



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

PAULO MÜLLER RAMOS

MINOXIDIL 1 MG ORAL *VERSUS* MINOXIDIL 5% TÓPICO
PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA DE PADRÃO
FEMININO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

BOTUCATU

2019

PAULO MÜLLER RAMOS

**MINOXIDIL 1 MG ORAL *VERSUS* MINOXIDIL 5% TÓPICO PARA
TRATAMENTO DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO: ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Doutor
em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

BOTUCATU – SP

2019

R175m Ramos, Paulo Müller
Minoxidil 1 mg oral versus minoxidil 5% tópico
para tratamento da alopecia de padrão feminino:
ensaio clínico randomizado / Paulo Müller Ramos. --
Botucatu, 2019
76 f. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
(Unesp), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Helio Amante Miot

1. Alopecia. 2. Alopecia de padrão feminino. 3.
Minoxidil. 4. Minoxidil oral. 5. Tratamento. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp.
Biblioteca da Faculdade de Medicina, Botucatu. Dados fornecidos pelo
autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Dedicatória

A minha esposa, Ana Paula.

Amada, amiga e companheira para toda a vida.

A minha mãe, Magdalena.

Fonte eterna de amor e carinho.

Ao meu pai, Valter.

Meu maior exemplo.

A minha irmã, Carla.

Pessoa admirável, ao meu lado desde os primeiros passos.

Agradecimentos

A minha amada **família**, por todo amor, carinho e suporte.

Aos docentes, médicos e funcionários do **Departamento de Dermatologia e Radioterapia** pelo apoio que sempre recebi.

Ao **Prof. Dr. Rodney Sinclair**, pioneiro no uso do minoxidil oral, por suas orientações para desenvolvimento deste trabalho.

Ao **Michal Kazpratz**, pelo grande trabalho na análise das imagens e contagem de fios.

Aos farmacêuticos/bioquímicos **Franciely e Diogenes Naito**, grandes amigos que muito me ajudaram e possibilitaram a manipulação do minoxidil oral em baixas doses.

Ao **Prof. Dr. Marcos Minicucci** e à **Prof. Dra. Luciana Patrícia F. Abbade** pelas críticas e sugestões que foram fundamentais para finalização do texto.

Aos **funcionários** da pós-graduação e do ambulatório de Dermatologia.

À **FUNADERSP** pelo financiamento que propiciou a realização do trabalho.

A todas as **pacientes** voluntárias que participaram do estudo com grande comprometimento e entusiasmo.

Agradecimento especial

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Hélio Amante Miot**. Agradeço pela enorme contribuição na minha formação desde a residência médica, pelo constante incentivo para desenvolvimento da pesquisa científica e pela abertura do ambulatório de Tricoses há quase 10 anos. A execução desse trabalho nunca seria possível se não fosse a sua extrema disponibilidade em orientar. Obrigado pelas oportunidades que me ofereceu, os caminhos que apontou e o grande empenho que foi fundamental para o desenvolvimento da minha carreira.

Agradeço também a **Dra. Luciane Donida Bartoli Miot**, pela amizade, suporte, ensinamentos e forma carinhosa que sempre me recebeu.

Espero que, independentemente de trabalhos futuros, possa sempre tê-los como professores e amigos.

Sumário

Resumo	6
Manuscrito	8
Introdução	8
Métodos	13
Resultados	19
Discussão	24
Referências	26
Anexo 1	29
Anexo 2	30
Anexo 3	39
Anexo 4	40
Anexo 5	42

Resumo

Introdução: Minoxidil tópico é o único medicamento com aprovação pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para tratamento da alopecia de padrão feminino (APF). Muitas pacientes interrompem o tratamento prematuramente devido a falta de eficácia, intolerância ou por alteração na textura dos fios de cabelo. Minoxidil oral mostrou-se efetivo para tratamento da APF em estudo não controlado.

Objetivo: Comparar eficácia, segurança e tolerabilidade do minoxidil 1 mg oral uma vez ao dia *versus* minoxidil 5% solução tópica uma vez ao dia no tratamento da APF.

Métodos: Estudo prospectivo, randomizado, paralelo, comparativo, avaliador cego com duração de 24 semanas conduzido em um único centro de janeiro de 2017 a março de 2018 incluindo 52 mulheres (18-65 anos) com APF. Participantes foram randomizadas para receber minoxidil oral 1 mg ao dia ou minoxidil 5% tópico uma vez ao dia. O desfecho primário foi a variação na densidade de fios na área alvo. Desfechos secundários: variação na densidade de fios terminais na área alvo, escore na avaliação fotográfica panorâmica por avaliadores cegos, variação no escore da escala de queda, variação no escore do *Women's Androgenetic Alopecia Quality of Life Questionnaire (WAA-QoL)*.

Resultados: Participantes de ambos os grupos apresentaram melhora na densidade de fios na área alvo ($p < 0,01$), porém, sem diferença entre os grupos ($p = 0,09$): oral 12% (IC95%: 8,0 – 16,1%) e tópico 7,2% (IC95%: 1,5 - 12,9%). Houve melhora na densidade de fios terminais: oral 6% (IC95%: 2,9 – 8,6%) e tópico 2,7% (IC95%: -1,4 – 6,8%), sem diferença entre os grupos ($p = 0,17$). A melhora na avaliação fotográfica panorâmica ($p = 0,16$) e na variação do escore do WAA-QoL ($p = 0,09$) também não foi diferente entre os grupos. A redução na escala de queda foi mais pronunciada no grupo oral em relação ao tópico ($p < 0,01$). Hipertricose foi mais prevalente ($p = 0,02$) no grupo oral (27%) que no tópico (4%). A frequência cardíaca de repouso aumentou 10% no grupo oral ($p < 0,01$), sem taquicardia. Não houve diferença na variação de pressão arterial média entre os grupos ($p = 0,51$).

Conclusões: Minoxidil oral na dose de 1 mg foi eficaz e seguro para tratamento da APF por 24 semanas, sem diferença em relação ao minoxidil 5% tópico. O tratamento oral deve ser considerado como alternativa para pacientes intolerantes à terapia tópica.

Palavras-chave: alopecia, mulher, alopecia padrão feminino, alopecia androgenética, minoxidil, oral, tópico, hipertricose, tratamento

Abstract

Introduction: Topical minoxidil is the only FDA (*Food and Drug Administration*) approved drug for female pattern hair loss (FPHL). Many patients discontinue treatment prematurely due to lack of efficacy, intolerance or altered hair texture. Oral minoxidil was effective for FPHL in uncontrolled studies.

Objectives: To compare the efficacy, safety and tolerability of once-daily treatment with 1 mg oral minoxidil versus once-daily 5% minoxidil solution applied topically for FPHL.

Methods: A 24-week, prospective, randomized, open-label, parallel, two-arm comparative, evaluator-blinded study conducted in a single center from January 2017 through March 2018 including 52 women (18-65 years old) with FPHL. Participants were randomly assigned to receive once daily minoxidil 1 mg orally or once a day minoxidil 5% solution applied topically. The primary endpoint was change from baseline in hair density from a target area at week 24. Secondary endpoints were change in terminal hair density, global photographic assessment by three group-blinded evaluators, hair shedding score, and the Women's Androgenetic Alopecia Quality of Life Questionnaire (WAA-QoL).

Results: Participants of both groups had improvement of hair density in the target area ($p < 0.01$), without difference between the groups ($p = 0.09$): oral 12% (CI95%: 8.0-16.1%) and topical 7,2% (CI95%: 1.5-12.9%). There was improvement on terminal hair density: oral 6% (IC95%: 2.9 – 8.6%) and topical 2,7% (IC95%: -1.4 – 6.8%), with no difference between the groups ($p = 0.17$). There was no difference on the evaluation of global photographic assessment ($p = 0.16$) and on the WAA-QoL score ($p = 0.09$) between the groups. The reduction on the hair shedding score was more intense in the oral group ($p < 0.01$). Hypertrichosis was more prevalent ($p = 0.02$) in the oral group (27%) than the topical (4%). Heart rate increased 10% in the oral group ($p < 0.01$), without tachycardia. There was no difference on the variation on the blood pressure between the groups ($p = 0.51$).

Conclusions: Oral minoxidil at a dose of 1 mg was effective and safe for treatment of FPHL for 24 weeks, with no difference from topical 5% minoxidil. Oral treatment should be considered as an alternative for intolerant patients to topical therapy.

Key-words: alopecia, female pattern hair loss, androgenetic alopecia, minoxidil, oral, topic, hypertrichosis, treatment

Introdução

A alopecia de padrão feminino (APF) é causa comum de perda capilar em mulheres. A sua frequência aumenta com a idade podendo chegar a uma prevalência de mais de 40% após os 70 anos. A APF é uma alopecia difusa não cicatricial que ocorre devido à progressiva miniaturização dos folículos pilosos e diminuição do número de fios principalmente na região fronto-parietal.¹ (Figura 1). A fisiopatologia da APF não é ainda completamente elucidada. Há evidências de elementos genéticos, hormonais e, possivelmente, ambientais envolvidos.^{2-4,5} A APF, especialmente quando prematura, tem um impacto importante na qualidade de vida.⁶



Figura 1. Alopecia de padrão feminino. Observa-se rarefação difusa dos cabelos na região frontal e parietal, preservando a linha de implantação anterior.¹

Usualmente, a APF não se acompanha de sintomatologia sistêmica ou achados clínicos que ultrapassem o couro cabeludo. Em função disso, muitas vezes, a sua importância é subestimada. Apesar dos cabelos não exercerem uma função biológica vital, apresentam grande importância relacionada à aparência e identidade social.⁷ A representação do cabelo saudável na vida da mulher implica na autoestima e capacidade de interação social. Em estudo brasileiro, o temor relacionado a perder todos os cabelos era tão grande quanto o de se desenvolver um infarto do miocárdio.⁸

Na APF ocorre diminuição da duração da fase anágena, aumento do período de latência entre o fim da uma fase telógena e início de um novo anágeno (fase quenógena) e miniaturização do folículo (afinamento do fio). Gradualmente, ocorre substituição de fios espessos e pigmentados por fios miniaturizados (Figura 2) e diminuição da densidade capilar nas áreas acometidas.¹

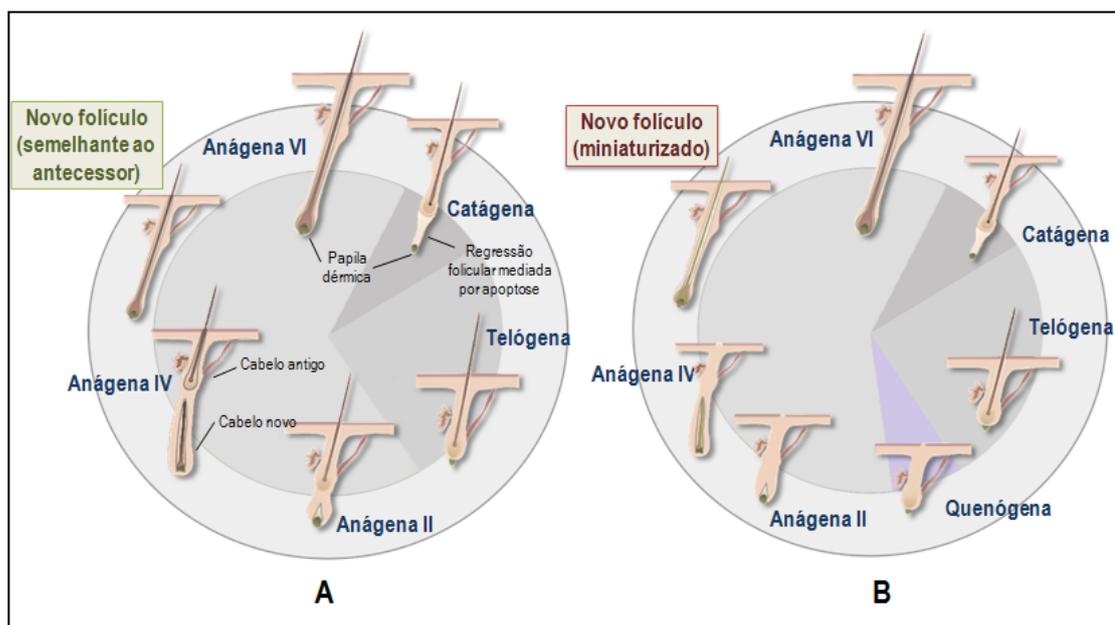


Figura 2. Esquemas representativos do ciclo folicular. **A** – Ciclo normal **B** – Alterações que ocorrem na alopecia androgenética: encurtamento da duração da fase anágena, aumento do período de latência (fase quenógena) e miniaturização dos folículos.¹

O minoxidil tópico é o único medicamento com aprovação pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para tratamento da APF.⁹ O minoxidil é um agente vasodilatador inicialmente utilizado por via oral para controle da hipertensão arterial, com liberação do FDA em 1979. O minoxidil ativa o canal de ATP modulado por potássio (K^+ ATP) causando hiperpolarização e efluxo de íons de K^{++} e relaxamento da musculatura lisa dos vasos.¹⁰ Após a administração oral, cerca de 90% da substância é absorvida no trato gastrointestinal. O pico plasmático é alcançado em 60 minutos após a administração e a meia-vida é de 3 a 4 horas. A eliminação da droga ocorre principalmente por via renal.¹¹

Devido aos seus efeitos colaterais, o minoxidil é reservado para casos refratários de hipertensão não responsivos aos esquemas combinados convencionais.¹² Os efeitos colaterais são dose dependentes, os mais frequentes são: hipertricose, taquicardia reflexa e retenção hídrica (pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona). A dose terapêutica varia de 2,5 a 100 mg ao dia, sendo a dose de manutenção habitual entre 10 a 40 mg ao dia.¹³ No Brasil, o minoxidil é comercializado em comprimidos de 10 mg.

O minoxidil oral foi descrito primeiramente como eficaz para melhora da alopecia androgenética masculina em 1980.¹⁴ Após as primeiras observações, ele passou a ser estudado como solução tópica para tratamento da alopecia androgenética inicialmente em homens e, posteriormente, nas mulheres. O minoxidil leva ao encurtamento da fase telógena, prolongamento do anágeno e aumento da espessura das hastas.¹⁵

O mecanismo de ação no tratamento da alopecia androgenética (AGA) ainda é pouco conhecido.¹⁶ Uma hipótese baseia-se na sua ação vasodilatadora. Foi evidenciado o aumento de fluxo sanguíneo na pele por Doppler após aplicação de minoxidil no couro cabeludo.¹⁷ Além de vasodilatador, minoxidil pode apresentar propriedades angiogênicas.¹⁸ Foi evidenciado que o minoxidil aumentou a proliferação em cultura de células da papila dérmica. Nesse mesmo estudo foi observado aumento dos folículos em cultura de pele.¹⁹ Dados recentes sugerem que minoxidil pode atuar na expressão gênica e ativação de vias de sinalização levando à regulação positiva de genes que codificam proteínas associadas à queratina e regulação negativa da quinase ligada à integrina (ILK), oncogene viral de timoma murino (Akt) e proteíno-quinases ativadas por mitógenos (MAPK) no couro cabeludo.²⁰

O minoxidil é uma pró-droga que para exercer seu efeito (tanto vasodilatador como de estímulo ao folículo) precisa ser convertido a sulfato de minoxidil pela enzima minoxidil sulfotransferase.^{12, 21, 22} A sulfotransferase está presente em diversos tecidos e apresenta alta expressão no fígado.²³ Ela também está presente na bainha radicular externa do folículo piloso.²¹ Existe uma variação interindividual na atividade da sulfotransferase folicular e foi observado que pacientes com maior atividade enzimática apresentam melhor resposta terapêutica.^{24, 25}

A solução tópica de minoxidil a 2% foi aprovada pelo FDA para AGA masculina em 1988 e para mulheres em 1992. A espuma de minoxidil 5% foi aprovada para uso em mulheres em 2014. A maioria dos estudos clínicos com minoxidil tópico em mulheres foi realizada com solução 2% aplicada duas vezes ao dia.²⁶⁻³⁰ A metanálise desses estudos mostrou uma diferença média de +12,41 fios/cm² no grupo que usou minoxidil 2% tópico em comparação com placebo após 24 semanas de tratamento.⁹ Minoxidil solução 5% duas vezes ao dia e minoxidil espuma 5% uma vez ao dia não apresentaram diferença significativa de resposta quando comparado à solução a 2% aplicada duas vezes ao dia.^{29, 31} No Brasil o minoxidil é apenas comercializado em solução a 5%.

Apesar do minoxidil tópico ser eficaz para tratamento da APF, cerca de 30 a 60% das pacientes não apresentam melhora.³² Os resultados são observados após quatro a seis meses de tratamento e, para que sejam mantidos, o tratamento deve ser continuado indefinidamente.^{33, 34} Ele pode ser interrompido prematuramente devido à falta de resultados satisfatórios ou baixa tolerabilidade, que pode ocorrer devido a prurido, sensação de queimação, surgimento de eritema, pápulas ou pústulas. A frequência destas manifestações depende da concentração de minoxidil e do tipo de veículo (solução ou espuma), variando de 1,9 a 5,7% em diferentes estudos.¹⁵ Mesmo para pacientes sem efeitos colaterais, o uso diário de solução tópica ainda pode ser um problema devido à alteração da textura do cabelo e dificuldade de pentear.

Inúmeros outros tratamentos foram descritos para a APF, muitos deles ainda carecem de estudos randomizados que posicionem seu papel, como: espironolactona, inibidores da enzima 5 α -redutase,³⁵ plasma rico em plaquetas,³⁶ microagulhamento,³⁷ intradermoterapia com ativos farmacológicos³⁸ e laser fracionado.³⁹ O laser de baixa intensidade (LLLT) apresenta benefício mais estabelecido, porém, também com resultados terapêuticos modestos quando em monoterapia.⁹

O transplante de unidades foliculares é uma alternativa para os casos mais avançados, entretanto, como muitas vezes as mulheres também apresentam rarefação da área doadora, a recuperação do volume capilar pode ser modesta mesmo após tratamento cirúrgico.⁴⁰

Frente a alta prevalência, grande impacto na qualidade de vida e respostas terapêuticas limitadas com os tratamentos atuais, a busca de tratamentos mais eficazes para a APF é de extrema importância.

Em recentes estudos não controlados o minoxidil oral foi utilizado na dose de 5 mg ao dia em 30 homens com alopecia androgenética por período de seis meses,⁴¹ e na dose de 0,25 mg associado a 25 mg de espironolactona ao dia em 100 pacientes com APF por período de 12 meses.⁴²

A principal limitação do uso de minoxidil oral para tratamento da alopecia androgenética são seus efeitos colaterais (principalmente taquicardia, edema e hipertricose).⁴¹ Considerando que tais efeitos são dose dependentes, o uso do minoxidil oral em baixas doses poderia minimizá-los, mas ainda preservar ação estimulatória no folículo piloso. Outro possível benefício da terapia oral seria em relação à adesão ao tratamento por maior comodidade e menor impacto na cosmética capilar.

Devido a escassez de estudos clínicos e ampla variedade nas doses utilizadas até o momento, ainda não existem dados objetivos para padronização da dose ideal de minoxidil oral para APF. Considerando que a dosagem de 2,5 mg já apresenta ação terapêutica para hipertensão arterial,⁴³ acreditamos que a dose ótima para tratamento da alopecia seja aproximadamente de 1 mg ao dia. Estudos randomizados comparando minoxidil oral ao tópico ainda não foram realizados.

Objetivo do presente estudo é avaliar eficácia, tolerabilidade e segurança do minoxidil oral na dose diária de 1 mg comparado ao minoxidil 5% tópico para tratamento da APF.

Métodos

Desenho do estudo

Ensaio clínico comparativo, aberto, paralelo, de dois braços e randomizado de 24 semanas conduzido em um único local, de janeiro de 2017 a março de 2018 para avaliar a eficácia e segurança do minoxidil 1mg oral *versus* solução tópica de minoxidil 5% na APF. As participantes elegíveis foram distribuídas aleatoriamente em uma proporção de 1:1, por um sistema automatizado de randomização computacional (Figura 3).

As cápsulas de 1 mg de minoxidil foram produzidas por uma farmácia de manipulação a partir do fracionamento de comprimidos de 10 mg (Loniten, Pfizer, Brasil).

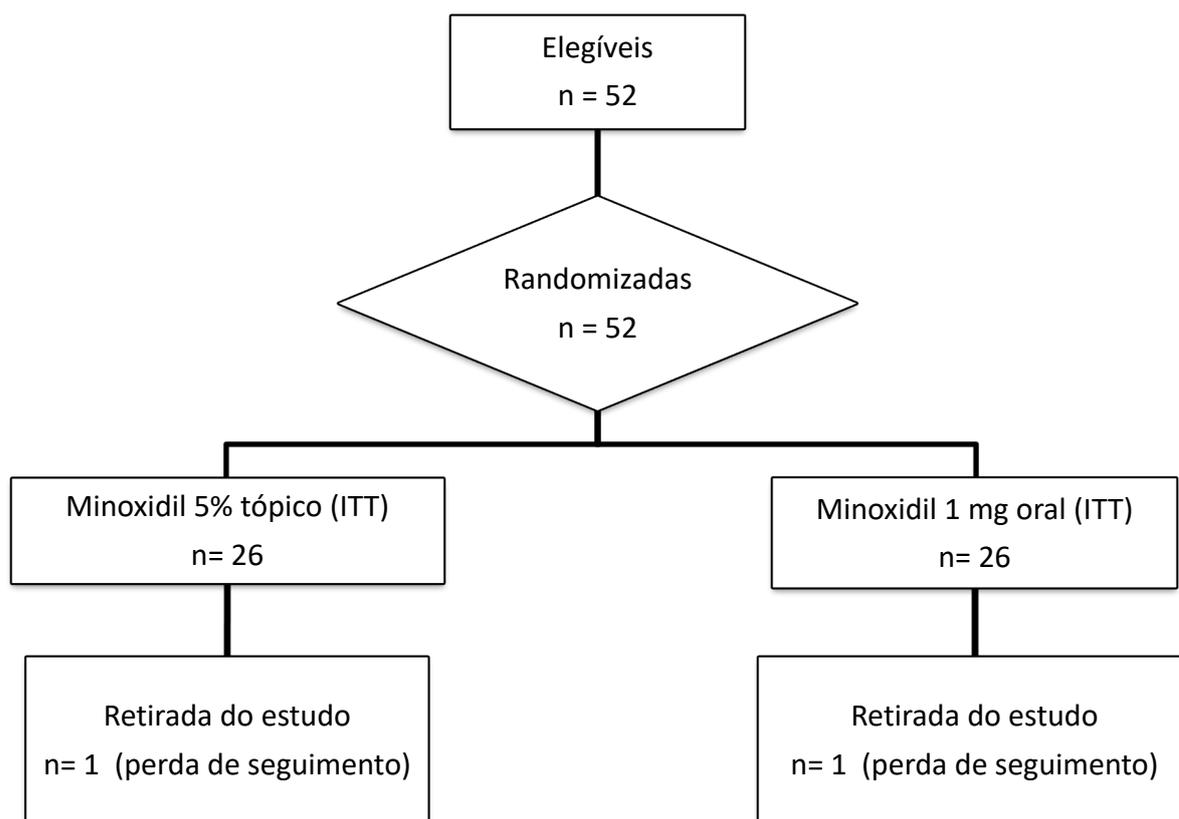


Figura 3. Desenho do estudo. Fluxograma CONSORT (ITT: análise por *Intention-to-treat*).

População do estudo

As mulheres elegíveis para inclusão no estudo tinham entre 18 a 65 anos de idade, apresentando rarefação difusa dos cabelos na região fronto-parietal do couro cabeludo com diagnóstico clínico e dermatoscópico de APF caracterizado pelo estágio II ou superior na escala clínica de Sinclair (Anexo 1).⁴⁴

Todas as participantes foram examinadas por um dermatologista certificado (PMR), e tiveram que manter a mesma cor e estilo de cabelo durante o estudo. As mulheres que fossem alérgicas ao minoxidil ou que tivessem recebido qualquer tratamento para queda de cabelo nos últimos quatro meses antes da inclusão no estudo não foram incluídas.

Outros critérios de não inclusão foram: transplante capilar, gravidez ou desejo de engravidar no próximo ano, condições médicas graves ou outras doenças relacionadas à queda do cabelo. As mulheres que usavam métodos de contracepção hormonal precisavam estar em tratamento por pelo menos seis meses antes do estudo e continuar o tratamento hormonal durante todo período de seguimento.

As participantes foram randomizadas (1:1) para tratamento com cápsulas de minoxidil 1 mg por via oral a noite ou solução tópica de 5% de minoxidil uma vez ao dia (Figura 3). As participantes usuárias de minoxidil tópico foram instruídas a espalhar 1 ml (seis pulverizações) da solução na região centroparietal do couro cabeludo e massagear suavemente o produto após a aplicação. Elas foram instruídas a não lavar o cabelo pelas próximas 6 horas.

Registro do estudo

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (Anexo 2) e cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC (nº RBR-6c26hx). O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki. Todos as participantes assinaram termo de consentimento informado (Anexo 3) antes do início da participação no estudo.

O projeto recebeu suporte financeiro do Fundo de Apoio à Dermatologia de São Paulo Sebastião Sampaio (FUNADERSP).

Desfecho Primário

Variação na densidade de fios na área alvo

As participantes receberam uma mini-tatuagem na região parietal antes do início do tratamento (semana 0). Um molde circular com 2,2 cm² foi centrado sobre a mini-tatuagem. Os pelos dentro do gabarito foram cortados com aproximadamente 0,5 mm de comprimento. Foi realizada uma imagem dermatoscópica com aumento de 10 vezes (DermoGenious ultra[®]; DermoScan GmgH[®], Alemanha). A mesma área circular em torno da tatuagem foi avaliada após 24 semanas de tratamento (Figura 4).

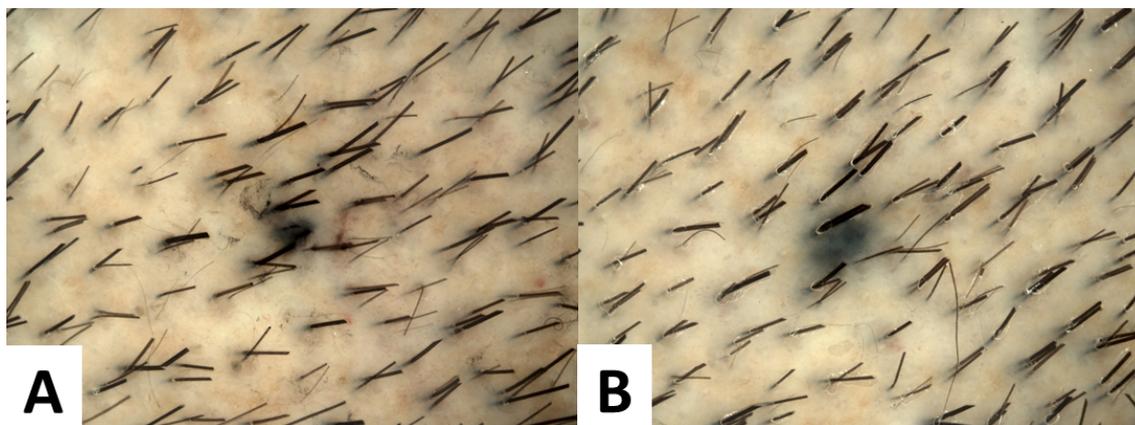


Figura 4. Área alvo no couro cabeludo para contagem de fios A) Antes do tratamento. B) Após 24 semanas de tratamento.

A análise das imagens tricoscópicas foi realizada de maneira cega pelo laboratório TrichoLAB (Bad Birmbach, Alemanha), utilizando a tecnologia *Hair-to-Hair Matching* (H2H).^{45, 46} A análise envolveu o processamento visual para detectar e medir cada cabelo nas imagens antes e após o tratamento. Os cabelos que desapareceram durante o tratamento foram marcados em vermelho na primeira imagem e os novos cabelos foram marcados em verde na segunda imagem (Figura 5). Além da

possibilidade de observar os efeitos do tratamento em cada folículo, o H2H garante que exatamente a mesma área da pele do couro cabeludo seja avaliada, corrigindo o posicionamento diferente da câmera, bem como diferenças na área de medição devido à flexibilidade da pele.⁴⁶

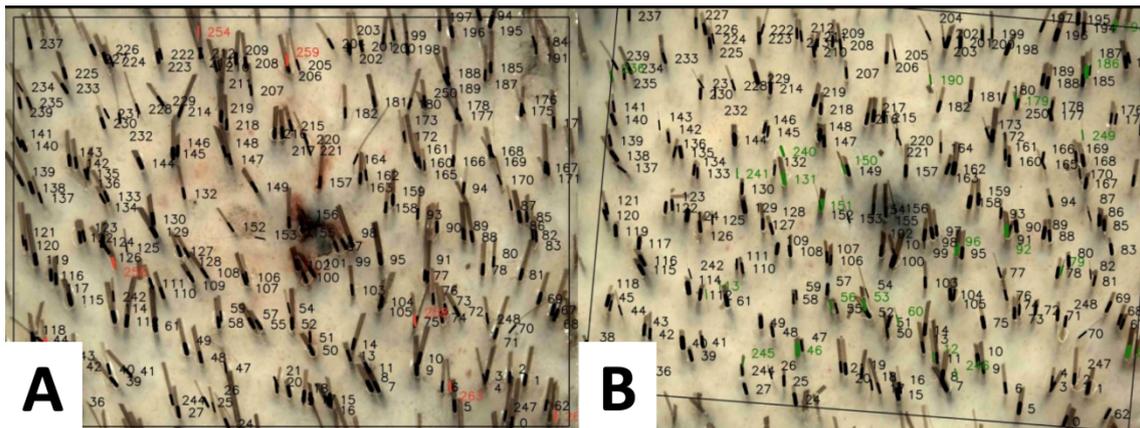


Figura 5. Contagem dos fios utilizando a tecnologia *Hair-to-Hair Matching* (H2H). A) Antes do tratamento. B) Após 24 semanas de tratamento. Os fios que desapareceram durante o tratamento estão marcados em vermelho em A. Os novos fios estão marcados em verde em B. A marcação em B está desalinhada para corrigir rotação no momento da captura da imagem.

Desfechos Secundários

Variação na densidade de fios terminais na área alvo: usando a mesma técnica descrita acima, foram considerados apenas os fios com mais de 0,06 mm de diâmetro.

Escore na avaliação fotográfica panorâmica: fotografias da região fronto-parietal do couro cabeludo com cabelo repartido no centro e penteados lateralmente foram tiradas nas semanas 0 e 24. As fotografias foram tiradas em uma sala fotográfica com posição padronizada (cadeira e ponto de luz de localização fixa, mesma distância e angulação da câmara). A avaliação fotográfica global foi realizada por três dermatologistas cegos em relação aos grupos de tratamento. Os avaliadores compararam, de forma consensual, as fotografias tiradas nas semanas 0 e 24. Eles

usaram uma escala ordinal de 5 pontos (-2 = piora significativa, -1 = piora leve, 0 = sem alteração, +1 = melhora leve, +2 = melhora significativa).

Varição no escore de qualidade de vida: foi aplicado *Women's Androgenetic Alopecia Quality of Life Questionnaire* (WAA-QOL)⁴⁷ traduzido e validado para português do Brasil⁴⁸ nas semanas 0 e 24. (Apêndice 3 e Anexo 4).

Varição no escore da quantidade de queda de fios: foi comparado o escore da escala visual de queda de cabelo⁴⁹ (Anexo 5) antes do início do tratamento e ao final da 24ª semana. As participantes eram orientadas a apontar qual imagem melhor representava sua perda diária de fios entre seis fotos que evidenciam diferentes quantidades de fios despreendidos.

Avaliação de segurança

Antes do início do tratamento todas as participantes foram submetidas a exame físico do couro cabeludo. As participantes foram avaliadas nas semanas 0, 2, 8, 16 e 24. Em cada uma dessas visitas, a pressão arterial e a frequência cardíaca foram registradas e as pacientes foram examinadas quanto a sinais de hipertricose, edema e irritação no couro cabeludo. As participantes foram questionadas sobre sintomas que pudessem estar relacionados com episódios de hipotensão, como tonturas, fraquezas, desmaios e vertigens.

Análise estatística

Todas as participantes randomizadas foram analisados por intenção de tratamento (ITT). Os casos descontinuados ou faltantes (*dropouts*) foram preenchidos pelos últimos valores aferidos (LOCF).⁵⁰

As variáveis categóricas foram representadas pelos valores absolutos e percentuais. Suas proporções foram comparadas pelos testes do qui-quadrado de Pearson, exato de Fisher e qui-quadrado de tendência. As variáveis contínuas foram representadas pelas médias e desvios padrão ou medianas e quartis (p25-p75), se indicados pelo teste de Shapiro-Wilk.⁵¹

Os resultados foram comparados de acordo com o tempo e com os grupos (ao longo do tempo) por modelo linear generalizado de efeitos mistos com matriz de covariância robusta e ajuste de probabilidade para distribuição de cada variável. A análise *post-hoc* foi realizada pelo procedimento sequencial de Sidak. A melhora avaliada por fotografias globais foi comparada entre os grupos pelo teste de Mann-Whitney.

A análise dos dados foi realizada no software IBM SPSS 25.0, sendo considerado significativo valor de $p < 0,05$.

O cálculo de tamanho amostral baseou-se na expectativa de detecção de diferença maior que 20% na contagem de fios não velos entre os grupos, considerando *dropout* de até 5%, com poder de 90% e alfa de 1%, resultando em 26 pacientes para cada grupo, em duas avaliações (semana 0 e 24).⁵²

Resultados

Cinquenta e duas participantes com APF foram incluídas no estudo (Figura 1). A Tabela 1 apresenta os principais dados clínicos e demográficos. A maioria das participantes apresentavam APF leve a moderada, e os grupos foram homogêneos de acordo com o *status* basal.

Das participantes randomizadas, 50 (96%) completaram as 24 semanas de estudo. Duas participantes (uma em cada grupo) perderam o acompanhamento (não puderam comparecer aos atendimentos), o que não foi relacionado ao tratamento.

Tabela 1. Principais dados clínicos e demográficos das pacientes.

	Minoxidil oral 1 mg	Minoxidil tópico 5%	p-valor*
N	26	26	-
Idade (anos)#	40,6 (12,0)	47,3 (11,8)	0,05
IMC (kg/m ²)##	26,3 (23,4-30,7)	23,5 (22,5-29,4)	0,10
Fototipo - n (%)			0,71
II	7 (27)	7 (27)	
III	13 (50)	11 (42)	
IV-V	6 (23)	8 (31)	
Raça - n (%)			0,60
Europeia	21 (81)	19 (73)	
Afro-americana	4 (15)	4 (15)	
Ameríndia	- (-)	2 (8)	
Asiática	1 (4)	1 (4)	
Escala Sinclair - n (%)			0,63
II – Leve	15 (58)	17 (65)	
III – Moderada	10 (38)	8 (31)	
IV – Grave	1 (4)	1 (4)	
Dens. capilar basal(fios/cm ²)#			
Fios totais	164,6 (48,1)	163,2 (46)	0,91
Fios terminais	106,6 (34,2)	113,3 (41,1)	0,51
Escala visual queda cabelo##	5 (3-5)	4 (3-5)	0,56
WAA-QoL##	68 (51-80)	60 (28-77)	0,40

* valor de p não ajustado; # média (dp); ## mediana (p25-p75);

IMC: índice de massa corpórea; WAA-QoL: *Women's Androgenetic Alopecia Quality of Life Questionnaire*.

Os principais resultados estão expostos na tabela 2. Houve aumento médio de 12,2% (IC 95%: 8,0 – 16,1%) na densidade capilar para o grupo oral e de 7,2% (IC 95%: 1,5 a 12,9%) no grupo tópico, sem diferença entre os grupos ($p=0,09$). Com relação aos fios terminais houve aumento de densidade de 6,0% (IC 95%: 2,9 – 8,6%) no grupo oral e 2,7% (IC 95%: -1,4 – 6,8%) no grupo tópico, sem diferença entre os grupos ($p=0,17$).

De acordo com a análise consensual global de fotografias (três avaliadores cegos quanto ao tratamento), o minoxidil oral proporcionou melhora em 69,2% (IC 95%: 50,6 – 87,9%), contra melhora de 46,2% (IC 95%: 26 – 66,3%) do tópico, sem diferença entre os grupos ($p=0,16$) (Figuras 8 e 9). As melhoras dos escores de qualidade de vida (WAA-QoI) também não foram diferentes entre os tratamentos ($p=0,09$). O escore de queda de cabelo foi percebido como diminuído no grupo oral de minoxidil, mas não na solução tópica ($p < 0,01$).

Tabela 2. Principais resultados da comparação de efetividade do minoxidil oral 1 mg *versus* minoxidil solução tópica 5% por 6 meses no tratamento da APF (n=52)

	Minoxidil 1 Oral mg			Minoxidil Tópico 5%			p-valor (tempo*grupo)
	T0	T24	p-valor*	T0	T24	p-valor*	
Densidade capilar# fios/cm ²							
Fios totais	164,6 (48,1)	184,7 (57,1)	<0,01	163,2 (46,0)	176,3 (61,5)	<0,01	0,09
Fios terminais	106,5 (34,2)	112,6 (36,4)	0,03	113,3 (41,1)	116,8 (44,9)	0,09	0,17
Fotografia global(%)							0,16
Leve piora	-	1 (4)	-	-	2 (8)	-	
Sem alteração	-	7 (27)	-	-	12 (46)	-	
Leve melhora	-	16 (62)	-	-	11 (42)	-	
Grande melhora	-	2 (8)	-	-	1 (4)	-	
Escala de Queda##	5 (3-5)	3 (2-3)	<0,01	4 (3-5)	4 (3-5)	0,20	<0,01
WAA-QoL##	68 (51-80)	15 (6-36)	<0,01	60 (28-77)	25 (11-41)	<0,01	0,09

* T0 vs. T24 ; # média (dp); ## mediana (p25-p75);

WAA-QoL: Questionário de Qualidade de Vida na Alopecia de Padrão Feminino.



Figura 6. Melhora clínica na APF.

A. Antes do tratamento. B. Após 24 semanas de minoxidil oral 1 mg ao dia.



Figure 7. Melhora clínica na APF.

A. Antes do tratamento. B. Após 24 semanas de minoxidil tópico 5%.

Segurança e tolerabilidade

Não houve efeitos colaterais importantes durante o estudo. Nenhum participante abandonou tratamento por efeitos adversos. No grupo tópico, cinco participantes (19%) apresentaram prurido no couro cabeludo. No grupo oral, uma participante (4%) apresentou edema pré-tibial leve.

A hipertricose foi mais prevalente entre as participantes que receberam minoxidil por via oral: 7 (27%) *versus* 1 (4%) no tratamento tópico ($p = 0,02$). A participante do grupo tópico apresentou hipertricose apenas na região pré-auricular. No grupo oral, duas participantes apresentaram hipertricose pré-auricular e no lábio superior, uma apresentou nas pernas e quatro participantes apresentaram hipertricose generalizada, com pelos mais espessos e de crescimento mais rápido no lábio superior, pré-auricular, antebraços, inguinal e pernas. No entanto, em todos os casos, a hipertricose foi leve e bem tolerada. Três participantes não utilizaram nenhum recurso para diminuir os pelos e cinco fizeram depilação com cera.

A pressão arterial média foi calculada pela fórmula: (pressão arterial sistólica + 2x pressão arterial diastólica) / 3 (mmHg). Não houve diferença entre os grupos quanto à variação da pressão arterial média com o tempo ($p = 0,51$). Tonturas, desmaios ou vertigens não foram relatados por nenhuma participante.

A frequência cardíaca média (dp), em batimentos por minuto (bpm), em repouso aumentou no grupo oral de minoxidil: 72 (8) para 77 (8) bpm ($p < 0,01$); mas não naqueles que usaram a solução tópica: 70 (9) para 70 (8) bpm ($p = 0,83$). Nenhuma participante apresentou frequência cardíaca maior que 96 bpm.

Discussão

Os resultados mostraram que o minoxidil oral 1 mg proporciona melhora na APF que não difere da solução tópica 5%, com segurança e boa tolerabilidade.

O uso de minoxidil por via oral visa evitar os inconvenientes associados à aplicação tópica e aumentar a resposta clínica. Como os efeitos colaterais são dose-dependentes, usamos o minoxidil em uma dose de 1 mg por dia, o que está bem abaixo da usada para o tratamento da hipertensão.

O minoxidil 5 mg foi eficientemente usado em 30 homens com AGA, mas com altas taxas de efeitos colaterais: 93% de hipertricose e 10% de edema nos membros inferiores.⁴¹ Recente estudo retrospectivo que usou entre 2,5 a 5,0 mg de minoxidil em 41 homens, observou taxas inferiores de efeitos colaterais: 10% de hipertricose e 4,8% de edema.⁵³ O minoxidil oral foi usado com boa resposta em uma mulher com alopecia induzida por quimioterapia permanente (dose de 1 mg),⁵⁴ em duas mulheres com *monilethrix* (dose entre 0,25 - 0,5 mg)⁵⁵, em 36 mulheres com eflúvio telógeno crônico (0,25 - 2,5 mg)⁵⁶ e em 20 mulheres com APF/alopécia de tração (1,25 mg).⁵⁷

A primeira descrição de minoxidil oral em baixas doses na APF foi um estudo observacional não controlado de 100 pacientes tratadas com associação de minoxidil 0,25 mg e espironolactona 25 mg por dia durante 12 meses.⁴² O objetivo da associação com a espironolactona foi reduzir o risco de retenção de líquidos e melhorar potência do tratamento com o efeito antiandrogênico.

O minoxidil oral promoveu aumento médio de 20,1 fios/cm² contra 13,1 fios/cm² do minoxidil tópico 5% uma vez ao dia, no presente estudo. Metanálise de estudos anteriores evidenciou aumento de 12,41 fios/cm² com minoxidil 2% tópico duas vezes ao dia em relação ao placebo.⁹ No grupo oral, 69% das pacientes apresentaram melhora clínica segundo avaliadores cegos. Nos estudos anteriores com minoxidil tópico esse índice variou de 40 a 70%.²⁶⁻³⁰

A intensidade da queda de cabelo pode ser estimada por uma escala visual (Anexo 5).⁴⁹ No presente estudo, as participantes do grupo oral apresentam redução mais intensa na escala de queda de cabelo, do que a percebida no grupo tópico. Esse

dado reforça os resultados favoráveis previamente descritos do minoxidil oral para tratamento do eflúvio telógeno crônico.⁵⁶

Os efeitos colaterais foram bem tolerados pelas participantes do grupo oral. A hipertricose foi frequente (27%), mas leve e não levou à interrupção do tratamento. Apenas uma participante apresentou discreto edema pré-tibial. A pressão arterial permaneceu estável e apesar do leve aumento da frequência cardíaca, ela permaneceu dentro dos valores de normalidade e sem sintomas associados.

O estudo tem potenciais limitações por ser monocêntrico, com um número modesto de participantes e apenas os avaliadores sendo cegos. A pequena amostragem, porém, não impediu a detecção das melhoras dos dois grupos. Os resultados, inclusive indicam uma potencial superioridade do tratamento oral, que talvez pudesse ser demonstrado em uma amostra maior. Como um tratamento é oral e o outro é tópico, tanto as participantes como o investigador não foram cegados. Como estudos anteriores mostraram superioridade do minoxidil tópico em relação ao placebo,³² o braço placebo seria antiético nesta comparação.

Ensaio clínico adicional com dosagens diferentes de minoxidil oral (exemplo: 0,25; 1,0 e 2,0 mg) para APF e AGA masculina, bem como o efeito da associação de doses baixas de minoxidil oral com outros tratamentos tópicos e orais são necessários.³²

Em conclusão, minoxidil oral na dose de 1 mg foi eficaz e seguro para tratamento de alopecia de padrão feminino, por 24 semanas, sem diferença da terapia com minoxidil 5%. O tratamento oral deve ser considerado como alternativa para pacientes intolerantes à terapia tópica.

Referências

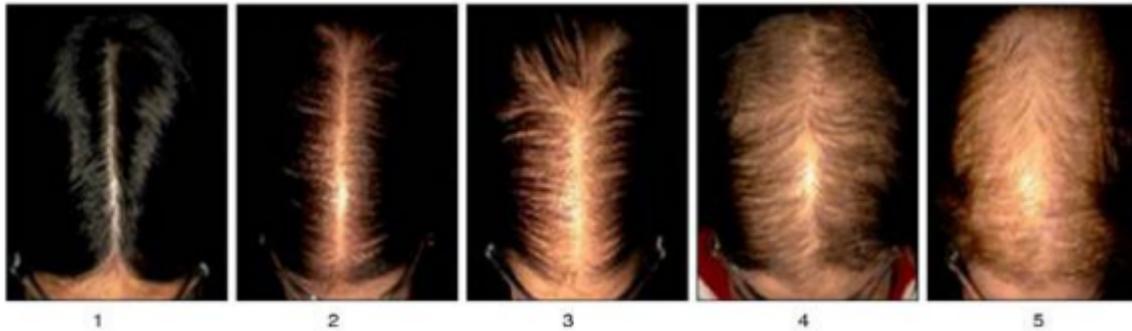
1. Ramos PM, Miot HA. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol*. 2015;90(4):529-43.
2. Ramos PM, Brianezi G, Martins ACP, Silva MGD, Marques MEA, Miot HA. Aryl hydrocarbon receptor overexpression in miniaturized follicles in female pattern hair loss. *An Bras Dermatol*. 2017;92(3):430-1.
3. Yip L, Zaloumis S, Irwin D, Severi G, Hopper J, Giles G, et al. Association analysis of oestrogen receptor beta gene (ESR2) polymorphisms with female pattern hair loss. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1131-4.
4. Messenger A. Hair through the female life cycle. *Br J Dermatol*. 2011;165:2-6.
5. 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. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(2):e69-e77.
6. Biondo S, Sinclair R. Quality of life in Australian women with female pattern hair loss. *Open Dermatol J*. 2010;4:90-4.
7. Schmitt JV, Ribeiro CF, Souza FHdMd, Siqueira EBD, Bebbber FRL. Hair loss perception and symptoms of depression in female outpatients attending a general dermatology clinic. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):412-7.
8. Penha MA, Santos PM, Miot HA. Dimensioning the fear of dermatologic diseases. *An Bras Dermatol*. 2012;87(5):796-9.
9. Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):136-41 e5.
10. Goodman LS. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics: McGraw-Hill New York; 1996.
11. Lowenthal DT, Affrime MB. Pharmacology and pharmacokinetics of minoxidil. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1980;2 Suppl 2:S93-106.
12. Sica DA. Minoxidil: an underused vasodilator for resistant or severe hypertension. *J Clin Hyperten*. 2004;6(5):283-7.
13. Joekes AM, Thompson FD, O'Regan PF. Clinical use of minoxidil (Loniten). *J R Soc Med*. 1981;74(4):278-82.
14. Zappacosta AR. Reversal of baldness in patient receiving minoxidil for hypertension. *N Engl J Med*. 1980;303(25):1480-1.
15. Rossi A, Cantisani C, Melis L, Iorio A, Scali E, Calvieri S. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2012;6(2):130-6.
16. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol*. 2004;150(2):186-94.
17. Wester RC, Maibach HI, Guy RH, Novak E. Minoxidil stimulates cutaneous blood flow in human balding scalps: pharmacodynamics measured by laser Doppler velocimetry and photopulse plethysmography. *J Invest Dermatol*. 1984;82(5):515-7.
18. Lachgar S, Charveron M, Gall Y, Bonafe JL. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *Br J Dermatol*. 1998;138(3):407-11.
19. Han JH, Kwon OS, Chung JH, Cho KH, Eun HC, Kim KH. Effect of minoxidil on proliferation and apoptosis in dermal papilla cells of human hair follicle. *J Dermatol Sci*. 2004;34(2):91-8.
20. Stamatias GN, Wu J, Pappas A, Mirmirani P, McCormick TS, Cooper KD, et al. An analysis of gene expression data involving examination of signaling pathways activation reveals new insights into the mechanism of action of minoxidil topical foam in men with androgenetic alopecia. *Cell Cycle*. 2017;16(17):1578-84.
21. Buhl AE, Waldon DJ, Baker CA, Johnson GA. Minoxidil sulfate is the active metabolite that stimulates hair follicles. *J Invest Dermatol*. 1990;95(5):553-7.
22. Dias PCR, Miot HA, Trueb RM, Ramos PM. Use of Minoxidil Sulfate versus Minoxidil Base in Androgenetic Alopecia Treatment: Friend or Foe? *Skin Appendage Disord*. 2018;4(4):349-50.

23. Falany CN, Kerl EA. Sulfation of minoxidil by human liver phenol sulfotransferase. *Biochem Pharmacol.* 1990;40(5):1027-32.
24. Goren A, Castano JA, McCoy J, Bermudez F, Lotti T. Novel enzymatic assay predicts minoxidil response in the treatment of androgenetic alopecia. *Dermatol Ther.* 2014;27(3):171-3.
25. Roberts J, Desai N, McCoy J, Goren A. Sulfotransferase activity in plucked hair follicles predicts response to topical minoxidil in the treatment of female androgenetic alopecia. *Dermatol Ther.* 2014;27(4):252-4.
26. Olsen EA. Topical minoxidil in the treatment of androgenetic alopecia in women. *Cutis.* 1991;48(3):243-8.
27. Whiting DA, Jacobson C. Treatment of female androgenetic alopecia with minoxidil 2%. *Int J Dermatol.* 1992;31(11):800-4.
28. Jacobs JP, Szpunar CA, Warner ML. Use of topical minoxidil therapy for androgenetic alopecia in women. *Int J Dermatol.* 1993;32(10):758-62.
29. Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, Dunlap F, Kantor I, Pandya AG, et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(4):541-53.
30. DeVillez RL, Jacobs JP, Szpunar CA, Warner ML. Androgenetic alopecia in the female. Treatment with 2% topical minoxidil solution. *Arch Dermatol.* 1994;130(3):303-7.
31. Blume-Peytavi U, Hillmann K, Dietz E, Canfield D, Garcia Bartels N. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(6):1126-34 e2.
32. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for Female Pattern Hair Loss. *JAMA Dermatol.* 2017;153(3):329-30.
33. Kanti V, Hillmann K, Kottner J, Stroux A, Canfield D, Blume-Peytavi U. Effect of minoxidil topical foam on frontotemporal and vertex androgenetic alopecia in men: a 104-week open-label clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(7):1183-9.
34. Olsen EA, Weiner MS, Amara IA, DeLong ER. Five-year follow-up of men with androgenetic alopecia treated with topical minoxidil. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(4):643-6.
35. Hu AC, Chapman LW, Mesinkovska NA. The efficacy and use of finasteride in women: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2019;58(7):759-76.
36. Gupta AK, Carviel JL. Meta-analysis of efficacy of platelet-rich plasma therapy for androgenetic alopecia. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(1):55-8.
37. Fertig RM, Gamret AC, Cervantes J, Tosti A. Microneedling for the treatment of hair loss? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(4):564-9.
38. Moftah N, Moftah N, Abd-Elaziz G, Ahmed N, Hamed Y, Ghannam B, et al. Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastructural evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(6):686-93.
39. Perper M, Aldahan AS, Fayne RA, Emerson CP, Nouri K. Efficacy of fractional lasers in treating alopecia: a literature review. *Lasers Med Sci.* 2017;32(8):1919-25.
40. Unger WP, Unger RH. Hair transplanting: an important but often forgotten treatment for female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(5):853-60.
41. 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. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):AB113
42. Sinclair RD. Female pattern hair loss: a pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone. *J Am Acad Dermatol.* 2018;57(1):104-9.
43. Fleishaker J, Andreadis N, Welshman I, Wright III C. The Pharmacokinetics of 2.5-to 10-mg Oral Doses of Minoxidil in Healthy Volunteers. *J Clin Pharma.* 1989;29(2):162-7.
44. Gan DC, Sinclair RD. Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2005;10(3):184-9.

45. Stevens HP, Donners S, de Bruijn J. Introducing Platelet-Rich Stroma: Platelet-Rich Plasma (PRP) and Stromal Vascular Fraction (SVF) Combined for the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Aesthet Surg J*. 2018;38(8):811-22.
46. Kasprzak M, Sicinska J, Tosti A. Follicular Map: A Novel Approach to Quantitative Trichoscopy. *Skin Appendage Disord*. 2019;5(4):216-20.
47. Dolte KS, Girman CJ, Hartmaier S, Roberts J, Bergfeld W, Waldstreicher J. Development of a health-related quality of life questionnaire for women with androgenetic alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(8):637-42.
48. Shimizu GKM, Wedy GF, Schaefer LV, Ramos PM, Miot HA. Translation into Portuguese language (Brazil), transcultural adaptation and validation of the quality of life questionnaire in female pattern hair loss (WAA-QoL-BP). *An Bras Dermatol*. 2018;93(5):701-6.
49. Sinclair R. Hair shedding in women: how much is too much? *Br J Dermatol*. 2015;173(3):846-8.
50. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(8):834-40.
51. Miot HA. Assessing data normality in clinical and experimental trials. *J Vasc Br*. 2017;16(2):88-91.
52. Overall JE, Doyle SR. Estimating sample sizes for repeated measurement designs. *Control Clin Trials*. 1994;15(2):100-23.
53. Jimenez-Cauhe J, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, Hermosa-Gelbard A, Moreno-Arrones OM, Fernandez-Nieto D, et al. Effectiveness and safety of low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):648-649.
54. Yang X, Thai KE. Treatment of permanent chemotherapy-induced alopecia with low dose oral minoxidil. *Australas J Dermatol*. 2016;57(4):e130-e2.
55. Sinclair R. Treatment of monilethrix with oral minoxidil. *JAAD Case Rep*. 2016;2(3):212-5.
56. Perera E, Sinclair R. Treatment of chronic telogen effluvium with oral minoxidil: A retrospective study. *F1000Res*. 2017;6:1650.
57. Beach RA. Case series of oral minoxidil for androgenetic and traction alopecia: Tolerability & the five C's of oral therapy. *Dermatol Ther*. 2018:e12707.

Anexo 1

Escala clínica de Gravidade na Alopecia de padrão Feminino



1 = Normal

2 = Rarefação leve

3 = Rarefação moderada

4 = Rarefação intensa

5 = Rarefação muito intensa

Anexo 2



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MINOXIDIL 1 MG ORAL ASSOCIADO À ESPIRONOLACTONA VERSUS MINOXIDIL 5% TÓPICO PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: Paulo Muller Ramos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56983716.7.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.622.993

Apresentação do Projeto:

Estudo terapêutico de fase 2 que visa avaliar a eficácia e acompanhar os possíveis efeitos colaterais do uso oral do minoxidil no tratamento da alopecia feminina. De acordo com os autores do projeto, os tratamentos da alopecia padrão feminino, atualmente, são pouco eficazes, com resultados de estabilização do quadro ou melhora de até 18% na densidade dos fios, mas sem regressão para quadro normal. A problemática da Alopecia Padrão Feminino (APF) não envolve alterações sistêmicas ou outros achados clínicos, mas envolve sentimento de auto estima, identidade e interação social e portanto interfere na qualidade de vida destas mulheres.

APF caracteriza-se como alopecia difusa não cicatricial, que evolui a partir de miniaturização de folículos pilosos e diminuição do número de fios, acomete principalmente nas regiões central, frontal e parietal do couro cabeludo. Há alteração, tanto da alopecia masculina como feminina, alteração no diâmetro, com minituarização dos pelos mais espessos (0,06 mm), terminais, para aspecto semelhante aos pelos denominados vellus com 0,03 de diâmetro.

O tratamento atual é o uso tópico de solução de minoxidil 5% tanto para os homens como para as mulheres. São descritos estudos recentes com bons resultados de doses orais de minoxidil de 5mg para homens e 0,25mg para mulheres, mas sem comparações entre tratamentos.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 1.622.993

O projeto descreve o uso inicial desta medicação, empregada para hipertensão arterial nas doses de 5-40mg com doses máximas de 100 mg/dia.

Embora seja descrita a ação hipotensiva relacionadas à abertura dos canais de potássio e efeito vasodilatador para minoxidil, o efeito observado colateral de tricotomia que iniciou o uso para alopecia, ainda não está bem claro. Propõem-se ação de ativação dos folículos pilosos, seja promovendo angiogênese na papila dérmica, ou na ativação enzimas que aumentaria a atividade do folículo ou estímulo de fator de crescimento dos hepáticos promotores do folículo piloso. Os mecanismos teratogênicos não são discutidos.

A metodologia está bem descrita quanto aos procedimentos, cálculo amostragem e avaliações estatísticas. A pesquisa clínica será realizada com 60 mulheres de 20 a 55 anos as quais receberão 2 tipos de tratamento para Alopecia Padrão Feminino, sendo uma padrão empregada atualmente (1ml minoxidil tópcico 5%) e outra empregando minoxidil via oral, associado à espironolactona (diurético poupador de potássio) via oral. Serão avaliadas a densidade e espessura dos fios por 3 dermatologistas, por meio de imagens obtidas dermatoscópio acoplado à câmera e será aplicado questionário sobre a qualidade de vida. As avaliações das pacientes serão realizadas em diferentes tempos na 8a, 16a e 24a semanas de tratamento.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança do minoxidil oral (dose de 1 mg/d) associado a espironolactona (a 25 mg/d) no tratamento de Alopecia Padrão feminino, e comparar os resultados com a terapia de escolha atualmente de minoxidil 5% tópcico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos às participantes, de acordo com os pesquisadores, envolvem efeitos colaterais e entre os mais comuns estão: queda transitória da pressão arterial, sensação de batadeira, inchaços e crescimento de pelos em áreas fora do couro cabeludo. E ainda apresentam riscos de teratogenicidade no caso ocorra gestação durante o tratamento experimental. As participantes são informadas de que devem utilizar métodos contraceptivos

Benefícios imediatos às participantes é a resolução ou melhora da alopecia e suas consequências na qualidade de vida. O benefício indireto é a resolução ou melhora do quadro com opção mais eficaz de tratamento para Alopecia padrão feminino.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.622.993

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os sujeitos dessa pesquisa clínica serão mulheres 20 a 55 anos atendidas no ambulatório de tricotomia com diagnóstico de alopecia padrão feminino, sem tratamento nos últimos 6 meses, classificadas como grau 2 a 6 na escala de Sinclair descrita na metodologia. As participantes receberão a medicação e orientação para uso, serão fotografadas, em locais do couro cabeludo já definidos, no início e em consultas periódicas e ao final de 24 semanas do estudo. Responderão à questionário demográfico, sobre as condições de saúde, e sobre qualidade de vida por meio de questionário específico já validado.

Pesquisa desenvolvida pelo Departamento de Dermatologia e Radiologia de para obtenção do título de doutor. O orçamento apresentado para desenvolvimento do trabalho é de cerca de R\$20.000,00 e estão relacionados ao custo para obtenção dos fármacos. Serão empregados recursos próprios, no entanto, é relatado que o projeto será submetido a agencia de fomento para o apoio financeiro.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos são apresentados de forma adequada: Autorização da Instituição, Projeto, TCLE , folha de rosto e cronograma compatível à execução. O TCLE está na forma de convite e apresenta o projeto de forma clara quanto aos objetivos e tratamento, com linguagem adequada, e indica que uma negativa de participação da paciente não acarretará prejuízo ao seu tratamento, e indica claramente os riscos de gestação durante o tratamento experimental

Recomendações:

Apresentar Relatório Final de Atividades

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro aprovação, sem necessidade de envio à CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 04 de Julho de 2.016, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP no entanto, solicita aos pesquisadores que encaminhem via Plataforma Brasil através de "NOTIFICAÇÃO" nova versão do TCLE, contendo os dados completos de contato do CEP:

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 1.622.993

Endereço do CEP: Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_726975.pdf	13/06/2016 16:32:19		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_institucional.pdf	13/06/2016 16:31:09	Paulo Muller Ramos	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_plat_brasil.pdf	13/06/2016 16:30:11	Paulo Muller Ramos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Ensaio_clinico_etica.docx	31/05/2016 12:29:44	Paulo Muller Ramos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_consentimento.docx	26/05/2016 22:15:41	Paulo Muller Ramos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 05 de Julho de 2016

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 1.622.993

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: MINOXIDIL 1 MG ORAL VERSUS MINOXIDIL 5% TÓPICO PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: Paulo Muller Ramos

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 56983716.7.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.511.972

Apresentação do Projeto:

Estudo terapêutico de fase 2 que visa avaliar a eficácia e acompanhar os possíveis efeitos colaterais do uso oral do minoxidil no tratamento da alopecia feminina. De acordo com os autores do projeto, os tratamentos da alopecia padrão feminino, atualmente, são pouco eficazes, com resultados de estabilização do quadro ou melhora de até 18% na densidade dos fios, mas sem regressão para quadro normal. A problemática da Alopecia Padrão Feminino (APF) não envolve alterações sistêmicas ou outros achados clínicos, mas envolve sentimento de auto estima, identidade e interação social e portanto interfere na qualidade de vida destas mulheres. APF caracteriza-se como alopecia difusa não cicatricial, que evolui a partir de miniaturização de folículos pilosos e diminuição do número de fios, acomete principalmente nas regiões central, frontal e parietal do couro cabeludo. Há alteração, tanto da alopecia masculina como feminina, alteração no diâmetro, com minituarização dos pelos mais espessos (0,06 mm), terminais, para aspecto semelhante aos pelos denominados vellus com 0,03 de diâmetro. O tratamento atual é o uso tópico de solução de minoxidil 5% tanto para os homens como para as mulheres. São descritos estudos recentes com bons resultados de doses orais de minoxidil de 5mg para homens e 0,25mg para mulheres, mas sem comparações entre tratamentos.

O projeto relata que o minoxidil era inicialmente empregado para hipertensão arterial nas dosesde 5-40mg com doses máximas de 100 mg/dia. Embora seja descrita a ação hipotensiva relacionadas à abertura dos canais de potássio e efeito vasodilatador para minoxidil, o efeito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.511.972

observado colateral de tricotomia que iniciou o uso para alopecia, ainda não está bem claro. Propõem-se a ativação dos folículos pilosos, seja promovendo angiogênese na papila dérmica, ou na ativação de enzimas que aumentariam a atividade do folículo ou estímulo de fator de crescimento dos hepáticos promotores do folículo piloso. Serão empregados 2 tratamentos para pacientes do sexo feminino, portadoras de tricotomia: minoxidil tópico (solução 5%) e minoxidil oral (1mg). Serão avaliadas a densidade e espessura dos fios por dermatologistas, por meio de imagens obtidas dermatoscópio acoplado à câmera. As avaliações das pacientes serão realizadas em diferentes tempos na 8a, 16a e 24a semanas de tratamento. As pacientes responderão questionário sobre qualidade de vida; e no início dos tratamentos, serão contatadas via telefone para relato de possíveis efeitos colaterais.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança do minoxidil oral (dose de 1 mg/d) no tratamento de Alopecia Padrão feminino, e comparar os resultados com a terapia de escolha atualmente de minoxidil 5% tópico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos às participantes, de acordo com os pesquisadores, envolvem efeitos colaterais e entre os mais comuns estão: queda transitória da pressão arterial, sensação de batadeira, inchaços e crescimento de pelos em áreas fora do couro cabeludo. E ainda apresentam riscos de teratogenicidade no caso ocorra gestação durante o tratamento experimental. As participantes são informadas de que devem utilizar métodos contraceptivos

Benefícios imediatos às participantes é a resolução ou melhora da alopecia e suas consequências na qualidade de vida. O benefício indireto é a resolução ou melhora do quadro com nova opção de tratamento para Alopecia Padrão Feminino.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de doutorado a ser realizado no ambulatório de tricoses do Departamento de Dermatologia e Radiologia da FMB. Com orçamento de aproximadamente R\$15.000,00, e será submetido a agências de fomento.

O projeto já foi aprovado anteriormente pelo CEP em novembro de 2016. Os pesquisadores apresentam um ofício justificando a nova submissão, relatando que o projeto anterior incluía tratamentos: minoxidil (1 mg)oral e espironolactona (25mg) comparando-o ao tratamento atual

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU **CEP:** 18.618-970
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.511.972

uso de minoxidil tópico (1 ml solução a 5%). Esta versão propõem a avaliação do tratamento apenas de minoxidil oral na mesma dose (1mg) comparando-o ao uso tópico (1 ml solução 5%). Justificando o maior risco de hipotensão se houvesse uso associado a espironolactona. O projeto está muito claro quanto a justificativa e metodologia, e documentação apresentada de forma adequada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está adequado informando os procedimentos, riscos e benefícios as pacientes, sujeitos da pesquisa. Anuência da instituição, projeto e folha de rosto apresentados corretamente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado sem necessidade de envio ao CONEP

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião extraordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 22 de fevereiro de 2018, o documento enviado na forma de "Emenda", encontra-se APROVADO.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_754080 E1.pdf	20/02/2018 08:55:32		Aceito
Outros	solicitacao_emenda_corrigida.pdf	20/02/2018 08:54:47	Paulo Muller Ramos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_atual.docx	20/02/2018 08:54:01	Paulo Muller Ramos	Aceito
Outros	oficio_cep.jpg	20/02/2018 08:53:24	Paulo Muller Ramos	Aceito
Outros	Oficio.pdf	10/01/2018 09:54:02	Paulo Muller Ramos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_consentimento_alterado.docx	10/01/2018 09:53:16	Paulo Muller Ramos	Aceito
Declaração de	Anuencia_institucional.pdf	13/06/2016	Paulo Muller Ramos	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.511.972

Instituição e Infraestrutura	Anuencia_institucional.pdf	16:31:09	Paulo Muller Ramos	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_plat_brasil.pdf	13/06/2016 16:30:11	Paulo Muller Ramos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Ensaio_clinico_etica.docx	31/05/2016 12:29:44	Paulo Muller Ramos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_consentimento.docx	26/05/2016 22:15:41	Paulo Muller Ramos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 26 de Fevereiro de 2018

**Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)**

Endereço: Chácara Butignolli , s/n Bairro: Rubião Junior UF: SP Município: BOTUCATU Telefone: (14)3880-1609	CEP: 18.618-970 E-mail: cep@fmb.unesp.br
---	---

Anexo 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(TERMINOLOGIA OBRIGATORIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

Você foi convidada a participar de uma pesquisa chamada **“MINOXIDIL 1 MG ORAL VERSUS MINOXIDIL 5% TÓPICO PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”** que pretende avaliar eficácia de duas opções de tratamento para calvície calvície feminina.

A pesquisa consiste em avaliar os resultados do tratamento em dois diferentes grupos de pacientes. Um grupo utilizará o medicamento minoxidil 1 mg via oral e o outro grupo utilizará o medicamento minoxidil em forma de solução para aplicação no couro cabeludo. O tempo de tratamento do estudo será de 6 meses. Ao final desse período serão comparados os resultados de tratamento das pacientes dos dois grupos para avaliarmos qual foi mais eficaz. Todo o tratamento será fornecido gratuitamente para as participantes. A divisão das participantes entre os diferentes grupos ocorrerá de maneira aleatória, portanto não podemos afirmar previamente qual tipo de medicamento você irá utilizar durante o estudo.

O uso desses medicamentos podem desencadear alguns efeitos colaterais, entre os mais comuns estão: queda transitória da pressão arterial, sensação de batadeira, inchaços e crescimento de pelos em áreas fora do couro cabeludo. Após a primeira semana de tratamento os pesquisadores entrarão em contato por telefone para questionar a respeito desses possíveis efeitos. Você será reavaliada em consulta a cada dois meses após o início do tratamento. Além disso, você poderá entrar em contato com os pesquisadores a qualquer momento para esclarecer dúvidas.

Esses medicamentos são inadequados para uso durante a gestação. Podem gerar risco para o feto em desenvolvimento. Portanto, é fundamental que você compreenda que não pode estar grávida e nem engravidar durante o estudo. Será realizado exame de gravidez prévio e é obrigatório que durante o estudo você utilize dois métodos contraceptivos associados (ex: camisinha, pílula anticoncepcional, injeção, DIU).

Antes do início do estudo você responderá questionários sobre seus antecedentes de saúde e sobre impacto da queda de cabelo na sua vida (tempo de preenchimento de cerca de 5 minutos), será medida sua pressão arterial e realizadas fotos do seu couro cabeludo. Durante as consultas de seguimento e ao final do tratamento esse procedimentos serão repetidos. Comparando o resultado dos questionários e as fotos poderemos avaliar qual tratamento foi mais eficaz.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e não terá nenhuma desvantagem se o fizer.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo.

Caso você precise de orientação, ou esclarecimentos, deve procurar o responsável pela pesquisa, Dr. Paulo Muller Ramos, no departamento de dermatologia da Unesp Botucatu, fone (14) 3882-4922.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome da participante:.....

Assinatura:.....

Data:..... / /

Prof. Hélio Amante Miot

R. Manoel Fernandes Cardoso, 790, casa 4.
Botucatu – SP
Telefone: 38134727
E-mail: heliomiot@fmb.unesp.br

Paulo Müller Ramos

R. João Huss, 200 - Ap 1504.
Londrina – PR
Telefone: (43) 99125333
E-mail: dermatopaulo@gmail.com

Anexo 4

WAA-QoL-PB

1 - Na última SEMANA, o quanto você se **sentiu constrangida** pelo fatodas **peessoas 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

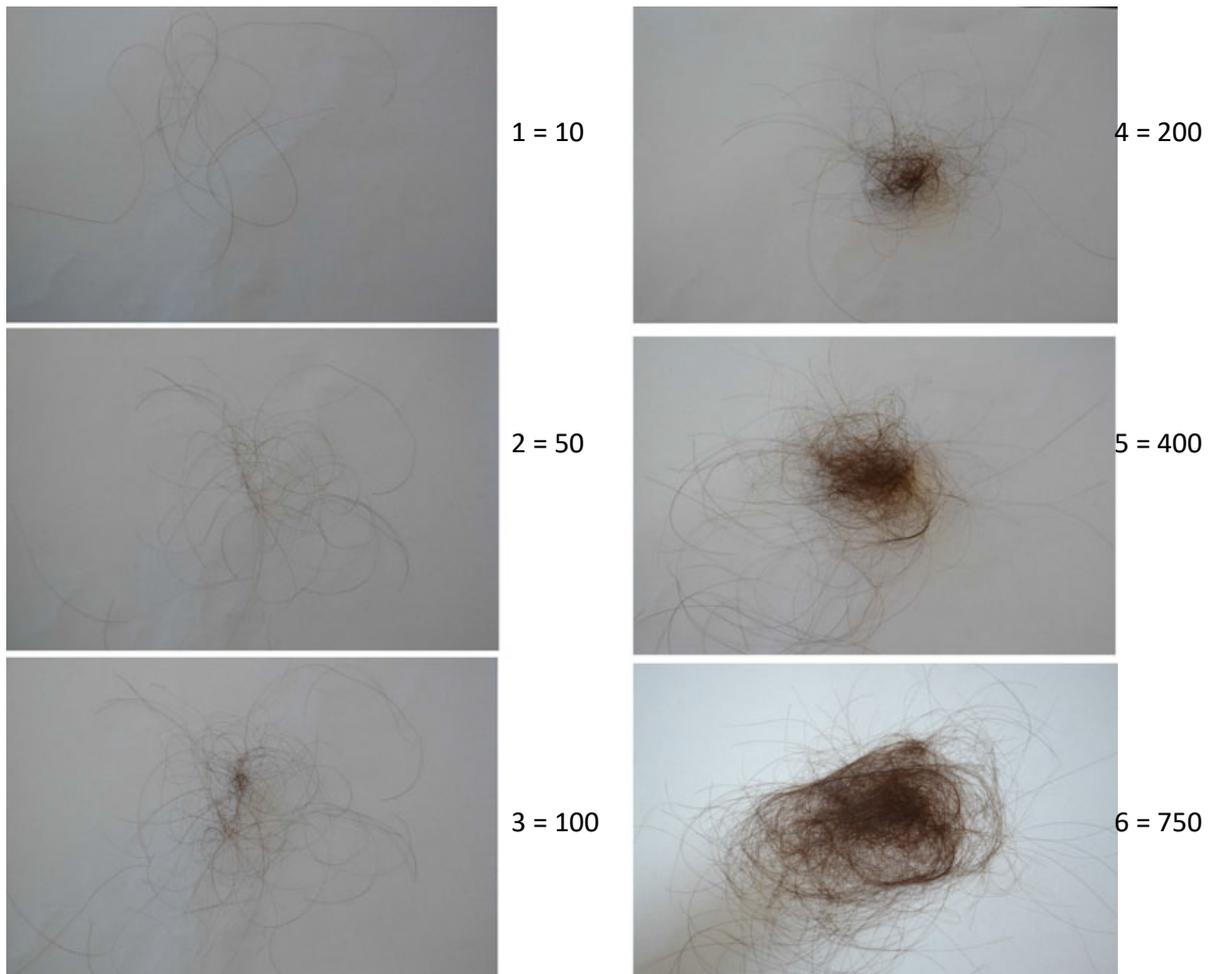
16 - Na última SEMANA, quanto **tempo você gastou verificando seus cabelos** em frente ao espelho por causa da perda de cabelo?

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.

Anexo 5

Escala de Queda de Cabelo (Sinclair, 2015)



Pacientes são orientadas a apontar a foto que melhor representa a quantidade de fios de cabelo que caem por dia. As imagens de 1 a 6 ilustram a quantidade de cabelo. Graus de 1 a 4 são considerados normais. Graus 5 e 6 indicam queda excessiva.