

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 27/04/2025.



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

Mariana Alvares Penha

**MINOXIDIL 5 MG ORAL *VERSUS* MINOXIDIL 5% SOLUÇÃO
TÓPICA PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA
MASCULINA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

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

Orientador: Prof. Dr. Paulo Müller Ramos

Coorientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

Botucatu

2023

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA - *CAMPUS* DE BOTUCATU

**MINOXIDIL 5 MG ORAL *VERSUS* MINOXIDIL 5% SOLUÇÃO
TÓPICA PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA
MASCULINA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Doutoranda: Mariana Alvares Penha

Orientador: Prof. Dr. Paulo Müller Ramos

Coorientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

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

Botucatu

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Penha, Mariana Alvares.

Minoxidil 5 mg oral versus minoxidil 5% solução tópica
para tratamento da alopecia androgenética masculina :
ensaio clínico randomizado / Mariana Alvares Penha. -
Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Paulo Muller Ramos
Coorientador: Hélio Amante Miot
Capes: 40101029

1. Alopecia - Tratamento. 2. Calvície. 3. Minoxidil.
4. Homem.

Palavras-chave: Alopecia androgenetica; Homem; Minoxidil;
Minoxidil oral; Tratamento.

DEDICATÓRIA

A Deus, por ser meu guia e iluminar toda minha trajetória.

Aos meus pais, Alfredo e Luciana, professores dedicados, que sempre foram meus exemplos, aconselhando e apoiando toda minha formação.

A minha irmã, Juliana, que sempre esteve ao meu lado, principalmente nos momentos mais difíceis.

A todos familiares que sempre me incentivaram durante todo o período, especialmente meus avós, Irineu e Cândia, que acompanharam todas minhas conquistas, desde a adolescência.

Ao Renato, meu parceiro de vida, por respeitar e incentivar todas minhas decisões. Pelo carinho e paciência que sempre tem comigo.

AGRADECIMENTOS

Aos voluntários que participaram do estudo, pela confiança que depositaram em mim.

Aos colegas de trabalho e amigos, pela convivência, companhia e por deixarem meus dias mais alegres. Por todos os encontros e momentos de descontração; pela torcida em cada etapa concluída.

À minha secretária, Rita, por toda ajuda na captação e agendamento dos pacientes. Você foi essencial para esse projeto acontecer.

Ao Departamento de Dermatologia e à Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo acolhimento e pelas oportunidades de crescimento profissional que têm me proporcionado.

À FUNADERM e Aché pelo financiamento do projeto.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador e coorientador, Prof. Paulo Muller Ramos e Prof. Hélio Amante Miot, por sempre me incentivarem a produzir mais e mostrar o quanto sou capaz. Pelas horas dedicadas ao nosso trabalho, desde as ideias iniciais do projeto até a coleta de dados e escrita do artigo, e pela paciência diária. Exemplos de médicos, dermatologistas, pesquisadores e pessoas.

Aos professores, Marcos Minicucci e Juliano Vilaverde Schmitt, por contribuírem grandemente com observações e sugestões em nosso trabalho.

A todos, serei eternamente grata, vocês foram fundamentais na minha formação.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS	5
RESUMO	6
ABSTRACT	7
1. REVISÃO DE LITERATURA	8
1.1 Alopecia Androgenética.....	8
1.2 Tratamento	15
2. OBJETIVOS.....	20
3. MANUSCRITO	21
4. CONCLUSÕES.....	38
5. APÊNDICES	39
6. ANEXOS.....	40

Projeto financiado pelo Fundo de Apoio a Dermatologia (**FUNADERM**)
e laboratório Aché

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

% – porcentagem;
° – grau;
5αR – 5 alfa-redutase;
AAG – alopecia androgenética;
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
Av – Avenida;
BASP – *basic and specific*;
Bpm – batimento por minuto;
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa;
cm – centímetro;
CNS – MS – Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde;
CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa;
DHT – diidrotestosterona;
Dp – desvio padrão;
Dr. – Doutor;
Dra. – doutora;
ECR – ensaio clínico randomizado
EP – erro padrão;
Escala N-H - escala Norwood Hamilton;
FC – frequência cardíaca;
FDA – *Food and Drug Administration*;
FMB-Unesp – Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”;
FUNADERM – Fundo de Apoio à Dermatologia;
GAIS – *Global Aesthetic Improvement Scale*;
HC – Unesp – Hospital das Clínicas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”;
IC – intervalo de confiança;
IMC – índice de massa corporal;
ITT – *intention to treat*;
kg/m² – quilograma / metro²;
LDM – *low-dose oral Minoxidil*;
MAP – Mariana Alvares Penha;
mg – miligrama;
ml – mililitro;
mm – milímetro;
mmHg – milímetro de mercúrio;
MMII – membros inferiores;
MOBD – minoxidil oral em baixa dose;
n – número;
p – p-valor do teste estatístico;
p25 – percentil 25;
p75 – percentil 75;
PAD – pressão arterial diastólica;
PAM – pressão arterial média;
PAs – pressão arterial sistólica;
Prof. – Professor;
RA – receptor de andrógeno;
ReBEC – Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos;
s/n - sem número;
SP – São Paulo;
T – testosterona;
TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido;
Tel – telefone;
UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

Fundamentos: Finasterida oral e minoxidil tópico são os únicos medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration (FDA)* para tratamento da alopecia androgenética (AAG) masculina. Recentemente, houve crescente interesse no uso do minoxidil oral em baixa dose (MOBD) como alternativa terapêutica. Entretanto, a eficácia do MOBD para tratamento da AAG masculina ainda não foi avaliada em ensaios clínicos comparativos.

Objetivos: Avaliar eficácia, segurança, e tolerabilidade do minoxidil oral na dose de 5 mg/dia comparado ao minoxidil tópico 5%, duas vezes ao dia, por 24 semanas, no tratamento da AAG masculina.

Métodos: Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, envolvendo 90 homens, entre 18 e 55 anos, portadores de AAG, classificados na escala de Norwood-Hamilton em 3V, 4V ou 5V. Os participantes foram randomizados (1:1) em dois grupos: minoxidil oral 5 mg/d e solução placebo para uso tópico duas vezes ao dia; ou minoxidil 5% solução 1ml duas vezes ao dia e cápsula de placebo oral, por 24 semanas. O desfecho primário consistiu na variação da densidade de fios da região frontal e vértex. Desfechos secundários foram avaliação clínica fotográfica, frequência cardíaca, pressão arterial e efeitos adversos.

Resultado: Sessenta e oito participantes completaram o estudo, sendo 33 do grupo minoxidil oral e 35 do grupo tópico. Os grupos foram homogêneos quanto aos dados demográficos e a gravidade da AAG. A variação da densidade (fios/cm²) de fios não mostrou diferença entre os grupos oral e tópico ($p>0,3$). Houve um incremento médio (EP) de 11,0 (3,6) na região frontal e 11,6 (3,2) no vértex para o grupo oral. O grupo tópico apresentou incremento de 8,0 (4,9) na região frontal e 4,9 (5,4) no vértex. De acordo com a análise fotográfica houve superioridade do minoxidil oral no vértex ($p=0,038$) mas não na região frontal ($p= 0,245$). O efeito adverso mais relatado foi hipertricose: 49% (grupo oral), e 25% (grupo tópico). Não houve diferença estatística entre os grupos quanto à variação da frequência cardíaca e pressão arterial.

Limitações: Estudo conduzido durante a pandemia de COVID-19.

Conclusão: Minoxidil oral 5mg/d promoveu melhora na densidade capilar sem diferença em relação ao minoxidil tópico 5%, após 24 semanas de tratamento da AAG masculina, com segurança e boa tolerabilidade. MOBD pode ser opção para pacientes intolerantes ou com baixa adesão ao minoxidil tópico.

Registro: nº RBR-252w9r

Financiamento: FUNADERM

Palavras-chave: Alopecia, Alopecia Androgenética, Ensaio clínico, Ensaio Clínico Controlado Randomizado, Minoxidil, Minoxidil oral, Tratamento.

ABSTRACT

Background: Oral finasteride and topical minoxidil are the only drugs approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of male androgenetic alopecia (AGA). Recently, there has been a growing interest in the use of low-dose oral minoxidil (LDOM) as an alternative therapeutic. However, the effectiveness of LDOM has not yet been performed in comparative clinical trials.

Objective: Evaluating safety, tolerability and efficacy oral minoxidil at a dose of 5 mg daily compared to topical minoxidil 5% twice a day, by 24 weeks, in the treatment of male AGA.

Methods: Randomized, controlled, double-blind clinical trial, involving 90 men, between 18 and 55 years old, with AGA, classified on the Norwood-Hamilton scale in 3V, 4V or 5V. Participants were randomized (1:1) into two groups: oral minoxidil 5 mg daily and placebo solution for topical use twice daily; or minoxidil 5% solution 1ml twice a day and oral placebo capsule once a day; for 24 weeks. The primary outcome consisted of hair density in the frontal and vertex regions. Secondary outcome measures were clinical photographic assessment, heart rate, blood pressure and adverse effects.

Results: Sixty-eight participants completed the study, 33 in the oral minoxidil group and 35 in the topical group. The groups were homogeneous in terms of demographics and AGA severity. The variation in hair density showed no difference between the oral and topical groups ($p>0,3$). There was an increment of 11,0 (3,6) in the frontal region and 11,6 (3,2) in the vertex for the oral group. The topical group showed an increase of 8,0 (4,9) in the frontal region and 4,9 (5,4) in the vertex. According to the photographic analysis, oral minoxidil was superior in the vertex ($p=0,038$) but not in the frontal region ($p=0,245$). The most reported adverse effect was hypertrichosis: 49% (oral group), and 25% (topical group). There was no difference between groups regarding heart rate and blood pressure variation.

Limitations: Study conducted during the COVID-19 pandemic.

Conclusion: Oral minoxidil 5mg/d promoted improvement in capillary density with no difference in relation to topical minoxidil 5%, after 24 weeks of treatment of male AGA, with safety and good tolerability. LDOM may be an option for patients intolerant or with low adherence to topical minoxidil.

Registration: No. RBR-252w9r

Funding: FUNADERM

Keywords: Alopecia, androgenetic alopecia, Clinical Trial, Minoxidil, oral minoxidil, Randomized Controlled Trial, Treatment.

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Alopecia Androgenética

Alopecia androgenética (AAG) é a principal causa de queda de cabelo nos homens, acometendo cerca de 50% dos homens aos 50 anos de idade. É uma alopecia não cicatricial, na qual a densidade capilar diminui progressivamente devido à miniaturização do folículo piloso.¹⁻³

A AAG gera grande impacto na qualidade de vida, uma vez que compromete a imagem corporal, gerando insatisfação com a aparência e diminuição da autoestima.⁴

O ciclo biológico dos folículos pilosos é dividido, didaticamente, em três fases: anágena (fase de crescimento), catágena (regressão) e telógena (repouso). Normalmente, no couro cabeludo, a fase anágena dura de 2-8 anos, a catágena, 2-3 semanas e a telógena, cerca de 3 meses. Dessa forma, em um couro cabeludo adulto normal, há cerca de 80-90% de cabelos em fase anágena, 10-20% em fase telógena e 1-2% em fase catágena.⁵

Na AAG ocorre diminuição da duração da fase anágena e miniaturização da papila dérmica (afinamento do fio) (Figura 1 e 2). Gradualmente, ocorre substituição de fios espessos e pigmentados por fios miniaturizados. Gradativamente, ocorre diminuição da densidade capilar, principalmente na região bitemporal e vértex.⁶

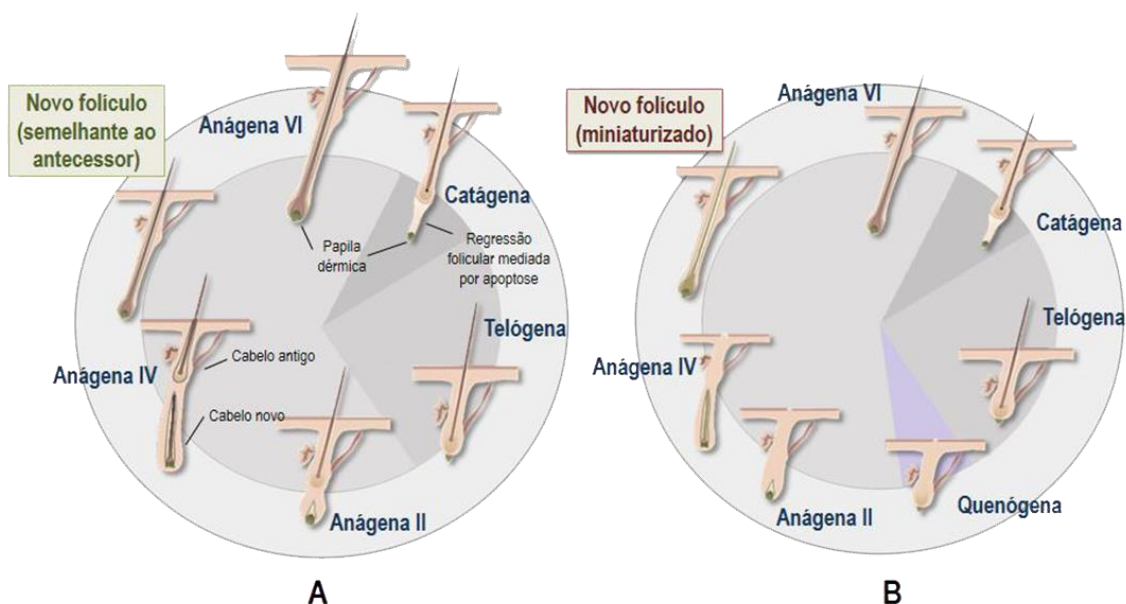


Figura 1. A) Representação esquemática do ciclo folicular normal e B) na alopecia androgenética.⁷

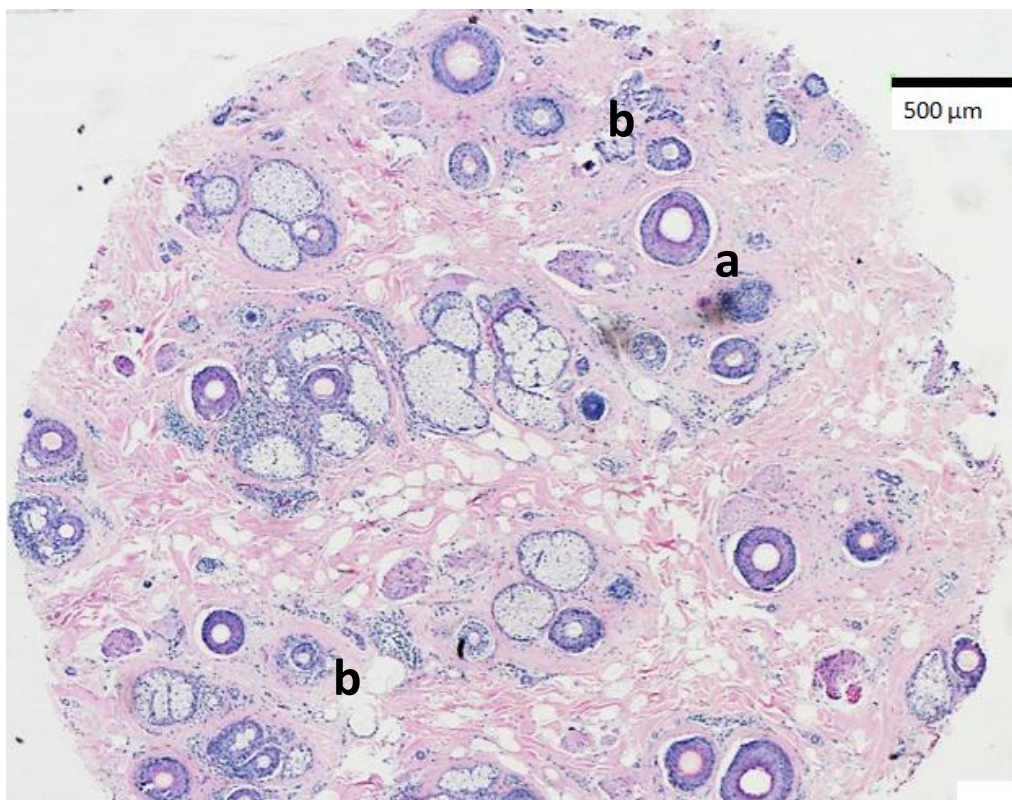


Figura 2. Exame histopatológico de AAG (HE, 40x). Corte transversal evidenciando grande variabilidade no diâmetro dos folículos: a. folículos terminais; b. folículos miniaturizados (Adaptado de: Ramos, 2015).⁷

A caracterização da calvície como entidade andrógeno-dependente surgiu a partir da observação que eunucos e homens castrados, antes de atingir a adolescência, não desenvolviam calvície. Além disso, a administração de testosterona (T) induziu perda capilar apenas nos indivíduos com história familiar de calvície.⁸ Essas observações, em conjunto, indicavam que a T, ou algum de seus metabólitos, estavam envolvidas no desenvolvimento da calvície em indivíduos com predisposição genética.

Os androgênios difundem-se pela membrana citoplasmática e se ligam a receptores intracelulares específicos. Esse complexo hormônio-receptor promove a transcrição de genes que são os principais responsáveis pelas suas ações teciduais. A observação de que homens com deficiência genética de 5 α -redutase (5 α R) tipo 2 não desenvolviam calvície sugeriu a diidrotestosterona (DHT) como principal andrógeno envolvido no desenvolvimento da AAG.⁹

A 5 α R é enzima que converte a T no metabólito DHT. Existem dois tipos de 5 α R, tipo 1 e 2. A 5 α R tipo 1 está presente nas glândulas sebáceas, papila dérmica e difusamente na pele, e a tipo 2, principalmente, no trato genitourinário e na bainha radicular externa dos folículos pilosos.¹⁰

A miniaturização do folículo piloso por ação dos androgênios ocorre principalmente pela ação da DHT, que apresenta afinidade cinco vezes maior pelo receptor de androgênio (RA) do que a T.¹⁰ O androgênio ligado ao RA leva à transcrição dos genes responsáveis pela sua ação biológica nas células-alvo (Figura 3). O bloqueio da 5 α R tipo 2 se mostrou eficaz no tratamento da calvície masculina, corroborando a importância da DHT na sua patogênese.¹¹⁻¹²

Dessa forma, a DHT tem um papel fundamental na fisiopatologia da AAG, pois acarreta o encurtamento da fase anágena e a miniaturização do folículo piloso. Homens com AAG apresentam maior atividade da enzima 5 α R tipo 2, que transforma T em DHT, levando a um acúmulo desse potente andrógeno no local.^{2,13}

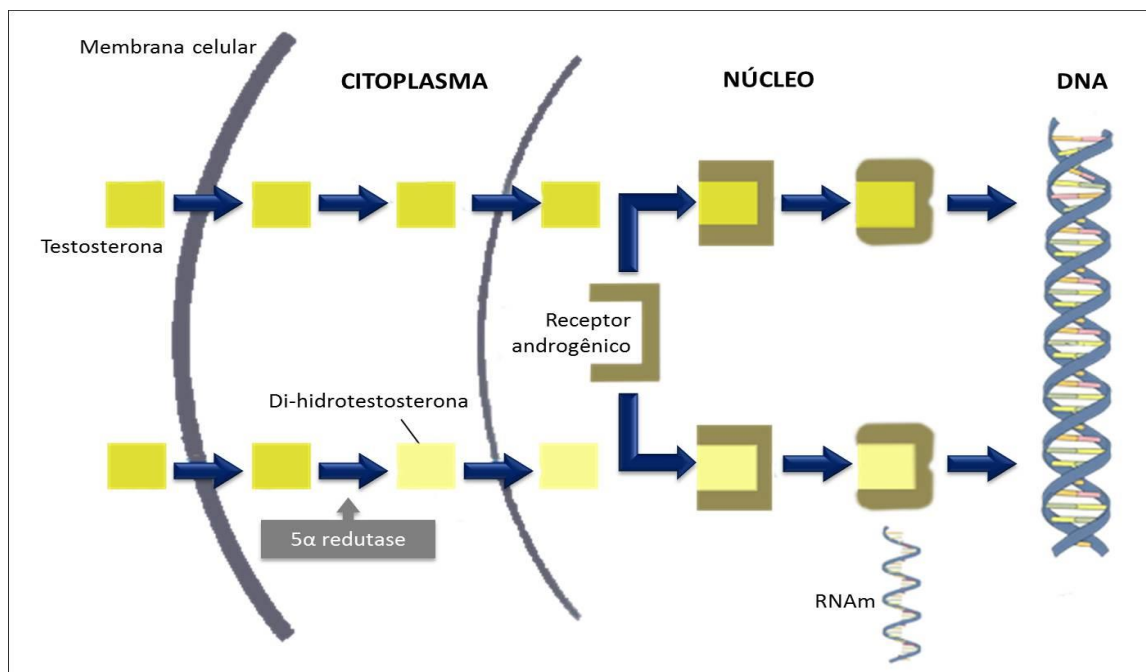


Figura 3. Esquema representativo da ação celular de androgênios. A testosterona (T) entra na célula e é convertida em diidrotestosterona (DHT) pela enzima 5 α -redutase (5 α -R). Tanto a T como a DHT ligam-se aos receptores de androgênio para promover as alterações na transcrição do DNA celular (Adaptado de Randall, 2008).¹⁴

O diagnóstico da AAG é clínico e dermatoscópico. Há rarefação com predominância na região bitemporal e do vértex, com visível heterogeneidade da espessura dos fios (anisotriquia), aumento do número de fios únicos por unidade folicular e finos.¹ (Figura 4 e 5)



Figura 4. Tricoscopia da AAG. Evidente anisotriquia e unidades foliculares com um único fio.
(Arquivo dos pesquisadores)



Figura 5. Manifestação clínica da AAG. Rarefação capilar bitemporal e de vértex. (Arquivo dos pesquisadores)

AAG pode ser graduada conforme sua gravidade. A primeira classificação criada foi a de Hamilton em 1951 (Figura 6). Em 1975, a classificação Norwood-Hamilton (Figura 7) foi feita na tentativa de aprimorar a classificação anterior. Após, a classificação adaptada de Norwood-Hamilton (Figura 8) veio com o intuito de tornar a escala mais reprodutível. Por fim, temos a classificação “*Basic and Specific*” (Figura 9), criada em 2007, que se destaca pela praticidade e reprodutibilidade.¹⁵

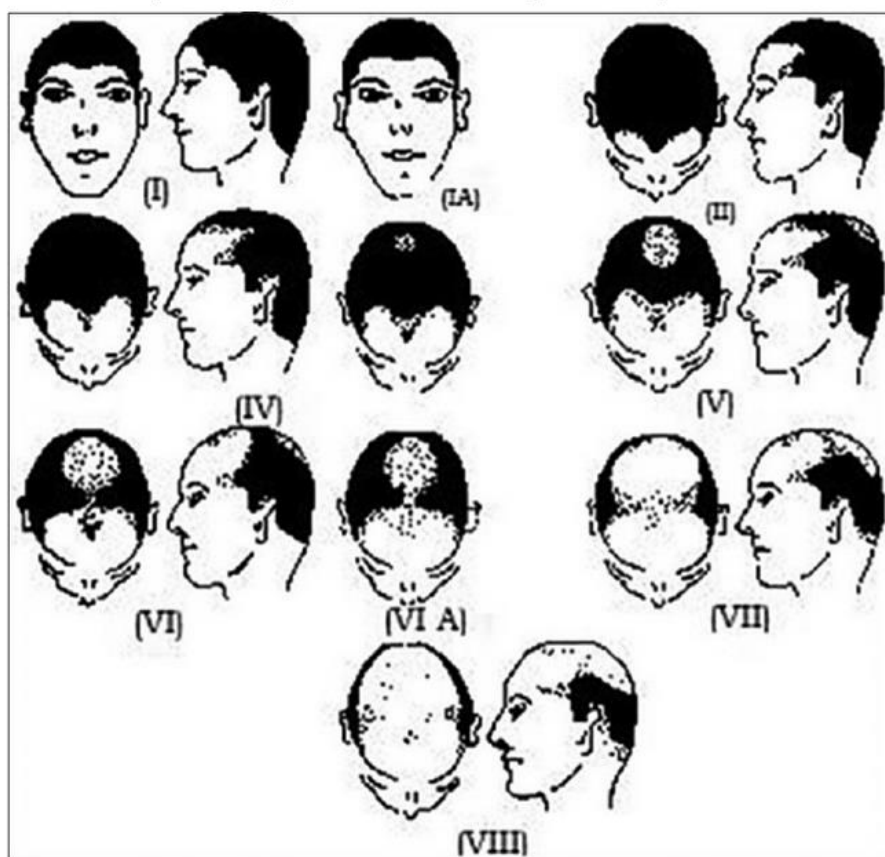


Figura 6. Classificação de Hamilton.¹⁵

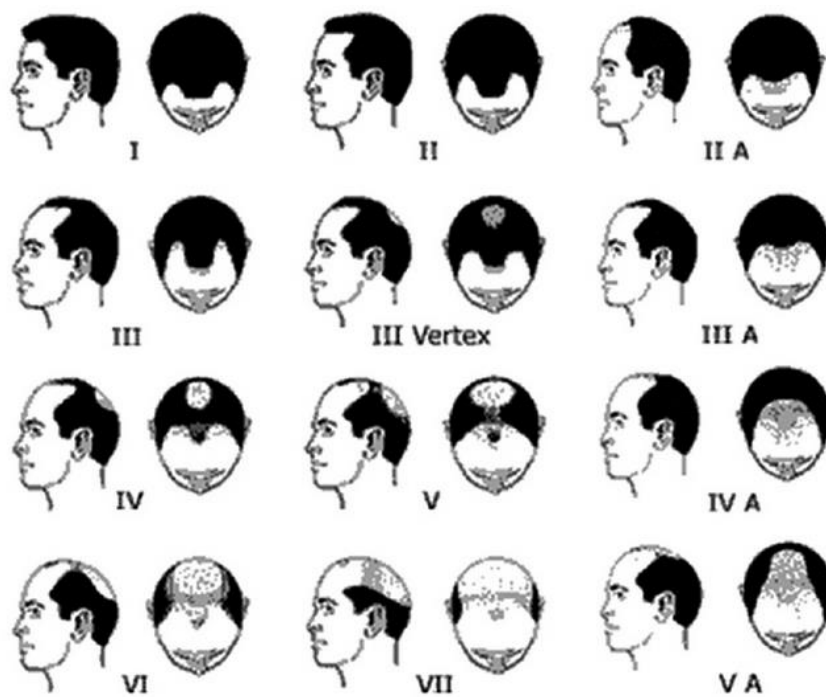


Figura 7. Classificação de Norwood-Hamilton.¹⁵

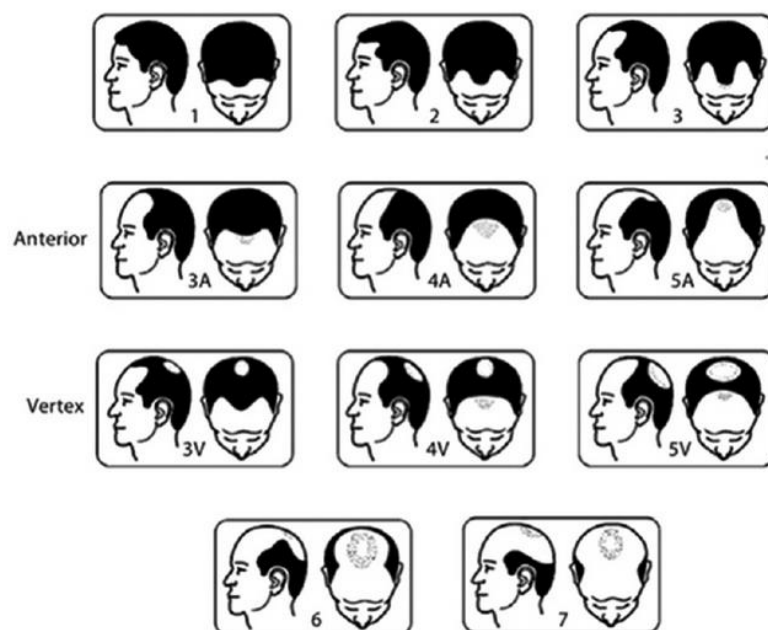


Figura 8. Classificação de Norwood-Hamilton adaptada. ¹⁵

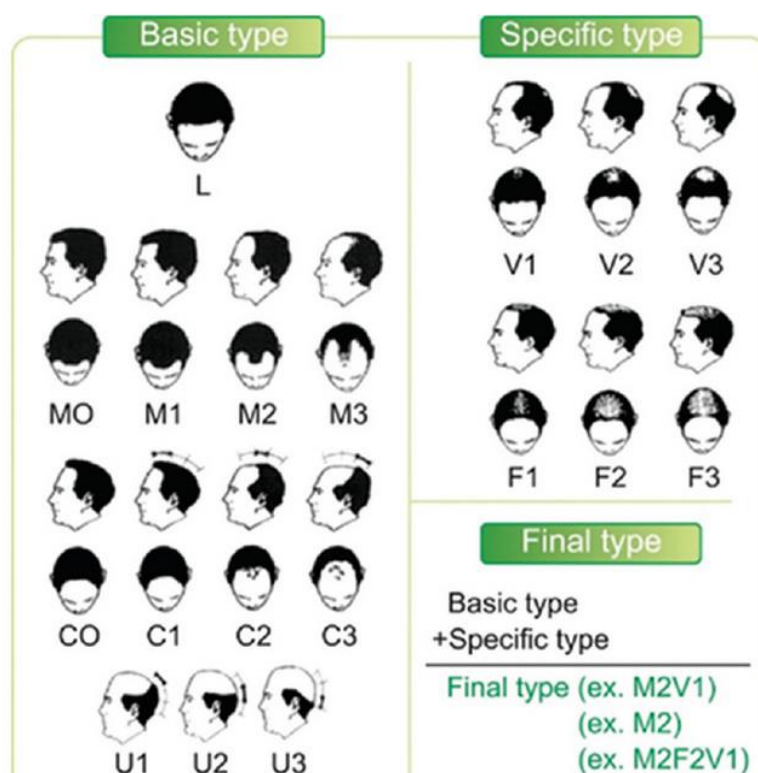


Figura 9. Classificação Basic and Specific (BASP) ¹⁵

1.2 Tratamento

Apesar da alta prevalência e grande impacto na qualidade de vida, a AAG ainda é um desafio terapêutico. Na maioria dos casos, é possível estabilizar a evolução da doença ou apenas promover melhora parcial. E como, muitas vezes, os pacientes procuram assistência médica em estágios mais avançados, essa limitação terapêutica torna-se um grande problema.

Muitos tratamentos são descritos para AAG masculina, porém apenas o minoxidil tópico, a finasterida e dutasterida orais apresentam adequado nível de evidência e aprovação por órgão regulatório (ANVISA).¹⁶

A finasterida é um inibidor de 5αR tipo 2, diminuindo assim a conversão de T em DHT.¹⁷ Constatou-se que o uso de 1mg/dia aumentou o número total de fios quando comparado ao placebo¹⁸ e foi superior ao uso de minoxidil 5% tópico.¹⁹

Ademais, o uso combinado com minoxidil 5% loção foi superior à monoterapia, sendo assim a escolha terapêutica de muitos dermatologistas²⁰⁻²². A finasterida é bem tolerada e pode ser usada por longos períodos.²³ Em uma minoria de pacientes, podem ocorrer efeitos adversos reversíveis como: diminuição da libido, disfunção erétil, ginecomastia, reação de hipersensibilidade, miopatia e pancreatite aguda.²⁴ Apesar de sua existência ser controversa, a síndrome pós-finasterida consiste em diminuição da libido, impotência, ginecomastia e quadros depressivos que persistem por períodos prolongados após a suspensão da medicação.²⁵

A dutasterida é um inibidor da 5αR tipo 1 e 2; esse duplo bloqueio justifica o efeito superior da dutasterida 0,5mg/dia à finasterida 1mg/dia no tratamento da AAG, sem apresentar diferenças significativas dos efeitos adversos.¹¹⁻¹²

Apesar da eficácia comprovada dos inibidores da 5αR tipo 1 e 2 (finasterida e dutasterida), há resistência por parte dos pacientes em fazer uso dessas medicações, uma vez que existe o receio dos efeitos adversos sexuais e da síndrome pós finasterida.

O minoxidil (Figura 10) é uma droga vasodilatadora inicialmente desenvolvida para tratamento da hipertensão arterial. A sua dose usual para tratamento de hipertensão em adultos varia de 5 a 40 mg ao dia, sendo a dose máxima diária de 100 mg.²⁶⁻²⁷ Após observação de que um de seus efeitos colaterais mais comuns é hipertricose, ela passou a ser utilizada como solução tópica para tratamento da alopecia androgenética.²⁸

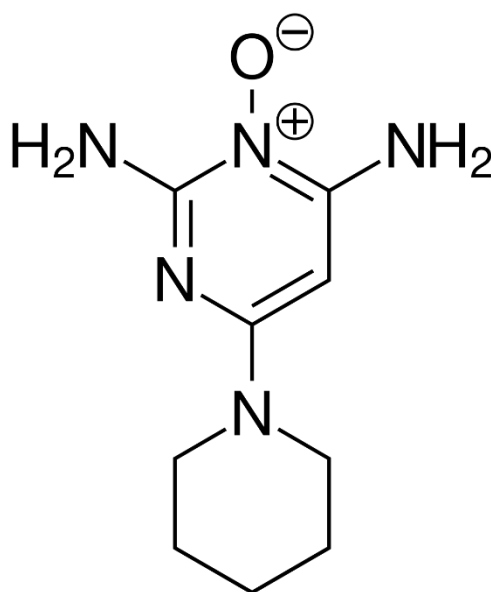


Figura 10. Formula Química do Minoxidil. (Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/Minoxidil>)

O mecanismo de ação do minoxidil no folículo piloso não é totalmente conhecido e provavelmente não ocorre apenas pelo seu efeito vasodilatador. Possíveis efeitos do minoxidil no folículo piloso incluem: aumento do fator de crescimento endotelial vascular na papila dérmica, indicando que a droga induz angiogênese nesse local; ativação da prostaglandina 1 sintetase, enzima promotora da atividade folicular e aumento da expressão do fator crescimento dos hepatócitos, promotor da atividade do folículo piloso.²⁹⁻³⁰ Dados recentes sugerem que o minoxidil pode atuar na expressão gênica e ativação de vias de sinalização, levando ao *upregulation* de genes que codificam proteínas associadas à queratina e *downregulation* da quinase ligada à integrina (ILK), Oncogene Viral do T-Akt murino (Akt) e proteína ativada por mitógeno das vias de sinalização da kinase (MAPK) no couro cabeludo.³¹

Estudos relataram a superioridade da solução 5% quando comparado à solução 2% e placebo.³²⁻³³ Recomenda-se o uso duas vezes ao dia e por um tempo mínimo de seis meses. É uma droga segura, bem tolerada e com poucos efeitos adversos. Dentre os mais comuns estão prurido e descamação no couro cabeludo³⁴⁻³⁵. Para que os resultados sejam mantidos, o tratamento deve ser continuado indefinidamente. Entretanto, a adesão ao tratamento pode ser problemática devido ao tempo gasto para aplicação, alteração da textura do cabelo, dificuldade para pentear e reações irritativas no couro cabeludo.

O uso do minoxidil oral em baixa dose (MOBD) visa superar as dificuldades do tratamento tópico e melhorar os resultados terapêuticos. O uso de baixas doses produziria poucos efeitos

cardiovasculares³⁶, porém ainda mantendo efeitos tróficos no folículo piloso. Ele poderia ser uma opção para pacientes com intolerância ou baixa resposta ao tratamento tópico. Estudos retrospectivos e prospectivos não comparativos evidenciaram eficácia do minoxidil oral em doses variando de 1,25 a 5 mg ao dia.³⁷⁻³⁸ Apesar da relevância, ainda não há ensaios clínicos, prospectivos, randomizados, comparativos avaliando o minoxidil oral no tratamento da AAG masculina.

O transplante capilar é opção para regiões com perda capilar mais intensa e que não apresentam melhora satisfatória com tratamento medicamentoso. É um procedimento cirúrgico eficaz, que deve ser feito por profissional qualificado. Independente da cirurgia, o tratamento clínico deve ser mantido de forma contínua, uma vez que a restauração cirúrgica não previne a progressão da calvície para outras regiões do couro cabeludo.

O MOBD pode ser uma alternativa terapêutica segura, eficaz, com poucos efeitos colaterais e alta aderência dos pacientes. No entanto, até o momento, ainda não há ensaios clínicos comparativos avaliando o MOBD no tratamento da AAG masculina.

Referências:

1. Hoffman R. Male androgenetic alopecia. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2002; 27:373-82.
2. Whiting DA. Male pattern hair loss: current understanding. *International Journal of Dermatology*. 1998; 37:561-66.
3. Otberg N, Finner AM, Shapiro J. Androgenetic alopecia. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007; 36:379-98.
4. Cash TF. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. *British Journal of Dermatology*. 1999; 141:398-405.
5. Pereira JM. Alopecia androgênica (calvície) na mulher: O que é. Como pesquisar. Como tratar. Rio de Janeiro: DiLivros; 2007.
6. Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med*. 2001; 7:293-301.
7. Ramos PM, Miot HA. Female pattern hair loss: A clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol*. 2015; 90(4):529-43.
8. Hamilton JB. Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness. *Am J Anat* 1942; 71:451-80.
9. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, et al. Steroid 5 α -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* 1974; 186:1213-5.
10. Kaufman KD. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 198:89-95.
11. Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, et al. The importance of dual 5 α -reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55(6):1014-1023.
12. Zhou Z, Song S, Gao Z, et al. The efficacy and safety of dutasteride compared with finasteride in treating men with androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2019; 14:399-406.

13. Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med*. 2002; 4(22):1-11.
14. Randall VA. Androgens and hair growth. *Dermatol Ther* 2008; 21:314-28.
15. Wirya CT, Wu W, Wu K. Classification of male pattern hair loss. *Int J Trichology*. 2017; 9(3):95-100.
16. 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.
17. Kaufman KD, Dawber RP. Finasteride, a type 2 5 α -reductase inhibitor, in the treatment of men with androgenetic alopecia. *Exp Opin Invest Drugs*. 1999; 8(4):403-15.
18. Olsen EA, Whiting DA, Savin R, et al. Global photographic assessment of men aged 18 to 60 years with male pattern hair loss receiving finasteride 1 mg or placebo. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67(3):379-86.
19. Arca E, Açikgoz G, Tastan HB, et al. An open, randomized, comparative study of oral finasteride and 5% topical minoxidil in male androgenetic alopecia. *Dermatology*. 2004; 209:117-25.
20. Chin EY. Androgenetic alopecia (male pattern hair loss) in the United States: What treatments should primary care providers recommend? *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2013; 25:395-401.
21. Kanti V, Messenger A, Dobos G, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version. *JEADV*. 2018; 32:11-22.
22. Manabe M, Tsuboi R, Itami S, et al. Guidelines for the management of male and female pattern hair loss, 2017. *Japanese Journal of Dermatology*. 2017; 127:2763-77.
23. Yoshitake T, Takeda A, Ohki K, Inoue Y, Yamawaki T, et al. Five-year efficacy of finasteride in 801 Japanese men with androgenetic alopecia. *J Dermatol*. 2015; 42:735-8.
24. Orellana NC, Manzur CM, Zuber JEC, et al. Efectos adversos de finasteride: mitos y realidades. Una revisión actualizada. *Rev Med Chile*. 2016;144:1584-90.
25. Traish AM, Melcangi RC, Bortolato M, et al. Adverse effects of 5 α -reductase inhibitors: What do we know, don't know, and need to know?. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015; 16(3):177-98.
26. Joekes AM, Thompson FD, O'Regan PFB. Clinical use of minoxidil (Loniten). *J R Soc Med*. 1981; 74:278-82.
27. Sica DA. Minoxidil: an underused vasodilator for resistant or severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004; 6(5):283-7.
28. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011; 9 Suppl 6:S1-57.
29. Bolduc C, Shapiro J. Management of androgenetic alopecia. *Am J Clin Dermatol*. 2000; 1(3):151-8.
30. Goren A, Naccarato T. Minoxidil in the treatment of androgenetic alopecia. *Dermatol Ther*. 2018; 31e12686.
31. Stamatas GN, Wu J, Pappas A, Mirmirani P, McCormick TS, 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; 16:1578-84.
32. Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T, et al. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(3):377-385.
33. Price VH, Menefee E, Strauss PC. Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia, after application of 5% and 2% topical minoxidil, placebo, or no treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41(5):717-21.
34. Hasanzadeh H, Nasrollahi SA, Halavati N, et al. Efficacy and safety of 5% minoxidil topical foam in male pattern hair loss treatment and patient satisfaction. *Acta Dermatovenerol APA*. 2016; 25:41-44.
35. Kanti V, Hillmann K, Kottner J, et al. Effect of minoxidil topical foam on frontotemporal and vertex androgenetic alopecia in men: a 104-week open-label clinical trial. *JEADV*. 2016; 30: 1183-9.

36. Fleishaker JC, Andreadis NA, Welshman IR. The pharmacokinetics of 2.5-to 10-mg oral doses of minoxidil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1989; 29:162-7.
37. Lueangarun S, Panchaprateep R, Tempark T, et al. Efficacy and safety of oral minoxidil 5mg daily during 24-week treatment in male androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2005;72(5):AB113
38. Cauhe JJ, Corralo DS, Barata RR, et al. Effectiveness and safety of low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81(2):648-9.