densidade capilar ao redor da linha média, nas regiões centrais e de vértex (Figura 2), além da preservação da linha de implantação frontal dos fios o que se denomina alopecia difusa em coroa, pois faz alusão a região onde se coloca a coroa utilizada pelos reis. Ao dividir o cabelo ao meio, a linha divisória se torna mais evidente (sinal da risca) (NORWOOD, 2001; SINCLAIR; TORKAMANI; JONES, 2015).

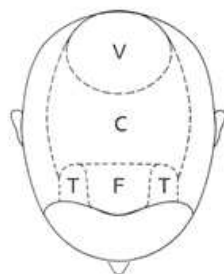


Figura 2 - Divisão anatômica do couro cabeludo. T= temporal; F=frontal; C=central; V=vértex.
Fonte: OLSEN (2001).

Quando a rarefação capilar é mais evidente na parte frontal do couro cabeludo, atrás da linha de implantação frontal, é conhecida como “padrão de árvore de natal”. Esse padrão também é chamado de “acentuação frontal” ou “padrão de Olsen” (Figura 3) (OLSEN, 1999; SHAPIRO, 1994). Há também o padrão de envolvimento de região central, também com preservação de linha de implantação frontal (padrão de Ludwig) (LUDWIG, 1977).

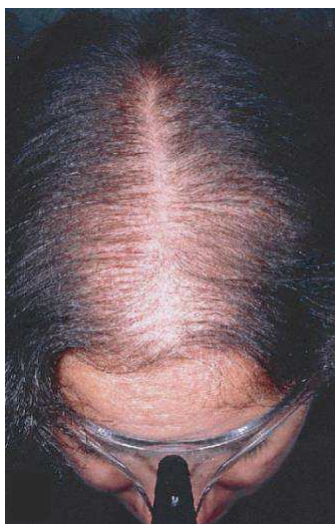


Figura 3 - Acentuação frontal na alopecia de padrão feminino.
Fonte: OLSEN (1999).

Em algumas mulheres acometidas, não há o padrão difuso e sim, um padrão dito masculino, com recessos temporais e, ocasionalmente, associada com o afinamento de região de vértex. Nesses casos, é importante a exclusão do hiperandrogenismo clínico e laboratorial (FUTTERWEIT et al., 1988; STARACE et al., 2020).

Além da alteração na densidade capilar, pode haver um aumento da queda devido ao mecanismo de encurtamento de fase anágena e aumento de fase telógena. A APF pode ser desencadeada por eventos que causam o eflúvio telógeno, como uso de fármacos, realização de cirurgias e de dietas, perda de peso, parto e outros estresses agudos (MARTÍNEZ-VELASCO et al., 2017).

Sinclair e colaboradores (2004) demonstraram que 60% das mulheres que apresentavam aumento da queda de cabelo, sem afinamento ou redução importante da densidade capilar, tiveram diagnóstico de APF confirmado pela biópsia do couro cabeludo.

Na fase inicial, pode haver apenas alterações dermatoscópicas nas áreas alvas, com miniaturização dos fios. Posteriormente, há um aumento dos fios velos (fios finos e menos

pigmentados) e uma perda dos folículos com unidades foliculares únicas. Nessa fase, há uma percepção da perda macroscópica (REBORA, 2004; SINCLAIR; TORKAMANI; JONES, 2015).

Whiting e colaboradores (1999) examinaram o couro cabeludo de 94 mulheres e 26 homens com AAG e confirmaram que o grau de miniaturização é menor em mulheres do que em homens. No grupo feminino, não foram encontradas diferenças significativas nas contagens foliculares entre as tratadas com finasterida (1 mg) e as do grupo placebo, após 12 meses de tratamento, demonstrando também a menor resposta à finasterida em mulheres.

O cabelo é um importante componente na formação da identidade e da auto-imagem (BROUGH; TORGERSON, 2017). A queda de cabelos pode resultar em impacto negativo na qualidade de vida do paciente. Hunt e Mchale (2007) relataram que 40% das mulheres pesquisadas descreveram problemas conjugais e 63% tiveram problemas relacionados à carreira que atribuíram à perda de cabelo. Outro estudo demonstrou que pacientes com APF apresentavam pior pontuação no score de qualidade de vida nos quesitos emoções, funcionamento e sintomas, quando comparados aos pacientes com alopecia areata, condição caracterizada pela queda de cabelos em placas por processo autoimune (GONUL et al., 2018).

Dlova e colaboradores (2016) descreveram que em um grupo de mulheres negras sul-africanas, 52% relataram sérias preocupações de que outras pessoas assumissem erroneamente que sua perda de cabelo era secundária à infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) ou pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Zhuang e colaboradores (2013) demonstraram que o uso do minoxidil (tópico a 2% utilizado 2 vezes ao dia) melhorou a qualidade de vida dos pacientes tratados. Os dermatologistas devem ser compreensivos e ter empatia, assim como um sólido entendimento nos distúrbios capilares para oferecer tratamentos e expectativas reais, a fim de melhorar o fator psicológico de seus pacientes (ZHUANG et al., 2013).

3.5 CLASSIFICAÇÃO DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO QUANTO AO TIPO E A GRAVIDADE

Hamilton (1951) realizou o primeiro estudo sobre as formas clínicas de AAG e sua classificação para homens e mulheres. Estudou 312 homens e 214 mulheres entre 20 e 94 anos e os classificaram em uma escala de I a VIII (Figura 4). Em todas as idades, o grau I foi o mais prevalente em mulheres e Hamilton não observou o grau V e VII nas mesmas.

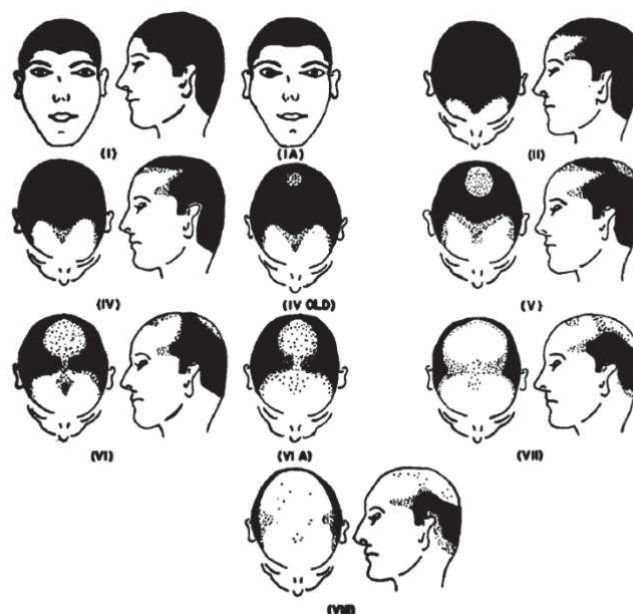


Figura 4 - Escala de classificação da gravidade da alopecia proposta por Hamilton.
Fonte: HAMILTON (1951).

Anos mais tarde, Norwood (1975) modificou a classificação de Hamilton, com sete estágios e incluiu as variantes III vértex, IIa, IIIa e IVa e Va. Essa classificação é utilizada atualmente para classificar a AAG em homens (Figura 5).

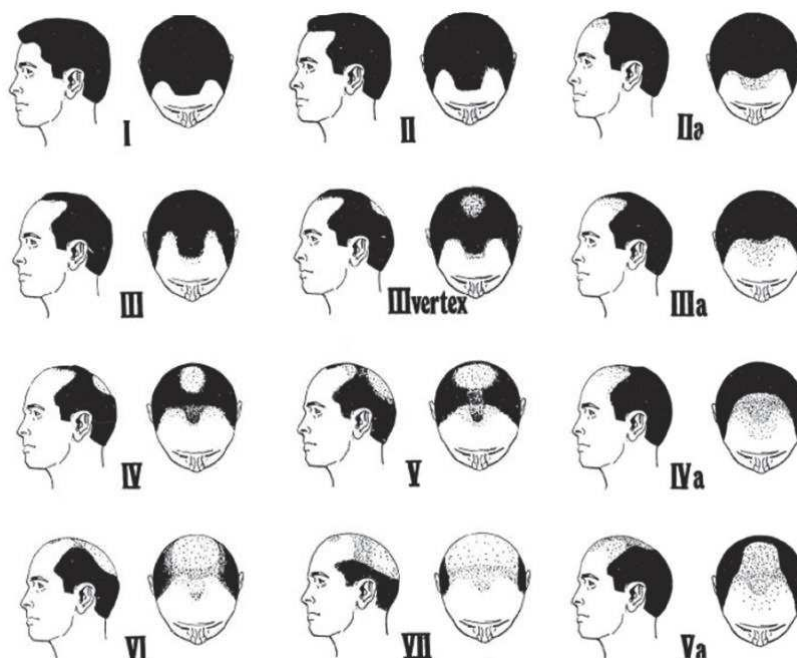


Figura 5 - Escala de classificação de gravidade proposta por Norwood-Hamilton.
Fonte: NORWOOD (1975).

Ludwig (1977) observou que as características clínicas da alopecia em mulheres diferiam dos homens por apresentar perda difusa ao longo da linha médio-frontal do couro cabeludo, de maneira que realizou a primeira classificação específica para APF. Estudou 468 mulheres e as classificaram em 3 estágios que compreendiam: 1) perceptível; 2) acentuada; e 3) quase total (Figura 6). Em todos os quadros apresentava preservação da implantação frontal e uma rarefação difusa ao redor do vértex, acometendo, sobretudo, a região central. Raras mulheres apresentaram o quadro clínico tipo masculino de recesso temporal.

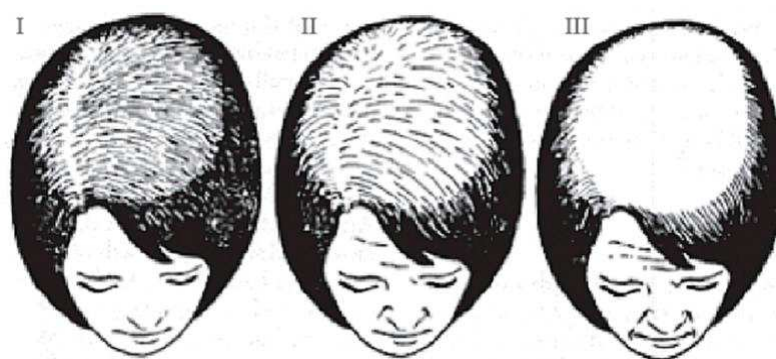


Figura 6 - Escala de classificação proposta por Ludwig em três estágios.
Fonte: LUDWIG (1977).

Quando os pacientes apresentam a forma completa de Ludwig I, já apresentam uma perda capilar importante. A identificação e a classificação precoces da APF são importantes para instituir uma terapia adequada, antes da perda significativa de cabelos e para permitir o monitoramento ao longo do tempo (HARRIES et al., 2016).

Portanto, nos dias de hoje, a classificação mais utilizada é a *Women's Alopecia Severity Scale* (WASS), que traduzida para o português seria a “Escala de Severidade da Alopecia Feminina (ESAF)”, porém é mais conhecida por “Escala de Severidade de Sinclair”. Ela é dividida em 5 estágios, de maneira que subdividiu Ludwig I em estágios 2 e 3, e Ludwig II em estágios 4 e 5. Como Ludwig III é raramente vista na prática clínica, não foi incluído na escala (BIONDO; GOBLE; SINCLAIR, 2004; DINH; SINCLAIR, 2007; YIP; SINCLAIR, 2006).

A Escala de Sinclair em 5 pontos (Figura 7), compreende nos seguintes graus: 1) clinicamente fisiológico (esse padrão é encontrado em todas as mulheres antes da puberdade, mas em apenas 45% das mulheres com oitenta anos ou mais); 2) alargamento da parte central; 3) alargamento da parte central com perda do volume lateral à linha; 4) desenvolvimento de uma calvície anteriormente com perda difusa na parte superior do

couro cabeludo; 5) perda capilar avançada (BIONDO; GOBLE; SINCLAIR, 2004; HARRIES et al., 2016).



Figura 7 - Escala de classificação proposta por Sinclair em 5 pontos.

Fonte: YIP; SINCLAIR (2006).

3.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da APF baseia-se na história clínica e no exame físico, de forma que atualmente pouco se utiliza métodos invasivos como a biópsia. A idade de início, tempo de duração e a história familiar positiva devem ser investigados. A história familiar negativa não exclui APF (STARACE et al., 2020).

As pacientes geralmente se queixam de rarefação em região central com maior visualização do couro cabeludo, além de aumento da queda. As mesmas devem ser questionadas quanto ao ciclo menstrual (idade da menarca, presença de irregularidade menstrual e menopausa) e investigadas quanto aos sinais de hiperandrogenismo (acne, alteração de voz, aumento de clitóris e hirsutismo). Deve-se excluir o uso de medicamentos androgênicos como: esteroides anabolizantes, progestágenos e anticonvulsivantes. É importante excluir causas habituais de eflúvio telógeno, como deficiência de ferro, alterações tireoidianas, infecções, dietas com deficiência de nutrientes e perda rápida de peso (STARACE et al., 2020).

A dermatoscopia do couro cabeludo ou tricoscopia é um exame não invasivo que auxilia o diagnóstico, pois permite uma ampliação da imagem em 10 vezes através do dermatoscópio manual (KANTI et al., 2018). O principal sinal tricoscópico é a variabilidade da espessura dos fios com aumento do número de fios miniaturizados, sobretudo na região central (Figura 8). Ocorre também diminuição no número de cabelos por unidade folicular. Habitualmente, em um óstio folicular emergem de 2 a 4 fios. Todavia na APF, há óstios foliculares com fios únicos (DE LACHARRIÈRE et al., 2001).



Figura 8 - Tricoscopia da alopecia de padrão feminino.

Fonte: STARACE et al. (2020).

A videodermatoscopia permite a ampliação da imagem de até 140 vezes. Ela possibilita a visualização de outros achados, como o sinal peripilar ou hiperpigmentação perifolicular (área marrom-clara, ligeiramente atrófica ao redor do folículo), a qual correlaciona-se com o infiltrado inflamatório observado no exame anatomopatológico. Os pontos amarelos correspondem ao acúmulo de sebo nos óstios foliculares vazios. Em casos mais avançados, como há maior incidência de radiação ultravioleta no couro cabeludo, pode surgir uma rede pigmentada em favo de mel (HARRIES et al., 2016; RAKOWSKA et al., 2009).

Os diagnósticos diferenciais seriam com as outras alopecias difusas não cicatriciais como eflúvio telógeno crônico, alopecia senescente, alopecia areata difusa, alopecia areata incógnita, síndrome do cabelo anágeno frouxo e alopecia sífilítica (VAN ZUUREN; FEDOROWICZ; SCHOONES, 2016).

Dolte e colaboradores (2000) desenvolveram e validaram um questionário específico para avaliar a qualidade de vida em pacientes com APF, denominado "Women's Androgenetic Alopecia Quality of Life Questionnaire" (WAAQOL). Em 2018, houve a validação e tradução para o português deste questionário (APÊNDICE B) (SHIMIZU et al., 2018).

3.7 APRESENTAÇÃO HISTOLÓGICA

Com o avanço da tricoscopia, a biópsia de couro cabeludo vem sendo cada vez menos utilizada para diagnóstico, sendo utilizada apenas nas apresentações atípicas, sobretudo nos casos em que o diagnóstico diferencial seria com a alopecia areata incógnita e as alopecias cicatriciais (FABBROCINI et al., 2018; STARACE et al., 2020).

É recomendada a biópsia guiada pela dermatoscopia em região onde há maior envolvimento folicular, com folículos miniaturizados e que seja realizada por *punch* 4, envolvendo a derme. Deve-se evitar a biópsia de região temporal, pois nesta região há fios com diâmetro fisiologicamente reduzido em mulheres sem perda capilar (STARACE

et al., 2020), além de uma densidade folicular menor comparada com a região frontal e occipital (KO; HUANG; KUO, 2012).

A APF é classificada como uma alopecia não cicatricial, pois supõe-se que não há acometimento das células tronco foliculares e que há reversão do quadro em estágios iniciais. Todavia, em estágios avançados da doença há uma perda irreversível do fio. Nas alopecias cicatriciais, há um infiltrado linfocitário precoce na região do bulge (próximo à inserção do músculo piloerector no folículo), onde há as células tronco, com destruição folicular no início da doença (SHAPIRO, 1994).

Whiting (1993) padronizou a análise do folículo por corte transversal (horizontal), pois permite melhor avaliar todos os folículos quando comparado ao corte vertical. Uma contagem precisa das estruturas foliculares pode ser feita através de seções da derme reticular e papilar.

O principal achado na APF é variabilidade de diâmetro dos folículos (Figura 9). Em cortes transversais de biópsia por *punch* 4 mm há uma redução da proporção terminal (T) para velos (V), T:V menor que 4:1, devido ao processo de miniaturização. Uma proporção T:V de 3:1 ou menor é considerada diagnóstica. Isso contrasta com a proporção 7:1 encontrada em couro cabeludo fisiológico (SINCLAIR; WEWERINKE; JOLLEY, 2005; WHITING, 1993).

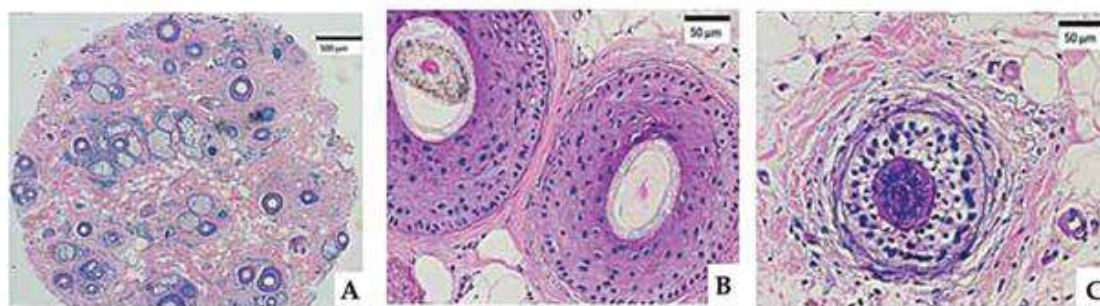


Figura 9 - Estudo histopatológico do fio de cabelo. A) corte transversal evidenciando grande variabilidade de diâmetro dos folículos; B) folículo terminal; C) folículo miniaturizado, fibrose perifolicular e infiltrado inflamatório mononuclear esparso. Coloração por Hematoxilina-Eosina (HE) e aumento de 40 x em microscópio óptico. Fonte: RAMOS; MIOT (2015).

Outro achado histopatológico típico é o aumento da relação telógena/anágena (STARACE et al., 2020). Os fios terminais, que são os fios maduros em cabelos fisiológicos, apresentam diâmetro maior do que 0,03 mm e são mais espessos que a sua bainha radicular interna (BRI). Enquanto os fios velos e os miniaturizados possuem um diâmetro menor que 0,03 mm e são menos espessos que a BRI. O fio velo é diferenciado

do fio miniaturizado, pois esse último possui bainha radicular externa estruturada e músculo piloerector (RAMOS; MIOT, 2015).

A inflamação crônica no couro cabeludo pode desempenhar um papel na patogênese através da ativação da via apoptótica extrínseca. Ramos e colaboradores (2016) demonstraram que a apoptose foi mais evidente no grupo com APF e nos folículos miniaturizados. Segundo Ramos e Miot (2015), pode haver inflamação perifolicular linfocítica em região infundibular superior, assim como fibrose, ambas relacionadas a um pior prognóstico.

3.8 QUANTIFICAÇÃO DA QUEDA CAPILAR

O teste de tração faz parte do exame físico para avaliação clínica da queda dos cabelos. Neste teste, o médico seleciona uma mecha correspondente a 60 fios e traciona-a desde o couro cabeludo até as pontas. McDonald e colaboradores (2017) demonstraram que até 2 fios por área foi considerado fisiológico e que não houve alteração dos resultados quanto a etnia, escovação ou lavagem dos fios antes do teste. Todavia, a sensibilidade deste teste em mulheres com APF é baixa, pois a maioria apresenta o teste de tração negativo, apesar da queixa de aumento da queda.

Outros métodos utilizados para quantificar a queda são o tricograma, o fototricograma e o teste de lavagem modificado, porém são demorados e difíceis de serem realizados em consultório (MARTÍNEZ-VELASCO et al., 2017). Por isso, foram desenvolvidas escalas visuais de quantificação da queda.

A primeira escala desenvolvida foi para mulheres caucasianas com cabelos finos, lisos e compridos. A escala visual de 6 montes de quantidade crescente de fios compridos com 10, 50, 100, 200, 400 e 750 fios, cada (Figura 10). Essa escala se aplica em mulheres com cabelos longos, na qual a pontuação de 1 a 4 é considerada fisiológica e 5 a 6 como queda excessiva. Neste estudo, 70% das mulheres com APF apresentavam queda excessiva (SINCLAIR, 2015).

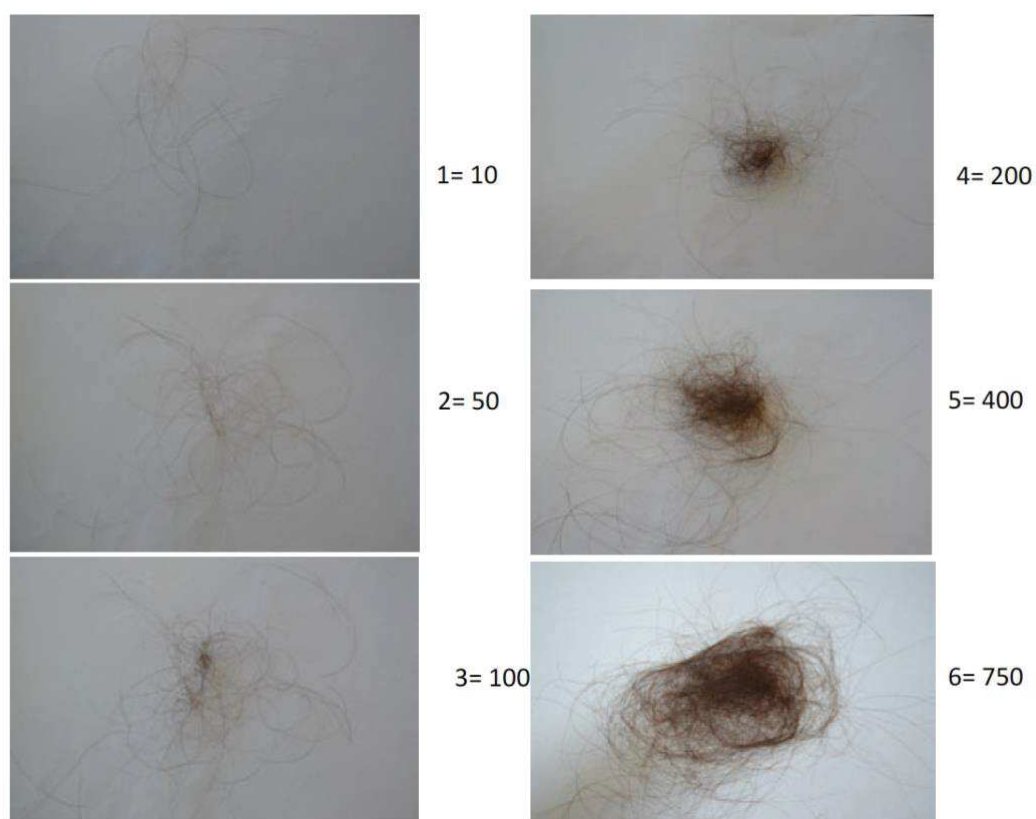


Figura 10 - Escala visual de queda proposta por Sinclair. Pontuação de 1 a 4 = queda fisiológica; 5 a 6 = queda excessiva.
Fonte: SINCLAIR (2015).

Uma escala visual foi desenvolvida para mulheres caucasianas, com cabelos cacheados e espessos com diferentes comprimentos e foi subdividida em 3 escalas de acordo com o comprimento dos fios: curto ou até na altura dos ombros (Figura 11), meio das costas (Figura 12) e parte inferior das costas (Figura 13). A escala visual com 9 fotos, correspondentes a uma quantidade crescente de fios (10, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600 e 700). Essa quantidade corresponde ao número de fios que caem aos escovar ou pentear os cabelos, após a lavagem diária do couro cabeludo. Neste estudo todas as mulheres assintomáticas obtiveram uma pontuação de 1 a 4, o que seria considerado com queda fisiológica. Enquanto nas mulheres com APF e queixa de queda de cabelo, 91% com cabelos nos ombros, 90% com comprimento médio e 86% com cabelos longos escolheram imagens 5 a 9, as quais correspondem a queda excessiva de cabelos (MARTÍNEZ-VELASCO et al., 2017).

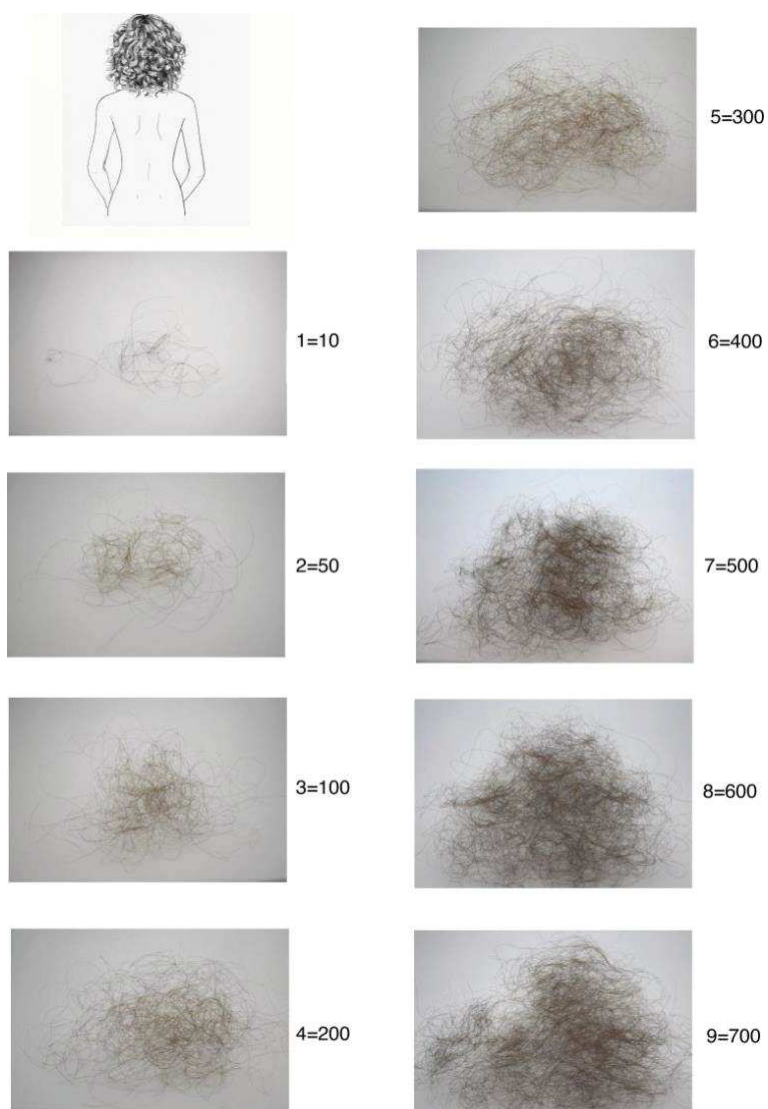


Figura 11 - Escala visual de queda proposta por Martínez-Velasco e colaboradores para mulheres caucasianas de cabelos cacheados e grossos. Pontuação 5 a 9 = queda excessiva. Aplica-se em mulheres com cabelos curtos ou até na altura dos ombros. Fonte: MARTÍNEZ-VELASCO et al. (2017).

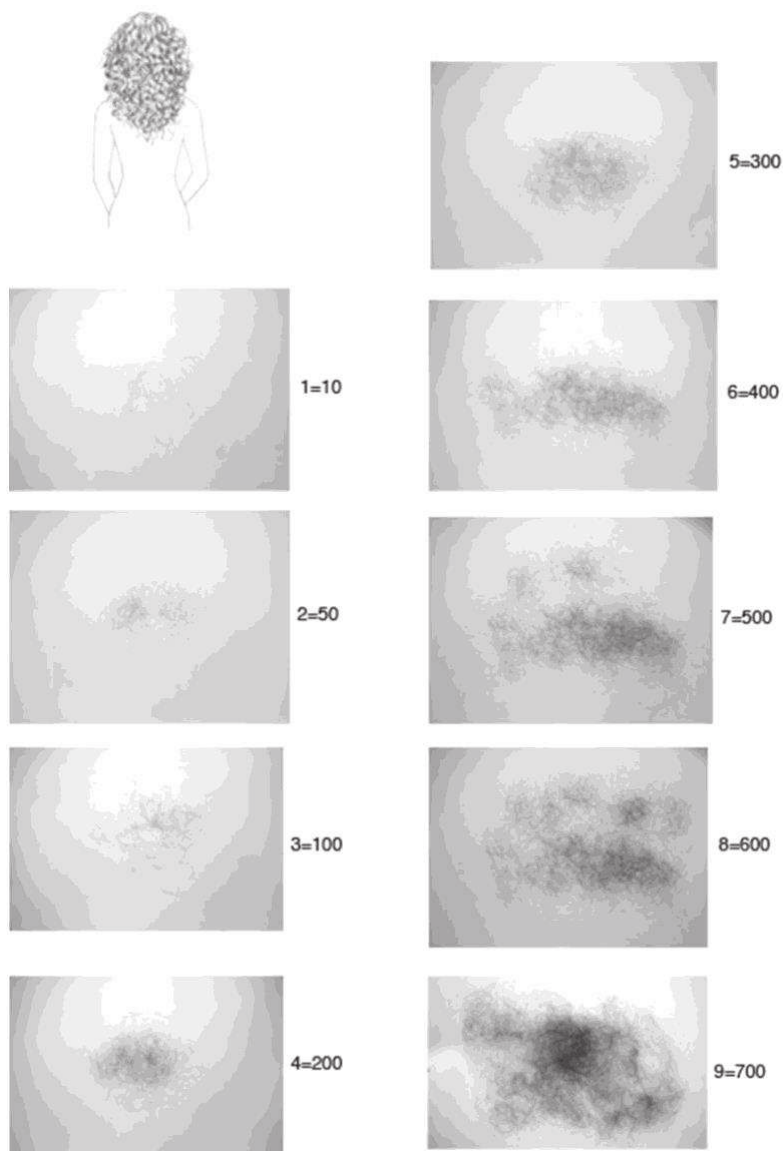


Figura 12 - Escala visual de queda proposta por Martínez-Velasco e colaboradores para mulheres caucasianas de cabelos cacheados e grossos. Pontuação 5 a 9 = queda excessiva. Aplica-se em mulheres com cabelos na altura do meio das costas. Fonte: MARTÍNEZ-VELASCO et al. (2017).

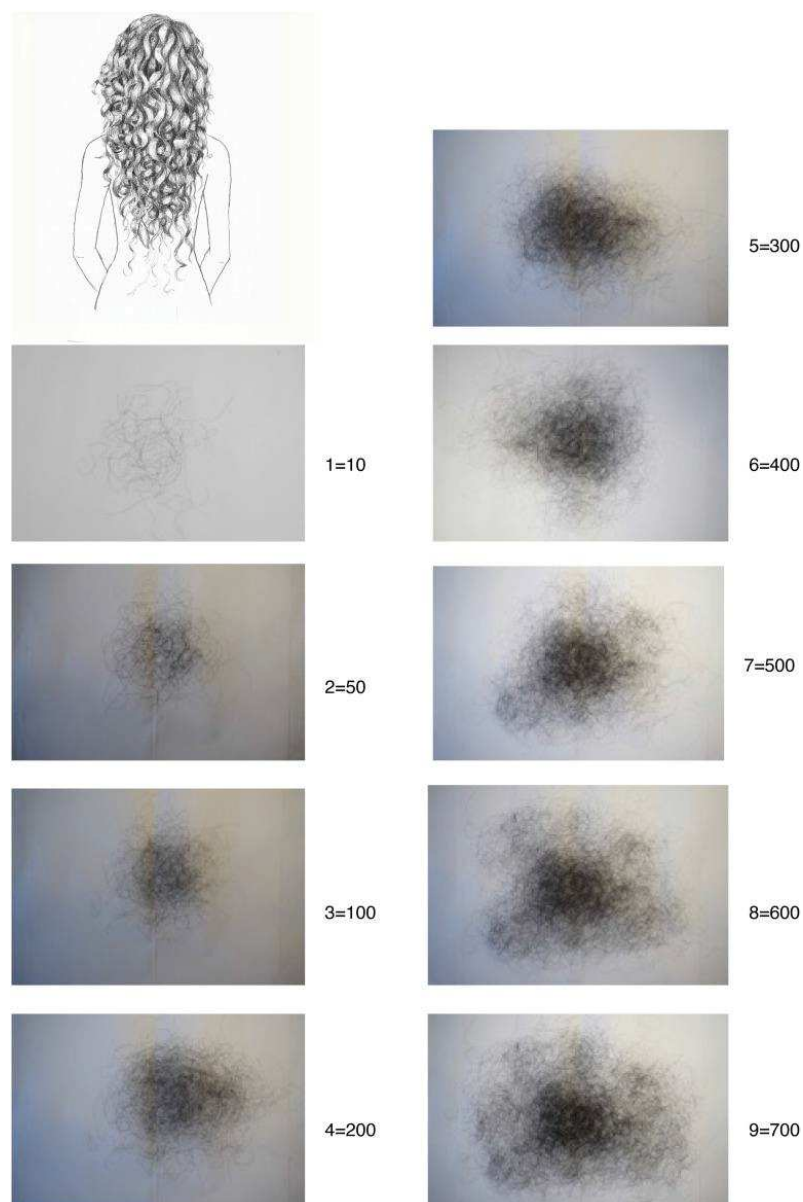


Figura 13 - Escala visual de queda proposta por Martínez-Velasco e colaboradores para mulheres caucasianas de cabelos cacheados e grossos. Pontuação 5 a 9 = queda excessiva. Aplica-se em mulheres com cabelos na altura da parte inferior das costas. Fonte: MARTÍNEZ-VELASCO et al. (2017).

3.9 TRATAMENTOS

A APF é uma doença lenta e progressiva, de maneira que os objetivos do tratamento é impedir a progressão e induzir um crescimento capilar cosmeticamente aceitável. É importante não oferecer expectativas irreais ao paciente e reforçar a aderência ao tratamento, o qual é contínuo (KANTI et al., 2018).

Atualmente, existem tratamentos tópicos e orais para APF (STARACE et al., 2020). Contudo, o minoxidil usado topicamente (MT) é a única terapia aprovada pelo FDA

(*Food and Drug Administration*) e pela EMA (*European Medicine Agency*) (DINH; SINCLAIR, 2007).

Os tratamentos sistêmicos objetivam uma ação antiandrogênica, como os antagonistas receptores androgênicos (espirolactona), que evitam a ligação da testosterona e da DHT aos RA que alteram nível androgênico no folículo piloso. Todas essas substâncias propiciam risco de malformação fetal, devido ao potencial de anormalidade em genitália externa, através da feminilização dos fetos masculinos. As mulheres em idade fértil devem utilizar um método contraceptivo eficaz e evitar gravidez após 30 dias após a suspensão desses medicamentos (SINCLAIR, 2018).

Os antiandrogênicos são prescritos de maneira *offlabel*, ou seja, sua indicação não está presente em bula. De fato, uma metanálise não demonstrou melhora com antiandrogênicos ou inibidores da 5- α -redutase (VAN ZUUREN; FEDOROWICZ; SCHOONES, 2016). Devido ao seu potencial teratogênico, a maioria dos estudos com antiandrogênicos foram realizados em mulheres na pós-menopausa (STARACE et al., 2020).

No atual *guideline* internacional, a terapia antiandrogênica com finasterida e dutasterida foi fortemente não recomendada, devido aos riscos teratogênicos e por não demonstrar eficácia terapêutica comprovada (MANABE et al., 2018).

A finasterida é um inibidor da 5- α -redutase do tipo II que impede a conversão da testosterona em DHT. A dosagem de 2,5 a 5 mg, superior a de 1 mg utilizada em homens, tem se mostrado mais eficaz em mulheres. São necessários 6 a 12 meses para obter-se uma resposta clínica (OLIVEIRA-SOARES et al., 2013). Além do efeito teratogênico, a finasterida tem sido associada a um maior risco para câncer de mama, visto que pode gerar excesso estrogênico por conversão periférica de testosterona em estrógeno. Portanto, a finasterida não deve ser prescrita se a paciente tiver um histórico familiar de câncer de mama. Os principais efeitos colaterais são: depressão, náusea e diminuição da libido (SHENOY; PRABHAKAR, 2010).

A dutasterida é um inibidor da 5- α -redutase tipos I e II que demonstrou maior eficácia que a finasterida em pacientes do sexo masculino com AAG. A dose utilizada em mulheres é 0,25 mg e 0,5 mg e, devido a sua meia vida-longa, é recomendado aguardar 6 meses após interrupção do fármaco para engravidar (BIENENFELD et al., 2019; STARACE et al., 2020).

A espirolactona é um diurético poupador de potássio utilizada principalmente no tratamento da hipertensão, hiperaldoosteronismo, insuficiência cardíaca e hirsutismo

(BIENENFELD et al., 2019). Além do bloqueio ao RA, essa molécula inibe parcialmente a esteroidogênese ovariana e adrenal, bloqueia a 5- α -redutase e a 17 β -hidroxisteroide desidrogenase nos níveis ovariano e adrenal, ativa a aromatase e aumenta a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) (ARMANINI et al., 2016). A dose inicial para bloqueio androgênico é 50 mg podendo chegar a 200 mg ao dia. Deve-se continuar por pelo menos 6 a 9 meses para avaliar sua eficácia. É geralmente bem tolerada e os principais efeitos adversos são: dores de cabeça, diminuição da libido, irregularidades menstruais, hipotensão ortostática, sensibilidade mamária e hipercalemia (STARACE et al., 2020).

No tratamento tópico, a substância mais utilizada no mundo é o minoxidil, sobretudo nas concentrações de 2% e 5% (BIRCH; LALLA; MESSENGER, 2002; GUPTA et al., 2018). Os principais efeitos colaterais decorrentes desta opção terapêutica são a irritação de couro cabeludo, a hipertricose (Figura 14) de fronte e bochechas e o eflúvio telógeno por liberação telógena imediata (a fase telógena é encurtada pelo medicamento) (ROGERS; AVRAM, 2008).



Figura 14 - Hipertricose facial desenvolvida pelo uso de minoxidil tópico a 5%.
Fonte: ROGERS; AVRAM (2008).

O minoxidil é um derivado de pirimidina, que foi sintetizado em 1963 e comercializado pela primeira vez em 1979 como um vasodilatador arteriolar potente para hipertensão grave. Neste período, foi observada hipertricose pré-auricular, assim com a reversão do quadro de alopecia androgenética em homens, quando utilizado em doses anti-hipertensivas (ZAPPACOSTA, 1980). A partir de então, foi desenvolvido o minoxidil de uso tópico e, em 1992, o FDA aprovou o minoxidil para o tratamento da APF (VOORHEES, 1987).

Uma metanálise publicada recentemente comparou o uso da finasterida (oral a 1 mg e tópica 0,1% e 0,25%) e minoxidil tópico em monoterapia e combinados. Todos os

estudos incluídos relataram que o grupo combinado teve uma melhor avaliação fotográfica global do que a finasterida (oral ou tópica) ou minoxidil tópico em regime de monoterapia ($p < 0,00001$) (CHEN et al., 2020).

Os tratamentos não farmacológicos realizados no tratamento da APF são: terapia de laser de baixa potência (LLLT), plasma rico em plaquetas (PRP) e o microagulhamento. Após o primeiro relato de caso publicado sobre o crescimento paradoxal do cabelo em pacientes tratados com luz pulsada intensa para remoção de pelos, aumentou o interesse pelos possíveis efeitos e aplicações de LLLT no tratamento das alopecias (LOLIS; MARMUR, 2006).

O tratamento com LLLT geralmente é realizado em casa e existem dispositivos como escovas, pentes, bonés e capacetes. Uma recente revisão sistemática e metanálise de estudos controlados randomizados encontrou uma melhora geral no crescimento do cabelo, espessura e satisfação do paciente após a terapia com LLLT. A revisão foi limitada pela heterogeneidade dos estudos incluídos (LIU et al., 2019).

O PRP é um concentrado de plaqueta obtido após centrifugação do sangue autólogo que possui fatores de crescimento que estimulam a proliferação e diferenciação celular (STARACE et al., 2020). O PRP *in vitro* induz a proliferação de células e evita a apoptose das células da papila dérmica. A expressão aumentada de FGF-7 (Fator de Crescimento de Fibroblastos-7) determina uma fase anágena prolongada. Além disso, contribui para a formação de epitélio capilar e diferenciação de células-tronco em células foliculares capilares, devido a uma regulação positiva da via Wnt/ β -catenina (LI et al., 2012; STARACE et al., 2020).

Um estudo placebo- controlado, randomizado, com meio couro-cabeludo tratado, que incluiu 12 homens e 13 mulheres com AAG, encontrou um aumento na densidade capilar maior nos locais tratados com PRP em comparação aos locais de controle 6 meses após o primeiro dos três tratamentos mensais com PRP (ALVES; GRIMALT, 2016).

Devido à falta de evidências científicas suficientes e padronização da técnica de preparo do PRP, esse procedimento é permitido apenas como prática experimental pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), através da resolução número 2.128/2015.

O microagulhamento, por meio do dispositivo com um rolo contendo agulhas, promove uma injúria que estimula a produção de fatores de crescimento, ativação da região do bulge, da via Wnt/ β -catenina e da papila dérmica, com consequente estímulo ao crescimento do cabelo (DHURAT et al., 2013; KIM et al., 2016). O primeiro estudo foi realizado com camundongos e forneceu evidências de que a estimulação com

microagulhas pode induzir o crescimento do cabelo através da ativação da via Wnt / β -catenina e aumento de VEGF (KIM et al., 2016). Um estudo realizado com 20 pacientes que já haviam realizado tratamentos farmacológicos convencionais (minoxidil tópico a 5% ou finasterida oral) sem resposta por pelo menos 1 ano, demonstrou 75% de satisfação após 3 sessões mensais de microagulhamento e PRP, além do aumento do diâmetro e da contagem dos fios (JHA et al., 2018).

Enquanto na AAG masculina o transplante capilar é recomendado, na APF é uma possibilidade de tratamento nos casos em que a administração oral de finasterida e dutasterida ou minoxidil (tópico) é ineficaz e se não houver outras opções disponíveis (MANABE et al., 2018). Isso porque as mulheres possuem uma área doadora limitante e necessita da raspagem dos fios, apesar de já haver transplante com fios longos, porém o número de fios transplantados é ainda menor (AVRAM, 2005; KRISTINE BUNAGAN; BANKA; SHAPIRO, 2013).

3.10 MINOXIDIL

O uso do minoxidil topicamente (MT) é o pilar no tratamento das doenças capilares como alopecia androgenética (única indicação aprovada pelo FDA), alopecia areata, eflúvio telógeno, alopecia induzida por quimioterápico, alopecias cicatriciais e hipotricoses congênitas (BADRI; KUMAR, 2020). O MT é a primeira linha de tratamento aprovado pelo FDA para APF (DINH; SINCLAIR, 2007; VAN ZUUREN; FEDOROWICZ; SCHOONES, 2016).

O MT é um estimulador de crescimento capilar. Seu mecanismo de ação não está exatamente estabelecido (BADRI; KUMAR, 2020). O minoxidil é uma pró-droga que é convertida em sua forma ativa, sulfato de minoxidil, pela enzima sulfotransferase presente, sobretudo, no fígado. A bainha radicular externa (BRE) também expressa sulfotransferase e sua atividade é preditora de resposta terapêutica ao MT e ao minoxidil oral (MO) (GOREN et al., 2014; RAMOS et al., 2019, 2020b).

Ramos e colaboradores (2019) demonstraram que as mulheres com baixa atividade enzimática de sulfotransferase folicular apresentavam menos crescimento capilar quando comparadas as de alta atividade enzimática. Relataram também ser necessário um limiar mais baixo de atividade enzimática folicular para a bioativação do MO, comparado ao MT devido à contribuição do metabolismo hepático quando o fármaco é administrado por via oral.

Esse medicamento foi introduzido no início da década de 70 para o tratamento de hipertensão refratária severa, devido à ação vasodilatadora periférica (LIMAS; FREIS, 1973). A hipertricose foi relatada como efeito adverso e, desde então, desenvolveu-se uma forma tópica para tratamento de AAG masculina (ZAPPACOSTA, 1980).

O minoxidil atua encurtando a fase telógena e estimula os folículos capilares inativos a entrarem prematuramente na fase anágena. O encurtamento da fase telógena pode induzir um eflúvio telógeno importante após o início da terapia com minoxidil. O aumento da fase anágena, permite um aumento do comprimento e diâmetro dos fios, gerando um efeito clínico do minoxidil (BADRI; KUMAR, 2020; MESSENGER; RUNDEGREN, 2004; VAN ZUUREN; FEDOROWICZ; SCHOONES, 2016).

O metabólito ativo (sulfato de minoxidil) atua nos canais de potássio presentes nas células de músculo liso vasculares e dos folículos pilosos, modulados por trifosfato de adenosina (ATP), causando afluxo deste íon, hiperpolarização e relaxamento do músculo liso (PFIZER CANADA, 2013).

Inicialmente, acreditava-se que o minoxidil estimulava o crescimento capilar devido à ação vasodilatadora arteriolar local, aumentando o aporte sanguíneo na papila dérmica e, conseqüentemente, o aporte nutricional (MESSENGER; RUNDEGREN, 2004). Atualmente, sabe-se que há um aumento na expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) na papila dérmica, o que aumenta a vascularização ao redor dos folículos capilares (BADRI; KUMAR, 2020; VAN ZUUREN; FEDOROWICZ; SCHOONES, 2016).

Há também outros mecanismos de ação recentemente descritos como: ativação na síntese de prostaglandina-endoperóxido, que estimula o crescimento capilar; inibição dos efeitos androgênicos nos folículos capilares; ação estimulante direta nos folículos através da atuação como um fator de crescimento epidérmico nas células da matriz, retardando o envelhecimento, prolongando assim a duração da fase anágena, provavelmente por ativação da via β -catenina (BADRI; KUMAR, 2020).

O primeiro ensaio clínico randomizado, duplo-cego realizado com MT foi em 1985, e envolveu a participação de 56 indivíduos do sexo masculino com AAG que utilizaram minoxidil a 2% ou 3%, 2 vezes ao dia. De Villez (1985) demonstrou um crescimento capilar em 32% dos pacientes. A melhor resposta terapêutica foi observada em pacientes com menos tempo de evolução da doença e menor área de acometimento da alopecia. Observou menor eficácia nos casos mais avançados. O autor não observou efeito adverso com o uso tópico.

No mesmo ano, Olsen e colaboradores (1985) divulgaram o resultado de um estudo placebo controlado com a participação de 126 pacientes do sexo masculino, com minoxidil a 2 e 3% na qual relataram um aumento significativo dos folículos terminais no grupo tratado, quando comparado ao grupo placebo. Não observaram efeitos adversos sistêmicos, apenas efeitos locais em 5 pacientes do grupo tratado e 1 paciente do grupo placebo, nas quais foram: irritação, prurido e ressecamento.

Estão disponíveis duas formas de minoxidil tópico: solução e espuma. A solução contém álcool e propilenoglicol, necessários para solubilizar o minoxidil e aumentar sua captação nos tecidos. A posologia indicada é o uso duas vezes ao dia (1 mL cada dose). A absorção de minoxidil é de cerca de 50% após a primeira hora e 75% após 4 horas (BADRI; KUMAR, 2020; FERRY; SHEPARD; SZPUNAR, 1990).

As formulações contendo 2% e 5% de minoxidil são geralmente utilizadas no tratamento das alopecias. Uma metanálise sobre a eficácia nos tratamentos não cirúrgicos na alopecia androgenética em homens e mulheres demonstrou que o minoxidil na concentração de 5% é mais eficaz que a 2% (GUPTA et al., 2018).

O início da ação do minoxidil ocorre aproximadamente após 8 semanas de tratamento e a eficácia do mesmo pode ser observada após 6 a 12 meses de tratamento (KANTI et al., 2018). Se o tratamento for interrompido, observa-se uma regressão clínica em 6 meses para o estágio de calvície existente antes tratamento, de forma que o uso interrupto e indefinido é necessário, o que causa uma certa rejeição dos pacientes (ADIL; GODWIN, 2017). Sua retirada pode induzir um eflúvio telógeno devido à transição para fase telógena de fios que estavam em fase anágena prolongada dependente de minoxidil. Os pacientes devem ser informados sobre um aumento transitório da queda de cabelo, devido ao mecanismo de liberação telógena, durante os primeiros meses de tratamento (OLSEN et al., 2002b).

O efeito colateral mais frequente em pacientes em uso do minoxidil tópico é a dermatite de contato, que se apresenta principalmente como prurido, queimação e descamação. A maioria dos sintomas é leve e resolve com a suspensão do medicamento (CHEN et al., 2020; HU et al., 2015). A dermatite de contato irritante ou alérgica relaciona-se, na maioria das vezes, ao propilenoglicol presente no veículo. Caso confirmada a dermatite de contato, sugere-se a mudança do veículo para espuma sem propilenoglicol ou para o uso oral do minoxidil (KANTI et al., 2018; STARACE et al., 2020). Outro efeito adverso observado em mulheres é a hipertricose, devido, sobretudo à

aplicação incorreta de uma quantidade superior à 1 mL (KANTI et al., 2018; STARACE et al., 2020).

3.10.1 Minoxidil (administração oral)

O minoxidil é um anti-hipertensivo, cujos efeitos colaterais cardiovasculares, como hipotensão, edema e pericardite desencorajava os dermatologistas a prescreverem o mesmo para tratamento capilar (WEBER et al., 2014). Todavia, nos últimos anos, o minoxidil vem sendo prescrito para utilização pela via oral em baixa dose, denominado minoxidil oral em baixa dose (MOBD) em homens e mulheres com intolerância ao uso do MT ou por não gostarem da cosmética nos fios (SINCLAIR; PERERA, 2017; SINCLAIR; WEWERINKE; JOLLEY, 2005).

Cerca de 80% dos usuários de minoxidil em dose habitual para hipertensão (5 a 40 mg, dose máxima de 100 mg) desenvolvem hipertricose com aumento de espessura, comprimento e pigmentação dos fios, cerca de 3 a 6 semanas após a terapia inicial. Os locais primeiramente acometidos são: as têmporas, entre as sobrancelhas, na área lateral da bochecha superior, estendendo-se posteriormente para costas, braços, pernas e couro cabeludo. Após a descontinuação do minoxidil, é necessário de 1 a 6 meses para restaurar a aparência do pré-tratamento (PFIZER CANADA, 2013).

O primeiro estudo publicado com o uso do MOBD na AAG masculina incluiu 30 homens de 20 a 60 anos que receberam 5 mg por 24 semanas. A avaliação fotográfica da área do vértice revelou 100% de melhora. Foi observada melhora significativa de região frontal, todavia foi menor que a área do vértice. A hipertricose foi observada em 93% dos pacientes, edema periférico em 10% e alterações no eletrocardiograma em 10% (LUEANGARUN et al., 2015).

Sinclair e Perera (2017) realizaram um estudo retrospectivo com 36 mulheres com diagnóstico de eflúvio telógeno (queda capilar em que não há o processo de miniaturização observada na APF) e utilizaram MO na dose entre 0,25 mg e 2,5 mg. A maioria das mulheres utilizou a dose de 1 mg. Os autores obtiveram uma redução importante da queda capilar com significância estatística. Os efeitos colaterais observados foram: hipotensão postural em 2 pacientes, edema periférico em 1 paciente e hipertricose facial em 13 mulheres. Dessas, 6 apresentaram hipertricose leve, 4 fizeram epilação com cera e 3 epilação com laser.

No ano seguinte, Sinclair (2018) conduziu um estudo piloto em mulheres, prospectivo, não controlado e demonstrou melhora significativa da APF com o uso de

minoxidil (0,25 mg) associado à espironolactona (25 mg). Ele incluiu 100 pacientes femininas de 18 a 80 anos com grau de severidade de leve a moderada, entre 2-5 (Escala de Severidade de Sinclair). As pacientes com história pessoal de hipotensão postural e pressão arterial basal $\leq 90/60$ mmHg receberam cloreto de sódio 50 mg associado na cápsula. Segundo o autor, o objetivo de associar a espironolactona foi reduzir o risco de retenção hídrica. O tempo de acompanhamento foi de 12 meses. Os efeitos colaterais ocorreram em 8 das 100 mulheres estudadas e foram: hipotensão postural (2 pacientes, controlada com adição de 50 mg de cloreto de sódio na cápsula), hipertricose facial (4 pacientes, com melhora à depilação habitual), urticária (2 pacientes que tiveram que interromper o estudo e o autor refere que se deu provavelmente a espironolactona e não ao minoxidil). Os resultados demonstraram aumento da queda capilar entre a terceira e sexta semana em 22 pacientes, na qual em 16 pacientes a queda cessou em 4 semanas, 4 pacientes em 6 semanas e 2 pacientes em 12 semanas. A média da escala de severidade antes do tratamento foi de 2,79, com redução da média de 0,1 em 3 meses e 0,85 em 6 meses.

Beach (2018) realizou um estudo retrospectivo com 18 pacientes (16 mulheres e 2 homens) que utilizaram minoxidil oral na dose de 1,25 mg para tratamento de alopecia androgenética (15 pacientes) e alopecia de tração (3 pacientes). O aumento do crescimento capilar foi observado em 28% dos pacientes e a diminuição da queda de cabelos em 33%. Hipertricose foi relatada em 39% dos pacientes, sobretudo em face e braços, mas nenhum participante interrompeu a terapia devido ao benefício observado nos cabelos do couro cabeludo.

O MOBD também vem sendo utilizado no tratamento da AAG masculina. Em 2019, Jimenez-Cauhe e colaboradores realizaram um estudo retrospectivo com a participação de 41 homens de 20 a 55 anos, com a utilização de minoxidil oral 1 vez ao dia (doses de 2,5 mg e 5 mg) por 6 meses. Desses pacientes, apenas 16 (39%) utilizaram o MO em monoterapia. A melhora clínica foi observada em 37 (90,2%), com 11 pacientes (26,8%) apresentando uma melhora acentuada (pelo menos 1 grau na escala de Norwood-Hamilton) e nenhum com piora. Os efeitos adversos foram leves e incluem: hipertricose em 10 (24,3%), edema em membros inferiores em 2 (4,8%) e queda capilar em 1 paciente (2,4%).

Em 2020 foi publicado um estudo com a participação de 25 homens, no qual foi utilizado o minoxidil na dose de 0,25 mg 1 vez ao dia durante 6 meses. O estudo não observou melhora estatística no grupo como um todo, porém com uma tendência

estatística de melhor resposta no grupo com AAG moderada. Assim como observado na administração tópica (DE VILLEZ, 1985), Pirmez e Salas-Callo (2020) relataram que o minoxidil oral pode ter menor eficácia na AAG avançada e que uma maior dose é necessária para a obtenção de melhores resultados. Os efeitos colaterais relatados foram edema periférico em 1, queda capilar e hipertricose corporal em 4 e 5 participantes, respectivamente. Um achado importante foi o aumento da densidade da barba observada em 52% dos indivíduos tratados. Nenhum paciente obteve variação de pressão arterial, desmaio ou tontura.

Rodrigues-Barata e colaboradores (2020) realizaram um trabalho retrospectivo com 148 mulheres entre 17 e 85 anos, que utilizaram o MO na dose de 0,25 a 2 mg (mediana de 1 mg) por pelo menos 6 meses (período médio de 9 meses e variação de 6 a 27 meses), em regime de monoterapia (15,5%) e o restante em terapia combinada, sobretudo a antiandrogênicos orais (dutasterida, finasterida, flutamida, acetato de ciproterona). A avaliação foi realizada por 3 dermatologistas através de fotografias globais de antes e após o tratamento. Cerca de 80% obtiveram melhora clínica e 20% estabilização, sendo 15,5% com melhora importante, ou seja, melhora em pelo menos 2 pontos na Escala de Sinclair. A melhora clínica foi maior nos estágios avançados. No subgrupo de pacientes que receberam MOBD em monoterapia (n=23), 12 (52%) apresentaram uma leve melhora e 3 (13%) uma melhora acentuada. Efeitos adversos foram observados em 29 pacientes (19%), principalmente hipertricose (25 pacientes, 17%). Outros efeitos adversos incluíram taquicardia (2 pacientes) e edema de membros inferiores e mal-estar geral em 1 paciente.

O primeiro ensaio clínico randomizado e aberto com a participação de mulheres foi realizado por Ramos e colaboradores (2020a) comparativo de MT a 5% (n=26) *versus* MOBD a 1 mg (n=26). Após 24 semanas de tratamento, a densidade total do cabelo aumentou 12% [Intervalo de confiança (IC)-95% = 8,0-16,1%] nas mulheres em uso de MOBD e 7,2% (IC-95% = 1,5-12,9%) nas mulheres que aplicaram MT, sem diferença entre eles (p = 0,10).

O prurido no couro cabeludo afetou 19% dos participantes do grupo do MT. Edema pré-tibial ocorreu em 4% dos participantes no grupo MOBD. A hipertricose foi mais comum no grupo MOBD: 27% *versus* 4%. Não ocorreram eventos relacionados à hipotensão. Nenhum evento adverso no grupo MOBD exigiu a interrupção do tratamento (RAMOS et al., 2020a).

Há publicações do minoxidil (oral) no tratamento de outros tipos de alopecia (FIEDLER-WEISS et al., 1987; ISMAIL; SINCLAIR, 2020; WAMBIER; CRAIGLOW; KING, 2019; YANG; THAI, 2016). A utilização deste fármaco na dose de 1 mg foi relatada na alopecia permanente por quimioterápico, caso em que se obteve sucesso terapêutico sem efeito colateral (YANG; THAI, 2016). A dose do fármaco de 5 mg administrada 2 vezes ao dia para alopecia areata proporcionou repilação em 18% dos pacientes (FIEDLER-WEISS et al., 1987).

Wambier e colaboradores (2019) publicaram um estudo com a utilização do MO na dose de 2,5 mg/2 vezes ao dia nos homens e 1 vez ao dia nas mulheres, ambos com diagnóstico de alopecia areata, associado ao tofacitinibe, inibidor da janus-quinase. A menor dose utilizada nas mulheres teve o objetivo de reduzir a hipertricose (WAMBIER; CRAIGLOW; KING, 2019).

Um relato de caso demonstrou uma repilação quase total de uma criança portadora de alopecia areata universal ao uso de sinvastatina 20 mg (efeito anti-inflamatório e imunomodulador, incluindo a inibição da via janus-quinase) e ezetimibe 10 mg (efeito sinérgico, potencializando o mecanismo imunomodulador das estatinas), associados ao minoxidil oral na dose de 1 mg e prednisolona em pulsoterapia na dose de 25 mg por semana (ISMAIL; SINCLAIR, 2020).

A administração oral do minoxidil é contraindicada em pacientes com feocromocitoma ou reações prévias de hipersensibilidade aos componentes (GOMOLIN; LITVINOV; NETCHIPOROUK, 2020). Contraindicações relativas incluem hipotensão, comorbidades cardíacas e gravidez (BEACH, 2018; LUEANGARUN et al., 2015; RODRIGUES-BARATA et al., 2020).

É um medicamento metabolizado pelo fígado e excretado pelos rins. Nos últimos anos, o minoxidil (oral) vem sendo utilizados em pacientes de ambos os sexos, sobretudo para o tratamento da alopecia androgenética quando o tratamento convencional falhou, devido a cosmética do agente tópico ou houve contraindicação ao uso das outras terapias orais como os antiandrogênicos. Dosagens mais baixas são consideradas em pacientes do sexo feminino devido ao fato da hipertricose, principal efeito adverso, ser mais bem tolerado nos homens (GOMOLIN; LITVINOV; NETCHIPOROUK, 2020).

Diante do exposto, destaca-se o ineditismo deste estudo por tratar-se de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego com mulheres diagnosticadas com APF e por utilizar doses terapêuticas consideradas baixas (0,25 mg e 1 mg) e não estudadas antes em regime de monoterapia.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Tratou-se de estudo comparativo prospectivo, tipo ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de natureza experimental e modelo de pesquisa quantitativa, realizado no Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus, Juiz de Fora – Minas Gerais, entre abril de 2019 a janeiro de 2020. O tempo de intervenção foi de 24 semanas.

A seleção da amostra (mulheres com diagnóstico de alopecia androgênica – CID L.64) foi por conveniência e não probabilística. A captação das pacientes ocorreu por meio de divulgação no ambulatório do serviço de Dermatologia do Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus, além da busca ativa por parte da pesquisadora.

A seleção das pacientes ocorreu após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, sob o parecer de número 3.292.404 (Anexo A). Todas as pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes de participarem do estudo.

Foram selecionadas 31 mulheres, randomizadas por meio do *software* Excel versão 16.35 (Microsoft Corporation®, EUA, 2019), em 2 grupos. A randomização foi realizada por uma pessoa cega e foi estratificada segundo a escala de severidade e o tempo de alopecia.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

As pacientes foram informadas dos objetivos, da metodologia e da duração do estudo, dos benefícios possivelmente esperados e das restrições relacionadas ao estudo. Após esclarecimentos oral e escrito, a paciente assinou o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A), caso concordasse em participar voluntariamente. Antes do tratamento, cada paciente passou por um exame clínico com médica Dermatologista para avaliação do estado geral de saúde. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, sob o parecer de número 3.292.404 (Anexo A). Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinque de 1975, atualizada em 2013.

4.3 SELEÇÃO DAS PACIENTES

Dentre as mulheres que procuraram atendimento no ambulatório de Dermatologia do Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus, foram consideradas elegíveis (n=31) pacientes com diagnóstico clínico de alopecia de padrão feminino, do sexo feminino, com idade entre 18-70 anos, consideradas saudáveis após exame clínico e que não fizessem uso de nenhum tipo de tratamento prévio para alopecia por um período anterior a 6 meses do início do estudo, tais como minoxidil tópico e antiandrogênicos orais (finasterida, dutasterida, espironolactona ou ciproterona), exceto o uso de método contraceptivo combinado.

4.3.1 Critérios de inclusão

Mulheres entre 18 e 70 anos, com diagnóstico de alopecia de padrão feminino estágios 2 a 5 da classificação pela Escala de Sinclair de 5 pontos (BIONDO; GOBLE; SINCLAIR, 2004) e que não façam uso de nenhum tipo de tratamento dermatológico ou estético em couro cabeludo de forma tópica ou oral, como antiandrogênicos orais ou minoxidil tópico nos últimos 6 meses e ausência de alteração nos exames laboratoriais solicitados (creatinina, ureia, potássio, sódio, hemograma, Aspartato Aminotransferase (AST), Alanina Aminotransferase (ALT), β -Gonadotrofina Coriônica Humana (β - HCG).

4.3.2 Critérios de exclusão

Mulheres não consideradas saudáveis após exame clínico pelo médico; grávidas ou lactantes; mulheres em reposição hormonal; mulheres em idade fértil que não estejam em uso de método contraceptivo eficaz como anticoncepcional oral, disposto intra-uterino e ligadura tubária; mulheres com sinais e sintomas de hiperandrogenismo, como ciclo menstrual irregular, hirsutismo e acne moderada a grave; mulheres com quadro de alopecia de padrão feminino inicial, nível I, com apenas critérios dermatoscópicos iniciais; mulheres que não tenham disponibilidade para aderir ao uso do medicamento pelo período do estudo (6 meses); mulheres com hipertensão ou hipotensão mal controlada (níveis pressóricos superior a 180/120 mmHg ou inferior a 90/60 mmHg); mulheres com imunodeficiências hereditárias ou adquiridas; doença tireoidiana descompensada, doença renal crônica, hepatopatia crônica ou outra condição que o médico julgue incapacitante para a participação no projeto.

Dentre as pacientes elegíveis, houve exclusão de 1 paciente por apresentar doença renal crônica verificada após solicitação de exames laboratoriais. Portanto, a amostra foi composta por 30 pacientes.

Houve a perda de seguimento de 4 pacientes. Uma paciente (minoxidil, via oral, 0,25 mg) apresentou diagnóstico de estenose de carótida por médico cardiologista, de maneira que foi excluída no retorno de 12 semanas após o início do estudo. Motivo esse não relacionado com o medicamento testado, pois se trata de condição crônica relacionada à aterosclerose. As outras três perdas (minoxidil, via oral, dose de 1 mg) foram por abandono no retorno de 24 semanas. A seleção das pacientes pode ser observada no esquema a seguir (Figura 15).

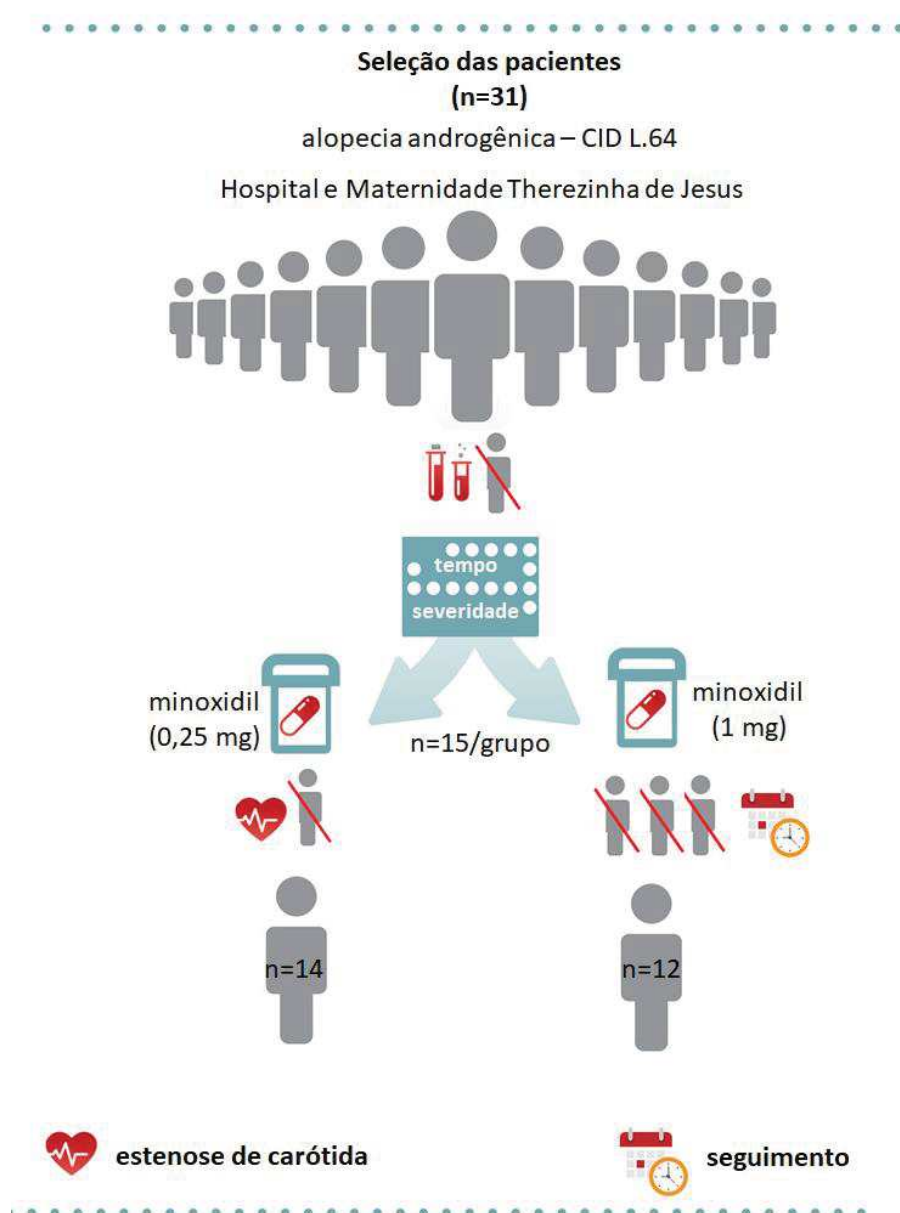


Figura 15 - Seleção das pacientes do estudo.

4.4 DESCRIÇÃO DA INTERVENÇÃO

4.4.1 Casuística

Na fase de recrutamento foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão e a realização do exame clínico para diagnóstico de APF. Conforme mencionado, a amostra foi composta por 30 pacientes, as quais foram randomizadas em 2 grupos de tratamentos (n=15/grupo). A randomização foi estratificada segundo a escala de severidade e o tempo de alopecia. O grupo 1 ingeriu o minoxidil (0,25 mg/dia) e o grupo 2 o mesmo fármaco na dose de 1 mg/dia, sempre na forma farmacêutica de cápsulas.

4.4.2 Intervenção e Avaliação clínica

No tempo 0 (*baseline*), foram feitas as fotos dermatoscópicas e globais de região central, aplicado o questionário de qualidade de vida e as escalas visuais de queda capilar de 6 e 9 pontos. Foi dispensado o tratamento farmacológico para 30 dias.

No tempo 1 (t1), 30 dias após o início do tratamento, e no tempo 2 (t2), 90 dias após o início do tratamento, foram feitas as avaliações clínicas de seguimento, onde foi realizado o exame físico e interrogados quanto aos efeitos adversos. Nessas consultas, foram aplicadas as escalas de queda capilar e dispensados os medicamentos. No tempo 2 houve a perda de uma paciente (minoxidil, via oral, 0,25 mg) por diagnóstico de estenose de carótida.

No tempo 3 (t3), 180 dias ou 24 semanas após o início do tratamento, as pacientes foram novamente interrogadas sobre os eventos adversos, aplicadas as escalas de quedas e também realizadas as fotografias dermatoscópicas e globais, mantendo a padronização das primeiras. Neste momento, foram solicitados os exames laboratoriais pós-tratamento. As pacientes retornaram após 30 dias com o resultado dos exames solicitados (t4).

Em cada avaliação clínica, a pressão arterial e a frequência cardíaca foram aferidas, assim como o peso corporal e a circunferência da panturrilha (a 15 cm do calcanhar) foram mensurados. Foi calculada a pressão arterial média (PAM) pela fórmula: $2 \times \text{PD}/3 + \text{PS}/3$, sendo PD=Pressão diastólica e PS=Pressão sistólica, em milímetros de mercúrio (mmHg).

A resposta terapêutica foi avaliada pela comparação de imagens clínicas de pré-tratamento e pós-tratamento por 4 dermatologistas independentes, previamente treinados, usando uma escala de 5 pontos (-2=muita piora, -1=pouca piora, 0= nenhuma alteração, +1=pouca melhora, +2= melhora importante).

A descrição esquemática da intervenção pode ser observada na Figura 16.

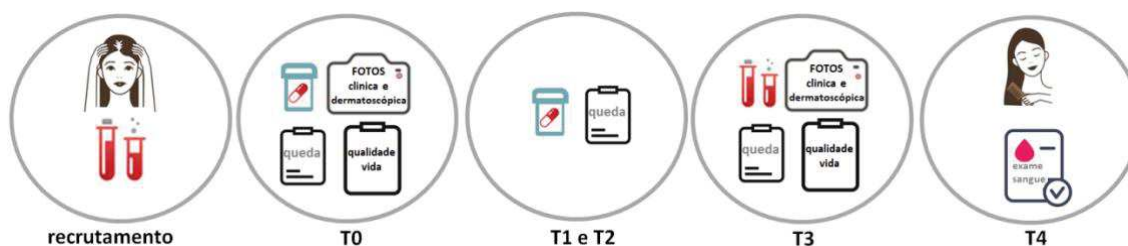


Figura 16 - Esquema da intervenção e avaliação clínica realizadas neste estudo.

Pacientes com diagnóstico de alopecia de padrão feminino (n=15/grupo) em tratamento oral com minoxidil (0,25 ou 1 mg/dia).

4.4.3 Exames laboratoriais

Na fase de recrutamento foram solicitados os exames laboratoriais pré-tratamento: hemograma, eletrólitos (sódio e potássio), função renal (creatinina e ureia), função hepática (AST e ALT), β -Gonadotrofina Coriônica Humana (para as mulheres em idade fértil). Vinte e quatro semanas após o início do tratamento (t3) foram solicitados os exames laboratoriais pós-tratamento das pacientes. Após 30 dias deste pedido (t4), as mesmas retornaram com os resultados dos exames solicitados. Os exames foram realizados em laboratório da rede privada do município de Juiz de Fora – Minas Gerais.

4.4.4 Instrumentos e medidas

Um gabarito circular de 2,2 cm² acoplado a um arco (Figura 17A) foi utilizado para obter-se um parâmetro de localização ao nível da implantação das orelhas, em região parietal direita ou esquerda. Os fios dentro do molde foram raspados de maneira a atingir aproximadamente 0,5 mm de comprimento (Figura 17B). Na região raspada central foi realizada uma mini tatuagem com tinta azul (Electric Ink®) com auxílio de uma agulha 22G em 2 pontos distanciados por 2-3 mm. A tatuagem foi realizada com intuito de realizar o registro fotográfico da mesma região após 24 semanas.



Figura 17 - Gabarito circular acoplado a arco para localização e raspagem dos fios.

A = gabarito circular, B = raspagem dos fios de uma área de 2,2 cm².

A imagem digital da dermatoscopia (Figura 18) foi obtida com o auxílio do dermatoscópio (Dermalite DL3®,3Gen, EUA), o qual promove um aumento de 10 vezes e pela câmera do iPhone X®, por meio do kit de conexão do iPhone X® ao dermatoscópico.

A contagem dos fios foi realizada com o auxílio do *software* ImageJ Fiji (ImageJ; US National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, EUA), plataforma de análise de imagem disponível gratuitamente. O método automatizado de contagem de fios seguiu os parâmetros utilizados por Silva e colaboradores (2020). As imagens foram convertidas em escala de cinza e binarizadas com o tipo “8 bits” e ajuste “thresholding”. A análise das partículas foi realizada com os padrões propostos: tamanho (“0-Infinity”) e circularidade (0,00-0,50). A contagem dos fios utilizou a imagem digital da dermatoscopia obtida antes e após a intervenção clínica (t0 e t3).

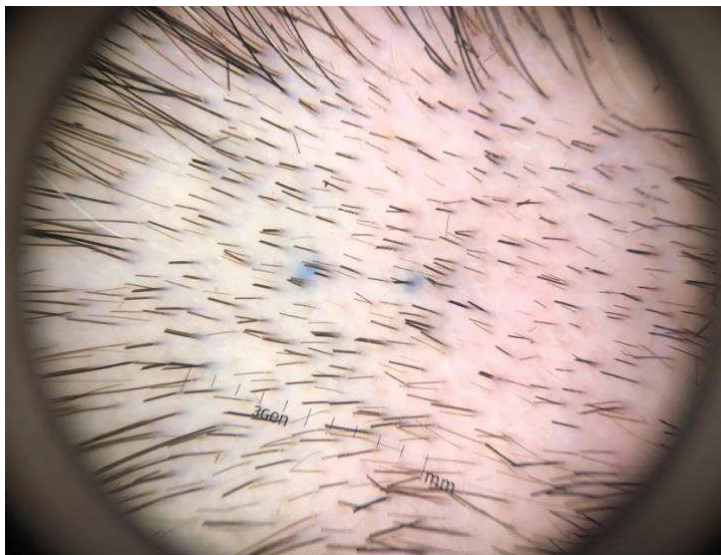


Figura 18 - Imagem digital da dermatoscopia da região capilar sob análise.

A mini tatuagem central realizada em 2 pontos para padronização do registro da mesma área após 24 semanas. Aumento de 10 vezes.

A fotografia clínica global foi feita em região frontoparietal couro cabeludo com cabelos separados no centro e penteados lateralmente. Foi padronizada a distância, posição da cabeça, fundo escuro preto e utilizada a câmera do iPhone X® (Figura 19).

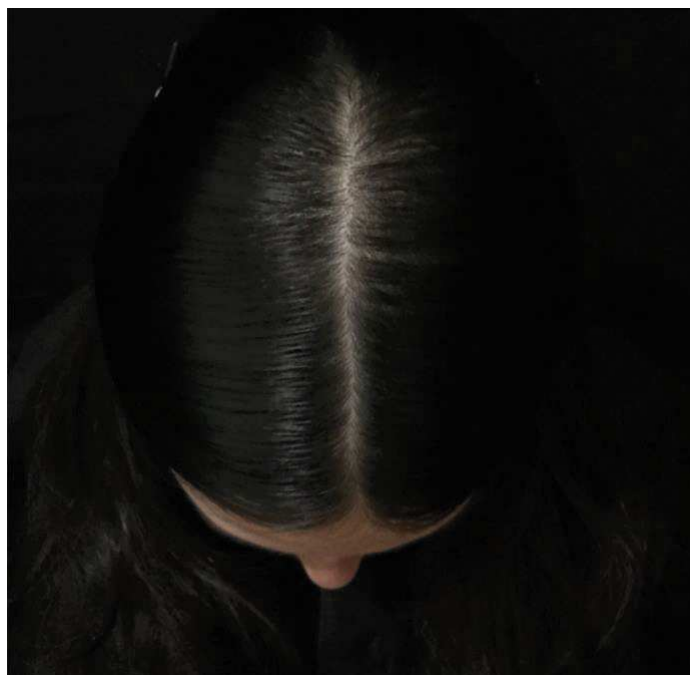


Figura 19: Fotografia global de região frontoparietal.

Através dessa foto clínica realizada antes e após o tratamento (t0 e t3) foi avaliada a resposta terapêutica pela comparação de imagens por 4 dermatologistas independentes,

usando uma escala de 5 pontos (-2=muita piora, -1=pouca piora, 0= nenhuma alteração, +1=pouca melhora, +2=melhora importante).

A percepção da queda capilar foi avaliada por meio da escala visual de queda proposta por Sinclair em 6 pontos, a qual demonstra a quantidade de fios que caem no dia da lavagem (SINCLAIR, 2015). Como essa escala foi feita para mulheres caucasianas com fios finos, lisos e compridos, foi também aplicada a escala visual de queda proposta por Martínez-Velasco em 9 pontos, realizada para cabelos cacheados e espessos (MARTÍNEZ-VELASCO et al., 2017). Essa última, é dividida em 3 escalas de acordo com o comprimento dos fios (ombro, médio ou longo). Todas as mulheres foram submetidas à classificação de sua queda capilar no dia da lavagem a essas duas escalas, independente do tipo de fio, pois o Brasil apresenta uma diversidade de classificação devido à miscigenação étnica. Essa percepção da queda pelas duas escalas foi aplicada em 4 momentos (t0, t1, t2 e t3).

O questionário para avaliação da qualidade de vida na alopecia de padrão feminino foi o "Women's Androgenetic Alopecia Quality of Life Questionnaire" (WAAQOL), validado e traduzido para o português (APÊNDICE B) (SHIMIZU et al., 2018). Este questionário consiste em 16 perguntas cuja resposta apresenta uma escala ordinal de 6 pontos (6=extremamente, 5=muito, 4= um bom tanto, 3=um tanto, 2=um pouco, 1=bem pouco, 0=nada). A soma obtida das 16 perguntas varia de zero a noventa e seis pontos (SHIMIZU et al., 2018). O questionário foi aplicado antes e após o tratamento (t0 e t3).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.5.1 Delineamento do estudo

Este é um estudo experimental com o principal objetivo de comparar dois grupos: grupo 1 (minoxidil oral dose de 0,25 mg) e grupo 2 (minoxidil oral dose de 1 mg). Os participantes foram alocados aleatoriamente para cada grupo.

As variáveis idade, “grau de alopecia”, “idade início da alopecia”, “tempo de alopecia”, “vezes que lava”, altura, peso, “Pressão Arterial Média (PAM)”, “Frequência Cardíaca (FC)”, “Circunferência de Panturrilha (CP)”, “contagem inicial (fios)”, “escala de queda visual proposta por Sinclair (SINCLAIR)”, “escala de queda visual proposta por Martínez-Velasco e colaboradores (MARTINEZ-VELASCO)” foram registradas no tempo zero com o objetivo de avaliar o grau de homogeneidade dos indivíduos em ambos os grupos.

O experimento foi conduzido de forma cega. Os pesquisadores que coletavam as características dos indivíduos sob estudo não sabiam a qual tratamento eles pertenciam. Essas informações somente foram reveladas ao final do estudo, quando todas as variáveis dos sujeitos já tinham sido completamente coletadas.

As variáveis quantitativas peso, PAM, FC, CP, SINCLAIR e MARTÍNEZ-VELASCO foram estudadas por um delineamento inteiramente ao acaso (DIC), com as respectivas medidas repetidas avaliadas em 4 tempos em dias (0, 30, 90 e 180) denominados t0, t1, t2, t3, respectivamente.

Por outro lado, as variáveis quantitativas “qualidade de vida” e “contagem de fios”, pela dermatoscopia, foram estudadas por DIC, com as respectivas medidas repetidas avaliadas em 2 tempos em dias (0 e 180).

A variável “resposta terapêutica” quantitativa (escala de 5 pontos, na qual -2=muita piora, -1=pouca piora, 0= nenhuma alteração, +1=pouca melhora, +2=melhora importante) foi considerada quantitativa e estudada por um DIC, cujas medidas repetidas foram avaliadas entre quatro avaliadores.

4.5.2 Análise de dados

Após a conclusão do estudo, foram feitas avaliações do grau de homogeneidade dos grupos estudados. Para esta avaliação, utilizou-se o teste de qui-quadrado de Pearson para as variáveis categóricas (fototipo, raça, “tipo de cabelo” e “comprimento do cabelo” e análise de variância (ANOVA) para as variáveis quantitativas idade, “grau de alopecia”, “idade início da alopecia”, “tempo de alopecia”, “vezes que lava”, altura, peso, PAM, FC, CP, “contagem inicial (fios)”, SINCLAIR, MARTINEZ-VELASCO. Os grupos foram considerados homogêneos quando $p > 0,05$.

A análise dos dados foi realizada após serem computadas as desistências. Para a variável quantitativa “contagem de fios” foi realizada duas estratégias de análise. Primeira, foi gerado um delta entre as contagens finais (t3) e iniciais (t1) de cada indivíduo, nos dois tratamentos do estudo e realizada uma comparação da média dos deltas das contagens entre os dois tratamentos pelo teste t de *Student* para amostras independentes. A segunda estratégia adotada foi a seguinte: para cada tratamento foi feita a comparação das diferenças das contagens (final em relação ao inicial), por teste t para amostras pareadas. Complementarmente a esta segunda estratégia, foram construídos gráficos representativos da relação das contagens de fios iniciais e finais de cada tratamento e também equações lineares de primeiro grau para serem utilizadas como

estimativas, a partir dos dados de contagens observados. Essas equações de estimativa podem ser utilizadas na prática clínica.

Por outro lado, as variáveis quantitativas (peso, PAM, FC, CP, SINCLAIR e MARTINÉZ-VELASCO) foram avaliadas por ANOVA, levando-se em conta o delineamento DIC com medidas repetidas em quatro tempos. Finalmente, a variável quantitativa ‘resposta terapêutica’ também foi avaliada por ANOVA, levando-se em conta do delineamento DIC com medidas repetidas entre quatro avaliadores. Em todas as situações, as médias entre os grupos foram consideradas estatisticamente diferentes quando $p \leq 0,05$.

As análises de variância foram realizadas com o auxílio do *software* livre SISVAR Versão 5.7, Build 91 (FERREIRA, 2011).

O teste qui-quadrado de Pearson foi realizado por meio do *software* livre Epi Info, versão 3.5.4 (DEAN et al., 2011).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO AMOSTRAL DO ESTUDO

Trinta (n=30) pacientes foram incluídas no estudo. Das pacientes randomizadas, 26 (86,7%) completaram as 24 semanas de tratamento. Uma paciente (minoxidil, via oral, 0,25 mg/dia) apresentou diagnóstico de estenose de carótida no retorno de 12 semanas e outras três perdas (minoxidil, via oral, dose de 1 mg/dia) foram por abandono no retorno de 24 semanas. Todos esses eventos não relacionados ao tratamento.

A Tabela 1 (variáveis quantitativas) e a Tabela 2 (variáveis qualitativas) representam os dados clínicos e demográficos das pacientes. Ambos os grupos foram considerados homogêneos para todas as variáveis de interesse ($p > 0,05$), de acordo com o *status* basal. O nosso estudo incluiu mulheres com graus de alopecia 2, 3 e 4 segundo a Escala de Severidade de Sinclair. Não foram incluídas pacientes do grau 1, pois é um estágio clinicamente fisiológico e, portanto, não atendia aos critérios de inclusão. Não houve a inclusão de pacientes em estágio avançado (grau 5). Foram consideradas como grau leve o 2, assim como os graus 3 e 4 foram classificados como moderado.

Tabela 1 - Variáveis quantitativas que representam os dados clínicos e demográficos das pacientes do estudo.

Variável	GRUPO 1 (Minoxidil 0,25mg)	GRUPO 2 (Minoxidil 1 mg)	Valor de p	CV (%)
Idade (anos)	41,71	41,41	0,95	29,83
Grau de alopecia	2,71	2,75	0,9	27,06
Idade início da alopecia (anos)	29,28	25,41	0,39	41,27
Tempo de alopecia (anos)	12,42	16	0,34	66,69
Vezeas que lava (por semana)	4,5	4,66	0,86	52,42
Altura (metros)	1,59	1,58	0,6	3,41
Peso (quilogramas)	64,81	68,74	0,43	18,82
Pressão arterial média (mmHg*)	88,28	89	0,89	14,84
Frequência cardíaca (bpm**)	76,85	73,5	0,48	15,97
Circunferência de panturrilha (cm***)	24,71	24,91	0,86	11,92
Contagem inicial (fios)	257	243,91	0,5	19,69
SINCLAIR****	4,35	4,83	0,28	23,97
MARTÍNEZ-VELASCO*****	4,07	5,16	0,18	44,28

*mmHg- milímetro(s) de mercúrio; **bpm- batimento(s) por minutos; ***cm- centímetro(s)

****SINCLAIR- escala de queda visual proposta por Sinclair (SINCLAIR, 2015).

*****MARTÍNEZ-VELASCO- escala de queda visual proposta por Martínez-Velasco e colaboradores (MARTÍNEZ-VELASCO et al., 2017) CV-Coeficiente de variação.

Tabela 2 - Variáveis qualitativas que representam os dados clínicos e demográficos das pacientes do estudo.

	GRUPO 1 (Minoxidil 0,25 mg)	GRUPO 2 (Minoxidil 1 mg)	Qui-quadrado proporção entre os tratamentos (valor de p)
n	14	12	
Fototipo [n(%)]			5,48 (0,13)
I	3(22)	1(8)	
II	2(14)	6(50)	
III	8(57)	3(25)	
IV	1(7)	2(17)	
V	-(-)	-(-)	
Raça [n(%)]			1,88 (0,39)
Europeu	5(36)	7(58)	
Afro-americano	8(57)	5(42)	
Indígena	1(7)	-(-)	
Asiático	-(-)	-(-)	
Tipo de cabelo [n(%)]			0,11 (0,73)
Liso	8(57)	7(58)	
Cacheado	6(43)	5(52)	
Comprimento do cabelo [n(%)]			4,12 (0,12)
Curto	6(43)	3(25)	
Médio	6(43)	6(50)	
Longo	2(14)	3(25)	

n = número de participantes

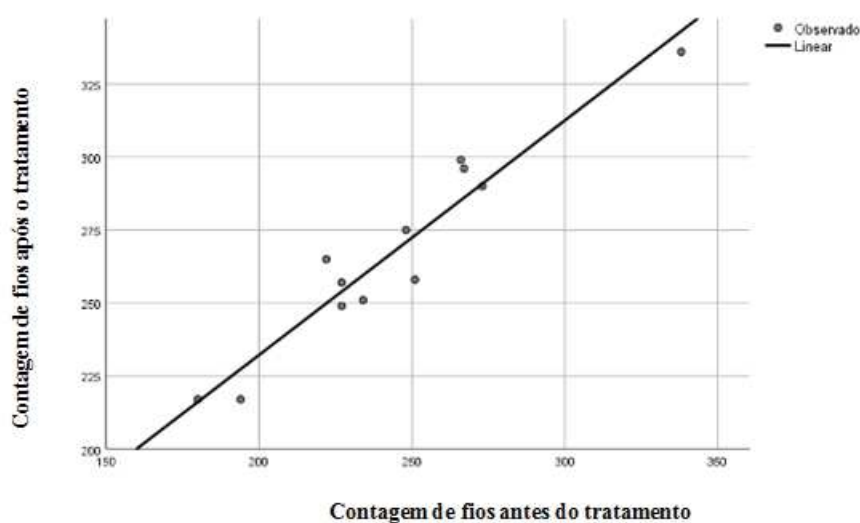
5.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA

As pacientes pertencentes ao grupo 1 (minoxidil 0,25 mg/dia) não exibiram melhora significativa da contagem dos fios ($p = 0,19$) ao longo do tempo, enquanto nas do grupo 2 (minoxidil 1 mg/dia) essa melhora foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Nestas pacientes (grupo 2), a variação média da contagem após o tratamento (23,58; IC 95% 15,57 a 31,59) foi considerada significativamente maior ($p = 0,017$) que no grupo 1 (6,78; IC 95% -3,94 a 17,51). Assim sendo, o efeito do minoxidil na contagem dos fios foi dose-dependente e somente a dose de 1 mg/dia (grupo 2) propiciou a melhora significativa.

Foi realizada uma curva de ajuste (estimativa) da contagem de fios depois do tratamento no grupo 2 (minoxidil 1 mg/dia), em relação à contagem inicial (Gráfico 1), devido à correlação significativa entre as contagens antes e após o tratamento imposto ($p < 0,001$) de 95,9%. Portanto, foi possível determinar uma curva de ajuste, além de uma

equação de previsão que pode ser usada na prática clínica, para pacientes com características semelhantes aos do presente estudo. A equação de estimativa (de primeiro grau) determinada é a seguinte: \hat{Y} (quantidade de fios depois estimada) = $0,80x + 71,53$, em que x representa a quantidade de fios antes do tratamento, com bom poder de previsão ($R^2 = 92,1\%$). Esta fórmula traz em si a estrutura: $Y = ax + b$.

Gráfico 1 - Curva de ajuste da contagem de fios depois do tratamento com o minoxidil 1 mg/dia.

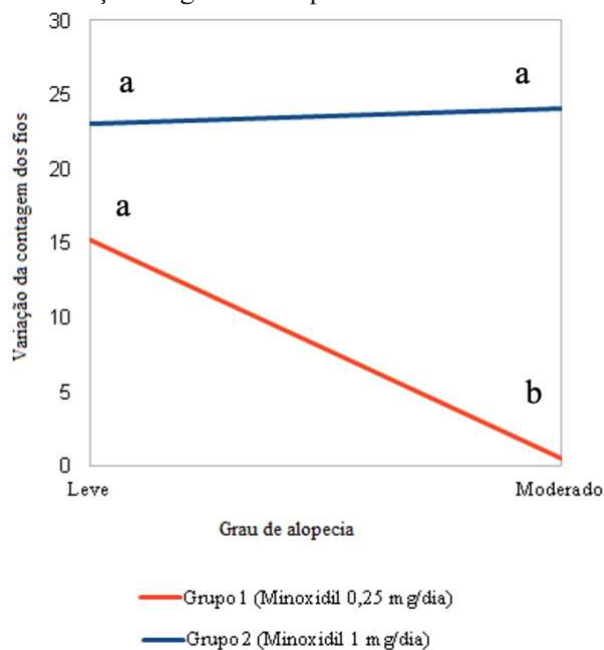


Na análise de variância (ANAVA), somente a variação da dose do minoxidil foi significativa para explicar a variação da contagem de fios após o tratamento ($p = 0,013$), porém não houve significância estatística ($p = 0,21$) quando comparou o grau de severidade (leve *versus* moderado) independente da dose instituída.

O teste f da análise de variância pode não ser sensível para detectar algumas particularidades, por isso realizamos as comparações mais detalhadas das médias. Ao observar a comparação de médias dentro de cada tratamento e realizar a análise dos dados empregando o teste de t de *Student*, foi possível realizar o Gráfico 2 e verificar que no grau leve de alopecia (grau 2) não houve diferença significativa na contagem dos fios ($p > 0,05$) quando se comparava os tratamentos, mas para as pacientes pertencentes ao grau moderado (graus 3 e 4), o delta da contagem no grupo 2 (minoxidil oral 1mg/dose) foi maior que no grupo 1 (minoxidil 0,25 mg/dia) ($p \leq 0,05$).

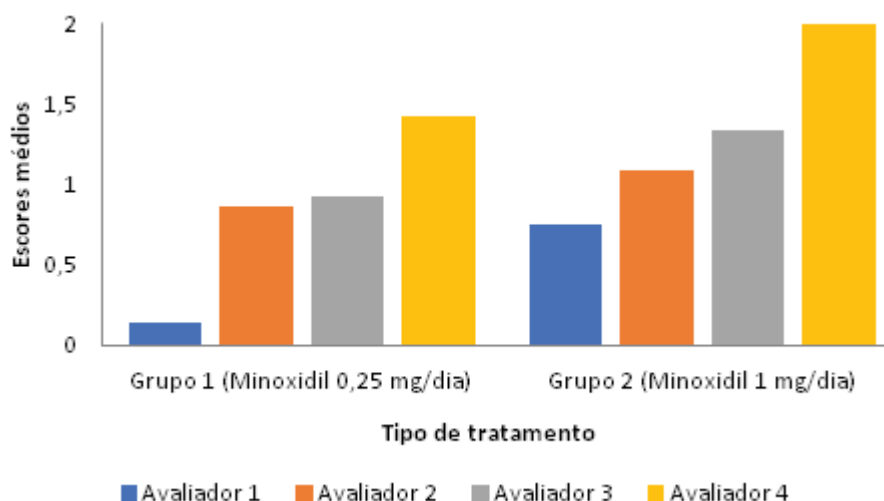
Dessa forma, apesar da ANAVA não ter tido significância estatística, houve na prática uma interação entre grau de severidade e dose instituída sobre a resposta ao tratamento (contagens de fios).

Gráfico 2 - Comparação da variação da contagem de fios nas pacientes pertencentes aos grupos de tratamento em relação ao grau de alopecia.



A comparação das fotos clínicas (antes e depois do tratamento) foram avaliadas por 4 dermatologistas independentes que pontuaram os seguintes escores: -2 = muita piora, -1 = pouca piora, 0 = nenhuma alteração, +1 = pouca melhora, +2 = melhora importante. Independente dos avaliadores, as notas médias para o grupo 2 (minoxidil 1 mg/dia) foram significativamente maiores ($p = 0,036$) que o grupo 1 (minoxidil 0,25 mg/dia) (Gráfico 3). Isto foi detectado na análise de variância, usando um delineamento em DIC com medidas repetidas por avaliador.

Gráfico 3 - Escores médios dos avaliadores para as pacientes pertencentes aos grupos de tratamento.



5.3 QUALIDADE DE VIDA

As pacientes responderam ao questionário para avaliação da qualidade de vida (QV) em 2 momentos, a saber: t0 e t3. Ele consiste em 16 perguntas, cuja resposta apresenta uma escala ordinal de 6 pontos (6 = extremamente, 5 = muito, 4 = um bom tanto, 3 = um tanto, 2 = um pouco, 1 = bem pouco, 0 = nada). A soma obtida das 16 perguntas varia de 0-96 pontos e quanto maior a pontuação, pior a percepção da qualidade de vida autorreferida pelas pacientes.

A diferença média da pontuação neste questionário (QV depois – QV antes) pareada no grupo 1 (minoxidil 0,25mg/dia) foi -25,64 (IC 95% -41,13 a -10,15) e considerada, portanto, significativa ($p = 0,003$). Enquanto no grupo 2 (minoxidil 1 mg/dia) foi -28,91 (IC 95% -41,33 a -16,50) e também foi significativa ($p < 0,001$).

Tais dados indicam que ambos os grupos tiveram melhora da qualidade de vida. Todavia, as médias dos deltas de QV não foram consideradas diferentes ($p = 0,72$), portanto, não houve diferença estatística entre os grupos.

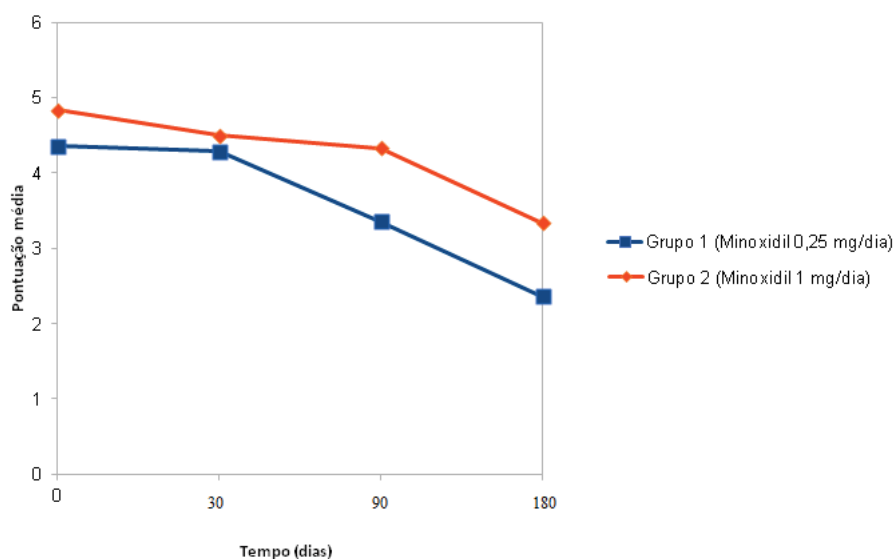
5.4 QUEDA CAPILAR

A queda capilar foi avaliada através da escala visual de queda proposta por Sinclair (SINCLAIR) em 6 pontos e da escala visual de queda proposta por Martínez-Velasco (MARTÍNEZ-VELASCO) em 9 pontos. Essa percepção da queda pelas duas escalas foi aplicada em 4 momentos (t0, t1, t2 e t3) e calculada a média da pontuação obtida para cada grupo.

Houve interação tempo e tratamento sobre as médias tanto na avaliação de SINCLAIR como MARTÍNEZ-VELASCO. Na avaliação SINCLAIR (Gráfico 4), o

tempo exerceu influência significativa sobre a média dos escores ($p < 0,0001$). Para as pacientes do grupo 1 (minoxidil 0,25mg/dia), os dados não apontaram tendência de redução no escore até o t1 (30 dias) e doravante (t2 e t3), a queda foi constante e significativa ($p < 0,05$). Por outro lado, para as pacientes do grupo 2 (minoxidil 1 mg/dia), os resultados não demonstraram tendência de redução no escore até t3 (90 dias) ($p > 0,05$) e a partir deste momento (t4) teve uma queda significativa ($p < 0,05$). Portanto, a redução média dos escores ocorreu de maneira tardia no grupo 2 (em t3) em comparação ao grupo 1 (em t2).

Gráfico 4 - Pontuação média obtida para a escala visual de queda proposta por Sinclair nos grupos de tratamento em função do tempo.

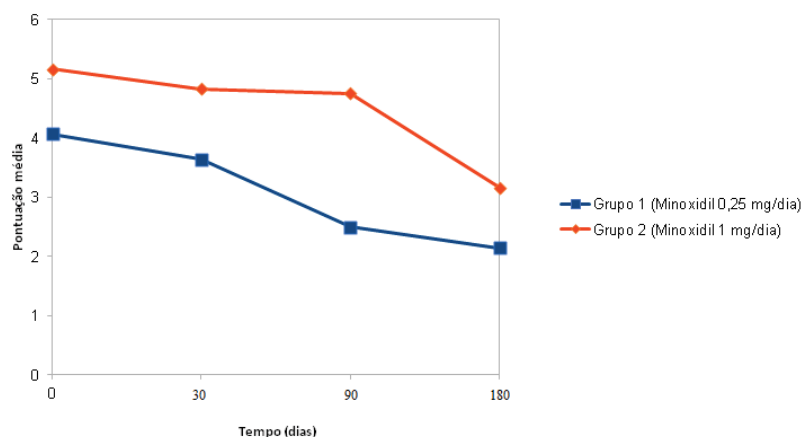


Na avaliação MARTÍNÉZ-VELASCO (Gráfico 5), o tempo também exerceu influência significativa sobre a média da pontuação ($p = 0,0001$). Para as pacientes do grupo 1 (minoxidil 0,25 mg/dia), os dados não apontaram tendência de redução até o t1 (30 dias), com queda significativa ($p < 0,05$) em t2 (90 dias) e constante este escore até t3 (180 dias). Já o grupo 2 (minoxidil 1mg/dia) não teve tendência de redução do escore médio até o t2 (90 dias) e doravante exibiu queda significativa ($p < 0,05$) do mesmo indicador até o tempo t3 (180 dias). Portanto, assim como em SINCLAIR, o grupo 2 apresentou queda da pontuação de maneira mais tardia.

A análise de variância revelou que o tratamento oral com minoxidil (0,25mg/dia) teve efeito significativo ($p = 0,041$) sobre os escores médios na queda capilar de acordo com a avaliação MARTÍNÉZ-VELASCO. No entanto, a tendência das médias ao longo do tempo foi diferente em ambas as avaliações com interação tempo e tratamento sobre

as médias tanto na avaliação de SINCLAIR como MARTINÉZ-VELASCO. Portanto, há tendência da queda dos escores em ambos os grupos, sendo no grupo 2 (1 mg) mais tardia.

Gráfico 5 - Pontuação média obtida para a escala visual de queda proposta por Martínéz-Velasco e colaboradores nos grupos de tratamento em função do tempo.



5.5 AVALIAÇÃO DE OUTRAS VARIÁVEIS E DE EFEITOS ADVERSOS

As variáveis quantitativas ‘pressão arterial média’ (PAM), ‘frequência cardíaca’ (FC), ‘circunferência da panturrilha’ (CP) e ‘peso’ foram avaliadas em 4 tempos em dias (t0, t1, t2, t3) no estudo com objetivo de avaliar possíveis efeitos adversos dos medicamentos testados. Conforme demonstrado na Tabela 3, não houve alteração dessas variáveis de maneira significativa, independente do tratamento e do tempo avaliados.

Foi observada hipertricose facial leve em 2 pacientes (grupo 2) pelo avaliador no retorno em t3 (180 dias); no entanto, esse efeito adverso não foi autorreferido pelas mesmas. Uma paciente (grupo 2) relatou piora da queda em t2 (90 dias), porém com resolução da queixa no retorno seguinte em t3 (180 dias). Nenhum paciente abandonou o tratamento devido aos efeitos adversos. A queda capilar referida obteve resolução espontânea sem necessidade de tratamento específico. Quanto à hipertricose, as pacientes optaram por continuar o tratamento, pois esse efeito adverso foi facilmente resolvido por epilação.

As pacientes possuíam níveis fisiológicos quanto às variáveis investigadas nos exames laboratoriais de rotina antes do tratamento e os mantiveram após o mesmo, sem alterações substanciais que necessitasse a interrupção do tratamento. Os resultados dos exames sanguíneos encontram-se no APÊNDICE C.

Tabela 3 - Variáveis quantitativas ao longo do tempo demonstrando que não houve variação significativa durante o tratamento.

Variável	Valor de p (tratamento)	Valor de p (tempo)	Valor de p (tratamento x tempo)	CV (tratamento)	CV (tempo)
Peso (quilogramas)	0,40	0,99	1,00	35,83	13,95
Pressão arterial média (mmHg)	0,68	0,70	0,84	28,93	10,52
Frequência cardíaca (bpm)*	0,38	0,24	0,96	22,77	9,40
Circunferência da panturrilha (cm)**	0,91	0,74	0,99	18,15	9,29
SINCLAIR***	0,15	<0,0001	0,11	30,44	9,41
MARTÍNEZ-VELASCO****	0,041	0,0001	0,39	45,96	22,16

*bpm-batimento(s) por minuto; **cm- centímetro(s)

***SINCLAIR- escala de queda visual proposta por Sinclair (SINCLAIR, 2015).

****MARTÍNEZ-VELASCO- escala de queda visual proposta por Martínez-Velasco e colaboradores (MARTÍNEZ-VELASCO et al., 2017).

Os resultados para as escalas de queda visual representam a dados transformados pela raiz quadrada da resposta para as comparações das médias.

CV = coeficiente de variação.

6. DISCUSSÃO

A prescrição do minoxidil por via oral para o tratamento de AAG masculina e feminina vem crescendo nos últimos anos, sobretudo para os pacientes que não toleram seu uso tópico, devido à cosmética não satisfatória ou esquecimento do uso o que nos motivou o estudo comparando duas baixas doses deste medicamento por via oral (BEACH, 2018; JIMENEZ-CAUHE et al., 2019; LUEANGARUN et al., 2015; RAMOS et al., 2020a; RODRIGUES-BARATA et al., 2020; SINCLAIR, 2018; SINCLAIR; PERERA, 2017).

No nosso trabalho houve uma preocupação em iniciar os tratamentos sem diferença estatística entre os grupos dos fatores idade, grau de alopecia e idade de início da alopecia, pois os mesmos poderiam interferir na resposta clínica. Foram realizados 4 estudos prévios com o minoxidil oral em mulheres. O primeiro foi um estudo observacional com 100 mulheres na qual utilizou a dose de 0,25 mg associada a 25 mg de espironolactona (SINCLAIR, 2018). No mesmo ano (2018), foi publicado o segundo trabalho tipo série de casos com 20 pacientes, sendo apenas 2 homens, com diagnóstico de AAG ou alopecia de tração que fizeram uso da dose de 1,25 mg (BEACH, 2018). Em seguida, foi publicado o primeiro estudo tipo ensaio clínico comparando o uso do minoxidil oral na dose de 1 mg com o minoxidil a 5% via tópica, que incluiu 52 mulheres com APF (RAMOS et al., 2020a). Neste ano, foram publicados mais 2 estudos, um retrospectivo com 148 mulheres que fizeram uso de doses entre 0,25mg a 2 mg e o estudo mais recente, também retrospectivo, com 64 participantes homens e mulheres que fizeram o uso do minoxidil na dose de 0,45 mg e 0,90 mg via sublingual (RODRIGUES-BARATA et al., 2020; SINCLAIR et al., 2020).

Nesses estudos prévios, a melhora clínica variou de 12% (RAMOS et al., 2020a) a 65% (RODRIGUES-BARATA et al., 2020) das mulheres tratadas. Entretanto, a metodologia de análise de melhora clínica foi divergente nos estudos (contagem de fios pela dermatoscopia, melhora da escala de severidade, autopercepção de melhora, comparação das fotos clínicas), além da variação da dose utilizada que foi de 0,25 mg a 2 mg. Diferentes métodos para avaliar a resposta ao tratamento dificultam a comparação de nosso trabalho com os outros.

O nosso estudo foi o primeiro tipo ensaio clínico randomizado e duplo-cego que avaliou duas doses consideradas baixo índice terapêutico na APF: 0,25 mg e 1 mg. Segundo a Resolução nº 67 de 08/10/2007 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária,

o minoxidil quando manipulado em baixa dose é considerado como substância de baixo índice terapêutico, ou seja, aquela que apresenta estreita margem de segurança, cuja dose terapêutica é próxima da tóxica. Ademais, utilizamos análises objetivas (contagem de fios pela dermatoscopia), assim como outras análises consideradas mais subjetivas como a percepção da queda capilar autorreferida pelas pacientes, qualidade de vida através do questionário aplicado às pacientes, comparação das fotos clínicas por quatro dermatologistas independentes certificados pelo Conselho Federal de Medicina.

A contagem dos fios foi automatizada com o auxílio do *software* ImageJ Fiji (ImageJ; US *National Institutes of Health*, Bethesda, Maryland, EUA) e seguiu os parâmetros utilizados por Silva e colaboradores (2020), de maneira que nos foi dado um resultado objetivo para comparação dos resultados com o de outros trabalhos.

A diferença média da contagem de fios pareada após 24 semanas de tratamento teve significância estatística ($p < 0,001$) apenas no grupo 2 (minoxidil 1 mg) e foi de 23,58 (IC95% 15,57 a 31,59). Esse aumento no número de fios com a dose de 1mg também foi observado por Ramos e colaboradores (2020a) que também realizaram a contagem automatizada dos fios após 24 semanas de tratamento, e demonstraram um aumento na densidade da área avaliada em 12% (IC 95% 8,0 a 16,1%). Essa diferença de melhora encontrada pode ser justificada devido ao número de participantes inferior no nosso estudo (grupo 2, $n = 12$) comparado a esse citado ($n = 26$), além da metodologia para contagem dos fios ter sido diferente (TrichoLAB®, Bad Birmbach, Alemanha), apesar do tempo de intervenção de 6 meses ter sido o mesmo.

O resultado encontrado no grupo 2 (minoxidil 1 mg/dia) obteve uma correlação ($R^2 = 92,1\%$) entre as contagens antes e após o tratamento muito significativa ($p < 0,001$) de maneira que foi possível determinar uma curva previsão da contagem de fios após 6 meses com o tratamento imposto e transformou-a em uma equação de previsão que pode ser usada na prática clínica para pacientes com características semelhantes.

A proporção de pacientes em grau leve (grau 2) e grau moderado (3 e 4) foi semelhante em ambos os grupos, além disso não houve a inclusão de paciente em grau avançado. No grau leve não houve diferença significativa na contagem de fios na comparação dos tratamentos, mas no grau moderado (graus 3 e 4) o delta da contagem no grupo 2 (minoxidil oral 1 mg/dose) foi significativamente maior que no grupo 1 (minoxidil 0,25 mg/dose). Portanto, há uma evidência de interação do tratamento e do grau severidade sobre a variação das contagens dos fios, que é manifestada por uma menor resposta da dose mais baixa nos casos mais avançados. O presente estudo traz este

dado inédito na literatura, pois os estudos anteriores não compararam a resposta com o grau de acometimento.

No grupo 1 (minoxidil 0,25 mg) a melhora da média da contagem pareada dos fios após 24 semanas de tratamento não foi significativa ($p = 0,19$). Em um estudo realizado com a dose de 0,25 mg em mulheres com APF foi associado a espironolactona de 25 mg e demonstrou melhora da média da Escala de Severidade de Sinclair (escala de 1 a 5 na qual 5 é o pior estágio) em 0,85 após 6 meses (SINCLAIR, 2018). Rodrigues-Barata e colaboradores (2020) realizaram um trabalho retrospectivo com 148 mulheres que utilizaram o MO na dose de 0,25 a 2 mg (mediana de 1 mg) por pelo menos 6 meses, na qual apenas 23 mulheres receberam o regime de monoterapia (15,5%) e o restante em terapia combinada, sobretudo a antiandrogênicos. A avaliação foi realizada por 4 dermatologistas através de fotografias globais de antes e após o tratamento. Das pacientes que receberam monoterapia com MOBD, 52% apresentaram uma leve melhora e 13% uma melhora acentuada (pelo menos 2 pontos na ESAF).

A melhora observada por Sinclair (2018) foi associada à espironolactona com objetivo de reduzir o efeito adverso esperado de edema tibial. Todavia esse medicamento possui ação antiandrogênica e pode justificar a melhora clínica observada neste estudo e não no nosso. O estudo de Rodrigues-Barata e colaboradores (2020) também utilizou a dose de 0,25 mg, porém apenas a minoria fez uso do medicamento em monoterapia e a dose variou de 0,25 mg a 2 mg, sendo a dose mediana de 1 mg. Dessa forma, a comparação com os estudos que utilizaram a dose de 0,25 mg foi prejudicada por esses fatores.

Nosso estudo também utilizou a avaliação das fotografias globais (antes e depois do tratamento) por 4 dermatologistas. Independente dos avaliadores, as notas médias para o grupo 2 (minoxidil 1 mg/dia) foram significativamente maiores ($p = 0,036$) que o grupo 1 (minoxidil 0,25 mg/dia), demonstrando mais uma vez uma superioridade do tratamento com a dose de 1 mg.

A melhora clínica dose-dependente também foi observada em estudos com a população masculina. Lueangarun e colaboradores (2015) observaram uma melhora significativa na contagem de fios na região do vértex após 24 semanas de uso de minoxidil oral na dose de 5mg em 30 homens. Assim como Jimenez-Cauhe e colaboradores (2019) realizaram um estudo retrospectivo com 41 homens na dose de 2,5 mg e 5 mg, sendo apenas 16 pacientes em monoterapia e o restante associado a outros medicamentos, e

relataram a melhora significativa por comparação da fotografia global do couro cabeludo em 90,2%.

Apesar de que Pirmez e Salas-Callo (2020) não conseguirem demonstrar melhora significativa em seu estudo retrospectivo utilizando a dose de 0,25 mg no sexo masculino, foi observada uma tendência estatística de melhor resposta nos pacientes com grau mais leve de alopecia. Diante desses estudos com a população masculina, aventa-se uma possível necessidade de doses mais altas para produzir efeitos significativos em homens.

É importante ressaltar que APF se difere da AAG masculina por apresentar resposta clínica, mesmo em casos de longa evolução. Isso porque a miniaturização folicular inicia-se pelos folículos secundários com redução da densidade capilar e, posteriormente, há um acometimento do folículo primário que está conectado ao músculo piloerector, região essa em que há as células germinativas do bulge (SINCLAIR; TORKAMANI; JONES, 2015).

Apenas nos estágios avançados, há uma desconexão com o músculo piloerector de maneira que o mesmo é substituído por tecido adiposo e, assim, a perda capilar torna-se irreversível. O minoxidil oral, assim como o minoxidil tópico podem ter menor eficácia na APF avançada (DE VILLEZ, 1985; PIRMEZ; SALAS-CALLO, 2020). Nosso estudo incluiu apenas pacientes com grau leve (grau 2) a moderado (graus 3 e 4), de maneira que não tivemos paciente com grau avançado.

Apesar de nosso estudo ter sido o primeiro comparando baixas doses do minoxidil oral em mulheres, há estudos prévios comparando diferentes concentrações do minoxidil tópico. Lucky e colaboradores (2004) conduziram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, por 48 semanas, controlado por placebo, no qual ocorreu a aplicação (duas vezes ao dia) de solução de minoxidil a 5%, solução de minoxidil a 2% e placebo em mulheres com APF. As soluções de minoxidil a 5% e 2% apresentaram aumento na contagem de fios na área alvo, significativamente maior em comparação ao placebo. No entanto, a percepção dos pacientes sobre o crescimento do cabelo foi significativamente melhor no grupo da solução de minoxidil a 5% do que na solução de minoxidil a 2% ou placebo. A solução de minoxidil a 2% (aplicada duas vezes ao dia) demonstrou eficácia semelhante à solução ou à espuma de minoxidil a 5% (aplicada uma vez ao dia) (BLUME-PEYTAVI et al., 2016).

No nosso estudo, houve uma melhora da qualidade de vida em ambos os grupos ao final do tratamento, com significância estatística. Diferente da resposta clínica, que foi dose-dependente, a melhora da qualidade de vida não apresentou diferença estatística entre os grupos. O paciente ao entrar no estudo tem a sensação que está sendo tratado e

com isso, pode ocorrer efeito placebo. O efeito placebo é um efeito benéfico apresentado após a administração de um tratamento inerte ou como parte de tratamentos ativos, devido a mecanismos como as expectativas do paciente (EVERS et al., 2018).

Além disso, qualidade de vida pode ser considerada uma análise subjetiva, pois o questionário é autorreferido pelas pacientes. Tanto o efeito placebo quanto a subjetividade por ser uma resposta autorreferida e não avaliada por um avaliador, podem justificar a melhora da qualidade de vida no grupo tratado com a dose de 0,25mg, mesmo não apresentando a melhora da contagem de fios de maneira significativa.

Não houve uma piora da queda capilar esperada por mecanismo de liberação telógena, apesar de uma paciente tratada com a dose de 1 mg ter referido piora da queda no retorno com 90 dias. Todas as pacientes foram informadas quanto a possibilidade de um aumento da queda ao início do tratamento.

A perda capilar induzida pelo minoxidil (eflúvio telógeno) é um efeito colateral comum no início do tratamento, conforme demonstrado no trabalho de Sinclair (2018) que apresentou uma taxa de queda em 22% das pacientes tratadas com a dose de 0,25 mg. O motivo do aumento da queda capilar seria a liberação precoce dos fios que já estão em fase telógena, que pode durar até 3 meses, para dar entrada a uma fase anágena. Aplicação a longo prazo é necessária para o benefício contínuo (ROSSI et al., 2012).

Uma das justificativas para que não tenha tido o aumento da queda inicial seria o efeito placebo, uma vez que a avaliação se deu através das escalas de queda capilar autorreferidas e não pela contagem dos fios pelo avaliador. Houve uma dificuldade de padronização, uma vez que as escalas se referem à quantidade de fios no momento da lavagem. Dessa forma, o número de vezes que lava os cabelos por semana e comprimento dos fios podem ser fatores de alteração na percepção de queda. Na tentativa de minimizar este viés, foram utilizadas 2 escalas para quantificação da queda. A escala de queda visual proposta por Sinclair (2015) (SINCLAIR) foi desenvolvida para mulheres caucasianas com cabelos finos, lisos e compridos e a escala de queda visual proposta por Martinez-Velasco e colaboradores (2017) (MARTINEZ-VELASCO) que subdivide a contagem pelo comprimento dos fios, desenvolvida para cabelos cacheados e espessos.

Apesar de não ter tido uma piora da queda capilar inicial induzida pelo minoxidil, houve uma tendência da redução da queda capilar em ambos os grupos tanto na avaliação de SINCLAIR como MARTINEZ-VELASCO. Na avaliação SINCLAIR e de MARTINEZ-VELASCO o tempo exerceu influência significativa sobre a média dos escores ($p \leq 0,0001$). É importante ressaltar que os dois grupos eram homogêneos em

relação ao número de lavagens dos cabelos, ao tipo e ao comprimento do cabelo fatores esses que poderiam interferir na avaliação da queda.

O grupo 2 (minoxidil 1 mg/dia) apresentou uma redução média dos escores de maneira mais tardia em comparação ao outro grupo. Uma justificativa seria que o aumento da perda capilar inicial poderia estar sendo compensado pelo efeito placebo e que tardiamente houvesse uma resolução desta queda e assim uma redução tardia. No grupo 1 (minoxidil 0,25 mg/dia) os dados não apontaram tendência de redução no escore até o t1 (30 dias), porém a partir do retorno com 90 dias a queda foi constante e significativa. O mesmo foi observado por Sinclair (2018), na qual a maioria das mulheres notou uma redução na queda de cabelo a partir dos 3 meses de tratamento.

Sinclair e colaboradores (2020) avaliaram o uso do minoxidil na dose de 0,45 mg por via sublingual com objetivo de evitar o metabolismo hepático do medicamento em pacientes de ambos os sexos com AAG, de modo que o minoxidil não seria transformado em sulfato de minoxidil pela sulfatransferase hepática. Neste estudo, os pacientes foram avaliados após 6 meses de tratamento e houve uma redução média em 0,70 na escala de queda visual proposta por Sinclair (2015) em 6 pontos. O efeito colateral mais comum foi a hipertricose facial que ocorreu em 12,5% dos pacientes femininos e em nenhum do sexo masculino.

O minoxidil usado por via oral é metabolizado principalmente no fígado por conjugação com ácido glucurônico e excretado pelos rins após 3 a 4 horas da administração, mas a propriedade de vasodilatação pode persistir por até 72 horas. Em doses padronizadas para tratamento da hipertensão são relatados efeitos adversos graves, incluindo retenção hídrica e efeitos cardiovasculares (cardiopatía isquêmica, derrame pericárdico, pericardite e hipertensão pulmonar) (LOWENTHAL; AFFRIME, 1980). Todavia tais efeitos não foram relatados na administração em baixas doses.

Estudos clínicos prévios demonstraram boa segurança ao uso do minoxidil oral em baixa dose, devido à ausência de eventos cardiovasculares, hipotensão grave e taquicardia. Os principais efeitos adversos nestes estudos foram hipertricose, hipotensão postural leve, edema periférico ou tibial e urticária (BEACH, 2018; JIMENEZ-CAUHE et al., 2019; LUEANGARUN et al., 2015; RAMOS et al., 2020a; RODRIGUES-BARATA et al., 2020; SINCLAIR, 2018; SINCLAIR; PERERA, 2017). Apesar do nosso estudo ter utilizado doses semelhantes a estes prévios, o perfil de efeitos adversos foi melhor, pois foi observada a hipertricose facial leve em 2 pacientes (17% do grupo 2) e uma paciente (grupo 2) relatou piora da queda dos fios com 90 dias. A hipertricose facial

foi observada pelo avaliador e não foi autorreferida pelas mesmas. Não foi observado o edema periférico ou tibial, por medição da circunferência da panturrilha ($p = 0,74$), em nenhum dos grupos nem variação da pressão arterial média durante o tratamento com ambas as doses. Nenhuma paciente interrompeu o tratamento devido aos efeitos adversos.

Ramos e colaboradores (2020a) utilizaram a dose de 1mg em pacientes femininos com APF e apresentaram edema tibial em 4% e hipertricose em 27%, embora tenha sido leve e bem tolerada. Em seu estudo, também não houve alteração da pressão arterial ao longo do tempo.

A hipertricose facial é o principal efeito adverso relatado nos estudos prévios e parece estar relacionada com a dose (BEACH, 2018; RAMOS et al., 2020a; RODRIGUES-BARATA et al., 2020; SINCLAIR et al., 2020). Em nosso estudo apenas 17% das pacientes com a dose de 1mg apresentaram hipertricose e nenhuma do grupo 1. Uma prevalência semelhante de 12,5% foi observada por Sinclair e colaboradores (2020) que utilizaram a dose de 0,45 mg e 0,9 mg sublingual e todas eram mulheres.

Há uma tendência de uso de doses menores para mulheres em relação aos homens. Na população masculina há o uso de barbas e a hipertricose é mais tolerada. Jimenez-Cauche e colaboradores (2019) utilizaram doses maiores e a prevalência de hipertricose foi de 24,3%, sendo que 8 homens estavam com a dose de 5 mg e apenas 2 homens com a dose de 2,5 mg. A hipertricose se resolve após 4 a 5 meses após a descontinuação do uso (ROSSI et al., 2012; SUCHONWANIT; THAMMARUCHA; LEERUNYAKUL, 2019).

Ainda há pacientes que possuem receio de uso oral de medicamentos devido ao metabolismo sistêmico. Não podemos esquecer 1,4% do minoxidil tópico é absorvido pelo couro cabeludo normal, enquanto a absorção aumentada está associada à concentração do medicamento, à frequência de aplicação do medicamento e a danos na função de barreira do estrato córneo. Há também efeitos adversos pelo uso tópico como a hipertricose facial e a dermatite de contato alérgica irritativa ou alérgica ao propilenoglicol presente na solução (LOWENTHAL; AFFRIME, 1980; ROSSI et al., 2012; SUCHONWANIT; THAMMARUCHA; LEERUNYAKUL, 2019).

Recentemente, Therianou e colaboradores (2020) publicaram um estudo que envolveu a participação de 9 mulheres alérgicas ao minoxidil (tópico) e que utilizaram baixa dose de minoxidil administrado por via oral (0,25 mg, 2 vezes ao dia). Neste estudo, os autores não relataram a ocorrência de efeitos colaterais. Todos os pacientes tiveram um teste de contato positivo tanto para a solução de minoxidil a 5% quanto para espuma

de minoxidil a 5% (isenta de propilenoglicol) e negativo para propilenoglicol a 30% em água, indicando que a causa do contato a dermatite era o próprio minoxidil.

Além da melhor tolerabilidade, Beach (2018) destaca cinco vantagens (denominado 5 C's) para o uso do minoxidil por via oral: a) Conveniência (facilidade em ingerir o medicamento ao invés de aplicá-lo, sobretudo em pacientes que não lavam os cabelos diariamente); b) “Cosmesis” (palavra inglesa que significa preservação da beleza, pois a terapia oral não altera cor dos fios grisalhos nem deixa resíduo); c) Custo (melhor custo da terapia oral comparada ao de uso tópico); d) Co-terapia (possibilidade de utilização de outras terapias tópicas associadas, e) Comprometimento (melhor adesão do paciente ao tratamento).

Apesar da eficácia do uso oral ser semelhante ao uso tópico (RAMOS et al., 2020a), há uma comodidade posológica no uso oral em detrimento do uso tópico. É importante ressaltar que uma boa tolerabilidade ao uso resulta em boa aderência o que proporciona uma melhora eficácia ao longo do tempo.

7. CONCLUSÃO

O uso do minoxidil por via oral entra no arsenal de tratamento das alopecias, sobretudo nas mulheres devido à comodidade posológica. Nosso estudo inédito, por ser um ensaio clínico controlado e comparativo de duas doses, reforça o perfil de segurança e a eficácia deste medicamento.

Apesar do pequeno tamanho amostral, o efeito do minoxidil na contagem dos fios foi dose-dependente e somente a dose de 1 mg/dia (grupo 2) propiciou a melhora significativa. A superioridade da dose de 1 mg foi vista tanto na contagem dos fios pela dermatoscopia de maneira objetiva quanto na avaliação por comparação das fotos globais.

A melhora de contagem dos fios com a dose de 1 mg permitiu a elaboração de uma equação de previsão que pode ser usada na prática clínica para estimar o aumento de fios em pacientes com características semelhantes aos do presente estudo. Espera-se que nos futuros trabalhos, uma vez aplicada uma metodologia semelhante, essa equação possa ser aprimorada pela ampliação do número de pacientes já tratadas com a dose de 1 mg. Nosso estudo também demonstrou que há uma tendência de resposta clínica na dose de 0,25 mg nas pacientes com quadros leves.

Ao final do estudo, houve uma melhora da percepção da queda capilar em ambos os grupos. Independente da dose, o uso do minoxidil oral demonstrou-se ser seguro e com boa tolerância. Novos estudos com uma casuística mais ampla devem ser considerados.

Apesar da baixa dose, os dermatologistas devem estar atentos aos efeitos adversos e alinhar as expectativas dos pacientes ao tratamento, além de reforçar a necessidade de um tratamento ininterrupto por tratar-se de uma doença crônica e progressiva.

8. REFERÊNCIAS

ADACHI, K.; TAKAYASU, S.; TAKASHIMA, I.; KANO, M.; KONDO, S. Human Hair Follicles : Metabolism and Control Mechanisms. **Journal of Society of Cosmetic Chemistrists of Japan**, v. 924, p. 901–924, 1970.

ADIL, A.; GODWIN, M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 77, n. 1, p. 136- 141, 2017.

ALVES, R.; GRIMALT, R. Randomized placebo-controlled, double-blind, half-head study to assess the efficacy of platelet-rich plasma on the treatment of androgenetic alopecia. **Dermatologic Surgery**, v. 42, n. 4, p. 491–497, 2016.

ARMANINI, D.; ANDRISANI, A.; BORDIN, L.; SABBADIN, C. Spironolactone in the treatment of polycystic ovary syndrome. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 17, n. 13, p. 1713–1715, 2016.

AVRAM, M. Follicular unit transplantation for male and female pattern hair loss and restoring eyebrows. **Ophthalmology Clinics of North America**, v. 18, n. 2, p. 319–323, 2005.

BADRI, T.; NESSEL, A.T.; KUMAR, D. D. **Minoxidil**. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

BEACH, R. A. Case series of oral minoxidil for androgenetic and traction alopecia: Tolerability & the five C's of oral therapy. **Dermatologic Therapy**, v. 31, n. 6, p. 1–2, 2018.

BERGFELD, W. F. Androgenetic alopecia: An autosomal dominant disorder. **The American Journal of Medicine**, v. 98, n. 1, p. 95-98, 1995.

BIENENFELD, A.; AZARCHI, S.; SICCO, K. L.; MARCHBEIN, S.; SHAPIRO, J.; NAGLER, A. R. Androgens in women: Androgen-mediated skin disease and patient evaluation. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 6, p. 1497–1506, 2019.

BIONDO, S.; GOBLE, D.; SINCLAIR, R. Women who present with female pattern hair loss tend to underestimate the severity of their hair loss. **British Journal of Dermatology**, v. 150, n. 4, p. 750–752, 2004.

BIRCH, M.; LALLA, S.; MESSENGER, A. Female pattern hair loss. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 27, n. 5, p. 383–388, 2002.

BLUME-PEYTAVI, U.; SHAPIRO, J., MESSENGER, A. G.; HORDINSKY, M. K.; ZHANG, P.; QUIZA, C.; DOSHI, U; OLSEN, E. A. Efficacy and Safety of Once-Daily Minoxidil Foam 5% Versus Twice-Daily Minoxidil Solution 2% in Female Pattern Hair Loss: A Phase III, Randomized, Investigator-Blinded Study. **Journal of drugs in dermatology**, v. 15, n. 7, p. 883–889, 2016.

BROUGH, K. R.; TORGERSON, R. R. Hormonal therapy in female pattern hair loss. **International Journal of Women's Dermatology**, v. 3, n. 1, p. 53–57, 2017.

BURGER, H. G. Androgen Production in Women. v. 77, n. 4, p. S3-6, 2002.

CHEN, L.; ZHANG, J.; WANG, L.; WANG, H.; CHEN, B. The Efficacy and Safety of Finasteride Combined with Topical Minoxidil for Androgenetic Alopecia: A Systematic Review and Meta-analysis. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 44, p. 962-970, 2020.

- CHEN, W.; ZOUBOULIS, C.; ORFANOS, C. The 5 alpha-reductase system and its inhibitors. Recent development and its perspective in treating androgen-dependent skin disorders. **Dermatology**, v. 193, p. 177–184, 1996.
- COUSEN, P.; MESSENGER, A. Female pattern hair loss in complete androgen insensitivity syndrome. **British Journal of Dermatology**, v. 162, n. 5, p. 1135–1137, 2010.
- DALLOB, A. L.; SADICK, N. S.; UNGER, W.; LIPERT, S.; GEISLER, L. A.; GREGOIRE, S. L.; NGUYEN, H. H.; MOORE, E. C.; TANAKA, W. K.. The effect of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldness. **Journal of clinical endocrinology & metabolism**, v. 79, n. 3, p. 703–706, 1994.
- DAWBER, R. Aetiology and Pathophysiology of Hair Loss. **Dermatology**, v. 175, n. 2, p. 23–28, 1987.
- DE LACHARRIÈRE, O.; DELOCHE, C.; MISCIALI, C. et al. Hair diameter diversity: a clinical sign reflecting the follicle miniaturization. **Archives of Dermatology**, v. 137, n. 5, p. 641–646, 2001.
- DE VILLEZ, R. L. Topical minoxidil therapy in hereditary androgenetic alopecia. **Archives of Dermatology**, v. 121, n. 2, p. 197–202, 1985.
- DEAN, A.; ARNER, T. G.; SUNKI, G. G. et al. **Epi Info™, a database and statistics program for public health professionals**. CDC, Atlanta, GA, USA, 2011.
- DEPLEWSKI, D.; ROSENFELD, R. L. Role of hormones in pilosebaceous unit development. **Endocrine Reviews**, v. 21, n. 4, p. 363–392, 2000.
- DERMATOLOGIA, S. B. DE. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil TT - Nosologic profile of dermatologic visits in Brazil. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 81, n. 6, p. 549–558, 2006.
- DHURAT, R.; SUKESH, M. S.; AVHAD, G.; DANDALE, A.; PAL, A.; PUND, P. A. Randomized Evaluator Blinded Study of Effect of Microneedling in Androgenetic Alopecia: A Pilot Study. **International journal of trichology**, v. 5, n. 1, p. 6–11, 2013.
- DINH, Q. Q.; SINCLAIR, R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. **Clinical interventions in aging**, v. 2, n. 2, p. 189–199, 2007.
- DOLTE, K. S.; GIRMAN, C. J.; HARTMAIER, S.; ROBERTS, J.; BERGFELD, W.; WALDSTREICHER, J. Development of a health-related quality of life questionnaire for women with androgenetic alopecia. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 25, n. 8, p. 637–642, 2000.
- EVERS, A. W. M.; COLLOCA, L.; BLEASE, C. et al. Implications of placebo and nocebo effects for clinical practice: Expert consensus. **Psychotherapy and Psychosomatics**, v. 87, n. 4, p. 204–210, 2018.
- FABBROCINI, G.; CANTELLI, M.; MASARÀ, A.; ANNUNZIATA, M. C.; MARASCA, C.; CACCIAPUOTI, S. Female pattern hair loss: A clinical, pathophysiologic, and therapeutic review. **International Journal of Women's Dermatology**, v. 4, n. 4, p. 203–211, 2018.
- FERREIRA, D. F. Sisvar: a computer statistical analysis system. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 35, n. 6, p. 1039–1042, 2011.

FERRY, J. J.; SHEPARD, J. H.; SZPUNAR, G. J. Relationship between contact time of applied dose and percutaneous absorption of minoxidil from a topical solution. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 79, n. 6, p. 483–486, 1990.

FIEDLER-WEISS, V. C.; RUMSFIELD, J.; BUYS, C. M.; WEST, D. P.; WENDROW, A. Evaluation of oral minoxidil in the treatment of alopecia areata. **Archives of Dermatology**, v. 123, n. 11, p. 1488–1490, 1987.

FUTTERWEIT, W.; DUNAIF, A.; YEH, H. C.; KINGSLEY, P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 19, n. 5, p. 831–836, 1988.

GAN, D. C. C.; SINCLAIR, R. D. Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough. **The journal of investigative dermatology**, v. 10, n. 3, p. 184–189, 2005.

GIACOMETTI, L. Facts, Legends, and Myths About the Scalp Throughout History. **Archives of Dermatology**, v. 95, n. 6, p. 629–631, 1967.

GOMOLIN, A.; LITVINOV, I. V.; NETCHIPOROUK, E. Oral Minoxidil: A Possible New Therapy for Androgenetic Alopecia. **Journal of cutaneous medicine and surgery**, v. 24, n. 1, p. 88–89, 2020.

GONUL, M.; CEMIL, B. C.; AYVAZ, H. H.; CANKURTARAN, E.; ERGIN, C.; GUREL, M. S. Comparison of quality of life in patients with androgenetic alopecia and alopecia areata. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 93, n. 5, p. 651–658, 2018.

GOREN, A.; CASTANO, J. A.; MCCOY, J., BERMUDEZ, F.; LOTTI, T. Novel enzymatic assay predicts minoxidil response in the treatment of androgenetic alopecia. **Dermatologic Therapy**, v. 27, n. 3, p. 171–173, 2014.

GUPTA, A. K.; MAYS, R. R.; DOTZERT, M. S.; VERSTEEG, S. G.; SHEAR, N. H.; PIGUET, V. **Efficacy of non-surgical treatments for androgenetic alopecia: a systematic review and network meta-analysis**. v. 32, n.12, p. 2112-225, 2018.

HAMILTON, J. B. Male Hormone Stimulation is a Prerequisite and Incitant in Common Baldness1. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 5, n. 6, p. 473–474, 1942.

HAMILTON, J. B. Patterned Loss of Hair in Man; Pathogenesis and Prognosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 53, n. 3, p. 708–728, 1951.

HAMILTON, J. B. Effect of castration in adolescent and young adult males upon further changes in the proportions of bare and hairy scalp. **Tje Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 20, p. 1309–1318, 1960.

HARRIES, M.; TOSTI, A.; BERGFELD, W.; BLUME-PEYTAVI, U.; SHAPIRO, J.; LUTZ, G.; MESSENGER, A.; SINCLAIR, R.; PAUS, R. Towards a consensus on how to diagnose and quantify female pattern hair loss - The “Female Pattern Hair Loss Severity Index (FPHL-SI)”. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 30, n. 4, p. 667–676, 2016.

HU, R.; XU, F.; SHENG, Y.; QI, S.; HAN, Y.; MIAO, Y.; WENLONG, R.; YANG, Q. Combined treatment with oral finasteride and topical minoxidil in male androgenetic alopecia: A randomized and comparative study in Chinese patients. **Dermatologic Therapy**, v. 28, n. 5, p. 303–308, 2015.

- IMPERATO-MCGINLEY, J.; GUERRERO, L.; GAUTIER, T.; PETERSON, R. E. Steroid 5 α -reductase deficiency in man: An inherited form of male eudohermaphroditism. **Obstetrical and Gynecological Survey**, v. 30, n. 5, p. 332–334, 1975.
- INUI, S.; ITAMI, S. Androgen actions on the human hair follicle: Perspectives. **Experimental Dermatology**, v. 22, n. 3, p. 168–171, 2013.
- ISMAIL, F. F.; SINCLAIR, R. Alopecia universalis treated with simvastatin/ezetimibe, minoxidil, and prednisolone in a 6-year-old girl. **International Journal of Dermatology**, v. 59, n. 4, p. e103–e105, 2020.
- JHA, A. K.; UDAYAN, U. K.; ROY, P. K.; AMAR, A. K. J.; CHAUDHARY, R. K. P. Platelet-rich plasma with microneedling in androgenetic alopecia along with dermoscopic pre- and post-treatment evaluation. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 17, n. 3, p. 313–318, 2018.
- JIMENEZ-CAUHE, J.; SACEDA-CORRALO, D.; RODRIGUES-BARATA, R.; HERMOSA-GELBARD, A.; MORENO-ARRONES, O. M.; FERNANDEZ-NIETO, D.; VAÑO-GALVAN, S.. Effectiveness and safety of low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 81, n. 2, p. 648–649, 2019.
- KANTI, V.; MESSENGER, A.; DOBOS, G. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 1, p. 11–22, 2018.
- KHUMALO, N. P.; JESSOP, S.; GUMEDZE, F.; EHRlich, R. Hairdressing and the prevalence of scalp disease in African adults. **British Journal of Dermatology**, v. 157, n. 5, p. 981–988, 2007.
- KIM, Y. S.; JEONG, K. H.; KIM, J. E.; WOO, Y. J.; KIM, B. J.; KANG, H.. Repeated microneedle stimulation induces enhanced hair growth in a murine model. **Annals of Dermatology**, v. 28, n. 5, p. 586–592, 2016.
- KO, J. H.; HUANG, Y. H.; KUO, T. T. Hair counts from normal scalp biopsy in Taiwan. **Dermatologic Surgery**, v. 38, n. 9, p. 1516–1520, 2012.
- KRISTINE BUNAGAN, M. J.; BANKA, N.; SHAPIRO, J. Hair Transplantation Update. Procedural Techniques, Innovations, and Applications. **Dermatologic Clinics**, v. 31, n. 1, p. 141–153, 2013.
- LI, Z. J.; CHOI, H. I.; CHOI, D. K.; SOHN, K. C.; IM, M.; SEO, Y. J.; LEE Y.; LEE J.; LEE, Y. I. Autologous platelet-rich plasma: A potential therapeutic tool for promoting hair growth. **Dermatologic Surgery**, v. 38, n. 7 PART 1, p. 1040–1046, 2012.
- LIMAS, C. J.; FREIS, E. D. Minoxidil in severe hypertension with renal failure. Effect of its addition to conventional antihypertensive drugs. **The American Journal of Cardiology**, v. 31, n. 3, p. 355–361, 1973.
- LIU, K. H.; LIU, D.; CHEN, Y. T.; CHIN, S. Y. Comparative effectiveness of low-level laser therapy for adult androgenic alopecia: a system review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Lasers in Medical Science**, v. 34, n. 6, p. 1063–1069, 2019.
- LOLIS, M. S.; MARMUR, E. S. Paradoxical effects of hair removal systems: A review. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 5, n. 4, p. 274–276, 2006.

LOWENTHAL, D.; AFFRIME, M. Pharmacology and Pharmacokinetics of Minoxidil. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 2, n. 2, p. S93-106, 1980.

LUCKY, A. W.; PIACQUADIO, D. J.; DITRE, C. M.; DUNLAP, F.; KANTOR, I.; PANDYA, A. G.; SAVIN, R. C.; THARP, M. D. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 50, n. 4, p. 541–553, 2004.

LUDWIG, E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. **British Journal of Dermatology**, v. 97, n. 3, p. 247–254, 1977.

LUEANGARUN, S; PANCHAPRATEEP, R.; TEMPARK, T.; NOPPAKUN, N. Efficacy and safety of oral minoxidil 5 mg daily during 24-week treatment in male androgenetic alopecia. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 72, n. 5, p. AB113, 2015.

LYNFIELD, Y. L. Effect of Pregnancy on the Human Hair Cycle. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 35, n. 6, p. 323–327, 1960.

MANABE, M.; TSUBOI, R.; ITAMI, S. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of male-pattern and female-pattern hair loss, 2017 version. **Journal of Dermatology**, v. 45, n. 9, p. 1031–1043, 2018.

MARTÍNEZ-VELASCO, M. A.; VÁZQUEZ-HERRERA, N. E.; MADDY, A. J.; ASZ-SIGALL, D.; TOSTI, A. The Hair Shedding Visual Scale: A Quick Tool to Assess Hair Loss in Women. **Dermatology and Therapy**, v. 7, n. 1, p. 155–165, 2017.

MCDONALD, K. A.; SHELLEY, A. J.; COLANTONIO, S.; BEECKER, J. Hair pull test: Evidence-based update and revision of guidelines. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 3, p. 472–477, 2017.

MESSENGER, A.; RUNDEGREN, J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 150, p. 186–194, 2004.

NORWOOD, O. T. Male pattern baldness: Classification and incidence. **Southern Medical Journal**, v. 68, n. 11, p. 1359–1365, 1975.

NORWOOD, O. T. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). **Dermatologic Surgery**, v. 27, n. 1, p. 53–54, 2001.

OLIVEIRA-SOARES, R.; E SILVA, J. M.; CORREIA, M. P.; ANDRÉ, M. C. Finasteride 5 mg/day treatment of patterned hair loss in normo-androgenetic postmenopausal women. **International Journal of Trichology**, v. 5, n. 1, p. 22–25, 2013.

OLSEN, E. A. et al. Topical minoxidil in early male pattern baldness. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 13, n. 2, p. 185–192, 1985.

OLSEN, E. A. The midline part: An important physical clue to the clinical diagnosis of androgenetic alopecia in women. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 40, n. 1, p. 106–109, 1999.

OLSEN, E. A. Female pattern hair loss. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 45, n. 3 SUPPL., p. S70-80, 2001.

OLSEN, E. A.; HORDINSKY, M.; ROBERTS, J. L.; WHITING, D. A. Female pattern hair loss. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 47, n. 5, p. 795, 2002a.

OLSEN, E. A.; DUNLAP, F. E.; FUNICELLA, T.; KOPERSKI, J. A.; SWINEHART, J. M.; TSCHEN, E. H.; TRANCIK, R. J.. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 47, n. 3, p. 377–385, 2002b.

PAIK, J. H.; YOON, J. B.; SIM, W. Y.; KIM, B. S.; KIM, N. I. The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women. **British Journal of Dermatology**, v. 145, n. 1, p. 95–99, 2001.

PFIZER CANADA, I. **LONITEN (minoxidil tablets USP) Product Monograph**. Quebec: 2013.

PIRMEZ, R.; SALAS-CALLO, C. I. Very low dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia: a study with quantitative trichoscopic documentation. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82, n. 1, p. e21–e22, 2020.

RAKOWSKA, A.; SLOWINSKA, M.; KOWALSKA-OLEDZKA, E.; OLSZEWSKA, M.; RUDNICKA, L. Dermoscopy in female androgenic alopecia: Method standardization and diagnostic criteria. **International Journal of Trichology**, v. 1, n. 2, p. 123–130, 2009.

RAMOS, P. M.; BRIANEZI, G.; MARTINS, A. C. P.; DA SILVA, M. G.; MARQUES, M. E. A.; MIOT, H. A. Apoptosis in follicles of individuals with female pattern hair loss is associated with perifollicular microinflammation. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 38, n. 6, p. 651–654, 2016.

RAMOS, P.M.; GOREN, A.; SINCLAIR, R.; MIOT, H. Oral minoxidil bio-activation by hair follicle outer root sheath cell sulfotransferase enzymes predicts clinical efficacy in female pattern hair loss. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 34, n.1, p. 40–41, 2019.

RAMOS, P. M.; SINCLAIR, R.; KASPRZAK, M.; MIOT, H. Minoxidil 1 mg oral versus minoxidil 5% topical solution for the treatment of female-pattern hair loss: A randomized clinical trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82, n. 1, p. 252–253, 2020a.

RAMOS, P.M.; SINCLAIR, R.; MIOT, H.; GOREN, A. Sulfotransferase activity in plucked hair follicles predicts response to topical minoxidil treatment in Brazilian female pattern hair loss patients. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 1, 2020b.

RAMOS, P.M.; MIOT, H. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 90, n. 4, p. 529–543, 2015.

REBORA, A. Pathogenesis of androgenetic alopecia. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 50, n. 5, p. 777–779, 2004.

REDLER, S.; MESSENGER, A. G.; BETZ, R. C. Genetics and other factors in the aetiology of female pattern hair loss. **Experimental Dermatology**, v. 26, n. 6, p. 510–517, 2017.

ROBBINS, C.; MIRMIRANI, P.; MESSENGER, A. G.; BIRCH, M. P.; YOUNGQUIST, R. S.; TAMURA, M.; FILLOON, T.; LUO, F.; DAWSON JR, T. L. What women want - Quantifying the perception of hair amount: An analysis of hair

- diameter and density changes with age in caucasian women. **British Journal of Dermatology**, v. 167, n. 2, p. 324–332, 2012.
- RODRIGUES-BARATA, R.; MORENO-ARRONES, O. M.; SACEDA-CORRALO, D.; JIMÉNEZ-CAUHÉ, J.; ORTEGA-QUIJANO, D.; FERNÁNDEZ-NIETO, D.; JAÉN-OLASOLO, P.; VAÑO-GALVAN, S. Low-Dose Oral Minoxidil for Female Pattern Hair Loss: A Unicenter Descriptive Study of 148 Women. **Skin Appendage Disorders**, v. 6, n. 3, p. 175-176, 2020.
- ROGERS, N. E.; AVRAM, M. R. Medical treatments for male and female pattern hair loss. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 59, n. 4, p. 547–566, 2008.
- ROJHIRUNSAKOOL, S.; SUCHONWANIT, P. Parietal scalp is another affected area in female pattern hair loss: An analysis of hair density and hair diameter. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 11, p. 7–12, 2018.
- ROSSI, A.; CANTISANI, C.; MELIS, L.; IORIO, A.; SCALI, E.; CALVIERI, S. Minoxidil Use in Dermatology, Side Effects and Recent Patents. **Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery**, v. 6, n. 2, p. 130–136, 2012.
- RUSSO, P. M.; FINO, E.; MANCINI, C.; MAZZETTI, M.; STARACE, M.; PIRACCINI, B. M. HrQoL in hair loss-affected patients with alopecia areata, androgenetic alopecia and telogen effluvium: the role of personality traits and psychosocial anxiety. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 33, n. 3, p. 608–611, 2019.
- SAGGAR, V.; WU, S.; DICKLER, M. N.; LACOUTURE, M. E. Alopecia With Endocrine Therapies in Patients With Cancer. **The Oncologist**, v. 18, n. 10, p. 1126–1134, 2013.
- SALMAN, K. E.; ALTUNAY, I. K.; KUCUKUNAL, N. A.; CERMAN, A. A. Frequency, severity and related factors of androgenetic alopecia in dermatology outpatient clinic: Hospital-based cross-sectional study in Turkey. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 1, p. 35–40, 2017.
- SÁNCHEZ, P.; SERRANO-FALCÓN, C.; TORRES, J. M., SERRANO, S.; ORTEGA, E. 5α -Reductase isozymes and aromatase mRNA levels in plucked hair from young women with female pattern hair loss. **Archives of Dermatological Research**, v. 310, n. 1, p. 77–83, 2018.
- SHAPIRO, J. Hair loss in women. **Primary Care Update for Ob/Gyns**, v. 1, n. 3, p. 130–136, 1994.
- SHENOY, N. K.; PRABHAKAR, S. M. Finasteride and Male Breast Cancer: Does the MHRA Report Show a Link? **Journal of cutaneous and aesthetic surgery**, v. 3, n. 2, p. 102–105, 2010.
- SHIMIZU, G. K. M.; WEDY, G. F., SCHAEFER, L. V.; RAMOS, P. M.; MIOT, H. A. Translation into Portuguese language (Brazil), transcultural adaptation and validation of the quality of life questionnaire in female pattern hair loss (WAA-QoL-BP). **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 93, n. 5, p. 701–706, 2018.
- SILVA, M. N. E.; RAMOS, P. M.; RAPOSO, N. R. B. Comparison of the hair shafts count between a manual and a customized method. **Skin Research and Technology**, n. January, p. 1–2, 2020.

SINCLAIR, R.; JOLLEY, D.; MALLARI, R.; MAGEE, J. . The reliability of horizontally sectioned scalp biopsies in the diagnosis of chronic diffuse telogen hair loss in women. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 51, n. 2, p. 189–199, 2004.

SINCLAIR, R. Hair shedding in women: How much is too much? **British Journal of Dermatology**, v. 173, n. 3, p. 846–848, 2015.

SINCLAIR, R.; TRINDADE DE CARVALHO, L.; ISMAIL, F. F.; MEAH, N. Treatment of male and female pattern hair loss with sublingual minoxidil: a retrospective case-series of 64 patients. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 9, p. 0–1, 2020.

SINCLAIR, R. D. Female pattern hair loss: A pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone. **International Journal of Dermatology**, v. 57, n. 1, p. 104–109, 2018.

SINCLAIR, R.; PERERA, E. Treatment of chronic telogen effluvium with oral minoxidil: A retrospective study. **F1000Research**, v. 6, n. 0, p. 1–9, 2017.

SINCLAIR, R.; TORHAMANI, N.; JONES, L. Androgenetic alopecia: New insights into the pathogenesis and mechanism of hair loss. **F1000Research**, v. 4, p. 1–9, 2015.

SINCLAIR, R.; WEWERINKE, M.; JOLLEY, D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. **British Journal of Dermatology**, v. 152, n. 3, p. 466–473, 2005.

SMITH, M.; WELLS, R. Male-type alopecia, alopecia areata, and normal hair in woman. v. 89, p. 95–8, 1964.

STARACE, M.; ORLANDO, G.; ALESSANDRINI, A.; PIRACCINI, B. M. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 69–84, 2020.

SU, L. H.; CHEN, L. S.; CHEN, H. H. Factors associated with female pattern hair loss and its prevalence in Taiwanese women: A community-based survey. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 69, n. 2, p. 69-77, 2013.

SUCHONWANIT, P.; THAMMARUCHA, S.; LEERUNYAKUL, K. Minoxidil and its use in hair disorders: A review. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 13, p. 2777–2786, 2019.

THERIANOU, A.; VINCENZI, C.; TOSTI, A. How safe is prescribing oral minoxidil in patients allergic to topical minoxidil? **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2020.

TORKAMANI, N.; RUFAUT, N. W.; JONES, L.; SINCLAIR, R. D. Beyond goosebumps: Does the arrector pili muscle have a role in hair loss? **International Journal of Trichology**, v. 6, n. 3, p. 88–94, 2014.

VAN ZUUREN, E. J.; FEDOROWICZ, Z.; SCHOONES, J. Interventions for female pattern hair loss. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 26, n. 5, 2016.

VAÑÓ-GALVÁN, S.; SACEDA-CORRALO, D.; BLUME-PEYTAVI, U. et al.. Frequency of the Types of Alopecia at Twenty-Two Specialist Hair Clinics: A Multicenter Study. **Skin Appendage Disorders**, v. 5, n. 5, p. 309–315, 2019.

- VOORHEES, J. Topical minoxidil, experimental and clinical results: editor's introduction. v. 175, n. suppl 2, p. 1–2, 1987.
- WAMBIER, C. G.; CRAIGLOW, B. G.; KING, B. A. Combination tofacitinib and oral minoxidil treatment for severe alopecia areata. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2019.
- WANG, T. L.; ZHOU, C.; SHEN, Y. W. et al. Prevalence of androgenetic alopecia in China: A community-based study in six cities. **British Journal of Dermatology**, v. 162, n. 4, p. 843–847, 2010.
- WEBER, M. A.; SCHIFFRIN, E. L.; WHITE, W. B. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community: A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Comm. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 16, n. 1, p. 14–26, 2014.
- WHITING, D. A. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 28, n. 5, p. 755–763, 1993.
- WHITING, D. A.; WALDSTREICHER, J.; SANCHEX, M.; KAUFMAN, K. D. Measuring reversal of hair miniaturization in androgenetic alopecia by follicular counts in horizontal sections of serial scalp biopsies: Results of finasteride 1 mg treatment of men and postmenopausal women. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, v. 4, n. 3, p. 282–284, 1999.
- YANG, X.; THAI, K.-E. Treatment of permanent chemotherapy-induced alopecia with low dose oral minoxidil. **Australasian Journal of Dermatology**, v. 57, n. 4, p. 130–132, 2016.
- YIP, L.; RUFOUT, N.; SINCLAIR, R. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: An update of what we now know. **Australasian Journal of Dermatology**, v. 52, n. 2, p. 81–88, 2011.
- YIP, L.; SINCLAIR, R. D. Antiandrogen therapy for androgenetic alopecia. **Expert Review of Dermatology**, v. 1, n. 2, p. 261–269, 2006.
- ZAPPACOSTA, A. R. Reversal of baldness in patient receiving minoxidil for hypertension. v. 303, n. 25, p. 1480–1481, 1980.
- ZHANG, Y.; XU, J.; JING, J.; WU, X.; LV, Z. . Serum levels of androgen-associated hormones are correlated with curative effect in androgenic alopecia in young men. **Medical Science Monitor**, v. 24, p. 7770–7777, 2018.
- ZHUANG, X. S.; ZHENG, Y. Y.; XU, J. J.; FAN, W. X. Quality of life in women with female pattern hair loss and the impact of topical minoxidil treatment on quality of life in these patients. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 6, n. 2, p. 542–546, 2013.

ANEXO A – Aprovação do estudo no Comitê de Ética em Pesquisa

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo comparativo do minoxidil como estratégia de tratamento para alopecia de padrão feminino

Pesquisador: MARCELLA NASCIMENTO E SILVA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 04525018.6.0000.5103

Instituição Proponente: HOSPITAL E MATERNIDADE THEREZINHA DE JESUS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.292.404

Apresentação do Projeto:

Alopecia de padrão feminino (APF) é a principal causa de perda capilar na prática clínica mundial. Atualmente, existem tratamentos tópicos e orais para APF, porém não há um terapêutica considerada padrão-ouro. Os tratamentos sistêmicos objetivam uma terapia antiandrogênica como o acetato de ciproterona, espironolactona, finasterida e flutamida. No tratamento tópico, a substância mais utilizada no mundo é o minoxidil, sobretudo nas concentrações de 2% e 5%. Todavia, há uma baixa adesão ao uso de medicamentos tópicos, principalmente em mulheres com fios longos. A utilização do minoxidil por via oral, em doses menores que as utilizadas na hipertensão arterial, vem sendo estudada para alopecias nos últimos anos. O objetivo do nosso estudo tipo ensaio clínico randomizado e duplo-cego é avaliar o uso oral de minoxidil (0,25 mg e 1 mg – considerados baixa dose) com estratégia de melhora do quadro clínico de APF.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o uso oral de minoxidil (0,25 mg e 1 mg – considerados baixa dose) com estratégia de melhora do quadro clínico de alopecia de padrão feminino.

Objetivo Secundário:

Avaliar as melhoras clínica e dermatoscópica da alopecia de padrão feminino por meio do uso diário do minoxidil na dose de 1 mg e na dose de 0,25 mg por 6 meses. Avaliar o aumento de

Endereço: Alameda Salvaterra, nº 200
Bairro: Salvaterra **CEP:** 36.045-410
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-5015 **Fax:** (32)2101-5043 **E-mail:** cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 3.292.404

Declaração de Pesquisadores	concordan.pdf	02/04/2019 11:02:27	MARCELLA NASCIMENTO E SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	conf_nadia.pdf	02/04/2019 11:02:10	MARCELLA NASCIMENTO E SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrutura.pdf	02/04/2019 10:58:07	MARCELLA NASCIMENTO E SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVR E_E_ESCLARECIDO.docx	02/04/2019 10:57:46	MARCELLA NASCIMENTO E SILVA	Aceito
Outros	Questionario_WWAA_QoL_PB.docx	12/12/2018 21:06:21	MARCELLA NASCIMENTO E SILVA	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	12/12/2018 21:04:33	MARCELLA NASCIMENTO E SILVA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	11/12/2018 20:18:37	MARCELLA NASCIMENTO E SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 29 de Abril de 2019

Assinado por:
Soraída Sozzi Miguel
(Coordenador(a))

Endereço: Alameda Salvaterra, nº 200
Bairro: Salvaterra **CEP:** 36.045-410
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-5015 **Fax:** (32)2101-5043 **E-mail:** cep@suprema.edu.br

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

HOSPITAL E MATERNIDADE THEREZINHA DE JESUS	
--	--

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Obrigada pelo seu interesse em participar do estudo “Estudo comparativo do minoxidil como estratégia de tratamento para alopecia de padrão feminino”.

Pesquisadora responsável: Marcella Nascimento e Silva

Pesquisadora assistente: Nádia Rezende Barbosa Raposo

O motivo que nos leva a realizar esta pesquisa é a ausência de um tratamento oral considerado eficaz para queda capilar de padrão feminino. Nesta pesquisa iremos dar continuidade a trabalhos já publicados, na qual pretendemos avaliar o uso do medicamento minoxidil em doses consideradas baixas (1 mg e 0,25mg) como estratégia de melhora da calvície feminina.

Caso você concorde em participar, vamos fazer as seguintes atividades com você: a) realização de exame de sangue em laboratório para avaliar se você possui alguma doença nos rins, no fígado, nos eletrólitos, anemia ou se está grávida; b) registro fotográfico em couro cabeludo; c) uso do tratamento por via oral de cápsulas contendo minoxidil (1 mg/dia ou 0,25mg/dia) por 6 meses; e) visitas de retorno ao médico com 30, 90 e 180 dias após início do tratamento para exame do couro cabeludo e conversa com o profissional responsável pelo estudo; f) solicitação dos mesmos exames de sangue em laboratório após os 6 meses de uso do medicamento. A escolha de quem usará a dose de 0,25 mg ou 1 mg/dia será por meio de sorteio aleatório, de forma que você irá participar de um dos dois grupos.

Para registro fotográfico em uma mesma área, será necessária a marcação em região direita de couro cabeludo com tinta azul com auxílio de agulha em uma área de 1 mm em 2 pontos no início do estudo e a raspagem dos fios em área circular correspondente a 2 cm² no início e ao final do estudo.

Esta pesquisa possui alguns riscos, que são: inchaço nas pernas, queda da pressão ao se levantar rápido, tontura, dor durante a marcação do couro cabeludo com tinta, dano ao feto (caso engravidar durante o tratamento), alergia, aumento dos pelos faciais e alterações no sangue de elementos como sódio e potássio. Mas, para diminuir a chance desses riscos acontecerem, você irá realizar os exames de sangue antes e após o tratamento. Para redução de risco de queda de pressão, nós sugerimos a ingestão de pelo menos 2 litros de água (ao longo do dia e de maneira que lhe for mais conveniente) enquanto você estiver fazendo o uso do medicamento. Também será aferida a pressão arterial e mensurado peso corporal em todas as consultas. Orientamos que ao se levantar, faça o movimento de maneira devagar afim de evitar a queda na pressão. Também evite de se manter em pé por longos períodos (superior a 2 horas) afim de impedir o inchaço nas pernas e ao final do dia repouse com as pernas elevadas. O fato de estar utilizando uma baixa dose desse medicamento, já minimiza os efeitos colaterais.

Caso você esteja em idade fértil e possua vida sexual ativa, você não poderá engravidar nem estar grávida durante o estudo, de forma que deverá estar em uso de método contraceptivo eficaz como anticoncepcional (oral, injetável, anel vaginal, adesivo), dispositivo intra-uterino (DIU), métodos de barreira (camisinha) ou ligadura tubária. Isso porque há risco de dano ao feto caso a mulher esteja em uso da medicação durante a gravidez. Após a interrupção do medicamento, você poderá engravidar normalmente. Caso tenha algum atraso menstrual ou qualquer suspeita de gravidez durante o estudo, você deverá interromper imediatamente a medicação e falar imediatamente com o médico responsável pela pesquisa.

Ainda, será questionada sobre alergias ao medicamento utilizado, e em caso positivo, você irá interromper o tratamento e terá o tratamento para alergia no próprio serviço em que está sendo atendida (Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus), além do início de outro tratamento para calvície feminina. Se houver aumento de pelos faciais, você será orientada quanto a depilação. Caso ocorra qualquer reação inesperada, você terá orientação médica pela equipe do projeto e garantia de atendimento e tratamento médico em caso de consequências relacionadas aos procedimentos realizados no projeto de pesquisa. Pedimos que em caso de algum efeito colateral, interromper o medicamento e entrar em contato com o responsável pela equipe através

do contato abaixo. Reforçamos que se você apresentar alguma complicação ou dano decorrente do uso deste medicamento, você terá assistência imediata e responsabilização da assistência integral pela pesquisadora responsável.

Apesar da pesquisa apresentar os possíveis riscos relatados, ela poderá ajudar outros indivíduos que possuem a mesma doença que você a ter uma nova opção de tratamento, visto que esse medicamento já é utilizado de forma tópica (no couro cabeludo) com resultados positivos, porém a adesão aos medicamentos tópicos em relação aos orais é menor a longo prazo. Esse medicamento que irá utilizar já possui publicações científicas com resultados positivos. O benefício esperado com este estudo é a melhora da calvície durante o uso deste medicamento.

Os dados deste estudo poderão ser utilizados em publicações (artigos científicos, resumos de congresso), porém sua identidade será mantida em sigilo. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

DIREITOS DO PARTICIPANTE

Ao participante será permitido se desligar a qualquer tempo do referido estudo, sem que isto lhe traga prejuízo moral ou financeiro. Sua participação é de caráter voluntário e gratuito. A partir destas informações, se for de sua vontade participar deste estudo, favor preencher o consentimento abaixo:

CONSENTIMENTO

Declaro que li e entendi a informação contida acima e que todas as dúvidas foram esclarecidas.

Desta forma, eu _____

concordo em participar deste estudo.

Assinatura do voluntário

Assinatura do pesquisador

Juiz de Fora, ___ / ___ / ____

Telefones e endereços para contato:

Pesquisadora responsável: Marcella Nascimento e Silva

Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus/ Ambulatório de Dermatologia

Rua. Dr. Dirceu de Andrade, 33 - São Mateus, Juiz de Fora - MG, 36025-140

Telefone: (32) 4009-2277

Pesquisadora assistente: Nádia Rezende Barbosa Raboso

Campus Universitário da UFJF/ Faculdade de Farmácia, Juiz de Fora- MG, 36036-900

Fone: (32) 2102-3809

Em caso de dúvida de caráter ético, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA Endereço: BR 040 Km 796 Bairro Salvaterra, Juiz de Fora - MG

Horário de funcionamento: 8h00 às 12h00 horas de segunda a sexta

Telefone: (32) 2101-5000

APÊNDICE B – Questionário utilizado

Nome: _____

Data: _____

Questionário WAA-QoL-PB

1 - Na última SEMANA, o quanto você se **sentiu constrangida** pelo fatodas **pessoas olharem** para seu cabelo?

6. Extremamente 5. Muito 4. Um bom tanto 3. Um tanto 2. Um pouco 1. Bem pouco 0. Nada

2 - Na última SEMANA, o quanto você **invejou / ficou enciumada** de pessoas que têm **muito cabelo**?

6. Extremamente 5. Muito 4. Um bom tanto 3. Um tanto 2. Um pouco 1. Bem pouco 0. Nada

3 - Na última SEMANA, o quanto sua perda de cabelo afetou negativamente a sua **autoconfiança**?

6. Extremamente 5. Muito 4. Um bom tanto 3. Um tanto 2. Um pouco 1. Bem pouco 0. Nada

4 - Na última SEMANA, o quanto você se sentiu **pouco atraente** por causa da sua perda de cabelo?

6. Extremamente 5. Muito 4. Um bom tanto 3. Um tanto 2. Um pouco 1. Bem pouco 0. Nada

5 - Na última SEMANA, o quanto foi problemático para você se **socializar com pessoas** que você não conhece devido a sua perda de cabelo?

6. Extremamente 5. Muito 4. Um bom tanto 3. Um tanto 2. Um pouco 1. Bem pouco 0. Nada

6 - Na última SEMANA, o quanto foi problemático para você se **relacionar com pessoas** do sexo oposto (ou do mesmo sexo se lésbica) devido a sua perda de cabelo?

6. Extremamente 5. Muito 4. Um bom tanto 3. Um tanto 2. Um pouco 1. Bem pouco 0. Nada

7 - Na última SEMANA, o quanto a sua perda de cabelo afetou negativamente sua **satisfação com a aparência** de seus cabelos?

6. Extremamente 5. Muito 4. Um bom tanto 3. Um tanto 2. Um pouco 1. Bem pouco 0. Nada

8 - Na última SEMANA, o quanto a sua perda de cabelo afetou negativamente a forma como você gosta de **arrumar seu cabelo**?

6. Extremamente 5. Muito 4. Um bom tanto 3. Um tanto 2. Um pouco 1. Bem pouco 0. Nada

9 - Na última SEMANA, o quanto você se sentiu **impotente (sem controle) em fazer algo** a respeito da sua perda de cabelo?

6. Extremamente 5. Muito 4. Um bom tanto 3. Um tanto 2. Um pouco 1. Bem pouco 0. Nada

10 - Na última SEMANA, o quanto você se sentiu **envergonhada** por causa da **aparência** dos seus cabelos?

6. Extremamente 5. Muito 4. Um bom tanto 3. Um tanto 2. Um pouco 1. Bem pouco 0. Nada

11 - Na última SEMANA, o quanto você se sentiu **frustrada** por causa da sua perda de cabelo?

6. Extremamente 5. Muito 4. Um bom tanto 3. Um tanto 2. Um pouco 1. Bem pouco 0. Nada

12 - Na última SEMANA, o quanto você se sentiu **preocupada ao repartir os cabelos** e aparecer áreas (falhas) do seu couro cabeludo?

6. Extremamente 5. Muito 4. Um bom tanto 3. Um tanto 2. Um pouco 1. Bem pouco 0. Nada

13 - Na última SEMANA, o quanto você esteve preocupada em que sua **perda de cabelos continue**?

6. Extremamente 5. Muito 4. Um bom tanto 3. Um tanto 2. Um pouco 1. Bem pouco 0. Nada

14 - Na última SEMANA, o quanto **tempo você gastou** fazendo seu cabelo parecer **mais cheio e volumoso** por causa da perda de cabelo?

6. Extremo 5. Muito 4. Bastante 3. Moderado 2. Um pouco 1. Bem pouco 0. Nenhum

15 - Na última SEMANA, o quanto você se sentiu **aborrecida por perder tempo arrumando** seus cabelos para cobrir o couro cabeludo (falhas) por causa da perda de cabelo?

6. Extremamente 5. Muito 4. Um bom tanto 3. Um tanto 2. Um pouco 1. Bem pouco 0. Nada

16 - Na última SEMANA, quanto **tempo você gastou verificando seus cabelos** em frente ao espelho por causa da perda de cabelo?

6. Extremo 5. Muito 4. Bastante 3. Moderado 2. Um pouco 1. Bem pouco 0. Nenhum

Copyright 1999 Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, NJ, USA. Todos os direitos reservados.

APÊNDICE C – Tabela exames laboratoriais das pacientes o estudo

Paciente		Hemoglobina	Leucócitos	Plaquetas	AST*	ALT**	Creatinina	Ureia	Sódio	Potássio	Beta-HCG***
		(g/dL)	/mm ³	/mm ³	U/L	U/L	mg/dL	mg/dL	mEq/mL	mEq/mL	mUI/mL
GRUPO 1											
1	t0	15,2	7572	268000	42	49	0,8	33	140	4,5	NA
	t4	14,6	4388	329000	29	30	0,75	34	138	4,4	NA
2	t0	13,3	7200	272000	15	16	0,87	22	135	4,7	NEG
	t4	13,3	6200	346000	17	20	0,86	18	139	4,3	NEG
3	t0	12,6	6800	282000	16	26	0,78	18	NR	4,8	NEG
	t4	12,5	9244	261000	21	30	0,9	30	140	4,5	NEG
4	t0	12,7	8200	222000	16	23	0,74	31	139	4,4	NEG
	t4	12,9	7750	201000	17	12	0,87	30	141	4,5	NEG
5	t0	15,2	7110	268000	19	19	0,8	29	135	4,7	NEG
	t4	14,5	6390	279000	19	23	0,8	35	140	5	NEG
6	t0	14,4	6510	236000	20	19	1,1	22	142	4,5	NEG
	t4	13,9	7200	219000	27	22	0,98	35	139	4,5	NEG
7	t0	12,4	7400	225000	14	12	0,75	31	138	4,7	NEG
	t4	13,4	7100	228000	19	15	0,73	21	139	4,1	NEG
8	t0	14,1	8190	248000	13	8	0,74	18	139	5	NEG
	t4	15,3	9501	197000	16	13	0,61	21	139	4,6	NEG
9	t0	13,8	5920	123000	18	17	0,93	20	137	3,8	NA
	t4	13,4	7560	136000	22	16	0,74	32	142	4,5	NEG
10	t0	13,2	4600	306000	17	12	0,8	22	138	4,4	NEG
	t4	13,4	5450	286000	13	11	0,8	24	134	4	NEG
11	t0	12	4700	254000	21	29	0,75	33	147	4,7	NA
	t4	11,8	5120	268000	34	22	0,71	33	141	4,7	NA
12	t0	13	6980	237000	21	9	0,71	34	141	4,3	NEG
	t4	13,3	7510	245000	17	6	0,9	36	141	5	NEG
13	t0	12,8	6400	148000	13	14	0,78	27	140	5,3	NEG
	t4	12,9	4400	150000	17	9	0,85	30	136	4,9	NEG
14	t0	13,3	6590	354000	20	12	0,67	NR	140	3,8	NEG
	t4	14,5	5400	321000	28	25	0,85	32	141	5,2	NEG
15	t0	15,7	5290	152000	18	37	0,63	22	138	3,6	NA
	t4	perda	perda	perda	perda	perda	perda	perda	perda	perda	perda
GRUPO 2											
1	t0	15,2	9222	218000	20	27	0,82	41	140	4	NEG
	t4	14,5	9690	215000	24	29	0,73	36	142	4,1	NEG
2	t0	13,6	7950	309000	17	9	0,94	19	135	3,9	NEG
	t4	12,4	7950	308000	18	7	0,91	19	139	4	NEG
3	t0	13,5	8400	303000	16	14	0,81	34	141	4,8	NA
	t4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
4	t0	13,3	9300	284000	24	24	0,86	21	140	3,6	NA
	t4	13,5	8170	229800	19	22	0,75	23	138	4,6	NA
5	t0	14	6200	165000	21	14	0,86	24	142	4,2	NEG
	t4	13,2	8212	147000	21	15	0,77	23	139	4,1	NEG

6	t0	14,5	9280	267000	24	17	0,8	34	136	4	NEG
	t4	13	6130	313000	25	23	0,7	39	142	3,8	NEG
7	t0	14	8200	332000	18	15	0,7	35	142	4,4	NEG
	t4	13,9	7670	344000	18	13	0,88	28	138	5,1	NEG
8	t0	12,6	5200	249000	20	16	0,75	24	142	4,55	NEG
	t4	13,1	7200	246000	16	12	0,72	27	140	5	NEG
9	t0	13,9	7900	202000	24	25	0,69	27	138	4,3	NEG
	t4	14,1	7300	225000	24	25	0,77	30	143	4,5	NEG
10	t0	12	8080	208000	25	17	0,91	22	140	3,8	NA
	t4	12,6	9230	225000	19	26	0,67	20	140	4,5	NA
11	t0	12,9	5500	274000	20	18	0,86	23	136	4,4	NEG
	t4	13,4	9800	331000	15	10	0,86	23	140	4,2	NEG
12	t0	15,1	8500	313000	17	22	0,5	34	137	4,6	NEG
	t4	14,2	9000	381000	21	30	0,4	26	142	4,1	NEG
13	t0	12,9	6230	197000	15	10	0,8	20	138	4,4	NEG
	t4	perda	perda	perda	perda	perda	perda	perda	perda	perda	perda
14	t0	13,7	8260	295000	19	14	0,9	21	139	4,5	NEG
	t4	perda	perda	perda	perda	perda	perda	perda	perda	perda	perda
15	t0	14,5	5388	212400	23	21	0,8	20	140	4,5	NA
	t4	perda	perda	perda	perda	perda	perda	perda	perda	perda	perda

t0= *baseline* (antes da intervenção).

t4= 180 dias após a intervenção os exames foram e solicitados, pacientes retornaram após 30 dias com os resultados.

AST* Aspartato Aminotransferase

ALT**: Alanina Aminotransferase

Beta-HCG***= Beta- Gonodotrofina Coriônica Humana

NA= Não se aplica

NEG= Negativo

NR= Nenhum resultado

perda= perda de seguimento