



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

**Larissa Pierri Carvalho Fonseca**

**MINOXIDIL ORAL 2,5 MG *VERSUS* 5 MG PARA TRATAMENTO  
DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA: ENSAIO  
CLÍNICO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO**

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

Orientador: Prof. Dr. Paulo Müller Ramos

Coorientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

**Botucatu**

**2025**

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

**Larissa Pierri Carvalho Fonseca**

**MINOXIDIL ORAL 2,5 MG *VERSUS* 5 MG PARA TRATAMENTO  
DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA: ENSAIO  
CLÍNICO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO**

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

Orientador: Prof. Dr. Paulo Müller Ramos

Coorientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

Botucatu

2025

F676m

Fonseca, Larissa Pierri Carvalho

Minoxidil oral 2,5 mg versus 5 mg para tratamento da alopecia androgenética masculina: ensaio clínico duplo-cego randomizado /

Larissa Pierri Carvalho Fonseca. -- Botucatu, 2025

49 p. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),  
Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Paulo Müller Ramos

Coorientadora: Hélio Amante Miot

1. Minoxidil oral. 2. Alopecia androgenética masculina. 3. Ensaio clínico randomizado. I. Título.

## **IMPACTO ESPERADO NA SOCIEDADE**

A alopecia androgenética é a causa mais prevalente de queda de cabelo em homens e pode gerar grande impacto na qualidade de vida por comprometer a imagem corporal. O minoxidil oral em baixa dosagem mostrou-se seguro e eficaz no tratamento dessa doença, porém, a dose ideal desse medicamento para homens com calvície ainda não foi determinada na literatura.

Nosso estudo teve como objetivo avaliar a diferença entre as principais doses utilizadas na prática clínica, a fim de trazer a clareza da dose com melhor efeito clínico e menos efeitos colaterais, dando um passo a mais na determinação da dose inicial padrão do minoxidil oral para o tratamento da calvície.

## **EXPECTED IMPACT ON SOCIETY**

Androgenetic alopecia is the most prevalent cause of hair loss in men and can have a major impact on quality of life by compromising body image. Low-dose oral minoxidil has been shown to be safe and effective in treating this disease, however, the ideal dose of this medication for men with baldness has not yet been determined in the literature.

Our study aimed to evaluate the difference between the main doses used in clinical practice, in order to clarify the dose with the best clinical effect and lowest side effect, taking a further step in determining the standard initial dose of oral minoxidil for the treatment of baldness.

**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE LARISSA PIERRI CARVALHO FONSECA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA.**

Aos 14 dias do mês de maio do ano de 2025, às 9h30min, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de LARISSA PIERRI CARVALHO FONSECA, intitulada **MINOXIDIL ORAL 2,5 MG VERSUS 5 MG PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. PAULO MÜLLER RAMOS (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra ANA CLÁUDIA CAVALCANTE ESPÓSITO LEMOS (Participação Virtual) do(a) Universidade do Oeste Paulista (Unoeste), Profa. Dra. BHERTHA MIYUKI TAMURA (Participação Virtual) do(a) Instituto Lapidare. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: 10 aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

*Paulo M Ramos*

Prof. Dr. PAULO MÜLLER RAMOS



Documento assinado digitalmente

PAULO MULLER RAMOS

Data: 22/05/2025 21:27:08-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

## DEDICATÓRIA

À minha família,  
pilar de amor, força e inspiração em cada passo desta jornada.

Ao meu marido,  
meu companheiro de vida e de sonhos, por sua paciência, apoio incondicional e presença constante, mesmo nos dias mais desafiadores. Caminhar ao seu lado com tanto amor faz com que tudo se torne mais leve.

Ao meu pai,  
por acreditar nos meus sonhos desde o início, por todos os sacrifícios silenciosos e por me ensinar o valor do estudo, da dedicação e da resiliência.

À minha mãe e avó,  
que, mesmo não estando mais aqui fisicamente, seguem vivas em mim. Suas histórias, exemplos e amor incondicional foram e sempre serão parte essencial da minha trajetória.

Aos meus irmãos,  
por estarem sempre por perto, com palavras de encorajamento e com a dose de descontração necessária, atravessando qualquer distância.

À família que a vida me deu — a família Fonseca,  
obrigada por me acolherem com tanto carinho, por se tornarem também parte da minha base, e por estarem presentes com gestos de amor nos momentos mais importantes.

Esta conquista é tão minha quanto de vocês.  
Com amor e gratidão eternos.

## **AGRADECIMENTOS**

À UNESP que me acolheu desde 2012 com a graduação e me permitiu crescer com a Residência Médica, Mestrado e, agora, Doutorado.

Ao departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, que apoiou e permitiu que o estudo ocorresse.

À Fotofinder que gentilmente concedeu o Leviacam® para o estudo.

À TrichoLAB que possibilitou a análise dos dados.

À Farmatec que forneceu o medicamento.

Aos meus queridos professores Dr Paulo Müller Ramos e Dr Hélio Amante Miot que estiveram presentes em todas as fases do estudo e foram fundamentais para o meu desenvolvimento e o do projeto.

Aos colegas e amigos Dra Ana Carolina Junqueira Ferolla, Dra Bhertha Miyuki Tamura, Dr Luiz Fernando da Silva Paula Freitas e Dra Tânia Aparecida Meneghel que estiveram ao meu lado e cederam suas salas para o estudo.

Aos amigos que não mediram esforços para me ajudar a encontrar participantes potenciais.

Aos pacientes que acreditaram no projeto.

À minha família que me apoiou nesses 4 anos.

## RESUMO

**Título:** Minoxidil oral 2,5 mg *versus* 5 mg para tratamento da alopecia androgenética masculina: ensaio clínico duplo-cego randomizado.

**Fundamentos:** Alopecia androgenética (AAG) é a causa mais prevalente de alopecia em homens e pode gerar grande impacto na qualidade de vida por comprometer a imagem corporal. O minoxidil oral (MO) em baixa dosagem (0,25 a 5 mg/dia) mostrou-se seguro e eficaz para AAG. Porém, ainda não há ensaios clínicos randomizados avaliando diferentes doses de MO para AAG masculina.

**Objetivo:** Comparar a eficácia, segurança e tolerabilidade do MO 2,5 mg versus 5 mg no tratamento da AAG masculina.

**Métodos:** 100 pacientes do sexo masculino, entre 25 e 55 anos de idade, com AAG classificados na escala Norwood-Hamilton 3V, 4V ou 5V foram selecionados para um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, paralelo, monocêntrico, longitudinal de 24 semanas. Os participantes foram randomizados (1:1) em dois grupos: MO 2,5 mg por dia e MO 5 mg por dia. Desfecho primário foi a variação na densidade de fios não velos (NV) na área alvo.

**Resultado:** Noventa e dois dos 100 participantes completaram o estudo. A média (DP) de idade foi de 39,5 (7,9) anos. Ambos grupos eram homogêneos em termos de dados demográficos e gravidade da AAG. A diferença no aumento médio da densidade de fios NV entre os grupos do início do tratamento até a semana 24 foi de 0,9 fios/cm<sup>2</sup> (IC 95%, -2,6 a 4,5; p = 0,403) e a diferença no aumento médio da densidade de fios totais foi de 3,6 fios/cm<sup>2</sup> (IC 95%, -2,6 a 9,7; p = 0,078). A análise fotográfica não mostrou diferença entre os grupos, com melhora semelhante (64% vs 62%, p = 0,386). Na autoavaliação do participante, o grupo de 5 mg apresentou maior grau de melhora percebida quando comparado ao grupo de 2,5mg (84% vs 92%; p = 0,09). Nenhum participante apresentou hipotensão ou taquicardia. A hipertricose foi o efeito colateral mais relatado (62% com MO 2,5 mg e 78% com MO 5 mg). Edema pré-tibial e tontura foram mais frequentes no grupo que usou 5 mg (0% vs 4%; p = 0,024).

**Conclusão:** O MO 5 mg não foi superior ao MO 2,5 mg no tratamento AAG masculina após 24 semanas. Edema pré-tibial e tontura foram mais frequentes no grupo que usou 5 mg.

**Palavras-chave:** alopecia androgenética masculina, minoxidil, minoxidil oral, minoxidil oral em baixas doses, ensaio clínico randomizado, tratamento

## ABSTRACT

**Title:** Oral minoxidil 2.5 mg versus 5 mg for treatment of male androgenetic alopecia: a double-blind randomized clinical trial.

**Background:** Androgenetic alopecia (AGA) is the most common cause of alopecia in men and can significantly impact quality of life by affecting body image. Low-dose oral minoxidil (OM) (0.25 to 5 mg/day) has been shown to be safe and effective for AGA. However, no randomized clinical trials have yet compared different doses of OM for male AGA.

**Objective:** Compare the efficacy, safety and tolerability of OM 2.5 mg versus 5 mg in the treatment of male AGA.

**Methods:** One hundred male patients aged 25 to 55 years with AGA classified as Norwood-Hamilton stages 3V, 4V or 5V were enrolled. This was a randomized, double-blind, parallel, single-center, longitudinal clinical trial conducted over 24 weeks. Participants were randomized 1:1 into two groups: OM 2.5 mg daily and OM 5 mg daily. Primary outcome was the variation in non-vellus (NV) hair density in the target area.

**Results:** Ninety-two of the 100 participants completed the study. Both groups were homogeneous regarding demographics characteristics and AGA severity. The difference in the mean increase in NV hair density between the groups from the beginning of treatment to week 24 was 0.9 threads/cm<sup>2</sup> (95% CI, -2.6 to 4.5; p = .403) and the difference in the mean increase in total hair density was 3.6 threads/cm<sup>2</sup> (95% CI, -2.6 to 9.7; p = 0.078). Photographic analysis showed no difference between groups, with similar improvement (64% vs 62%, p = 0.386). In the participant's self-assessment, the 5 mg group showed a greater degree of perceived improvement when compared to the 2.5 mg group (84% vs 92%; p = 0.09). OM was safe and well tolerated for the treatment of male AGA. No participant experienced hypotension or tachycardia. Hypertrichosis was the most reported side effect (62% with OM 2.5 mg and 78% with OM 5 mg), but it was well tolerated. Pedal edema and dizziness were more frequent in the group that used 5 mg (0% vs 4%; p = 0.024).

**Conclusion:** OM 5 mg was not superior to OM 2.5 mg in the treatment of male AGA after 24 weeks. Pedal edema and dizziness were more frequent in the group that used 5 mg.

**Keywords:** male androgenetic alopecia, minoxidil, oral minoxidil, low dose oral minoxidil, randomized clinical trial, treatment

## LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

% - porcentagem

° - grau

5αR – 5 alfa-redutase

AAG – alopecia androgenética

AGA – androgenetic alopecia

Akt- oncogene viral de timomamurino

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATP - adenosina trifosfato

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

CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials

DHT - diidrotestosterona

DP – desvio padrão

Dr. – doutor

Dra. - doutora

FC – frequência cardíaca

FDA - *Food and Drug Administration*

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

GAIS – *Global Aesthetic Improvement Scale*

HC – FMB – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

HC - Unesp – Hospital das Clínicas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

HGF - fator de crescimento dos hepatócitos

IC – intervalo de confiança

ILK - quinase ligada à integrina

IMC - índice massa corpórea

ITT – intenção de tratamento

LPFC – Larissa Pierri Carvalho Fonseca

MAPA- Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

MAPK - proteino-quinases ativadas por mitógeno

MD - medical doctor

mg – miligrama

mm – milímetro

mmHg – milímetros de mercúrio

MO – minoxidil oral

MSc - master of science

n – número

NH - escala de Norwood-Hamilton

NV: não velos; non-vellus

OM - oral minoxidil

p – p-valor do teste estatístico

p25 – percentil 25

p75 – percentil 75

PA– pressão arterial  
PhD - philosophy doctor  
Prof. – professor  
RA – receptor de andrógeno  
ReBEC – Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos  
s/n - sem número  
SP – São Paulo (unidade federativa)  
T - testosterona  
TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido  
Tel – telefone  
UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
VEGF - fator de crescimento endotelial vascular

## SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	7
LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS	8
1.	111.1 Alopecia Androgenética 11
1.2 Tratamento para Alopecia Androgenética	15
1.2.1 Minoxidil	16
2. <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
3. OBJETIVO	22
4. MANUSCRITO	23
Introdução	25
Métodos	25
Participantes	25
Desenho do estudo	26
Registro do estudo	27
Avaliação da eficácia	27
Análise estatística	28
Resultados	29
Segurança e tolerabilidade	33
Discussão	35
Limitações	37
Conclusão	37
Referências	38
5. ANEXOS	40
6. APÊNDICES	44

## 1. REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 Alopecia Androgenética

A alopecia androgenética (AAG) é a causa mais comum de alopecia nos homens e pode gerar grande impacto na qualidade de vida por comprometer a imagem corporal.<sup>1,2</sup> Acomete aproximadamente 30% dos homens aos 30 anos, 50% acima dos 40 anos e mais de 80% com 70 anos ou mais.<sup>3,4</sup> Tem início após a puberdade, com perda capilar contínua, ficando clinicamente mais evidente na 3ª - 4ª década de vida.<sup>5,6</sup> Há tendência familiar, com 80% de predisposição genética.<sup>7</sup>

Trata-se de uma alopecia não cicatricial, potencialmente reversível, na qual a densidade capilar diminui em áreas específicas, devido à miniaturização progressiva dos folículos pilosos e encurtamento da fase anágena<sup>8-11</sup> (Figura 1). Com o tempo, ocorre também a perda da adesão do folículo ao músculo piloerector, gerando perda capilar definitiva por perda da conexão das células tronco com o folículo.<sup>12,13</sup>

O ciclo biológico dos folículos pilosos é didaticamente dividido em três fases: anágena (fase de crescimento), catágena (regressão) e telógena (repouso). No couro cabeludo, a fase anágena dura cerca de 2-8 anos, a catágena, 2-3 semanas e a telógena, 3 meses. Em um couro cabeludo adulto sem doenças, há aproximadamente 80-90% de fios em fase anágena, 10-20% em fase telógena e 1-2% em fase catágena.<sup>14</sup>

Na AAG ocorre um gradativo encurtamento da duração da fase anágena, atraso para iniciar nova fase anágena (fase quenógena) e miniaturização (afinamento do fio) da papila dérmica (Figura 1). Isso leva a uma substituição de fios espessos e pigmentados por fios miniaturizados, gerando uma diminuição da densidade capilar principalmente na região bitemporal e vértice.

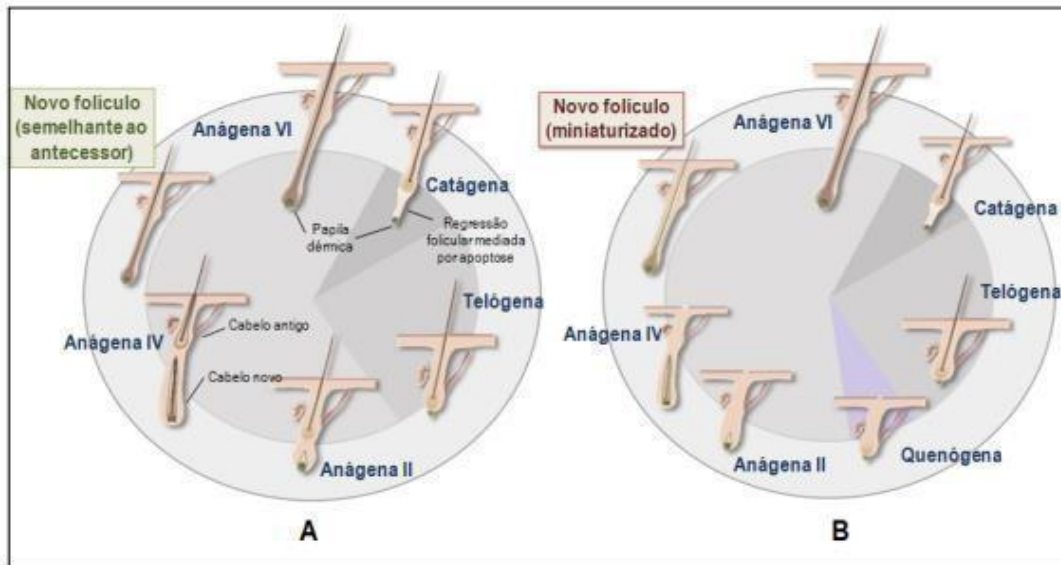


Figura 1. Esquema representativo do ciclo capilar. A- Ciclo normal. B- Alterações que ocorrem na alopecia androgenética: encurtamento da duração da fase anágena, aumento do período de latência (fase quenógena) e miniaturização dos folículos.<sup>8</sup>

Hoje entendemos a calvície como uma entidade andrógeno-dependente. Isso foi possível a partir da observação de eunucos e homens castrados antes de atingir a adolescência que não desenvolviam calvície. Ademais, a administração de testosterona (T) induziu perda capilar apenas nos indivíduos com predisposição familiar para calvície.<sup>15</sup>

Os andrógenos, principalmente a diidrotestosterona (DHT), tem um papel fundamental na fisiopatologia da AAG ao passar pela membrana citoplasmática e se ligar a receptores intracelulares específicos levando a transcrição de genes responsáveis pelas alterações teciduais da doença.<sup>16,17</sup> O DHT tem 5 vezes mais afinidade pelos receptores andrógenos intranuclear que a T.<sup>16</sup> A enzima 5- $\alpha$ -redutase (5 $\alpha$ R) é responsável por transformar a T em DHT.<sup>11,17</sup> Existem dois tipos de 5 $\alpha$ R, tipo 1 e 2. A 5 $\alpha$ R tipo 1 está presente nas glândulas sebáceas, e a tipo 2, principalmente, no trato geniturinário e folículos pilosos. Ambos estão presentes no fígado.<sup>8</sup> Na ausência congênita da 5 $\alpha$ R, não se desenvolve AAG<sup>18</sup> e homens com AAG apresentam maior atividade da enzima 5 $\alpha$ R tipo 2, levando a um acúmulo do DHT no cabelo.<sup>11,17</sup> O bloqueio da 5 $\alpha$ R tipo 2 mostrou-se eficaz no tratamento da calvície masculina, consolidando a importância da DHT na sua patogênese.

Na AAG há miniaturização dos fios, causando diminuição de fios terminais, principalmente na região temporal e vértice, que são andrógeno sensíveis. Vê-se que na região occipital, os folículos são

andrógeno resistentes.<sup>19</sup> Assim, a distribuição dos fios na AAG pode ser graduada conforme sua gravidade no momento do diagnóstico e durante o tratamento instituído.

A primeira classificação clínica da AAG foi criada por Hamilton em 1951 (Figura 2), sendo posteriormente aprimorada em 1975 por Norwood (classificação Norwood-Hamilton - Figura 3). A fim de torná-la mais reprodutível, a classificação de Norwood-Hamilton foi posteriormente adaptada por Khumalo e Gumedze (Figura 4). Por fim, temos a classificação “Basic and Specific” (Figura 5), criada em 2007, que se destaca pela praticidade e reprodutibilidade.<sup>20</sup>

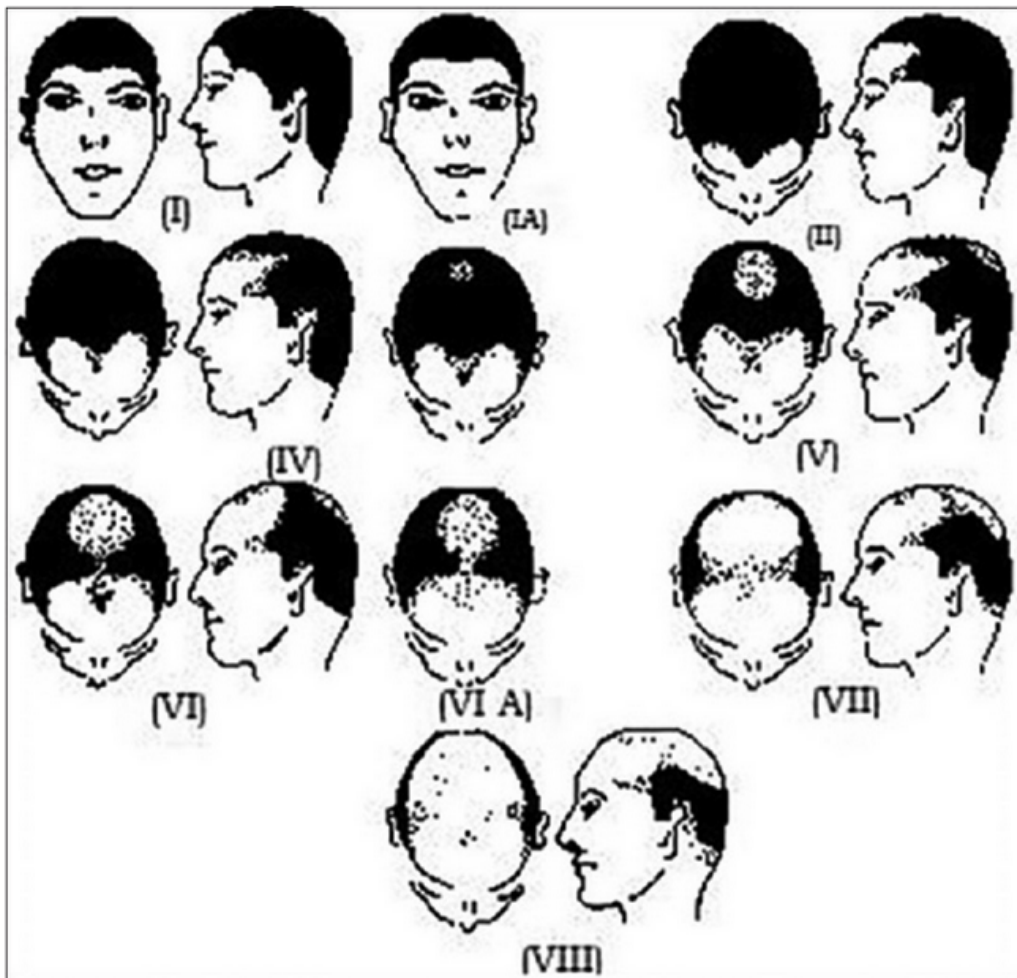


Figura 2. Classificação de Hamilton.

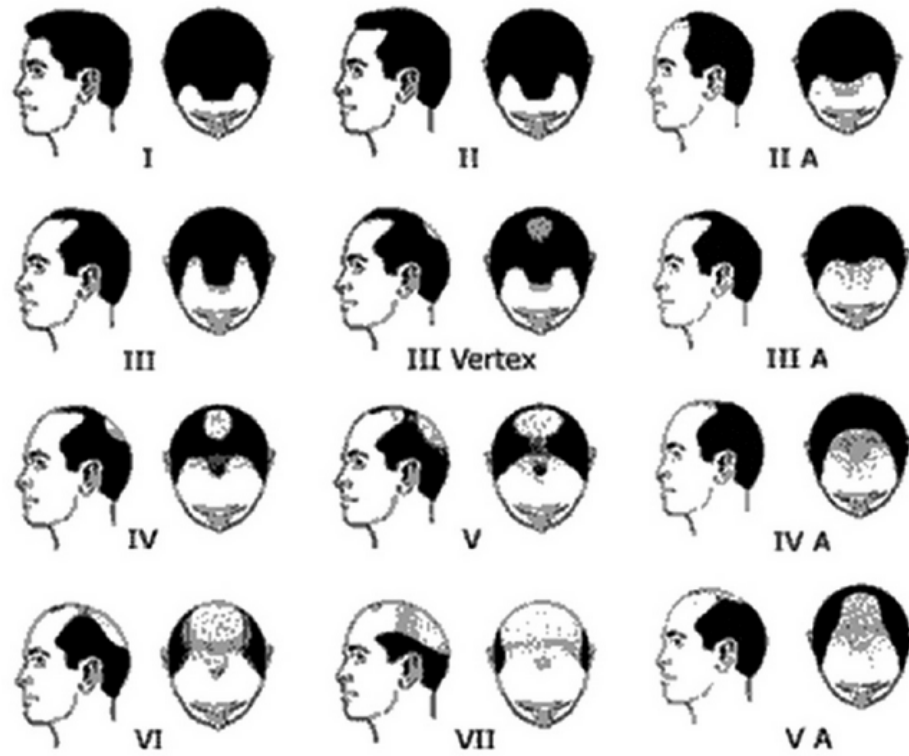


Figura 3. Classificação de Norwood-Hamilton

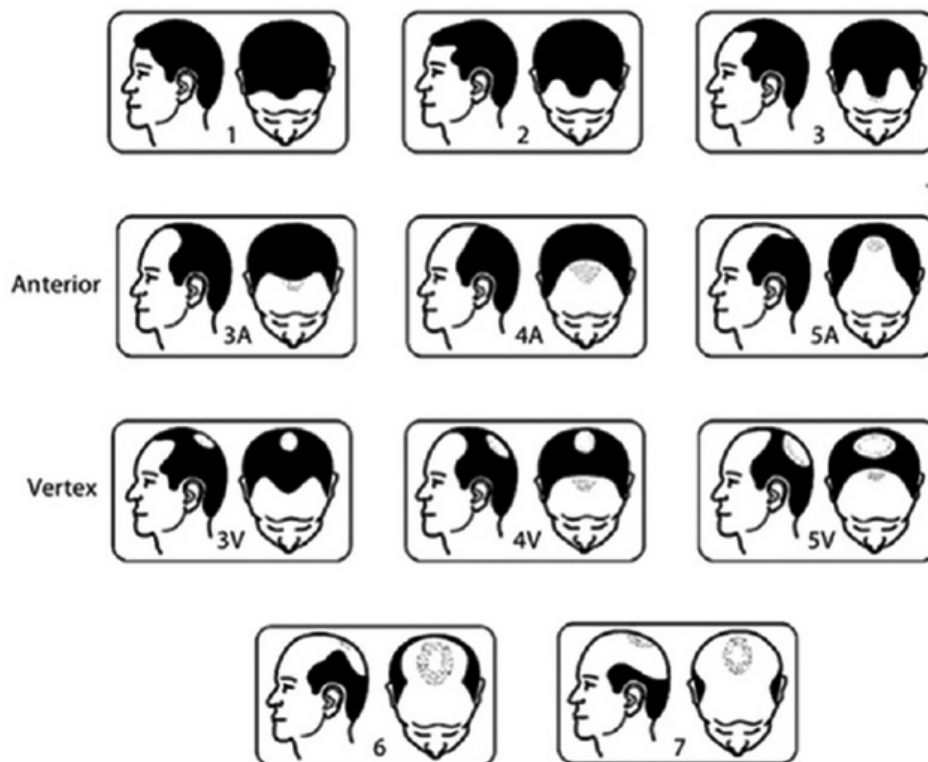


Figura 4. Classificação de Norwood-Hamilton adaptada

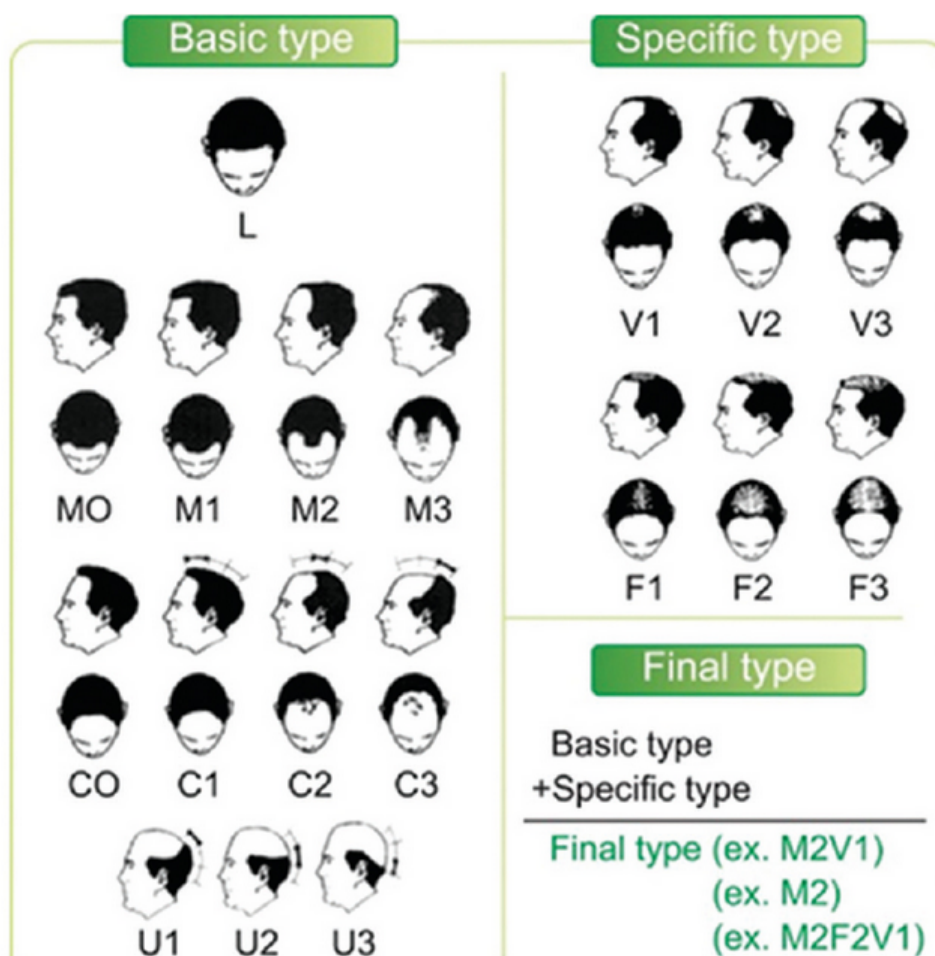


Figura 5. Classificação Basic and Specific (BASP)

## 1.2 Tratamento

Somente a finasterida oral e o minoxidil tópico são aprovados para o tratamento da AAG masculina pelo Food and Drug Administration (FDA)<sup>21</sup>, apesar da alta prevalência e grande impacto na qualidade de vida desses pacientes. Embora na maioria dos casos seja possível estabilizar a evolução da doença ou promover melhora parcial, a AAG ainda é um desafio terapêutico. Muitas vezes, os pacientes procuram assistência médica em estágios mais avançados, tornando essa limitação terapêutica um grande problema.

Há diversos outros tratamentos descritos, como: minoxidil oral (MO) em baixa dose, finasterida tópica, laser de baixa potência, microagulhamento, plasma rico em plaquetas e transplante capilar. Porém apenas o minoxidil tópico, a finasterida e dutasterida orais apresentam adequado nível de evidência e aprovação por órgão regulatório (ANVISA).<sup>21</sup>

A finasterida é um inibidor da 5 $\alpha$ R tipo 2, diminuindo a conversão de T em DHT.<sup>22</sup> Diversos ensaios clínicos evidenciaram a sua superioridade sobre o placebo na dose de 1mg ao dia<sup>21</sup> e que essa dosagem foi superior ao uso de minoxidil 5% tópico.<sup>23,24</sup> Seu uso combinado com minoxidil 5% loção foi superior à monoterapia, sendo essa associação a escolha terapêutica de muitos dermatologistas.<sup>25</sup> Apesar da finasterida ser uma droga bem tolerada, que pode ser usada por longos períodos, há um grande receio por parte dos pacientes sobre seus possíveis efeitos adversos conhecidos como síndrome pós-finasterida: diminuição da libido, disfunção erétil e ginecomastia.<sup>26</sup> Também pode ocorrer reação de hipersensibilidade, miopatia e pancreatite aguda.<sup>27</sup> Apesar desses efeitos serem incomuns e reversíveis após a retirada da medicação, muitos pacientes não aceitam a finasterida como forma de tratamento, buscando outras alternativas.

A dutasterida é um inibidor da 5 $\alpha$ R tipo 1 e 2. Os dois tipos são encontrados no folículo piloso, apesar do tipo 2 ser o mais frequente nesse local. Esse duplo bloqueio, associado ao fato do seu ligamento aos receptores andrógenos serem 5 vezes mais potente<sup>28</sup>, justifica o efeito superior da dutasterida 0,5 mg/dia à finasterida 1mg/dia no tratamento da AAG, sem apresentar diferenças significativas dos efeitos adversos. Porém, ainda segue como uma opção secundária à finasterida em muitos casos, pela sua metabolização mais lenta e tempo de meia vida maior, demorando mais tempo para resolução dos efeitos colaterais, caso ocorram.

Apesar da eficácia comprovada dos inibidores da 5 $\alpha$ R, atuando na base fisiopatológica da calvície masculina, há uma grande resistência dos pacientes em fazer uso contínuo dessas medicações, pelo receio dos efeitos adversos e da síndrome pós finasterida.

### **1.2.1 Minoxidil**

O minoxidil é uma droga vasodilatadora derivada da piperidinopirimidina desenvolvida para tratamento da hipertensão arterial, aprovada pelo FDA em 1979. Para esse fim, geralmente é utilizado na dose de 10 a 40 mg/dia via oral, podendo chegar até 100 mg/dia.<sup>29</sup> O minoxidil é metabolizado no fígado e apresenta excreção renal. A concentração sérica máxima é em 2 horas e indetectável no sangue após 6 horas, quando apresenta nos tecidos sua maior quantidade.<sup>30,31</sup> A ação dessa medicação depende da sua conversão para a forma ativa minoxidil sulfato, através da enzima sulfotransferase (SULT1A1). Essa enzima está presente nos folículos pilosos (bainha radicular externa), fígado e plaquetas.<sup>32,33</sup> No uso do MO, este é metabolizado no fígado, dependendo menos da atividade enzimática folicular.<sup>34</sup>

O maior impedimento do seu uso são os possíveis efeitos colaterais como hipotensão, taquicardia reflexa e edema de membros inferiores.<sup>35,36</sup> É contraindicado seu uso em pacientes com

hipersensibilidade à droga, feocromocitoma, hipertensão pulmonar com estenose mitral e insuficiência hepática severa.<sup>33,37</sup> Oitenta por cento dos pacientes em uso de minoxidil para hipertensão arterial apresentam hipertricose. Em 1980, foi descrito o primeiro caso de melhora da AAG com o uso de medicação.<sup>38</sup> Após essas observações iniciais, o minoxidil passou a ser estudado como tratamento tópico para alopecias, tendo sua primeira aprovação pelo FDA em 1988.

Seu mecanismo de ação no folículo piloso não é totalmente conhecido. O efeito vasodilatador já é bem estabelecido, porém não é o único mecanismo de ação. Possíveis efeitos do minoxidil no folículo piloso incluem: aumento do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) na papila dérmica, com indução da angiogênese nesse local; ativação da prostaglandina 1 sintetase, enzima promotora da atividade folicular e aumento da expressão do fator crescimento dos hepatócitos (HGF), promotor da atividade do folículo piloso.<sup>39,40</sup> Também foi identificado que tem ação abrindo os canais de potássio sarcolemal adenosina trifosfato (ATP) sensível do músculo liso das arteríolas, aumentando oxigenação e fatores de crescimento, além de iniciar e prolongar a fase anágena.<sup>32,41</sup> Outro efeito descoberto foi sua ação nos queratinócitos do folículo piloso e queratinócitos peri folicular, levando a um aumento na proliferação celular e modificando a ancoragem do fio ao modificar a queratinização da bainha radicular interna.<sup>42</sup> Isso ocorre pelo minoxidil atuar na expressão gênica e na ativação de vias de sinalização levando a uma regulação positiva de genes que codificam proteínas associadas à queratina e a uma regulação negativa da quinase ligada à integrina (ILK), oncogene viral de timomamurino (Akt) e proteín-quinases ativadas por mitógenos (MAPK) no couro cabeludo.<sup>43</sup> Atua ainda como imunossupressor ao modelar ação da concanavalina A, intermediária da ação dos linfócitos T.<sup>32,44</sup>

O minoxidil tópico é eficaz e recomenda-se o uso duas vezes ao dia e por um tempo mínimo de 6 meses. Para que seu efeito seja mantido, deve-se continuar o tratamento indefinidamente e, nos casos de suspensão da droga, volta-se ao estágio inicial antes do tratamento.<sup>45</sup>

A ação do minoxidil tópico depende da atividade da SULT1A1 no folículo, cuja variação individual resulta em uma resposta terapêutica díspar dentre os pacientes: 30 a 60% dos pacientes não apresentam resposta clínica.<sup>20</sup> Apresenta também efeitos adversos locais como prurido e dermatite de contato, as quais são muito associadas à concentração do minoxidil e do tipo de veículo utilizado na fórmula, variando de 1,9 a 5,7% em diferentes estudos.<sup>46,47</sup> Mesmo para pacientes sem efeitos colaterais, a adesão ao tratamento é baixa a longo prazo devido principalmente às alterações cosméticas da textura do cabelo e dificuldade para pentear.<sup>32,44</sup>

Visando evitar os inconvenientes da aplicação tópica e aumentar a eficácia terapêutica, o MO em baixa dose ( $\leq$  5 mg/dia) vem sendo estudado como alternativa para tratamento da AAG. Estudo tailandês

publicado em 2020 que avaliou o MO 5 mg ao dia por 24 semanas em 30 pacientes com AAG masculina observou melhora de 100% dos casos.<sup>48</sup> Em 2019, estudo espanhol avaliou retrospectivamente MO nas doses de 2,5 mg ou 5 mg em 41 pacientes com AAG, relatando melhora clínica em 90% dos casos e poucos efeitos adversos, sendo estes mais frequentes na dose de 5 mg.<sup>49</sup> Em 2020, um estudo indiano avaliou a eficácia de MO 1,25 mg como monoterapia em 32 pacientes com AAG por 6 meses. Observou-se melhora em mais de 80% dos pacientes, porém salientam que doses maiores podem ser necessárias após 6 meses por resposta subótima.<sup>50</sup> Em 2020, um estudo brasileiro retrospectivo não observou melhora em 25 pacientes com AAG que fizeram uso de MO 0,25 mg.<sup>51</sup>

Quando usado em baixas doses, o MO mostrou-se seguro e bem tolerado. Em estudo retrospectivo que avaliou 435 pacientes usando MO para tratamento da AAG em 2020, a hipertricose foi o principal efeito adverso, afetando 55% dos pacientes. Os principais locais com hipertricose foram região frontal, região pubiana, dorso e tórax. Queda capilar transitória foi relatada em 32% dos pacientes. Efeitos colaterais menos comuns apresentados foram: edema (6%), cefaleia (9%), insônia (7%), pesadelo (2%) e edema generalizado (1%).<sup>35</sup> Em 2021, outro estudo retrospectivo multicêntrico com 1404 pacientes avaliou os efeitos adversos de MO para tratamento de diversas formas de alopecia. Hipertricose foi encontrada em 15,1% dos pacientes e associou-se a maiores doses de MO, mas somente 0,5% descontinuaram o tratamento por esse motivo. Sintomas sistêmicos aconteceram em 5,5% dos pacientes: tontura (1,7%), taquicardia (1,4%), retenção hídrica (1,3%), cefaleia (0,6%), edema periorbital (0,3%) e insônia (0,2%). Porém, apenas 1,7% dos pacientes descontinuaram o tratamento. Outros efeitos relatados foram: queda capilar transitória, náusea, aumento discreto das enzimas hepáticas, menorragia, dor torácica autolimitada e acne. Todos os efeitos sistêmicos foram controlados com diminuição da dose de MO, sendo que nenhum colocou em risco a vida do paciente.<sup>36</sup>

O benefício do MO na AAG em doses que variam de 1,25 a 5 mg ao dia foi demonstrado em estudos retrospectivos ou prospectivos não comparativos. Ainda não há ensaios clínicos comparando diferentes doses do MO para AAG masculina. O objetivo desse estudo é comparar a eficácia e tolerância do MO 2,5 mg versus 5 mg no tratamento da AAG masculina.

## Referências:

1. Cash TF. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: A review of the research literature. *Br J Dermatol.* 1999;141(3):398–405.
2. Han SH, Byun JW, Lee WS, Kang H, Kye YC, Kim KH, et al. Quality of life assessment in male patients with androgenetic alopecia: Result of a prospective, multicenter study. *Ann Dermatol.* 2012;24(3):311–8.
3. Hamilton J. Patterned long hair in man: types and incidence. *Ann N Y Acad Sci.* 1951;53:708–28.
4. Wiseman M, Shapiro J. Therapeutic approach to androgenetic alopecia. *J Cutan Med Surg.* 1999;3:S21-7.
5. Jang WS, Son IP, Yeo IK, Park KY, Li K, Kim BJ, et al. The annual changes of clinical manifestation of androgenetic alopecia clinic in korean males and females: A outpatient-based study. *Ann Dermatol.* 2013;25(2):181–8.
6. Wang TL, Zhou C, Shen YW, Wang XY, Ding XL, Tian S, et al. Prevalence of androgenetic alopecia in China: A community-based study in six cities. *Br J Dermatol.* 2010;162(4):843–7.
7. Nyholt DR, Gillespie NA, Heath AC, Martin NG. Genetic Basis of Male Pattern Baldness. *J Invest Dermatol.* 2003;121(6):1561–4.
8. Ramos PM, Miot HA. Female Pattern Hair Loss : a clinical and pathophysiological review \*. *An Bras Dermatol.* 2015;90(4):529–43.
9. Hoffmann R. Male androgenetic alopecia. *Clin Exp Dermatol.* 2002;373–82.
10. Otberg N, Finner AM, Shapiro J. Androgenetic Alopecia. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2007;36:379–98.
11. Whiting DA. Male pattern hair loss : current understanding. *Int J Dermatol.* 1998;561–6.
12. Yazdabadi A, Rufaut N, Whiting D, Sinclair R. Miniaturized Hairs Maintain Contact with the Arrector Pili Muscle in Alopecia Areata but not in Androgenetic Alopecia: A Model for Reversible Miniaturization and Potential for Hair Regrowth. *Int J Trichology.* 2012;(3):154–8.
13. Torkamani N, Rufaut NW, Jones L, Sinclair R. Destruction of the arrector pili muscle and fat infiltration in androgenic alopecia. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1291–8.
14. Pereira JM. Alopecia androgenética (calvície) na mulher: O que é. Como pesquisar. Como tratar. Rio de Janeiro: DiLivros; 2007.
15. Hamilton JB. Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness. *Am J Anat* 1942;71(3):451–80.
16. Randall VA. Androgens and hair growth. *Dermatol Ther.* 2008;21:314–28.
17. Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB, Sinclair R. Androgenetic alopecia : pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med.* 2002;(November):1–11.
18. Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, Stough D, Hobbs S, Ellis ML, et al. The importance of dual 5 $\alpha$ -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):1014–23.
19. S. Inui, S. Itami / *Journal of Dermatological Science* 61 (2011) 1–6
20. Wiryia CT, Wu W, Wu K. Classification of Male-pattern Hair Loss. *Int J Trichology.* 2017;9(3):95– 100.
21. Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2017;77(1):136-141.e5.
22. Kaufman KD, Dawber RP. Finasteride, a Type 2 5 $\alpha$ -reductase inhibitor, in the treatment of men with androgenetic alopecia. *Expert Opin Investig Drugs.* 1999;8(4):403–15.
23. Arca E, Açikgoz G, Tastan HB, Kose O, Kurumlu Z. An open, randomized, comparative study of oral finasteride and 5% topical minoxidil in male androgenetic alopecia. *Dermatology.* 2004;209:117-125.
24. Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M, Bamimore MA. Relative Efficacy of Minoxidil and the 5- $\alpha$  Reductase Inhibitors in Androgenetic Alopecia Treatment of Male Patients: A Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2022 Mar 1;158(3):266-274.

25. Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, et al. Evidence-based ( S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(1):11–22.
26. Pereira A, TOA C. Post-finasteride syndrome. *An Bras Dermatol*. 2020;95(3):271–7.
27. Orellana NC, Manzur CM, Zuber JEC, Veliz AS, Mauriziano DB, et al. Efectos adversos de finasteride: mitos y realidades. Una revisión actualizada. *Rev Med Chile*. 2016;144:1584-1590.
28. Trüeb RM. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. *Exp Gerontol*. 2002 Aug-Sep;37(8-9):981-90.
29. Sica DA. Minoxidil: An Underused Vasodilator for Resistant or Severe Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(5):283–7.
30. Fiedler-Weiss VC, Rumsfeld J, Buys CM, West DP, Wendrow A. Evaluation of Oral Minoxidil in the Treatment of Alopecia Areata. *Arch Dermatol*. 1987;123(11):1488–90.
31. Fleishaker JC, Andreadis NA, Welshman IR, Wright CE. The Pharmacokinetics of 2.5- to 10-mg Oral Doses of Minoxidil in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1989;29(2):162–7.
32. Villani A, Fabbrocini G, Ocampo-Candiani J, Ruggiero A, Ocampo-Garza SS. Review of oral minoxidil as treatment of hair disorders: in search of the perfect dose. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;
33. Ramos PM, Gohad P, McCoy J, Wambier C, Goren A. Minoxidil Sulfotransferase Enzyme (SULT1A1) genetic variants predicts response to oral minoxidil treatment for female pattern hair loss. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2021;35(1):e24–6.
34. Ramos PM, Goren A, Sinclair R, Miot HA. Oral minoxidil bio-activation by hair follicle outer root sheath cell sulfotransferase enzymes predicts clinical efficacy in female pattern hair loss. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2020;34(1):e40–1.
35. Sanabria B, de Nardo Vanzela T, Miot HA, Ramos PM. Adverse Effects of Low-dose Oral Minoxidil for Androgenetic Alopecia in 435 patients. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2021;84(4):1175–8.
36. Vano-Galvan S, Pirmez R, Hermosa-Gelbard A, Moreno-Arrones O, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, et al. Safety of low-dose oral minoxidil for hair loss: a multicenter study of 1404 patients. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2021;S0190-9622(21):00418–7.
37. Beach RA, McDonald KA, Barrett BM, Abdel-Qadir H. Side Effects of Low Dose Oral Minoxidil for Treating Alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2021;1–2.
38. Zappacosta AR. Reversal of baldness in patient receiving minoxidil for hypertension. *N Engl J Med*. 1980;303(25):1480–1.
39. Bolduc C, Shapiro J. Management of Androgenetic Alopecia. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(3):151– 8.
40. Goren A, Naccarato T. Minoxidil in the treatment of androgenetic alopecia. *Dermatol Ther*. 2018;31(5):e12686.
41. Randolph M, Tosti A. Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2021;84(3):737–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1009>
42. Cranwell WC, Sinclair R. Loose anagen hair syndrome: Treatment with systemic minoxidil characterised by marked hair colour change. *Australas J Dermatol*. 2018;59(4):e286–7.
43. Stamatias GN, Wu J, Pappas A, Mirmirani P, McCormick S, 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 (Georgetown, Tex)*. 2017;16(17):1578–84.
44. Sharma AN, Michelle L, Juhasz M, Muller Ramos P, Atanaskova Mesinkovska N. Low-dose oral minoxidil as treatment for non-scarring alopecia: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2020;59(8):1013–9.
45. Sinclair RD. Female pattern hair loss: A pilot study investigating combination therapy with low- dose oral minoxidil and spironolactone. *Int J Dermatol*. 2018;57(1):104–9.
46. Rossi A, Cantisani C, Melis L, Iorio A, Scali E, Calvieri S. Minoxidil Use in Dermatology , Side Effects and Recent Patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2012;6(2):130–6.

47. Kanti V, Hillmann K, Kottner J, Stroux A, Can D. Effect of minoxidil topical foam on frontotemporal and vertex androgenetic alopecia in men: a 104-week open-label clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(7):1183–9.
48. 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):1345–57.
49. Jimenez-Cauhe J, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, Hermosa-Gelbard A, Moreno-Arrones OM, Fernandez-Nieto D, et al. Effectiveness and safety of low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):648–9.
50. Jha AK, Sonthalia S, Zeeshan MD, Vinay K. Efficacy and safety of very-low-dose oral minoxidil 1.25 mg in male androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2020;83(5):1491–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.129>
51. Pirmez R, Salas-Callo C-I. Very-low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia: A study with quantitative trichoscopic documentation. Vol. 82, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020. p. e21–2.

## **2. HIPÓTESE**

Acreditamos que a dosagem de 5 mg tenha maior efeito clínico com efeitos adversos semelhantes à dose de 2,5 mg.

## **3. OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral:**

- Avaliar se há superioridade entre os tratamentos: MO 2,5 mg/dia e MO 5 mg/dia, por 24 semanas, no tratamento da AAG masculina.

### **Objetivos Específicos:**

- Avaliar eficácia dos tratamentos através da contagem de fios NV e totais na área alvo pré e pós tratamento.
- Avaliar eficácia do tratamento através da comparação fotográfica padronizada pré e pós tratamento.
- Avaliar eficácia do tratamento através da autoavaliação dos pacientes.
- Avaliar efeitos colaterais e tolerabilidade das drogas testadas.

#### 4. MANUSCRITO

**Manuscrito (formato):** Journal of the American Medical Association (JAMA) Dermatology

**Seção:** Artigo original

**Título:** MINOXIDIL ORAL 2,5 MG VERSUS 5 MG PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO.

**Autores:**

Larissa Pierri Carvalho Fonseca, 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:**

Larissa Pierri Carvalho Fonseca

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: larissapcarvalho9@gmail.com

**Financiamento:** Nenhum.

**Conflito de interesse:** Nenhum.

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

## **Introdução**

Alopecia androgenética (AAG) é a causa mais comum de queda de cabelo nos homens e pode gerar grande impacto na qualidade de vida por comprometer a imagem corporal.<sup>1,2</sup> É uma alopecia não-cicatricial com miniaturização progressiva dos folículos pilosos e encurtamento da fase anágena.<sup>3</sup>

A finasterida oral e o minoxidil tópico são os únicos medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration (FDA)* para tratamento da AAG masculina.<sup>4</sup> Apesar de comprovadamente eficazes, estes tratamentos apresentam limitações. Muitos pacientes não aceitam a finasterida pelo receio de efeitos adversos sexuais. A principal limitação do minoxidil se deve às dificuldades do uso tópico, como: alteração na textura dos cabelos e tempo demandado para aplicação, o que acaba levando a baixa adesão.<sup>5-7</sup>

O minoxidil oral (MO) em baixa dose (0,25 – 5 mg/dia) demonstrou-se eficaz para o tratamento da AAG. Há grande interesse nessa medicação visto boa tolerabilidade, segurança e eficácia. Porém, ainda não há ensaios clínicos randomizados avaliando diferentes doses de MO no tratamento da AAG masculina.<sup>8-12</sup>

O objetivo deste trabalho é comparar a eficácia, segurança e tolerabilidade do minoxidil oral na dose de 2,5 mg ao dia *versus* 5 mg ao dia, por 24 semanas, no tratamento da AAG masculina.

## **Métodos**

### **Participantes**

Foram selecionados 100 pacientes do sexo masculino, com idade entre 25 e 55 anos com diagnóstico de AAG, classificados na escala de Norwood-Hamilton em 3V, 4V ou 5V<sup>13</sup>, esclarecidos e concordantes em participar da pesquisa, durante atendimentos realizados em consultório particular (São Paulo - SP e Campinas - SP) nos anos de 2023 e 2024.

O diagnóstico de AAG foi estabelecido por dermatologista (LPCF) baseado em critérios clínicos e dermatoscópicos. O perfil dos pacientes em ambos locais foram semelhantes, sendo avaliados pela mesma dermatologista e pelo mesmo equipamento.

Pacientes que realizaram tratamento prévio para queda de cabelo nos últimos 4 meses, hipertensos, cardiopatas, nefropatas, hepatopatas, portadores de feocromocitoma, portadores de outras causas de queda de cabelo ou dermatoses no couro cabeludo não foram eletivos para participar do estudo.

## Desenho do estudo

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, paralelo e monocêntrico, de seguimento longitudinal de 24 semanas.

Após assinatura do termo de consentimento (Apêndice 1) os participantes foram randomizados (1:1) em dois grupos: MO 2,5 mg ao dia e MO 5 mg ao dia (Figura 1).

Os participantes foram alocados sequencialmente e os tratamentos foram disponibilizados em frascos sem identificação da dosagem. O número da alocação, segundo a randomização central computadorizada (em blocos), foi escrito no frasco por pesquisador não envolvido na avaliação dos pacientes, deixando tanto o pesquisador principal quanto o paciente cegos ao tratamento.<sup>14</sup>

Antes do início do tratamento os pacientes foram submetidos à aferição de pressão arterial e frequência cardíaca de repouso e responderam questionário epidemiológico (Apêndice 2).

Foram realizadas fotografias clínicas padronizadas da região frontal, vértice e parietal. Uma área circular de 2 cm<sup>2</sup> no vértice foi raspada deixando os fios com 1 mm de comprimento. Essa área foi tatuada em dois pontos e posteriormente realizada foto tricoscópica (Leviacam®) para contagem dos fios. Cabelos brancos foram tingidos de preto para melhor avaliação. Esses mesmos procedimentos foram repetidos na avaliação da 24<sup>a</sup> semana de tratamento. Além disso, os pacientes foram questionados e examinados para avaliação de crescimento de pelos em outras partes do corpo, shedding, edema e percepção de taquicardia, dentre outros possíveis efeitos colaterais na avaliação da 12<sup>a</sup> (Apêndice 3) e 24<sup>a</sup> semana (Apêndice 4).

Os participantes foram orientados a ingerir um comprimido ao dia, no horário mais conveniente do dia para evitar esquecimentos. Todos os frascos e comprimidos foram confeccionados pela mesma farmácia de manipulação, sendo indistinguíveis entre si.

Os pacientes foram contactados por telefone ao final da oitava e vigésima semana de tratamento para avaliação da adesão e de possíveis efeitos adversos.

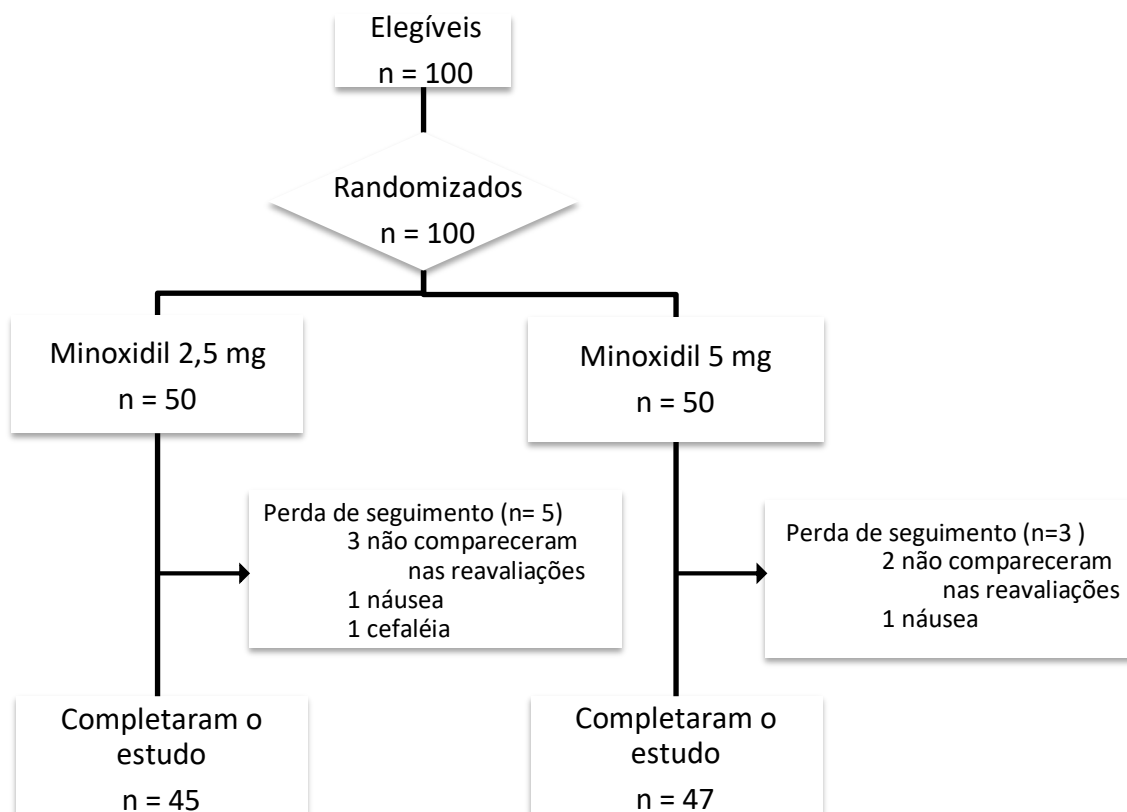


Figura 1. Fluxograma CONSORT.

### Registro do estudo

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (no. 5.153.061; Anexo 1) e cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos - ReBEC (nº RBR-6mjd8bx).

### Avaliação da eficácia

- Desfecho primário:

Varição da densidade de fios não velos (NV) da área alvo: foi realizada contagem do número de fios e espessura das hastes na área alvo pela empresa TrichoLab (Bad Birnbach, Alemanha) utilizando a tecnologia hair-to-hair matching antes do início do tratamento e após 24 semanas.<sup>15,16</sup> Foram considerados fios NV aqueles com espessura maior que 0,03 mm.

- Desfechos secundários:

Varição da densidade de fios totais na área-alvo: foi realizada metodologia semelhante à descrita acima, porém com contagem de todos os fios independentemente da espessura da haste.

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 foram avaliadas por

três dermatologistas cegos quanto ao tratamento. Cada dermatologista 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).<sup>17</sup>

Autoavaliação dos pacientes: os pacientes foram questionados no início da reavaliação da 24ª semana, antes das fotos clínicas e tricoscópicas, sobre sua percepção quanto à satisfação ao tratamento, podendo responder entre sim e não; e quanto ao resultado do seu tratamento para calvície, segundo a escala de comparação de cinco pontos (GAIS): grande piora (- 2), leve piora (- 1), sem alteração (0), leve melhora (+1), grande melhora (+2).<sup>17</sup> Em seguida, foram anotadas suas respostas nos apêndices correspondentes ao período do estudo.

### **Análise estatística**

Todos os pacientes incluídos foram analisados por intenção de tratamento (ITT) e analisados na semana 24, independentemente da aderência ao tratamento que foram randomizados. Os casos descontinuados ou faltantes (*dropouts*) foram imputados pelo modelo misto.<sup>18</sup>

As variáveis categóricas foram representadas pelos valores absolutos e percentuais, assim como seus intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Suas proporções foram comparadas pelos testes de Fisher, e qui-quadrado de tendência. As variáveis contínuas foram representadas pelas médias e desvios padrão ou medianas e quartis (p25-p75), se indicados pelo teste de Shapiro-Wilk.<sup>19</sup>

A comparação longitudinal dos desfechos dos pacientes entre os tempos foi realizada por modelo linear generalizado de efeitos mistos com matriz de covariância robusta (correção post hoc de Sidák), e distribuição de probabilidade adequada a cada amostra.<sup>20</sup>

A análise dos dados foi realizada no software IBM SPSS 29.0, sendo considerado significativo valor de  $p < 0,05$ .<sup>21</sup>

O cálculo de tamanho amostral baseou-se na expectativa de aumento de 35 fios terminais/cm<sup>2</sup> no grupo que recebeu 5 mg/dia contra 12 fios terminais/cm<sup>2</sup> no grupo que recebeu 2,5 mg/dia,<sup>8</sup> com poder de 90% e alfa de 1%, resultando em 50 pacientes para cada grupo, em duas avaliações (semana 12 e semana 24).<sup>22</sup>

## Resultados

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

Dos participantes randomizados, 92 (92%) completaram as 24 semanas de estudo. Houve cinco (10%) *dropouts* no grupo MO 2,5 mg, sendo que três participantes não puderam comparecer às reavaliações, um participante apresentou náusea e um participante apresentou cefaleia. No grupo MO 5 mg, três (6%) pacientes não completaram o tratamento, sendo que dois não puderam comparecer às reavaliações e um participante apresentou náusea optando pela interrupção da medicação. Não houve diferença significativa entre os grupos. Os principais resultados estão expostos na tabela 2. A melhora tricoscópica está representada nas Figuras 2 e 3. A melhora na fotografia global está representada nas Figuras 4, 5, 6 e 7.

Tabela 1 - Principais dados clínicos e demográficos dos 100 participantes incluídos

Variável	2,5 mg (n = 50)	5 mg (n = 50)
Idade (em anos), média (DP)	39.6 (7,1)	39.5 (8,8)
Fototipo, No. (%)		
I-II	16 (32)	24 (48)
III	19 (38)	18 (36)
IV-V	15 (30)	8 (16)
Escolaridade, No. (%)		
Fundamental / médio	13 (26)	12 (24)
Superior	37 (74)	38 (76)
Composição corporal (IMC), No. (%)		
Eutrófico	12 (24)	18 (36)
Sobrepeso	26 (52)	22 (44)
Obeso	12 (24)	10 (20)
Escala de Norwood-Hamilton, No. (%)		
3V	16 (32)	24 (48)
4V	18 (36)	17 (34)
5V	16 (32)	9 (18)
Tabagismo, No. (%)	14 (28)	19 (38)
História familiar de alopecia, No. (%)		
Paterna	26 (52)	22 (44)
Materna	1 (2)	5 (10)
Início da alopecia (em anos), média (DP)	27,9 (6,6)	27,6 (7,9)

IMC: índice de massa corporal (Kg/cm<sup>2</sup>)

Tabela 2 - Principais desfechos dos 100 participantes

Variável	2,5 mg (n = 50)		5 mg (n = 50)		Diferença (95% IC) <sup>a</sup>	p valor <sup>b</sup>
	Início	Semana 24	Início	Semana 24		
Densidade capilar (fios/cm <sup>2</sup> ), média (DP)						
Não velos	144,7 (47,7)	154,9 (47,6)	146,1 (43,2)	156,1 (39,5)	0,9 (-2,6 a 4,5)	0,403
Total	214,7 (76,9)	228,3 (60,2)	194,4 (71,7)	211,6 (52,4)	3,6 (-2,6 a 9,7)	0,078
Avaliação do investigador, No. (%)						0,386
Grande piora	NA	1 (2)	NA	0 (-)	NA	
Piora	NA	6 (12)	NA	6 (12)	NA	
Neutro	NA	11 (22)	NA	13 (26)	NA	
Melhora leve	NA	19 (38)	NA	15 (30)	NA	
Grande melhora	NA	13 (26)	NA	16 (32)	NA	
Avaliação do paciente, No. (%)						0,009
Piora	NA	1 (2)	NA	0 (-)	NA	
Neutro	NA	7 (14)	NA	4 (8)	NA	
Melhora leve	NA	19 (38)	NA	10 (20)	NA	
Grande melhora	NA	23 (46)	NA	36 (72)	NA	
Satisfação do paciente, No. (%)	NA	42 (84)	NA	47 (94)	NA	0,100

<sup>a</sup>Baseado em 5.000 reamostragens de bootstrap; <sup>b</sup>p valor unicaudal; NA: não aplicável.

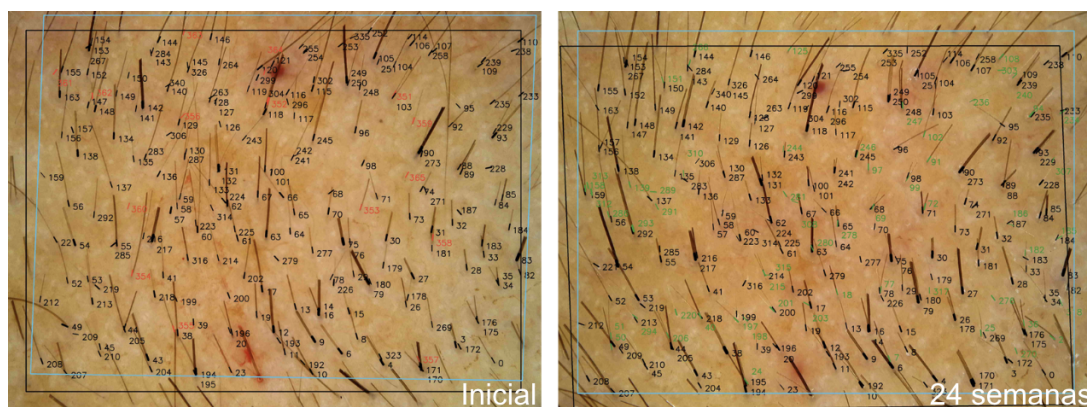


Figura 2. Imagens tricoscópicas pré e pós 24 semanas de MO 5 mg/dia.

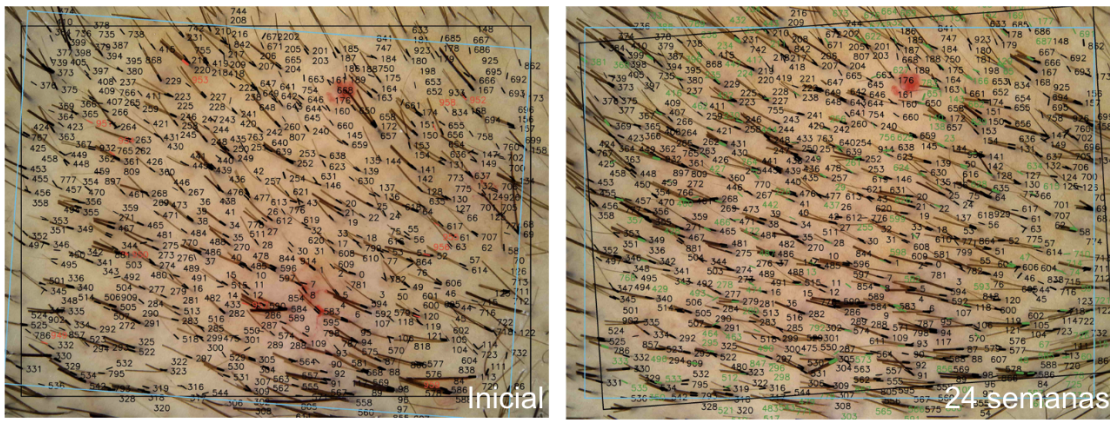


Figura 3. Imagens tricoscópicas pré e pós 24 semanas de MO 2,5 mg/dia.

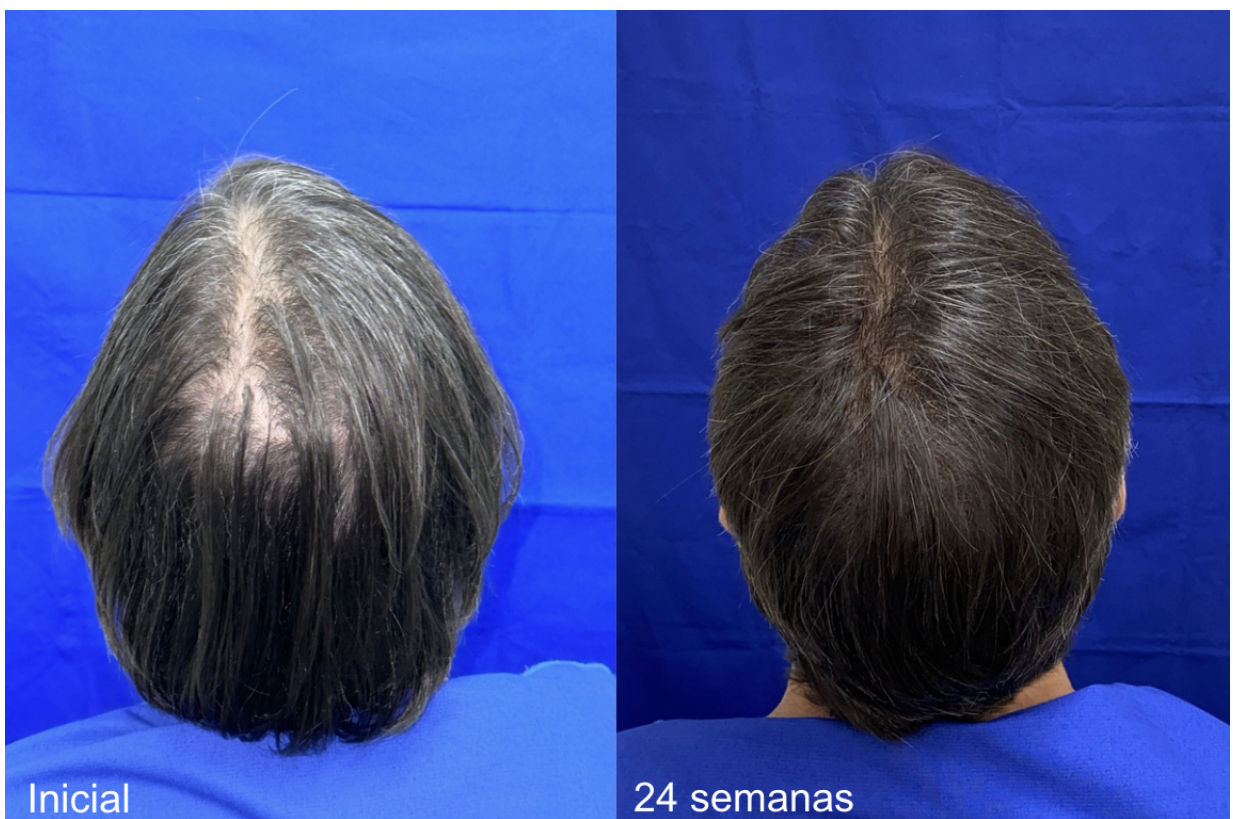


Figura 4. Imagens clínicas pré e pós 24 semanas de MO 5 mg/dia. Caso classificado como grande melhora.

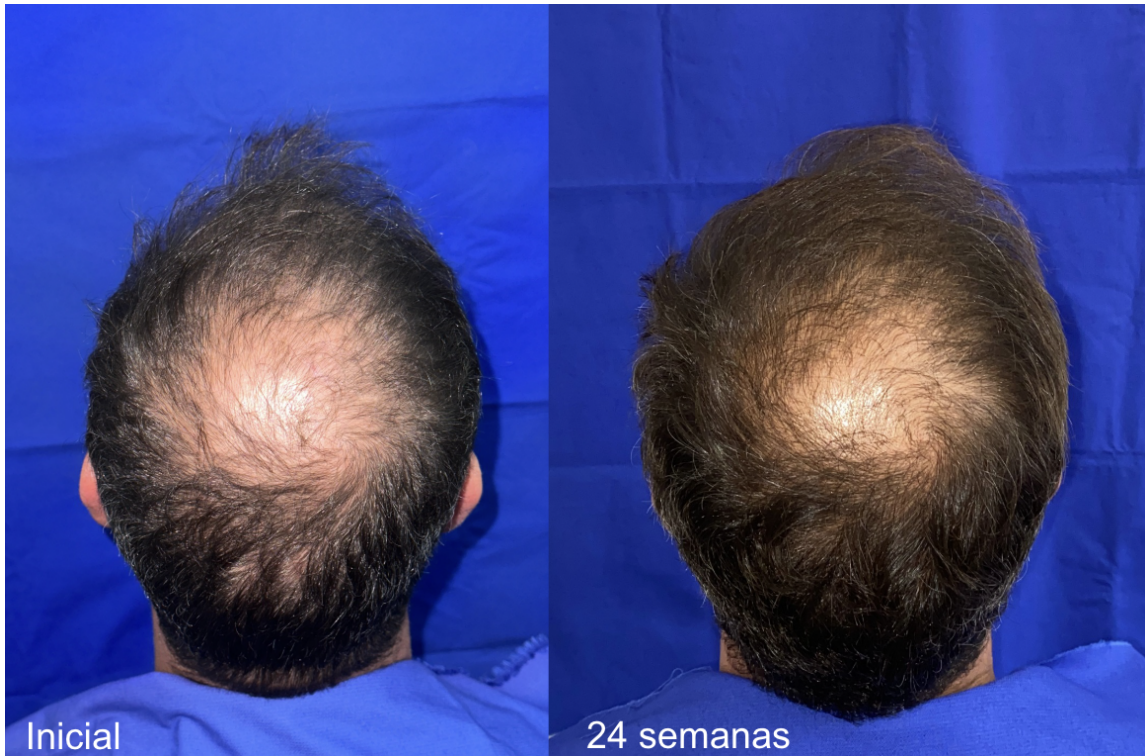


Figura 5. Imagens clínicas pré e pós 24 semanas de MO 5 mg/dia. Caso classificado como grande melhora.



Figura 6. Imagens clínicas pré e pós 24 semanas de MO 2,5 mg/dia. Caso classificado como grande melhora.

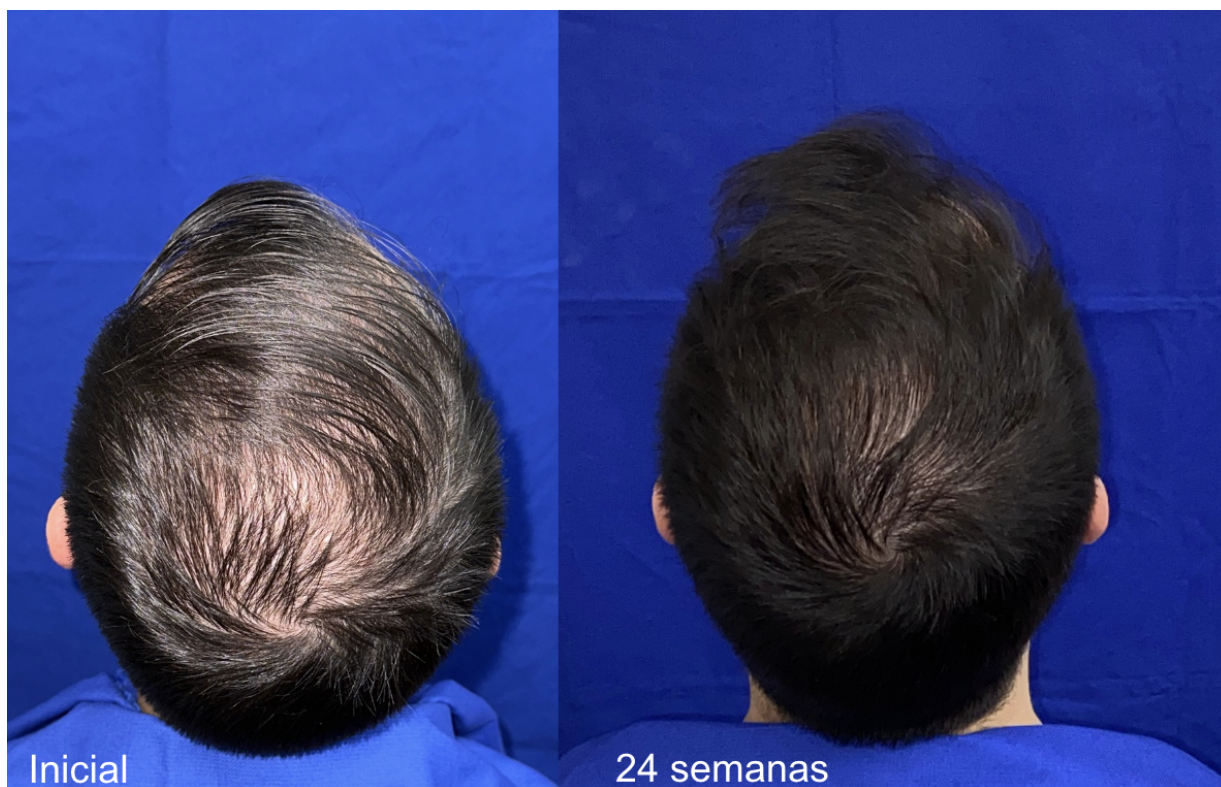


Figura 7. Imagens clínicas pré e pós 24 semanas de MO 2,5 mg/dia. Caso classificado como grande melhora.

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao aumento da densidade de fios NV e totais. A diferença do aumento médio de densidade capilar entre os grupos desde o início até a semana 24 foi de 0,9 fios/cm<sup>2</sup> (IC 95%, -2,6 a 4,5; p = 0,403) para os fios NV e 3,6 fios/cm<sup>2</sup> (IC 95%, -2,6 a 9,7; p = 0,078) para os fios totais.

Na análise consensual global das fotografias clínicas padronizadas (três avaliadores cegos quanto ao tratamento), 32 dos 50 participantes (64%) no grupo MO 2,5 mg e 31 dos 50 (62%) no grupo MO 5 mg apresentaram melhora clínica, sem diferença significativa entre os grupos (p = 0,386). No entanto, a autoavaliação da melhora clínica diferiu significativamente entre os grupos, com 42 de 50 (84%) no grupo MO 2,5 mg e 46 de 50 (92%) no grupo MO 5 mg, relatando melhora (p = 0,009).

### **Segurança e tolerabilidade**

Os efeitos adversos que levaram os participantes a descontinuarem o tratamento foram um por cefaleia e um por náusea no grupo MO 2,5 mg e um por náusea no grupo MO 5 mg. Não houve mudança significativa na pressão arterial (PA) ou na frequência cardíaca (FC), conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3 - Principais variáveis cardiovasculares

Variável	2,5 mg (n = 50)	5 mg (n = 50)	p valor <sup>a</sup>
Frequência cardíaca (bpm), média (DP)			
Início	73 (12)	74 (11)	0,311
Semana 12	76 (13)	76 (12)	0,471
Semana 24	72 (12)	75 (13)	0,112
PA sistólica, média (DP), mm Hg			
Início	129 (12)	128 (12)	0,313
Semana 12	127 (13)	123 (11)	0,180
Semana 24	128 (16)	125 (12)	0,165
PA diastólica, média (DP), mm Hg			
Início	77 (10)	76 (10)	0,350
Semana 12	76 (9)	74 (10)	0,174
Semana 24	72 (12)	75 (13)	0,480

<sup>a</sup> p valor unicaudal; bpm: batimentos por minuto; PA: pressão arterial

A hipertricose foi o efeito colateral mais prevalente, atingindo 31 (62%) participantes que receberam MO 2,5 mg e 39 (78%) que receberam MO 5 mg. Em ambos os grupos, a hipertricose relatada foi generalizada e bem tolerada, não sendo motivo de interrupção do tratamento. Edema pré-tibial e tontura foram estatisticamente mais prevalentes no grupo MO 5 mg ( $p = 0,024$ ), porém não foi motivo para interrupção do tratamento (Tabela 4).

Casos de taquicardia, náusea, insônia, pesadelo e cefaleia foram observados em ambos grupos, porém sem diferença entre eles (Tabela 4). Houve somente um caso de edema periorcular no grupo MO 5 mg na semana 12, com resolução na semana 24. Não foram relatados casos de vômito, desmaio, dor torácica, dispneia ou ortopneia. A queda transitória do cabelo (*hair shedding*) nos primeiros dois meses de tratamento foi relatada em 10 participantes (20%) no grupo MO 2,5 mg e em 7 participantes (14%) no grupo MO 5 mg ( $p = 0,298$ ).

Foram observados três casos de litíase renal durante o estudo, sendo um caso em uso do MO 2,5 mg (com antecedente pessoal de litíase) e dois casos em uso do MO 5 mg (um com antecedente pessoal de litíase e outro sem).

Tabela 4 - Principais efeitos adversos relatados pelos participantes

Variável	2,5 mg (n = 50)	5 mg (n = 50)	p valor <sup>a</sup>
Hipertricose, No. (%)			
Semana 12	30 (60)	34 (68)	0,148
Semana 24	31 (62)	39 (78)	0,086
Edema pré-tibial, No. (%)			
Semana 12	0 (-)	2 (4)	<b>0,024</b>
Semana 24	0 (-)	2 (4)	<b>0,024</b>
Taquicardia, No. (%)			
Semana 12	1 (2)	1 (2)	0,999
Semana 24	0 (-)	0 (-)	0,999
Náusea, No. (%)			
Semana 12	1 (2)	1 (2)	0,999
Semana 24	0 (-)	0 (-)	0,999
Tontura, No. (%)			
Semana 12	0 (-)	2 (4)	<b>0,024</b>
Semana 24	0 (-)	0 (-)	0,999
Insônia, No. (%)			
Semana 12	2 (4)	1 (2)	0,281
Semana 24	0 (-)	0 (-)	0,999
Pesadelo, No. (%)			
Semana 12	1 (2)	1 (2)	0,999
Semana 24	1 (2)	2 (4)	0,297
Cefaleia, No. (%)			
Semana 12	5 (10)	2 (4)	0,121
Semana 24	0 (-)	0 (-)	0,999
Hair shedding, No. (%)			
Semana 12	10 (20)	7 (14)	0,298
Semana 24	0 (-)	0 (-)	0,999

<sup>a</sup>p valor unicaudal

## Discussão

O MO de 5 mg não demonstrou superioridade quando comparado ao MO de 2,5 mg no tratamento da AAG masculina após 24 semanas. Porém, o grupo que usou 5 mg apresentou maior nível de satisfação na autoavaliação dos participantes. Ambas doses mostraram-se seguras e bem toleradas, apesar da maior frequência do edema e da tontura no grupo MO 5 mg.

Há um interesse crescente no uso do MO para o tratamento da AAG. Dentre as suas principais vantagens estão a facilidade do uso em relação ao minoxidil tópico e a ausência de possíveis efeitos adversos sexuais como os observados com os inibidores de 5 $\alpha$ R.<sup>23</sup> O MO é um potente vasodilatador aprovado pelo FDA para tratamento de hipertensão, em doses que variam de 10 a 40 mg por dia.<sup>24</sup> Um amplo espectro de dosagem, variando de 0,25 a 5 mg ao dia, já foi descrito na literatura para o tratamento

da AAG masculina.<sup>8-12</sup> Apesar da eficácia do MO ter sido demonstrada em estudos prospectivos, ainda não há consenso sobre a dose ideal. Pelo melhor do nosso conhecimento, esse foi o primeiro ensaio clínico randomizado que comparou diferentes doses MO para tratamento da AAG masculina.

Nosso estudo apresentou aumento de fios NV no grupo 5 mg (10 fios/cm<sup>2</sup>) abaixo da expectativa quando comparado a estudos anteriores. Panchaprateep and Luengarun<sup>8</sup> avaliaram, em ensaio clínico prospectivo não comparativo, o uso do MO 5 mg por dia para o tratamento da AAG masculina por 24 semanas. Houve um aumento de densidade de fios NV de 35,9 (± 15.6) fios/cm<sup>2</sup>. Penha<sup>12</sup> comparou, em ensaio clínico randomizado, o uso do MO 5 mg versus minoxidil tópico 5% para AAG masculina por 24 semanas. No grupo oral, houve um aumento da densidade de fios NV de 21,6 (8,6-34,0) fios/cm<sup>2</sup>. O único estudo anterior que relatou MO 2,5 mg em monoterapia foi um estudo retrospectivo envolvendo um único paciente.<sup>11</sup>

A análise fotográfica pelos três dermatologistas cegos ao tratamento apresentou 62% de melhora (sendo 32% grande melhora) com a dose de 5 mg. Na avaliação fotográfica de Panchaprateep and Luengarun<sup>8</sup>, todos os participantes apresentaram melhora (43% grande melhora). Penha<sup>12</sup> observou melhora no grupo MO 5 mg de 69% dos participantes (21% grande melhora), sendo similar ao nosso resultado.

O MO mostrou ser uma droga segura. O estudo apresentou efeitos adversos leves e bem tolerados, sendo que somente dois pacientes descontinuaram devido à náusea e um devido à cefaleia. A hipertricose foi o efeito adverso mais relatado, porém sem diferença entre os grupos. Edema pré-tibial e tontura foram mais frequentes no grupo de 5 mg. O *hair shedding* induzido pelo minoxidil não diferiu entre os grupos e apresentou melhora dentro dos primeiros dois meses de tratamento, conforme relatado em outros estudos.<sup>28</sup> Não encontramos alterações significativas de FC e PA no nosso estudo, em consonância com os estudos que evidenciaram pequeno efeito hipotensor em pacientes normotensos com o MO.<sup>29,30</sup> Não há dados na literatura sobre litíase renal induzida por minoxidil oral, podendo esse ser um efeito adverso ainda não descrito ou não ternexo causal.

Acredita-se que há efeito dose-dependente na eficácia do MO para tratamento da AAG.<sup>31</sup> Porém, na nossa amostragem, não houve diferença na melhora da densidade capilar ou melhora clínica entre as doses de MO 2,5 mg e 5 mg para AAG masculina. Nossa hipótese é que a eficácia do MO na AAG masculina pode resultar de uma ativação epigenética<sup>32-34</sup> com um platô de ativação gênica, em vez de um efeito dose-dependente estritamente farmacológico. A maior satisfação autorreferida no grupo MO 5 mg pode ser devida às diferenças na velocidade de crescimento capilar, conforme demonstrado no estudo de

Barbosa et al, que relatou uma taxa de crescimento capilar mais rápida com MO 2,5 mg em comparação MO 1 mg.<sup>35</sup>

### **Limitações**

O estudo foi limitado pelo tempo de seguimento de 24 semanas e pelo formato monocêntrico. São necessários ensaios clínicos maiores e com períodos de acompanhamento mais longos para estabelecer a dose ideal de MO para homens com AAG.

### **Conclusão**

O MO 5 mg não foi superior ao MO 2,5 mg no tratamento da AAG masculina após 24 semanas. Edema pré-tibial e tontura foram mais frequentes no grupo que usou 5 mg. Portanto, não recomendamos doses diárias de MO superiores a 2,5 mg no tratamento da AAG masculina.

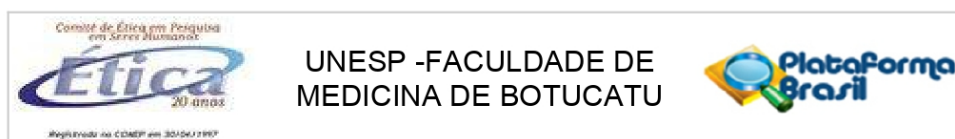
## Referências

1. Cash TF. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: A review of the research literature. *Br J Dermatol*. 1999;141(3):398–405. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.03030.x
2. Ramos PM, Miot HA. Female Pattern Hair Loss : a clinical and pathophysiological review \*. *An Bras Dermatol*. 2015;90(4):529–43. doi:10.1590/abd1806-4841.20153370
3. Gan DC, Sinclair RD. Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2005;10(3):184-189. doi:10.1111/j.1087-0024.2005.10102.x
4. Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M, Bamimore MA. Relative efficacy of minoxidil and the 5- $\alpha$  reductase inhibitors in androgenetic alopecia treatment of male patients: a network meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022;158(3):266-274. doi:10.1001/jamadermatol.2021.5743
5. Pereira A, TOA C. Post-finasteride syndrome. *An Bras Dermatol*. 2020;95(3):271–7. doi:10.1016/j.abd.2020.02.001
6. Villani A, Fabbrocini G, Ocampo-Candiani J, Ruggiero A, Ocampo-Garza SS. Review of oral minoxidil as treatment of hair disorders: in search of the perfect dose. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Jul;35(7):1485-1492. doi: 10.1111/jdv.17216
7. Sharma AN, Michelle L, Juhasz M, Muller Ramos P, Atanaskova Mesinkovska N. Low-dose oral minoxidil as treatment for non-scarring alopecia: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2020;59(8):1013–9. doi:10.1111/ijd.14933
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. doi:10.1007/s13555-020-00448-x
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. doi:10.1016/j.jaad.2019.08.084
10. Jha AK, Sonthalia S, Zeeshan MD, Vinay K. 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. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.129
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. doi:10.1016/j.jaad.2019.04.054
12. Penha MA, Miot HA, Kasprzak M, Müller Ramos P. Oral Minoxidil vs Topical Minoxidil for Male Androgenetic Alopecia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2024 Jun 1;160(6):600-605. doi:10.1001/jamadermatol.2024.0284
13. Wirya CT, Wu W, Wu K. Classification of Male-pattern Hair Loss. *Int J Trichology*. 2017;9(3):95–100. doi:10.4103/ijt.ijt\_46\_17
14. Miola AC, Espósito ACC, Miot HA. Techniques for randomization and allocation for clinical trials. *J Vasc Bras*. 2025 Jan 13;23:e20240046. doi: 10.1590/1677-5449.202400462
15. Kasprzak M, Sicińska J, Tosti A. Follicular map: a novel approach to quantitative trichoscopy. *Skin Appendage Disord*. 2019;5(4):216-220. doi:10.1159/000497193
16. Bokhari L, Cottle P, Grimalt R, et al. Efficiency of hair detection in hair-to-hair matched trichoscopy. *Skin Appendage Disord*. 2022;8(5):382-388. doi:10.1159/000524345
17. Narins RS, Brandt F, Leyden J, Lorenc ZP, Rubin M, Smith S. 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(6):588-595. doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29150.x
18. Miot HA. Anomalous values and missing data in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2019; 18:e20190004. doi:10.1590/1677-5449.190004
19. Miot HA. Assessing normality of data in clinical and experimental trials. Article in Portuguese. *J Vasc Bras*. 2017;88-91. doi:10.1590/1677-5449.041117

20. Duricki DA, Soleman S, Moon LD. Analysis of longitudinal data from animals with missing values using SPSS. *Nat Protoc.* 2016;11(6):1112-1129. doi:10.1038/nprot.2016.048
21. Miola AC, Miot HA. P value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2021;20:e20210038. doi:10.1590/1677-5449.210038
22. Overall JE, Doyle SR. Estimating sample sizes for repeated measurement designs. *Control Clin Trials.* 1994;15(2):100-123. doi:10.1016/0197-2456(94)90015-9
23. Ramos PM. Oral Minoxidil for Hair Loss: Update and Perspectives. *Hair Transplant Forum International.* 2023 May 15; 33(3):93-94. doi:https://doi.org/10.33589/33.3.93
24. Sica DA. Minoxidil : An Underused Vasodilator for Resistant or Severe Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004;6(5):283–7. doi: 10.1111/j.1524-6175.2004.03585.x
25. Sinclair RD. Female pattern hair loss: a pilot study nvestigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone. *Int J Dermatol.* 2018;57(1):104–9.
26. 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; 82:252.
27. Vañó-Galván, Sergio et al. “Safety of low-dose oral minoxidil for hair loss: A multicenter study of 1404 patients.” *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 84,6 (2021): 1644-1651. doi:10.1016/j.jaad.2021.02.054
28. 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. doi:10.1016/j.jaad.2020.11.035
29. 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;88(2):436-437. doi:10.1016/j.jaad.2022.05.026
30. Sanabria BD, Perdomo YC, Miot HA, Ramos PM. Oral minoxidil 7.5 mg for hair loss increases heart rate with no change in blood pressure in 24h Holter and 24h ambulatory blood pressure monitoring. *An Bras Dermatol.* 2024;99:734–6. doi: 10.1016/j.abd.2023.08.016
31. Gupta AK, Hall DC, Talukder M, Bamimore MA. There Is a Positive Dose-Dependent Association between Low-Dose Oral Minoxidil and Its Efficacy for Androgenetic Alopecia: Findings from a Systematic Review with Meta-Regression Analyses. *Skin Appendage Disord.* 2022 Sep;8(5):355-361. doi: 10.1159/000525137
32. Bolduc, C., & Shapiro, J. (2000). Management of Androgenetic Alopecia. *American Journal of Clinical Dermatology*, 1(3), 151–158. doi:10.2165/00128071-200001030-00002
33. Cranwell WC, Sinclair R. Loose anagen hair syndrome: Treatment with systemic minoxidil characterised by marked hair colour change. *Australas J Dermatol.* 2018;59(4):e286–7. doi: 10.1111/ajd.12812
34. Stamatias GN, Wu J, Pappas A, Mirmirani P, McCormick S, 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 (Georgetown, Tex.* 2017;16(17):1578–84. doi: 10.1080/15384101.2017.1327492
35. Barbosa BEDC, Schmitt JV, Miot HA. Effect of oral minoxidil 1 mg and 2.5 mg on the growth speed of hair and nails. *Eur J Dermatol.* 2024 Dec 1;34(6):604-608. doi: 10.1684/ejd.2024.4791.

## 5. ANEXOS

### Anexo 1 - Parecer Consubstanciado do CEP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** MINOXIDIL ORAL 2,5 MG VERSUS 5 MG PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO

**Pesquisador:** LARISSA PIERRI CARVALHO FONSECA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 47942821.6.0000.5411

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.153.061

##### Apresentação do Projeto:

As informações apresentadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

A presente notificação tem a finalidade de notificar o CEP a ocorrência de Alteração de Protocolo de Pesquisa.

##### Objetivo da Pesquisa:

Realizar Emenda de Alteração de Protocolo de Pesquisa.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

já avaliados anteriormente.

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A presente Emenda tem a finalidade de notificar o CEP a ocorrência de Alteração de Protocolo de Pesquisa.

"Vimos necessidade de mais dois contatos telefônicos na oitava e vigésima semana de tratamento, visando aumentar a adesão e buscar precocemente possíveis efeitos colaterais da medicação.

Também vimos necessidade de descrever melhor como será abordado os casos de dropout. Eles serão avaliados quanto às suas causas. Caso seja por intolerância à medicação e se atinja um dropout maior que 20% em quaisquer braços do estudo, o

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n

**Bairro:** Rubião Junior

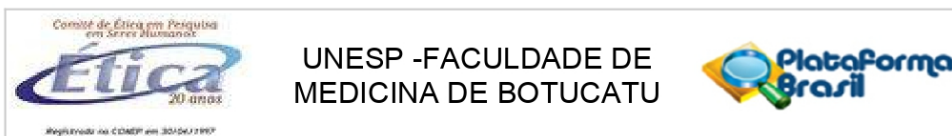
**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**CEP:** 18.618-970

**Telefone:** (14)3880-1609

**E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.153.061

mesmo será interrompido e aberto por motivos de segurança."

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados os seguintes documentos:

Projeto\_Final\_Emenda\_Grifada.pdf

Carta\_Emenda.pdf

TCLE\_Emenda.pdf

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da EMENDA apresentada.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 06/12/2021, a EMENDA apresentada encontra-se APROVADA.

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

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1848108_E1.pdf	29/10/2021 12:48:16		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Final_Emenda_Grifada.pdf	29/10/2021 12:47:47	LARISSA PIERRI CARVALHO FONSECA	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta_Emenda.pdf	29/10/2021 12:46:35	LARISSA PIERRI CARVALHO FONSECA	Aceito

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

Continuação do Parecer: 5.153.061

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Emenda.pdf	24/10/2021 21:53:19	LARISSA PIERRI CARVALHO FONSECA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe1522021.pdf	26/05/2021 23:29:46	LARISSA PIERRI CARVALHO FONSECA	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	TermoDeAnuenciaInstitucional.pdf	26/05/2021 23:29:34	LARISSA PIERRI CARVALHO FONSECA	Aceito
Orçamento	Orcamento.jpeg	26/05/2021 23:27:18	LARISSA PIERRI CARVALHO FONSECA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	26/05/2021 23:26:14	LARISSA PIERRI CARVALHO FONSECA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAss1Sipe1522021.pdf	26/05/2021 23:04:27	LARISSA PIERRI CARVALHO FONSECA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BOTUCATU, 08 de Dezembro de 2021

\_\_\_\_\_  
**Assinado por:**  
**Trajano Sardenberg**  
**(Coordenador(a))**

**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

## Anexo 2 - CONSORT Checklist

### CONSORT CHECKLIST

**Table.** CONSORT 2010 Checklist of Information to Include When Reporting a Randomized Trial<sup>a</sup>

Section and Topic	Item No.	Checklist Item	Reported on Page No.
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomized trial in the title	24
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	11
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	26
	2b	Specific objectives or hypotheses	26
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	27
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	-
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	26
	4b	Settings and locations where the data were collected	26
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	27
Outcomes	6a	Completely defined prespecified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	28-29
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	-
Sample size	7a	How sample size was determined	29
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	-
<b>Randomization</b>			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	27
	8b	Type of randomization; details of any restriction (such as blocking and block size)	27
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	27
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	27
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	27
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	27
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	29
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	29
<b>Results</b>			
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	30
	13b	For each group, losses and exclusions after randomization, together with reasons	30
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	26
	14b	Why the trial ended or was stopped	-
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	30
Numbers analyzed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	30
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)	34
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	34
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing prespecified from exploratory	-
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	34-35
<b>Comment</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	38
Generalizability	21	Generalizability (external validity, applicability) of the trial findings	38
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	38
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	28
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	41
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	25

<sup>a</sup>We 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 randomized 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. APÊNDICES

### Apêndice 1

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Você foi convidado a participar de uma pesquisa chamada “**MINOXIDIL ORAL 2,5 MG VERSUS 5 MG PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO**” que pretende avaliar a eficácia de duas opções de tratamento para calvície masculina. O senhor foi selecionado a participar dessa pesquisa por ter esse tipo de perda de cabelo.

A pesquisa consiste em avaliar os resultados do tratamento em dois diferentes grupos de pacientes. Um grupo utilizará o medicamento minoxidil 2,5mg via oral e o outro grupo utilizará o medicamento minoxidil 5mg via oral. Ambos tratamentos já foram utilizados em outros estudos para o tratamento de calvície masculina. Todo o tratamento será fornecido gratuitamente para os participantes. A divisão dos participantes entre os diferentes grupos ocorrerá através de um sorteio, portanto não podemos afirmar previamente qual tipo de medicamento você irá utilizar durante o estudo.

Serão realizadas três consultas: uma consulta inicial, uma consulta após 3 meses e uma consulta após 6 meses. Você também receberá ligação dos pesquisadores ao final da segunda, oitava e vigésima semana de tratamento. 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 e será realizada pequena marcação no couro cabeludo para guiar as fotos. Será realizada novas fotos com a mesma área novamente raspada no final do tratamento (após 6 meses do tratamento). Ao final da segunda semana e após 3 meses, serão perguntados possíveis efeitos colaterais que podem ser causados pela medicação.

São complicações possíveis do tratamento: queda transitória da pressão arterial, sensação de batadeira, inchaços e crescimento de pelos em áreas fora do couro cabeludo. Se o senhor apresentar qualquer desses efeitos, deve entrar em contato imediatamente com a equipe de pesquisa. Além disso, você poderá entrar em contato com os pesquisadores a qualquer momento para esclarecer dúvidas.

Ao final desse período serão comparados os resultados de tratamento dos pacientes dos dois grupos para avaliarmos qual foi o mais eficaz. As fotos são tiradas com finalidade científica ou de educação médica. Dessa forma, podem ser apresentadas, isoladas ou acompanhadas por assuntos escritos, impressos, gráficos ou áudios, aos profissionais de saúde. Os seus dados pessoais serão totalmente preservados e as fotos anônimas, com tarja sobre os olhos.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com seu tratamento nas Instituições ou preferência de agendamento médico. Você poderá retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo. É garantido total sigilo do seu nome em relação aos dados relatados nesta pesquisa. Em qualquer etapa do estudo, o Sr. terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas através dos contatos abaixo descritos. Caso necessário, será garantido o direito à assistência integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário, pela equipe de pesquisa. Assim como é garantido o direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, custos com o tratamento e transporte

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos. Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609, de 2ª a 6ª feira das 08:00 às 16:00 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo.

Se desejar conhecer o resultado da pesquisa, ou seu resultado específico, deve entrar em contato com os pesquisadores pelo telefone abaixo.

#### CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome do participante:

Assinatura:

Nome do pesquisador:

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Larissa Pierri Carvalho Fonseca**, R. Capote Valente, 640, apto 164; São Paulo – SP. Telefone: (11) 91020-4656. E-mail: [larissapcarvalho9@gmail.com](mailto:larissapcarvalho9@gmail.com)

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP - Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618687 - Botucatu, SP - Brasil; Tel (14) 3880-1001

**Apêndice 2**  
**Visita 1 – Inicial**

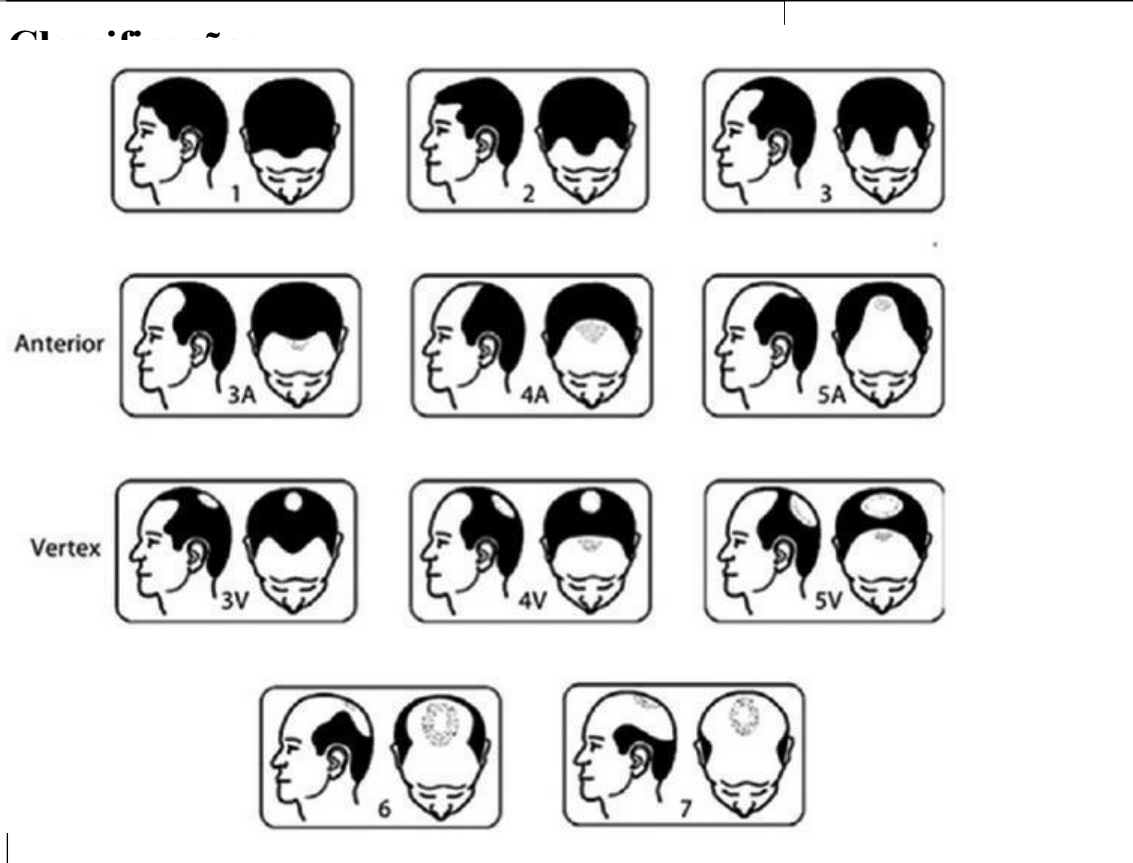
**MINOXIDIL 2,5 MG ORAL *VERSUS* MINOXIDIL 5,0 MG ORAL PARA  
 TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA:  
 ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO**

Responsáveis: Dra. Larissa Pierri Carvalho Fonseca, Dr Hélio Amante Miot, Dr. Paulo Müller Ramos

**Avaliação Inicial**

**Iniciais:** \_\_\_\_\_ **Tel:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_\_\_\_  
**Data de nascimento:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_  
**Fototipo:**  I  II  III  IV  V  VI  
**Ascendência:**  Europa  África  Ásia  Ameríndia  
**Escolaridade:**  Fundamental  Médio  Superior

**Tabagismo atual ( ) ou prévio (anos/maço):** \_\_\_\_\_  
**Comorbidades:** \_\_\_\_\_  
**Medicações uso regular:** \_\_\_\_\_  
**Início da perda capilar (em idade):** \_\_\_\_\_ **Antecedentes familiar de AAG:** \_\_\_\_\_  
**Peso:** \_\_\_\_\_ **Altura:** \_\_\_\_\_ **IMC:** \_\_\_\_\_  
**Circunferência Abdominal:** \_\_\_\_\_ **Circunferência Cintura:** \_\_\_\_\_  
**Pressão arterial:** \_\_\_\_\_ **Frequência cardíaca:** \_\_\_\_\_ **Edema**



**Apêndice 3**

**Visita 2 – 12ª semana**

**MINOXIDIL 2,5 MG ORAL *VERSUS* MINOXIDIL 5,0 MG ORAL PARA  
TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA:  
ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO**

Responsáveis: Dra. Larissa Pierri Carvalho Fonseca, Dr Hélio Amante Miot, Dr. Paulo Müller Ramos

**Avaliação de Efeitos Colaterais – 12ª semana**

<b>Iniciais:</b> _____ <b>Tel:</b> _____ <b>Data:</b> _____
---

Pelo Médico:

<b>Pressão arterial:</b> _____ <b>Frequência</b> <b>cardíaca:</b> _____
<b>Hipertricose:</b> <input type="checkbox"/> Não apresentou <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa
<b>Locais de hipertricose:</b> <input type="checkbox"/> Barba/buço <input type="checkbox"/> Frontal <input type="checkbox"/> Sobrancelha <input type="checkbox"/> Peitoral <input type="checkbox"/> Membros inferiores

Pelo Paciente:

<b>Hipertricose:</b> <input type="checkbox"/> Não apresentei <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa
<b>Locais de hipertricose:</b> <input type="checkbox"/> Barba/buço <input type="checkbox"/> Frontal <input type="checkbox"/> Sobrancelha <input type="checkbox"/> Peitoral <input type="checkbox"/> Membros inferiores <input type="checkbox"/> Membros superiores <input type="checkbox"/> Costas <input type="checkbox"/> Púbis
<b>Aumento transitório queda capilar ( ), quanto tempo:</b> _____
<b>Náusea ( ) Vômito ( ) Acne ( )</b>
<b>Tontura ( ) Desmaio ( ) Taquicardia ( )</b>
<b>Retenção hídrica ( ) Edema pré-tibial ( ) Edema periorbital ( )</b>
<b>Dor torácica ( ) Dispneia ( ) Ortopneia ( )</b>
<b>Insônia ( ) Pesadelo ( ) Cefaléia ( )</b>
<b>Você está satisfeito com a melhora do Minoxidil no tratamento da sua alopecia, apesar dos possíveis efeitos colaterais apresentados?</b> <b>Sim ( ) Não ( )</b>
<b>Como você avalia o resultado desse tratamento para calvície:</b>

**Observações:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### Apêndice 4

#### Visita 3 – 24ª semana

### MINOXIDIL 2,5 MG ORAL *VERSUS* MINOXIDIL 5,0 MG ORAL PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO

Responsáveis: Dra. Larissa Pierri Carvalho Fonseca, Dr Hélio Amante Miot, Dr. Paulo Müller Ramos

#### Reavaliação 24ª semana

Iniciais: _____	Tel: _____	Data: _____
-----------------	------------	-------------

Pelo Médico:

<b>Peso:</b> _____ <b>Altura:</b> _____ <b>IMC:</b> _____
<b>Circunferência Abdominal:</b> _____ <b>Circunferência Cintura:</b> _____
<b>Pressão arterial:</b> _____ <b>Frequência cardíaca:</b> _____
<b>Hipertricose:</b> <input type="checkbox"/> Não apresentou <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa
<b>Locais de hipertricose:</b> <input type="checkbox"/> Barba/buço <input type="checkbox"/> Frontal <input type="checkbox"/> Sobrancelha <input type="checkbox"/> Peitoral <input type="checkbox"/> Membros inferiores
<input type="checkbox"/> Membros superiores <input type="checkbox"/> Costas <input type="checkbox"/> Púbis

Pelo Paciente:

<b>Hipertricose:</b> <input type="checkbox"/> Não apresentei <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa
<b>Locais de hipertricose:</b> <input type="checkbox"/> Barba/buço <input type="checkbox"/> Frontal <input type="checkbox"/> Sobrancelha <input type="checkbox"/> Peitoral <input type="checkbox"/> Membros inferiores <input type="checkbox"/> Membros superiores <input type="checkbox"/> Costas <input type="checkbox"/> Púbis
<b>Aumento transitório queda capilar ( ), quanto tempo:</b> _____
<b>Náusea ( )      Vômito ( )      Acne ( )</b>
<b>Tontura ( )      Desmaio ( )      Taquicardia ( )</b>
<b>Retenção hídrica ( )      Edema pré-tibial ( )      Edema periorbital ( )</b>
<b>Dor torácica ( )      Dispneia ( )      Ortopneia ( )</b>
<b>Insônia ( )      Pesadelo ( )      Cefaléia ( )</b>
<b>Você está satisfeito com a melhora do Minoxidil no tratamento da sua alopecia, apesar dos possíveis efeitos colaterais apresentados?</b> <b>Sim ( ) Não ( )</b>
<b>Como você avalia o resultado desse tratamento para calvície:</b>

**Observações:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\*\*Preencher classificação no verso da folha.

