



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

Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers

**Avaliação do crescimento ungueal:
comparação entre biotina e minoxidil
tópico.**

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

Orientador: Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt
Co-orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

**Botucatu
2019**

Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers

Avaliação do crescimento ungueal: comparação
entre biotina e minoxidil tópico.

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

Orientador: Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt
Co-orientador: Prof. Dr. Helio Amante Miot

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Garbers, Luiz Eduardo Fabricio de Melo.

Avaliação do crescimento ungueal : comparação entre biotina e minoxidil tópico / Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Juliano Vilaverde Schmitt

Coorientador: Hélio Amante Miot

Capes: 40101029

1. Biotina. 2. Unhas - Crescimento. 3. Dermatologia. 4. Unhas - Fisiologia. 5. Minoxidil.

Palavras-chave: Biotina; Crescimento ungueal; Dermatologia; Fisiologia ungueal; Minoxidil.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	6
AGRADECIMENTOS ESPECIAIS.....	7
AGRADECIMENTOS.....	8
LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS.....	10
RESUMO.....	11
ABSTRACT.....	12
1. REVISÃO DE LITERATURA.....	4
1.1 Fisiologia ungueal.....	4
1.2 Fatores que influenciam o crescimento ungueal.....	7
1.3 Biotina.....	10
1.4 Minoxidil.....	11
1.5 Referências.....	13
2. OBJETIVOS.....	15
3. JUSTIFICATIVAS.....	16
4. MANUSCRITO.....	17
5. CONCLUSÕES.....	30
ANEXO 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	31
ANEXO 2: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP).....	32

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Luiz Henrique e Lidia, por todo o esforço e dedicação na minha formação. Nada seria possível sem seu apoio, sempre incondicional.

Ao meu irmão, Luiz Augusto, pelo apoio à distância e por toda a ajuda imprescindível com a informática para o meu trabalho.

A todos familiares e amigos que sempre me incentivaram durante todo o período, especialmente meus avós Ito e Edith, que sempre me apoiaram na busca dos meus sonhos com resiliência e foco.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, Prof. Juliano Vilaverde Schmitt,

Por toda dedicação e incentivo à ciência, aliados a um olhar único sobre a dermatologia e como ela deve ser conduzida. Fonte de apoio e inspiração para minha formação acadêmica.

À Doutora Anna Carolina Miola,

Por estar sempre presente, empenhada em sempre buscar o melhor para esse projeto através de suas correções e orientações durante seu desenvolvimento. Modelo a ser seguido pela sua assertividade e distinta capacidade nas diferentes áreas da dermatologia.

Ao professor Hélio Amante Miot,

Por todo apoio e dedicação desde o início da orientação. Pelo acolhimento, paciência e cuidado com nosso projeto. Exemplo de professor, dermatologista e pesquisador.

AGRADECIMENTOS

Aos residentes, contratados e docentes do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu,

Pelo apoio e aprendizado que recebi durante todo o projeto.

Ao Departamento de Dermatologia e à Faculdade de Medicina de Botucatu,

Pelo acolhimento e pelas oportunidades únicas de crescimento profissional que têm me proporcionado.

Trabalho desenvolvido no ambulatório de Dermatologia

HC-UNESP

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

Akt ou PKB – Protein Kinase B (proteína quinase B)

BAX – BCL2 Associated X (BCL-2 associado a proteína X)

BCL-2 – BCL2 Apoptosis Regulator (célula B de linfoma 2)

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CYR61 – Cysteine-Rich angiogenic inducer 61 (proteína rica em cisteína 61 kilodaltons)

dp – desvio-padrão

DUSP1 – Dual Specificity Phosphatase 1 (fosfatase específica dupla 1)

ERK - Extracellular Signal-Regulated Kinase (proteínas quinases reguladas por estímulos extracelulares)

FMB-Unesp – Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

IL-1 β – Interleukin 1 beta (interleucina 1 beta)

IL-2 – Interleukin 2 (interleucina 2)

JAK – Janus Kinase (janus quinase)

mTOR – Mechanistic Target Of Rapamycin (mecanismo alvo da rapamicina)

NOTCH - Notch (via de sinalização Notch)

PGE2 – Prostaglandin E2 (prostaglandina E2)

PTH – Parathyroid Hormone (paratormônio)

RNA – Ribonucleic acid (ácido ribonucleico)

SUA – Síndrome das unhas amarelas

STAT – Transducer and Activator of Transcription (transdutores de sinal e ativadores da transcrição)

TGF β – Transforming Growth Factor beta (fator transformador de crescimento beta)

TSH – Thyroid Stimulating Hormone (hormônio tireoestimulante)

UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor (fator de crescimento do endotélio vascular)

WNT – Wnt signaling pathway (via de transdução WNT)

RESUMO

Fundamentos: As unhas são anexos cutâneos queratinizados tendo um ritmo de crescimento de até 3 mm/mês nos quirodáctilos. Biotina é vitamina hidrossolúvel de fonte exógena, que provou aumentar a espessura da lâmina ungueal, sob regime de 2,5mg oral por 6-15 meses. O minoxidil tópico 5% 2x/dia, que tem ação comprovada no folículo piloso, foi pouco estudado na velocidade do crescimento ungueal. Não há estudos comparativos com biotina oral, ou de sua associação ao minoxidil tópico. Este estudo objetiva avaliar a eficácia do minoxidil tópico e biotina oral no aumento da velocidade de crescimento das unhas das mãos.

Casuística e métodos: Ensaio clínico quasi-experimental com desenho fatorial, aberto e paralelo, envolvendo 37 voluntários adultos saudáveis, alocados em 4 grupos: controle, minoxidil 5% tópico 2x ao dia exclusivo, biotina 2,5mg oral exclusiva e uso combinado, que foram comparados quanto à velocidade do crescimento ungueal do 2º e 4º quirodáctilos, quanto ao status basal, após 14 e 28 dias de tratamento.

Todos os indivíduos foram observados, sem intervenções, 14 dias após a inclusão, iniciando o tratamento após esse período, com duração de 28 dias, e reavaliações em 28 e 42 dias após a inclusão no estudo. A idade, sexo, dominância da mão, onicofagia dos pacientes foram levados em conta para comparação da velocidade de crescimento ungueal nos períodos de tratamento e no período sem intervenção, durante todo o estudo.

Resultados: Pré-tratamento, evidenciou-se crescimento basal mais pronunciado nas mãos dominantes e entre os onicofágicos. A velocidade de crescimento ungueal sofreu alteração nos primeiros 14 dias de intervenção com todos os tratamentos em comparação ao controle ($p < 0,01$), com resultados sustentados após 4 semanas, com estabilização do aumento do crescimento quando comparado com as primeiras duas ($p > 0,1$). O grupo minoxidil apresentou aumento de velocidade de 17%, contra 13% no grupo biotina e 15% quando combinados. Os grupos em uso de minoxidil ou biotina associada a minoxidil mostraram crescimento superior à biotina exclusiva em todo o período do estudo ($p < 0,05$). No entanto, não houve superioridade da associação quando comparada com o uso do minoxidil tópico exclusivo ($p > 0,1$).

Conclusão: Minoxidil e biotina resultaram em significativo aumento na velocidade do crescimento ungueal de quirodáctilos em adultos saudáveis. Houve superioridade para o minoxidil sobre a biotina, porém, sem vantagem na associação dos tratamentos.

Palavras-chave: Biotina, Crescimento ungueal, Dermatologia, Fisiologia ungueal, Minoxidil, Terapêutica.

ABSTRACT

Background: The nails are keratinized cutaneous attachments, their growth rate reaches up to 3 mm / month in the chirodactyls. Biotin is a water-soluble vitamin from an exogenous source that has been shown to increase the thickness of the nail plate under oral 2.5mg regimen for 6-15 months. Similarly to topical minoxidil 5% 2x / day, with proven action on the hair follicle, which has been poorly studied at the rate of nail growth. There are no comparative studies with oral biotin, or its association with other treatments. This study aims to evaluate the efficacy of topical minoxidil and oral biotin in increasing the growth velocity of fingernails.

Methods: Quasi-experimental, factorial, open and parallel clinical trial involving 37 healthy adult volunteers, allocated into 4 groups: control, minoxidil 5% topical 2x daily exclusive, oral 2.5mg exclusive oral and combined use, which were compared for nail growth velocity of the 2nd and 4th chirodactyls, as to basal status, after 14 and 28 days of treatment.

All subjects were observed without intervention for 14 days after inclusion, starting treatment after this period, lasting 28 days, and reassessments at 28 and 42 days after inclusion in the study. Patients' age, gender, hand dominance, onychophagy were taken into account when comparing nail growth velocity in the treatment and non-intervention periods throughout the study.

Results: Pretreatment showed more pronounced basal growth in the dominant hands and among the onychophagic ones. Nail growth velocity changed in the first 14 days of intervention with all treatments compared to control ($p < 0.01$), with sustained results after 4 weeks, with no difference as to the first two ($p > 0.1$). The minoxidil group showed a 17% increase in speed, against 13% in the biotin group and 15% when combined. Groups using minoxidil or minoxidil-associated biotin showed higher growth than exclusive biotin throughout the study period ($p < 0.05$). However, there was no superiority of the association compared with the use of topical minoxidil alone ($p > 0.1$).

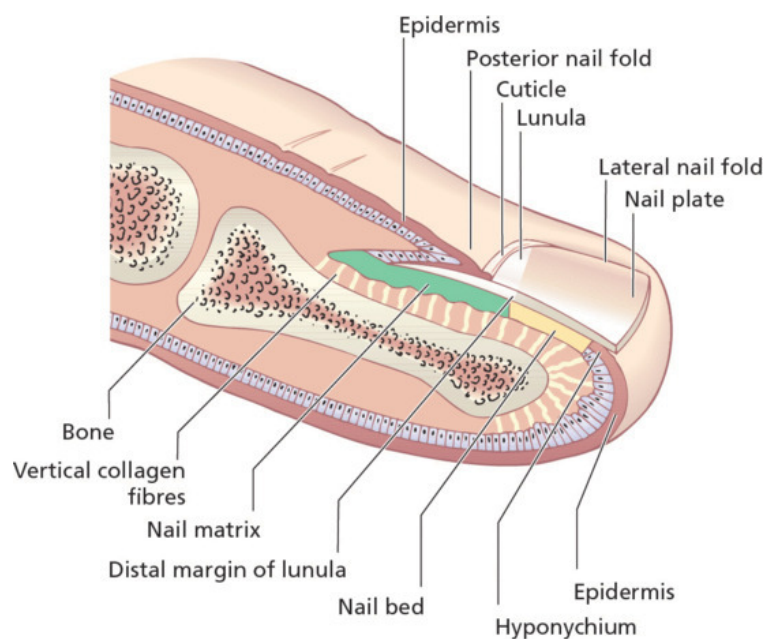
Conclusion: Minoxidil and biotin resulted in a significant increase in the speed of nail growth in healthy adults. There was superiority to minoxidil over biotin, but without advantage in the combination of treatments.

Keywords: Biotine, Dermatology, Nail Growth, Nail physiology, Minoxidil, Therapy.

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Anatomia e fisiologia ungueal

A unha humana, assim como os pelos, é um apêndice cutâneo produzido por epitélio germinativo e composto por cerca de 25 camadas de queratina, dispostas em diferentes orientações(1). Sua resistência é proveniente do grau de hidratação da lâmina e a alta concentração de matriz proteica sulfatada, principalmente cistina(2). O aparato ungueal é composto por: leito, matriz, hiponíquio, prega ungueal proximal (figura 1)(1). A lâmina, embora seja sítio de muitas dermatoses e esteja relacionada a 10% de todas as condições dermatológicas, não é considerada um componente do aparato ungueal.



Rook's Textbook of Dermatology 9e © 2016 John Wiley & Sons, Ltd

Figura 1. Composição do aparato ungueal (Fonte: Rook's Textbook of dermatology 9ª edição).

A matriz é formada por epitélio simples e localiza-se profundamente no meio da falange distal(2). É coberto proximalmente pela prega ungueal e distalmente pela lúnula, e apresenta como função a formação da lâmina ungueal(4). A prega ungueal proximal é uma invaginação no dorso do última falange que protege a matriz e aproximadamente 25% da lâmina ungueal que esta abaixo da prega(3). A cutícula ou eponíquio é considerada um componente da prega

ungueal proximal que possui função de selante e barreira protetora contra a entrada de microorganismos(1).

O hiponíquio é uma fina camada da epiderme entre o leito ungueal e a margem final da borda distal da lâmina(2), com função semelhante ao eponíquio. A fragilidade dessa barreira causa onicólise, fator facilitador da onicomiose (figura 2)(4).

Por último, há o leito ungueal, que compreende a porção distal da matriz ou o final da lúnula e se estende até o hiponíquio(5). Contribui com aproximadamente 20% na composição da massa ventral de queratina da lâmina, sendo importante tanto para sua resistência quanto para sua fixação(5).

A composição da unha inclui tanto queratina dura como a dos pêlos quanto a mole relacionada à pele(6). Na porção intermediária da lâmina, são encontradas proteínas com alta concentração de enxofre, tirosina, glicina, cistina e a trico-hialina(3). Tipos diferentes de queratina são expressos em diferentes regiões da unidade ungueal(3): a queratina encontrada em pelos compõe 80 – 90% da lâmina ungueal, enquanto a queratina epidérmica contribui com somente 10 – 20% (3). As fibras de queratina são orientadas em três camadas, na porção ventral e na dorsal em forma de treliça, e na região intermediária paralelas e perpendiculares ao eixo de crescimento(1). A massa total de enxofre chega a 10% da composição da lâmina ungueal(1). As pontes de dissulfeto-cistina contribuem para a resiliência ungueal, unindo as fibras de queratina e formando uma lâmina forte para tensões do dia-a-dia(7). O cálcio somente contribui com 0,2% da lâmina, não tendo papel importante na resistência(8). Prova disso é o fato que envelhecer traz níveis de cálcio maiores, e esse é justamente o período no qual as queixas de unhas fracas são mais exacerbadas(8). Por outro lado, o grau de hidratação aliado à sulfatação da matriz proteica são os maiores fatores contribuintes para a resistência da lâmina(9). A concentração de água varia muito, desde 16% com uma relativa fragilidade ungueal até 25% gerando flexibilidade estrutural(2).

Tradicionalmente, as afecções ungueais dividem-se em afecções da matriz ungueal e do leito ungueal (tabela 1)(1). A importância dessa distinção deve-se primeiramente para a melhor detecção da alteração e posterior correlação com uma provável doença sistêmica ou cutânea(7).

Tabela 1. Afecções leito e matriz ungueal (Fonte: Dermatologia – Jean L. Bologna).

Matriz Ugueal	Leito Ugueal
Linhas de Beau	Onicólise
Pitting	Hiperqueratose subungueal
Estrias e Fissuras Longitudinais	Leuconíquia aparente
Traquioníquia	Hemorragia em estilhaço
Coiloníquia	
Onicomadese	

Sinais semiológicos encontrados no leito ungueal incluem: hemorragias em estilhaço, linhas de Muehrcke, unhas de Terry e onicólise(10). Hemorragias em estilhaço se correlacionam com endocardite bacteriana subaguda, hemocromatose, escorbuto e, principalmente, trauma(9). As unhas de Terry classicamente apresentam-se em doentes hepáticos crônicos(2). Já as linhas de Muehrcke, inicialmente indicativas de hipoalbuminemia, atualmente também foram identificadas na Acrodermatite Enteropática e em pacientes desnutridos(2). As principais alterações do aparato ungueal em frequência são: onicomicoses e verrugas vulgares(6).



Rook's Textbook of Dermatology 9e © 2016 John Wiley & Sons, Ltd

Figura 2. Onicomicoses (Fonte: Rook's Textbook of dermatology 9ª edição).

A lâmina ungueal é a último anexo cutâneo a ser afetado por desbalanços nutricionais(3). Apresenta uma clinica exuberante de alterações que incluem: linhas de Beau, onicomadese, onicorrexe, traconíquia, coiloníquia e esfarelamento(3). Linhas ou sulcos de Beau são os sinais mais comuns da prática médica, no entanto são pouco específicos(3). A duração da injúria sobreposta é apresentada como a largura do sulco e a profundidade relativa a sua intensidade(6). Coiloníquia é o estado em que as unhas são delgadas, planas e em formato de colher devido à eversão para cima das suas margens laterais, podendo ser congênito ou adquirido secundário, principalmente, a grave deficiência de ferro(6). Traquioníquia é uma

anormalidade específica da superfície da lâmina ungueal caracterizada por aspereza homogênea difusa com estrias longitudinais formando unhas opacas, sem brilho e, geralmente, finas(6). Onicomadese consiste no destacamento espontâneo e indolor da porção proximal da lâmina, na maioria das vezes traumática(1). Já a onicorrexe que se caracteriza pelo afinamento ungueal, estrias longitudinais e fissuras são encontradas, no envelhecimento (menos intensa), líquen plano, insuficiência vascular e tumores que comprimem a matriz ungueal(1).

1.2 Fatores que influenciam o crescimento ungueal

A unha é uma estrutura dinâmica que mantém sua mitose durante toda a vida. A velocidade desse fenômeno fisiológico é influenciada por uma série de fatores como doenças de base, uso de medicamentos, sexo, idade, traumas, infecções, doenças endocrinológicas, nutrição, tabagismo, gestação, período do dia, estações do ano, entre outros inúmeros fatores(1).

O crescimento das unhas dos quirodactilos é em média 0,1mm ao dia, totalizando 3 mm ao mês, com menor velocidade nos primeiro e quinto quirodáctilos (figura 3)(11). Dessa forma a troca total da lâmina ungueal deve demorar entre 4 e 6 meses(11). Por sua vez, a unha do pododáctilo cresce 0,3 até 0,5 desta velocidade(11).

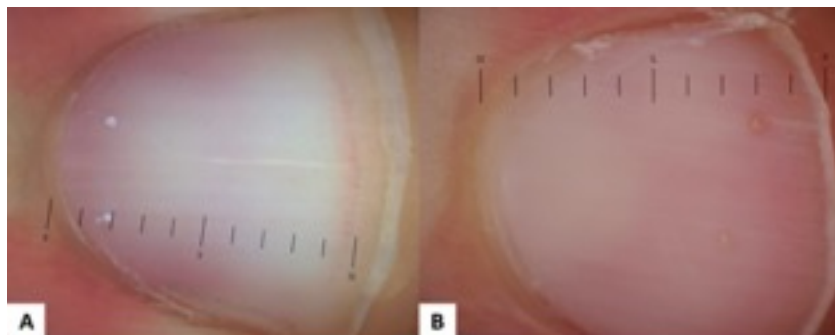


Figura 3. Imagens representativas do registro das medidas de crescimento ungueal. A. Marcação inicial. B. Avanço da marcação após 42 dias (Fonte: Departamento de Dermatologia-FMB-Unesp).

Múltiplas doenças ungueais são capazes de reduzir seu crescimento, como síndrome das unhas amarelas (SUA), líquen plano e onicomicose(3). Destas, a SUA se destaca, pois o espessamento ungueal consequente ao crescimento lentificado da síndrome evidencia a forte correlação entre crescimento ungueal e espessura da lâmina(3). Já na última, o crescimento ungueal lentificado é fator predisponente às infecções fúngicas, o que justificaria a maior

incidência desta afecção com o envelhecer, já que fisiologicamente é esperado que após os 25 anos de idade a velocidade de crescimento linear ungueal se reduza em 0.5% ao ano (3).

Fatores constitucionais, genéticos e sistêmicos também são capazes de imprimir um ritmo de crescimento menor, devendo destacar-se o sexo feminino, lactação, hipotireoidismo e doenças crônicas de base(2). A redução no crescimento ungueal também é observada com o uso das medicações: metotrexato, azatioprina, cicloporina, retinoides, lítio, zidovudina, sulfasaminas e heparina (12).

Por outro lado, há condições que propiciam um crescimento ungueal acelerado como hipertireoidismo, gravidez, avulsão traumática da unha, e condições dermatológicas tais como psoríase, pitíriase rubra pilar e hiperqueratose epidermolítica(2) (figura 4). Na psoríase, por exemplo, é demonstrado que unhas afetadas com pitting ou onicólise crescem mais num mesmo paciente(13). Na verdade, a onicólise independentemente da etiologia é um significativo preditor de maior crescimento ungueal(2).



Rook's Textbook of Dermatology 9e © 2016 John Wiley & Sons, Ltd

Figura 4. Psoríase ungueal (Fonte: Rook's Textbook of Dermatology 9ª edição).

Recentemente, a literatura tem destacado o uso de antifúngicos, como terbinafina, fluconazol e itraconazol, e seus efeitos no aumento da velocidade de crescimento da lâmina ungueal(10). Outras medicações com tais efeitos, mas ainda incertos, seriam: levodopa, cálcio e vitamina D, contraceptivos e cisteína(2).

Existe pouca informação disponível sobre como suplementos nutricionais podem afetar diferentes distúrbios ungueais. A biotina, ou vitamina H (devido a Haut, pele em alemão), aumentou a espessura da lâmina ungueal em 25% em pacientes com síndrome das unhas frágeis que fizessem o uso de 2,5mg ao dia por 6 a 15 meses, com resultados promissores após o uso por dois meses(14).

A biotina, um membro da família da vitamina B, como já destacado, aumenta a espessura da lâmina ungueal, reduzindo a sua fragilidade e propiciando um crescimento linear maior(6). Humanos não conseguem sintetizar essa vitamina, de forma que sua fonte seria a alimentação e a síntese da microbiota intestinal(6). Sua carência é incomum e está associada a nutrição parenteral total por longos períodos, consumo de grande quantidade de ovos brancos crus, desnutrição severa e erros inatos do metabolismo(6). Sua ação na formação de uma lâmina ungueal mais resistente ocorre com 2 meses de tratamento e é resultado da melhor síntese de lipídios que propiciam ligações na lâmina ungueal dos queratinócitos(3).

Unhas frágeis são uma queixa frequente em mulheres acima de 50 anos, afetando em média 30% das mulheres nessa faixa etária(3)(14). Destaca-se como fatores associados a condição: sexo feminino, envelhecimento, psoríase, atopia, líquen plano, alopecia areata, esclerodermia, Doença de Darier e deficiência de vitaminas A, B, C, D, E e H(2).

Fragilidade ungueal é frequentemente causada por microtraumas resultantes do trabalho diário, como no caso de pedreiros, carpinteiros, fotógrafos, pintores e faxineiros(1). Nesses últimos, observa-se a sinergia entre traumas e solventes ou soluções que modificam a concentração de queratina, quebram aminoácidos e desidratam a camada superficial(3). O mesmo ocorre com mulheres com hábitos excessivos de lavagem das mãos, uso de esmaltes e removedores químicos(2).

O tratamento consiste primeiramente em buscar a causa base da síndrome das unhas frágeis e tratá-la(3). Nesse contexto, reposição de sulfato ferroso só teria benefício se os níveis de ferritina estiverem abaixo de 10ng/mL e a suplementação de cálcio não tem efetividade(6). Ainda sem eficácia comprovada, há a opção de hidratantes ungueais compostos por lanolina, petrolatum e umectantes, como glicerina e propilenoglicol(1).

Não deve-se esquecer das medidas terapêuticas comportamentais que incluem: reduzir o contato com água, o uso de luvas de algodão dentro de luvas de látex, não retirar as cutículas, cortar as unhas em uma só orientação, evitar manicure com instrumentos apontados, evitar o uso prolongado de unhas artificiais, manter unhas sempre pequenas e evitar o uso de polidores ungueais (no máximo duas vezes ao mês)(1).

Recentemente, o uso de minoxidil tópico 5% duas vezes ao dia por 2 meses, mostrou acentuação do crescimento ungueal(11). Fator creditado à provável capacidade da substância em aumentar o fluxo sanguíneo para a região da matriz(11).

Dessa forma, o tratamento padrão exige, em um primeiro momento, a união de medidas protetivas e tratamento da condição de base, se existente(3). Posteriormente, a reposição de vitaminas torna-se elemento aditivo, sendo a biotina a vitamina com maior evidência científica

na literatura, e atualmente o minoxidil tópico como alternativa viável, barata e disponível(1)(2)(3)(7)(17).

1.3 Biotina

A Biotina, também conhecida como vitamina B7 ou vitamina H, é hidrossolúvel e co-fator essencial para a enzima piruvato carboxilase em múltiplas vias metabólicas, como a glicogenólise, sintetização de ácidos graxos e catabolismo de ácidos graxos, pois transporta o dióxido de carbono(15)(16)(17). Devido ao seu baixo custo e fácil disponibilidade, a biotina tem se tornado cada vez mais comum em produtos cosméticos(6). Embora não ocorra toxicidade com o uso de altas doses, o real benefício da sua suplementação se mantém incerto(1).

A estrutura química da biotina é composta por um anel heterocíclico de tetraidrotiofeno ligado a um anel ureído com grupamento carboxílico ligado ao anel de tetraidrotiofeno (figura 5) (17).

Fontes de biotina incluem a síntese por bactérias intestinais e alimentos ricos nessa vitamina precursora de queratina, tais como: nozes, legumes, cereais, arroz integral, leite e gema do ovo(15). Toda a biotina ingerida é absorvida, mesmo se em altíssimas doses (2)(3). Além disso, tem absorção intestinal, metabolização hepática e excreção renal(2). Sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1 hora e 50 minutos(2). A biotina administrada por via oral tem biodisponibilidade sistêmica em torno de 50% da sua dose ingerida(2). A falta de evidencia científica impossibilita estabelecer a quantidade diária de ingestão adequada(17).

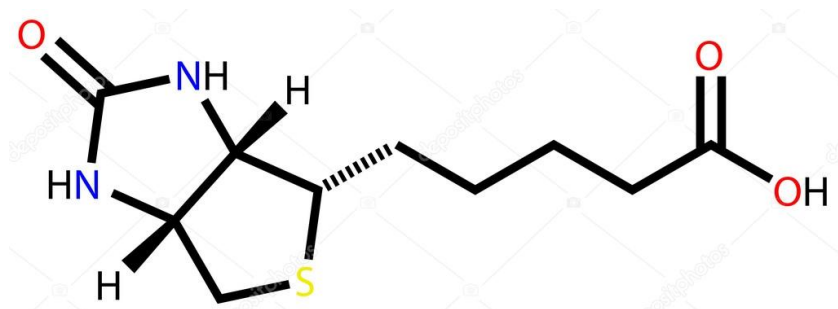


Figura 5. Estrutura química da biotina (Fonte: site - <https://br.depositphotos.com/13280409/stock-illustration-biotin-vitamin-h-or-b7.html>).

A deficiência de biotina pode ser adquirida ou congênita(17). Mesmo rara, a deficiência adquirida é possível quando o indivíduo é exposto a uma dieta rica em ovos crus, graças à alta concentração da proteína avidina que se liga a biotina impedindo sua absorção a nível

intestinal(15). Outros estados que podem causar hipovitaminose B7 são a gravidez, alcoolismo, uso de anticonvulsivantes, isotretinoína e uso prolongado de antibióticos(17). Já a deficiência congênita é herança autossômica recessiva, que se apresenta clinicamente até seis semanas de vida e consiste em uma condição grave, algumas vezes fatal, conseqüente à carência de biotinidase ou holocarboxilase sintetase(17). Clinicamente, apresenta-se como alopecia, erupções eczematosas, dermatite seborreica, conjuntivite e múltiplos sintomas neurológicos como: depressão, letargia, hipotonia e convulsões(15). Manifestações cutâneas sempre antecedem as neurológicas(15).

Em altas doses, a biotina inibe citocinas (IL-1 β e IL-2), estimula diferenciação epidérmica e mantém o crescimento epidérmico além de estimular células mononucleares em sangue periférico de adultos saudáveis(16).

Tem seu uso em varias condições ungueais, tais como a síndrome das unhas frágeis e traquioníquia com resultados promissores em aumento de espessura e resistência da lâmina ungueal(15). Foi utilizada a dose de 4,5mg ao dia em crianças com dermatite atópica, mostrando melhora no prurido e na xerose cutânea(6).

Vários exames laboratoriais utilizam a ligação entre a biotina e a estreptavidina para aumentar sua sensibilidade, de tal forma que altos níveis plasmáticos de biotina suplementada podem competir com a biotina dos imuno-ensaios(17). Falsos positivos e falsos negativos são esperados em níveis de troponina, redução dos valores de TSH, PTH e peptídeo natriurético humano tipo B (BNP)(15). Sendo esses exames normalizados após a suspensão por 7 dias da reposição de biotina(17).

Os níveis séricos normais variam de 400 até 1200 ng/L(6). A deficiência é conceituada como níveis menores que 200 ng/L, no entanto, os níveis plasmáticos variam muito, tornando-os pouco fidedignos(15). O modo mais acurado de medida consiste na excreção urinária do metabólito ácido 3-hidroxiisovalerato (níveis normais: 195 μ mol/24h)(16).

Uma revisão sistemática com vários estudos comprovaram o aumento do crescimento tanto ungueal quanto capilar com a suplementação do nutriente em indivíduos com síndrome das unhas frágeis (15)(17). De modo geral, indivíduos com deficiência congênita necessitam de doses 10 vezes mais altas se comparados com o grupo com patologias capilares ou síndrome das unhas frágeis para conseguirem o mesmo efeito (17). No entanto, ainda não foi provada a eficácia da reposição de biotina em adultos saudáveis(15).

1.4 Minoxidil

O minoxidil originalmente foi desenvolvido como uma medicação oral para a hipertensão(18)(figura 7). Durante seu uso, foi identificado um peculiar efeito colateral: a hipertricose(19). Dessa maneira, com o passar dos anos, tornou-se uma modalidade terapêutica muito utilizada para a alopecia androgenética em ambos os sexos(20)(21). É convertido no hepatócito em sulfato de minoxidil que é o metabólito ativo e agonista do canal de potássio sensível à adenosina trifosfato(18). Essa ação relaxa o músculo liso peri-arteriolar na bainha da raiz externa do folículo piloso, gerando vasodilatação. Inicialmente a esse efeito foi creditado a efetividade da substância, no entanto, recentemente, descobriu-se que somente um dos canais de potássio seriam sensíveis ao minoxidil(19).

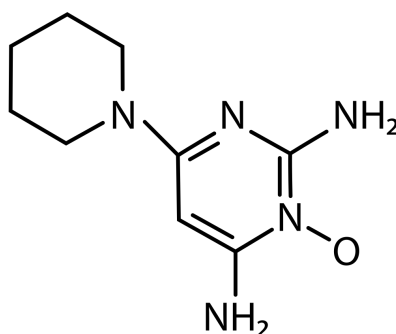


Figura 7. Estrutura química do minoxidil. (Fonte: site - https://en.m.wikipedia.org/wiki/File:Minoxidil_variant_formula.svg).

Observou-se que o minoxidil é capaz de aumentar a expressão do VEGF na papila dérmica, gerando angiogênese(22). Nessa mesma topografia do extrato cutâneo, aumenta a relação Bcl-2/Bax e ativa ERK e Akt inibidores da enzima lisil-hidroxilase, estimulando a fibrose local(22). Além disso estimula PGE2 e leucotrieno B4 prolongar a fase anágena(22).

Estudos recentes observaram que diversos genes, incluindo genes indutores de estresse oxidativo e fatores de crescimento (CYR61 e DUSP1), junto aos RNAs não codificadores são supra-regulados sinalizando o aumento na síntese de queratina após tratamento com minoxidil tópico(22).

As vias reguladas negativamente incluíram a IL-6, responsável pela inflamação, a Notch e a Wnt(22). A diferenciação dos queratinócitos ocorre pela ativação do Notch e a sinalização de Wnt direciona a morfogênese do folículo piloso, a diferenciação do fio de cabelo, a indução e a manutenção do ciclo capilar(22). Todas essas ações propiciariam a perda capilar e são inibidas com a manutenção do uso do minoxidil(23).

A ativação do mTOR, importante proliferador e ativador das células-tronco, e a inibição do JAK/STAT, responsável pela proliferação, diferenciação e senescência celular, promovem

crescimento capilar sustentado a partir de alguns meses de tratamento(22). Vale ressaltar que o minoxidil tóxico tem ações em genes diferentes em sítios distintos do couro cabeludo(22).

Aproximadamente metade dos pacientes em uso de minoxidil apresentam redução da queda capilar e, mesmo que em pequeno número, repilação de áreas de alopecia(21). A solução de minoxidil é composta por: etanol, água e propilenoglicol, nas apresentações de 2% e 5%(19), devendo ser usado duas vezes ao dia por pelo menos 4 a 6 meses(21). O efeito máximo é observado em aproximadamente 1 ano(21).

A substância tem raros efeitos colaterais: prurido local, dermatite de contato, eritema, hipertricose facial e ressecamento do couro cabeludo(19). Não deve ser utilizado em gestantes devido a falta de evidência científica que garanta segurança(22). O minoxidil é excretado no leite materno em baixíssimas quantidades, podendo ser utilizado na lactação(19).

1.5 Referências

1. Cashman MW, Sloan SB. Nutrition and nail disease. *Clin Dermatol.* 2010;28(4):420–5.
2. Geyer AS, Onumah N, Uyttendaele H, Scher RK. Modulation of linear nail growth to treat diseases of the nail. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(2):229–34.
3. Iorizzo M, Pazzaglia M, M Piraccini B, Tullo S, Tosti a. Brittle nails. *J Cosmet Dermatol.* 2004;3(3):138–44.
4. Buzalaf MAR, Pessan JP, Alves KMRP. Influence of growth rate and length on fluoride detection in human nails. *Caries Res.* 2006;40(3):231–8.
5. Orentreich N, Markofsky J, Vogelmann JH. The Effect of Aging on the Rate of Linear Nail Growth. *J Invest Dermatol.* 1979;73(1):126–30.
6. Hou N, Ch HC, Oon HH. Biotin. *Int J Dermatol.* 2015;12(1).
7. Rauch C, Cherkaoui Rbati M. Physics of nail conditions: why do ingrown nails always happen in the big toes? *Phys Biol.* 2014;11(6):066004.
8. Yaemsiri S, Hou N, Slining MM, He K. Growth rate of human fingernails and toenails in healthy American young adults. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2010;24(4):420–3.
9. Yu HJ, Kwon HM, Oh DH, Kim JS. Is slow nail growth a risk factor for onychomycosis? *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(4):415–8.
10. Oon HH, Tan HH. Iontophoretic terbinafine delivery in onychomycosis: Questionable nail growth. *Br J Dermatol.* 2010;162(3):699–700.
11. Aiempnakit K, Geater A, Limtong P, Nicoletti K. The use of topical minoxidil to accelerate nail growth: a pilot study. *Int J Dermatol.* 2017;56(7):788–91.
12. Sánchez-Moreno EC, Marioni-Manriquez S, Fernández-Martínez RF, Moreno-Coutiño G. Accelerated nail growth rate in HIV patients. *Int J Dermatol.* 2017;56(5):524–6.
13. Yu H-J, Kwon H-M, Oh D-H, Kim J-S. Is slow nail growth a risk factor for

- onychomycosis? *Clin Exp Dermatol*. 2004 Jul;29(4):415–8.
14. Gequelim GC, Kubota CY, Sanches S, Dranka D, Mejia MM, Sumiya FM, et al. Perception of brittle nails in dermatologic patients: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2013 Dec;88(6):1022–5.
 15. Patel DP, Swink SM, Castelo-Soccio L. The Use of Biotin for Hair Loss. *Ski Appendage Disord*. 2017;3(3):166–9.
 16. Lipner SR. Rethinking biotin therapy for hair, nail, and skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jun;78(6):1236–8.
 17. Lipner SR, Scher RK. Biotin for the treatment of nail disease: what is the evidence? *J Dermatolog Treat*. 2018 May 19;29(4):411–4.
 18. Dhurat R, Chitallia J, May TW, Jayaraaman AM, Madhukara J, Anandan S, et al. An Open-Label Randomized Multicenter Study Assessing the Noninferiority of a Caffeine-Based Topical Liquid 0.2% versus Minoxidil 5% Solution in Male Androgenetic Alopecia. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;30(6):298–305.
 19. Hordinsky M, Donati A. Alopecia areata: An evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(3):231–46.
 20. Gupta AK, Carviel J, Abramovits W. Treating Alopecia Areata: Current Practices Versus New Directions. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(1):67–75.
 21. Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):136–141.e5.
 22. Stamatias GN, Wu J, Pappas A, Mirmirani P, McCormick TS, Cooper KD, et al. An analysis of gene expression data involving examination of signaling pathways activation reveals new insights into the mechanism of action of minoxidil topical foam in men with androgenetic alopecia. *Cell Cycle*. 2017 Sep 2;16(17):1578–84.
 23. Vañó-Galván S, Camacho F. Novedades terapéuticas en tricología. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Apr;108(3):221–8.

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar comparativamente a eficácia do minoxidil 5% tópico e da biotina 2,5mg oral no aumento da velocidade de crescimento ungueal dos quirodáctilos em adultos hígidos por 28 dias.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Correlacionar sexo, idade e onicofagia ao crescimento ungueal com o uso das medicações do estudo.
2. Comparar o crescimento ungueal do segundo e quarto quirodáctilo bilaterais com o uso de minoxidil 5% tópico em duas aplicações diárias, biotina 2.5 mg via oral uma vez ao dia e sua associação.

3. JUSTIFICATIVAS

Na indústria farmacêutica existem diversos produtos, vitaminas e formulações, como alternativas para auxiliar ou promover o crescimento ungueal. No entanto, há poucos estudos com metodologia criteriosa, bem como ensaios clínicos corroborando a eficácia de tais tratamentos no crescimento ungueal.

Não obstante, esses produtos se mostram na prática pouco efetivos, seja pela aderência dos pacientes, debilitada devido a longitudinalidade do tratamento, pelo preço ou pelo tempo necessário para o início dos resultados.

Nesse universo, buscamos comparar a biotina, uma alternativa consagrada e atualmente a primeira linha para o estímulo da matriz ungueal, com o minoxidil tópico, sendo esse último, uma proposta inovadora com poucos trabalhos no mundo que avaliaram sua ação.

O incremento na velocidade do crescimento da lâmina ungueal, na prática clínica, pode ser um adjuvante na terapêutica das onicomicoses, na recuperação de cirurgias da unha ou no tratamento de distrofias ungueais.

Além dos resultados individuais dos grupos, será avaliada a associação do minoxidil tópico com a biotina, tentando constituir uma nova linha de tratamento com resultados comprovados advindos de metodologia científica criteriosa.

4. MANUSCRITO

Formato: Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology

Section: Original article

Title: Efficacy of 2.5mg oral biotin versus 5% topical minoxidil in increasing nail growth rate.

Running head: Biotine *versus* minoxidil in nail growth.

Conflicts of interest: no conflict of interest to declare

Counting: words = 2812; tables = 2; figure =3

Authors: LEFM Garbers¹, AC Miola¹, PCR Dias¹, LDA Miot¹, HA Miot¹, JV Schmitt¹

¹ Department of Dermatology and Radiotherapy, FMB-UNESP, Botucatu, SP, Brazil.

Funding Sources: This research was supported by the authors.

Corresponding author:

Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers

Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Botucatu Medical School - Unesp

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

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

Mail address: legarbers@gmail.com

Abstract

Background: The reduced growth rate of fingernails can lead to nail plate fragility with aesthetic and functional harm. Biotin is a water-soluble vitamin from an exogenous source, which has proven to increase the thickness of the nail plate, and its action on the speed of nail growth has not yet been investigated. Topical minoxidil 5% 2x / day promoted increase of nail growth rate. There are no comparative studies with oral biotin, or its association with minoxidil 5%.

Objective: To evaluate the efficacy of topical minoxidil and oral biotin in the improvement of growth rate of the fingernails.

Methods: A quasi-experimental clinical trial with open and parallel factorial design involving 37 healthy adult volunteers, allocated in one of the four groups: control, only topical minoxidil 5% b.i.d., only oral biotin 2.5mg/day and combined use of both treatments, which had the speed of nail growth of the 2nd and 4th fingernails compared at 14 (T14) and 28 (T28) days. The nail growth rate was compared between the treatments and two weeks before the intervention, as well as regarding sex, age, dominant hand and nail biting, by a generalized linear model of mixed effects. This study was recorded in the Brazilian Registry of Clinical Trials (REBEC: no. RBR-63hk5w).

Results: We observed more pronounced growth in the dominant hands, and among the nail biters. The nail growth rate was higher in both treatments at T14 and T28, when compared to controls ($p > 0.1$). The minoxidil group promoted an increase in the speed of nail growth of about 17%, against 13% in the biotin group and 15% when both drugs were combined. The groups treated with minoxidil or biotin associated with minoxidil showed superior growth when compared to exclusive biotin throughout the whole period of the study ($p < 0.05$). There was no superiority of the association when compared to exclusive minoxidil ($p > 0.1$). There were no *dropouts* or adverse effects reported. Participants who used minoxidil did not report periungual erythema.

Conclusion: Minoxidil and biotin increase the growth rate of fingernails in healthy adults. There is superiority of minoxidil over biotin, however, additive effect was not observed.

Keywords: *Biotine, Dermatology, Nail Growth, Nail physiology, Minoxidil.*

Introdução

A velocidade de crescimento ungueal nos quirodáctilos é cerca de 3 mm/mês, sendo influenciada por características como sexo, mão dominante, atividades profissionais e traumas (ex.: onicofagia, trabalhos manuais)(1)(2)(3).

As unhas são importantes na funcionalidade da mão humana ao darem sustentação às poupas digitais, permitindo maior precisão e firmeza na manipulação de objetos(4)(5). Além disto, tem função estética preponderante no sexo feminino(6)(7). Sendo assim, o crescimento lento das unhas poderia ter impactos funcionais ao favorecer a fragilidade das unhas e retardar a renovação da lâmina porventura desgastada, traumatizada, infectada ou colonizada por fungos(4)(8)(9).

Existem poucos estudos que avaliaram de forma padronizada medidas farmacológicas para acelerar o crescimento ungueal(10). Porém, a biotina aumentou a espessura da lâmina ungueal, quando administrada oralmente na dose de 2,5mg oral por 6-15 meses(10)(11). Entretanto, sua ação na velocidade do crescimento ungueal ainda não foi investigada (12)(13).

Minoxidil tópico 5% 2x/dia promoveu aumento da velocidade de crescimento ungueal, porém não há estudos comparativos com biotina oral, ou de sua associação com outros tratamentos (10)(14).

No presente estudo, avaliamos o comparativamente a eficácia do minoxidil 5% tópico e a biotina 2,5mg oral no aumento da velocidade de crescimento ungueal dos quirodáctilos em adultos hígidos por 28 dias.

Material e Método

TIPO DE ESTUDO

Estudo quasi-experimental, aberto, fatorial, controlado, não randomizado conduzido no Hospital das Clínicas de Botucatu no ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Medicina da UNESP, envolvendo 37 participantes. O trabalho foi submetido e aprovado no comitê de ética do HC-UNESP.

PARTICIPANTES

Foram incluídos adultos entre 25 e 65 anos de idade, de ambos os sexos, hígidos, recrutados por conveniência no hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-UNESP). Foram excluídos gestantes ou lactentes, tabagistas ativos, alcoolistas ativos, indivíduos com alterações ungueais, pacientes que utilizam medicamentos estabelecidos pela literatura que alteram o crescimento ungueal e alérgicos aos tratamentos utilizados no estudo.

AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO UNGUEAL

A avaliação do crescimento ungueal ocorreu em 4 momentos: 0, 14, 28 e 42 dias. As medidas foram realizadas por meio de dermatoscópio Heine Delta 20 Plus versão 2014 e as fotos foram realizadas por câmera de Nikon D5200, utilizando conector apropriado. As imagens produzidas foram processadas pelo software ImageJ e os dados obtidos alimentaram planilha em Microsoft Excel 2018. A avaliação de milímetros de crescimento foi realizada por conversão pixels do software.

No total foram avaliados 37 participantes e a cada avaliação foram computadas 148 unhas sendo o segundo e quarto quirodáctilos bilaterais, gerando um total de 592 medidas ungueais, uma vez que em cada lamina ungueal foram realizadas 2 marcações(Figura 1). As unidades de estudo avaliadas foram os quirodáctilos do segundo e quarto dedos bilateral. Não houve perda amostral.

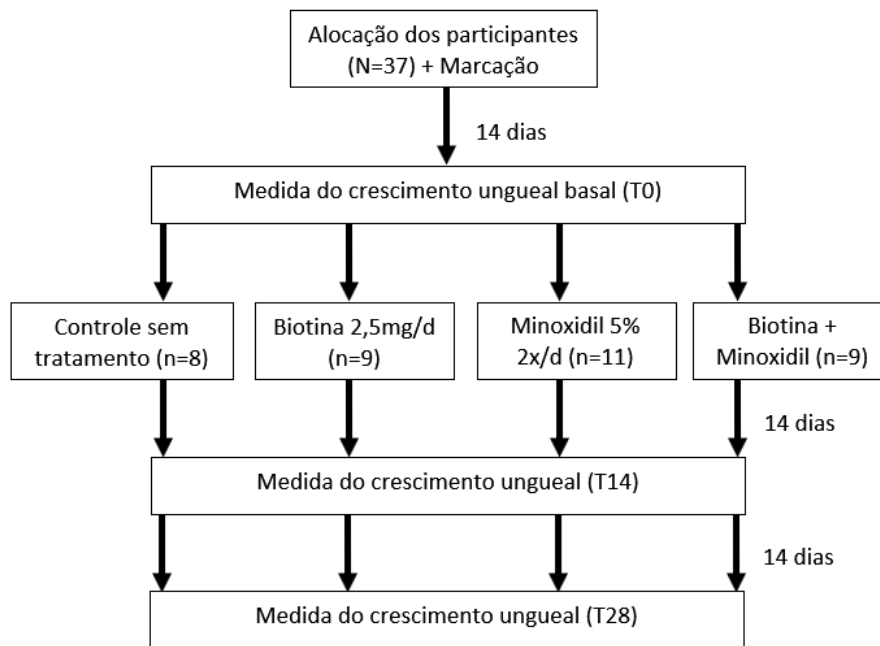


Figura 1. Fluxograma do estudo.

GRUPOS

Os grupos formados foram: controle, pacientes em uso de Minoxidil, pacientes em uso de Biotina e pacientes em terapia combinada de Minoxidil tópico e Biotina. Grupos homogêneos de pacientes foram formados, considerando sexo, idade, mão dominante e onicofagia.

O minoxidil tópico (forma comercial: PANT®) na concentração de 5% foi aplicado no segundo e quarto quirodáctilos bilaterais duas vezes ao dia, enquanto a biotina (forma comercial: UNTRAL®) foi administrada em 2,5 miligramas ao dia por via oral.

Nos primeiros 14 dias todos os pacientes foram observados sem intervenções. Após esse período, iniciou-se o uso das medicações prescritas para cada grupo por mais 28 dias e foram realizadas medições em 14 (T14) e 28 (T28) dias de tratamento.

Foi permitido o uso de esmaltes, corte e lixamento das unhas por todos os participantes; no entanto, foi proibido o uso de polidores ungueais, substâncias com formol ou outros adjuvantes tópicos e sistêmicos, tais como suplementos alimentares e esportivos. Considerou-se a mão dominante do indivíduo na análise de crescimento.

INTERVENÇÃO

Todos os participantes tiveram cada lâmina ungueal marcada em 2 pontos diferentes do segundo e quarto quirodáctilo bilateralmente por uma agulha 40x1,2 milímetros no primeiro dia

do estudo (Figura 2). Esse foi o ponto de referência para as fotos nos dias 0, 14, 28 e 42 (Figura 3).

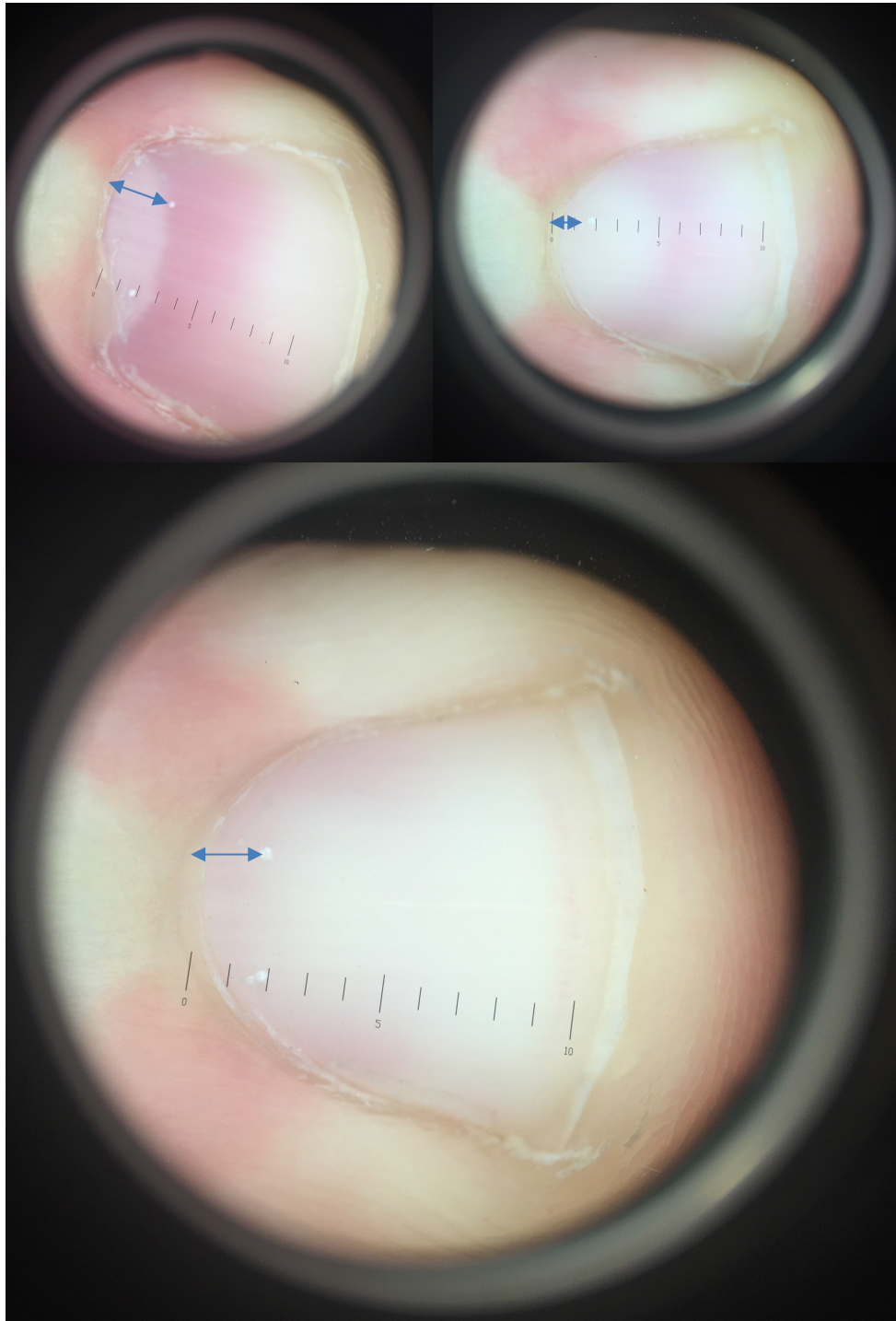


Figura 2. Marcação ungueal inicial.

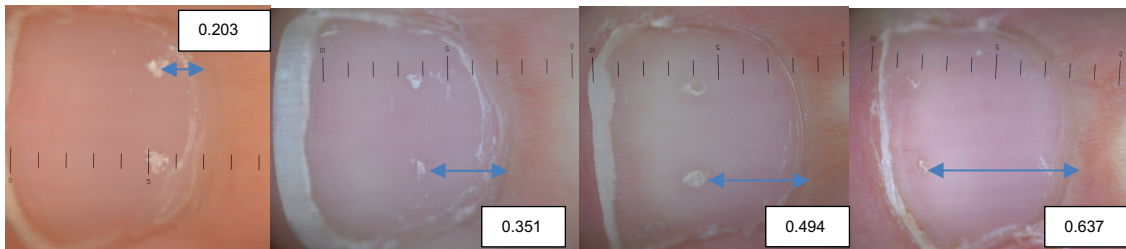


Figura 3. Evolução do crescimento em 0, 14, 28 e 42 dias.

A avaliação do crescimento ungueal foi obtida através da subtração da porção mais inferior da marcação da unha perpendicularmente até a prega ungueal proximal. O resultado do crescimento foi obtido por uma média aritmética dos valores do mesmo quirodáctilo, submetidos a medição por pixels do programa Image J. Essa avaliação realizou-se em milímetros por dia, sendo considerada a diferença de horas entre as medições (Figura 4). Optou-se por essa adaptação dos métodos de leitura devido a maior precisão da medida se comparada com estudos anteriores que fizeram o uso do paquímetro.

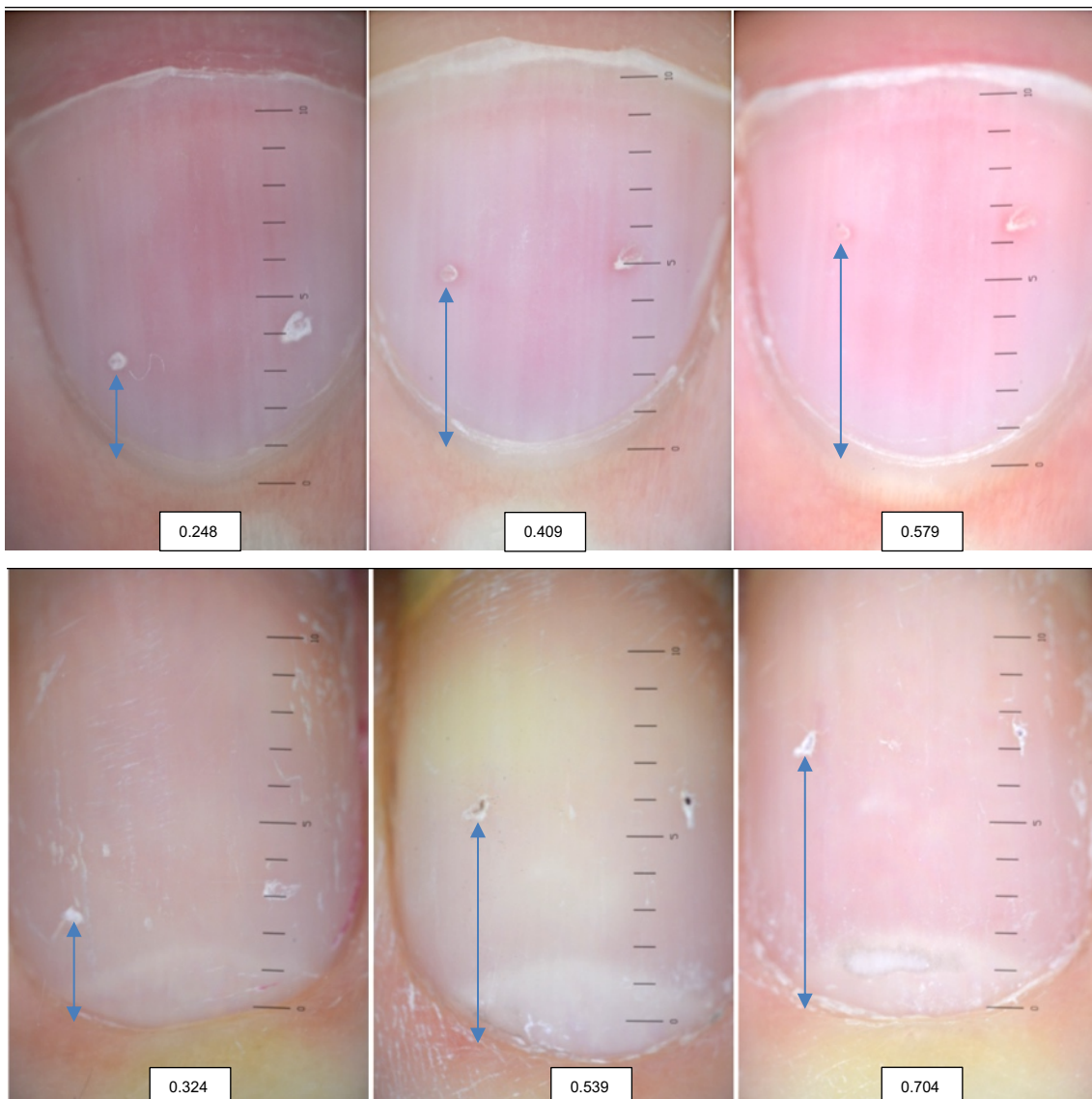


Figura 4. Evolução, da esquerda para a direita, no T0, T14 e T28. Superior grupo combinado, inferior grupo minoxidil exclusivo.

Além disso, foram relacionados idade, sexo, doenças cutâneas, comorbidades, indivíduos que praticam onicofagia, uso de medicações e mão dominante do participante.

Os dados obtidos foram analisados por modelos lineares generalizados dos efeitos mistos.

Resultados

Evidenciou-se crescimento basal (pré-intervenção – T0) mais pronunciado nas mãos dominantes, e entre os onicofágicos (Tabela 1 e 2) ambas com valores de p estatisticamente significativos. Os grupos combinação e biotina foram compostos por 9 participantes, controle por 8 e minoxidil por 11.

Tabela 1. Principais dados demográficos dos participantes por grupo.

		Controle	Biotina	Minoxidil	Biotina+Minoxidil	p-valor#
N		8	9	11	9	-
Sexo*	F	5 (63)	8 (89)	9 (82)	4 (44)	0,15
	M	3 (37)	1 (11)	2 (18)	5 (56)	
Idade**		26,8 (4,1)	30,7 (7,6)	25,4 (2,0)	29,9 (5,2)	0,08
Onicofagia*		1 (13)	1 (11)	1 (9)	2 (22)	0,85
Mão dominante*	D	7 (88)	9 (100)	11 (100)	9 (100)	0,22
	E	1 (12)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	

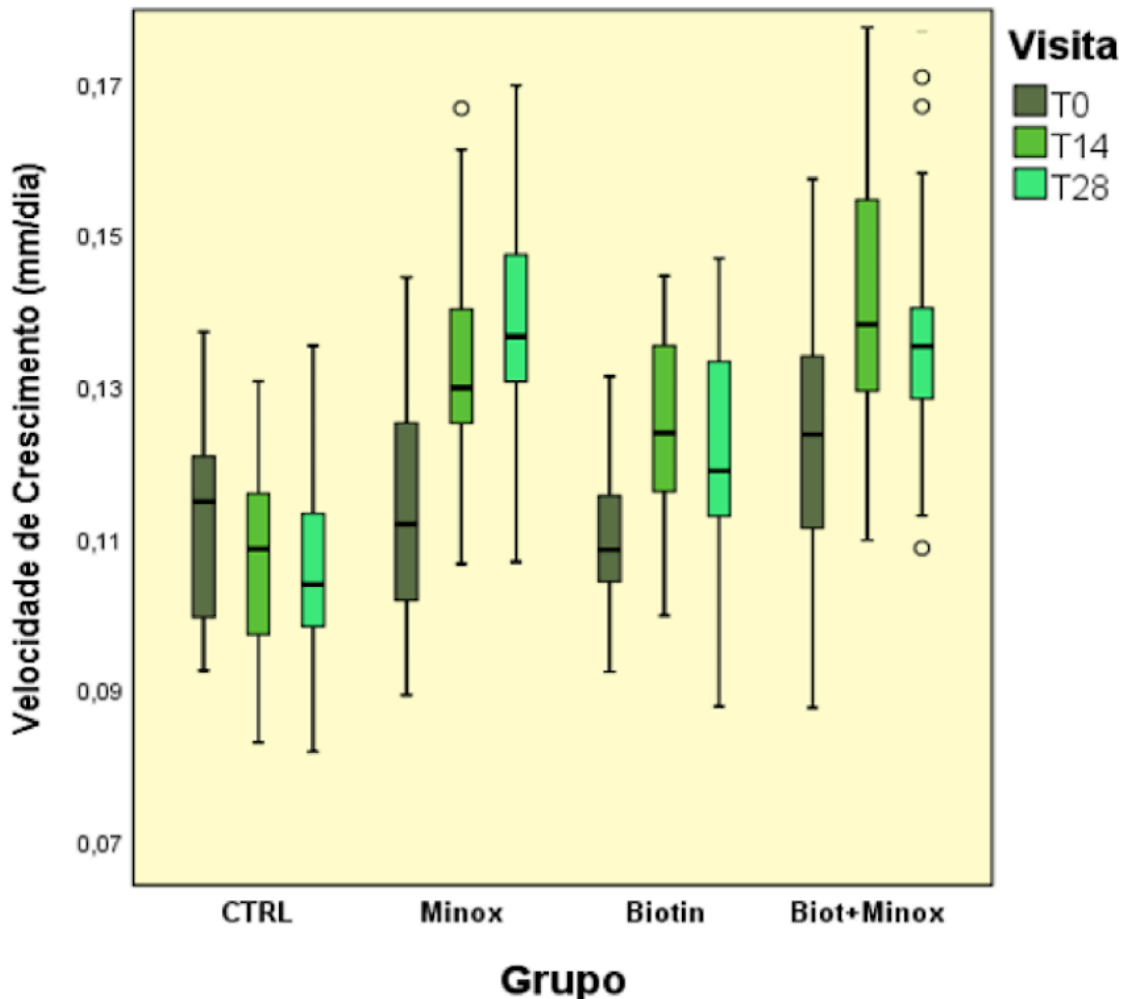
* n (%); ** média (desvio-padrão); #p-valor não ajustado

Tabela 2. Padrões de crescimento basal das unhas, de acordo com características da amostra (n=37).

		Velocidade de crescimento (mm/dia)	p-valor#
Sexo*	F	0,11 (0,02)	0,52
	M	0,12 (0,02)	
Mão*	Dominante	0,12 (0,01)	0,05
	Não-dominante	0,11 (0,01)	
Dedo	Indicador	0,12 (0,01)	0,24
	Anular	0,11 (0,02)	
Onicofagia*	S	0,13 (0,01)	<0,01
	N	0,11 (0,01)	
Idade (anos)**		0,11	0,19

* média (desvio-padrão); ** coeficiente rho; # p-valor não ajustado

A velocidade de crescimento ungueal entre T0 e T14 de tratamento (Figura 3) foi maior em todos os grupos quando comparados ao grupo controle ($p < 0,01$), o que se sustentou no período seguinte, porém sem diferença significativa entre T14 e T28 ($p > 0,1$).



Legenda: CTRL: grupo controle, sem tratamento; Minox: Minoxidil 5%; Biotin: Biotina 2,5mg.

Comparações: T0xT14: CTRL: $p > 0,1$; Tratamentos: $p < 0,01$. T14xT28: Tratamentos: $p > 0,1$.

Entre os tratamentos: Minox x Biotin: $p < 0,05$; Biotin x Minox+Biotin: $p < 0,05$; Minox x Minox+Biotin: $p < 0,05$.

Figura 3. Velocidades de crescimento ungueal em cada grupo (n=37).

O grupo minoxidil apresentou aumento de velocidade de cerca de 17% contra, 13% no grupo biotina e 15% quando combinados. Os grupos em uso de minoxidil ou biotina associada a minoxidil mostraram crescimento superior a biotina exclusiva em toda a janela de análise do estudo ($p < 0,05$). No entanto, não houve superioridade da associação quando comparada com o uso do minoxidil tópico exclusivo ($p > 0,01$).

Não houve dropouts, nem foram relatados efeitos adversos. Os participantes que utilizaram minoxidil, não referiram eritema periungueal.

Discussão

Neste estudo, minoxidil e biotina resultaram em aumento estatisticamente significativo na velocidade do crescimento ungueal de quirodáctilos em adultos saudáveis. Houve superioridade para o minoxidil sobre a biotina, porém, sem vantagem na associação dos tratamentos.

Há poucos estudos, até o momento, que avaliam o crescimento ungueal. Em 2010, estudou-se a taxa de crescimento ungueal de 22 adultos jovens encontrando-se uma média de 3,47 mm/mês nos quirodáctilos, com variações significativas entre o segundo (3.54 mm/mês), terceiro (3,65mm/mês) e quarto dedos (3.39mm/mês)(3). Optou-se por contabilizar o segundo e o quarto quirodáctilos nos 4 grupos aqui estudados com base na menor variação fisiológica de seu crescimento, dessa forma, avaliando o grupo controle do estudo observamos a concordância com o crescimento ungueal basal da literatura(3)(15). Além disso, os quirodáctilos tem menor prevalência, quando comparados aos pododáctilos, de onicomicoses, que reduzem o crescimento ungueal(16)(17).

O grupo controle do estudo durante a segunda avaliação (T14) sofreu leve redução do crescimento ungueal. Considerando que o grupo controle é composto por indivíduos hígidos e jovens consideramos essa variação como fisiológica uma vez que foi menor ou igual a 0,005 mm/dia.

Estudo demonstrou aumento da taxa de crescimento ungueal com o uso de minoxidil tópico por oito semanas, também identificando maior crescimento no primeiro mês se comparado com o segundo mês de tratamento(14). Nesse mesmo ensaio clínico, nos quirodáctilos tratados houve crescimento de 4,27 mm/mês, significativamente maior que os 3,91 mm/mês das unhas sem tratamento(14). O mecanismo pelo qual o minoxidil promove estímulo ao crescimento ungueal não é completamente elucidado, mas, provavelmente, não dependa de vasodilatação, mas de estímulos mitóticos diretamente nas células da matriz ungueal, tais como a supra regulação do CYR61 e DUSP1(18)(19)(20).

Biotina participa de inúmeros processos metabólicos no organismo, sendo relatado sucesso no tratamento de unhas frágeis com doses orais maiores que a necessidade diária(8)(21). A forma como a biotina estimula o aumento da taxa mitótica da matriz também não

é esclarecida, mas deve se relacionar com algum controle da diferenciação e queratinização anexiais(10)(11). Além disso, postula-se que a biotina tenha papel no aumento da espessura da lâmina ungueal(8)(11). Em estudo que avaliou 71 pacientes com síndrome das unhas frágeis, houve um aumento de 25% na espessura da lâmina, avaliado com microscópio eletrônico, após o uso de biotina por aproximadamente 6 meses(12). A partir da observação que o minoxidil é capaz de imprimir crescimento ungueal maior quando comparado ao seu uso em conjunto com biotina, sugere-se que o aumento de espessura ungueal afete o crescimento longitudinal da lâmina(14)(18). Dessa forma, supõe-se que o aumento da espessura ungueal resultante da suplementação com biotina oral reduza o potencial de crescimento longitudinal devido ao limite fisiológico de capacidade produtora da matriz ungueal.

Outro ensaio mostrou a capacidade ascendente da produção ungueal pela matriz a partir da suplementação alimentar de peptídeos de colágeno bioativos (BCP)(21). Os BCP tiveram a capacidade de incrementar o crescimento ungueal em 10% após o uso por 3 meses, 12% após 6 meses e 15% após interromper o uso por 4 semanas nesses indivíduos que o ingeriram por 6 meses(21). Esses achados sugerem uma acomodação na velocidade de crescimento a partir do uso prolongado do fármaco(14).

A escolha de indivíduos hígidos baseou-se no fato que as mais variadas condições são capazes de alterar o crescimento ungueal(6)(9). A infecção pelo HIV, por exemplo, é capaz de aumentar o crescimento ungueal tanto de pododáctilos quanto de quirodáctilos por mecanismos ainda não identificados(2). Há muito anos sabe-se que o envelhecimento reduz a taxa de crescimento ungueal, ao que se credita o aumento das taxas de onicomicoses a partir da transição demográfica iniciada no século XX com a senescência populacional(17).

Além de explorar aspectos ligados à fisiologia do aparelho ungueal, e a possibilidade de sua modificação com fármacos de grande tolerabilidade; o incremento na velocidade do crescimento da lâmina ungueal pode ser um adjuvante na terapêutica das onicomicoses, na recuperação de cirurgias da unha ou no tratamento de distrofias ungueais(11)(12)(17).

Minoxidil e biotina resultaram em estatisticamente significativo aumento na velocidade do crescimento ungueal de quirodáctilos em adultos saudáveis. Houve superioridade para o minoxidil sobre a biotina, porém, sem vantagem na associação dos tratamentos.

As limitações desse estudo consistem no fato de não quantificamos a espessura da lâmina ungueal durante as medições, ignorando o caráter tri-dimensional da lâmina ungueal. Outro aspecto relevante é que incluímos adultos jovens e saudáveis, enquanto a maioria das queixas ungueais advém de idosos. Além disso, não avaliamos intervalos de tratamentos maiores e sua respectiva ação. Finalmente, a elaboração de uma base farmacêutica capaz de

fixar melhor na lâmina ungueal e na matriz poderia ser uma boa alternativa para melhorar a captação e ação do fármaco além da aderência dos indivíduos ao tratamento proposto.

Nossos resultados não podem ser extrapolados para outros grupos etários, ou portadores de comorbidades. Entretanto, abrem perspectiva para investigar outras doses, posologias, duração do efeito e platôs de velocidade atingidos.

Reference

1. Perrin C. The 2 clinical subbands of the distal nail unit and the nail Isthmus. Anatomical explanation and new physiological observations in relation to the nail growth. *Am J Dermatopathol.* 2008;30(3):216–21.
2. Sánchez-Moreno EC, Marioni-Manriquez S, Fernández-Martínez RF, Moreno-Coutiño G. Accelerated nail growth rate in HIV patients. *Int J Dermatol.* 2017;56(5):524–6.
3. Yaemsiri S, Hou N, Slining MM, He K. Growth rate of human fingernails and toenails in healthy American young adults. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2010;24(4):420–3.
4. Gequelim GC, Kubota CY, Sanches S, Dranka D, Mejia MM, Sumiya FM, et al. Perception of brittle nails in dermatologic patients: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol.* 2013 Dec;88(6):1022–5.
5. Buzalaf MAR, Pessan JP, Alves KMRP. Influence of growth rate and length on fluoride detection in human nails. *Caries Res.* 2006;40(3):231–8.
6. Cashman MW, Sloan SB. Nutrition and nail disease. *Clin Dermatol [Internet].* 2010;28(4):420–5.
7. Iorizzo M, Pazzaglia M, Piraccini B, Tullo S, Tosti a. Brittle nails. *J Cosmet Dermatol.* 2004;3(3):138–44.
8. Van de Kerkhof PCM, Pasch MC, Scher RK, Kerscher M, Gieler U, Haneke E, et al. Brittle nail syndrome: A pathogenesis-based approach with a proposed grading system. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Oct;53(4):644–51.
9. Geyer AS, Onumah N, Uyttendaele H, Scher RK. Modulation of linear nail growth to treat diseases of the nail. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(2):229–34.
10. Lipner SR. Rethinking biotin therapy for hair, nail, and skin disorders. *J*

- Am Acad Dermatol. 2018 Jun;78(6):1236–8.
11. Patel DP, Swink SM, Castelo-Soccio L. A Review of the Use of Biotin for Hair Loss. *Ski Appendage Disord*. 2017;3(3):166–9.
 12. Lipner SR, Scher RK. Biotin for the treatment of nail disease: what is the evidence? *J Dermatolog Treat*. 2018 May 19;29(4):411–4.
 13. Ch HC. Biotin. *Ski Appendage Disord* . 2014;2(3):146–9.
 14. Aiempanakit K, Geater A, Limtong P, Nicoletti K. The use of topical minoxidil to accelerate nail growth: a pilot study. *Int J Dermatol*. 2017;56(7):788–91.
 15. Orentreich N, Markofsky J, Vogelmann JH. The Effect of Aging on the Rate of Linear Nail Growth. *J Invest Dermatol*. 1979;73(1):126–30.
 16. Oon HH, Tan HH. Iontophoretic terbinafine delivery in onychomycosis: Questionable nail growth. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):699–700.
 17. Yu HJ, Kwon HM, Oh DH, Kim JS. Is slow nail growth a risk factor for onychomycosis? *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(4):415–8.
 18. Stamatias GN, Wu J, Pappas A, Mirmirani P, McCormick TS, Cooper KD, et al. An analysis of gene expression data involving examination of signaling pathways activation reveals new insights into the mechanism of action of minoxidil topical foam in men with androgenetic alopecia. *Cell Cycle*. 2017 Sep 2;16(17):1578–84.
 19. Vañó-Galván S, Camacho F. Novedades terapéuticas en tricología. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Apr;108(3):221–8.
 20. Dhurat R, Chitallia J, May TW, Jayaraaman AM, Madhukara J, Anandan S, et al. An Open-Label Randomized Multicenter Study Assessing the Noninferiority of a Caffeine-Based Topical Liquid 0.2% versus Minoxidil 5% Solution in Male Androgenetic Alopecia. *Skin Pharmacol Physiol*. 2017;30(6):298–305.
 21. Hexsel D, Zague V, Schunck M, Siega C, Camozzato FO, Oesser S. Oral supplementation with specific bioactive collagen peptides improves nail growth and reduces symptoms of brittle nails. *J Cosmet Dermatol*. 2017 Dec;16(4):520–6.

5. CONCLUSÕES

1. Evidenciou-se crescimento basal mais pronunciado nas mãos dominantes e entre os onicofágicos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos e as diferentes idades nesse estudo.
2. Minoxidil e biotina resultaram em estatisticamente significativo aumento na velocidade do crescimento ungueal de quirodáctilos em adultos saudáveis. Houve superioridade para o minoxidil sobre a biotina, porém, sem vantagem na associação dos tratamentos.
3. Esses achados abrem opções terapêuticas das onicomioses, na recuperação de cirurgias da unha ou no tratamento de distrofias ungueais com a devida segurança posológica e capacidade de reduzir a morbidade dessas entidades.

ANEXO 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

Você foi atendido(a) no ambulatório geral de dermatologia da Unesp e convidado a participar do projeto de pesquisa chamado **AValiação DO Crescimento UNGUEAL: COMPARAÇÃO ENTRE BIOTINA E MINOXIDIL TÓPICO**, que pretende comparar o efeito de duas formas de tratamento para o crescimento das unhas das mãos.

A pesquisa consta em avaliar suas unhas, realizar dois orifícios em sua unha e tirar fotos em diferentes dias para comparação do crescimento. Ambos os tratamentos são isentos de efeitos colaterais graves, ou seja, você não está em risco de qualquer forma.

Para a biotina, um comprimido de 2,5 mg de biotina será ingerido todos os dias por 28 dias.

Para o tratamento com minoxidil, uma loção de minoxidil 5% será fornecido para aplicação duas vezes ao dia no segundo e quarto dedos das mãos, por 28 dias consecutivos.

Serão realizadas reavaliações a cada 14 dias totalizando 3 reavaliações num período de 42 dias .

Após 42 dias do tratamento, você será reavaliado, com documentação fotográfica, e será liberado do estudo e do uso dos fármacos.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com o seu tratamento ou a preferência de agendamento médico.

Caso você precise de orientação, ou auxílio médico decorrente do atendimento nesse ambulatório, deve procurar o responsável pela pesquisa, Dr. Juliano Vilaverde Schimitt, no ambulatório de dermatologia da Unesp Botucatu, fone (14) 3811-6167.

Você poderá entrar em contato com o CEP através dos telefones: 3880-1608 ou 3880-1609 para quaisquer informações adicionais sobre este estudo.

Uma via desse termo de consentimento deve ser guardada com o sujeito da pesquisa, e outra será arquivada junto ao pesquisador.

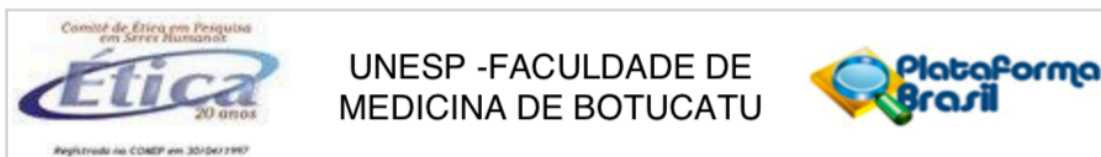
CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome:..... Assinatura:.....

Prof. Juliano Vilaverde Schimitt Data:...../...../.....Assinatura:.....

Pesquisador: Juliano Vilaverde Schimitt, Rua Azaleia, 399, apartamento 114. Fone: (14)3882-4922.

E-mail: julivs@fmb.unesp.br CEP

ANEXO 2:**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO UNGUEAL: COMPARAÇÃO ENTRE BIOTINA E MINOXIDIL TÓPICO

Pesquisador: Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 80042517.9.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.447.422

Apresentação do Projeto:

As unhas são estruturas totalmente queratinizadas compostas por aproximadamente 25 camadas de queratina dispostas em diferentes

orientações a depender do local da lâmina ungueal. Espera-se que o ritmo de crescimento para quirodáctilos seja de 3 mm ao mês e pododáctilos

de 1 mm ao mês. Produtos que modifiquem a velocidade de crescimento ungueal podem ter ação terapêutica como nas onicomicoses e

onicodistrofias. Inúmeros fatores afetam o aparato ungueal, de forma que aproximadamente 10% das queixas dermatológicas advêm dele. Objetivo:

Avaliar a eficácia do minodil tópico 5% e da biotina 2,5mg oral na velocidade de crescimento das unhas das mãos. Método: Ensaio clínico

prospectivo, randomizado e pareado em sexo, idade em quatro grupos de 9 participantes. Os grupos serão: controle, uso de minoxil exclusivo, uso

de biotina exclusivo e uso combinado. Serão realizadas duas marcações em cada lâmina ungueal do segundo e quarto quirodáctilo bilateral e o

crescimento ungueal será avaliado nos dias 0, 14, 28 e 42.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia do minoxidil 5% tópico e a biotina 2,5mg oral na velocidade do crescimento

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

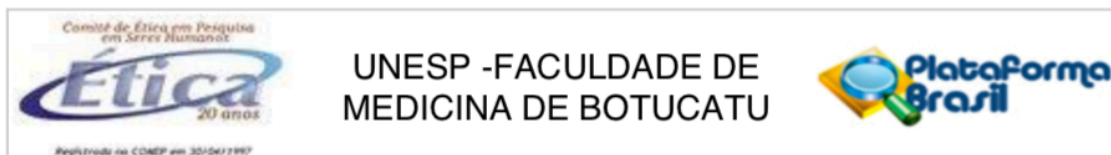
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.447.422

ungueal dos quirodáctilos

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos do presente estudo se restringem a aderência dos participantes, uma vez que as medicações utilizadas, a biotina 2,5 mg via oral e o minoxidil tópico 5% nessa dosagem e posologia não mostraram efeitos colaterais em estudos prévios e são usados há vários anos.

Ao comparar a biotina, uma alternativa consagrada e atualmente a primeira linha para o estímulo da matriz ungueal, com o minoxidil tópico procura-se dessa forma constituir uma linha de tratamento com resultados comprovados advindos de metodologia científica criteriosa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bem descrita, quanto aos seus objetivos e procedimentos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados e TCLE explicativo para todos os grupos que a constituem.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Proponho aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

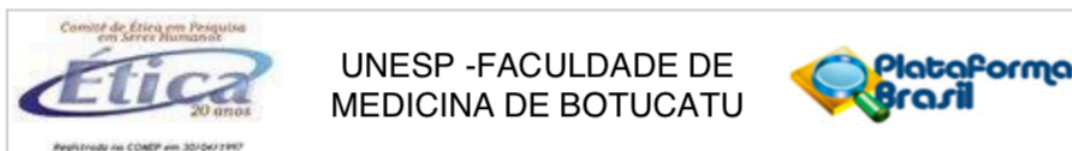
Conforme deliberação do Colegiado em reunião extraordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 18 de dezembro de 2017, o projeto encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa, no entanto, informa que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

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

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



Continuação do Parecer: 2.447.422

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1017939.pdf	10/12/2017 19:48:30		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	bbbb.pdf	10/12/2017 19:46:04	Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	aaa.pdf	10/12/2017 19:45:13	Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	bb.pdf	12/11/2017 15:18:38	Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers	Aceito
Folha de Rosto	aa.Pdf	12/11/2017 15:17:22	Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 19 de Dezembro de 2017

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

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