



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

**Ricardo da Silva Libório**

**BICALUTAMIDA 25 MG ASSOCIADA AO MINOXIDIL 1 MG  
ORAL VERSUS MINOXIDIL 1 MG ORAL PARA TRATAMENTO  
DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO: ENSAIO CLÍNICO  
DUPLO-CEGO RANDOMIZADO**

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

Orientador: Prof. Dr. Paulo Müller Ramos

Coorientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

Botucatu, 2024

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

**FACULDADE DE MEDICINA - *CAMPUS* DE BOTUCATU**

**BICALUTAMIDA 25 MG ASSOCIADA AO MINOXIDIL  
1 MG ORAL *VERSUS* MINOXIDIL 1 MG ORAL PARA  
TRATAMENTO DA ALOPECIA DE PADRÃO  
FEMININO: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO  
RANDOMIZADO**

Doutorando: Ricardo da Silva Libório

Orientador: Prof. Dr. Paulo Müller Ramos

Coorientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

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

Botucatu 2024

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

Liborio, Ricardo da Silva.

Bicalutamida 25 mg associada ao minoxidil 1 mg oral versus minoxidil 1 mg oral para tratamento da alopecia de padrão feminino : ensaio clínico duplo-cego randomizado / Ricardo da Silva Liborio. - Botucatu, 2024

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

Orientador: Paulo Müller Ramos

Coorientador: Hélio Amante Miot

Capes: 40101019

1. Calvície em mulheres. 2. Ensaio clínico controlado aleatório. 3. Minoxidil. 4. Antagonistas de androgênios.

Palavras-chave: Alopecia; Alopecia de padrão feminino; Bicalutamida; Ensaio clínico randomizado; Minoxidil.

unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE RICARDO DA SILVA LIBÓRIO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 11 dias do mês de outubro do ano de 2024, às 09:00 horas, no(a) Sala de Aulas do Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de RICARDO DA SILVA LIBÓRIO, intitulada **BICALUTAMIDA 25 MG ASSOCIADA AO MINOXIDIL 1 MG ORAL VERSUS MINOXIDIL 1 MG ORAL PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. PAULO MÜLLER RAMOS (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. LAURA MARIA ANDRADE SILVA (Participação Virtual) do(a) Hospital Santa Izabel da Santa Casa da Bahia / Salvador, Profa. Dra. MARIANA ALVARES PENHA (Participação Virtual) do(a) Centro Universitário de Adamantina (UniFAI), Profa. Dra ANA CLÁUDIA CAVALCANTE ESPÓSITO LEMOS (Participação Virtual) do(a) Universidade do Oeste Paulista (Unoeste). Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: 10. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. PAULO MÜLLER RAMOS

CÓPIA DO  
ALUNO

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, Carlos e Márcia, por sempre estarem me incentivando e encorajando nas buscas pelos meus sonhos.

A minhas irmãs, Lorena e Natália, pelo companheirismo e rede de apoio fundamental em toda minha vida.

A André, meu noivo, por todo amor, carinho e suporte nos momentos mais difíceis da realização deste projeto. Obrigado por sempre acreditar em mim.

## **AGRADECIMENTOS**

Às voluntárias que participaram do estudo, pela confiança que depositaram em mim e por toda dedicação no cumprimento das diversas etapas deste ensaio clínico.

Aos meus queridos amigos por tornarem meus dias mais leves e por proporcionarem momentos de fuga e descontração durante todo este processo.

À Adriana, hoje querida colega dermatologista, que durante o terceiro ano da sua residência esteve todas as semanas me ajudando enormemente na execução do ensaio clínico. Meu agradecimento mais que especial por seu tempo e sua dedicação voluntária.

Ao Departamento de Dermatologia e à Faculdade de Medicina de Botucatu, sou eternamente grato por minha formação como dermatologista e agora por toda ajuda e acolhimento também durante a Pós-Graduação.

À FUNADERM, pelo financiamento do projeto.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

Ao meu orientador e ao meu coorientador, Prof. Paulo Muller Ramos e Prof. Hélio Amante Miot, por tantas horas dedicadas a ajudar no meu crescimento acadêmico desde a época da residência, e agora no doutorado. Vocês são exemplos de pesquisadores e motivo de orgulho para a produção científica do nosso país. Agradeço demais ter tido a oportunidade de aprender tanto com vocês.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS/ SIGLAS -----	13
RESUMO -----	14
ABSTRACT -----	15
1. REVISÃO DE LITERATURA -----	16
1.1 Alopecia de Padrão Feminino -----	16
1.2 Fisiopatologia -----	17
1.3 Fator hormonal -----	18
1.4 Microinflamação -----	20
1.5 Diagnóstico -----	20
1.6 Tratamento -----	21
1.7 Referências -----	28
2. OBJETIVOS -----	31
3. MANUSCRITO -----	32
4. CONCLUSÕES -----	51
5. APÊNDICE -----	52
6. ANEXOS -----	53

Projeto financiado pelo Fundo de Apoio à Dermatologia (**FUNADERM**)

## LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

% – porcentagem;  
° – grau;  
> – maior  
5aR – 5-alfa-redutase;  
AAG – alopecia androgenética;  
ALT – alanina aminotransferase  
ANCOVA – análise de covariância  
APF – alopecia de padrão feminino  
Av – avenida;  
Beta-hcg – teste de gravidez;  
BM – Grupo Bicalutamida + minoxidil  
BMI- *body mass index*  
Bpm – batimento por minuto;  
BP – blood pressure  
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa;  
CI – confidence interval  
cm – centímetro;  
CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa;  
DHT – diidrotestosterona;  
Dr. – doutor;  
EA – eventos adversos  
FA – fosfatase alcalina  
FC – frequência cardíaca;  
FDA – *Food and Drug Administration*;  
FMB-Unesp – Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”;  
FUNADERM – Fundo de Apoio à Dermatologia;  
GIS – *Global Improvement Scale*;  
GGT – gama glutamil transferase  
IC – intervalo de confiança;  
IMC – índice de massa corporal;  
ITT – *intention to treat*;  
mg – miligrama;  
mm – milímetro;  
mmHg – milímetro de mercúrio;  
n – número;  
p – p-valor do teste estatístico;  
PM – Grupo placebo + Minoxidil  
Prof. – Professor;  
ReBEC – Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos;  
RSL – Ricardo da Silva Libório  
s/n - sem número;  
SP – São Paulo;  
TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido;  
Tel – telefone;  
UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.  
WAA-QoL-BP – *Women's Androgenetic Alopecia Quality of Life Questionnaire*.

## RESUMO

**Fundamentos:** Drogas com ação antiandrogênica são frequentemente utilizadas no tratamento da Alopecia de Padrão Feminino (APF), apesar do baixo nível de evidência que sustente esta recomendação. Há um crescente interesse no uso da bicalutamida para este fim. Entretanto, a eficácia da bicalutamida para tratamento da APF ainda não foi avaliada em ensaios clínicos randomizados.

**Objetivos:** Avaliar eficácia, segurança, e tolerabilidade da bicalutamida na dose de 25mg/dia associada ao minoxidil oral na dose de 1 mg/dia comparado ao minoxidil 1mg/dia em monoterapia, por 24 semanas, no tratamento da APF.

**Métodos:** Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, envolvendo 74 mulheres, entre 21 e 59 anos, portadoras de APF (Sinclair II – IV). Pacientes que realizaram tratamento prévio para queda de cabelo nos últimos seis meses, hipertensas, cardiopatas, hepatopatas, nefropatas, com antecedente pessoal de câncer de mama, ou portadoras de outras causas de queda de cabelo não foram elegíveis para o estudo. Pacientes em idade fértil foram apenas selecionadas quando em uso de método contraceptivo de alta eficácia e sem planos gestacionais para os 12 meses subsequentes à data de inclusão no estudo. As participantes foram randomizadas (1:1) em dois grupos: bicalutamida 25mg/dia e minoxidil oral 1mg/dia (Grupo BM); ou placebo em cápsula oral uma vez ao dia e minoxidil oral 1mg/dia (Grupo PM), por 24 semanas. O desfecho primário consistiu na variação da densidade de fios da região-alvo. Desfechos secundários foram variação dos escores de avaliação clínica fotográfica, escala de qualidade de vida, escala de queda de cabelo, escala subjetiva de percepção de melhora de volume e de satisfação com o tratamento, frequência cardíaca, pressão arterial e efeitos adversos.

**Resultado:** Sessenta e quatro participantes completaram o estudo, sendo 32 do grupo BM e 32 do grupo PM. Os grupos foram homogêneos quanto aos dados demográficos e a gravidade da APF. A variação da densidade de fios não mostrou diferença entre os grupos ( $p=0.71$ ). Houve um incremento médio 18,1 (IC 95% 3,6-32,7) fios/cm<sup>2</sup> no grupo BM e de 21,5 (IC 95% 8,1-34,2) fios/cm<sup>2</sup> no grupo PM. Também não houve diferença entre os grupos na análise fotográfica ( $p=0.77$ ), na escala de qualidade de vida ( $p=0.36$ ) e nas escalas subjetivas de percepção de melhora de volume ( $p=0.73$ ) e de satisfação com o tratamento ( $p=0.28$ ). O grupo BM demonstrou uma redução mais acentuada nos escores da escala de queda de cabelo ( $p=0.04$ ). O efeito adverso mais relatado foi hipertricose facial, com menor frequência no grupo BM (58,1%) comparado ao grupo PM (84,4%) ( $P=0.02$ ). Não houve diferenças entre os grupos quanto à variação da frequência cardíaca, pressão arterial e demais efeitos adversos.

**Limitações:** Estudo monocêntrico e período curto de acompanhamento (24 semanas)

**Conclusão:** Bicalutamida na dose de 25 mg ao dia associada ao minoxidil oral 1 mg não promoveu melhora adicional no tratamento da APF quando comparada ao minoxidil oral 1 mg ao dia após 24 semanas.

**Registro:** nº RBR-2q4ht7r

**Financiamento:** FUNADERM

**Palavras-chave:** Alopecia, Alopecia de Padrão Feminino, Bicalutamida, Ensaio clínico, Ensaio Clínico Controlado Randomizado, Minoxidil oral, Tratamento.

## ABSTRACT

**Background:** Antiandrogenic drugs are often used to treat Female Pattern Hair Loss (FPHL) despite limited evidence supporting their use. There is growing interest in bicalutamide for this purpose, but its efficacy in treating FPHL has not been evaluated in randomized clinical trials.

**Objectives:** To assess the efficacy, safety, and tolerability of 25 mg/day bicalutamide combined with 1 mg/day oral minoxidil compared to 1 mg/day oral minoxidil monotherapy over 24 weeks for the treatment of FPHL.

**Methods:** A randomized, controlled, double-blind clinical trial with 74 women aged 21-59 with FPHL (Sinclair II-IV) was conducted. Patients who had undergone previous treatment for hair loss in the last six months, were hypertensive, had heart disease, liver disease, nephropathy, had a personal history of breast cancer, or had other causes of hair loss were not eligible for the study. Patients of childbearing age were only selected when using a highly effective contraceptive method and without pregnancy plans for the 12 months following the date of inclusion in the study. Participants were randomized (1:1) into two groups: bicalutamide 25 mg/day plus oral minoxidil 1 mg/day (BM group) or oral placebo plus oral minoxidil 1 mg/day (PM group) for 24 weeks. The primary outcome was the change in hair density in the target area. Secondary outcomes included changes in photographic assessment scores, quality of life scale, hair loss scale, subjective improvement in hair volume, satisfaction with treatment, heart rate, blood pressure, and adverse effects.

**Result:** Sixty-four participants completed the study, with 32 in each group. Groups were demographically similar, and FPHL severity was comparable. Hair density variation showed no difference between groups ( $p=0.71$ ), with an average increase of 18.1 hairs/cm<sup>2</sup> (CI 95% 3.6-32.7) in the BM group and 21.5 hairs/cm<sup>2</sup> (CI 95% 8.1-34.2) in the PM group. No differences were observed in photographic analysis ( $p=0.77$ ), quality of life scale ( $p=0.36$ ), subjective improvement in hair volume ( $p=0.73$ ), or satisfaction with treatment ( $p=0.28$ ). The BM group showed a more significant reduction in hair loss scale scores ( $p=0.04$ ). The most reported adverse effect was facial hypertrichosis, occurring less frequently in the BM group (58.1%) compared to the PM group (84.4%) ( $p=0.02$ ). No differences were found in heart rate, blood pressure, or other adverse effects.

**Limitations:** Single-center study and short follow-up period (24 weeks).

**Conclusion:** Bicalutamide 25 mg/day combined with oral minoxidil 1 mg/day did not provide additional improvement in FPHL treatment compared to oral minoxidil 1 mg/day alone after 24 weeks.

**Registration:** n° RBR-2q4ht7r

**Financing:** FUNADERM

**Keywords:** Alopecia, Female Pattern Alopecia, Bicalutamide, Clinical trial, Randomized Controlled Clinical Trial, Oral Minoxidil, Treatment.

## 1. REVISÃO DE LITERATURA DE ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO

### 1.1 Introdução

A alopecia de padrão feminino (APF) é a principal causa de alopecia em mulheres adultas. A APF caracteriza-se como alopecia difusa não cicatricial, evoluída a partir da progressiva miniaturização de folículos pilosos e posterior diminuição do número de fios, principalmente nas regiões central, frontal e parietal do couro cabeludo. <sup>1</sup>



2

**Figura 1.** Alopecia de padrão feminino (Fonte: arquivos do pesquisador).

Estudo epidemiológico recente realizado em população brasileira evidenciou prevalência geral da APF de 32,3% (95% IC 27,4%-36,9%) entre mulheres adultas, aumentando com a idade: 8% (20-29 anos) a 68% (60-75 anos). <sup>2</sup>

A APF não é acompanhada de outras manifestações clínicas que ocasionem qualquer prejuízo a saúde física de suas portadoras. Em função disso, muitas vezes, a sua importância clínica é subestimada. Entretanto, seu impacto emocional pode ser intenso, provocando altos níveis de ansiedade e stress psicológico. <sup>3</sup> Apesar dos cabelos não exercerem uma função biológica vital, apresentam grande importância relacionada à aparência e a função de identidade social. <sup>4</sup>

A representação do cabelo saudável na vida da mulher implica em sentimentos de autoestima, autoconfiança, reflete sua capacidade de mudança e implica na sua interação social. Esses elementos, associado à cronicidade da doença, e sua refratariedade terapêutica, causam grande impacto negativo na qualidade de vida das mulheres acometidas pela APF. <sup>5</sup> Em estudo brasileiro, o temor relacionado a perder todos os cabelos era similar ao de desenvolver câncer de pele ou sofrer infarto do miocárdio. <sup>6</sup>

## 1.2 Fisiopatologia

O corpo humano possui cerca de cinco milhões de folículos pilosos, dos quais cerca de 80 a 150 mil estão no couro cabeludo, formando os cabelos propriamente ditos.<sup>7</sup>

São descritos fundamentalmente dois tipos de cabelos, o terminal e o velo. <sup>8</sup> Quanto ao aspecto anatômico e tipo histológico esses cabelos são muitos parecidos, sendo sua diferença básica o tamanho. Os velos apresentam diâmetro  $\leq 0,03$  mm e os terminais  $\geq 0,06$  mm. Entre essas duas medidas situam-se os cabelos intermediários.

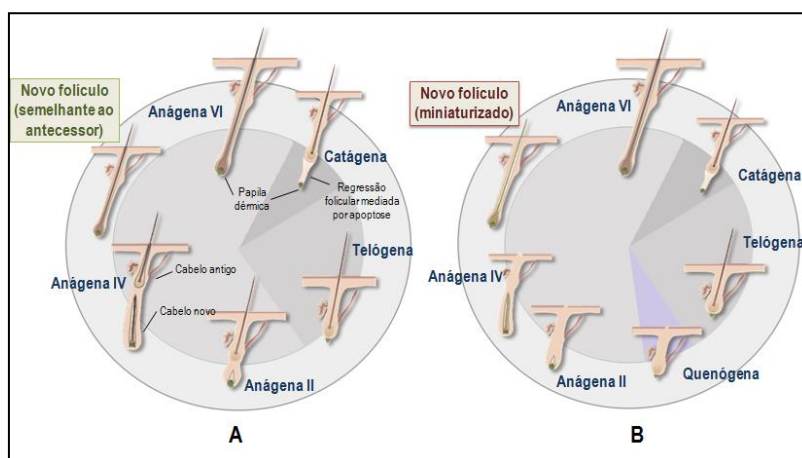
O pelo velo é pequeno, mede geralmente menos de 2 cm, macio, pouco pigmentado e não apresenta músculo piloerector. O pelo velo pode se transformar em terminal, como ocorre na barba do homem na puberdade. Uma verdadeira transformação de pelo terminal em velo não parece de fato ocorrer. No caso da alopecia androgenética, tanto masculina quanto feminina, ocorre uma miniaturização dos pelos terminais resultado em um aspecto semelhante aos pelos *velos*.<sup>9</sup>

A fisiopatologia da APF não é ainda completamente elucidada, nem são conhecidos os fatores que modulam a morfogênese do folículo miniaturizado. <sup>1</sup> Há evidências de elementos genéticos, hormonais e ambientais envolvidos, além do papel dos androgênios, que são melhor compreendidos na AAG masculina. <sup>10,11</sup>

O ciclo biológico dos folículos pilosos não é sincronizado entre as unidades adjacentes, assumindo comportamento randômico no couro cabeludo. É dividido, didaticamente, em três fases: anágena (fase de crescimento), catágena (regressão) e telógena (repouso). Ao fim da fase telógena, o fio original desprende-se (fase exógena ou teloptose) sendo repostado por um novo em fase inicial de crescimento. Normalmente, no couro cabeludo, a fase anágena dura de 2-8 anos, a catágena, 2-3 semanas e a telógena, cerca de 3 meses. Dessa forma, em um couro cabeludo

adulto normal, há cerca de 80-90% de cabelos em fase anágena, 10-20% em fase telógena e 1-2% em fase catágena, que podem ser evidenciados pelo exame do tricograma ou pelo estudo anatomopatológico.<sup>12</sup>

Na APF ocorre diminuição da duração da fase anágena e miniaturização da papila dérmica (afinamento do fio). Gradualmente, ocorre substituição de fios espessos e pigmentados por fios miniaturizados (Figura 2). Gradativamente, ocorre diminuição da densidade capilar nas áreas acometidas.<sup>1</sup>



**Figura 2.** Esquemas representativos do ciclo do pelo. **A** – Ciclo normal do folículo. **B** – Alterações que ocorrem na APF: encurtamento duração fase anágena, aumento do período de latência (fase quenógena) e miniaturização dos folículos.<sup>1</sup>

### 1.3 Fator hormonal

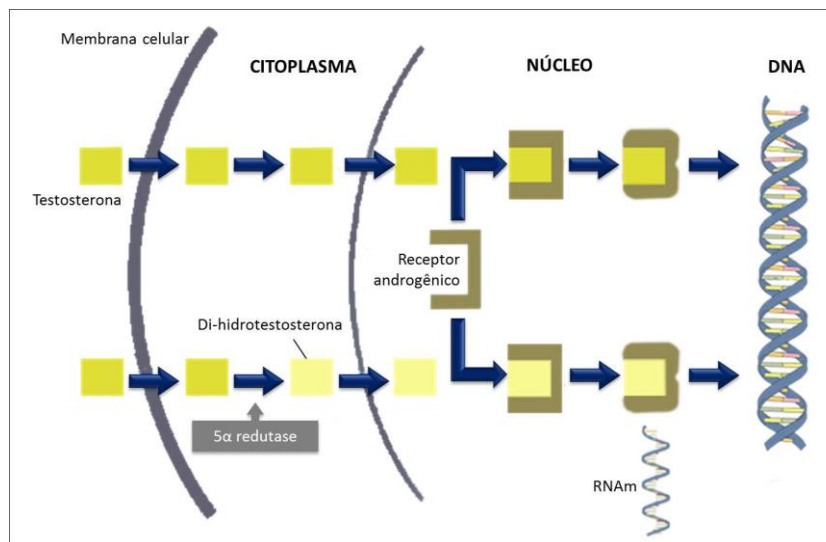
A princípio, acreditava-se que a calvície fosse uma entidade andrógeno-dependente. Observou-se que eunucos e homens castrados antes de atingir a adolescência não desenvolviam calvície. Porém, a administração de testosterona induziu surgimento de alopecia nos indivíduos com história familiar de calvície.<sup>13</sup> Essas observações em conjunto indicavam que a testosterona, ou algum de seus metabólitos, estavam envolvidas no desenvolvimento da calvície em indivíduos com predisposição genética.

Os androgênios difundem-se pela membrana citoplasmática e se ligam a receptores intracelulares específicos. Esse complexo hormônio-receptor promove a transcrição de genes que são os principais responsáveis pelas suas ações teciduais.<sup>14</sup>

A observação de que homens com deficiência genética de 5 $\alpha$ -retudase (5 $\alpha$ R) tipo 2 não desenvolviam calvície sugeriu a dihidrotestosterona (DHT) como principal andrógeno envolvido no desenvolvimento da alopecia androgênica masculina.<sup>15</sup>

A 5 $\alpha$ R é enzima que converte a Testosterona no metabólito DHT. 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, no trato genitourinário e folículos pilosos.<sup>16</sup>

A miniaturização do folículo piloso por ação dos androgênios ocorre principalmente pela ação da DHT, que apresenta afinidade cinco vezes maior pelo receptor de androgênio do que a testosterona.<sup>16</sup> O androgênio ligado ao receptor leva a transcrição dos genes responsáveis pela sua ação biológica nas células alvo (Figura 3).<sup>14</sup>



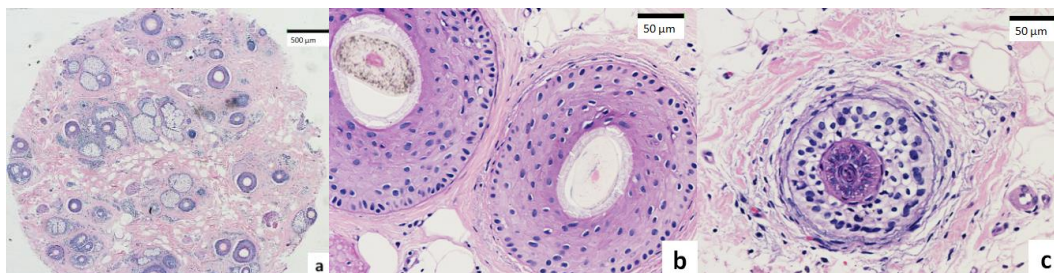
**Figura 3.** Esquema representativo da ação celular de androgênios. A testosterona entra na célula e é convertida em DHT pela enzima 5 $\alpha$ -R. Tanto a Testosterona como a DHT ligam-se aos receptores de androgênio para promover as alterações na transcrição do DNA celular.<sup>14</sup>

Embora as evidências que indicam os androgênios na participação da calvície terem surgido de estudos em homens, presumiu-se o seu papel também na mulher, devido à ideia de que apesar das diferenças clínicas, a calvície no homem e mulher tratava-se da mesma entidade.<sup>17</sup>

## 1.4 Microinflamação

O processo de miniaturização na calvície pode ser acompanhado por um infiltrado inflamatório linfo-histiocitário leve a moderado na região peri-infundibular (Figura 4). A frequência deste processo é variável. Em 1993, Whiting avaliou a presença do infiltrado inflamatório em 106 homens com alopecia androgenética e 22 controles (13 homens e 9 mulheres). Infiltrado inflamatório leve foi encontrado em cerca de 30% dos casos e controles. Porém, infiltrado inflamatório moderado foi encontrado em 36% dos casos contra apenas 9,1% dos controles.<sup>18</sup>

O real valor desse processo inflamatório para evolução da APF, assim como a sua possível relação com o processo de miniaturização e os elementos hormonais envolvidos na APF, ainda não foram estabelecidos.



**Figura 4.** Exame histopatológico de APF. **a)** Corte transversal evidenciando grande variabilidade no diâmetro dos folículos. **b)** detalhe fólculo terminal **c)** detalhe de fólculo miniaturizado, fibrose perifolicular e infiltrado inflamatório mononuclear esparsos (HE 40x).<sup>11</sup>

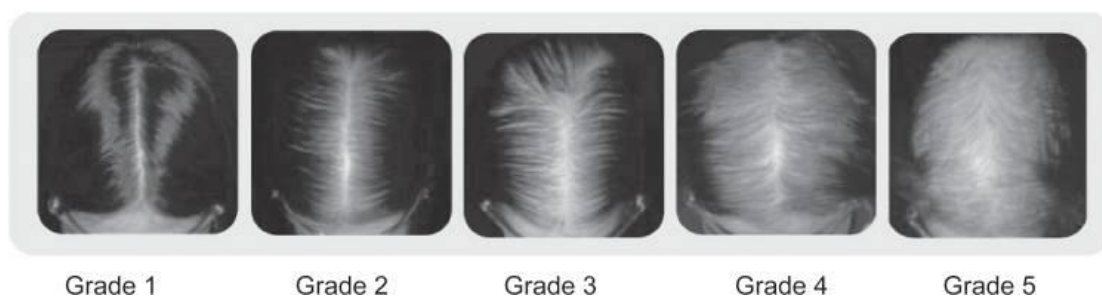
## 1.5 Diagnóstico

O diagnóstico da AAG é clínico e dermatoscópico. Há rarefação com predominância especialmente na região centroparietal e frontal do couro cabeludo com visível heterogeneidade da espessura dos fios (anisotriquia), aumento do número de fios únicos por unidade folicular e aumento da proporção de fios finos.<sup>19</sup> (Figura 5)

A APF pode ser graduada conforme sua gravidade. A classificação mais utilizada globalmente em publicações científicas é a escala de Sinclair, onde os cabelos da paciente são divididos através de uma risca central realizada na região frontoparietal do couro cabeludo (Figura 6) e a graduação varia de I a V, sendo I a classificação de normalidade, II de menor gravidade e V a de maior gravidade.<sup>20, 21</sup>



**Figura 5.** Tricoscopia da AAG. Evidente anisotriquia e unidades foliculares com um único fio.  
(Arquivo dos pesquisadores)



**Figura 6.** Escala de Sinclair <sup>20, 21</sup>

## 1.6 Tratamento

Apesar da alta prevalência e do grande impacto na qualidade de vida, a APF ainda é um enorme desafio terapêutico. Na maioria dos casos é possível estabilizar ou reduzir a velocidade de evolução da doença ou promover no máximo uma discreta melhora, com aumento entre 10 a

18% na densidade dos fios.<sup>22</sup> Raramente uma paciente regride um estágio na escala clínica de Sinclair (Figura 6). E como, muitas vezes, as pacientes procuram assistência médica em estágios mais avançados, essa limitação terapêutica torna-se um grande problema.<sup>23</sup>

Apesar de haver algumas opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da APF, em metanálise recente, apenas o minoxidil tópico mostrou nível adequado de evidência científica.<sup>24</sup>

Existe uma carência de estudos randomizados, controlados com seguimento longitudinal e uso de desfechos objetivos abordando o desempenho dos tratamentos disponíveis e suas associações. A comparação entre os estudos é dificultada também por uso de diferentes desfechos, tempo de seguimento e inclusão de diferentes graus de gravidade da APF.<sup>17</sup>

Os tratamentos medicamentosos atualmente disponíveis para APF podem ser divididos em duas categorias: drogas sem ação antiandrogênica (minoxidil) e drogas com ação antiandrogênica (inibidores da 5 $\alpha$ R ou bloqueadores do receptor de androgênio).

### **Minoxidil tópico**

O minoxidil é uma droga vasodilatadora inicialmente desenvolvida para tratamento da hipertensão arterial. A sua dose usual para tratamento de hipertensão em adultos varia de 5 a 40 mg ao dia, sendo a dose máxima de 100 mg ao dia.<sup>25</sup> Após observação que um de seus efeitos colaterais mais comuns é a hipertricose, ela passou a ser utilizada como solução tópica para tratamento da alopecia androgenética tanto em homens quanto em mulheres.<sup>26</sup>

O minoxidil tópico a 2% foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1988 para tratamento da alopecia androgenética em homens e em 1991 para mulheres. Em 1997 a solução 5% foi aprovada para uso em homens e em 2014 a espuma a 5% para uso em mulheres.<sup>27,28</sup>

O mecanismo de ação do minoxidil no tratamento da AAG ainda não foi completamente esclarecido.<sup>29</sup> Para exercer efeito, o minoxidil necessita ser transformado em sulfato de minoxidil pela enzima minoxidil sulfotransferase.<sup>25,30,31</sup> Ela é encontrada em diversos locais como fígado, plaquetas e bainha radicular externa dos folículos pilosos.<sup>30,32</sup> Existe uma variação interindividual na atividade da sulfotransferase nos folículos, tendo sido observado que indivíduos com maior atividade enzimática apresentam melhor resposta terapêutica.<sup>33</sup>

O sulfato de minoxidil abre canais de potássio na membrana celular que gera efeito vasodilatador. Possíveis efeitos do minoxidil no folículo piloso incluem:

- aumento do fator crescimento endotelial vascular (VEGF) na papila dérmica, indicando que a droga induz angiogênese na papila dérmica.

- ativação da prostaglandina 1 sintetase, enzima promotora da atividade folicular.

- aumento expressão do fator crescimento dos hepatócitos (HGF), promotor de atividade do folículo piloso.

Ainda hoje, o minoxidil tópico é a única droga com liberação do FDA para tratamento da APF. No entanto, apesar de sua eficácia comprovada, cerca de 30 a 60% das pacientes não apresentam melhora.<sup>24</sup> Outra limitação é que os resultados normalmente são observados apenas a partir de 4 meses do uso da medicação e necessitam de uso contínuo para garantir uma melhora sustentada.<sup>34</sup> O uso contínuo do minoxidil tópico é um desafio na prática clínica do dermatologista e seu uso pode ser interrompido prematuramente devido a efeitos colaterais como prurido, sensação de queimação e eritema no couro cabeludo. A frequência destas manifestações depende da concentração do minoxidil e do tipo de veículo (espuma ou loção), variando de 1,9 a 5,7% em diferentes estudos.<sup>29</sup> Além disso, o minoxidil tópico leva a alterações da textura das hastas capilares e dificuldade para pentear os cabelos o que motivam frequentemente o abandono do tratamento especialmente em mulheres.

### **Minoxidil oral**

Nos últimos anos, a apresentação oral do minoxidil vem ganhando cada vez mais espaço no tratamento da APF visando superar os desafios da terapia tópica e gerar mais conforto e praticidade para as pacientes.<sup>17</sup> A principal limitação do uso do minoxidil oral são os possíveis efeitos colaterais. Quando utilizado para tratamento de hipertensão arterial em doses iguais ou superiores a 10mg ao dia, os principais efeitos adversos são taquicardia, edema e hipertricose.<sup>25</sup> Para o tratamento da APF, foram propostas doses reduzidas visando diminuir efeitos adversos e manter ação terapêutica nos folículos.

O primeiro estudo com Minoxidil oral avaliou 100 pacientes com APF utilizando terapia combinada com Minoxidil oral 0,25mg e espironolactona 25mg ao dia demonstrando melhora na escala clínica e na escala de queda de cabelo.<sup>35</sup>

No ano seguinte, no Brasil, Ramos et al. publicaram ensaio clínico randomizado que comparou o minoxidil oral na dose de 1 mg ao minoxidil 5% tópico, demonstrando eficácia similar entre os dois tratamentos e bom perfil de segurança.<sup>36</sup> Neste estudo, a hipertricose foi o principal efeito colateral observado (27%), porém foi bem tolerada em todos os casos.<sup>36</sup> O efeito clínico do minoxidil oral aparenta ser dose-dependente. Em ensaio clínico duplo-cego randomizado envolvendo 30 pacientes com APF, foi demonstrado que a dose de 1 mg/dia foi superior a dose de 0,25mg/dia.<sup>37</sup> Quanto aos principais efeitos colaterais com o uso do minoxidil oral, recente estudo retrospectivo os avaliou em 215 mulheres com APF e encontrou como principais eventos: hipertricose (54%), cefaleia (10%), edema de membros inferiores (9%), tontura (7%), insônia (7%) e palpitação (4%).<sup>38</sup>

Apesar do inegável avanço no manejo da APF com o uso do minoxidil oral na prática clínica, sobretudo no que tange a adesão ao tratamento, ainda há necessidade de mais ensaios clínicos comparando diferentes doses e seus resultados frente a terapia tópica tradicional.

### **Drogas antiandrogênicas - inibidoras da enzima 5 alfa-redutase**

A ação da testosterona e, principalmente, da di-hidrotestosterona (DHT), seu metabólito produzido via ação da 5 $\alpha$ R, são cruciais no desenvolvimento e evolução da AAG masculina. Na APF, esse mecanismo de ação é presumido embora não tenha sido demonstrado.<sup>17</sup>

A finasterida é um inibidor de 5 $\alpha$ R tipo 2, e na dose de 1mg/dia leva a redução de cerca de 70% da DHT sérica. A dutasterida é um inibidor de 5 $\alpha$ R tipos 1 e 2, e na dose de 0,5mg/ dia consegue reduzir a DHT em cerca de 90%. Devido a maior potência, a dutasterida vem sendo alternativa muito utilizada na prática para o tratamento da APF, porém, estudo recente de metanálise mostrou que as evidências de eficácia ainda são escassas.<sup>39</sup>

Os inibidores da 5 $\alpha$ R, como a finasterida e dutasterida, são as drogas de primeira escolha para tratamento da AAG masculina, demonstrando eficácia em diversos ensaios clínicos.<sup>40,41</sup> Contudo, no tratamento da APF, os estudos demonstraram resultados controversos. A finasterida 1 mg/dia, dose padrão para tratamento da alopecia androgenética masculina, não foi eficaz para tratamento da APF em mulheres pós-menopausa.<sup>42</sup> Melhores resultados foram reportados com doses entre 2,5 a 5 mg ao dia de finasterida ou com uso da dutasterida na dose de 0,5 mg ao dia.<sup>43,44,45,46</sup> Entretanto, esses estudos foram limitados pela ausência de cegamento e randomização, além de amostra pequena de pacientes.

A menor resposta das mulheres aos inibidores de 5 $\alpha$ R provavelmente ocorra devido ao envolvimento de mecanismos não-hormonais na fisiopatologia da APF que ainda não são totalmente esclarecidos.<sup>17</sup> O sucesso no uso de inibidores de 5 $\alpha$ R no tratamento da APF pode depender de características ainda não elucidadas de subgrupos específicos de pacientes.<sup>47</sup> Além disso, a finasterida e dutasterida devem ser utilizadas de maneira criteriosa em mulheres em idade fértil devido ao seu potencial teratogênico (feminilização de fetos masculinos).<sup>48</sup>

### **Drogas antiandrogênicas – bloqueadoras do receptor androgênico**

Os antagonistas dos receptores androgênicos são frequentemente utilizados no tratamento da APF, principalmente em pacientes com sintomas de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne, irregularidade menstrual). Apesar de seu uso rotineiro na prática clínica, ainda existe pouca evidência científica de alta qualidade que o subsidie, tampouco se conhece seu desempenho associado ao uso do minoxidil.<sup>17</sup> Neste grupo, citaremos quatro medicações orais já usadas na prática clínica e previamente estudadas para o tratamento de APF: espironolactona, acetato de ciproterona, flutamida e bicalutamida.

#### ***Espironolactona***

A espironolactona é um diurético poupador de potássio e antagonista dos receptores de aldosterona e dos receptores nucleares de androgênios (NR3C4). Ela atua também inibindo produção androgênica pelos ovários. Em estudo prospectivo, 40 mulheres com APF receberam espironolactona 200mg/dia e outras 40 receberam ciproterona 50mg/dia por período de 12 meses. Os desfechos de eficácia foram semelhantes entre os grupos com cerca de 44% das mulheres apresentando melhora na avaliação fotográfica.<sup>49</sup> Os efeitos colaterais mais frequentemente observados são: fadiga, irregularidade menstrual, hipotensão e mastalgia.

#### ***Acetato de ciproterona***

O acetato de ciproterona atua inibindo o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e bloqueando de forma competitiva receptores nucleares de androgênios (NR3C4). A eficácia da ciproterona foi avaliada em estudo randomizado que dividiu 66 mulheres com APF em dois grupos: Minoxidil tópico 2% associado a anticoncepcional oral (ACO) (gestodeno 75mcg + etnilestradiol 30mcg) e Ciproterona 50mg/dia associado a ACO (ciproterona 2mg + etnilestradiol 35mcg). Após 12 meses de acompanhamento o grupo do minoxidil demonstrou superioridade na contagem de fios, exceto no subgrupo de mulheres com sintomas clínicos de hiperandrogenismo, onde o grupo

ciproterona demonstrou superioridade.<sup>50</sup> Efeitos adversos mais frequentemente observados com o uso da ciproterona são redução de libido, mastalgia, irregularidade menstrual e ganho ponderal.

### ***Flutamida***

A flutamida, é uma medicação com potente ação antiandrogênica por antagonismo de receptores androgênicos (NR3C4), utilizada clinicamente para tratamento de câncer de próstata avançado e hirsutismo.<sup>51</sup> Por sua alta potência, a flutamida era frequentemente utilizada para tratamento de APF. Na dose de 250mg ao dia mostrou-se mais eficaz na redução do escore de Ludwig em pacientes com APF, quando comparado ao acetato de ciproterona, em um estudo randomizado após 1 ano de acompanhamento.<sup>52</sup> Relato de caso demonstrou estabilização na progressão da alopecia de padrão feminino com o uso da flutamida, numa paciente que seguia em piora clínica mesmo com uso de espironolactona associada a minoxidil tópico.<sup>53</sup> Em um estudo de coorte prospectiva com uso de flutamida em doses que variavam entre 250mg, 125mg e 62.5mg ao dia, foi encontrado acentuada redução nos escores da APF avaliados.<sup>54</sup>

No entanto, apesar da eficácia relatada, o uso da flutamida é limitado pelo risco de hepatotoxicidade grave que já foi muito bem documentada.<sup>55,56,57</sup>

Na maior parte dos estudos conduzidos previamente com flutamida em doses mais baixas para o tratamento de APF, houve alterações de enzimas hepáticas em um subgrupo de pacientes envolvidos. No estudo de Paradisi et al. houve descontinuação de 4% das pacientes devido a aumento de transaminases pelo uso da flutamida.<sup>54</sup> Em outro estudo conduzido para verificar a ação hepática da flutamida em 203 mulheres com hiperandrogenismo, foi observado aumento moderado a grave de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) em 1,4% das pacientes, mesmo em regime de baixas doses (125 ou 62.5mg ao dia).<sup>58</sup> Considerando que a APF é uma condição crônica e de tratamento contínuo, a flutamida teve seu uso proscrito para esta finalidade.<sup>59</sup>

### ***Bicalutamida***

A bicalutamida é um antagonista de receptores androgênicos com um perfil de segurança e tolerabilidade melhor do que a flutamida.<sup>60,61</sup> A bicalutamida foi desenvolvida através de uma série de componentes não-esteroidais relacionados à flutamida com o propósito de ser uma medicação antiandrogênica pura, altamente seletiva, sem nenhuma ação em estrogênios, progestágenos, glicocorticoides ou mineralocorticoides, para ser uma melhor opção no tratamento de câncer de próstata. Na sua concepção, o objetivo da bicalutamida era ter maior potência, maior

meia-vida, e ser melhor tolerada com menor risco de hepatotoxicidade quando comparado à flutamida.<sup>62</sup>

Recentemente, a bicalutamida vem sendo estudada para tratamento da APF. O maior estudo para avaliação de segurança e eficácia da bicalutamida foi realizado de forma retrospectiva abrangendo 316 pacientes que haviam utilizado esta medicação em doses variando entre 10mg a 50mg ao dia para tratamento de APF.<sup>63</sup> O efeito adverso mais comumente observado foi aumento leve de transaminases em 2.85%. Esta alteração se limitou no máximo a duas vezes o limite superior da normalidade e foi assintomática. Apenas três pacientes (0.95%) descontinuaram o tratamento devido a persistência de transaminases elevadas. Não foi observado em nenhuma paciente aumento moderado ou grave de transaminases, diferentemente da maior parte dos estudos realizados com flutamida. Quanto a eficácia da bicalutamida, houve uma diminuição do estágio Sinclair que foi significativa e progressiva ao longo dos meses de tratamento: 0.18 (6,5%) com três meses, 0.47 (17%) com seis meses e 0.68 (24,5%) com um ano. As principais limitações deste estudo foram a avaliação retrospectiva dos resultados, além do uso concomitante de medicações distintas como minoxidil, espironolactona, entre outras em grande parte das pacientes.

Em outro estudo retrospectivo, a bicalutamida foi utilizada em doses de 25mg (15 pacientes) e 50mg (29 pacientes) ao dia. Trinta e duas pacientes completaram acompanhamento de seis meses apresentando redução de 27,5% na escala de Sinclair.<sup>64</sup> Este estudo também demonstrou excelente perfil de segurança sem efeitos adversos significativos, exceto por aumento leve e transitório de transaminases em 12% dos pacientes. As principais limitações deste estudo foram uma amostra limitada de participantes e o uso de outras medicações concomitantes.

Os efeitos colaterais mais observados com o uso da bicalutamida são: leve alteração de transaminases, mastalgia, amenorreia e edema periférico. Para aumentar a segurança no tratamento sugere-se coletar exames laboratoriais antes do tratamento, após quatro, 12 e 24 semanas (hemograma, transaminases, fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase, bilirrubinas, tempo de protrombina, creatinina, ureia, sódio, potássio, e perfil lipídico).<sup>65</sup>

Estudo recente observou de forma retrospectiva que a associação do minoxidil oral e bicalutamida (10-25mg/dia) reduziu a incidência de hipertricose, possibilitando o uso de maiores doses de minoxidil oral.<sup>66</sup> Porém, ensaios prospectivos ainda não foram realizados com esta finalidade.

## 1.7 Referências:

1. Ramos PM, Miot HA. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol*. 2015; 90(4): 529–43.
2. Tsutsui GM, Ramos PM, Miot HA. Prevalence of female pattern hair loss in a multiracial population. *J Am Acad Dermatol*. 2022; 86: 862-4.
3. Hadshiew IM, Foitzik K, Arck PC, Paus R. Burden of hair loss: stress and the underestimated psychosocial impact of telogen effluvium and androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol*. 2004; 123(3): 455-7.
4. Schmitt JV, Ribeiro CF, Souza FH, Siqueira EB, Bebbler FR. Hair loss perception and symptoms of depression in female outpatients attending a general dermatology clinic. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 412-7.
5. Shimizu GKM, Wedy GF, Schaefer LV, Ramos PM, Miot HA. Translation into Portuguese language (Brazil), transcultural adaptation and validation of the quality of life questionnaire in female pattern hair loss (WAA-QoL-BP). *An Bras Dermatol*. 2018; 93(5): 701-6.
6. Penha MA, Santos PM, Miot HA. Dimensioning the fear of dermatologic diseases. *An Bras Dermatol*. 2012; 87: 796-9.
7. Krause K, Foitzik K. Biology of Hair Follicle: The Basics. *Semin Cutan Med Surg*. 2006; 25: 2-10.
8. Sperling L, Winton GB. The transverse Anatomy of Androgenetic Alopecia. *J Dermatol Surg Oncol*. 1990; 16: 1127-33.
9. Jahoda CA, Horne KA, Oliver RF. Induction of hair growth by implantation of cultured dermal papilla cells. *Nature*. 1984; 311: 560–2.
10. Messenger AG. Hair through the female life cycle. *Br J Dermatol*. 2011; 165 (3): 2-6.
11. Ramos PM, Brianezi G, Martins ACP, Silva MG, Marques MEA, Miot HA. Aryl hydrocarbon receptor overexpression in miniaturized follicles in female pattern hairloss. *An Bras Dermatol*. 2017; 92: 430-1.
12. Pereira JM. Alopecia androgenética (calvície) na mulher: O que é. Como pesquisar. Como tratar. Rio de Janeiro: DiLivros; 2007.
13. Hamilton JB. Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness. *Am J Anat*. 1942; 71: 451-80.
14. Randall VA. Androgens and hair growth. *Dermatol Ther* 2008; 21: 314-28.
15. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5 $\alpha$ -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science*. 1974; 186: 1213-5.
16. Kaufman KD. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol*. 2002; 198: 89-95.
17. Ramos PM, Melo DF, Radwanski H, Almeida RF, Miot HA. Alopecia de padrão feminino: atualização terapêutica. *An Bras Dermatol*. 2023; 98(4): 506-19.
18. Whiting DA. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28: 755-63.
19. Hoffman R. Male androgenetic alopecia. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2002; 27:373-82.
20. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 466-73.
21. Yip Y, Sinclair RD, 2006. Antiandrogen therapy for androgenetic alopecia. *Exp Ver Dermatol*. 2006; 1: 261-9.
22. Price VH, Menefee E. Quantitative estimation of hair growth. I. androgenetic alopecia in women: effect of minoxidil. *J Invest Dermatol*. 1990; 95: 683–7.
23. DeVillez RL, Jacobs JP, Szpunar CA, Warner ML. Androgenetic alopecia in the female. Treatment with 2% topical minoxidil solution. *Arch Dermatol* 1994; 130: 303–7.
24. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for Female Pattern Hair Loss. *JAMA Dermatol*. 2017; 153(3): 329-30.
25. Sica DA. Minoxidil: an underused vasodilatador for resistant or severe hypertension. *Jour of Clin Hypert*. 2004; 6(5): 283-7.
26. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, Reygagne P, Marmol V, Spuls P, Trakatelli M, Finner A, Kiesewetter F, Trüeb R, Rzany B, Blume-Peytavi U. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011; 9: S1-57.
27. Blume-Peytavi U, Hillmann K, Dietz E, Canfield D, Bartels NG. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol*; 2011; 65: 1126-34.
28. Suchonwanit, P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: a review. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 2777-86.
29. Rossi A, Cantisani C, Melis L, Lorio A, Scali E, Calvieri S. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2016; 6: 130-6.

30. Bull AE, Waldon DJ, Baker CA, Johnson GA. Minoxidil sulfate is the active metabolite that stimulates hair follicles. *J Invest Dermatol.* 1990; 95: 553-7.
31. Dias PCR, Miot HA, Trueb RM, Ramos PM. Use of minoxidil sulfate versus minoxidil base in androgenetic alopecia treatment: friend or foe? *Skin Appendag Disord.* 2018; 4: 349-50.
32. Falany CN, Kerl EA. Sulfation of minoxidil by human liver phenol sulfotransferase. *Biochem Pharmacol.* 1990; 40: 1027-32.
33. Roberts J, Desai N, Mckoy J, Goren A. Sulfotransferase activity in plucked hair follicles predicts response to topical minoxidil in the treatment of female androgenetic alopecia. *Dermatol. Ther.* 2014; 27: 252-4.
34. Kanti V, Hillmann K, Kottner J, Stroux A, Canfield D, Blume-Peytavi U. 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.
35. Sinclair RD. Female pattern hair loss: a pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone. *Int J Dermatol.* 2018; 57: 104-9.
36. Ramos PM, Sinclair RD, Kasprzak M, Miot HA. Minoxidil 1mg oral versus minoxidil 5% topical solution for the treatment of female-pattern hair loss: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82: 252-3.
37. Nascimento ESM, Ramos PM, Silva RM, Nascimento ESR, Barbosa Raposo NR. Randomized clinical trial of low-dose oral minoxidil for the treatment off female pattern hair loss: 0,25mg versus 1mg. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 87: 396-9.
38. 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.* 2021; 84: 1175-8.
39. Kim KH, Kwon SH, Lee YJ, Sim WY, Lew BL. Efficacy of finasteride in female pattern hair loss: a meta-analysis. *Ann Dermatol.* 2021; 33: 304-7.
40. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39: 578-89.
41. Leyden J, Dunlap F, Miller B, et al. Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40: 930-7.
42. Price VH, Roberts JL, Hordinsky M, Olsen EA, Savin R, Bergfeld W et al. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 768-76.
43. Yeon JH, Jung JY, Choi JW, Kim BJ, Youn SW, Park KC, et al. 5 mg/day finasteride treatment for normoandrogenic Asian women with female pattern hair loss. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 211-4.
44. Trueb RM. Swiss Trichology Study Group. Finasteride treatment of patterned hair loss in normoandrogenic postmenopausal women. *Dermatology.* 2004; 209(3): 202-7.
45. Iorizzo M; Vincenzi C; Voudouris S; Piraccini BM; Tosti A. Finasteride Treatment of Female Pattern Hair Loss. *Arch Dermatol* 2006; 142: 298-302.
46. Olszewska M, Rudnicka L. Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride. *J Drug Dermatol.* 2005; 4(5): 637-40.
47. Levy LL, Emer JJ. Female pattern alopecia: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2013; 5: 541-56.
48. Kim KH, Kwon SH, Lee YJ, Sim WY, Lew BL. Efficacy of finasteride in female pattern hair loss: a meta-analysis. *Ann Dermatol.* 2021; 33: 304-7.
49. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol.* 2005; 152: 466-73.
50. Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P, Fiet J, Jouanique C, Hardy N, et al. Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenic alopecia: a controlled, 12-month randomized trial. *Br J Dermatol.* 2002; 146: 992-9.
51. Dinh QQ, Sinclair R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. *Clin Interv Aging.* 2007; 2(2):189-99.
52. Carmina E, Lobo RA. Treatment of hyperandrogenic alopecia in women. *Fertil Steril.* 2003; 79: 91-95.
53. Yazdabadi A, Sinclair R. Treatment of female pattern hair loss with the androgen receptor flutamide. *Australas J dermatol.* 2011; 52(2): 132-4.
54. Paradisi R, Porcu E, Fabbri R, Seracchioli R, Battaglia C, Venturoli S. Prospective cohort study on the effects and tolerability of flutamide in patients with female pattern hair loss. *Ann Pharmacother.* 2011; 45(4): 469-75.
55. Lubbert C, Wiese M, Haupt R. Toxic hepatitis and liver failure under therapy with flutamide. *Internist.* 2004; 45(3): 333-40.
56. Pogromov AP, Popova AM. The hepatotoxicity of flutamide. *Klin Med.* 1998; 76(7): 56-8.
57. Wysowski DK, Fourcroy JL. Flutamide hepatotoxicity. *J Urol.* 1996; 155 (1): 209-12.
58. Bruni V, Peruzzi E, Dei M, Nannini S, Seravalli V, Sisti G, et al. Hepatotoxicity with low – and ultralow-dose flutamide: a surveillance study on 203 hyperandrogenic young females. *Fertil Steril.* 2012; 98 (4): 1047-52.
59. Giorgetti R, di Muzio M, Giorgetti A, Girolami D, Borgia L, Tagliabracchi A. Flutamide-induced hepatotoxicity: ethical and scientific issues. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21: 69-77.

60. Kolvenbag GJ, Blackledge GR. Worldwide activity and safety of bicalutamide: A summary review. *Urology*. 1996; 47: 70-84.
61. Ricci F, Buzzatti G, Rubagotti A, Boccardo F. Safety of antiandrogen therapy for treating prostate cancer. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014; 13(11): 1483-99.
62. Furr BJ, Tucker H. The preclinical development of bicalutamide: pharmacodynamics and mechanism of action. *Urology*. 1996; 47(1A): 13-25.
63. Ismail FF, Meah N, Carvalho LT, Bhoyrul B, Wall D, Sinclair R. Safety of oral bicalutamide in female pattern hair loss: a retrospective review of 316 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83: 1478-9.
64. Fernandez-Nieto D, Saceda-Corralo D, Jimenez-Cauhe J, Moreno-Arronez OM, Rodriguez-Barata R, Hermosa-Gelbard A, et al. Bicalutamide: a potential new oral antiandrogenic drug for female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83: 355-6.
65. Carvalho RM, Santos LDN, Ramos, PM, Machado CJ, Acioly P, Frattini SC, et al. Bicalutamide and the new perspectives for female pattern hair loss treatment: what dermatologists should know. *J Cosmet*. 2022; 21: 4171-5.
66. Moussa A, Kazmi A, Bokhari L, Sinclair RD. Bicalutamide improves minoxidil-induced hypertrichosis in female pattern hair loss: a retrospective review of 35 patients. *J Am Academ Dermatol*. 2022; 87: 488-90.

## 2. OBJETIVOS

### **Objetivo Geral:**

Avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança da bicalutamida na dose de 25 mg ao dia associado ao minoxidil oral na dose de 1 mg comparado à monoterapia com minoxidil oral 1 mg ao dia, por 24 semanas.

### **Objetivos Específicos:**

1. Avaliar a eficácia terapêutica da bicalutamida associada ao minoxidil oral na alopecia de padrão feminino através dos seguintes desfechos:

#### **Desfecho principal:**

- Variação na densidade de fios na região parietal superior;

#### **Desfechos secundários:**

- Variação no escore de avaliação fotográfica panorâmica (realizada de maneira consensual por três dermatologistas);

- Variação no escore da Escala de Queda de Cabelos de Sinclair (Anexo 1);

- Variação no escore de qualidade de vida para pacientes com alopecia de padrão feminino adaptado para português do Brasil - *Women's Androgenetic Alopecia Quality of Life Questionnaire* (WAA-QoL-BP) (Anexo 2);

2. Avaliação de efeitos colaterais associados ao uso do minoxidil oral;
3. Avaliação de efeitos colaterais associados ao uso da bicalutamida;
4. Avaliar possível benefício de redução do efeito colateral de hipertricose no grupo da bicalutamida associado ao minoxidil em comparação com o grupo placebo associado ao minoxidil.

### 3. MANUSCRITO

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

**Seção:** Artigo original.

**Título:** BICALUTAMIDA 25 MG ASSOCIADA AO MINOXIDIL 1 MG ORAL *VERSUS* MINOXIDIL 1 MG ORAL PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO

**Autores:**

Ricardo da Silva Libório

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

Adriana Viana da Motta

*Fellow* em tricologia no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo

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:**

Ricardo da Silva Libório

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: ricardoliborio89@gmail.com

**Financiamento:** Fundo de Apoio a Dermatologia (FUNADERM)

**Conflito de interesse:** Nenhum.

**Palavras-chave:** Alopecia androgenética; Alopecia de Padrão Feminino; Mulher; Minoxidil oral; Bicalutamida; Tratamento;

#### ***CAPSULE SUMMARY***

- Bicalutamida mostrou-se eficaz no tratamento da Alopecia de Padrão Feminino em estudos retrospectivos. Porém, a sua eficácia ainda não fora avaliada em ensaios clínicos randomizados.
- Bicalutamida associada ao minoxidil oral não foi superior ao minoxidil oral em monoterapia no tratamento da Alopecia de Padrão Feminino no período de 24 semanas.

## **Introdução**

Alopecia de Padrão Feminino (APF) é a principal causa de perda capilar nas mulheres adultas com prevalência estimada em 32,3% delas.<sup>1</sup> Caracteriza-se como alopecia difusa não cicatricial, que evolui a partir da progressiva miniaturização de folículos pilosos e posterior diminuição do número de fios.<sup>2</sup> A APF gera importante diminuição da autoestima e impacto negativo na qualidade de vida.<sup>3,4</sup>

Apesar das diversas opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da APF, em metanálise recente, apenas o minoxidil tópico mostrou adequado nível de evidência científica.<sup>5</sup> Embora eficaz, a adesão ao tratamento é um desafio. Prurido, eritema e irritação do couro cabeludo, além de alterações da textura e dificuldade em pentear os cabelos são os principais dificultadores.<sup>6,7</sup> Há um crescente aumento no uso do minoxidil oral em baixa dose como alternativa ao minoxidil tópico para tratamento da APF.<sup>8,9</sup>

Apesar do baixo nível de evidência, drogas com ação antiandrogênica (espironolactona, ciproterona e flutamida) são frequentemente utilizadas no tratamento da APF.<sup>10</sup> Recentemente, o benefício do antiandrógeno bicalutamida no tratamento da APF foi descrito em dois estudos retrospectivos.<sup>11,12</sup> Entretanto, a eficácia da bicalutamida no tratamento da APF ainda não foi avaliada em estudos prospectivos e randomizados.

O objetivo desse trabalho é avaliar eficácia, segurança e tolerabilidade da bicalutamida 25 mg ao dia em associação com minoxidil oral na dose de 1 mg/dia comparado ao minoxidil oral 1mg/dia em monoterapia, por 24 semanas, no tratamento da APF.

## **Métodos**

### **Seleção de pacientes**

Foram incluídas 74 pacientes do sexo feminino, com idade entre 21 e 59 anos com diagnóstico de APF (escala de Sinclair II-IV), esclarecidas e concordantes em participar da pesquisa, durante atendimentos realizados em clínica especializada (Salvador – Brasil) de agosto de 2022 a julho de 2023. O diagnóstico de APF foi estabelecido por dermatologista titulado (R.S.L.), baseado na avaliação clínica e tricoscópica.<sup>13</sup>

Pacientes que realizaram tratamento prévio para queda de cabelo nos últimos seis meses, hipertensas, cardiopatas, hepatopatas, nefropatas, com antecedente pessoal de câncer de mama,

ou portadoras de outras causas de queda de cabelo não foram elegíveis para o estudo. Pacientes em idade fértil foram apenas selecionadas quando em uso de método contraceptivo de alta eficácia e sem planos gestacionais para os 12 meses subsequentes à data de inclusão no estudo. Foi realizado exame de gravidez (beta-HCG sérico) antes da inclusão das participantes no ensaio clínico e durante três visitas subsequentes, e as mesmas foram informadas dos riscos de teratogenicidade potencialmente associado a uma das medicações conforme Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (no. 43169721.6.1001.5411; Versão 2; anexo 6) e cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – ReBEC (nº RBR-2q4ht7r).

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

### **Desenho do estudo**

Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, paralelo e monocêntrico, de seguimento longitudinal por 24 semanas. Após assinatura do TCLE (anexo 3) as participantes foram randomizadas (1:1) em dois grupos: bicalutamida 25mg e minoxidil oral 1 mg ao dia, ou placebo e minoxidil oral 1 mg ao dia. (Figura 1).

As participantes foram alocadas sequencialmente e os tratamentos foram disponibilizados em frascos opacos numerados segundo a randomização central computadorizada (em blocos), realizada por pesquisador não envolvido na avaliação das pacientes.

Antes do início do tratamento, as pacientes foram submetidas à aferição de pressão arterial (manguito), frequência cardíaca de repouso (pulso), responderam questionário epidemiológico (Anexo 4), questionário para avaliação de qualidade de vida (Anexo 2), e assinalaram uma escala visual de queda diária de cabelos (Anexo 5). As pacientes também foram submetidas a coleta dos seguintes exames: Alanina Aminotransferase (ALT), Fosfatase Alcalina (FA), Gama Glutamil Transferase (GGT) e beta-HCG (Laboratório Spalazzani, Salvador-BA). Os exames foram colhidos novamente após quatro semanas, 12 semanas e 24 semanas. A elevação de enzimas hepáticas acima de duas vezes e meia do valor de referência ou detecção de beta-HCG levaria a exclusão da participante do estudo. A pressão arterial, frequência cardíaca, escala

de qualidade de vida e de queda de cabelo também foram avaliadas nestas visitas. O protocolo das visitas do estudo está representado no anexo 4.

Foram realizadas fotografias panorâmicas padronizadas da região frontal, vértex e parietal a 45° e 90°, com cabelos secos e com os cabelos úmidos, divididos ao meio.

Uma área circular com 1 cm<sup>2</sup> foi cortada com tesoura cirúrgica fina deixando os fios com cerca de 1 mm de comprimento na região parietal central, deslocada cerca de 1 cm à esquerda ou direita do ponto de interseção entre linha mediana sagital e linha que liga os trágus auriculares. Essa área foi tatuada com tinta vermelha em dois pontos e posteriormente realizada foto tricoscópica (dermatoscópio Dermlite DL200Hybrid) para contagem dos fios. Cabelos brancos foram tingidos de preto apenas na área raspada para facilitar avaliação. Estes mesmos procedimentos foram repetidos na avaliação da 24<sup>a</sup> semana de tratamento.

Além disso, as pacientes foram questionadas e examinadas para avaliação de crescimento de pelos faciais e corporais, edema, percepção de taquicardia, cefaleia, insônia, alterações de libido, ciclo menstrual, dentre outros possíveis efeitos adversos (EA).

O grupo que usou bicalutamida e minoxidil oral (BM) recebeu dois frascos. Um frasco com cápsulas 25mg de bicalutamida para ingestão de uma cápsula diariamente pela manhã e com cápsulas de 1 mg de minoxidil para ingestão de uma capsula todas as noites. O grupo que fez monoterapia com minoxidil (PM) também recebeu dois frascos. Um frasco com cápsulas de placebo para ingestão diariamente pela manhã e 1 frasco com cápsulas com 1 mg de minoxidil para ingestão todas as noites. Os ativos farmacêuticos e placebos foram confeccionados por farmácia de manipulação em embalagens semelhantes com os mesmos excipientes. A dose de 1 mg de minoxidil foi escolhida embasada por estudos prévios que comprovaram sua segurança e eficácia.<sup>14,15</sup>

### **Avaliação da eficácia**

Desfecho primário:

Variação da densidade de fios na área-alvo: foi realizada a contagem de todos os fios da área alvo raspada fotografada por tricoscopia antes do início do tratamento e após 24 semanas, através de método semiautomatizado validado utilizando o *software* ImageJ. As imagens padronizadas são processadas por filtro gausseano (sigma = 2), seguido pelo operador *wavelet*

(*Mexican Hat*) e estimativa da área total das estruturas equivalentes aos fios, que são divididas pela área das estruturas equivalentes aos fios de 10 fios identificados manualmente (metodologia em fase de publicação).

Desfechos secundários:

Avaliação de fotografia clínica padronizada: as pacientes foram solicitadas a manter o mesmo estilo, cor, comprimento e corte de cabelo durante o estudo. As fotos padronizadas foram realizadas no mesmo ambiente com condições de iluminação e posicionamento semelhante pelas pacientes. Estas fotos passaram por avaliação consensual por três dermatologistas cegos quanto ao tratamento. O grupo de dermatologistas comparou a foto inicial com a de 24 semanas após tratamento e usou uma escala de comparação de sete pontos (GIS: *Global Improvement Scale*): grande piora (-3), moderada piora (-2), leve piora (-1), sem alteração (0), leve melhora (+1), moderada melhora (+2) e grande melhora (+3).<sup>16</sup>

Avaliação da queda de cabelo: Foi comparado o escore na escala de queda de cabelo de Sinclair (Anexo 5) antes do início do tratamento, após 4 semanas e após 24 semanas.<sup>17</sup>

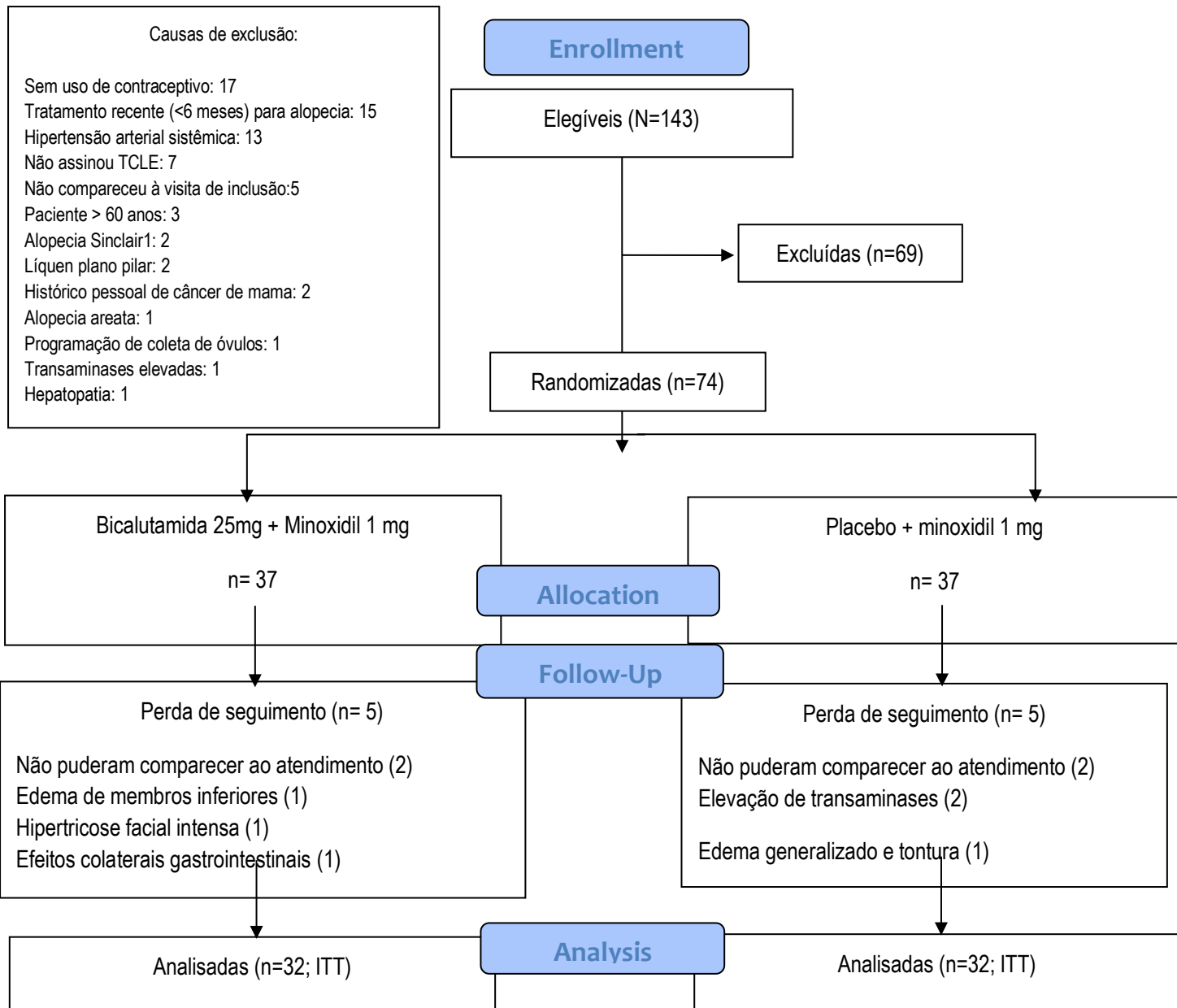
Avaliação de qualidade de vida: foi comparado escore no *Women's Androgenetic Alopecia Quality of Life Questionnaire* (WAA-QoL-BP) traduzido e validado para português do Brasil antes do início do tratamento e na 24<sup>a</sup> semana (Anexo 2).<sup>18</sup>

Avaliação de satisfação da paciente: foi questionado na última visita após conclusão do estudo quanto ao nível de satisfação pessoal com o tratamento. As pacientes foram orientadas a marcar uma das sete opções: muito insatisfeita (-3), moderadamente insatisfeita (-2), levemente insatisfeita (-1), satisfação neutra (0), levemente satisfeita (+1), moderadamente satisfeita (+2), muito satisfeita (+3).

Avaliação de percepção de melhora de volume pela paciente: as participantes foram questionadas após conclusão do estudo quanto ao grau de percepção de melhora ou piora do volume dos cabelos e orientadas a assinalar uma das 7 opções: grande piora (-3), moderada piora (-2), leve piora (-1), melhora neutra (0), leve melhora (+1), moderada melhora (+2), grande melhora (+3).

Avaliação de EA, pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) na inclusão, após 4, 12 e 24 semanas de tratamento. A queda de cabelo no primeiro mês (*hair shedding*) foi registrada a

partir do relato espontâneo das participantes, ou pelo aumento do escore de queda de cabelo na visita de 4 semanas, referente à visita de inclusão. A hipertricose foi avaliada através de perguntas diretas às participantes quanto à percepção de aumento de pelos faciais e extrafaciais.



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

## **Análise estatística**

Todas as pacientes incluídas foram analisadas por intenção de tratamento (ITT) e analisadas após 24 semanas de tratamento, independentemente da aderência ao tratamento que foram randomizadas. Os casos descontinuados ou faltantes (*dropouts*) não foram analisados quanto à eficácia.<sup>19</sup>

As variáveis categóricas foram representadas pelos valores absolutos e percentuais, assim como seus intervalos de confiança de 95% (IC 95%), calculados por 5,000 reamostragens *bootstrap*. Suas proporções foram comparadas pelos testes do qui-quadrado de Pearson, e qui-quadrado de tendência (com significância exata).<sup>20,21</sup> As variáveis contínuas foram representadas pelas médias e desvios padrão ou medianas e quartis (p25-p75), se indicados pelo teste de Shapiro-Wilk.

A comparação longitudinal dos desfechos das pacientes entre os tempos foi realizada por análise de covariância (ANCOVA), ajustado pelo valor do D0, utilizando matriz de covariância robusta, e distribuição de probabilidade adequada a cada amostra.<sup>21</sup>

A análise dos dados foi realizada no software IBM SPSS 29.0, sendo considerado significativo valor de  $p < 0.05$ .<sup>22</sup>

O cálculo de tamanho amostral foi baseado na expectativa de aumento na densidade total de fios médio (desvio-padrão) de 12 (15) fios/cm<sup>2</sup> no grupo PM e de 24 (15) fios/cm<sup>2</sup> no grupo BM, considerando um poder de 90%, erro alfa de 5% e *dropout* de até 15%, totalizando 74 participantes.

## **Resultados**

Setenta e quatro participantes com APF foram incluídas no estudo. A Tabela 1 apresenta os principais dados clínicos e demográficos da amostra. A maioria das participantes apresentava APF leve a moderada (93,2%), e os grupos foram homogêneos quanto às principais variáveis relevantes ( $p > 0.17$ ).

Das participantes randomizadas, 64 (86,5%) completaram as 24 semanas de estudo. Houve cinco (13,5%) *dropouts* no grupo bicalutamida associada ao minoxidil oral (BM): duas participantes não puderam comparecer aos atendimentos, uma apresentou hipertricose facial intensa, uma teve importantes efeitos adversos gastrointestinais e outra desenvolveu intenso

edema nos membros inferiores. No grupo placebo associado ao minoxidil oral (PM), cinco (13,5%) pacientes não completaram o tratamento: duas não puderam comparecer aos atendimentos, duas foram excluídas do estudo após apresentarem elevação de transaminases >2,5x o valor de referência e uma não tolerou efeito colateral de tontura associado a edema generalizado. Não houve diferença entre as proporções de *dropouts* entre os grupos.

**Tabela 1.** Principais características clínico-demográficas da amostra, na inclusão.

<b>Variables</b>	<b>Group BM</b> (n = 37)	<b>Group PM</b> (n = 37)	<b>Total</b> (n = 74)
Age (years), mean (SD)	38.7 (12.3)	35.6 (10.6)	37.2 (11.5)
BMI (m/kg <sup>2</sup> ), mean (SD)	26.6 (5.1)	27.1 (2.7)	26.9 (5.4)
Skin Phototype, n (%)			
I-II	13 (35.1)	13 (35.1)	26 (35.2)
III	17 (45.9)	14 (37.8)	31 (41.9)
IV-V	7 (18.9)	10 (27.0)	17 (23.0)
Menopausal, n (%)	10 (27.0)	4 (10.8)	14 (18.9)
Current smoking, n (%)	0 (-)	4 (10.8)	4 (5.4)
Heart rate (bpm), mean (SD)	75.2 (11.3)	75.2 (10.8)	75.2 (11.0)
BP (mmHg), mean (SD)			
Systolic	119.5 (13.9)	119.7 (18.8)	119.6 (16.4)
Diastolic	78.2 (7.8)	74.0 (15.5)	76.1 (12.4)
Sinclair Scale, n (%)			
II	26 (70.3)	23 (62.2)	49 (66.2)
III	8 (21.6)	12 (32.4)	20 (27.0)
IV	3 (8.1)	2 (5.4)	5 (6.8)
WAA-QoL, mean (SD)	56.5 (22.0)	53.9 (22.6)	55.2 (22.1)
Hair Shedding Scale, n (%)			
I-II	3 (8.1)	2 (5.4)	5 (6.8)
III	2 (5.4)	4 (10.8)	6 (8.1)
IV	11 (29.7)	10 (27.0)	21 (28.4)
V	14 (37.8)	16 (43.2)	30 (40.5)
VI	7 (18.9)	5 (13.5)	12 (16.2)
Hair density (cm <sup>2</sup> ), mean (SD)	188.2 (55.9)	188.6 (57.4)	188.4 (56.3)

BM: Oral minoxidil + Bicalutamide; PM: Oral minoxidil + Placebo; BMI: Body Mass Index; BP: Blood Pressure; WAA-QoL: Women's Androgenetic Alopecia Quality of Life Questionnaire.

Os principais desfechos estão expostos na tabela 2. A melhora na fotografia panorâmica está representada nas Figuras 2 e 3. A melhora na tricoscopia está exposta nas figuras 4 e 5.

Houve um incremento médio de 18,1 (IC 95% 3,6-32,7) fios/cm<sup>2</sup> no grupo BM e de 21,5 (IC 95% 8,1-34,2) fios/cm<sup>2</sup> no grupo PM. Não houve, porém, diferença na variação da densidade de fios entre os grupos BM e PM, e a diferença do incremento entre os grupos foi de 3,5 fios/cm<sup>2</sup> (IC 95% -16,1-23,0; p=0.72).

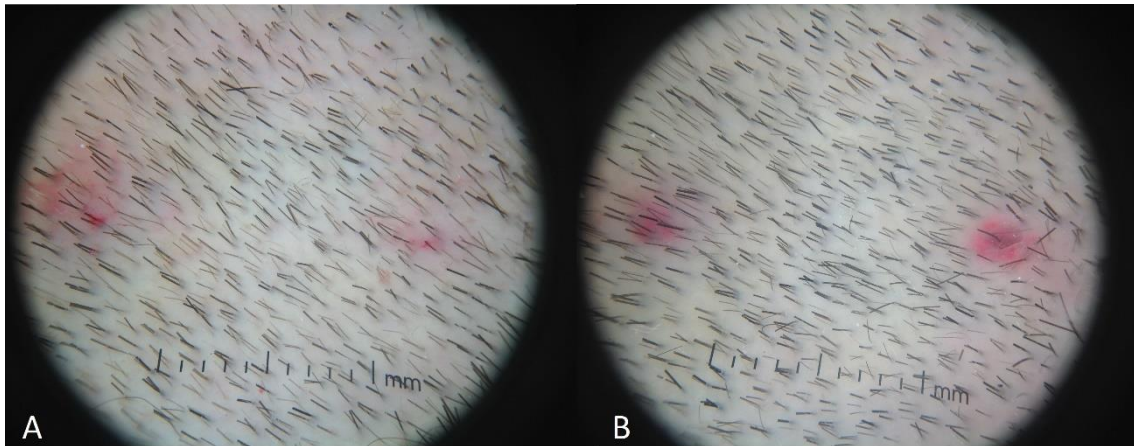
De acordo com a análise consensual global de fotografias clínicas não houve diferença entre os grupos ( $P=0.77$ ). O grupo BM apresentou avaliações consensuais de melhora em 17 (53,1%) participantes. No grupo PM houve melhora em 20 (62,5%) participantes (figuras 2 e 3).



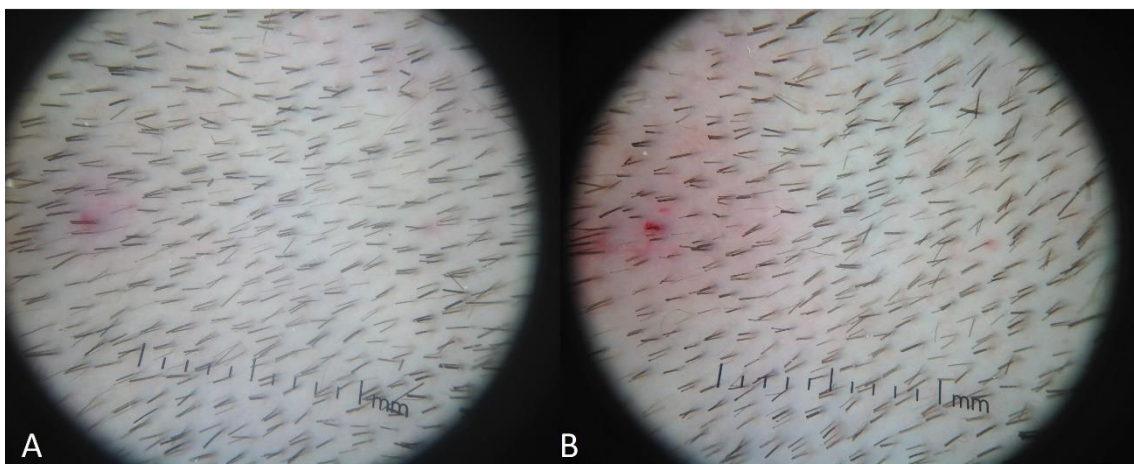
**Figura 2.** Alopecia de padrão feminino. Caso classificado como moderada melhora com bicalutamida 25mg/dia associado a minoxidil 1mg/dia. A) Pré-tratamento. B) Após 24 semanas.



**Figura 3.** Alopecia de padrão feminino. Caso classificado como grande melhora com placebo associado a minoxidil oral 1mg/dia . A) Pré-tratamento. B) Após 24 semanas.



**Figura 4** - Fotos tricoscópicas de participante do grupo tratado com placebo associado a minoxidil oral 1 mg/dia. A) Contagem pré-tratamento: 223 fios/cm<sup>2</sup>. B) Contagem após 24 semanas de tratamento: 302 fios/cm<sup>2</sup>



**Figura 5** – Fotos tricoscópicas de participante do grupo tratado com bicalutamida 25mg/dia associado a minoxidil oral 1 mg/dia. A) Contagem pré-tratamento: 178 fios/cm<sup>2</sup>. B) Contagem após 24 semanas de tratamento: 231 fios/cm<sup>2</sup>

Com relação a escala de queda de cabelo de Sinclair, o Grupo BM demonstrou uma redução mais acentuada dos escores de queda de cabelo quando comparado ao grupo PM (P=0.04). O grupo BM iniciou o estudo com 32 (89,4%) participantes pontuando nos graus mais altos de queda de cabelo (IV, V e VI) e finalizou o estudo com apenas 7 (21,9%) pacientes. Já o grupo PM iniciou o estudo com 31 participantes (83,7%) nos maiores graus de queda de cabelo (IV, V e VI) e finalizou o estudo com 16 (50%).

Ambos os grupos tiveram redução acentuada nos escores do WAA-QoL, sem diferença entre os mesmos ( $p=0.302$ ). O grupo BM teve pontuação média no questionário de 57,7 pontos no momento de inclusão no ensaio e terminou o período de tratamento com escore médio de 26.4. O grupo PM teve também redução no escore médio total de 52.3 para 29.0.

Com relação às avaliações subjetivas de satisfação quanto ao tratamento e percepção de melhora de volume pelas próprias participantes, não houve diferença entre os grupos ( $p=0.284$ ) e ( $p=0.731$ ). Vinte e oito (87,5%) participantes do grupo BM demonstraram estar muito satisfeitas ou moderadamente satisfeitas. No grupo PM, estes graus de satisfação foram observados em 23 (71,9%) participantes. No grupo BM, 26 (81,2%) participantes tiveram percepção de melhora moderada ou grande ao fim do tratamento. No grupo PM, estes graus de melhora foram percebidos por 27 (84,4%) pacientes.

**Tabela 2.** Principais defechos clínicos das 64 participantes que concluíram o estudo.

Variables	Group BM (n = 32)		Group PM (n = 32)		Difference (95% CI)	p-value
	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24		
Hair density (cm <sup>2</sup> ), mean (SD)	183.0 (55.2)	201.1 (60.4)	183.8 (58.0)	205.3 (68.9)	-3.5 (-22.1 to 15.1)	0.710
GIS, n (%)						
Worse	NA	2 (6.3)	NA	2 (6.3)	NA	0.767
No change	NA	13 (40.6)	NA	10 (31.3)	NA	
Mild improved	NA	12 (37.5)	NA	16 (50.0)	NA	
Much improved	NA	5 (15.6)	NA	3 (9.4)	NA	
Very much improved	NA	0 (-)	NA	1 (3.1)	NA	
Satisfaction Scale, n (%)						
-3 and -2	NA	1 (3.1)	NA	1 (3.1)	NA	0.284
-1	NA	0 (-)	NA	1 (3.1)	NA	
0	NA	0 (-)	NA	2 (6.3)	NA	
1	NA	2 (6.3)	NA	6 (18.8)	NA	
2	NA	7 (21.9)	NA	8 (25.0)	NA	
3	NA	21 (65.6)	NA	15 (46.9)	NA	
Scale of Volume, n (%)						
0	NA	2 (6.3)	NA	0 (-)	NA	0.731
1	NA	4 (12.5)	NA	5 (15.6)	NA	
2	NA	17 (53.1)	NA	21 (65.6)	NA	
3	NA	9 (28.1)	NA	6 (18.8)	NA	
Hair Shedding Scale, n (%)						
I-II	3 (8.1)	9 (28.1)	2 (5.4)	8 (25.0)	NA	0.040
III	2 (5.4)	16 (50.0)	4 (10.8)	8 (25.0)	NA	
IV	11 (29.7)	6 (18.8)	10 (27.0)	10 (31.3)	NA	
V	14 (37.8)	1 (3.1)	16 (43.2)	5 (15.6)	NA	
VI	7 (18.9)	0 (-)	5 (13.5)	1 (3.1)	NA	
WAA-QoL, mean (SD)	57.7 (22.9)	26.4 (21.9)	52.3 (23.2)	29.0 (22.5)	-2.7 (-13.7 to 8.4)	0.302
Heart rate (bpm), mean (SD)	76.3 (10.9)	79.5 (10.9)	74.8 (9.7)	78.2 (10.2)	0.6 (-3.9 to 5.0)	0.802
BP (mmHg), mean (SD)						
Systolic	119.3 (14.7)	120.3 (12.2)	121.6 (18.1)	119.4 (15.6)	0.9 (-6.2 to 8.0)	0.491
Diastolic	78.1 (8.2)	76.2 (8.7)	73.8 (15.8)	75.0 (11.0)	1.3 (-3.4 to 5.5)	0.997

BM: Oral minoxidil + Bicalutamide; PM: Oral minoxidil + Placebo; BP: Blood Pressure; WAA-QoL: Women's Androgenetic Alopecia Quality of Life Questionnaire; GIS: Global Improvement Scale.

Três (8,1%) pacientes do grupo BM e uma (2,7%) paciente do grupo PM descontinuaram o tratamento por causa de EA. Os EA apresentados estão listados na Tabela 3.

Foi percebido aumento transitório da queda capilar (*hair shedding*) durante o primeiro mês de tratamento em 17.6% das participantes do grupo BM e em 40% no grupo PM ( $p = 0.041$ ).

Hipertricose facial foi o principal EA relatado e foi mais prevalente ( $p < 0.01$ ) entre os participantes do grupo PM: 27 (84,4%) *versus* 18 (58,1%) do grupo BM ( $p = 0.021$ ). Hipertricose extra facial também foi mais prevalente no grupo PM com 15 (46,9%) participante *versus* 11 (34,4%) no grupo BM, porém sem significância estatística. Em ambos os grupos, a hipertricose relatada foi relativamente bem tolerada, motivando interrupção do tratamento em apenas uma participante do grupo BM. Cefaleia, edema, anormalidades menstruais e redução de libido foram os efeitos colaterais mais encontrados ao fim do tratamento, sem diferença entre os grupos. EA gastrointestinais como empachamento, náuseas e refluxo foram citados especialmente após quatro semanas do tratamento em 15 participantes (23,4%), sem diferença entre os grupos. Outros EA citados foram: boca seca, boca amarga, insônia, pele seca, palpitação e tontura.

Não houve alteração nos níveis pressóricos e na FC antes e após o tratamento.

Duas participantes do grupo PM apresentaram aumento na ALT maior que duas vezes e meia o limite de normalidade. Ambas participantes foram excluídas do estudo por motivos de segurança. Um mês após descontinuarem o tratamento, houve melhora completa dos exames em uma das participantes e piora em outra voluntária. Esta foi encaminhada para consulta com especialista que diagnosticou doença nas vias biliares. No grupo BM, não houve nenhuma elevação de enzimas hepáticas.

**Tabela 3.** Efeitos adversos apontados pelas participantes durante o estudo.\*

<b>Variables</b>	<b>Group BM</b>	<b>Group PM</b>	<b>p-value</b>	<b>Total</b>
<b>First Visit</b>				
Gastrointestinal symptoms, n (%)	8 (25.0)	7 (21.9)	0.778	15 (23.4)
Hair Shedding, n (%)	6 (17.6)	14 (40.0)	0.041	20 (29.0)
<b>Last Visit</b>				
Facial hypertrichosis, n (%)	18 (58.1)	27 (84.4)	0.021	45 (71.4)
Extrafacial hypertrichosis, n (%)	11 (34.4)	15 (46.9)	0.309	26 (40.6)
Edema, n (%)	4 (12.5)	4 (12.5)	0.999	8 (12.5)
Headache, n (%)	3 (9.4)	5 (15.6)	0.708	8 (12.5)
Menstrual abnormality, n (%)	4 (12.5)	4 (12.5)	0.999	8 (12.5)
Decreased libido, n (%)	3 (9.4)	1 (3.1)	0.613	4 (6.3)

BM: Oral minoxidil + Bicalutamide; PM: Oral minoxidil + Placebo;

\* Efeitos adversos registrados durante as visitas das semanas 4, 12 e 24, de acordo com o número de participantes presentes em cada visita.

## Discussão

Após 24 semanas, a bicalutamida na dose de 25 mg ao dia associada ao minoxidil 1mg ao dia não foi superior ao minoxidil oral 1 mg ao dia no tratamento da APF.

A bicalutamida é um antagonista de receptores androgênicos utilizado como adjuvante no tratamento do câncer de próstata. Ela apresenta-se como alternativa à flutamida por possuir alta potência antiandrogênica com melhor perfil de segurança.<sup>23,24</sup> Apesar do possível efeito benéfico da flutamida no tratamento da APF, o seu uso para essa finalidade foi proscrito pelo risco de hepatotoxicidade grave.<sup>25-27</sup>

Até o momento, a eficácia da bicalutamida para APF foi avaliada em dois estudos retrospectivos. O maior deles incluiu 316 pacientes que haviam utilizado esta medicação em doses variando entre 10mg a 50mg ao dia (média 13,1mg).<sup>11</sup> Houve uma melhora na classificação clínica de Sinclair de 6,5% em 3 meses, 17% em 6 meses e de 24,5% em um ano. O segundo estudo avaliou 44 pacientes que receberam entre 25 a 50m/dia de bicalutamida (média de 41,4mg). Houve melhora de 27,5% na escala clínica de Sinclair nas pacientes que completaram mais de seis meses de acompanhamento.<sup>12</sup> Apesar da melhora relatada nas pacientes de ambos os estudos, a análise retrospectiva e o uso concomitante de outras medicações para APF limita a interpretação dos resultados.

Apesar dos estudos retrospectivos demonstrarem melhora clínica da APF com uso da bicalutamida já com seis meses de tratamento, esse benefício não foi evidenciado nesse ensaio clínico-randomizado. Porém, no estudo de Ismail et al. as maiores reduções na escala de Sinclair

foram demonstradas nas participantes que utilizavam a bicalutamida por 12 meses.<sup>11</sup> De forma semelhante a flutamida mostrou melhora progressiva da APF durante os dois primeiros anos de tratamento.<sup>25</sup> Talvez um período de seguimento mais longo poderia evidenciar algum benefício com uso da bicalutamida.

Nos estudos anteriores, Ismail et al. encontraram aumento leve de transaminases em 2,85% das participantes (maioria com doses entre 10 a 25 mg ao dia), já Fernandez-Nieto et al. detectaram aumento leve de transaminase em 11,4% das participantes (maioria com dose de 50mg/dia).<sup>11,12</sup> No presente estudo não houve nenhum caso de aumento de transaminases no grupo que usou bicalutamida. Apesar disso, é importante destacar a descrição de casos de hepatotoxicidade grave associados à medicação em doses mais altas utilizadas para tratamento de câncer de próstata.<sup>28,29</sup> Apesar da raridade de tal EA, dermatologistas devem ter cautela na prescrição desta medicação e no manejo de sua dose. Além disso, sugere-se avaliação laboratorial antes do início do tratamento e após 4,12 e 24 semanas.<sup>30</sup>

O grupo bicalutamida apresentou maior redução nos graus da escala de queda de cabelo quando comparado ao grupo placebo ( $p=0.040$ ). O aumento na percepção da queda de cabelo impacta negativamente a qualidade de vida das pacientes com APF, provocando aumento exagerado na preocupação com a alopecia, levando às mesmas a contarem e até coletarem os fios, incrementando os níveis de ansiedade.<sup>17</sup> Nenhum dos trabalhos anteriores havia utilizado essa métrica de avaliação, o que necessitaria ser confirmado em estudos prospectivos com maior amostra de participantes.

O grupo da bicalutamida também apresentou uma menor incidência de *hair shedding* na comparação com o grupo Placebo ( $P=0.041$ ). A frequência encontrada no grupo PM (40%) foi semelhante à reportada por Sanabria et al. (44%) em estudo retrospectivo que avaliou 95 mulheres com APF que utilizaram minoxidil oral em baixa dose.<sup>31</sup> A menor frequência de *hair shedding* nos pacientes do grupo BM (17.6%) neste ensaio clínico pode sugerir efeito protetor da bicalutamida para este efeito adverso.

A bicalutamida mostrou bom perfil de tolerância não havendo diferença na frequência de EA entre os grupos (tabela 3). Os EA levaram três participantes (8,1%) do grupo BM a desistirem do estudo, uma por edema, uma por hipertricose facial intensa e outra por efeitos gastrointestinais. Os dados de eventos adversos do presente estudo são compatíveis com estudo retrospectivo

recente que avaliou os principais EA do minoxidil oral em monoterapia, corroborando com a boa tolerância da bicalutamida na amostra estudada.<sup>31</sup>

Com relação ao principal EA atribuído ao minoxidil oral, a bicalutamida mostrou-se protetora para hipertricose facial na amostra estudada (58,1% no grupo BM *versus* 84,4% no grupo PM) ( $p=0.021$ ). Este dado corrobora com estudo retrospectivo que observou que a associação entre minoxidil oral e bicalutamida (10-25mg/dia) reduziu a incidência de hipertricose, possibilitando o uso de maiores doses de minoxidil oral.<sup>32</sup> Esse dado sugere que pode haver participação hormonal no aumento de pelos induzido pelo minoxidil.

Esse é o primeiro ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia e segurança da bicalutamida no tratamento da APF. Entre as suas limitações estão o fato de ser monocêntrico e o tempo limitado de seguimento das participantes.

Em conclusão, bicalutamida na dose de 25 mg ao dia associada ao minoxidil oral 1 mg não promoveu melhora adicional no tratamento da APF quando comparada ao minoxidil oral 1 mg ao dia após 24 semanas. Ensaio clínico com diferentes doses de bicalutamida e maior tempo de seguimento são necessários para estabelecer o seu potencial benefício no tratamento da APF.

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

#### **Referências:**

1. Tsutsui GM, Ramos PM, Miot HA. Prevalence of female pattern hair loss in a multiracial population. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86: 862-4
2. Ramos PM and Miot HA. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol.* 2015; 90(4): 529-43.
3. Hadshiew IM, Foitzik K, Arck PC, Paus R. Burden of hair loss: stress and the underestimated psychosocial impact of telogen effluvium and androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2004; 123(3): 455-7
4. Schmitt JV, Ribeiro CF, Souza FH, Siqueira EB, Bebbler FR. Hair loss perception and symptoms of depression in female outpatients attending a general dermatology clinic. *An Bras Dermatol.* 2012; 87:412-7.
5. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for Female Pattern Hair Loss. *JAMA Dermatol.* 2017; 153(3): 329-30.
6. Rossi A, Cantisani C, Melis L, Lorio A, Scali E, Calvieri S. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2016; 6: 130-6
7. Kanti V, Hillmann K, Kottner J, Stroux A, Canfield D, Blume-Peytavi U. 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
8. Sinclair RD. Female pattern hair loss: a pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone. *Int J Dermatol.* 2018; 57: 104-9

9. Ramos PM, Sinclair RD, Kasprzak M, Miot HA. Minoxidil 1mg oral versus minoxidil 5% topical solution for the treatment of female-pattern hair loss: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82: 252-3
10. Ramos PM, Melo DF, Radwanski H, Almeida RF, Miot HA. Alopecia de padrão feminino: atualização terapêutica. *An Bras Dermatol.* 2023; 98(4): 506-19
11. Ismail FF, Meah N, Carvalho LT, Bhoyrul B, Wall D, Sinclair R. Safety of oral bicalutamide in female pattern hair loss: a retrospective review of 316 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83: 1478-9
12. Fernandez-Nieto D, Saceda-Corralo D, Jimenez-Cauhe J, Moreno-Arronez OM, Rodriguez-Barata R, Hermosa-Gelbard A, et al. Bicalutamide: a potential new oral antiandrogenic drug for female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83: 355-6
13. Gan DC, Sinclair RD. Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2005; 10(3): 184-9
14. Nascimento E Silva M, Ramos PM, Silva MR, Nascimento E Silva R, Barbosa Raposo NR. Randomized clinical trial of low-dose oral minoxidil for the treatment of female pattern hair loss: 0.25 mg versus 1 mg. *J Am Acad Dermatol.* 2022
15. Ramos PM, Sinclair RD, Kasprzak M, Miot HA. Minoxidil 1 mg oral versus minoxidil 5% topical solution for treating female-pattern hair loss: A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020
16. Narins RS, Brandt F, Leyden J, et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2003; 29:588-95.
17. Sinclair R. Hair shedding in women: how much is too much? *Br J Dermatol* 2015; 173: 846-8
18. Shimizu GKM, Wedy GF, Schaefer LV, Ramos PM, Miot HA. Translation into Portuguese language (Brazil), transcultural adaptation and validation of the quality of life questionnaire in female pattern hair loss (WAA-QoL-BP). *An Bras Dermatol.* 2018; 93(5): 701-6
19. Miot HA. Anomalous values and missing data in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2019;18:e20190004.
20. Miot HA. Analysis of ordinal data in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2020; Nov 11; 19: e20200185
21. Miola AC, Miot HA. Comparing categorical variables in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2022 Apr 1; 21:e20210225.
22. Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2021 Jul 5;20:e20210038.
23. Ricci F, Buzzatti G, Rubagotti A, Boccardo F. Safety of antiandrogen therapy for treating prostate cancer. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2014; 13(11): 1483-99.
24. Furr BJ, Tucker H. The preclinical development of bicalutamide: pharmacodynamics and mechanism of action. *Urology.* 1996; 47(1A): 13-25
25. Paradisi R, Porcu E, Fabbri R, Seracchioli R, Battaglia C, Venturoli S. Prospective cohort study on the effects and tolerability of flutamide in patients with female pattern hair loss. *Ann Pharmacother.* 2011; 45(4): 469-75
26. Lubbert et al. Toxic hepatitis and liver failure under therapy with flutamide. *Internist.* 2004; 45(3): 333-40
27. Giorgetti R, di Muzio M, Giorgetti A, Girolami D, Borgia L, Tagliabracci A. Flutamide-induced hepatotoxicity: ethical and scientific issues. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21: 69-77
28. Trueb RM, Luu NC, Uribe NC, Régnier A. Comment on: Bicalutamide and the new perspectives for female hair loss treatment: What dermatologists should know. *J Cosmet Dermatol.* 2022; 21: 7200-1
29. O'Briant CL, Flaig TW, Utz KJ. Bicalutamide-associated fulminant hepatotoxicity. *Pharmacotherapy.* 2008; 28(8):1071-75
30. Carvalho RM, Santos LDN, Ramos, PM, Machado CJ, Acioly P, Frattini SC, et al. Bicalutamide and the new perspectives for female pattern hair loss treatment: what dermatologists should know. *J Cosmet.* 2022; 21: 4171-5.
31. 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.* 2021; 84: 1175-8
32. Moussa A, Kazmi A, Bokhari L, Sinclair RD. Bicalutamide improves minoxidil-induced hypertrichosis in female pattern hair loss: a retrospective review of 35 patients. *J Am Academ Dermatol.* 2022; 87: 488-90.

#### 4. CONCLUSÕES

A bicalutamida na dose de 25 mg ao dia associado ao minoxidil oral na dose de 1 mg não demonstrou superioridade na variação da densidade de fios na área alvo raspada quando comparada ao tratamento com minoxidil 1 mg em monoterapia, tampouco demonstrou superioridade nos seguintes desfechos secundários: variação no escore de avaliação fotográfica panorâmica e variação no escore de qualidade de vida WAA-QoL-BP.

Esta terapia combinada demonstrou maior redução dos escores da Escala de Queda de Cabelos de Sinclair quando comparada ao minoxidil 1 mg.

A associação da bicalutamida com minoxidil demonstrou benefício na redução do efeito colateral de hipertricose facial quando comparado à terapia isolada com minoxidil.

Bicalutamida associada com minoxidil mostrou bom perfil de tolerância e segurança, não havendo diferença na frequência de efeitos adversos entre os grupos.

## 5. APÉNDICE

### CONSORT CHECKLIST

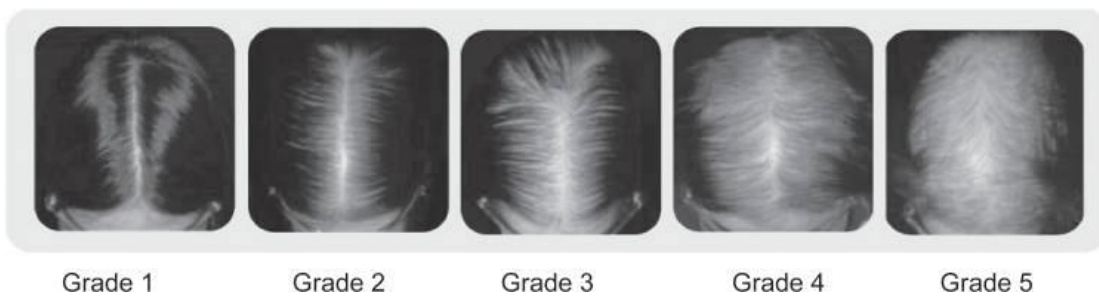
Table. CONSORT 2010 Checklist of Information to Include When Reporting a Randomized Trial<sup>a</sup>

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

<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. ANEXOS

### Anexo 1. Escala de Sinclair de gravidade da APF



## Anexo 2. Questionário de Qualidade de Vida – WAA-QoI-PB

1 - Na última SEMANA, o quanto você se sentiu constrangida pelo fato das pessoas olharem para seu cabelo?

Extremamente Muito Um bom tanto Um tanto Um pouco Bem pouco Nada

2 - Na última SEMANA, o quanto você invejou / ficou enciumada de pessoas que têm muito cabelo?

Extremamente Muito Um bom tanto Um tanto Um pouco Bem pouco Nada

3 - Na última SEMANA, o quanto sua perda de cabelo afetou negativamente a sua autoconfiança?

Extremamente Muito Um bom tanto Um tanto Um pouco Bem pouco Nada

4 - Na última SEMANA, o quanto você se sentiu pouco atraente por causa da sua perda de cabelo?

Extremamente Muito Um bom tanto Um tanto Um pouco Bem pouco Nada

5 - Na última SEMANA, o quanto foi problemático para você se socializar com pessoas que você não conhece devido a sua perda de cabelo?

Extremamente Muito Um bom tanto Um tanto Um pouco Bem pouco Nada

6 - Na última SEMANA, o quanto foi problemático para você se relacionar com pessoas do sexo oposto (ou do mesmo sexo se lésbica) devido a sua perda de cabelo?

Extremamente Muito Um bom tanto Um tanto Um pouco Bem pouco Nada

7 - Na última SEMANA, o quanto a sua perda de cabelo afetou negativamente sua satisfação com a aparência de seus cabelos?

Extremamente Muito Um bom tanto Um tanto Um pouco Bem pouco Nada

8 - Na última SEMANA, o quanto a sua perda de cabelo afetou negativamente a forma como você gosta de arrumar seu cabelo?

Extremamente Muito Um bom tanto Um tanto Um pouco Bem pouco Nada

9 - Na última SEMANA, o quanto você se sentiu impotente (sem controle) em fazer algo a respeito da sua perda de cabelo?

Extremamente Muito Um bom tanto Um tanto Um pouco Bem pouco Nada

10 - Na última SEMANA, o quanto você se sentiu envergonhada por causa da aparência dos seus cabelos?

Extremamente Muito Um bom tanto Um tanto Um pouco Bem pouco Nada

11 - Na última SEMANA, o quanto você se sentiu frustrada por causa da sua perda de cabelo?

Extremamente Muito Um bom tanto Um tanto Um pouco Bem pouco Nada

12 - Na última SEMANA, o quanto você se sentiu preocupada ao repartir os cabelos e aparecer áreas (falhas) do seu couro cabeludo?

Extremamente Muito Um bom tanto Um tanto Um pouco Bem pouco Nada

13 - Na última SEMANA, o quanto você esteve preocupada em que sua perda de cabelos continue?

Extremamente Muito Um bom tanto Um tanto Um pouco Bem pouco Nada

14 - Na última SEMANA, o quanto tempo você gastou fazendo seu cabelo parecer mais cheio e volumoso por causa da perda de cabelo?

Extremo Muito Bastante Moderado Um pouco Bem pouco Nenhum

15 - Na última SEMANA, o quanto você se sentiu aborrecida por perder tempo arrumando seus cabelos para cobrir o couro cabeludo (falhas) por causa da perda de cabelo?

Extremamente Muito Um bom tanto Um tanto Um pouco Bem pouco Nada

16 - Na última SEMANA, quanto tempo você gastou verificando seus cabelos em frente ao espelho por causa da perda de cabelo?

Extremo Muito Bastante Moderado Um pouco Bem pouco Nenhum

Copyright 1999 Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, NJ, USA. Todos os direitos reservados.

### Anexo 3. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

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

Você foi convidada a participar de uma pesquisa chamada “**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA BICALUTAMIDA 25 MG ASSOCIADO A MINOXIDIL 1 MG ORAL VERSUS MINOXIDIL 1 MG ORAL PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO E RANDOMIZADO**” que pretende avaliar eficácia de duas opções de tratamento para calvície feminina.

A pesquisa consiste em avaliar os resultados do tratamento em dois diferentes grupos de pacientes. Um grupo utilizará o medicamento bicalutamida 25 mg via oral associado ao medicamento minoxidil 1 mg via oral e o outro grupo utilizará apenas o medicamento minoxidil 1mg via oral + placebo. O tempo de tratamento do estudo será de 6 meses. Ao final desse período serão comparados os resultados de tratamento das pacientes dos dois grupos para avaliarmos qual foi mais eficaz. Todo o tratamento será fornecido gratuitamente para as participantes. A divisão das participantes entre os diferentes grupos ocorrerá de maneira aleatória, portanto não podemos afirmar previamente qual tipo de medicamento você irá utilizar durante o estudo.

O uso desses medicamentos podem desencadear alguns efeitos colaterais, entre os mais comuns estão: queda transitória da pressão arterial, sensação de batadeira, inchaços e crescimento de pelos em áreas fora do couro cabeludo, dor de cabeça, irregularidades menstruais e possível aumento de transaminases, enzimas do fígado. Após a primeira semana de tratamento os pesquisadores entrarão em contato por telefone para questionar a respeito desses possíveis efeitos. Você será reavaliada em consulta a cada dois meses após o início do tratamento e necessitará colher exame de sangue em laboratório associado à pesquisa para avaliação laboratorial de enzimas do fígado: AST, ALT, Fosfatase alcalina e Gama GT. Além disso, você poderá entrar em contato com os pesquisadores a qualquer momento para esclarecer dúvidas.

Esses medicamentos são inadequados para uso durante a gestação. Podem gerar risco para o feto em desenvolvimento. Portanto, é fundamental que você compreenda que não pode estar grávida e nem engravidar durante o estudo. Será realizado exame de gravidez prévio e é obrigatório que durante o estudo você utilize dois métodos contraceptivos associados (ex: camisinha, pílula anticoncepcional, injeção, DIU).

Antes do início do estudo você responderá questionários sobre seus antecedentes de saúde e sobre impacto da queda de cabelo na sua vida (tempo de preenchimento de cerca de 5 minutos), será medida sua pressão arterial e realizadas fotos do seu couro cabeludo. Uma área circular com 1 cm de diâmetro (tamanho de uma moeda) será raspada no seu couro cabeludo para contagem de fios. Essa mesma área terá que ser raspada novamente ao final do tratamento. Durante as consultas de seguimento e ao final do tratamento esse procedimentos serão repetidos. Comparando o resultado dos questionários e as fotos poderemos avaliar qual tratamento foi mais eficaz.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e não terá nenhuma desvantagem se o fizer.

**Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo.**

Caso você precise de orientação, ou esclarecimentos, deve procurar o responsável pela pesquisa, Dr. Ricardo Libório, na Clíderma-Clinica de dermatologia ou pelo telefone (71) 98890-0091

#### CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome da participante: .....

Assinatura: .....

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

Prof. Hélio Amante Miot

Assinatura:

Prof. Hélio Amante Miot

R. Manoel Fernandes Cardoso, 790, casa 4.

Botucatu – SP

Telefone: 38134727

E-mail: heliomiot@fmb.unesp.br

---

Ricardo da Silva Libório

Alameda dos Flamboyants, 54 - Ap 2004.

Salvador – BA

Telefone: (71) 98890-0091

E-mail: ricardoliborio89@gmail.com

#### Anexo 4. Formulário clínico-epidemiológico e protocolo do estudo

BICALUTAMIDA 25 MG ASSOCIADA AO MINOXIDIL 1 MG ORAL VERSUS MINOXIDIL 1 MG ORAL  
PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO  
RANDOMIZADO

Responsáveis: Dr. Ricardo Libório e Dr. Paulo M. Ramos

<b>Iniciais:</b> _____ <b>Tel:</b> _____ <b>Data V0:</b> _____
<b>data de nascimento:</b> _____ <b>Peso:</b> _____ <b>Altura:</b> _____
<b>Fototipo:</b> <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> VI <b>Ascendência:</b> <input type="checkbox"/> Europa <input type="checkbox"/> África <input type="checkbox"/> Ásia <input type="checkbox"/> America latina

<b>G__ P__ A__ C__</b> <b>Menarca:</b> _____ <b>Contraceptivo:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<b>Tipo de contraceptivo:</b> _____ <b>Menopausa:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <b>Ano:</b> _____
<b>Tabagismo</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <b>(anos/maço):</b> _____
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<b>Doença cardiológica:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<b>Doença renal:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<b>Doença hepática:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<b>Antecedente pessoal de câncer de mama:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<b>Comorbidades:</b> _____
<b>Medicações uso regular/dose/posologia:</b> _____
<b>Uso de medicação para alopecia nos últimos 6 meses:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<b>Pressão arterial:</b> _____ <b>Frequência cardíaca</b> _____
<b>Escala de Sinclair</b> <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V
<b>Score total no WAA-QoI-BP:</b> _____ <b>Escala de queda de cabelo:</b> _____

#### Visita 1 (V1) – Após coletar exames

<b>ALT:</b> _____ <b>FA:</b> _____ <b>Gama GT:</b> _____ <b>Beta-hcg:</b> _____
<b>Data de inclusão no estudo:</b> _____
<b>Número do frasco distribuído:</b> _____

### Visita 2 (V2) – 4ª semana

ALT: _____	FA: _____	Gama GT: _____	Beta-hcg: _____	Data V2: _____
<b>Efeitos colaterais:</b>				
Efeitos gastrointestinais: _____		Edema de MMII: _____		
Hipertricose facial: _____		Insônia: _____		
Hipetricose extra facial: _____		Redução de libido: _____		
Cefaleia: _____		Tontura: _____		
Anormalidades menstruais: _____				
Adesão ao tratamento: <input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> 90% <input type="checkbox"/> 80% <input type="checkbox"/> 70% <input type="checkbox"/> 60% <input type="checkbox"/> 50% <input type="checkbox"/> < 50%				
Escala de queda de cabelo: _____				
Shedding: _____				

### Visita 3 (V3) – 12ª semana

ALT: _____	FA: _____	Gama GT: _____	Beta-hcg: _____	Data V3: _____
<b>Efeitos colaterais:</b>				
Efeitos gastrointestinais: _____		Edema de MMII: _____		
Hipertricose facial: _____		Insônia: _____		
Hipetricose extra facial: _____		Redução de libido: _____		
Cefaleia: _____		Tontura: _____		
Anormalidades menstruais: _____				
Adesão ao tratamento: <input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> 90% <input type="checkbox"/> 80% <input type="checkbox"/> 70% <input type="checkbox"/> 60% <input type="checkbox"/> 50% <input type="checkbox"/> < 50%				

### Visita 4 (V4) – 24ª semana

ALT: _____	FA: _____	Gama GT: _____	Beta-hcg: _____	Data V4: _____
<b>Efeitos colaterais:</b>				
Efeitos gastrointestinais: _____		Edema de MMII: _____		
Hipertricose facial: _____		Insônia: _____		
Hipetricose extra facial: _____		Redução de libido: _____		
Cefaleia: _____		Tontura: _____		
Anormalidades menstruais: _____				
Adesão ao tratamento: <input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> 90% <input type="checkbox"/> 80% <input type="checkbox"/> 70% <input type="checkbox"/> 60% <input type="checkbox"/> 50% <input type="checkbox"/> < 50%				
Escala de queda de cabelo: _____				
Escore total no WAA-Qol-BP: _____				
Escore de satisfação com o tratamento: _____				
Escore de percepção de melhora de volume: _____				

## Anexo 5. Escala de queda de cabelo (Sinclair 2015)



## Anexo 6. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFICÁCIA E SEGURANÇA DA BICALUTAMIDA 25 MG ASSOCIADA AO MINOXIDIL 1MG ORAL VERSUS MINOXIDIL 1 MG ORAL PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO E RANDOMIZADO

**Pesquisador:** RICARDO DA SILVA LIBORIO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 43169721.6.1001.5411

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## **DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.642.521

### **Apresentação do Projeto:**

Trata-se de estudo randomizado duplo cego multicentrico, realizado em 2 centros, sendo o HCFMB o centro coordenador, avaliando se o tratamento da alopecia feminina em mulheres acima de 18 anos, com a medicação de Bicatulamida associado a Minoxidil é superior ao tratamento com Minoxidil isolado. Ambas as medicações já estão em uso padronizado p este tratamento nas doses propostas acima. Será garantido de complementação terapêutica caso haja interesse, em caso de superioridade de um tratamento.

Os critérios de inclusão e exclusão foram bem definidos, com esquema de randomização exposto no projeto. Há monitorização de exames de função hepática.

O efeito de aumento de número de capilares será realizada em área de couro cabeludo raspado em área não visível.

Tamanho da amostra: 74 participantes

### **Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança da bicalutamida na dose de 25 mg ao dia associado ao minoxidil oral na dose de 1 mg comparado à monoterapia com minoxidil oral 1 mg ao dia, por 24 semanas.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos estão relacionados aos efeitos colaterais das drogas, sendo considerados menores, como palpitações, edema de membros inferiores, náuseas, alterações menstruais, tontura, aumento de pelos faciais, cefaleia, sendo monitorado os eventos adversos semanalmente por telefone.

Como benefício pode haver superioridade de tratamento, abrindo nova frente terapêutica.

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

A pesquisa está bem delineada. Trata-se de estudo randomizado duplo cego multicentrico, realizado em 2 centros, sendo o HCFMB o centro coordenador e Clínica em Salvador o centro participante. cronograma de execução: Recrutamento de pacientes em 01/05/2021 e finalização do projeto em 31/10/2022. Foi apresentado orçamento detalhado de R\$ 23.341,20, obtido em agência de fomento.

Os pesquisadores responderam as pendencias apontadas:

1- Apresentar critérios para interrupção do estudo

RESPOSTA: Drop out maior que 30% em quaisquer braços do estudo será motivo de interrupção de todo o grupo terapêutico, em qualquer tempo de seguimento.

Colocado este item descrito na parte de metodologia do Projeto Detalhado, no tópico: Critérios de interrupção do estudo.

2- Apresentar os documentos de anuência da Cliderma Salvador- BA

RESPOSTA: Apresentado documento de anuência da Cliderma, assinado pelo diretor clínico da instituição, Dr. Carlos Raimundo de Viveiros Libório, em documento anexo: carta de anuência cliderma

3- No item metodologia deve ser informado o processo de randomização

RESPOSTA: A randomização será gerada aleatoriamente de forma automatizada por programa computacional, e os frascos com bicalutamida ou placebo serão numerados sequencialmente, de acordo com a ordem da randomização, sendo ocultados dos pesquisadores, a lista sequencial (randomização central). Pesquisador (PMR) não envolvido na inclusão, seguimento das participantes e análise dos resultados será responsável por gerar tabela de alocação. Cada participante receberá o tratamento em envelope opaco contendo medicamentos para tratamento conforme seu grupo. No envelope constará apenas o número gerado aleatoriamente durante processo de randomização. Apesar de o estudo ser realizado em dois centros, o mesmo pesquisador será responsável pela inclusão de todas as pacientes, seguindo a mesma tabela.

Descrito este processo de randomização no Projeto Detalhado, no tópico: Randomização e Cegamento

4. esclarecer se há a opção de complementação de tratamento em caso de superioridade.

RESPOSTA: Após o período inicial de seis meses, o estudo continuará em fase aberta. As participantes poderão trocar de tratamento livremente de acordo com os resultados. Colocadas estas informações no Projeto Detalhado no último parágrafo do item: Desenho de estudo

5. Esclarecer se as análises de sangue serão em laboratório central (e como será transportada a amostra), ou se a análise será realizada em laboratório de rotina de cada centro participante.

RESPOSTA: As análises dos exames laboratoriais serão realizadas em laboratórios independentes, um na cidade de Salvador-BA e outro na cidade de Botucatu-SP, portanto não será necessário transporte das amostras entre estas cidades.

Detalhado este item no Projeto Detalhado no item: Desenho de estudo

6. Deve ser apresentado Termo de Assentimento para participantes menores de 18 anos.

RESPOSTA: Foram modificados os critérios de inclusão selecionando apenas participantes com pelo menos 18 anos como elegíveis para participar do estudo. Esta modificação poderá ser verificada no Projeto Detalhado no item: Seleção de pacientes

7. No TCLE, devem ser incluídas as informações sobre:

-estocagem de amostra de sangue e para qual finalidade seria esta estocagem, com garantia de, se usado em novo projeto, será encaminhado novo projeto de pesquisa e aplicado novo TCLE.

-Garantia de sigilo e privacidade dos participantes

-Forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa

-Explicitar garantia de ressarcimento e como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes (ou informar que não haverá custo ao participante da pesquisa)

-Formas de indenização

-explicitar acerca do direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Foram atendidas as solicitações de inclusão das informações no TCLE. E foi informado que não haverá armazenamento de amostras.

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

Apresentados os documentos:

folha de rosto

termos de anuência do

HCFMB e FMB

termo de anuência da

clínica CLIDERMA.

TCLE aos participantes

maiores de 18 anos

projeto de pesquisa

#### **Recomendações:**

Apresentar relatório final de atividades após finalização da pesquisa.

Apresentar notificação de eventos adversos por notificação via Plataforma Brasil (de acordo com Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS, de 02/06/2020).

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

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

#### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 05/04/2021, o Projeto de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O Pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

Apresentar notificação de eventos adversos por notificação via Plataforma Brasil (de acordo com Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS, de 02/06/2020).

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1661807.pdf	17/03/2021 22:17:40		Aceito
Outros	cartarespostacep.docx	17/03/2021 22:17:04	RICARDO DA SILVA LIBORIO	Aceito
Outros	anuenciacliderma.pdf	17/03/2021 22:15:07	RICARDO DA SILVA LIBORIO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termodeconsentimento.docx	17/03/2021 22:12:42	RICARDO DA SILVA LIBORIO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodoutoradocorrigido.docx	17/03/2021 22:10:31	RICARDO DA SILVA LIBORIO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuenciasuperintendente.pdf	22/01/2021 09:42:12	RICARDO DA SILVA LIBORIO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorrepositoriofinal.pdf	05/01/2021 18:38:43	RICARDO DA SILVA LIBORIO	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	04/01/2021 18:57:15	RICARDO DA SILVA LIBORIO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termodeanuenciainstitucional.pdf	04/01/2021 18:45:04	RICARDO DA SILVA LIBORIO	Aceito
Outros	termodeanuencia.jpg	18/11/2020 11:50:27	RICARDO DA SILVA LIBORIO	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	17/11/2020 21:47:02	RICARDO DA SILVA LIBORIO	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	17/11/2020 21:45:15	RICARDO DA SILVA LIBORIO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BOTUCATU, 11 de abril de 2021,

---

Assinado por: SILVANA ANDREA MOLINA LIMA  
(Coordenadora)