



**FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU – UNIVERSIDADE ESTADUAL
PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

Bárbara Elias do Carmo Barbosa

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO MINOXIDIL ORAL 1 MG E 2,5 MG NA
VELOCIDADE DE CRESCIMENTO DOS CABELOS E UNHAS: UM ENSAIO
CLÍNICO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, *campus* de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Juliano Vilaverde Schmitt

Coorientador: Hélio Amante Miot

Botucatu

2023

**FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU – UNIVERSIDADE ESTADUAL
PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

Bárbara Elias do Carmo Barbosa

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO MINOXIDIL ORAL 1 MG E 2,5 MG NA
VELOCIDADE DE CRESCIMENTO DOS CABELOS E UNHAS: UM ENSAIO
CLÍNICO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, *campus* de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Juliano Vilaverde Schmitt

Coorientador: Hélio Amante Miot

Botucatu

2023

B238a

Barbosa, Barbara Elias do Carmo

Avaliação da influência do minoxidil oral 1 mg e 2,5 mg na velocidade de crescimento dos cabelos e unhas: um ensaio clínico : . / Barbara Elias do Carmo

Barbosa. -- Botucatu, 2023

38 p. : tabs., fotos + e-book

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Juliano Vilaverde Schmitt

Coorientador: Hélio Amante Miot

1. Minoxidil oral. 2. Cabelos - Velocidade de crescimento - Doenças. 3. Tricologia. 4. Unhas - Velocidade de crescimento - Doenças. 5. Onicoses. 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.

SUMÁRIO

1. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	5
2. RESUMO	6
3. ABSTRACT	8
4. INTRODUÇÃO	10
4.1 Anatomia e fisiologia do aparelho ungueal	10
4.2 Anatomia do folículo piloso	13
4.3 Minodixil	16
5. OBJETIVO	20
5.1 OBJETIVO GERAL	20
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
6. MÉTODOS	21
7. DESENHO DO ESTUDO	22
8. RESULTADOS	26
9. DISCUSSÃO	29
10. REFERÊNCIAS	31
APÊNDICES	34
ANEXOS	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

#: porcentagem

AAG: alopecia androgenética

AKT/PKB: *v-Akt murine thymoma viral oncogene/protein kinase B*

APF: alopecia padrão feminino

BPM: proteínas morfogéticas ósseas

cm: centímetros

DP: desvio-padrão

IL: interleucina

ILk: quinase ligada a integrina

JAK: *janus kinase*

Lef1: fator estimulador linfoide

mg: miligramas

mm: milímetros

MSH: hormônio estimulador de melanócitos

p: significância estatística

PCP: *planar cell polarity*

Shh: via *Sonic Hedgehog*

STAT: transdutor de sinal e ativados de transcrição

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TGF-beta: fator de transformação do crescimento - beta

UNESP: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

UPS: unidade pilosebácea

PGE2: prostaglandina E2

VEGF: fator de crescimento endotelial vascular

AKT: *v- Akt Murine Thymoma Viral Oncogene*

STAT: transdutor de sinal e ativados de transcrição

HGR: Hair Growth Rate

NGR: Nail Growth Rate

RESUMO

Introdução: O crescimento das unhas e cabelos é um fenômeno complexo, multifatorial, com variações individuais e suscetível a agentes externos. O minoxidil é utilizado amplamente para o tratamento de alopecias, porém, seu mecanismo de ação não é completamente elucidado. O uso do minoxidil oral para aumento da velocidade de crescimento dos cabelos e unhas ainda não foi estudado, porém, em outros estudos foi demonstrado um aumento da velocidade de crescimento das unhas e dos cabelos com o uso de minoxidil 5% tópico isolado e em associação com biotina.

Objetivos: Avaliar a influência do minoxidil oral na velocidade de crescimento de cabelos e unhas em homens saudáveis.

Métodos: Estudo aberto com 10 homens adultos (21 a 46 anos), saudáveis. Os critérios de inclusão foram pacientes sem doenças crônicas; idade entre 20 e 50 anos e do sexo masculino. Os critérios de exclusão foram portadores de doenças graves, indivíduos em tratamento tópico e sistêmico para doenças do couro cabeludo, cabelos e das unhas; presença de alteração ou patologia ungueal e/ou capilar que interfira na velocidade de crescimento dos cabelos e unhas; hipersensibilidade ou alergia às substâncias do estudo. Foi realizada fototricoscopia na região retroauricular direita e nas unhas dos polegares antes das intervenções. A avaliação dos cabelos aconteceu em 48 horas e o comprimento medido desde a emergência da haste no couro cabeludo até a extremidade distal; a avaliação das unhas ocorreu em 14 dias, o comprimento medido desde a lúnula até a marcação realizada de forma padronizada. O comprimento foi mensurado em *pixels*, através do programa computacional de análise de imagens ImageJ[®] e convertido para milímetros. Todos os participantes foram submetidos ao tratamento oral com minoxidil 1mg, seguidos por minoxidil 2,5mg, ambos por 14 dias. Avaliou-se a pressão arterial e a frequência cardíaca de repouso nos três momentos (D0, D14 e D28). A análise estatística foi realizada pelo modelo linear generalizado de efeitos mistos, considerou-se significativo p-valor <0,05, unicaudal.

Resultados: A idade dos participantes foi de 21 a 46 anos (média de 28 anos). Houve aumento da velocidade de crescimento das unhas com uso de minoxidil 2,5mg (50,7%; p<0,01), mas não com 1 mg (17,9%; p=0,087). Houve aumento da velocidade de crescimento dos cabelos com minoxidil 1mg e 2,5mg (16,5% e 35,9%; p<0,01). Foi observado aumento da frequência cardíaca com 1mg e 2.5mg (9,7% e 16,7%; p<0,01),

mas apenas um participante apresentou taquicardia não sintomática (101 bpm). Não houve alteração da pressão arterial dos participantes ($p > 0,2$) ou outros sintomas. Nenhum dos participantes relatou efeitos adversos.

Conclusão: O minoxidil oral foi bem tolerado e aumentou as velocidades de crescimento ungueal e capilar em homens adultos saudáveis, devendo ser investigado como uma opção adjuvante ao tratamento da onicomicose, recuperação em cirurgia ungueal e após alopecias agudas, como pós-quimioterapia e areata fora de atividade.

PALAVRAS-CHAVE: Minoxidil oral, Velocidade de crescimento, Cabelos e Unhas

ABSTRACT

Introduction: The growth of nails and hair is a complex, multifactorial phenomenon, with individual variations and susceptible to external agents. Minoxidil is widely used for the treatment of alopecia, however, its mechanism of action is not completely understood. The use of oral minoxidil to increase the growth rate of hair and nails has not yet been studied, however, in other studies an increase in the growth rate of nails and hair has been demonstrated with the use of 5% topical minoxidil alone and in association with biotin.

Objectives: To evaluate the influence of oral minoxidil on the growth rate of hair and nails in healthy men.

Methods: Open study with 10 healthy adult men (21 to 46 years old). Inclusion criteria were patients without chronic diseases; aged between 20 and 50 years and male. Exclusion criteria were patients with severe diseases, individuals undergoing topical and systemic treatment for diseases of the scalp, hair and nails; presence of alteration or nail and/or capillary pathology that interferes with the speed of growth of hair and nails; hypersensitivity or allergy to the study substances. Phototricoscopy was performed on the right retroauricular region and on the thumb nails before the interventions. The evaluation of the hairs took place in 48 hours and the length was measured from the emergence of the stem in the scalp to the distal end; the nail evaluation took place in 14 days, the length measured from the lunula to the marking carried out in a standardized way. The length was measured in pixels, using the image analysis software ImageJ® and converted to millimeters. All participants underwent oral treatment with minoxidil 1mg, followed by minoxidil 2.5mg, both for 14 days. Blood pressure and resting heart rate were evaluated in the three moments (D0, D14 and D28). Statistical analysis was performed using the generalized linear model of mixed effects, p-value <0.05, one-tailed, was considered significant.

Results: The age of participants ranged from 21 to 46 years (mean age 28 years). There was an increase in nail growth speed with the use of minoxidil 2.5mg (50.7%; p<0.01), but not with 1 mg (17.9%; p=0.087). There was an increase in the speed of hair growth with minoxidil 1mg and 2.5mg (16.5% and 35.9%; p<0.01). An increase in heart rate was observed with 1mg and 2.5mg (9.7% and 16.7%; p<0.01), but only one participant

had non-symptomatic tachycardia (101 bpm). There was no change in the participants' blood pressure ($p>0.2$) or other symptoms. None of the participants reported adverse effects.

Conclusion: Oral minoxidil was well tolerated and increased nail and hair growth rates in healthy adult men, and should be investigated as an adjuvant option in the treatment of onychomycosis, recovery from nail surgery and after acute alopecia, such as post-chemotherapy and areata outside of activity.

KEYWORDS: Oral Minoxidil, Growth Speed, Hair and Nails

INTRODUÇÃO

Anatomia e fisiologia do aparelho ungueal

O aparelho ungueal possui função estética e funcional, sendo constituído por quatro estruturas epiteliais especializadas: prega ungueal proximal, matriz, leito e hiponíquio; e pela lâmina ungueal, que é uma estrutura córnea. (Figura 1) (CASHMAN; SLOAN, 2010).

A lâmina ungueal é conhecida como unha, sua resistência é proveniente do grau de hidratação da lâmina e da alta concentração da matriz proteica sulfatada, principalmente cistina (GEYER et al., 2004).

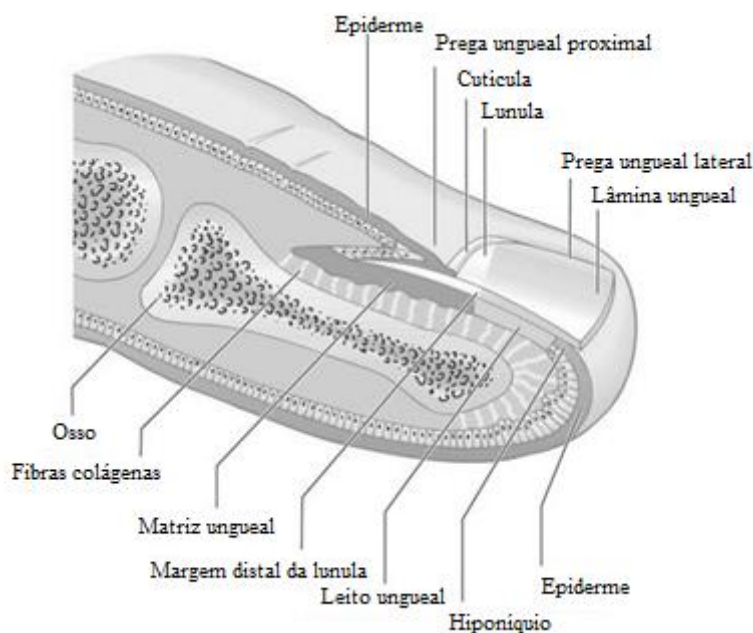


Figura 1. Composição do aparelho ungueal (Fonte: Tradução adaptada - Rook's Textbook of Dermatology 9ª edição)

A matriz ungueal é formada por epitélio simples e localiza-se profundamente no meio da falange distal, é coberta na porção proximal pela prega ungueal e sua porção mais distal é representada pela lúnula, apresentando como função a formação da lâmina ungueal (GEYER et al., 2004), (BUZALAF; PESSAN; ALVES, 2006). A prega ungueal proximal é uma invaginação no dorso da falange que protege a matriz e aproximadamente 25% da lâmina ungueal que está abaixo da prega (IORIZZO et al., 2004). A cutícula ou eponíquio é considerada um componente da prega ungueal

proximal, que possui função de selante e barreira protetora contra a entrada de microorganismos (CASHMAN, SLOAN, 2010).

O hiponíquio é uma fina camada da epiderme entre o leito ungueal e a margem final da borda distal da lâmina (GEYER et al., 2004), com função semelhante ao eponíquio. O leito ungueal compreende à porção distal da matriz ou o final da lúnula e se estende até o hiponíquio e produz aproximadamente 20% de queratina da lâmina, sendo importante para sua resistência e fixação (ORENTREICH; MARKOFFSKY; VOGELMAN, 1979).

A unha é uma estrutura dinâmica, que mantém atividade mitótica das células da matriz por toda a vida. A velocidade desse fenômeno fisiológico varia individualmente e entre os dedos de uma mesma pessoa, e é influenciada por uma série de fatores como sexo, idade, alterações hormonais, doenças de base – como doenças vasculares, endocrinológicas ou neurológicas, uso de medicamentos, traumas, infecções, estado nutricional, tabagismo, gestação, período do dia, estações do ano, entre outros inúmeros fatores (CASHMAN; SLOAN, 2010).

O crescimento das unhas dos quirodáctilos é em média 0,1 mm ao dia, totalizando 3 mm ao mês, com menor velocidade nos primeiro e quinto quirodáctilos. A troca total da lâmina ungueal demora em média 4 a 6 meses. Por sua vez, a unha do pododáctilo cresce 0,3 até 0,5 vezes desta velocidade (AIEMPANAKIT et al., 2017)

A redução da velocidade do crescimento ungueal pode ocorrer por fatores constitucionais, genéticos e sistêmicos, como sexo feminino, lactação, hipotireoidismo e doenças crônicas (GEYER, et al., 2004). Algumas medicações podem ocasionar redução no ritmo de crescimento, como: metotrexato, azatioprina, ciclosporina, retinóides, lítio, zidovudina, sulfasalazinas e heparina (SÁNCHEZ-MORENO et al., 2017).

Múltiplas doenças ungueais são capazes de reduzir a velocidade de crescimento ungueal, como síndrome das unhas amarelas (SUA), líquen plano e onicomicose. O espessamento ungueal consequente ao crescimento lentificado da síndrome das unhas amarelas evidencia a forte correlação entre crescimento ungueal e espessura da lâmina. Alguns estudos sugerem que o crescimento ungueal lento possa predispor às infecções fúngicas, o que justificaria a maior incidência desta afecção com o envelhecer, já que fisiologicamente é esperado que, após os 25 anos de idade, a velocidade de crescimento linear ungueal se reduza em 0.5% ao ano (IORIZZO et al., 2004).

Existem condições que propiciam um crescimento ungueal acelerado, como gravidez, hipertireoidismo, avulsão traumática da unha, onicofagia e doenças dermatológicas como psoríase, pitiríase rubra pilar e hiperkeratose epidermolítica (GEYER et al., 2004). Na psoríase, é demonstrado que as unhas afetadas com pitting ou onicólise crescem mais (YU et al., 2004). A onicólise, independente da etiologia, é um significativo preditor de maior velocidade de crescimento ungueal (GEYER et al., 2004).

Foi observado que com o uso de antifúngicos, como terbinafina, fluconazol e itraconazol, ocorre um aumento da velocidade de crescimento da lâmina ungueal (OON; TAN, 2010). Outras medicações com tais efeitos, mas ainda incertos, seriam: retinóides, levodopa, cálcio, vitamina D, contraceptivos combinados e cisteína (GEYER et al., 2004).

As unhas frágeis são queixa frequente entre a população, principalmente em mulheres acima dos 50 anos (GEQUELIM et al., 2013). Destacam-se como fatores associados a essa condição: sexo feminino, envelhecimento, psoríase, atopia, líquen plano, alopecia areata, esclerodermia, Doença de Darier e deficiência de vitaminas A, B, C, D, E e H (GEYER et al., 2004).

A fragilidade ungueal é frequentemente causada por microtraumas resultantes do trabalho diário e uso de substâncias como solventes e soluções, que modificam a concentração de queratina, quebram aminoácidos e desidratam a camada superficial (IORIZZO et al., 2004). A lavagem excessiva das mãos, uso de esmaltes e removedores químicos também influenciam nesse processo (GEYER et al., 2004). O tratamento em geral consiste em identificar a causa principal da síndrome das unhas frágeis, medidas protetivas e tratamento da condição de base, se existente.

O tratamento inclui medidas terapêuticas comportamentais, como reduzir o contato com a água, uso de luvas de algodão dentro de luvas de látex, não retirar as cutículas, cortar as unhas em uma só orientação, evitar instrumentos pontiagudos, evitar uso prolongado de unhas artificiais, manter as unhas pequenas e evitar uso de polidores ungueais (CASHMAN; SLOAN, 2010).

O uso de minodixil tópico 5% duas vezes ao dia por 2 meses, mostrou acentuação da velocidade de crescimento ungueal, provavelmente devido à capacidade em aumentar o fluxo sanguíneo para região da matriz ungueal (AIEMPANAKIT et al, 2017). Um estudo demonstrou um aumento de velocidade de cerca de 17% com o uso

de minoxidil 5% tópico duas vezes ao dia, por 4 semanas (GARBERS et al., 2021). Ainda não existem pesquisas sobre o efeito do minoxidil oral no crescimento das unhas.

Anatomia do folículo piloso

A unidade pilossebácea (UPS) é constituída pelo folículo piloso (FP), músculo piloerector e glândula sebácea (PAUS et al., 1997). O corpo humano possui cerca de cinco milhões de folículos pilosos e cerca de 80 a 150 mil estão no couro cabeludo, formando os cabelos (MAHÉ et al., 2000). O número de UPS por unidade folicular varia conforme raça, idade e localização anatômica. O crescimento normal médio dos fios no couro cabeludo de indivíduos saudáveis é de meio centímetro por mês, sofrendo influência da estação do ano, do clima, da alimentação individual, procedimentos químicos e físicos submetidos, faixa etária e diferentes regiões do couro cabeludo, como região frontal e vértice. Em média, um indivíduo adulto jovem tem cerca de cem mil fios no couro cabeludo, em diferentes fases do ciclo. Ocorre interferência gradativa na quantidade, volume e coloração com o efeito senil.

O folículo piloso é dividido longitudinalmente em: infundíbulo (desde o orifício folicular até a desembocadura da glândula sebácea), istmo (delimitado superiormente pela glândula sebácea e inferiormente pela inserção do músculo erector do pelo) e segmento inferior (abaixo do músculo erector). (Figura 2)

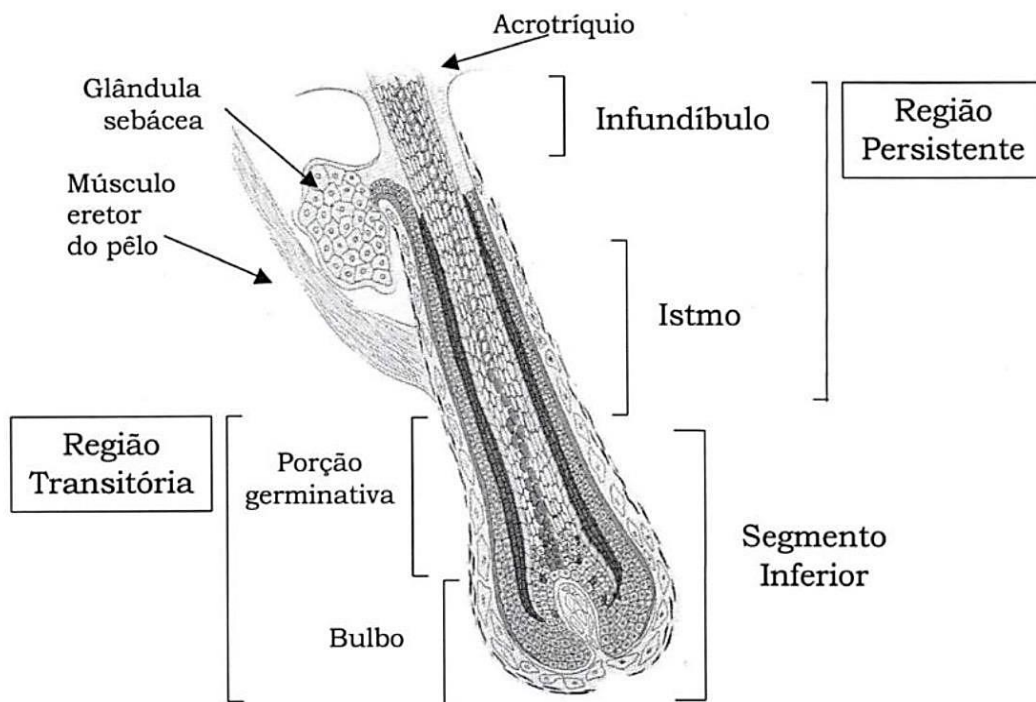


Figura 2. Diagrama representando as regiões anatômicas do FP (Adaptado de Whiting, 1996).

Na porção inferior do FP, localiza-se o bulbo, parte transitória, mais espessa e profunda, que circunda a papila dérmica contendo células do tecido conjuntivo e vasos sanguíneos, (WANG et al., 2017).

O *bulge* ou protuberância é a parte mais inferior da região dita permanente do folículo piloso durante o ciclo capilar, sendo considerado o maior sítio de células progenitoras, importantes para a regeneração e para o ciclo folicular (KEALEY; PHILPOTT; GUY, 1997).

São descritos três tipos de fios: terminal, intermediário e velo (THANGAPAZHAM; DARLING; MEYERLE, 2014), semelhantes quanto ao aspecto anatômico e tipo histológico, sendo a principal diferença o tamanho. Os velos apresentam diâmetro $<0,03$ mm e os terminais $> 0,06$; entre essas duas medidas situam-se os fios intermediários.

Os folículos que produzem pelos terminais, estendem-se até a derme profunda e, às vezes, até a subcutânea. Enquanto isso, os folículos que produzem pelos velos se estendem apenas até a derme reticular superior.

O pelo velo é pequeno, macio, pouco pigmentado, mede geralmente menos de 2 centímetros de comprimento e não apresenta músculo piloerector. O pelo velo pode se transformar em terminal pela ação hormonal (PAUS et al., 1994). Os hormônios andrógenos como testosterona, di-hidrotestosterona e seus pró hormônios, sulfato de desidroepiandrosterona e androstenediona, são responsáveis pela transformação de pelos velos em pelos terminais em áreas específicas, como a região da barba, axilas e região pubiana (GRYMOWICZ et al., 2020).

Os pelos terminais são mais espessos e mais grossos, e podem ser encontrados no couro cabeludo, sobrancelhas e cílios (GRYMOWICZ et al., 2020)

O ciclo de crescimento capilar não é sincronizado entre as unidades adjacentes, assumindo aspecto de mosaico no couro cabeludo. É dividido em três fases: anágena (crescimento), catágena (regressão) e telógena (repouso).

A fase anágena é a mais longa, caracterizada por intensa proliferação de queratinócitos da matriz, produção e crescimento da haste folicular, com duração de dois a seis anos. Ao final dessa fase, ocorre a fase catágena (regressão apoptose-dirigida), caracterizada pelo início da interrupção da atividade mitótica presente na fase

anágena, com regressão de toda porção inferior do folículo, durando de duas a três semanas. Por fim, ocorre a fase telógena, uma fase de repouso, com ausência de atividade de proliferação e duração média de três meses. Concomitante a esse último período, inicia-se uma nova fase anágena, com novo ciclo folicular (LEHMAN et al., 2009). Em geral, no couro cabeludo, a fase anágena dura 2-8 anos, a catágena 2-3 semanas e a telógena cerca de 3 meses.

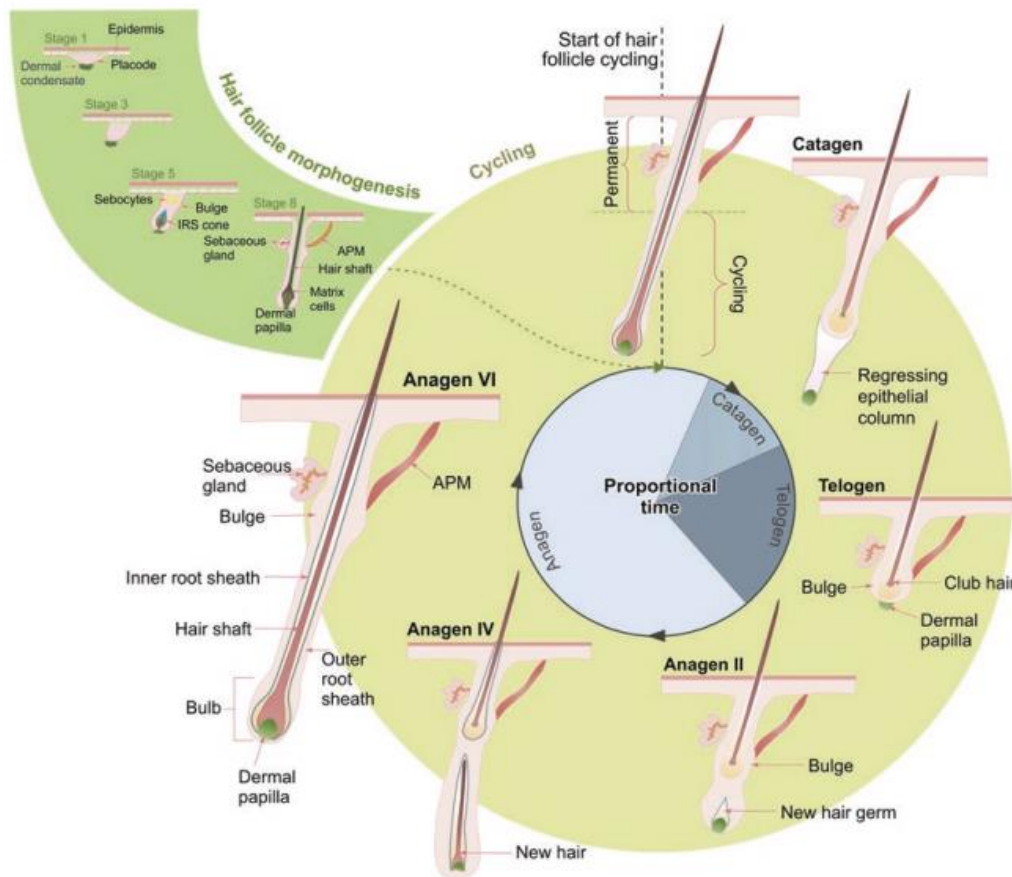


Figura 3. Esquema representativo do ciclo folicular englobando suas fases clínicas. (Fonte: *Advances in experimental medicine and biology*, 2018.1054, 15–17).

Em um couro cabeludo adulto normal, há cerca de 80-90% de cabelos na fase anágena, 10-20% em fase telógena e 1-2% em fase catágena, o que pode ser evidenciado pelo tricograma ou pelo estudo anatomopatológico (RANDALL et al., 2008).

O crescimento folicular é regulado através de hormônios, como andrógenos, tireoidianos e hormônio estimulador de melanócitos (MSH), citocinas e pela interação de várias vias metabólicas, cujo papel exato de cada uma ainda não foi bem estabelecido

(PARK, KHAN, RAWNSLEU, 2018). Estudos demonstraram que os fatores de maior impacto no desenvolvimento folicular e na regulação da fase anágena seriam a via de sinalização *Notch*, fator estimulador linfoide (Lef1), *Sonic Hedgehog* (Shh), proteínas da família WNT, neurotrofinas e proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs). As BMPs teriam papel antagonico nas diferentes fases do ciclo folicular: sua expressão inibe o desenvolvimento folicular e a sua diminuição prejudica a diferenciação de células-tronco em células maduras. (ADIL, GODWIN, 2017) (ARAUJO et al., 2011).

A via de sinalização Wnt tem sido identificada em múltiplos eventos celulares, incluindo a regulação da proliferação celular, destino celular, polaridade, diferenciação e formação de padrões. É dividida em pelo menos três grupos, de acordo com a via de transdução utilizada: Beta-catenina, *planar cell polarity* (PCP) e *Wnt/Ca²*. Estariam envolvidas na indução do ciclo folicular, apresentando sinais estimuladores e inibitórios. (ADIL, GODWIN, 2017) (ARAUJO et al., 2011) (PARK, KHAN, RAWNSLEU, 2018).

A via Shh tem atuação na embriogênese e organogênese, na morfogênese dos folículos, além da regulação do crescimento e do ciclo folicular. (ADIL, GODWIN, 2017) (ARAUJO et al., 2011).

A via de sinalização *Notch* parece ter ação na diferenciação celular, inibindo-a quando expresso em células que ainda não completaram sua diferenciação, e atuando na manutenção de melanoblastos. (PARK, KHAN, RAWNSLEU, 2018) (STAMATAS et al., 2017).

Minodixil

O minoxidil inicialmente foi desenvolvido como medicação oral para hipertensão arterial e, durante seu uso a hipertricose foi identificada como efeito colateral (DHURAT et al., 2018; HORDINSKY; DONATI, 2014; SHARMA, 2020). Foi então desenvolvida em formulação tópica, sendo evidenciado o mesmo efeito. Desde então, tornou-se modalidade terapêutica para alopecia androgenética (AAG) e alopecia de padrão feminino (APF). Contudo, seu mecanismo de ação exato ainda permanece desconhecido (PARK, KHAN, RAWNSLEY, 2018).

O minoxidil, para ter efeito, precisa ser convertido na sua forma ativa, o sulfato de minoxidil, pela enzima sulfotransferase. Essa enzima está presente nos hepatócitos e nos queratinócitos do couro cabeludo, em quantidade variável entre os indivíduos e as

regiões do couro cabeludo (SUCHONWANIT; THAMMARUCHA; LEERUNYAKUL, 2019).

O sulfato de minoxidil é agonista do canal de potássio sensível à adenosina trifosfato (DHURAT et al., 2018; SUCHONWANIT; THAMMARUCHA; LEERUNYAKUL, 2019), relaxando o músculo liso periarteriolar na bainha da raiz externa do folículo piloso, gerando vasodilatação. Inicialmente, a esse efeito foi creditada a efetividade da substância; no entanto, recentemente, descobriu-se que somente um dos canais de potássio seria sensível ao minoxidil (HORDINSKY; DONATI, 2014). Estudos recentes demonstram que o efeito positivo do minoxidil no crescimento capilar seja devido a processos complexos de estímulo, liberação ou inibição de citocinas e vias de sinalização moleculares (STAMATAS et al., 2017).

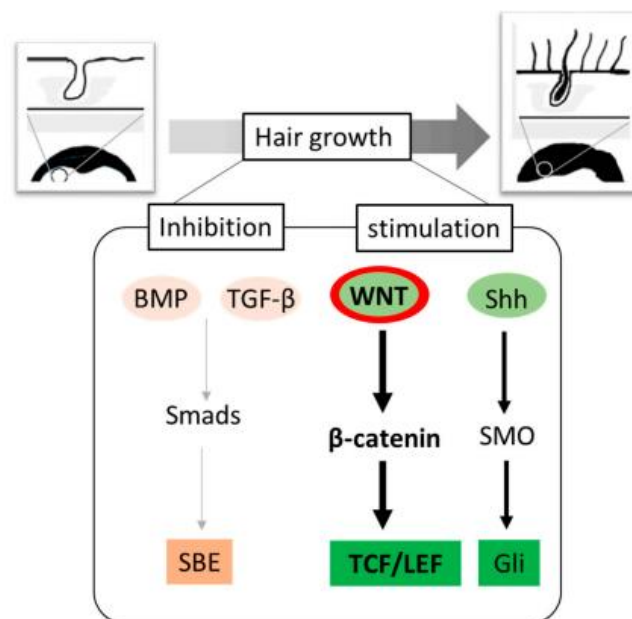


Figura 4. Vias moleculares que regulam o crescimento dos cabelos. Fonte: artigo – Choi BY - Targeting Wnt/ β -Catenin Pathway for Developing Therapies for Hair Loss. (2020).

Foi observado que o minoxidil aumenta a expressão do VEGF (Vascular endothelial growth factor) na papila dérmica, gerando angiogênese; aumenta a relação Bcl-2/Bax e ativa ERK e Akt, inibidores da enzima lisil-hidroxilase, estimulando fibrose local. Além disso, estimula PGE2 e leucotrieno B4 para prolongar a fase anágena e encurtar a fase telógena (ADIL; GODWIN, 2017; STAMATAS et al., 2017).

Estudos recentes observaram que diversos genes, incluindo genes indutores de estresse oxidativo e fatores de crescimento (CYR61 e DUSP1), junto aos RNAs não codificadores são suprarregulados, sinalizando o aumento na síntese de queratina após o tratamento com minoxidil tópico (STAMATAS et al., 2017).

As vias reguladas negativamente incluem a IL-6, responsável pela inflamação, a *Notch* e a Wnt. A diferenciação dos queratinócitos ocorre pela ativação do *Notch* e a sinalização de Wnt direciona a morfogênese do folículo piloso, a diferenciação do fio de cabelo, a indução e a manutenção do ciclo capilar (STAMATAS et al., 2017). Todas essas ações propiciariam a perda capilar e seriam inibidas com a manutenção do uso do minoxidil (VAÑÓ-GALVÁN; CAMACHO, 2017).

A ativação do mTOR, importante proliferador e ativador das células-tronco, e a inibição do JAK/STAT, responsável pela proliferação, diferenciação e senescência celular, promovem crescimento capilar sustentado a partir de alguns meses de tratamento (STAMATAS et al., 2017).

Aproximadamente metade dos pacientes em uso de minoxidil apresenta redução da queda capilar e, mesmo que em pequeno número, repilação de áreas de alopecia (STAMATAS et al., 2017).

Os efeitos colaterais possíveis com o uso da medicação oral são: hipotensão, tontura, edema de membros inferiores, taquicardia e aumento de pelos em áreas indesejadas (RAMOS et al., 2017).

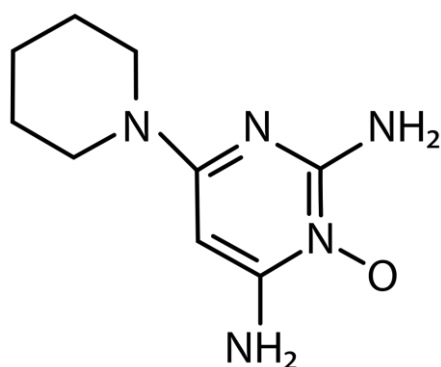


Figura 5. Estrutura química do minoxidil (Fonte: site - http://www.newdruginfo.com/pharmacopeia/usp28/v28230/usp28nf23s0_m54250.htm)

Foram realizados estudos prévios com uso de minoxidil tópico, avaliando a eficácia no aumento da taxa de crescimento ungueal e capilar, com resultados promissores (VALENTIM, 2021) (GARBERS, 2019). Ainda não foram realizados

estudos que avaliem a eficácia no aumento da taxa de crescimento das unhas e dos cabelos com o uso de minoxidil oral. A proposta desse trabalho é avaliar o possível efeito aditivo do minoxidil oral na velocidade de crescimento das unhas e cabelos.

OBJETIVO

OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia do minoxidil oral 1 mg/dia por 14 dias e 2,5 mg/dia por 14 dias, no aumento da velocidade de crescimento das unhas e dos cabelos, em homens saudáveis.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Quantificar o crescimento basal dos cabelos e das unhas de homens saudáveis.
- Quantificar o crescimento dos cabelos com administração individual de minoxidil oral 1 mg ao dia, durante 14 dias e após administração de minoxidil oral 2,5 mg ao dia, durante 14 dias e avaliar efeito dose-resposta.
- Quantificar o crescimento ungueal com administração individual de minoxidil oral 1 mg ao dia, durante 14 dias e após administração de minoxidil oral 2,5 mg ao dia, durante 14 dias e avaliar efeito dose-resposta.

MÉTODOS

PACIENTES

Foram incluídos dez pacientes imunocompetentes, sem comorbidades, do sexo masculino, entre 20 e 50 anos, incluindo todos os fototipos, estudantes e profissionais do serviço da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Critérios de inclusão:

- Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- Paciente sem doenças crônicas;
- Idade entre 20 e 50 anos;
- Sexo masculino (para minimizar os efeitos de ciclo hormonal na taxa de crescimento);

Critérios de exclusão:

- Pacientes com doenças graves, com necessidade de tratamento medicamentoso nos últimos 60 dias;
- Pacientes em tratamento tópico e sistêmico para doenças do couro cabeludo, cabelos e unhas;
- Presença de alteração ou patologia capilar concomitante, que interfira na velocidade de crescimento do folículo piloso;
- Presença de alteração ou patologia ungueal concomitante, que interfira na velocidade de crescimento ungueal;
- Apresentar hipersensibilidade ou alergia a qualquer uma das substâncias em estudo;
- Diagnóstico clínico atual ou prévio ou evidência de qualquer condição médica que exponha o paciente a riscos aumentados ou interfira com a segurança ou eficácia do tratamento proposto;
- Ausência ou retirada do consentimento do paciente;

DESENHO DO ESTUDO

Ensaio clínico, aberto, prospectivo, paralelo, unicêntrico e autocontrolado. Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram submetidos, concomitantemente, à tricotomia do couro cabeludo da região retroauricular direita no formato de um quadrado de 1 cm². Essa área foi escolhida para menor incômodo estético e menor interferência de miniaturização de fios por alopecia androgenética. Também foram realizadas duas marcações paralelas da lâmina ungueal dos 1º quirodáctilos, sobre o limite da lúnula, com uma agulha 40 x 1,2 mm no primeiro dia do estudo (momento D0). Foram fotografadas as áreas occipital e ungueal, utilizando dermatoscópio Heine e câmera Nikon D5200 e seguidos por 14 dias.

A avaliação do crescimento dos cabelos aconteceu após 48 horas da tricotomia do couro cabeludo (Figura 6). Os pelos anágenos foram identificados em ambas as imagens, e seu comprimento medido desde a emergência da haste no couro cabeludo até a extremidade distal, em pixels, através do programa computacional de análise de imagens ImageJ[®], e depois convertidos em milímetros. Foram mensurados 5 a 10 fios em cada imagem. Os fios anágenos foram identificados por terem apresentado crescimento no período, geralmente sendo grossos e pigmentados. Não foram avaliados fios telógenos, identificados pela ausência de crescimento durante o período.



Figura 6. Representação do crescimento basal da haste capilar em 48 horas

Foi considerada a média da velocidade de crescimento dos fios anágenos avaliados como o valor representante da velocidade de crescimento daquele participante no respectivo momento do estudo. A velocidade de crescimento de cada fio foi calculada como a diferença de comprimento dividida pela diferença de tempo entre as duas imagens e expressa em milímetros por dia.

A avaliação do crescimento das unhas, com 14 dias, foi realizada através do comprimento medido entre a lúnula até a marcação realizada, em pixels, através do programa computacional de análise de imagens ImageJ®, depois convertido em milímetros (Figura 7).

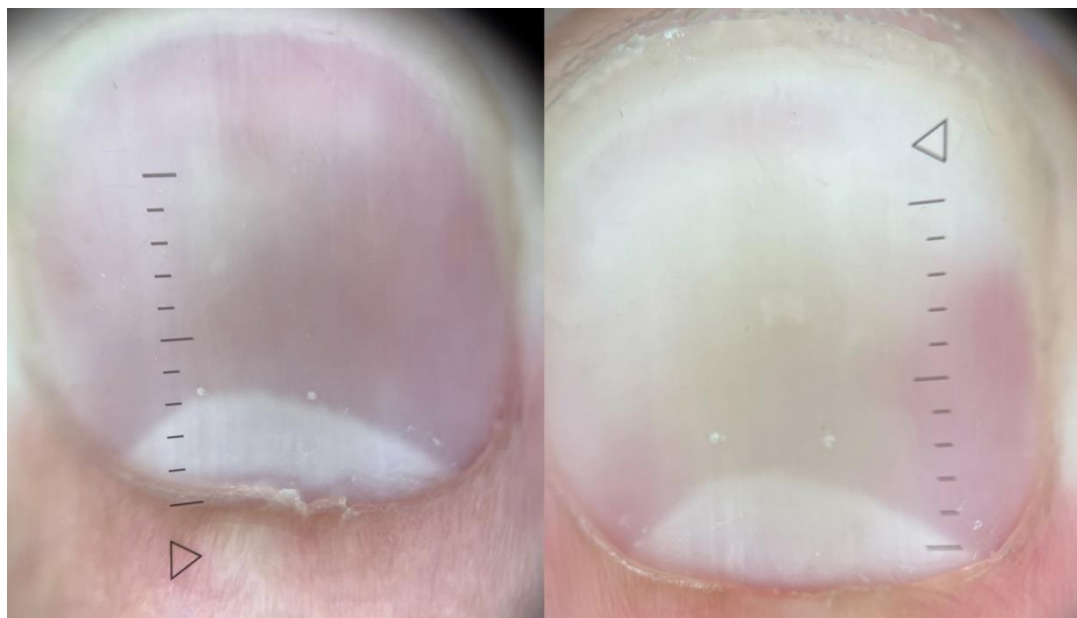


Figura 7. Representação do crescimento basal das unhas em 14 dias

Em cada avaliação, foi realizada aferição da pressão arterial e da frequência cardíaca, uma única vez. Todos os participantes foram avaliados e incluídos no mesmo período para evitar possíveis influências sazonais.

Após 14 dias, foram submetidos à nova análise com fotografia dos locais, com a mesma padronização prévia, seguidos de novas marcações da lâmina ungueal e raspagem da região retroauricular do couro cabeludo. Realizou-se mensuração do novo comprimento das unhas, para identificar a velocidade de crescimento e iniciado o tratamento com minoxidil oral 1 mg, à noite, diário por 14 dias.

Após esse período, os participantes foram novamente avaliados baseados na padronização prévia, com fotografias e tricotomia do couro cabeludo para identificar a velocidade de crescimento com 1 mg de minoxidil oral. A raspagem do couro cabeludo ocorreu após 12 dias do início do tratamento com minoxidil e após 48 horas foi realizado novo registro fotográfico para avaliar o crescimento dos cabelos. A avaliação do crescimento da lâmina ungueal aconteceu no final de 14 dias do tratamento com minoxidil oral de 1 mg. Foi alterada a dose do minoxidil, para 2,5 mg, via oral, diário por 14 dias e realizado idêntico acompanhamento conforme descrição acima, realizado

tricotomia do couro cabeludo no 12º dia do uso de minoxidil 2,5 mg, com fototricoscopia em 48 horas dos cabelos e no 14º dia das unhas.

Ao final do seguimento, realizou-se nova avaliação para a comparação da velocidade de crescimento das unhas e dos cabelos durante cada tratamento e na ausência do mesmo.

Todos os participantes seguiram o mesmo protocolo e receberam a mesma intervenção, na mesma sequência. Em cada etapa, foram avaliados possíveis efeitos adversos, com exame físico direcionado com aferição da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA).

A comparação entre os dados foi feita, inicialmente, avaliando as variações individuais e, posteriormente, entre as doses. As velocidades de crescimento do cabelo e das unhas, frequência cardíaca média e pressão arterial média (PAM) foram avaliadas pelo modelo linear generalizado de efeitos mistos (*post hoc* Sidak) com análise robusta e o intervalo de confiança calculado em base 1.000 reamostragens *bootstrap*. Considerou-se significativo p-valor <0,05, unicaudal.

O tamanho amostral foi calculado tendo em base a expectativa de aumento da medida da ordem de 15% no crescimento dos cabelos ou unhas. Partindo-se do pressuposto de 0,3 (0,05) e 0,10 (0,02) mm/d, com poder de 0,9 e alfa 0,05 (unicaudal). (MIOT, 2011).

Desfechos primários:

- Aumento da velocidade de crescimento dos cabelos e unhas com minoxidil oral com as doses de 1 e 2,5 mg.
- Porcentagem de participantes que atingiram incremento de ao menos de 15% da velocidade de crescimento dos cabelos ou unhas com minoxidil oral com as doses de 1 e 2,5 mg.

Desfechos secundários:

- Aumento da frequência cardíaca, redução da pressão arterial média, e efeitos adversos.

O projeto foi aprovado pela comissão local de ética em pesquisa (número 4.399.514) e os pacientes concordantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

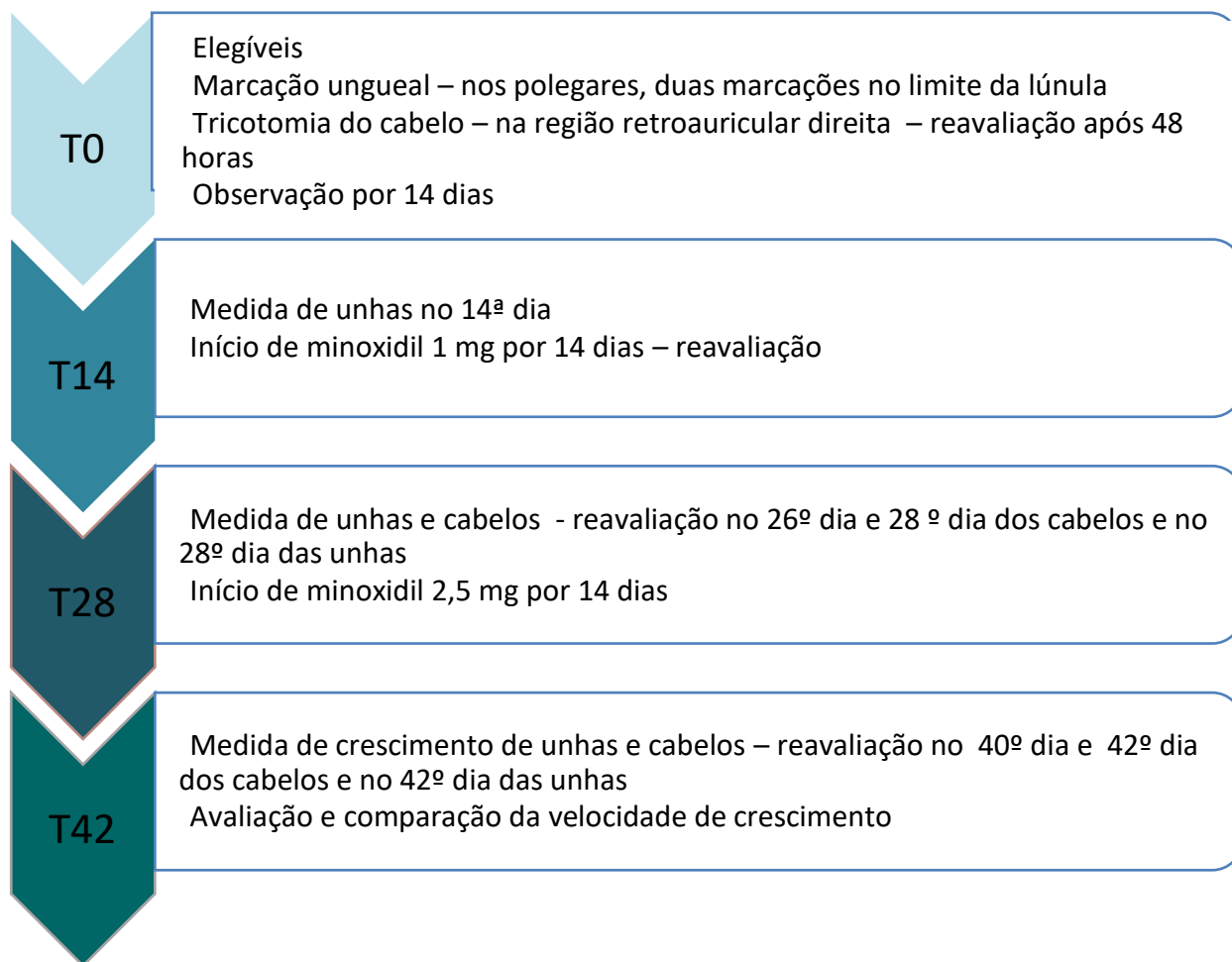


Figura 8. Representação do fluxo do estudo.

RESULTADOS

Foram incluídos 10 participantes homens, caucasoides, hígidos, adultos, com idade entre 21 a 46 anos (média de 28 anos). O peso dos participantes variou entre 71 a 100 quilos (média de 86,9 quilos). Nenhum participante foi excluído do estudo ou apresentou falha de protocolo.

O período de recrutamento dos participantes e obtenção de dados foi de fevereiro a maio de 2021. Eles foram fotografados em seis momentos distintos durante o processo de obtenção dos dados (Figura 8). A avaliação das unhas ocorreu com intervalos a cada 14 dias, sendo que a cada momento distinto foram realizadas duas fotografias por participante, uma de cada polegar. A avaliação dos cabelos ocorreu a cada 48 horas e foi registrada com uma fotografia por participante. Foram analisados 5 a 10 fios (coincidentes) por fotografia.

Os dados obtidos da velocidade de crescimento dos cabelos antes e após cada intervenção estão dispostos no gráfico 1. Sete participantes (70%) aumentaram ao menos 15% a velocidade de crescimento, cujo valor médio (desvio-padrão - DP) dos cabelos antes da intervenção foi de 0,28 mm/dia (DP: 0,05) e com uso de minoxidil oral 1 mg foi de 0,32 mm/dia (DP: 0,04), com incremento de 16,5% (intervalo de confiança - IC 95% entre 1,20% a 37,8%; $p=0,035$).

Oito participantes (80%) aumentaram ao menos 15% a velocidade de crescimento, cuja velocidade média de crescimento capilar com o uso de minoxidil 2,5 mg foi de 0,38 mm/dia (DP: 0,07), com incremento de 35,9% (IC 95% entre 17,2% a 55,2%; $p=0,003$). Houve diferença entre o uso de minoxidil 2,5 mg tanto em comparação com a velocidade basal como com o uso de minoxidil 1 mg ($p=0,034$).

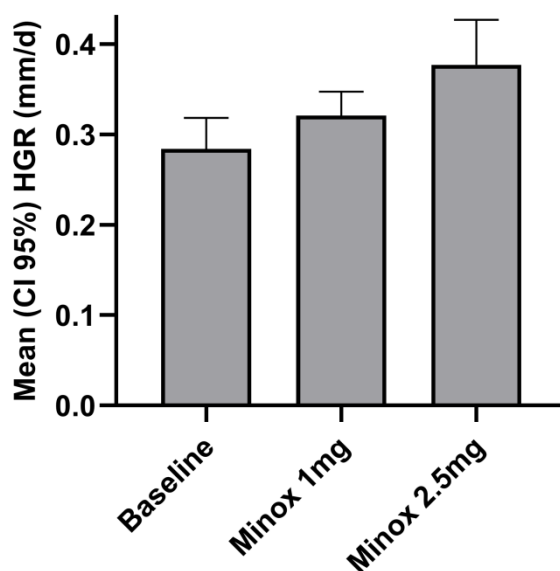


Gráfico 1. Média da velocidade de crescimento dos cabelos (HGR) antes e após cada intervenção.

Os dados referentes à velocidade de crescimento das unhas antes e após cada intervenção estão dispostos no gráfico 2. Cinco participantes (50%) aumentaram ao menos 15% a velocidade de crescimento, cujo valor médio das unhas sem intervenção foi de 0,1 mm/dia (DP: 0,02) e com o uso de minoxidil oral 1 mg foi de 0,12 mm/dia (DP: 0,03), com incremento médio de 17,9% (IC95% de -2,1% a 39,5%; $p=0,087$).

Sete participantes (70%) aumentaram ao menos 15% a velocidade de crescimento, cuja velocidade média de crescimento das unhas com o uso de minoxidil oral 2,5 mg foi de 0,14 mm/dia (DP: 0,03) e com incremento 50,7% (IC95% entre 22,1% a 84,5; $p=0,004$). Houve diferença do uso de minoxidil 2,5 mg tanto em comparação com a velocidade de crescimento basal, como do uso de minoxidil 2,5 mg em comparação com o de 1 mg ($p=0,014$).

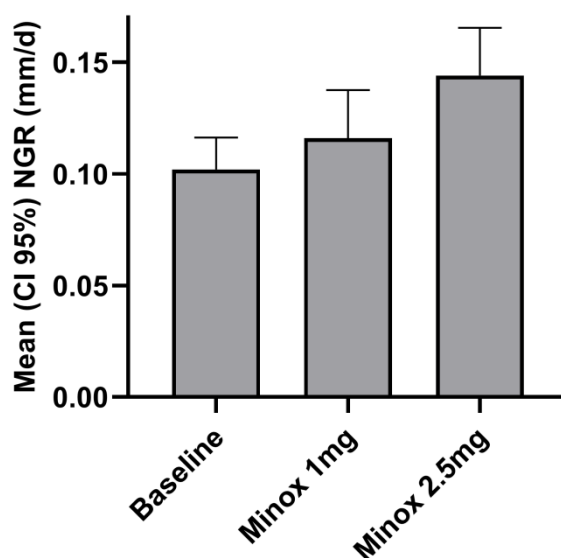


Gráfico 2. Média da velocidade de crescimento das unhas (NGR) antes e após cada intervenção.

A frequência cardíaca (FC) média dos participantes sem o uso de minoxidil oral foi de 80,7 (3,3) batimentos cardíacos por minuto (bpm). Após 14 dias da introdução de minoxidil 1 mg a média foi de 88,5 bpm (DP: 3,2), com incremento de 9,7% (IC95% entre 7,7% a 11,5%; $p=0,005$) e, com o uso de minoxidil 2,5 mg, a média foi de 94,1 bpm (DP: 3,2) com incremento de 16,7% (IC95% entre 13,3% a 20,1%; $p=0,005$).

Apenas um paciente desenvolveu taquicardia (101 bpm), assintomática, com uso de minoxidil oral de 2,5 mg. O uso de minoxidil 1 mg em comparação ao o uso de 2,5 mg também evidenciou aumento na frequência cardíaca ($p=0,005$).

A pressão arterial média (PAM) inicial dos participantes foi de 94 milímetros de mercúrio (mmHg) (DP: 7,7). Após a introdução de minoxidil oral 1 mg, a PAM foi de 92,2 mmHg (DP: 7,6), com redução de 1,7% (IC 95% entre -4,5% a 0,3%; $p=0,121$), e com o uso de minoxidil oral 2,5 mg a PAM foi de 92,2 mmHg (DP: 6,6), com redução de 1,6% (IC 95% entre -4,4% a 2,2%; $p=0,211$). Não houve diferença na comparação do minoxidil de 1 mg com o de 2,5 mg ($p=0,500$).

Nenhum participante relatou efeitos adversos com o uso de minoxidil 1 mg e 2,5 mg, durante o estudo.

DISCUSSÃO

Esse estudo evidenciou aumento na velocidade de crescimento das unhas com o uso de minoxidil 2,5 mg, em comparação à velocidade de crescimento basal. Na velocidade de crescimento dos cabelos, foi observado aumento tanto com uso de minoxidil 1 mg, quanto de 2,5 mg, em comparação à velocidade de crescimento basal, com aumento gradual em função da dose.

O mecanismo de ação do minoxidil no ciclo capilar e no crescimento da unha ainda não é completamente elucidado. Nos cabelos, é provável que esse efeito decorra da rápida alternância para fase anágena e ao seu prolongamento com o uso do minoxidil oral e redução da duração da fase telógena. Nas unhas, o estímulo decorrente do uso de minoxidil oral pode ocorrer devido à estímulos mitóticos diretamente nas células da matriz ungueal, tais como a supraregulação de CYR61 e DUSP1 (STAMATAS et al., 2017)(VANO-GALVAN, CAMACHO, 2017)(DHURAT et al., 2017).

Até o momento, nenhum estudo avaliou o uso de minoxidil oral em indivíduos saudáveis, sem fator de risco para avaliar a velocidade de crescimento dos cabelos e unhas. A escolha de indivíduos saudáveis para esse estudo preliminar ocorreu devido à influência de diversas condições no crescimento ungueal e dos cabelos, como idade, alterações hormonais, comorbidades, nutrição, estação do ano entre outros fatores.

Existem estudos que demonstraram o aumento da taxa de crescimento ungueal com o uso de minoxidil tópico por oito semanas, identificando um maior crescimento no primeiro mês em comparação com o segundo mês (AIEMPANAKIT et al., 2017). Outro estudo demonstrou um aumento de velocidade de cerca de 17% com o uso de minoxidil 5% tópico duas vezes ao dia, por 4 semanas (GARBERS et al., 2021). No entanto, ainda não existem pesquisas sobre o efeito do minoxidil oral no crescimento das unhas. Aparentemente, o efeito se manteve no tratamento oral, porém com dose maior.

Existe uma investigação que avaliou a velocidade de crescimento dos cabelos com o uso de minoxidil 5% tópico duas vezes ao dia; porém, não houve aumento com o uso da medicação isolada, mas apenas com a associação de minoxidil 5% tópico e biotina 5 mg oral (VALENTIM, 2021).

A elevação da frequência cardíaca foi observada tanto no uso de minoxidil 1 mg como 2,5 mg. Como tal alteração pode ocorrer aumento da demanda miocárdica e

redução da perfusão miocárdica devido à redução na duração da diástole; desta forma, é necessária avaliação de doenças cardiovasculares na prescrição inicial e durante o tratamento com minoxidil (MIHATOV, JANUZZI, GAGGIN, 2017). Não houve redução da PAM, fato que pode ser atribuído à elevação da FC. Nenhum participante apresentou sintomatologia cardiovascular.

Um estudo avaliou o quadro clínico, laboratorial e efeitos cardiovasculares em homens adultos e saudáveis que utilizaram minoxidil 5 mg via oral, através do perfil bioquímico, Holter de 24 horas e monitorização da pressão arterial ambulatorial de 24h. Neste estudo, foi evidenciada segurança com o uso no período de seis meses. Houve taquicardia em apenas um paciente, detectada pelo Holter de 24 horas (SANABRIA et al., 2022).

As possíveis limitações do estudo residem no tamanho amostral, brevidade entre as intervenções e inclusão apenas de adultos jovens e saudáveis. Não foi avaliada a espessura e dureza da lâmina ungueal, devido à curta duração do estudo. Para minimizar a influência da sazonalidade no ciclo capilar, todos os participantes foram avaliados dentro do mesmo espaço de tempo e dentro do mesmo período sazonal (PARK, KHAN, RAWNSLEY, 2018). Não se podem generalizar os resultados para outras faixas etárias, sexo feminino, ou presença de comorbidades.

Os resultados favoráveis encontrados sugerem potencial efeito em adultos, justificando a investigação em doenças capilares e ungueais. Os benefícios do aumento da velocidade de crescimento das unhas e dos cabelos com o minoxidil oral auxilia o tratamento de doenças ungueais, como onicomicose e das doenças capilares, além de um tratamento com maior comodidade para o paciente, com melhor posologia, custo e efeitos colaterais eventuais na dosagem utilizada.

Em conclusão, foi possível identificar o aumento na velocidade de crescimento dos cabelos com o uso de minoxidil na dose de 1 mg e de 2,5 mg ,diariamente, em homens adultos saudáveis. Ainda, identificou-se aumento na velocidade de crescimento das unhas com o uso de minoxidil 2,5 mg. Mais estudos devem ser realizados para investigação de doses, posologias, duração do efeito e acréscimo na velocidade de crescimento dos cabelos e unhas em pacientes saudáveis, com doenças capilares, ungueais e em participantes com comorbidades, ou diferentes faixas etárias.

REFERÊNCIAS

1. Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):136-141.e5.
2. Aiempanakit K, Geater A, Limtong P, et al. The use of topical minoxidil to accelerate nail growth: a pilot study. *Int J Dermatol*. 2017;56(7):788-791.
3. Araújo R, Fernandes M, Cavaco-Paulo A, et al. Biology of human hair: know your hair to control it. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2011;125:121-143.
4. Buzalaf MA, Pessan JP, Alves KM. Influence of growth rate and length on fluoride detection in human nails. *Caries Res*. 2006;40(3):231-238.
5. Cashman MW, Sloan SB. Nutrition and nail disease. *Clin Dermatol*. 2010;28(4):420-425.
6. Choi BY. Targeting Wnt/ β -Catenin Pathway for Developing Therapies for Hair Loss. *Int J Mol Sci*. 2020.
7. Dhurat R, Chitallia J, May TW, et al. An Open-Label Randomized Multicenter Study Assessing the Noninferiority of a Caffeine-Based Topical Liquid 0.2% versus Minoxidil 5% Solution in Male Androgenetic Alopecia. *Skin Pharmacol Physiol*. 2017;30(6):298-305.
8. Dhurat R, Chitallia J, May TW, et al. An Open-Label Randomized Multicenter Study Assessing the Noninferiority of a Caffeine-Based Topical Liquid 0.2% versus Minoxidil 5% Solution in Male Androgenetic Alopecia. *Skin Pharmacol Physiol*. 2017;30(6):298-305.
9. Garbers LEFM, Miola AC, Dias PCR, et al. Efficacy of 2.5 mg oral biotin versus 5% topical minoxidil in increasing nail growth rate. *Exp Dermatol*. 2021;30(9):1322-1323.
10. Gequelim GC, Kubota CY, Sanches S, et al. Perception of brittle nails in dermatologic patients: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6):1022-1025.
11. Geyer AS, Onumah N, Uyttendaele H, et al. Modulation of linear nail growth to treat diseases of the nail. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(2):229-234.
12. Grymowicz M, Rudnicka E, Podfigurna A, et al. Hormonal Effects on Hair Follicles. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 28;21(15):5342.

13. Gupta AK, Carviel J, Abramovits W. Treating Alopecia Areata: Current Practices Versus New Directions. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(1):67-75.
14. Hordinsky M, Donati A. Alopecia areata: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(3):231-246.
15. Iorizzo M, Pazzaglia M, Piraccini B, et al. Brittle nails. *J Cosmet Dermatol*. 2004;3(3):138-144.
16. Kealey T, Philpott M, Guy R. The regulatory biology of the human pilosebaceous unit. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1997;11(2):205-227.
17. Lehman JM, Laag E, Michaud EJ, et al. An essential role for dermal primary cilia in hair follicle morphogenesis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(2):438-448.
18. Mahé YF, Michelet JF, Billoni N, et al. Androgenetic alopecia and microinflammation. *Int J Dermatol*. 2000;39(8):576-584.
19. Martel JL, Miao JH, Badri T. Anatomy, Hair Follicle. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 10, 2022.
20. Mihatov N, Januzzi JL Jr, Gaggin HK. Type 2 myocardial infarction due to supply-demand mismatch. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(6):408-417.
21. Miot HA. Sample size in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras*. 2011;10:275-8.
22. Oon HH, Tan HH. Iontophoretic terbinafine delivery in onychomycosis: questionable nail growth. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):699-700.
23. Orentreich N, Markofsky J, Vogelmann JH. The effect of aging on the rate of linear nail growth. *J Invest Dermatol*. 1979;73(1):126-130.
24. Park AM, Khan S, Rawnsley J. Hair Biology: Growth and Pigmentation. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2018;26(4):415-424.
25. Paus R, Handjiski B, Czarnetzki BM, et al. A murine model for inducing and manipulating hair follicle regression (catagen): effects of dexamethasone and cyclosporin A. *J Invest Dermatol*. 1994;103(2):143-147.
26. Paus R, Peters EM, Eichmüller S, et al. Neural mechanisms of hair growth control. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1997;2(1):61-68.
27. Plowman JE, Harland DP. The Follicle Cycle in Brief. *Adv Exp Med Biol*. 2018.
28. Ramos PM, Sinclair RD, Kasprzak M, et al. Minoxidil 1 mg Orally versus Minoxidil 5% Solution Topically for the Treatment of Female Pattern Hair loss: A Randomized Clinical Trial, *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):252-253.
29. Randall VA. Androgens and hair growth. *Dermatol Ther*. 2008;21(5):314-328.

30. Sanabria BD, Palmegiani E, Seron AF, et al. Prospective cardiovascular evaluation with 24-hour Holter and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in men using 5-mg oral minoxidil for androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2022.
31. Sánchez-Moreno EC, Marioni-Manriquez S, Fernández-Martínez RF, et al. Accelerated nail growth rate in HIV patients. *Int J Dermatol*. 2017;56(5):524-526.
32. Sharma AN, Michelle L, Juhasz M, et al. Low-dose oral minoxidil as treatment for non-scarring alopecia: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2020;59(8):1013-1019.
33. Stamatas GN, Wu J, Pappas A, 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):1578-1584.
34. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: a review [published correction appears in *Drug Des Devel Ther*. 2020 Feb 10;14:575]. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2777-2786.
35. Thangapazham RL, Darling TN, Meyerle J. Alteration of skin properties with autologous dermal fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2014;15(5):8407-8427.
36. Valentim, FO. Avaliação da eficácia da suplementação com biotina e/ou minoxidil no crescimento dos fios em homens saudáveis: ensaio clínico, randomizado, tipo crossover. 2021. 39 p. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, 2021.
37. Vañó-Galván S, Camacho F. New Treatments for Hair Loss. Novedades terapéuticas en tricología. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(3):221-228.
38. Wang Q, Oh JW, Lee HL, et al. A multi-scale model for hair follicles reveals heterogeneous domains driving rapid spatiotemporal hair growth patterning. *Elife*. 2017;6:e22772.
39. Yu HJ, Kwon HM, Oh DH, et al. Is slow nail growth a risk factor for onychomycosis?. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(4):415-418.

APÊNDICES

Anexo 1:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE (TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12 –CNS-MS)

Você foi convidado pelo Serviço de Dermatologia da Unesp para participar do projeto de pesquisa chamado AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO DE CABELOS E UNHAS COM USO DE MINOXIDIL ORAL 1 MG E 2,5 MG, que pretende avaliar a velocidade de crescimento das unhas e cabelos com uso de minoxidil e avaliar efeito dose-resposta. A pesquisa consta em avaliar seus cabelos e unhas, realizar uma raspagem de 1 cm na região da nuca e dois orifícios em suas unhas dos polegares e tirar fotos em diferentes dias para comparação do crescimento. O minoxidil será ingerido inicialmente um comprimido de 1 mg durante 14 dias e após um comprimido de 2,5 mg durante 14 dias, todos os dias. As medicações serão fornecidas pelos pesquisadores. Serão realizadas reavaliações a cada 14 dias totalizando 3 reavaliações num período de 42 dias. Efeitos colaterais envolvem queda de pressão, aumento de frequência dos batimentos cardíacos e inchaço nas pernas. Após 42 dias do tratamento, você será reavaliado, com documentação fotográfica, e será liberado do estudo e do uso dos fármacos. As fotos serão tiradas com finalidade científica ou de educação médica. Dessa maneira, podem ser publicadas em artigo científico de livre acesso ou livro texto. Os seus dados pessoais serão totalmente preservados e as fotos anônimas. Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com o seu tratamento ou a preferência de agendamento médico. Você poderá retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo. É garantido total sigilo do seu nome em relação aos dados relatados nesta pesquisa. Em qualquer etapa do estudo, o senhor terá acesso aos profissionais responsáveis para esclarecimento. Caso necessário, será garantido o direito à assistência integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário, pela equipe de pesquisa. Assim como é garantido o direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, custos com tratamento e transporte. Uma via deste termo de consentimento deve ser guardada com o sujeito da pesquisa, e outra será arquivada junto ao pesquisador por cinco anos. Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em

contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609,
das 8h às 16h. CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome:.....

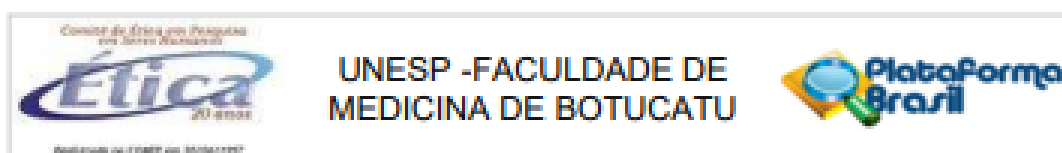
Assinatura:.....

Data:...../...../.....

Prof. Hélio Amante Miot Assinatura:.....

Pesquisador: Bárbara Elias do Carmo Barbosa Assinatura:.....

ANEXOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO DE CABELOS E UNHAS COM USO DE MINOXIDIL ORAL 1 MG E 2,5 MG

Pesquisador: Hélio Amante Miot

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39019720.9.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.399.514

Apresentação do Projeto:

O estudo avalia o aumento do crescimento de cabelo e unha com uso de minoxidil 1mg vo e 2,5 mg vo. O medicamento já vem sendo usado para este fim. Será realizado estudo prospectivo de coorte, sem placebo, com 10 indivíduos saudáveis, de 20 a 50 anos, que aceitaram a participar do estudo. Após inclusão, será raspado uma área em cabelo(nuca) e marcado uma unha, e documentado por foto e medição de área o crescimento em 14 dias. após a primeira documentação, cada indivíduo receberá o medicamento em dose de 1 mg por 14 dias, com nova documentação por fotografia da área em nuca e da unha. Na segunda fase, os indivíduos receberão a medicação com dose de 2,5 mg por mais 14 dias e repetirão a avaliação, com tempo total do estudo de 42 dias. Os resultados de crescimento de unha e cabelos nos 3 tempos serão comparados. Os participantes assinarão um TCLE antes de participarem do estudo, e foram informados de possíveis efeitos colaterais, como edema, cefaléia, queda da pressão arterial.

Objetivo da Pesquisa:

averiguar o ganho de velocidade de crescimento de unha e cabelo com uso de minoxidil, com dosagem de 1 mg e de 2,5 mg.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os benefícios trazem uma análise objetiva da melhor dose-efeito terapêutica do minoxidil para estimular o crescimento de unha e cabelos. Os riscos estão relacionados ao efeitos colaterais, do

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-070

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3885-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 4.399.514

medicamento, como vasodilatação, edema, queda da pressão. O medicamento já está em uso para estes fins terapêuticos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os investigadores, avaliarão a relação dose-efeito de medicação já em uso para estes fins terapêuticos, em ambas as dosagens. A pesquisa está bem delineada, com medidas objetivas do crescimento. A equipe tem experiência na área.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos como anuência, folha de rosto e TCLE aos participantes foram apresentados.

Recomendações:

não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o Projeto de Pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 09/11/2020, o Projeto de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O Pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1639571.pdf	08/10/2020 10:30:11		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Doc22.docx	08/10/2020 10:23:26	Hélio Amante Miot	Aceito
Outros	AnáliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe3622020.pdf	08/10/2020 10:18:19	Hélio Amante Miot	Aceito

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.615-070

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3883-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



UNESP - FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 4.399.514

Outros	TermoDeAnuenciainstitucional.pdf	08/10/2020 10:17:46	Hélio Amante Miot	Aceito
Outros	AnuenciaHcfmbSipe3622020.pdf	08/10/2020 10:17:02	Hélio Amante Miot	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	08/10/2020 10:16:32	Hélio Amante Miot	Aceito
TGLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	29/09/2020 15:33:54	Hélio Amante Miot	Aceito
Brochura Pesquisa	XXX.docx	29/09/2020 15:29:09	Hélio Amante Miot	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 15 de Novembro de 2020

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

Endereço: Chicara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.815-070

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3885-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br