



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

Flávia de Oliveira Valentim

**EFICÁCIA DE MINOXIDIL 5% TÓPICO *versus* BIOTINA 5MG ORAL
versus MINOXIDIL TÓPICO E BIOTINA ORAL NA VELOCIDADE DE
CRESCIMENTO DE CABELO EM HOMENS: ENSAIO CLÍNICO,
RANDOMIZADO, TIPO CROSSOVER**

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

Orientador: Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt

**Botucatu
2022**

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

**EFICÁCIA DE MINOXIDIL 5% TÓPICO *versus* BIOTINA 5MG ORAL *versus* MINOXIDIL
TÓPICO E BIOTINA ORAL NA VELOCIDADE DE CRESCIMENTO DE CABELO EM HOMENS:
ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO, TIPO CROSSOVER**

Mestrando: Flávia de Oliveira Valentim
Orientador: Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt

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

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Valentim, Flavia de Oliveira.

Eficácia de minoxidil 5% tópico versus biotina 5mg oral versus minoxidil tópico e biotina oral na velocidade de crescimento de cabelo em homens : ensaio clínico, randomizado, tipo crossover / Flavia de Oliveira Valentim. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Juliano Vilaverde Schmitt
Capes: 40101029

1. Minoxidil. 2. Biotina. 2. Cabelo - Doenças - Tratamento.
3. Cabelo - Crescimento. 4. Tricologia.

Palavras-chave: Biotina; Crescimento; Minoxidil;
Tricologia.

SUMÁRIO

1. ABREVIATURAS.....	06
2. RESUMO	07
3. ABSTRACT.....	08
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
4.1 Folículo piloso.....	10
4.1.1 Anatomia.....	10
4.1.2 Fisiologia.....	13
4.2 Biotina.....	16
4.3 Minoxidil.....	18
5. OBJETIVOS.....	22
6. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	23
7. RESULTADOS.....	30
8. DISCUSSÃO.....	34
9. CONCLUSÕES.....	37
10. REFERÊNCIAS.....	38
11. ANEXOS.....	41

Trabalho desenvolvido no ambulatório de Dermatologia
HC-UNESP

LISTA DE ABREVIATURAS:

AAG: alopecia androgenética

AKT/PKB: v-Akt murine thymoma viral oncogene/protein kinase B

APF: alopecia padrão feminino

BPM: proteínas morfogênicas ósseas

cm: centímetros

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*

DP: desvio-padrão

FDA: Food and Drug Administration

IL: interleucina

ILk: quinase ligada a integrina

JAK: janus kinase

Lef1: fator estimulador linfóide

mcg: microgramas

mg: miligramas

mm: milímetros

MSH: hormônio estimulador de melanócitos

ng/L: nanogramas por litro

p: significância estatística

PCP: planar cell polarity

Shh: via Sonic Hedgehog

STAT: transdutor de sinal e ativados de transcrição

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TGF-beta: fator de transformação do crescimento - beta

UNESP: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

UPS: unidade pilosebácea

®: marca registrada

%: porcentagem

RESUMO

Introdução: Os fios do couro cabeludo estão dispostos em unidades foliculares e a densidade capilar varia de acordo com etnia, sexo, idade, região de avaliação e presença de patologias. O ciclo de crescimento capilar é complexo, multifatorial, composto por três fases principais – anágena, catágena e telógena. E, apesar de sabermos que sofre influência genética, hormonal, de citocinas e de vias de sinalização moleculares, ainda não sabemos como interagem e atuam ao longo do ciclo. Tampouco sabemos o exato mecanismo de ação do minoxidil tópico ou a influência da biotina via oral no ciclo capilar, tanto em situações de normalidade, como de patologias. Em pacientes com alopecia androgenética, o minoxidil promove aumento da duração da fase de crescimento, auxilia no aumento da espessura do fio, promove alternância da fase telógena para anágena mais rápida, no entanto não existem estudos que avaliem sua resposta quanto à velocidade de crescimento. Da mesma forma, sabemos que a biotina é cofator enzimático essencial a diversas vias metabólicas, porém não é elucidado se teria influência sobre o ciclo capilar, nem é consenso em relação ao benefício da sua suplementação em indivíduos hígidos.

Objetivo: Avaliar a eficácia da suplementação com biotina via oral, do minoxidil tópico e da associação destes no aumento da velocidade de crescimento dos fios do couro cabeludo, na região occipital, de homens saudáveis.

Métodos: Ensaio clínico randomizado, aberto, autocontrolado do tipo *crossover*, com dez participantes do sexo masculino, saudáveis, recrutados por conveniência e alocados em grupos de intervenções após randomização da ordem. As intervenções propostas foram minoxidil tópico, biotina via oral e a associação deles. Realizada raspagem do couro cabeludo na região occipital, seguida de fototricoscopia de região e repetida após tempo médio de 38 horas. Iniciaram-se, então, para cada grupo, as intervenções por período de quatorze dias. Ao final deste período, repetiu-se o mesmo esquema de raspagem da área estudada. Ao término de cada ciclo, os participantes foram realocados entre os grupos de intervenção, seguindo a randomização prévia, a fim de que todos os dez indivíduos participassem das três intervenções propostas, respeitando período de *washout* de quatorze dias. Em seguida, através de análise digital de imagem, foram analisados dez fios anágenos por fotografia, para determinação da velocidade de crescimento bem como avaliação da densidade capilar pela área coberta por fios. No total, foram obtidos 120 registros fotográficos e 1200 fios foram analisados. As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão ou mediana e quartis após verificações de normalidade. A velocidade de crescimento e a área coberta por fios foram comparados através de modelos lineares mistos generalizados. Adotou-se significância estatística com $p < 0,05$.

Resultados: Houve aumento significativo ($p=0,02$) na velocidade de crescimento dos fios analisados no grupo que utilizou a combinação de minoxidil

tópico e biotina oral. A área fotográfica coberta por fios também apresentou aumento significativo ($p < 0,01$) após o uso combinado de ambas as intervenções. Nenhuma das intervenções propostas no seu uso isolado impactou significativamente a velocidade de crescimento dos cabelos. A mediana de idade foi 29,7 anos. A média de velocidade de crescimento dos participantes, sem intervenções, foi 2,35 mm por semana (DP=0,39mm).

Conclusão: O estudo evidenciou um aumento na velocidade de crescimento dos fios de cabelo em homens saudáveis e da densidade capilar com o uso da associação de minoxidil tópico e biotina oral.

ABSTRACT

Introduction: Scalp hairs are arranged in follicular units and its density varies according to ethnicity, sex, age, evaluation region and presence of pathologies. The hair growth cycle is complex, multifactorial, composed of three main phases – anagen, catagen and telogen. And, although we know that it is influenced by genetics, hormones, cytokines and molecular signaling pathways, we still do not know how they interact and act throughout the cycle. Nor do we know the exact mechanism of action of topical minoxidil or the influence of oral biotin on the hair cycle, both in normal and pathological situations. In patients with androgenetic alopecia, minoxidil promotes an increase in the duration of the growth phase, assists in increasing the thickness of the hair, promotes faster alternation of the telogen to anagen phase, however, there are no studies that evaluate its response in terms of growth velocity. Likewise, we know that biotin is an essential enzyme cofactor for several metabolic pathways, but it is not clear whether it would influence the capillary cycle, nor is there a consensus regarding the benefit of its supplementation in healthy individuals.

Objective: To evaluate the efficacy of oral supplementation with biotin, topical minoxidil and their association in increasing the speed of the occipital hair growth in healthy men.

Methods: Randomized, open, self-controlled crossover clinical trial, with ten healthy male participants, allocated by convenience in intervention groups after randomization of the order. The proposed interventions were topical minoxidil, oral biotin and their association. Shaving the occipital region hairs was performed, followed by phototricoscopy of the region and repeated after an average time of 38 hours. Then, for each group, interventions were started along fourteen days. At the end, the same scraping scheme of the studied area was repeated. At the end of each cycle, participants were reallocated between intervention groups, following previous randomization, so that all ten individuals participated the three proposed interventions. Then, through digital image analysis, ten anagen threads were analyzed, by photography, to determine the growth rate as well as the evaluation of the area covered by threads. After all, 600 photographic records were taken, and 1200 threads were analyzed.

Continuous variables were expressed as mean and standard deviation or median and quartiles after normality checks. The growth rate and the area covered by wires were compared using generalized mixed linear models. Statistical significance was adopted at $p < 0,05$.

Results: There was a significant increase ($p = 0,02$) in the growth velocity of the threads analyzed in the group that used the combination of topical minoxidil and oral biotin. The photographic area covered by threads also showed a significant increase ($p < 0,01$) after the combined use of both interventions. None of the interventions in isolated use positively impacted hair growth rate. The median age was 29,7 years. The average growth velocity of the participants, without interventions, was 2,35 mm per week ($SD = 0,39$ mm).

Conclusion: The study showed an increase in the speed of hair growth in healthy men and in the area covered by threads with the use of the association of topical minoxidil and oral biotin.

REVISÃO DE LITERATURA

FOLÍCULO PILOSO

ANATOMIA

O folículo piloso é um dos componentes da unidade pilossebácea (UPS), juntamente com o músculo piloerector e a glândula sebácea (figura 1). No couro cabeludo, estão dispostas em grupo de duas a cinco UPS, formando a unidade folicular. O número de UPS por unidade folicular varia conforme raça, idade e localização anatômica. Admite-se que a morfogênese dos folículos ocorra apenas no período pré-natal, de acordo com as características determinadas geneticamente e mudanças na quantidade total ao longo da vida ocorra por alterações ambientais, estímulos hormonais, entre outros^{1,2}.

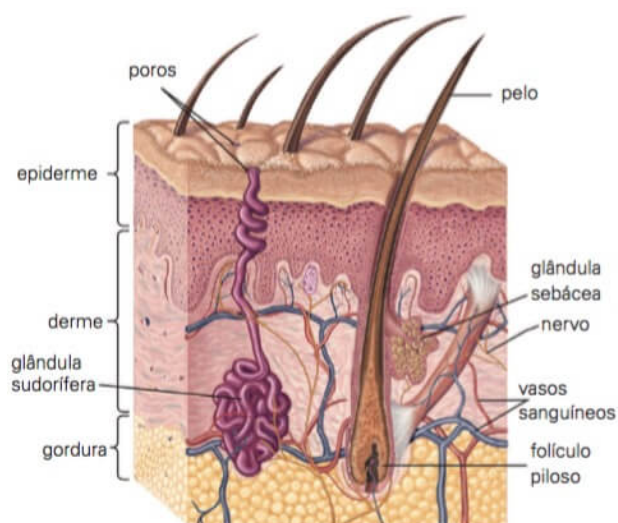


Figura 1: Esquema representativo da unidade pilossebácea e sua relação com as demais estruturas e anexos cutâneos. (Fonte site: <https://www.coladaweb.com/biologia/corpo-humano/sistema-tegumentar-humano>)

O folículo piloso é dividido anatomicamente, no sentido longitudinal, em três regiões: segmento inferior, istmo e infundíbulo (figura 2).

O segmento inferior é a porção mais profunda do folículo, delimitado superiormente pela inserção do músculo piloerector. É, novamente, dividido em

duas regiões: suprabulbar e bulbo – onde se localizam as estruturas de maior atividade mitótica do folículo: a matriz e a papila dérmica. Este é o local de inserção da haste folicular, responsável por determinar o diâmetro de cada haste. Não é uma área permanente do folículo piloso, sofre influência do ciclo capilar e está presente apenas na fase anágena¹⁻³.

O istmo corresponde à região entre a inserção do músculo piloerector e da glândula sebácea; nela se localiza o *bulge*, área de extrema importância por conter o reservatório de células-tronco epiteliais.

Por fim, o infundíbulo é a porção mais superficial, delimitado inferiormente pela inserção da glândula sebácea, única estrutura do folículo que apresenta queratinização epidérmica com camada granulosa^{1,2,4}.

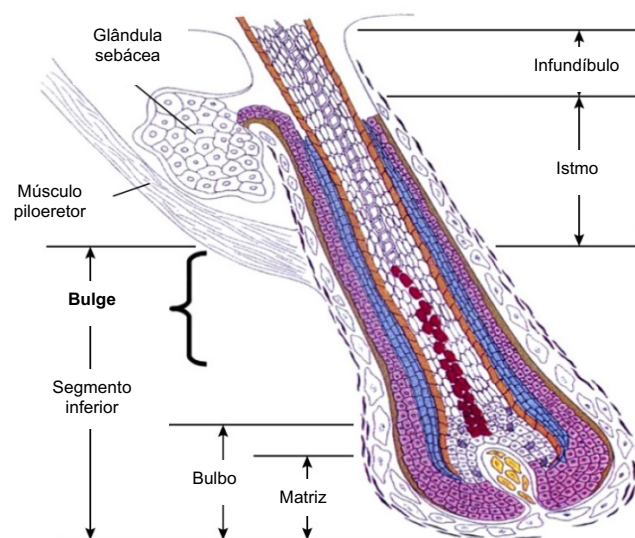


Figura 2: Esquema representativo da divisão anatômica da haste do folículo piloso – adaptado de Immune Privilege Collapse and Alopecia Development: Is Stress a Factor. *Skin Appendage Disord.* 2018;4:236–244.

A secção transversal do folículo piloso é formada por várias camadas de estruturas concêntricas, apresentando aspecto em casca de cebola. Contém a haste folicular, envolta pela bainha radicular interna, bainha radicular externa e camada de tecido conectivo.

A haste é composta pela cutícula, córtex e medula (figura 3). A cutícula é a estrutura mais externa do fio, tendo a função de camada protetora; é composta majoritariamente de beta-queratina. O córtex é a porção mais espessa do fio, formado por macrofibrilas, composta por filamentos intermediários de queratina tipos I e II, e pela matriz folicular. A matriz folicular circunda os filamentos intermediários e toda a estrutura cortical, conectando-se através de pontes dissulfeto, que conferem força e rigidez à haste folicular. A medula é formada por células vacuolizadas e forma o espaço vazio na fibra; constitui apenas pequena porcentagem da massa folicular e não está presente em todos os fios^{2,4}.

As estruturas que envolvem a haste são a bainha radicular interna, composta pela camada de *Huxley*, camada de *Henley* e camada *Companion*, seguida pela bainha radicular externa e, por fim, a camada de tecido conectivo.

Cada folículo piloso é resultado da interação entre estruturas epiteliais e mesenquimais. O epitélio é composto por todas as estruturas discriminadas acima e o mesênquima, pela papila dérmica, que é porção responsável pelo controle do ciclo folicular, determinando a duração da fase anágena, o tamanho do bulbo no fio anágeno e, conseqüente, do diâmetro da haste folicular, além conter o aparato vascular e ser sensível às sinalizações hormonais, de citocinas e de sinalização molecular, que interferem no crescimento do fio¹⁻⁴.

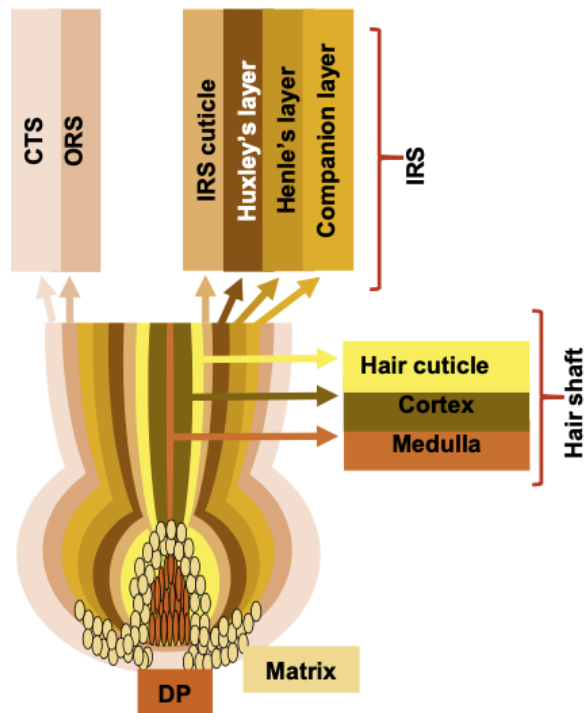


Figura 3: Esquema representativo do corte transversal do folículo piloso. Adaptado de Miteva, M. Alopecia, 1.^a ed. Missouri: Elsevier, 2019, 331 p. ISBN: 978-0-323-54825-0

CTS: camada de tecido conectivo; ORS: bainha radicular externa; IRS: bainha radicular interna; Huxley's layer: camada Huxley; Henle's layer: camada Henle; Companion layer: camada Companion; Hair shaft: haste folicular; DP: papila dérmica

FISIOLOGIA

O crescimento folicular faz-se em três fases cíclicas principais: anágena, catágena e telógena. A mais longa é a anágena, caracterizada por intensa proliferação de queratinócitos da matriz, produção e crescimento da haste folicular, com duração variando entre os indivíduos de dois a seis anos. Segue-se a fase catágena, caracterizada pelo início da interrupção da atividade mitótica e da proliferação celular, com consequente regressão progressiva de todo o segmento inferior, com duração média de duas a três semanas. É seguida pela fase telógena, conhecida como fase de repouso ou quiescência, que se caracteriza por completa interrupção de qualquer atividade celular daquela haste folicular, por período médio de três meses. Concomitante à fase telógena da

haste folicular antiga, ocorre, na região da papila dérmica na matriz, estímulo ao crescimento de nova haste, dando início a um novo ciclo folicular^{2,4}.

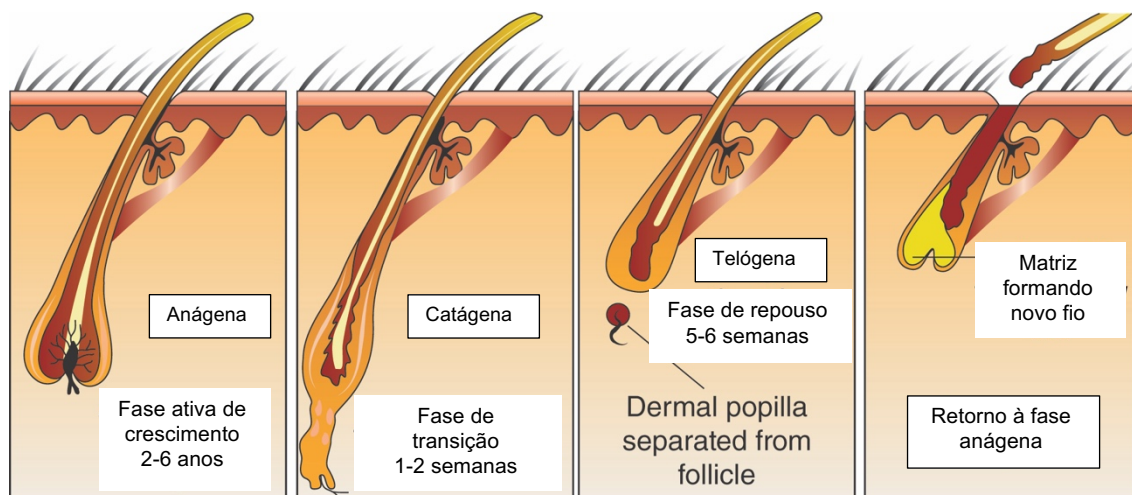


Figura 4: Esquema representativo do ciclo folicular englobando suas fases clínicas. Adaptado de <https://courses.lumenlearning.com/cuny-csi-ap-1/chapter/hair-and-nails/>

Sabe-se que o ciclo capilar é regulado através de hormônios, como os androgênicos, tireoidianos e o hormônio estimulador de melanócitos (MSH), além da interação de citocinas e de várias vias metabólicas, no entanto a função exata de cada um e a interação entre eles ainda não foi bem estabelecida⁴. Estudos recentes apontam que os fatores de maior impacto no desenvolvimento folicular e na regulação da fase anágena seriam as vias de sinalização molecular, como a via Notch, proteínas da família Wnt/beta-catenina, fator estimulador linfóide (Lef1), Sonic Hedgehog (Shh), neurotrofinas e proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs).

A via Wnt tem sido implicada em múltiplos eventos celulares em todo o organismo, incluindo a regulação da proliferação, diferenciação e destino celular. É dividida em, pelo menos, três grupos de acordo com a via de transdução utilizada: beta-catenina, *planar cell polarity* (PCP) e *Wnt/Ca²⁺*. Em relação ao ciclo capilar, estariam envolvidas na indução do ciclo, bem como no destino de

cada folículo, podendo regular tanto positiva como negativamente a depender dos sinais predominantes^{2,4,16}.

A via Shh tem atuação na embriogênese e organogênese. Nos folículos parece ter implicação na morfogênese, além da regulação do crescimento e do ciclo folicular^{2,16}.

A via de sinalização *Notch* parece ter ação na diferenciação celular, inibindo-a quando expresso em células que ainda não completaram sua diferenciação, e atuando na manutenção de melanoblastos. No entanto, em modelos animais, foi percebido que a inibição dessa via leva a formação de cistos epidérmicos foliculares aberrantes^{2,17}.

Estudos mais recentes sobre o ciclo folicular e suas particularidades vêm demonstrando cada vez mais a influência das vias descritas anteriormente no controle do ciclo^{16,28}.

A velocidade de crescimento média normal dos fios no couro cabeludo de indivíduos adultos hígidos é de meio a um centímetro por mês, de acordo com a literatura⁴ que pode sofrer influência da estação do ano, do clima, da alimentação individual, procedimentos químicos e físicos submetidos, faixa etária e, também, varia nas diferentes regiões do couro cabeludo, como os fios da região temporal que crescem numa velocidade inferior que os fios do vértice^{4,28}.

Em média, um adulto jovem hígido tem cerca de cem a cento e cinquenta mil fios no couro cabeludo, que estão em diferentes fases do ciclo capilar. Até 90% de todos os fios apresentam-se na fase anágena, menos de 3% na fase catágena e de 5-15% na fase telógena por dia^{2,3,28}. A senilidade influencia gradativamente na densidade, no volume, na textura e na coloração dos fios⁴.

O cabelo, tanto para mulheres como para homens, está implicado diretamente na autoestima, é sinal de juventude, bem-estar e confiança⁴⁻⁶. Há várias pesquisas que buscam avaliar o impacto da queda capilar na qualidade de vida geral dos indivíduos, incluindo quadros mais discretos, e há unanimidade em apresentar impacto psicossocial negativo importante. Williamson, em 2001, demonstrou através da aplicação do questionário *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) que o impacto na qualidade de vida dos pacientes com alopecia é similar àqueles com psoríase e doenças eczematosas^{5,6}.

BIOTINA

A Biotina é parte do complexo das vitaminas B hidrossolúveis, conhecida por vitamina B7 ou H. Atua como cofator essencial de enzimas carboxilases que catalisam etapas intermediárias no metabolismo dos ácidos graxos, glicose e aminoácidos, além de desempenhar papel na modificação de histonas, sinalização celular e regulação de genes⁷⁻¹⁰.

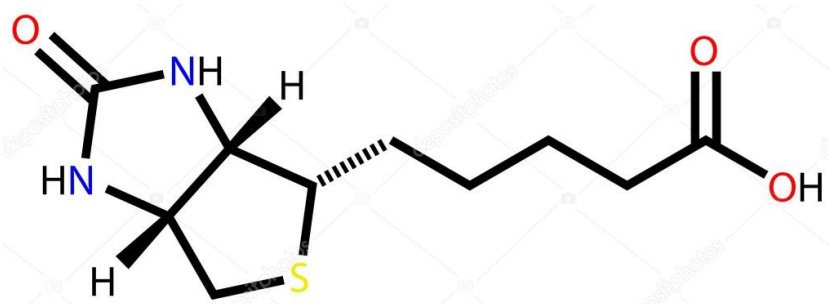


Figura 5. Estrutura química da biotina (Fonte: <https://br.depositphotos.com/13280409/stock-illustration-biotin-vitamin-h-or-b7.html>)

A necessidade diária de cada indivíduo pode ser atingida por meio da dieta, com fontes de proteína, nozes, leguminosas, cereais, e por meio da síntese pela flora bacteriana intestinal, em menor proporção^{7,8}.

Apresenta absorção intestinal satisfatória e estudos sugerem 100% de biodisponibilidade através da ingestão oral. É metabolizada no fígado e excretada pelos rins. Atualmente, recomenda-se dose diária de 30mcg por dia, com base em uma dieta ocidental, apesar de poucos estudos corroborando essa indicação^{7,8,10}. Postula-se a normalidade sérica com níveis entre 400 até 1200ng/L, enquanto a deficiência apresenta-se com níveis menores que 100ng/L e não há um valor consolidado para casos de hipervitaminose, uma vez que nunca foram descritos sinais de toxicidade.

Embora não exista um limite superior para níveis de biotina, tanto uma dieta com fontes abundantes da vitamina H como sua suplementação podem causar alterações temporárias nos resultados de alguns testes laboratoriais, principalmente os imunoenaios estreptavidina-biotina dependentes, como os para dosagem de hormônios tireoidianos, hormônios sexuais femininos e masculino, paratormônio, marcadores de necrose miocárdica, entre outros²³. Tanto o médico como o paciente devem estar cientes destas possíveis alterações e considerar suspensão prévia para a coleta de exames bioquímicos.

Hoje, os suplementos vitamínicos à base de biotina para cuidados com cabelos e unhas excedem a dose diária recomendada⁹, em alguns casos ultrapassando cem vezes esse limite^{9,23}. Em 2017, o órgão regulador americano *Food and Drug Administration (FDA)* emitiu nota de alerta sobre o uso indiscriminado de biotina, devido as possíveis alterações laboratoriais^{22-23,25}.

Apesar de rara, a deficiência pode ser congênita ou adquirida. A forma congênita é de herança autossômica recessiva, caracterizada como erro inato do metabolismo por deficiência de biotinidase. Sua investigação está inclusa no rol de doenças contempladas pela triagem neonatal. Manifesta-se logo nas

primeiras semanas de vida com alopecia, erupções eczematosas dermatite seborreica-símile, alterações no desenvolvimento do sistema nervoso central levando a crises convulsivas, hipotonia, microcefalia e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor²⁴. Ainda que mais rara do que a forma anterior, a deficiência adquirida já foi descrita em indivíduos com algum fator de risco, como em gestantes, em etilistas, naqueles em uso de alguns medicamentos como anticonvulsivantes, antibióticos e isotretinoína, naqueles submetidos a longos períodos de nutrição parenteral ou a uma dieta rica em ovos crus, que contêm avidina, proteína com alta afinidade à biotina, impedindo sua absorção^{9,10}. Até o presente momento, nunca foi relatado caso de deficiência adquirida em indivíduos que tenham alimentação balanceada, hígidos e sem fator de risco^{22,26}.

Com o avanço na pesquisa sobre suplementação de biotina em diferentes condições cutâneas e anexos, estudos têm obtido resultados promissores no tratamento de anomalias ungueais, com aumento da espessura e da resistência da lâmina, bem como aumento da velocidade de crescimento²⁹. Também, em crianças com dermatite atópica, sob suplementação na dose de 4,5mg ao dia⁸, houve melhora do prurido e da xerose cutânea. E, em crianças com a síndrome dos cabelos impenteáveis, recebendo a mesma dose de suplementação, houve melhora na qualidade dos fios²².

MINOXIDIL

O minoxidil é uma medicação originalmente desenvolvida para tratamento de hipertensão arterial sistêmica devido a seu efeito vasodilatador. Durante seu uso, como efeito secundário, foi percebido hipertricose e, desde então, iniciaram-

se estudos no âmbito da tricologia para tratamento de alopecias. Hoje, é medicação padrão ouro para tratamento de alopecia androgenética (AAG) e alopecia de padrão feminino (APF), no entanto, seu mecanismo de ação ainda não foi bem definido^{4,14}.

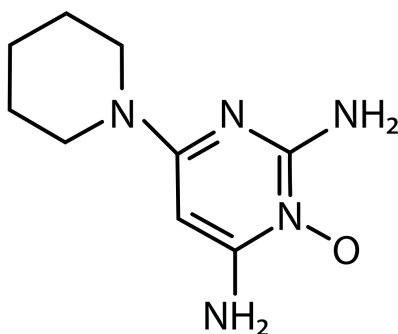


Figura 7. Estrutura química do minoxidil. (Fonte: https://en.m.wikipedia.org/wiki/File:Minoxidil_variant_formula.svg)

O minoxidil é uma pró-droga que precisa ser convertida na sua forma ativa, o sulfato de minoxidil, pela enzima sulfotransferase³⁰, presente na bainha radicular externa do folículo piloso³⁰ e nos hepatócitos, em quantidade variável entre os indivíduos e, também, entre as diferentes regiões couro cabeludo³¹.

O sulfato de minoxidil é agonista dos canais potássio sensíveis à adenosina trifosfato¹⁴, presentes, entre outros locais, na musculatura lisa periarteriolar da bainha radicular externa do folículo piloso. A ativação desses canais leva ao relaxamento da musculatura envolvida e, conseqüentemente, vasodilatação^{4,31}. Durante muitos anos, creditou-se à vasodilatação o efeito positivo do minoxidil no tratamento das alopecias. Novos estudos apontam que este processo deve ser mais complexo, envolvendo estímulo gênico, ativação ou liberação de citocinas e de vias de sinalização molecular^{14,17}. No entanto, ainda que seu mecanismo de ação não tenha sido completamente esclarecido, sabe-se que o minoxidil prolonga a fase anágena, diminui a duração da fase telógena, facilita a rápida alternância do fio da fase telógena para anágena,

além de aumentar a espessura e a densidade capilar nos pacientes com AAG. Todavia, não há estudos que avaliem o efeito no minoxidil na velocidade de crescimento dos fios.

Um estudo robusto de um grupo de pesquisadores japoneses, publicado em 2017, avaliou o couro cabeludo de pacientes masculinos com AAG, antes e após tratamento com minoxidil tópico, comparando região occipital e frontal, quanto aos genes estimulados, às citocinas e às vias de sinalização ativadas e inibidas. Concluiu que antes do tratamento, os pacientes apresentavam suprarregulação Interleucina 2 (IL-2), quinase ligada a integrina (ILK), fator de transformação do crescimento - beta (TGF-beta), Janus Kinase (JAK) e do transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT) e das vias Akt (v-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene)/PKB (protein kinase B) e inibição de IL-6, responsável pela inflamação, e das vias Notch e a Wnt¹⁷, responsáveis pela diferenciação dos queratinócitos e morfogênese do folículo piloso, diferenciação do fio e indução e manutenção do ciclo capilar respectivamente^{2,4}. Tais alterações propiciam queda capilar precoce. Após o tratamento e manutenção com minoxidil, estas alterações foram revertidas¹⁴.

A substância tópica tem raros efeitos colaterais descritos como prurido local, dermatite de contato, eritema, hipertricose facial e ressecamento do couro cabeludo^{12,14,19}.

Desde 2016, após publicações de novos estudos com doses baixas de minoxidil via oral e resultados positivos tanto no tratamento da alopecia androgenética como eflúvio telógeno crônico, houve aumento considerável de sua prescrição¹⁸, aliado à praticidade de posologia mais confortável, sem a

cosmética desagradável do produto tópico, motivo frequente da não adesão ao tratamento³².

Apesar de haver muitos estudos sobre minoxidil e biotina, a maioria deles avalia os efeitos sob situações de patologia capilar, tendo como desfecho espessura, densidade, volume dos fios, porém nenhum estudo avaliando o efeito na velocidade de crescimento capilar sob ótica da normalidade, em indivíduos hígidos. É importante ressaltar que o efeito positivo já bem documentado do minoxidil no tratamento de AAG não pode ser extrapolado para aqueles que não apresentam alopecia nem inferir que seus efeitos de prolongamento da fase anágena ou de rápida alternância da fase telógena impliquem em aumento da velocidade de crescimento dos fios²⁷.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia da suplementação com biotina 5mg ao dia, via oral, do minoxidil 5% tópico, 2 aplicações diárias, e da associação da biotina com o minoxidil, todos durante 14 dias, no aumento da velocidade de crescimento dos fios da região occipital do couro cabeludo de homens saudáveis.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a velocidade de crescimento da haste folicular na região occipital do couro cabeludo de homens saudáveis antes e após as seguintes intervenções:
 - 1.1. Aplicação individual de minoxidil 5% tópico, 2 vezes ao dia, por 14 dias.
 - 1.2. Suplementação de biotina 5 mg, dose diária, via oral, por 14 dias.
 - 1.3. Aplicação de minoxidil 5% tópico, 2 vezes ao dia, associado à suplementação de biotina 5mg/dia, via oral, por 14 dias.
2. Comparar a velocidade de crescimento da haste capilar entre os grupos utilizando minoxidil, biotina e minoxidil associado à biotina.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Desenho do estudo:

Ensaio clínico tipo *crossover*, aberto, com controle intrapaciente e randomização da ordem de intervenções.

Participantes:

Foram incluídos 10 pacientes hígidos, todos do sexo masculino, maiores de 18 anos, profissionais do serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP, amostrados por conveniência, seguindo critérios pré-estabelecidos e inclusão e exclusão.

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB – UNESP (anexo 1).

Critérios de inclusão:

- Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo 2);
- Idade acima de 18 anos de ambos os sexos;

Critérios de exclusão:

- Presença de alteração ou patologia capilar concomitante, que interfiram na velocidade de crescimento do folículo piloso;
- Estar em tratamento com minoxidil tópico ou oral;
- Estar em uso de formulações contendo biotina;
- Ter realizado tratamento com minoxidil tópico ou oral nos últimos 3 meses;
- Ter realizado tratamento com formulações contendo biotina nos últimos 3 meses;
- Apresentar hipersensibilidade ou alergia a qualquer uma das substâncias em estudo;

-
- Diagnóstico clínico atual e prévio ou evidência de qualquer condição médica que exponha o paciente a riscos aumentados ou interfira com a segurança ou eficácia do tratamento proposto;
 - Ausência ou retirada do consentimento do paciente.

Os participantes foram entrevistados e os dados coletados no serviço de dermatologia da FMB – UNESP, no período de julho de 2019 a outubro de 2019.

Intervenções:

Os participantes foram divididos virtualmente em grupos: em uso de minoxidil, em uso de biotina e em uso de ambos.

As intervenções utilizadas foram minoxidil 5% tópico (PANT®), 2 aplicações diárias; biotina (UNTRAL®) 5 miligramas (mg) ao dia, via oral, dividida em duas tomadas; e a associação de minoxidil tópico e biotina via oral. Todos os participantes foram observados por quatorze dias, seguidos de mais quatorze dias de *washout*, para, então, iniciar a intervenção subsequente conforme randomização realizada previamente. Todos os participantes efetuaram as três intervenções propostas pelo estudo. O tempo de seguimento para cada participante foi de 75 dias.

Inicialmente, foi realizada a tricotomia com lâmina de barbear de área circular com dois centímetros (cm) de diâmetro na região occipital de todos os participantes. A seguir, realizada imediatamente uma fototricoscopia da região e repetida após intervalo médio de 38 horas, tempo determinado após testes preliminares a fim de melhor distinguir fios da fase anágena e da fase telógena, sem haver sobreposição entre eles. Os participantes foram fotografados em 6

momentos distintos durante o processo de obtenção dos dados – antes e após cada intervenção.

A ordem de realização das intervenções foi randomizada em blocos e os participantes alocados sequencialmente à introdução no estudo.

Foi entregue a cada participante um frasco minoxidil 5% (PANT®) e quatro caixas de biotina 2,5mg (UNTRAL®) por comprimido, arrecadados por financiamento próprio.

O esquema do quadro de intervenções está representado por fluxograma, no anexo 3.

Desfechos:

Desfecho primário:

- Alteração na velocidade de crescimento da haste pilosa com biotina via oral, minoxidil tópico e associação deles.

Desfecho secundário:

- Alteração na densidade capilar, representado pela área ocupada por fios nas fotos tricoscópicas com biotina via oral, minoxidil tópico e a associação deles.

As fotografias foram tomadas utilizando-se um dermatoscópio Dermlite DL1® acoplado a uma câmera de 3,9 megapixels (2560 x 1536) de um smarthphone Samsung J16® (figura 8). Foi desenvolvido um aplicativo Android® para a coleta da imagem, o qual armazenava a porção central de 1280 x 768 pixels, registrando o tempo em segundos (Era Unix) da fotografia associado à

identificação do participante, permitindo a obtenção acurada do intervalo de tempo entre as imagens.

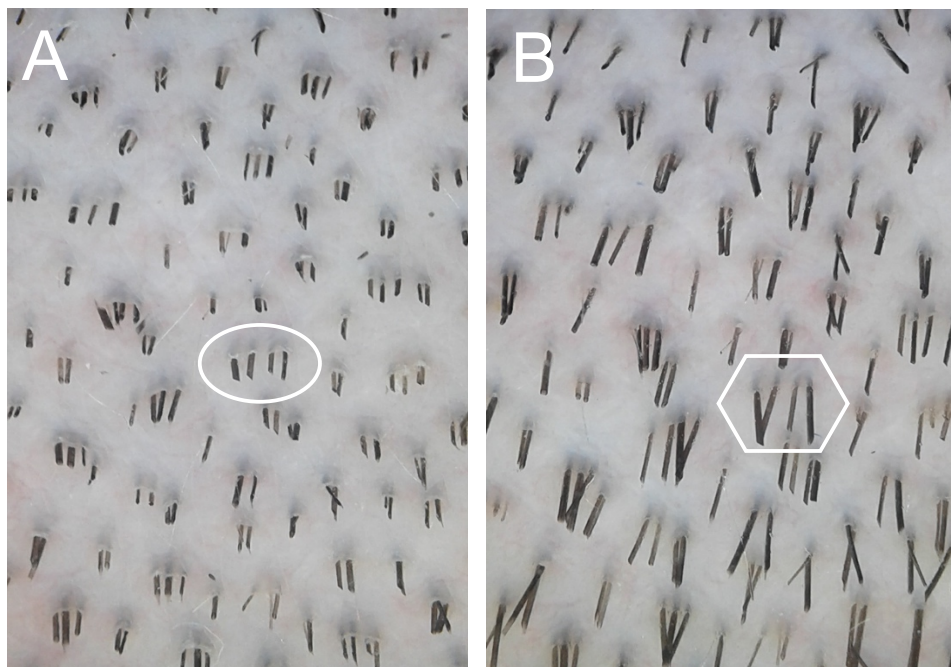


Figura 8. Imagens extraídas do estudo. **A.** Área tricotomizada pré intervenção. **B.** Mesma área registrada na fotografia A, após tempo médio de 38 horas, com identificação dos mesmos fios e diferenciando-se os fios anágenos dos telógenos.

As imagens obtidas foram avaliadas pareadamente, após identificação dos mesmos fios anágenos em ambas as imagens (figura 8), e o comprimento medido desde a emergência da haste no couro cabeludo até a extremidade distal, mensurado em pixels, através do programa computacional de análise de imagens ImageJ®. Foram mensurados 10 fios anágenos em cada imagem, identificados por terem apresentado crescimento no período, geralmente sendo grossos e pigmentados. A mensuração de 10 fios por fotografia foi determinada após testes que demonstraram uma variabilidade de apenas 3% na velocidade

de crescimento entre os fios de um mesmo indivíduo no mesmo momento, indicando boa representatividade das medidas unitárias.

Foi considerada a média da velocidade de crescimento dos 10 fios como o valor representante da velocidade de crescimento daquele participante no respectivo momento do estudo. Convertemos as medições de pixels para milímetros. A velocidade de crescimento de cada fio foi calculada como a diferença de comprimento dividida pela diferença de tempo entre as duas imagens e expressa em milímetros por semana.

Para avaliação da área ocupada por fios, as imagens foram redimensionadas para 500 x 300 pixels, submetidas a filtragem de mediana com raio de 2 pixels e filtragem de forma para identificar estruturas escuras lineares. O resultado da filtragem em 8 bits foi padronizado para uma média de valor de píxel de 125 e considerados como pixels de fios aqueles com valor acima de 132, segundo testes realizados previamente (figura 9).

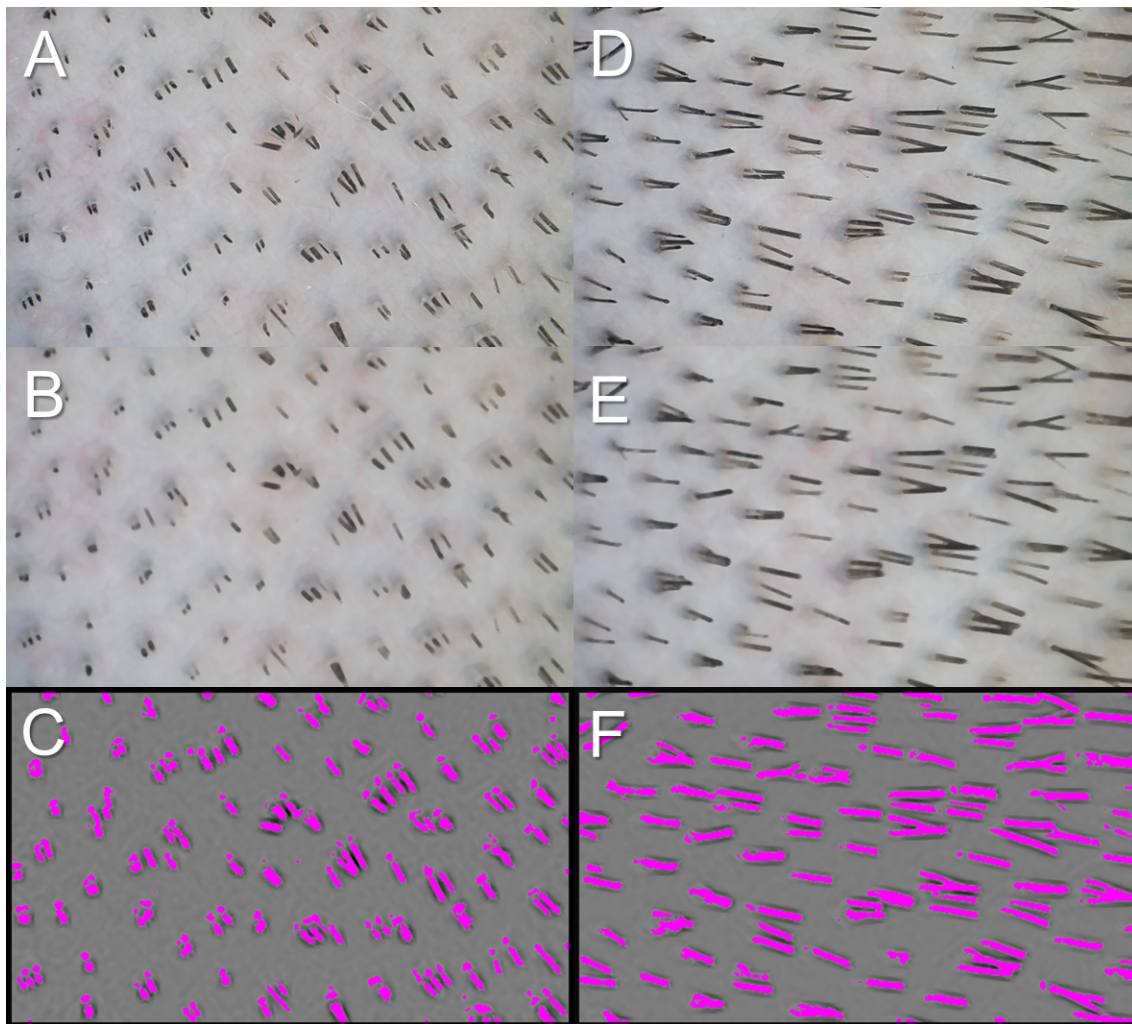


Figura 9. **A.** Fotografia obtida no estudo de área tricotomizada inicial. **B.** Fotografia com aplicação de filtro de mediana da imagem apresentada em A. **C.** Imagem representativa da segmentação dos pelos da fotografia inicial em A. **D.** Fotografia obtida no estudo após tempo médio de 38 horas de registrada a fotografia A. **E.** Aplicação de filtro de mediana da fotografia D. **F.** Imagem representativa da segmentação dos pelos da fotografia D.

Tamanho amostral:

O tamanho amostral foi calculado esperando-se obter uma diferença de velocidade de crescimento e respectivo desvio-padrão equivalentes, em uma comparação pareada entre os tratamentos, com um poder de teste de 80% e erro alfa bicaudal de 0,05. Além do estabelecimento do tamanho amostral, foi

utilizada a técnica H2H – crossover de intervenção com controle intrapaciente - para análise dos dados, o que permitiu a inclusão de um menor número total de participantes.

Randomização:

A randomização foi realizada considerando a possibilidade de seis diferentes sequências de tratamento, sendo gerados por computador sequencialmente números randômicos de 1 a 6, até uma lista final de 10 números. Após o consentimento em participar do estudo e assinatura do TCLE, a alocação do participante foi revelada sequencialmente.

O estudo foi randomizado quanto à ordem de intervenções.

Método estatístico:

As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão ou mediana e quartis após verificação de normalidade das distribuições pelo teste de Shapiro-Wilk.

Os valores de velocidade de crescimento e áreas das imagens cobertas por fios foram comparados entre os grupos através de modelos lineares mistos generalizados com distribuição gaussiana inversa e função de ligação identidade.

Consideramos significância estatística com $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os participantes foram fotografados em 6 momentos distintos durante o processo de obtenção dos dados – antes e após cada intervenção. Cada encontro consistiu na obtenção de duas fotografias por participante com intervalo de 38,4 horas entre elas, totalizando, assim, 120 fotografias. Foram mensurados 10 fios por fotografia, portanto, ao final do estudo, foram analisados 1200 fios.

A mediana de idade dos participantes foi 29,5 (primeiro quartil e terceiro quartil: 28-31,75). Nenhum participante foi excluído do estudo ou retirou consentimento.

A velocidade de crescimento média inicial foi 2,35 milímetros (mm) por semana com desvio-padrão (DP) de 0,39mm.

Os dados obtidos da velocidade de crescimento dos fios antes e após cada intervenção estão discriminados na tabela 1.

Tabela 1. Média da velocidade de crescimento dos fios antes e após cada intervenção.

Velocidade Crescimento	Intervenção	Minoxidil	Biotina	Minoxidil e biotina
	pré intervenção	2,63 (DP=0,43)	2,50 (DP=0,38)	2,36 (DP=0,36)
	pós intervenção	2,57 (DP=0,46)	2,47 (DP=0,42)	2,64 (DP=0,32)
		<i>p=0,46</i>	<i>p=0,53</i>	<i>p=0,02</i>

DP: desvio-padrão; $p < 0,05$ significância estatística. Crescimento em milímetros por semana.

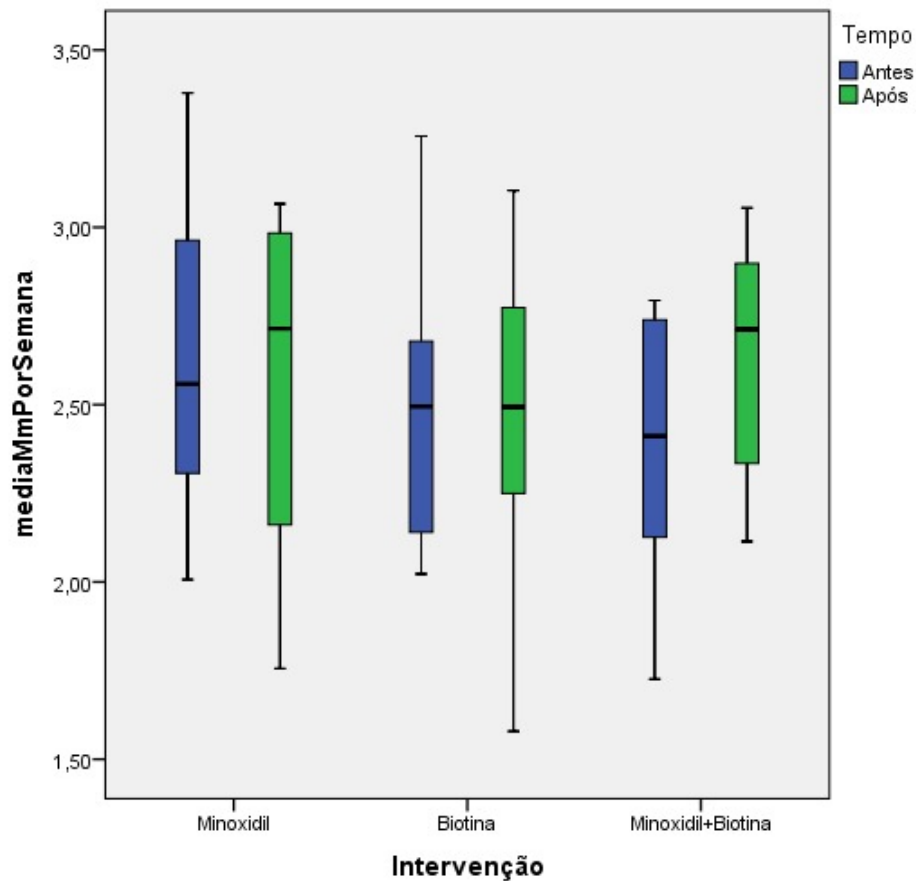


Figura 10. Gráfico de velas representativo da média da velocidade de crescimento dos fios antes e após cada intervenção.

Para verificar se houve influência entre a ordem das intervenções nas aferições subsequentes, foi avaliada a correlação entre a posição da mesma na ordem de intervenções do indivíduo e a velocidade de crescimento pré intervenção do mesmo, pelo índice de correlação de *Spearman*, e não foi obtido diferença estatisticamente significativa ($p=0,22$), ou seja, não sugere efeitos residuais.

Quanto aos dados obtidos pela análise da porcentagem de área ocupada por fios antes e após cada ciclo de intervenção estão expressos na tabela 2 abaixo. A análise estatística foi feita com base em modelo linear misto generalizado.

Tabela 2. Avaliação do aumento da densidade capilar, antes e após cada intervenção.

Área coberta por fios	Intervenção	Minoxidil	Biotina	Minoxidil e biotina
pré intervenção		2,33 (DP=0,37)	2,22 (DP=0,34)	2,13 (DP=0,73)
pós intervenção		2,3 (DP=0,59)	2,68 (DP=0,65)	2,54 (DP=0,4)
		p=0,55	p=0,28	p<0,01

p: significância estatística; DP: desvio-padrão. Crescimento em variação do percentual de área coberta por dia.

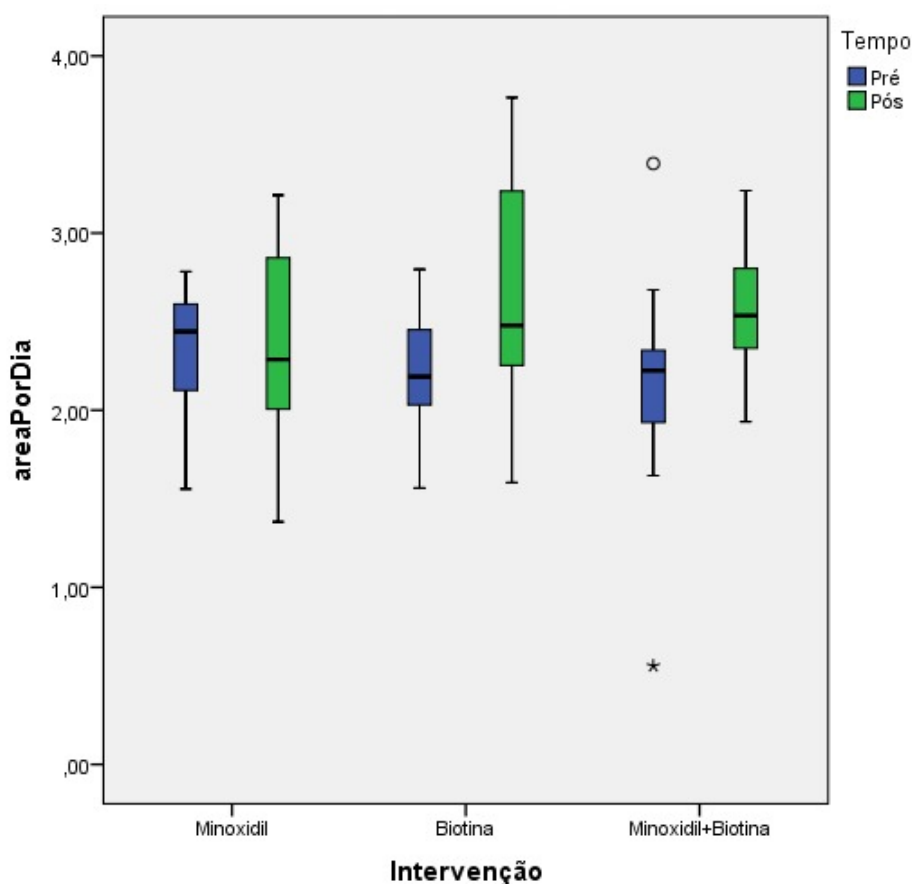


Figura 11. Gráfico de velas representativo do aumento da densidade capilar, antes e após cada intervenção.

Tanto pela avaliação fio a fio como pela área fotográfica apenas a associação das intervenções acelerou significativamente o crescimento dos pelos.

Apenas um dos participantes relatou surgimento de acne na face durante a intervenção com biotina e dermatite seborreica-*like* com o minoxidil tópico. Não foram fatores impeditivos à permanência e à continuidade do participante no estudo e, tampouco, foram realizadas intervenções adicionais frente aos efeitos adversos relatados.

DISCUSSÃO

Este estudo mostra um aumento na velocidade de crescimento dos fios de cabelo com o uso da associação de minoxidil tópico e biotina via oral em homens saudáveis, quando comparado com a velocidade de crescimento normal do indivíduo, tanto por meio de análise unitária dos fios como pela porcentagem de área ocupada por fios, o qual, no entanto, não foi observado no uso isolado destes medicamentos.

O mecanismo de ação no ciclo capilar de ambas as substâncias não é completamente elucidado. Sabemos que o minoxidil age, em pacientes com alopecia androgenética, prolongando a fase anágena, induzindo rápida alternância da fase telógena para fase anágena³³, além de contribuir para aumento de espessura e densidade capilar, através do aumento do número de mitoses, do diâmetro e de fator de crescimento vascular endotelial (*VEGF*) da papila dérmica³³. No entanto, com base na nossa revisão de literatura, não há nenhum estudo que avalie o minoxidil quando à alteração na velocidade de crescimento dos fios, parâmetro que pode estar dissociado dos eventos citados anteriormente durante o ciclo capilar. Um estudo de revisão publicado em 2020 sinaliza que o minoxidil tópico ative vias de sinalização molecular como da beta-catenina e estimule receptores de prostaglandina E2, contribuindo para crescimento contínuo e manutenção da fase anágena³³.

A biotina é cofator essencial para o catabolismo de inúmeras vias metabólicas importantes no nosso organismo^{34,35}. Isoladamente, já têm alguns estudos mostrando o benefício da sua suplementação em diversas anomalias cutâneas e ungueais^{27,29}, no entanto não há estudos que embasem sua prescrição para patologias do couro cabeludo. O uso isolado de biotina no

presente estudo não mostrou efeito na velocidade de crescimento capilar, apenas na associação com minoxidil. Dessa forma, inferimos que a biotina possa funcionar como facilitador do processo e/ou cofator em etapa importante do ciclo capilar, com potencial efeito sinérgico modulando o efeito do minoxidil ou antecipando seus efeitos sobre o crescimento capilar.

Apesar de animadores os resultados obtidos neste estudo, devemos ressaltar algumas possíveis limitações. O tamanho amostral constituído por apenas 10 participantes que, no entanto, tentamos reduzir este viés por meio do método de análise empregado, bem como controle intrapaciente, o que garantiu avaliação final de número significativo de fios. Além disso, a duração das intervenções por 14 dias nos leva ao questionamento do efeito a longo prazo do uso das medicações, se manterá os resultados positivos ou aumentará ainda mais a velocidade de crescimento ou até se haverá redução aos níveis de normalidade de cada indivíduo.

Outra limitação é a influência da sazonalidade no ciclo capilar. Sabemos que em diferentes épocas do ano a taxa de queda de cabelo pode aumentar ou diminuir, interferindo na quantidade de fios anágenos e telógenos³⁶. Para minimizar este viés em nossos resultados, avaliamos todos os participantes durante o mesmo período, época e estação do ano.

O intervalo de tempo entre as aplicações – período de *washout* – foi determinado com base em estudos de farmacocinética dos medicamentos. Em 2017 um estudo *in vitro*³⁷ evidenciou que a eliminação da biotina na dose de 5mg ao dia, dividida em duas tomadas, acontece em cerca de 16 horas. Quanto ao minoxidil, o tempo de meia vida constatado em bula é de 20 horas. Ambos os intervalos muito inferiores ao adotado no estudo de quatorze dias, garantindo

margem de segurança para a realização das intervenções subsequentes, além de termos avaliado a presença de possível efeito cumulativo nas intervenções subsequentes e não obtivemos diferença estatisticamente significativa.

Por fim, o estudo baseou-se em grupo masculino homogêneo, jovem, hígido, sem doenças do couro cabeludo, em que foi avaliada apenas uma região do couro cabeludo de forma que não podemos extrapolar os resultados para outros grupos, como mulheres, idosos e crianças, tampouco para aqueles com comorbidades, como em seguimento pós quimioterapia oncológica, ou extrapolar os resultados a longo prazo. No entanto, as observações sugerem potencial efeito em adultos, justificando a investigação abrangente.

Com este estudo conseguimos verificar efeito sinérgico da utilização do minoxidil tópico associado à biotina oral em homens saudáveis no aumento da velocidade de crescimento dos fios do couro cabeludo, nos primeiros 15 dias de uso. Mais estudos precisam ser realizados para comprovar o benefício do uso a longo prazo, bem como avaliar o uso isolado de tais medicações.

CONCLUSÃO

O uso de minoxidil 5% tópico associado à suplementação de biotina 5mg por via oral, durante 14 dias, associou-se ao aumento na velocidade de crescimento dos cabelos da região occipital do couro cabeludo de homens saudáveis, bem como da área fotográfica coberta por fios.

Novos estudos devem ajudar a responder questionamentos importantes levantados por este estudo.

REFERÊNCIAS

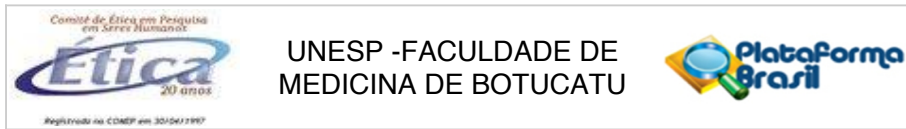
1. Headington JT. Transverse Microscopic Anatomy of the Human Scalp - A Basis for a Morphometric Approach to Disorders of the Hair Follicle. *Arch Dermatol* 1984;120:449-56.
2. Araújo R, Fernandes M, Paulo AC, Gomes A. Biology of Human Hair: Know Your Hair to Control It. *Adv Biochem Engin/Biotechnol* 2011;125: 121-43.
3. Sperling LC. Hair anatomy for the clinician. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1-17.
4. Park AM, Khan S, Rawnsley J. Hair Biology: Growth and Pigmentation. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2018;26:415–24.
5. Williamson D, Gonzalez M, Finlay AY. The effect of hair loss on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:137–9.
6. Williamson D, Gonzalez M, Finlay AY. The effect of hair loss on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:137–9.
7. Patel DP, Swink SM, Castelo-Soccio L. A Review of the Use of Biotin for Hair Loss. *Ski Appendage Disord* 2017;3:166–9.
8. Lipner SR. Rethinking biotin therapy for hair, nail, and skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:1236–8.
9. Almohanna HM, Ahmed AA, Tsatalis JP, Tosti A. The Role of Vitamins and Minerals in Hair Loss: A Review. *Dermatol Ther* 2019;9:51–70.
10. CH. Biotin monography. *Alternative Medicine Review*. 2007;12:1-8.
11. Aiempanakit K, Geater A, Limtong P, Nicoletti K. The use of topical minoxidil to accelerate nail growth: a pilot study. *Int J Dermatol* 2017;56:788–91.
12. Dhurat R, Chitallia J, May TW, Jayaraaman AM, Madhukara J, Anandan S, et al. An Open-Label Randomized Multicenter Study Assessing the Noninferiority of a Caffeine-Based Topical Liquid 0.2% versus Minoxidil 5% Solution in Male Androgenetic Alopecia. *Skin Pharmacol Physiol* 2018;30:298–305.
13. Hordinsky M, Donati A. Alopecia areata: An evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:231–46.

-
14. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: a review. *Drug Design, Development and Therapy* 2019;13:2777–86.
 15. Gupta AK, Carviel J, Abramovits W. Treating Alopecia Areata: Current Practices Versus New Directions. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:67–75.
 16. Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:136–41.
 17. Stamatias GN, Wu J, Pappas A, Mirmirani P, McCormick TS, Cooper KD, et al. An analysis of gene expression data involving examination of signaling pathways activation reveals new insights into the mechanism of action of minoxidil topical foam in men with androgenetic alopecia. *Cell Cycle* 2017;16:1578–84.
 18. Ramos PM, Sinclair RD, Kasprzak M, Miot HA. Minoxidil 1 mg Orally versus Minoxidil 5% Solution Topically for the Treatment of Female Pattern Hair Loss: A Randomized Clinical Trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:252-3.
 19. Vañó-Galván S, Camacho F. Novedades terapéuticas en tricología. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108:221–8.
 20. Tong T, Kim N, Park T. Topical Application of Oleuropein Induces Anagen Hair Growth in Telogen Mouse Skin. *PLoS ONE* 2015;10:e0129578.
 21. Neste DV, Trüeb RM. Critical study of hair growth analysis with computer-assisted methods. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:578–83.
 22. Soleymani T, Lo Sicco K, Shapiro J. The Infatuation With Biotin Supplementation: Is There Truth Behind Its Rising Popularity? A Comparative Analysis of Clinical Efficacy versus Social Popularity. *J drug Dermatol* 2017;16:496-500.
 23. Waqas B, Wu A, Yim E, Lipner RS. A survey- based study of physician practices regarding biotin supplementation. *J Dermatol Treat* 2020;25:1-2.
 24. Yang Y, Yang JY, Chen XJ. Biotinidase deficiency characterized by skin and hair findings. *J Clin Dermatol* 2020;38:477-83.
 25. Chang MJ, Lipner SR. Altmetric Analysis of Biotin in Scholarly Outputs Following the Biotin FDA Warning. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1017-18.

-
26. Rahman SHA, Salem RM, Sabry JH. Biotin deficiency in telogen effluvium: fact or fiction?. *J Clin Aesthet Dermatol* 2020;13:37–40.
 27. Perez-Sanchez AC, Burns EK, Perez VM. Safety concerns of skin, hair and nail supplements in retail stores. *Cureus* 2020;12:e9477.
 28. Loussouarn G, Lozano I, Panhard S, Collaudin C, Rawad CE, Genain R. Diversity in human hair growth, diameter, colour and shape. An in vivo study on young adults from 24 different ethnic groups observed in the five continents. *Eur J Dermatol* 2016;26:144-54.
 29. Garbers LEFM, Miola AC, Dias PCR, Miot LDB, Miot HA, Schmitt JV. Efficacy of 2.5 mg oral biotin versus 5% topical minoxidil in increasing nail growth rate. *Exp Dermatol* 2021;30:1322-23.
 30. Buhl 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. Ramos PM, Sinclair R, Miot HA, Goren A. Sulfotransferase activity in plucked hair follicles predicts response to topical minoxidil treatment in Brazilian female pattern hair loss patients. *Dermatol Ther* 2020;33:e13195.
 32. 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.
 33. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: review. *Drug Des Devel Ther* 2020;13:2777-86.
 34. DP, Swink SM, Castelo-Soccio L. A Review of the use of biotin for hair loss. *Skin Appendage Disord* 2017;3:166-9.
 35. Almohanna HM, Ahmed AA, Tsatalis JP, Tosti A. The role of vitamins and minerals in hair loss: A Review. *Dermatol Ther* 2019;9:51–70.
 36. Kunz M, Seifert B, Trüeb RM. Seasonality of hair shedding in healthy women complaining of hair loss. *Dermatology*. 2009;219:105-10.
 37. Grimsey P, Frey N, Bendig G, Zitzler J, Lorenz O, et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *Int J Pharmacokinet* 2017;2:247–56.

ANEXOS

Anexo 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, campus UNESP-Botucatu



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO DO FOLÍCULO PILOSO: COMPARAÇÃO ENTRE BIOTINA E MINOXIDIL TÓPICO.

Pesquisador: Flávia de Oliveira Valentim

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15745119.4.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.475.307

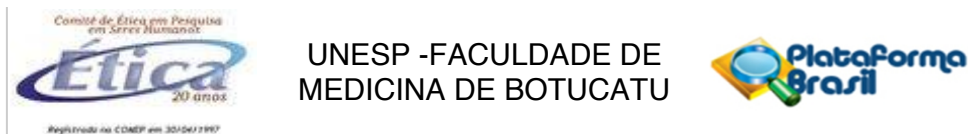
Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de mestrado proposto por Flávia de Oliveira Valentim, sob orientação do Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt, do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da FMB. O projeto propõe um estudo de intervenção/experimental para avaliar a eficácia da biotina via oral e do minoxidil tópico no aumento da velocidade de crescimento do fio do folículo piloso presente na região occipital. O estudo será composto por 10 indivíduos. No momento T0, os voluntários serão submetidos a raspagem de área do couro cabeludo e fotografados por fotografia padronizada. Repetir-se-á a fotografia individual de cada área após 30 horas da inicial. Então, após randomização, iniciarão tratamento ou com biotina via oral ou com minoxidil tópico ou a associação de ambas, por um período de 14 dias. No décimo terceiro dia de tratamento, os indivíduos serão novamente submetidos a raspagem e fotografias e após 30 horas, coincidente com o último dia de tratamento, serão fotografados a fim de comparar a taxa de crescimento nos diferentes momentos, com diferentes terapias. Os dados coletados serão avaliados estatisticamente.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia da biotina 5mg, dose diária, por 14 dias, via oral, e do minoxidil 5% tópico, com aplicação 2 vezes ao dia, por 14 dias, no aumento da velocidade de crescimento do fio do folículo piloso presente na região occipital.

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



Continuação do Parecer: 3.475.307

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como riscos, o proponente cita que não observa nenhum risco possível durante processo de estudo uma vez que já são substâncias utilizadas pela população e o intuito do trabalho é confirmar ou excluir a afirmativa de que elas atuam de forma positiva na velocidade de crescimento dos fios capilares. Contudo, deve-se considerar os riscos mínimos associados ao resguardo da identidade dos voluntários da pesquisa. Como benefício o proponente cita que o projeto contribuirá para comprovar ou descartar benefício de substâncias que já são amplamente utilizadas pela população geral, muitas vezes, inclusive, sem prescrição médica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa com metodologia adequada e tema relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE é apresentado na forma de convite e nessa nova versão contém todas as informações essenciais ao voluntário da pesquisa.

Os demais documentos foram apresentados de forma adequada.

Recomendações:

Apresentar relatório final de atividades após finalização da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 23 de JULHO de 2019, o projeto de pesquisa encontra-se APROVADO.

No entanto, ao final da execução do projeto de pesquisa, é necessário enviar o "Relatório Final de Atividades", na forma de "NOTIFICAÇÃO", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

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

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



Continuação do Parecer: 3.475.307

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1356812.pdf	03/07/2019 11:34:00		Aceito
Outros	CartaResposta.pdf	03/07/2019 11:33:13	Flávia de Oliveira Valentim	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencialcfmb.pdf	03/07/2019 11:31:30	Flávia de Oliveira Valentim	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEFlaviaValentim.pdf	03/07/2019 11:30:50	Flávia de Oliveira Valentim	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestradoFlaviaValentim.pdf	11/06/2019 11:51:54	Flávia de Oliveira Valentim	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	11/06/2019 11:46:06	Flávia de Oliveira Valentim	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	11/06/2019 11:45:17	Flávia de Oliveira Valentim	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 30 de Julho de 2019

Assinado por:

SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Anexo 2. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) - Resolução número: 466/2012

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
RESOLUÇÃO 466/2012**

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO DO FOLÍCULO PILOSO: COMPARAÇÃO ENTRE BIOTINA E MINOXIDIL TÓPICO", que será desenvolvido por mim, Flávia de Oliveira Valentim, médica residente em Dermatologia, com orientação do profissional médico e professor Juliano Vilaverde Schmitt da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Essa pesquisa visa avaliar os benefícios do minoxidil e da biotina no crescimento do cabelo, podendo trazer benefícios à população com queda de cabelo.

Você realizará três ciclos de tratamento, que durarão 14 dias cada um, na seguinte ordem: minoxidil 5% tópico, 2 vezes ao dia; após seu término, iniciará Biotina 5mg, 1 comprimido ao dia e, 14 dias após, você irá utilizar a associação destes dois tratamentos citados anteriormente. Ao final de cada tratamento, você será novamente fotografado afim de documentarmos os resultados. A utilização de minoxidil poderá causar pequenas reações alérgicas locais quando utilizado, que se resolvem com a suspensão do tratamento, e aumento do número de pelos no local de aplicação. A biotina, por sua vez, não oferece riscos ou efeitos colaterais importantes para a saúde de quem aingere.

Para que eu consiga medir o crescimento do fio, é preciso raspar uma área de 4cm² na região da parte de trás do couro cabeludo e realizar fotografias padronizadas da região para medir consecutivamente a velocidade de crescimento. Por ser uma localização posterior, a área raspada ficará escondida pelos outros fios presentes no couro cabeludo, não prejudicando sua estética. Tal procedimento será realizado com uma lâmina de barbear estéril e individual, de forma que não oferecerá nenhum risco para você durante sua avaliação.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirar-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

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 2^a a 6^a feira das 8:00 às 12.00 e das 13.30 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO em participar de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardos através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados e revistas científicas.

Botucatu, ____ / ____ / ____

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Nome: Flávia de Oliveira Valentim
Endereço: R. Rev. Francisco Lotufo, 663
Telefone: 14 98201.0505
Email: fdoliveiravalentim@gmail.com

Nome: Prof. Juliano Vilaverde Schmitt
Endereço: Rua Azaleia, 399, apartamento 114
Telefone: 14 3882.4922
Email: julivs@fmb.unesp.br

Anexo 3. Fluxograma demonstrativo das intervenções propostas, bem como da sequência de passos realizados durante o estudo, com a randomização da ordem de intervenções sendo realizada previamente ao início das atividades.

