



**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

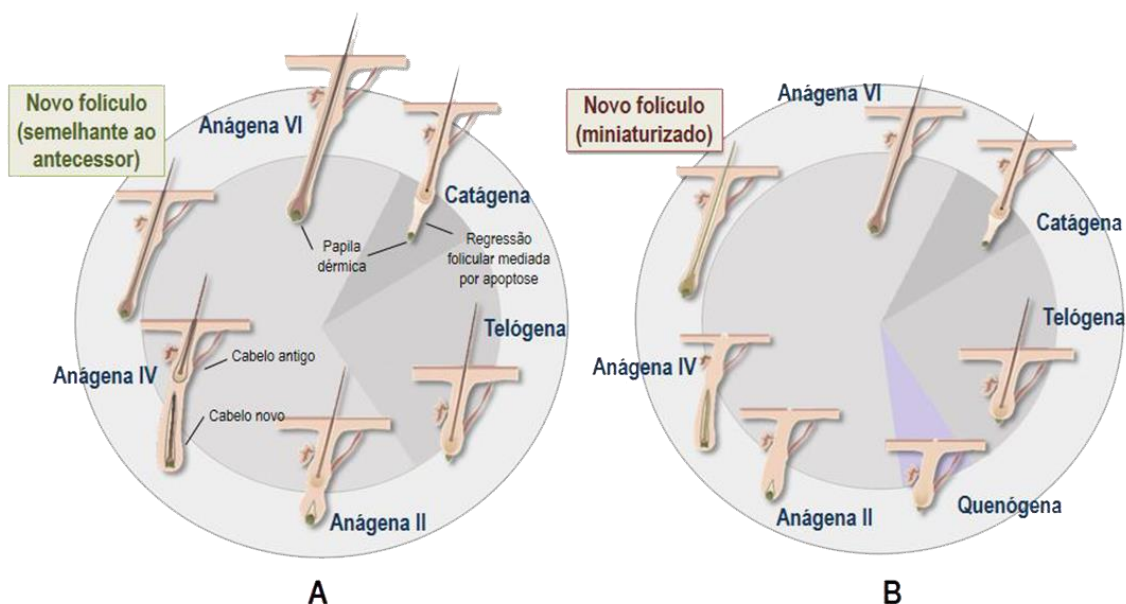


Figura 1. A) Representação esquemática do ciclo folicular normal e B) na alopecia androgenética.⁷

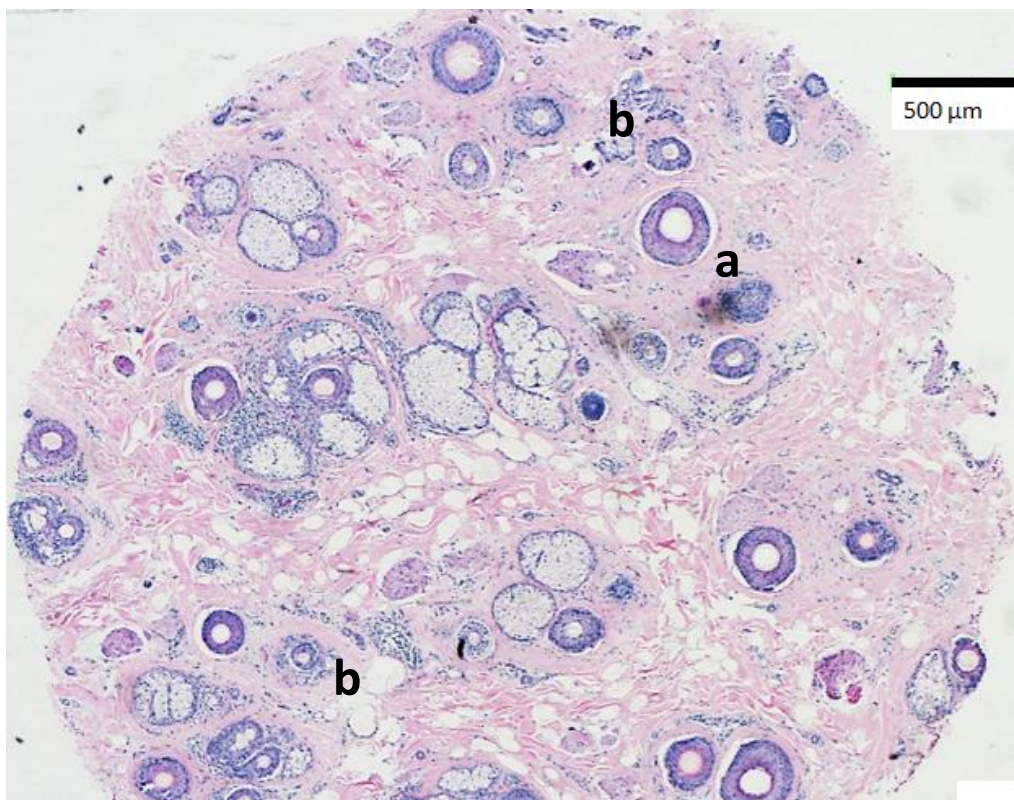


Figura 2. Exame histopatológico de AAG (HE, 40x). Corte transversal evidenciando grande variabilidade no diâmetro dos folículos: a. folículos terminais; b. folículos miniaturizados (Adaptado de: Ramos, 2015).⁷

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}

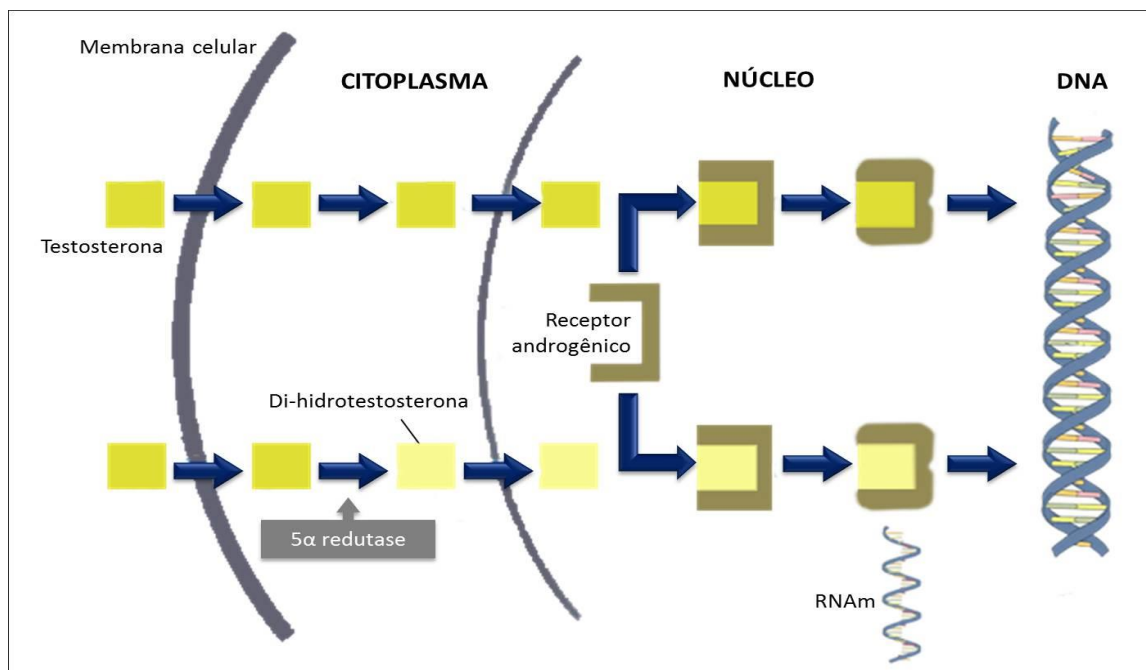


Figura 3. Esquema representativo da ação celular de androgênios. A testosterona (T) entra na célula e é convertida em diidrotestosterona (DHT) pela enzima 5 α -redutase (5 α -R). Tanto a T como a DHT ligam-se aos receptores de androgênio para promover as alterações na transcrição do DNA celular (Adaptado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

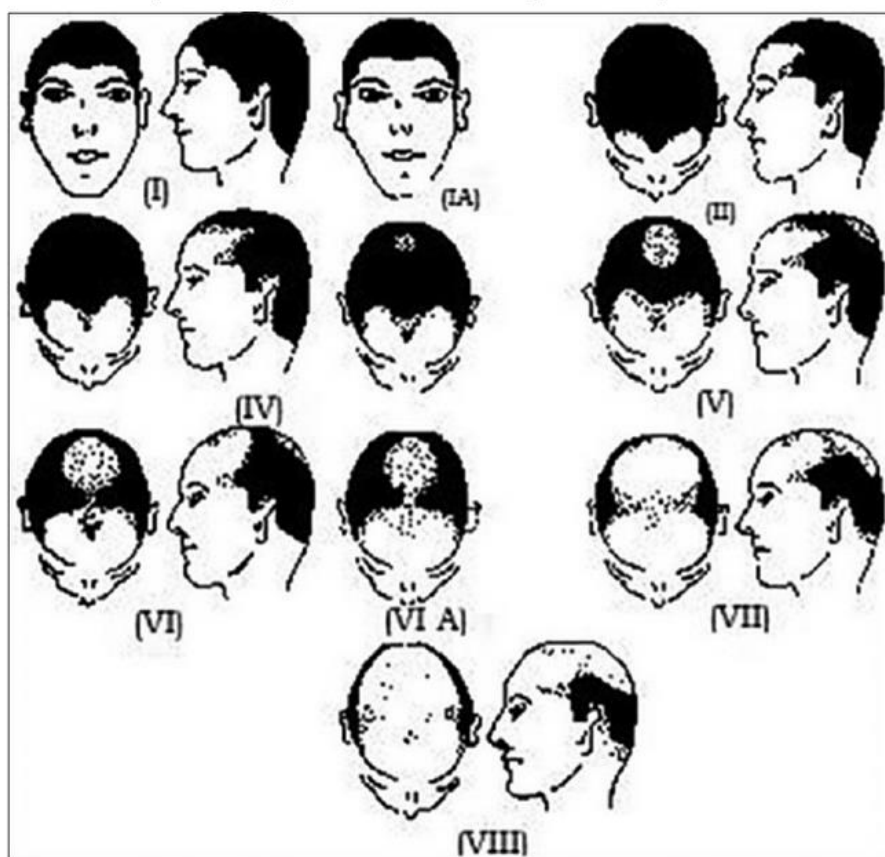


Figura 6. Classificação de Hamilton.¹⁵

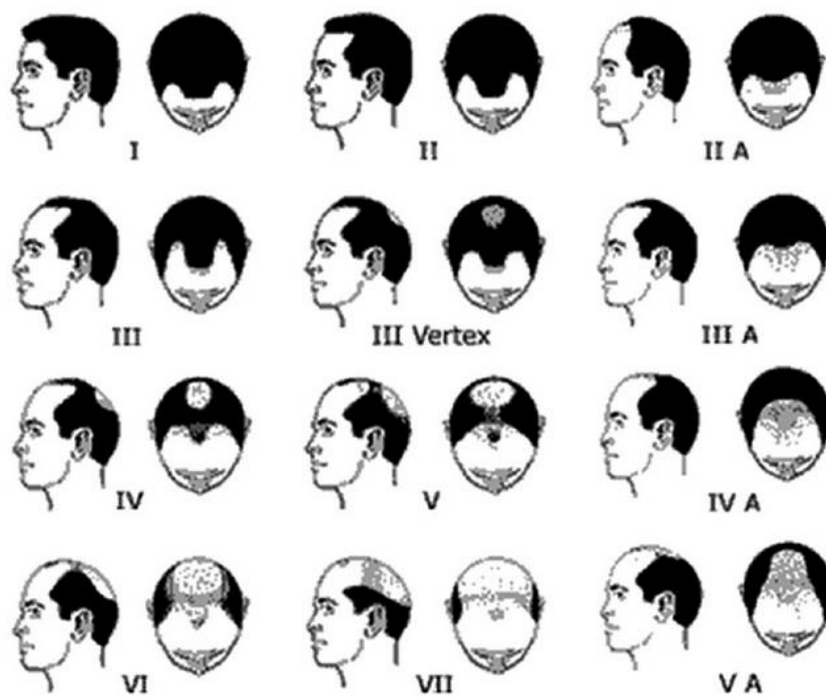


Figura 7. Classificação de Norwood-Hamilton.¹⁵

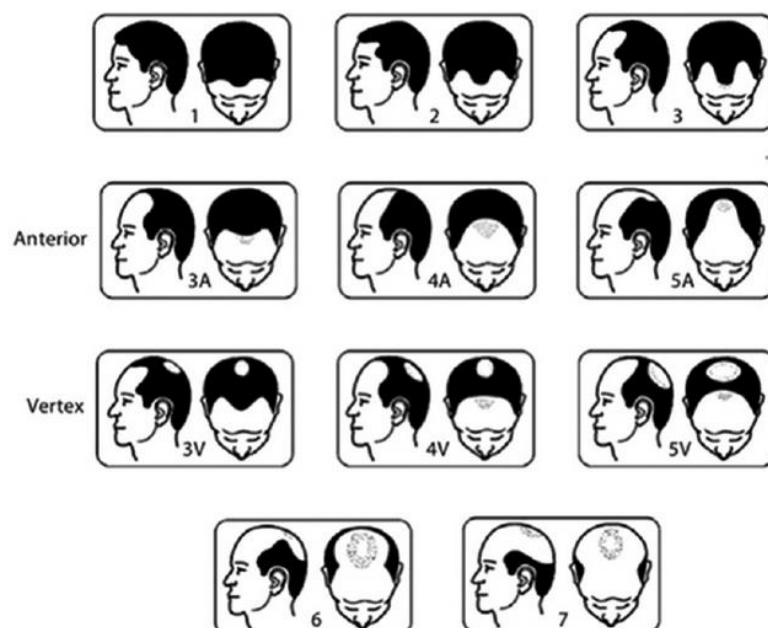


Figura 8. Classificação de Norwood-Hamilton adaptada. ¹⁵

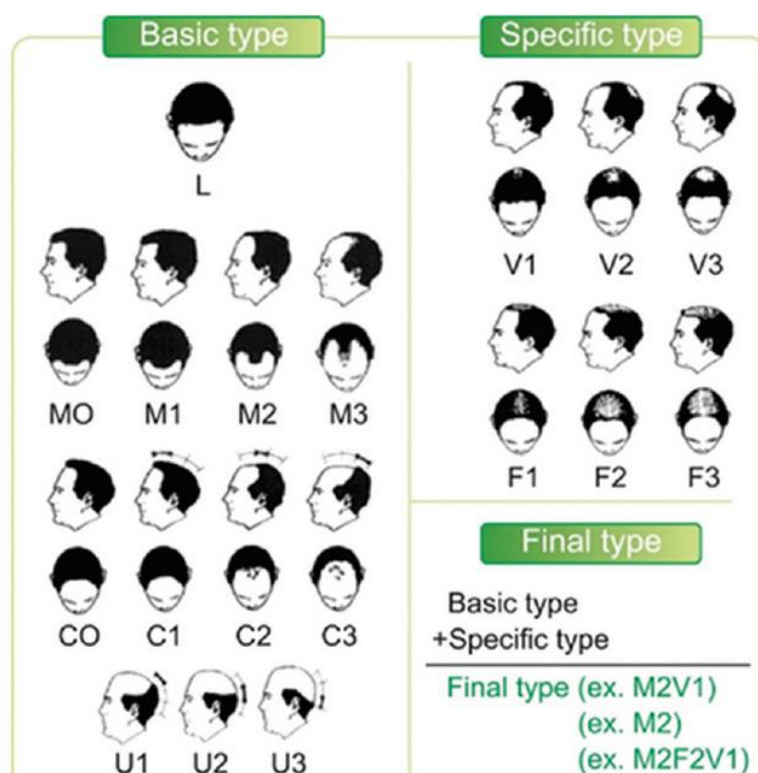


Figura 9. Classificação Basic and Specific (BASP) ¹⁵

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 5 α R 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 5 α R 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 5 α R 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

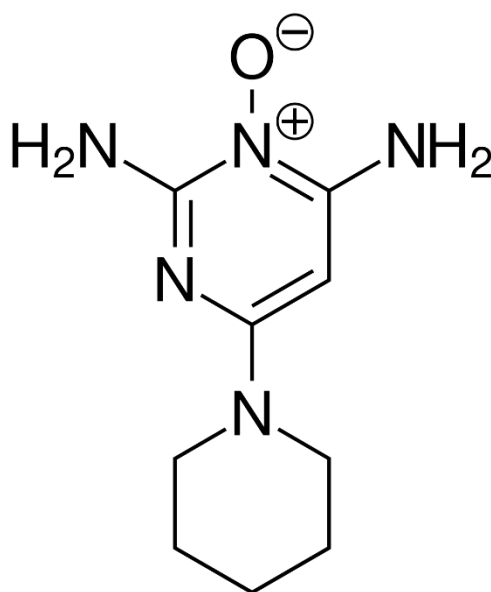


Figura 10. Formula Química do Minoxidil. (Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/Minoxidil>)

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 androgenética (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.

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Avaliar a eficácia dos tratamentos: minoxidil 5mg/dia oral e minoxidil 5% solução duas vezes ao dia, por 24 semanas, no tratamento da AAG masculina.

Objetivos Específicos:

Avaliar segurança, tolerabilidade e efeitos colaterais das medicações.

3. MANUSCRITO

Manuscrito (formato): Journal of the American Academy of Dermatology

Seção: Artigo original.

Título: Minoxidil 5 mg oral *versus* minoxidil 5% solução tópica para tratamento da alopecia androgenética masculina: ensaio clínico duplo-cego randomizado.

Autores:

Mariana Alvares Penha, MD, MSc

Departamento de Dermatologia, FMB-UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

Hélio Amante Miot, MD, PhD

Departamento de Dermatologia, FMB-UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

Paulo Müller Ramos, MD, PhD

Departamento de Dermatologia, FMB-UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

Autor correspondente:

Mariana Alvares Penha

Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp

Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n

Rubião Júnior, Botucatu/SP, Brasil, 18618-970

E-mail: marianapenha@hotmail.com

Financiamento: Fundo de Apoio a Dermatologia (FUNADERM)

Conflito de interesse: Nenhum.

Palavras-chave: Alopecia androgenética; Homem; Minoxidil; Minoxidil oral; Tratamento;

CAPSULE SUMMARY

- Há um crescente interesse no uso do minoxidil oral em baixa dose para tratamento das alopecias, porém, a sua eficácia na alopecia androgenética masculina ainda não tinha sido avaliada em ensaios clínicos randomizados.
- O minoxidil oral 5mg/dia foi eficaz e bem tolerado no tratamento da alopecia androgenética masculina, com performance superior ao minoxidil tópico para a região do vértex.

Introdução

Alopecia androgenética (AAG) é a principal causa de perda capilar nos homens; ocorre devido a miniaturização progressiva dos folículos pilosos e encurtamento da fase anágena ¹⁻³. A AAG gera importante diminuição da autoestima e impacto negativo na qualidade de vida. ⁴

Finasterida oral e o minoxidil tópico são os únicos medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration (FDA)* para tratamento da AAG masculina. ⁵ Apesar de comprovadamente eficazes, o uso dessas medicações na prática clínica encontra algumas dificuldades. Ainda que os efeitos adversos da finasterida sejam pouco frequentes, muitos pacientes têm receio em utilizá-la, em função das possíveis alterações sexuais persistentes. ⁶ A principal limitação do minoxidil está associada às dificuldades do uso tópico, como tempo demandado para aplicação, alteração na textura dos cabelos, dificuldade para penteados e irritação do couro cabeludo.

Há um crescente interesse no uso do minoxidil oral em baixa dose (MOBD: 0,25 – 5 mg/dia) como alternativa para tratamento da AAG. ⁷ Ele já foi avaliado em estudos retrospectivos e prospectivos não comparativos, porém, ainda não há ensaios clínicos comparativos avaliando o MOBD no tratamento da AAG masculina. ⁹⁻¹¹

O objetivo desse trabalho é avaliar eficácia, segurança e tolerabilidade do minoxidil oral na dose de 5 mg ao dia, comparado ao minoxidil tópico 5% duas vezes ao dia, por 24 semanas, no tratamento da AAG masculina.

Métodos

Pacientes

Foram incluídos 90 pacientes do sexo masculino, com idade entre 18 e 55 anos, portadores de AAG, que tinham classificação 3V, 4V ou 5V na escala de Norwood-Hamilton adaptada ¹², esclarecidos e concordantes em participar da pesquisa, durante atendimentos realizados em clínica especializada (Presidente Prudente – Brasil) de janeiro a dezembro de 2021. O diagnóstico de AAG foi estabelecido por dermatologista titulada (M.A.P.), baseado na avaliação clínica e tricoscópica. ¹

Pacientes que realizaram tratamento prévio para queda de cabelo nos últimos seis meses, hipertensos, cardiopatas, nefropatas, com antecedente de cirurgia de restauração capilar,

portadores de outras causas de queda de cabelo, dermatoses no couro cabeludo, ou hipersensibilidade ao minoxidil não foram eletivos para participar do estudo.

Desenho do estudo

Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, paralelo e monocêntrico, de seguimento longitudinal de 24 semanas, em duas visitas (T0 e T24).

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo 1), os participantes foram randomizados (1:1) em dois grupos: minoxidil oral 5 mg ao dia e solução placebo para uso tópico 2x ao dia; ou minoxidil 5% solução 1ml 2x ao dia e cápsula placebo oral, 1 vez ao dia (Figura 1).

Os participantes foram alocados sequencialmente e os tratamentos foram disponibilizados em envelopes pardos numerados segundo a randomização central computadorizada (em blocos), realizada por pesquisador não envolvido na avaliação dos pacientes.

Antes do início do tratamento, os pacientes foram submetidos à aferição manual de pressão arterial (manguito) e frequência cardíaca (frequência de pulso) de repouso e responderam questionário epidemiológico (Anexo 2). A pressão arterial média foi calculada pela fórmula: $(\text{pressão arterial sistólica} + 2 \times \text{pressão arterial diastólica}) / 3$ (mmHg).

Foram realizadas fotografias panorâmicas padronizadas da região frontal, vértex e parietal a 45° e 90°. Duas áreas circulares (frontal e vértex) com 2 cm² foram raspadas deixando os fios com 1 mm de comprimento. Essas áreas foram tatuadas em dois pontos cada uma e posteriormente realizada foto tricoscópica (dermatoscópio DermLite DL1 para smartphone) para contagem dos fios. Cabelos brancos foram tingidos de preto para facilitar avaliação. Esses mesmos procedimentos foram repetidos na avaliação da 24ª semana de tratamento. Além disso, os pacientes foram questionados e examinados para avaliação de crescimento de pelos em outras partes do corpo, edema e percepção de taquicardia, dentre outros possíveis efeitos colaterais.

O grupo que usou minoxidil oral e solução placebo recebeu cápsulas com 5 mg de minoxidil e solução placebo para aplicação no couro cabeludo. O grupo que usou minoxidil tópico recebeu solução de minoxidil 5% e cápsulas de placebo.

Os participantes foram orientados a aplicar 1 ml (6 borrifadas) da solução, 2x/ dia (manhã e noite); e ingerir a cápsula ao deitar. A solução de minoxidil ou placebo deveria ser aplicada com

os cabelos secos e permanecer em contato com o couro cabeludo por pelo menos quatro horas antes da próxima lavagem.

Os ativos farmacêuticos e placebos foram confeccionados por farmácia de manipulação em embalagem semelhante a original e com os mesmos excipientes, somente sem a droga ativa.

Registro do estudo

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (no. 21811519.6.0000.5411; Anexo 3) e cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – ReBEC (nº RBR-252w9r).

O estudo recebeu suporte financeiro do Fundo de Apoio à Dermatologia (FUNADERM).

Avaliação da eficácia

Desfecho primário:

Variação da densidade de fios totais na área-alvo: foi realizada a contagem de todos os fios da área alvo na região frontal e do vértex antes do início do tratamento e após 24 semanas pela empresa TrichoLab (Hagen, Alemanha).

Desfechos secundários:

Avaliação de fotografia clínica padronizada. Os pacientes foram solicitados a manter o mesmo estilo, cor, comprimento e corte de cabelo durante o estudo. As fotos padronizadas passaram por avaliação consensual por três dermatologistas cegos quanto ao tratamento. O grupo de dermatologistas comparou a foto inicial com a de 24 semanas e usou escala de comparação de cinco pontos (GAIS – Global Aesthetic Improvement Scale): grande piora (-2), leve piora (-1), sem alteração (0), leve melhora (+1), grande melhora (+2).¹³

Avaliação de efeitos adversos, pressão arterial, frequência cardíaca na inclusão e após 24 semanas de tratamento.

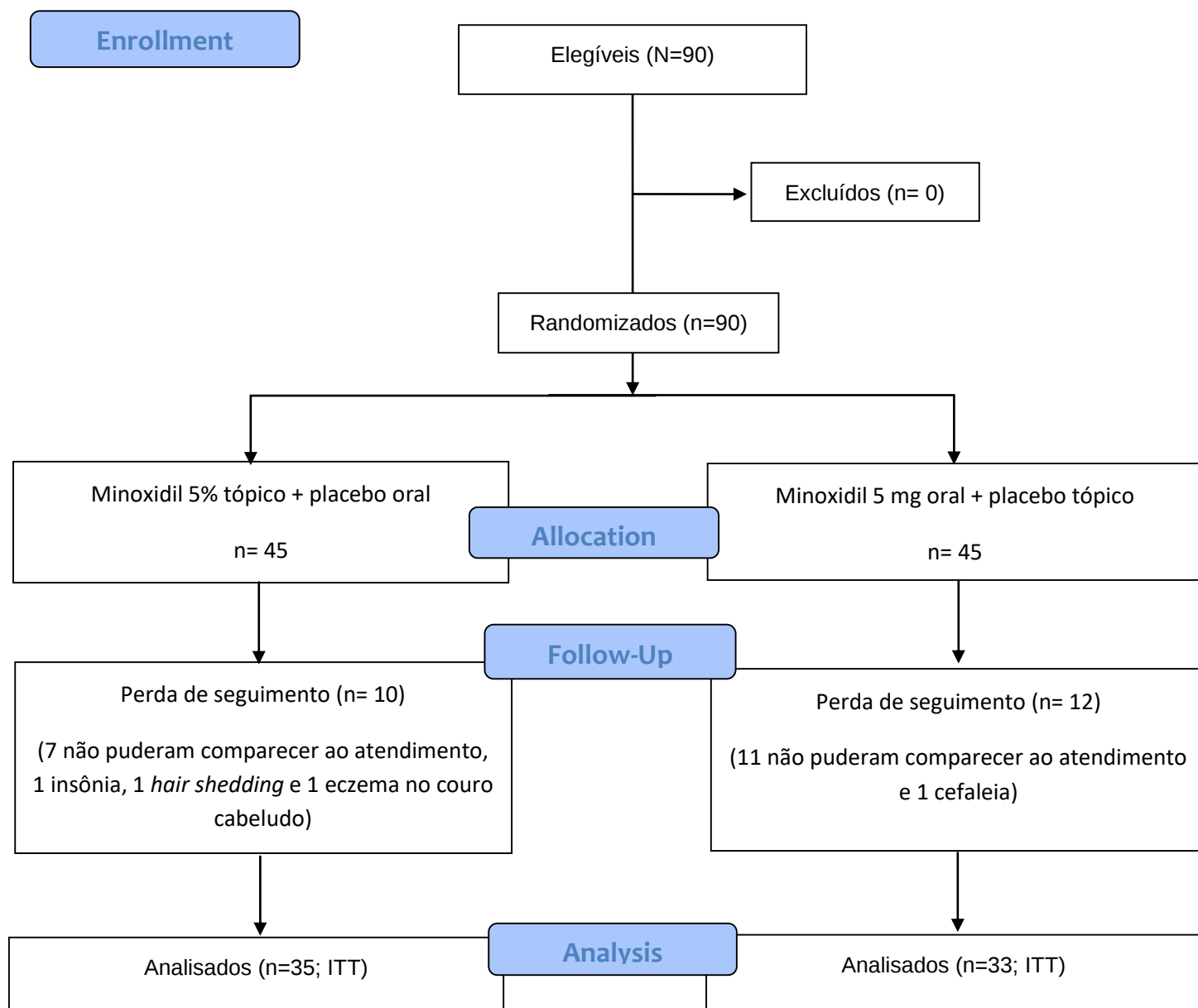


Figura 1. Desenho do estudo. Fluxograma CONSORT (ITT: análise por intenção de tratamento).

Análise estatística

Todos os pacientes incluídos foram analisados por intenção de tratamento (ITT) e analisados após 24 semanas de tratamento, independentemente da aderência ao tratamento que foram randomizados. Os casos descontinuados ou faltantes (*dropouts*) não foram analisados quanto à eficácia.¹⁴

As variáveis categóricas foram representadas pelos valores absolutos e percentuais, assim como seus intervalos de confiança de 95% (IC 95%), calculados por 5000 reamostragens *bootstrap*. Suas proporções foram comparadas pelos testes do qui-quadrado de Pearson, 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.¹⁵

A comparação longitudinal dos desfechos dos pacientes entre os tempos foi realizada por modelo linear generalizado de efeitos mistos com matriz de covariância robusta, e distribuição de probabilidade adequada a cada amostra.¹⁶

A análise dos dados foi realizada no software IBM SPSS 25.0, sendo considerado significativo valor de $p < 0,05$.¹⁷

O cálculo de tamanho amostral se baseou na expectativa de aumento de 35 fios terminais/cm² no grupo oral contra 12 fios terminais/cm² no grupo tópico, com poder de 80% e alfa de 5%, coeficiente de correlação entre as medidas de 0,7, e expectativa de *dropout* de até 30%, resultando em 45 pacientes para cada grupo, em duas avaliações (T0 e T24).^{8,18}

Resultados

Noventa participantes com AAG masculina foram incluídos no estudo. A Tabela 1 apresenta os principais dados clínicos e demográficos. A maioria dos participantes apresentava AAG leve a moderada, e os grupos foram homogêneos.

Dos participantes randomizados, 68 (75,5%) completaram as 24 semanas de estudo. Houve 12 (27%) *dropouts* no grupo minoxidil oral, 11 participantes não puderam comparecer aos atendimentos e um apresentou cefaleia. No grupo minoxidil tópico, 10 (22%) pacientes não completaram o tratamento, sete não puderam comparecer aos atendimentos, um apresentou insônia, um eczema no couro cabeludo resistente ao tratamento e um *hair shedding* intenso que

levou à interrupção da medicação. Não houve diferença entre as proporções de *dropouts* entre os grupos ($p = 0,62$).

Tabela 1. Principais dados clínicos e demográficos dos 90 homens incluídos no estudo.

		ORAL (n = 45)	TÓPICO (n=45)	p-valor
Idade (anos), média (dp)		37,2 (8,4)	35,9 (7,1)	0,451
Fototipo, n (%)				0,642
	I-II	16 (36%)	11 (24%)	
	III	20 (44%)	27 (60%)	
	IV	9 (20%)	7 (16%)	
Escolaridade, n (%)				0,999
	Fundamental	1 (2%)	0 (-)	
	Médio	11 (24%)	13 (29%)	
	Superior	33 (73%)	32 (71%)	
Escala N-H, n (%)				0,645
	3V	24 (53%)	27 (60%)	
	4V	16 (36%)	13 (29%)	
	5V	5 (11%)	5 (11%)	
IMC (kg/m ²), média (dp)		27,1 (3,9)	28,1 (4,3)	0,283
FC (bpm), média (dp)		71,6 (8,6)	70,3 (9,6)	0,476
PAS (mmHg), média (dp)		123,3 (12,2)	122,2 (10,4)	0,644
PAD (mmHg), média (dp)		81,3 (6,6)	81,3 (6,9)	0,999
PAM (mmHg), média (dp)		95,3 (8,0)	95,0 (7,4)	0,820

IMC: índice de massa corpórea/ FC: frequência cardíaca/ PAS: pressão arterial sistólica/ PAD: pressão arterial diastólica/ PAM: pressão arterial média/ dp: desvio padrão / bpm: batimento por minuto/ Escala N-H: escala Norwood Hamilton

Os principais desfechos estão expostos na tabela 2. A melhora na fotografia global está representada nas Figuras 2, 3, 4 e 5.

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 fios (3,6) na região frontal e 11,6 fios (3,2) no vértex para o grupo oral. O grupo tópico apresentou incremento de 8,0 fios (4,9) na região frontal e 4,9 fios (5,4) no vértex.

De acordo com a análise consensual global de fotografias clínicas (três avaliadores cegos quanto ao tratamento), não houve diferença entre os escores de melhora da região frontal ($p = 0,245$), porém, os escores do vértex foram melhores para o grupo oral ($p = 0,037$). Setenta por

cento do grupo oral e 46% do tópico apresentaram melhora na região do vértex. Já 60% do grupo oral e 48% do tópico na região frontal.

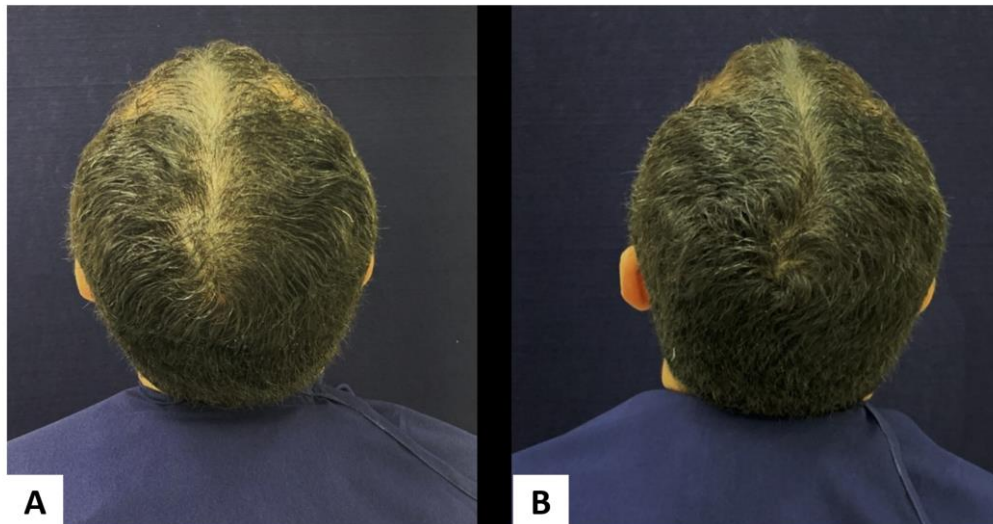


Figura 2. Alopecia androgenética masculina. Caso classificado como grande melhora na região do vértex com minoxidil oral 5 mg/dia. A) Pré-tratamento. B) Após 24 semanas.

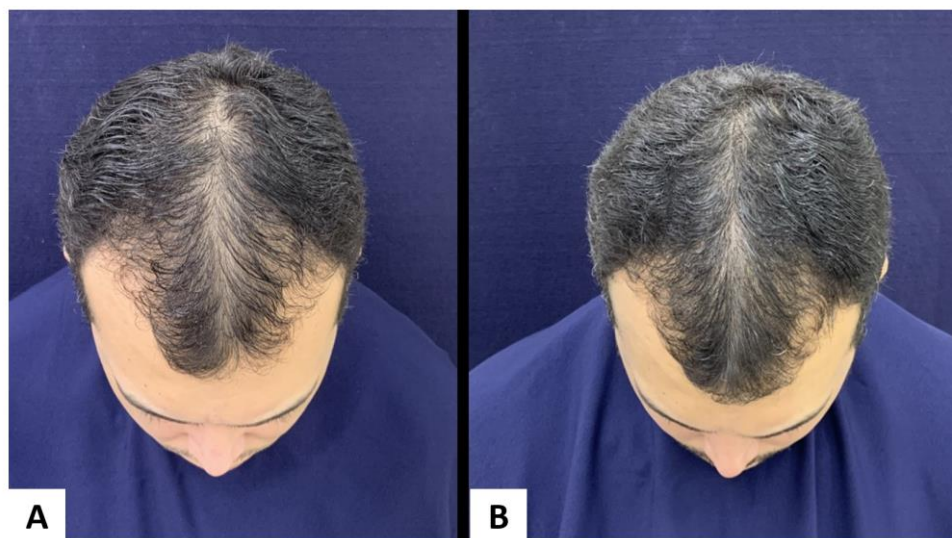


Figura 3. Alopecia androgenética masculina. Caso classificado como grande melhora na região frontal com minoxidil oral 5 mg/dia. A) Pré-tratamento. B) Após 24 semanas.

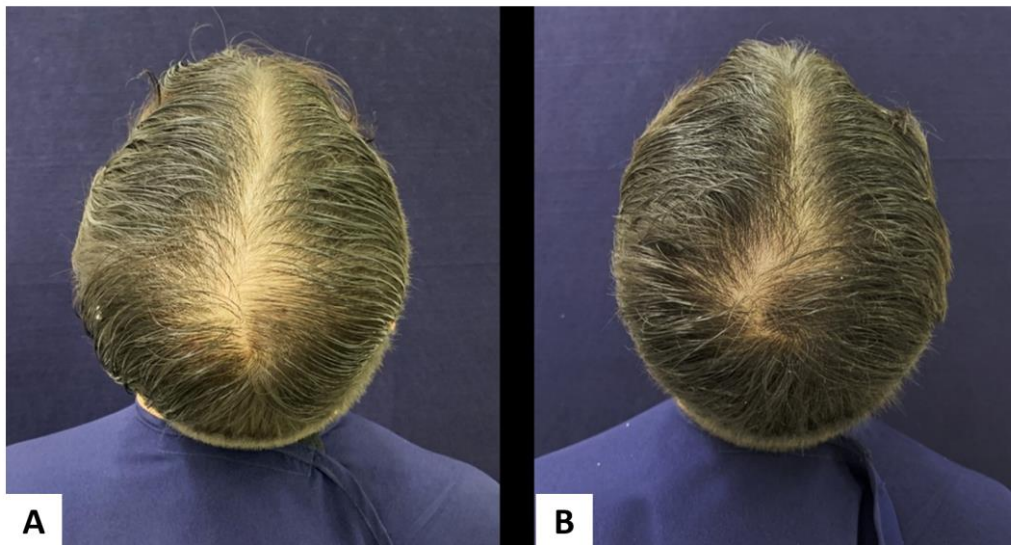


Figura 4. Alopecia androgenética masculina. Caso classificado como grande melhora na região do vertex com minoxidil tópico 5% 2x ao dia. A) Pré-tratamento. B) Após 24 semanas.

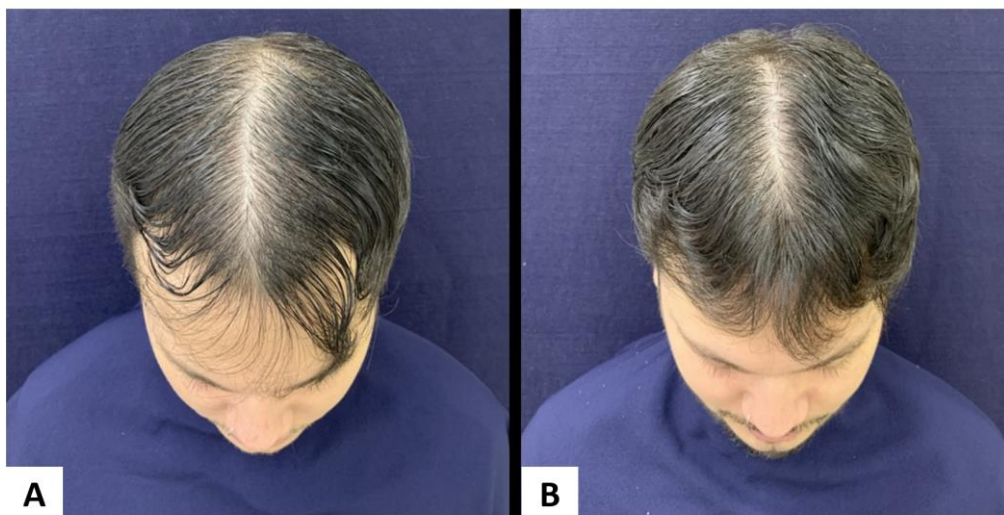


Figura 5. Alopecia androgenética masculina. Caso classificado como grande melhora na região frontal com minoxidil tópico 5% 2x ao dia. A) Pré-tratamento. B) Após 24 semanas

Os efeitos adversos levaram apenas três (6,7%) pacientes do grupo tópico e um (2,2%) paciente do grupo oral a descontinuarem o tratamento ($p = 0,616$). Os efeitos adversos apresentados estão listados na Tabela 3.

Hipertricose foi o principal efeito relatado e foi mais prevalente ($p < 0,01$) entre os participantes que receberam minoxidil por via oral: 22 (49%) *versus* 11 (25%) do grupo tópico ($p = 0,016$). Em ambos os grupos, a hipertricose relatada foi generalizada e bem tolerada, não sendo motivo de interrupção do tratamento. Cefaleia foi mais prevalente no grupo oral, enquanto, os efeitos locais (prurido e eczema) foram mais comuns entre os pacientes do grupo tópico.

Não houve diferença entre os grupos quanto à variação da pressão arterial média com o tempo ($p = 0,213$). Tonturas, desmaios ou vertigens não foram relatados por nenhum participante. A frequência cardíaca em repouso também não apresentou diferença entre os grupos ($p = 0,720$).

Foi percebido aumento transitório da queda capilar durante os dois primeiros meses de tratamento em quatro (9%) pacientes do grupo oral contra sete (16%) do grupo tópico ($p = 0,343$).

Tabela 2. Principais desfechos dos participantes que terminaram o estudo ($n = 68$).

		Minoxidil oral 5mg/d ($n = 33$)			Minoxidil 5% tópico ($n = 35$)			p-valor (tempo*grupo)
		T0	T24	p-valor*	T0	T24	p-valor*	
Densidade de fios/cm2, média (dp)								
	Frontal	190,0 (61,2)	201,0 (61,4)	<0,01	207,4 (63,7)	215,5 (58,9)	0,051	0,315
	Vértex	190,3 (55,8)	201,9 (57,7)	0,031	211,6 (67,8)	216,5 (65,1)	0,178	0,322
Incremento da densidade, percentual (IC 95%)								
	Frontal	-	7,0% (3,0%-11,5%)	-	-	6,4% (0,7%-13,5%)	-	0,891
	Vértex	-	8,7% (1,5%-16,2%)	-	-	4,9% (0%-10,8%)	-	0,269
GAIS, n (%)								
	Frontal							0,242
	-2	-	1 (3%)	-	-	0 (-)	-	
	-1	-	1 (3%)	-	-	2 (6%)	-	
	0	-	11 (33%)	-	-	16 (46%)	-	
	1	-	11 (33%)	-	-	12 (34%)	-	
	2	-	9 (27%)	-	-	5 (14%)	-	
	Vértex							0,037
	-1	-	2 (6%)	-	-	1 (3%)	-	
	0	-	8 (24%)	-	-	18 (51%)	-	
	1	-	16 (49%)	-	-	14 (40%)	-	
	2	-	7 (21%)	-	-	2 (6%)	-	
FC (bpm), média (dp)		72,1 (8,4)	72,9 (7,6)	0,234	70,2 (9,8)	72,2 (9,5)	0,157	0,720
PAS (mmHg), média (dp)		125,1 (13,2)	123,0 (9,5)	0,253	121,4 (11,2)	118,3 (9,9)	0,106	0,069
PAD (mmHg), média (dp)		81,8 (6,8)	80,9 (6,8)	0,377	81,1 (6,8)	79,7 (8,6)	0,160	0,517
PAM (mmHg), média (dp)		96,33 (8,4)	94,9 (7,1)	0,416	94,6 (7,5)	92,6 (8,4)	0,084	0,213

* p-valor: T0 vs. T24 (unicaudal);

FC: frequência cardíaca/ PAS: pressão arterial sistólica/ PAD: pressão arterial diastólica/ PAM: pressão arterial média/ dp: desvio padrão / GAIS: Global Aesthetic Improvement Scale.

Tabela 3. Principais efeitos colaterais avaliados.

Efeito colateral	Minoxidil oral	Minoxidil tópico	p-valor
Hipertricrose	22 (49%)	11 (25%)	0,016
Cefaleia	6 (14%)	1 (2%)	0,046
Prurido no couro cabeludo	1 (2%)	5 (11%)	0,091
Pesadelo	1 (2%)	2 (5%)	0,583
Eczema do couro cabeludo	1 (2%)	7 (16%)	0,023
<i>Shedding</i>	4 (9%)	7 (16%)	0,343
Aumento de apetite	0 (-)	1 (2%)	0,333
Insônia	1 (2%)	2 (5%)	0,583
Edema de MMII	1 (2%)	0 (-)	0,333
Dor abdominal	1 (2%)	0 (-)	0,333
Dor nos MMII	1 (2%)	0 (-)	0,333

Discussão

Nessa amostra, minoxidil oral na dose de 5 mg ao dia promoveu melhora na densidade capilar que não apresentou diferença estatística global em relação ao minoxidil tópico 5%. Entretanto, na avaliação clínica das fotos da região do vértex, o minoxidil oral 5 mg/dia foi superior em relação ao minoxidil tópico.

Minoxidil oral é um potente vasodilatador, aprovado pela *FDA* para o tratamento da hipertensão arterial habitualmente em doses de 10 a 40 mg ao dia. Nessas doses, os efeitos colaterais mais comuns são hipertricrose, taquicardia, cefaleia e edema. Foi descrito pela primeira vez como medida terapêutica na AAG masculina em 1980.¹⁹ A partir de então, foi estudado como terapia tópica para AAG, tendo sua primeira aprovação pelo *FDA* em 1988. A eficácia do minoxidil tópico foi comprovada em diversos ensaios clínicos, porém, a adesão ao tratamento pode ser problemática.²⁰

Nos últimos anos, o MOBD vem sendo utilizado como opção no tratamento da AAG. Dentre as suas principais vantagens estão a facilidade posológica e tolerabilidade cosmética se comparado ao minoxidil tópico, além da ausência de possíveis efeitos adversos sexuais como os observados com os inibidores de 5 α R.¹¹

Os únicos dados existentes em relação ao aumento da densidade capilar com minoxidil oral 5 mg/dia para AAG masculina provêm do estudo prospectivo não comparativo realizado por Panchaprateep e Luengarun que seguiu 30 pacientes por 24 semanas.⁸ Nesse estudo, houve um

aumento da densidade de 35,1 fios/cm² na região do vértex, ou seja, bem acima da expectativa de melhora com o minoxidil tópico (14 fios/cm²).²¹ Entretanto, essa superioridade não foi evidenciada no presente estudo, em que observamos um aumento mais discreto de densidade capilar na região do vértex com MOBD (11,6 fios/cm²), assim como o aumento da densidade com minoxidil tópico de também foi abaixo da expectativa (4,9 fios/cm²).

Os resultados dos tratamentos entre diversos estudos podem sofrer grande variação em função de diferenças populacionais, elementos ambientais, formas de avaliação, entre outros. Por isso, ECR *head-to-head* são fundamentais para comparação de diferentes terapêuticas. Apesar das expectativas de larga superioridade do minoxidil oral para AAG, essa modalidade não se mostrou superior ao minoxidil tópico tanto nos homens (presente estudo), como nas mulheres.

Em ECR realizado pelo nosso grupo que comparou minoxidil oral 1 mg versus minoxidil tópico 5% para tratamento da AAG feminina, o minoxidil oral promoveu melhora que não diferiu do minoxidil tópico ($p=0,09$).²² Porém, tanto no estudo das mulheres como no presente estudo, houve uma indicação de superioridade do minoxidil oral em relação ao tópico. Talvez essa superioridade seja evidenciada apenas em estudos maiores ou com maior tempo de seguimento.

Na avaliação clínica, muitos participantes apresentaram melhora tanto na região frontal como na região do vértex. Porém, a melhora na região do vértex foi mais intensa que a da região frontal, o que está de acordo com outros estudos que avaliaram diferentes terapêuticas para AAG.⁸

Os efeitos adversos com o MOBD foram leves, bem tolerados e levaram apenas um paciente a descontinuar o tratamento. A hipertricrose foi o efeito adverso mais relatado, sendo mais prevalente no grupo oral. Não houve alterações significativas de frequência cardíaca e pressão arterial, corroborando o conceito de mínimo efeito hipotensor em pacientes normotensos.²³

Apesar de grandes casuísticas reforçarem a segurança do MOBD²⁴⁻²⁵, recentemente foi descrito caso de mulher saudável que apresentou anasarca com derrame pleural e pericárdico com uso de minoxidil oral 0,25 mg/dia para tratamento de alopecia frontal fibrosante, mostrando que existe uma sensibilidade individual a droga e que efeitos adversos mais intensos eventualmente podem ocorrer mesmo em doses muito baixas.²⁶

Minoxidil pode levar a um aumento transitório da queda capilar nos dois primeiros meses de tratamento por liberação precoce dos fios na fase telógena (teloptose precoce). Esse efeito foi descrito previamente em 17% dos pacientes em uso de minoxidil tópico.²⁷ No presente estudo,

16% dos pacientes em uso de minoxidil tópico perceberam esse efeito, porém, ele aconteceu apenas em 9% dos pacientes em uso do minoxidil oral. É fundamental que os pacientes sejam orientados que esse efeito é transitório para que não ocorra descontinuação precoce do tratamento, a fim de garantir aderência terapêutica.

O estudo foi limitado pelo fato de ser monocêntrico e ter ocorrido durante a pandemia de COVID-19, o que dificultou a logística das visitas e não permitiu um registro de infecções confirmadas pelo COVID entre os participantes. Trata-se, porém, do primeiro ECR duplo-cego randomizado que avaliou a eficácia do minoxidil oral versus tópico no tratamento da AAG masculina. Novos ensaios clínicos avaliando diferentes doses de minoxidil oral para AAG masculina (ex: 1,25 e 2,5 mg ao dia), assim como a associação com o minoxidil tópico e com inibidores da 5 α R são necessários.

Recentemente, o minoxidil por via sublingual foi descrito como alternativa ao minoxidil oral. Minoxidil é uma pró-droga que para ser biologicamente ativo requer conversão a sulfato de minoxidil pela enzima sulfotransferase que é expressa em diversas regiões como fígado, plaquetas e bainha radicular externa do folículo piloso.²⁸ Quando ingerido por via oral, o minoxidil apresenta maciça sulfatação hepática que poderia gerar maior efeito hemodinâmico. Como a via sublingual desvia do metabolismo hepático de primeira passagem, poderia reduzir os efeitos colaterais cardiovasculares. Em ECR placebo controlado, o minoxidil sublingual 0,45 mg/ dia foi efetivo para tratamento da AAG²⁹, porém, ainda não há estudos que comparem a eficácia e segurança do minoxidil sublingual com MOBD.

Em conclusão, minoxidil oral na dose de 5 mg ao dia promoveu melhora na densidade capilar que não apresentou diferença em relação ao minoxidil tópico 5% duas vezes ao dia, após 24 semanas de tratamento da AAG masculina. Ele foi seguro e bem tolerado. MOBD pode ser opção para pacientes intolerantes ou com baixa adesão ao minoxidil tópico.

Agradecimentos: Ao departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, que apoiou e permitiu que o estudo ocorresse. A FUNADERM que financiou o trabalho.

Referências:

1. Gan DC, Sinclair RD. Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2005 Dec;10(3):184-9
2. Whiting DA. Male pattern hair loss: current understanding. *International J Dermatol*. 1998;37:561-66
3. Otberg N, Finner AM, Shapiro J. Androgenetic alopecia. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007;36:379-398
4. Cash TF. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. *British Journal of Dermatology*. 1999; 141:398-405
5. 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
6. Pereira AFJR, Coelho TOA. Post-finasteride syndrome. *An Bras Dermatol*. 2020 May-Jun;95(3):271-277
7. Randolph M, Tosti A. Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Mar;84(3):737-746.
8. Panchaprateep R, Lueangarun S. Efficacy and Safety of Oral Minoxidil 5 mg Once Daily in the Treatment of Male Patients with Androgenetic Alopecia: An Open-Label and Global Photographic Assessment. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020; 10(6):1345-1357.
9. Pirmez R, Salas-Callo CI. Very-low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia: A study with quantitative trichoscopic documentation. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82(1):e21-e22.
10. Jha AK, Sonthalia S, Zeeshan MD, et al. Efficacy and safety of very-low-dose oral minoxidil 1.25 mg in male androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(5):1491-1493.
11. Jimenez-Cauhe J, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, et al. Effectiveness and safety of low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):648-649.
12. Wirya CT, Wu W, Wu K. Classification of male pattern hair loss. *Int J Trichology*. 2017; 9(3):95-100
13. Narins RS, Brandt F, Leyden J, et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2003; 29:588-95.
14. Miot HA. Anomalous values and missing data in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2019;18:e20190004.
15. Miot HA. Assessing normality of data in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras*. 2017; 16:88-91.
16. Duricki DA, Soleman S, Moon LD. Analysis of longitudinal data from animals with missing values using SPSS. *Nat Protoc*. 2016; 11:1112-29.
17. Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2021 Jul 5;20:e20210038.
18. Overall JE, Doyle SR. Estimating sample sizes for repeated measurement designs. *Control Clin Trials*. 1994 Apr; 15(2):100-23.
19. Zappacosta AR. Reversal of baldness in patient receiving minoxidil for hypertension. *N Engl J Med* 1980; 303:1480-1.
20. Mapar MA, Omidian M. Is topical minoxidil solution effective on androgenetic alopecia in routine daily practice? *J Dermatolog Treat*. 2007;18(5):268-70
21. Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jul;77(1):136-141

22. Ramos PM, Sinclair RD, Kasprzak M, Miot HA. Minoxidil 1 mg oral versus minoxidil 5% topical solution for the treatment of female-pattern hair loss: A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jan;82(1):252-253
23. Sanabria BD, Palmegiani E, Seron AF, Perdomo YC, Miot HA, Müller Ramos P. 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*. 2023 Feb; 88(2):436-437.
24. Sanabria B, Vanzela TN, Miot HA, Müller Ramos P. Adverse effects of low-dose oral minoxidil for androgenetic alopecia in 435 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Apr;84(4):1175-1178
25. Vañó-Galván S, Pirmez R, Hermosa-Gelbard A, et al. Safety of low-dose oral minoxidil for hair loss: A multicenter study of 1404 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 84(6):1644-1651.
26. Dlova NC, Jacobs T, Singh S. Pericardial, pleural effusion and anasarca: A rare complication of low-dose oral minoxidil for hair loss. *JAAD Case Rep*. 2022 Aug 11; 28:94-96
27. 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 Dec; 65(6):1126-1134.e2.
28. Buhl AE, Waldon DJ, Baker CA, et al. Minoxidil sulfate is the active metabolite that stimulates hair follicles. *J Invest Dermatol*. 1990; 95:553-557.
29. Bokhari L, Jones LN, Sinclair RD. Sublingual minoxidil for the treatment of male and female pattern hair loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1B clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022; 36:e62-e6.

4. CONCLUSÕES

Minoxidil oral na dose de 5 mg ao dia promoveu melhora na densidade capilar na avaliação fotográfica global da região do vértex, mostrando ser potencialmente superior ao minoxidil tópico para AAG masculina.

Na avaliação tricoscópica não apresentou diferença estatística em relação ao minoxidil tópico 5% duas vezes ao dia na região frontal e de vértex.

Foi um medicamento seguro e bem tolerado para tratamento da AAG masculina.

5. APÊNDICES

CONSORT CHECKLIST

Table. CONSORT 2010 Checklist of Information to Include When Reporting a Randomized Trial^a

Section and Topic	Item No.	Checklist Item	Reported on Page No.
Title and abstract	1a	Identification as a randomized trial in the title	21
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	07
Introduction Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	23
	2b	Specific objectives or hypotheses	23
Methods Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	24
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	n.o.
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	23
	4b	Settings and locations where the data were collected	23
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	24
Outcomes	6a	Completely defined prespecified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	25
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	n.o.
Sample size	7a	How sample size was determined	27
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	n.o.
Randomization Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	24
	8b	Type of randomization; details of any restriction (such as blocking and block size)	26
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	24
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	24
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	24
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	n.o.
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	27
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	27
Results Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analyzed for the primary outcome	26
	13b	For each group, losses and exclusions after randomization, together with reasons	26
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	23
	14b	Why the trial ended or was stopped	n.o.
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	28
Numbers analyzed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	27
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	32
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	32
Additional analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing prespecified from exploratory	31
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	31
Comment Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	35
Generalizability	21	Generalizability (external validity, applicability) of the trial findings	34
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	34
Other information Registration	23	Registration number and name of trial registry	25
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	25
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	25

^aWe strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster and mixed trials, noninferiority and equivalence trials, nonpharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming for those and for up-to-date references relevant to this checklist, see <http://www.consort-statement.org>.

6. ANEXOS

Anexo 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Você foi convidado a participar de uma pesquisa chamada “MINOXIDIL 5 MG ORAL VERSUS MINOXIDIL 5% SOLUÇÃO TÓPICA PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO” que pretende avaliar eficácia de duas opções de tratamento para calvície masculina.

A pesquisa consiste em avaliar os resultados do tratamento em dois diferentes grupos de pacientes. Um grupo utilizará o medicamento minoxidil 5mg via oral e uma solução placebo tópica e o outro grupo utilizará o medicamento minoxidil 5% tópico e um comprimido placebo oral. O tempo de tratamento do estudo será de 6 meses. Ao final desse período serão comparados os resultados de tratamento dos pacientes dos dois grupos para avaliarmos qual foi mais eficaz. Todo o tratamento será fornecido gratuitamente para os participantes. A divisão dos 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 reavaliado em consulta após seis meses do início do tratamento. Além disso, você poderá entrar em contato com os pesquisadores a qualquer momento para esclarecer dúvidas.

Antes do início do estudo você responderá questionários sobre seus antecedentes de saúde (tempo de preenchimento de cerca de 5 minutos), será medida sua pressão arterial e realizadas fotos do seu couro cabeludo. Uma área do tamanho de uma moeda será raspada no seu cabelo para que possamos realizar a contagem dos fios. Durante as consultas de seguimento e ao final do tratamento esses procedimentos serão repetidos. Comparando o resultado dos questionários e as fotos poderemos avaliar qual tratamento foi mais eficaz e, dessa forma, contribuir para o avanço terapêutico na alopecia androgenética.

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. Sua identidade será mantida em sigilo. Você pode retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização e sem prejuízo.

Garantimos sigilo e privacidade dos dados confidenciais envolvidos.

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, Dra. Mariana Alvares Penha, no departamento de dermatologia da Unesp Botucatu, fone (14) 3882-4922.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome do entrevistado:

Assinatura:

Data: / /

Prof. Hélio Amante Miot

Mariana Álvares Penha

Assinatura

Assinatura

Prof. Hélio Amante Miot

R. Manoel Fernandes Cardoso, 790, casa 4.

Botucatu – SP

Telefone: 38134727

E-mail: heliomiot@fmb.unesp.br

Mariana Álvares Penha

R. Dr. Ranimiro Lotufo, 593.

Botucatu – SP

Telefone: (14) 981416460

E-mail: marianapenha@hotmail.com

Anexo 2. Protocolo do estudo

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

Responsáveis: Dra. Mariana A. Penha, Dr. Hélio A. Miot, Dr. Paulo M. Ramos

Iniciais: _____ Tel: _____ Data: _____

Ano de nascimento: _____ Peso: _____ Altura: _____

Fototipo: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V ☐ VI

Ascendência: ☐ Europa ☐ África ☐ Ásia ☐ Ameríndia

Escolaridade: ☐ Fundamental ☐ Médio ☐ Superior

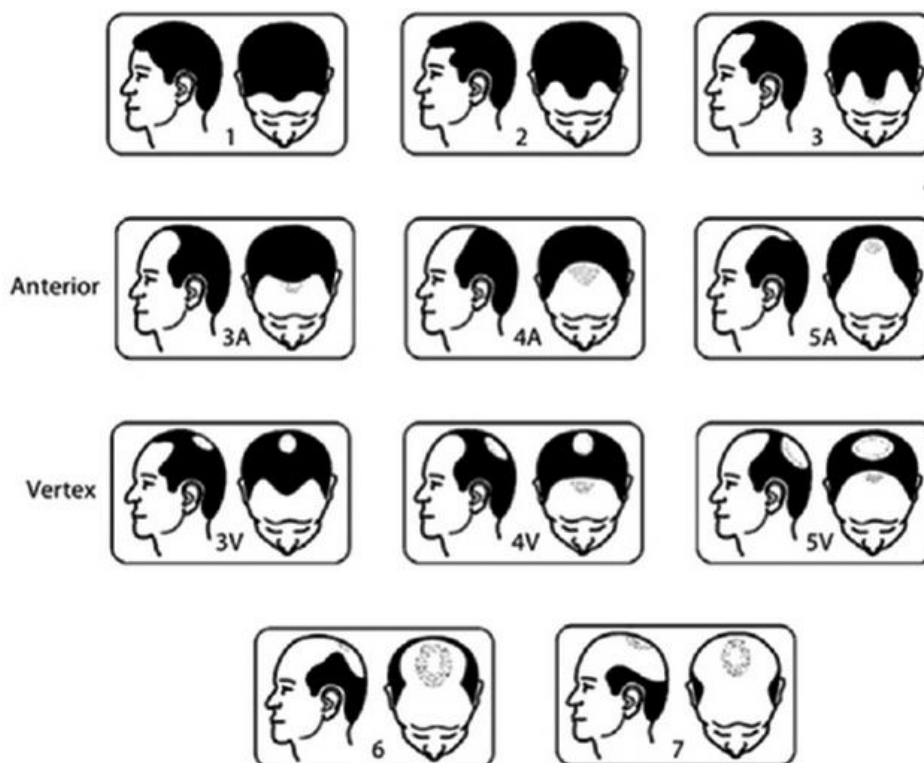
Tabagismo (anos/maço): _____

Comorbidades: _____

Medicações uso regular: _____

Pressão arterial: _____ Frequência cardíaca: _____

Classificação:



Visita 2 – 24ª semana

Efeitos colaterais:

Edema de membros inferiores: _____ Shedding: _____

Hipertricose: _____ Cefaleia: _____

Insônia: _____ Tontura: _____

Pesadelo: _____ Aumento de apetite: _____

Prurido: _____ Eczema: _____

Pressão arterial: _____	Frequência cardíaca: _____
Controle de adesão → Uso regular: ☐ Sim ☐ Não	
Retirou a medicação: _____	Entregou a medicação: _____
Cápsulas restantes: _____	Minoxidil restante (ml) _____

Anexo 3. Aprovação no CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Mariana

Alvares Penha **Área**

Temática:

Versão: 2

CAAE: 21811519.6.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.667.553

Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa. Alopecia androgenética (AAG) é a principal causa de queda de cabelo nos homens. Cerca de 50% dos homens com 50 anos e 80% com 70 anos apresentam sinais dessa doença. É uma alopecia não cicatricial, potencialmente reversível, na qual a densidade capilar diminui progressivamente, devido a miniaturização dos fios. (Hoffman, 2002) (Whiting, 1998) (Otberg 2007) Muitos tratamentos são descritos para AAG, dentre eles: minoxidil oral e tópico, finasterida oral e tópica, dutasterida, laser de baixa potência, microagulhamento, plasma rico em plaquetas e transplante capilar. Entretanto, somente a finasterida oral e o minoxidil tópico são medicamentos aprovados por órgãos regulatórios. (Adil, 2017) O uso do minoxidil oral para tratamento da AAG baseia-se no fato que em baixas doses ele produziria poucos efeitos cardiovasculares (Fleishaker, 1989), porém ainda mantendo efeitos tróficos no folículo piloso. Ele poderia ser uma opção para pacientes com intolerância ou baixa resposta ao tratamento tópico. Ainda não há ensaios clínicos, prospectivos, randomizados, comparativos entre o minoxidil oral e tópico. Nosso intuito é avaliar eficácia, segurança, tolerabilidade e aderência do minoxidil oral comparado ao minoxidil tópico para tratamento da AAG masculina.

Hipótese: O minoxidil oral em baixa dose pode apresentar uma maior concentração nos folículos capilares do que o minoxidil tópico, levando à uma maior ação terapêutica.

Será conduzido um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego (pacientes e investigadora principal – MAP), paralelo e monocêntrico, de seguimento longitudinal de 24 semanas.

Os pacientes serão randomizados (1:1) em dois grupos: minoxidil oral 5 mg ao dia (Comprimido de Loniten® fracionado em cápsula de 5 mg) e solução placebo para uso tópico 2x ao dia; minoxidil 5% solução (Pant®) 1ml 2x ao dia e comprimido placebo oral, 1 vez ao dia.

Antes do início do tratamento os pacientes serão submetidas à aferição de pressão arterial e frequência cardíaca de repouso e responderão questionário epidemiológico. As entrevistas ocorrerão após consentimento livre e esclarecido dos participantes considerando sempre o respeito devido à dignidade humana.

Serão realizadas fotografias digitais padronizadas (região frontal, vértex (coroa) e parietal a 45° e 90°), foto tricoscópica (na região do vértex utilizando equipamento Heine Delta 20 e câmera fotográfica Nikon D80). Essa mesma área será raspada deixando fios com 1 mm de comprimento (para contagem e avaliação de espessura dos fios) e será tatuada em dois pontos (norte e sul) com tinta vermelha para garantir reprodutibilidade da avaliação. Cabelos brancos serão tingidos de preto para facilitar avaliação. Esses mesmos parâmetros serão reavaliados em consulta ambulatorial na 24ª semana de tratamento. Além disso, os pacientes serão questionados e examinados para avaliação de crescimento de pelos em outras partes do corpo, edema e taquicardia.

Critério de Inclusão: Serão selecionadas 90 pacientes do sexo masculino, com idade entre 18 e 55 anos com diagnóstico de AAG, classificados na escala de Norwood Hamilton em 3V, 4V ou 5V, esclarecidos e concordantes em participar da pesquisa, durante atendimentos realizados no ambulatório de tricoses do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da UNESP (Botucatu - SP) nos anos de 2019 e 2020

Critério de Exclusão: Pacientes que realizaram tratamento prévio para queda de cabelo nos últimos 6 meses, hipertensos, cardiopatas, nefropatas, portadores de outras causas de queda de cabelo ou dermatoses no couro cabeludo não serão eletivos para participar do estudo. Serão descontinuados os pacientes que apresentarem efeitos adversos aos tratamentos que os impeçam de continuar o estudo.

Tamanho da amostra: 90 participantes (2 grupos de 45 participantes cada). página 02 de

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: - Avaliar se há superioridade entre os tratamentos: minoxidil 5mg/dia oral e minoxidil 5% solução na AAG masculina

Objetivo Secundário: - Avaliar perfil de segurança e tolerabilidade das medicações - Avaliar efeitos colaterais das drogas testadas - Descrição clínica e epidemiológica de portadores da AAG

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Hipertricose corporal Edema de tornozelos Hipotensão leve

Benefícios: Aumento da densidade capilar. Tratamento da alopecia androgenética. Avaliação da eficácia do tratamento tópico e oral. Aumento da adesão ao tratamento se medicamento oral.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo relevante, com metodologia de ECR. Apresenta custo de R\$35.655,00 para aquisição dos medicamentos (MINOXIDIL 5% SOLUÇÃO (PANT); e MINOXIDIL 10MG (LONITEN)) e placebos e a pesquisador informa que será financiamento próprio. Pesquisa avaliada e com anuência da FMB como instituição proponente e do HCFMB (onde a pesquisa será executada).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta termos obrigatórios. O TCLE foi readequado.

Recomendações:

Apresentar relatório final de atividades após finalização da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 22/10/2019, o Projeto de Pesquisa encontra-se APROVADO.

O Projeto de Pesquisa deverá ser iniciado após aprovação do CEP.

Ao final da execução da Pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1412598.pdf	18/10/2019 07:13:46		Aceito
Outros	ANUENCIAHCFMB.pdf	18/10/2019 07:09:43	Mariana Alvares Penha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	18/10/2019 07:04:45	Mariana Alvares Penha	Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.docx	18/10/2019 07:04:09	Mariana Alvares Penha	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	06/09/2019 12:37:31	Mariana Alvares Penha	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	06/09/2019 12:36:07	Mariana Alvares Penha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_final.doc	11/08/2019 01:42:25	Mariana Alvares Penha	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 29 de Outubro de 2019

Assinado por:

SILVANA ANDREA MOLINA LIMA

(Coordenador(a))